

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7570338号
(P7570338)

(45)発行日 令和6年10月21日(2024.10.21)

(24)登録日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/30	Z N A	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13		
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z	
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15		
請求項の数 49 (全117頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2021-547877(P2021-547877)	(73)特許権者	521358671 インテグラル・モレキュラー・インコーポレイテッド アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104・フィラデルフィア・マーケット・ストリート3711・スイート900
(86)(22)出願日	令和2年2月13日(2020.2.13)	(74)代理人	110001519 弁理士法人太陽国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-521723(P2022-521723A)	(72)発明者	チェンバース、ロス アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア フィラデルフィア、マーケット ストリート、3711 スイート 900
(43)公表日	令和4年4月12日(2022.4.12)	(72)発明者	ラッカー、ジョセフ アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア フィラデルフィア、マーケット ス
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018087		最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/168059		
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		
審査請求日	令和5年2月13日(2023.2.13)		
(31)優先権主張番号	62/806,048		
(32)優先日	平成31年2月15日(2019.2.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 クローディン6抗体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

重鎖CDR1(HCDR1)、CDR2(HCDR2)、及びCDR3(HCDR3)を含む重鎖可変領域、並びに軽鎖CDR1(LCDR1)、CDR2(LCDR2)、及びCDR3(LCDR3)を含む軽鎖可変領域を含む、クローディン6に結合する抗体であって、前記抗体は、

配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号66のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3;

配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号65のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3;又は

配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号67のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3を有し、

10nM未満の親和性でクローディン6に結合する、抗体。

【請求項2】

配列番号110のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する軽鎖可変領域、及び/又は、配列番号109のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項 3】

配列番号 108 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有する軽鎖可変領域、及び / 又は、配列番号 107 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

配列番号 112 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有する軽鎖可変領域、及び / 又は、配列番号 111 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

配列番号 62 の HCDR1、配列番号 125 の HCDR2、配列番号 67 の HCDR3、配列番号 64 の LCDR1、配列番号 59 の LCDR2、及び配列番号 60 の LCDR3 を含む、請求項 1 に記載の抗体。

10

【請求項 6】

配列番号 112 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、及び配列番号 111 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする核酸分子。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の核酸分子を含む、細胞。

20

【請求項 10】

請求項 8 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体、又はそれをコードする核酸分子を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 5 又は請求項 6 に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

クローディン 6 を発現する細胞をクローディン 6 抗体と接触させることによるクローディン 6 活性の調節に使用されるクローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子であって、前記抗体が、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体である、前記クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子。

30

【請求項 14】

クローディン 6 を発現する細胞を、クローディン 6 に結合することによりクローディン 6 の機能を阻害する抗体と接触させることにより、クローディン 6 の前記機能の阻害に使用される、クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子であって、前記抗体が、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体である、前記クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子。

【請求項 15】

クローディン 6 媒介性障害を有する対象の処置に使用されるクローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子であって、前記抗体が、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体である、前記クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子。

40

【請求項 16】

前記障害が、良性又は転移がん、卵巣癌 (ovarian cancer)、卵巣癌腫 (ovarian carcinoma)、生殖癌、乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、胎盤癌、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、又は胚細胞腫瘍である、請求項 15 に記載のクローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸分子。

【請求項 17】

50

対象のがんの処置に使用されるクローディング抗体又はそれをコードする核酸分子であって、前記使用が、クローディングに特異的に結合し、CD3及び/又は4-1BBに結合する治療薬を投与することを含み、前記抗体が、請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体である、前記クローディング抗体又はそれをコードする核酸分子。

【請求項18】

薬物又は他の治療薬に連結した、請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体を含む、組成物。

【請求項19】

前記治療薬がサイトカインである、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記サイトカインがIL-2である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物が、抗体薬物コンジュゲート(ADC)である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体をコードする核酸分子を含む細胞を、前記抗体を生成する条件下で培養することを含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体を作製する方法。

【請求項23】

クローディングに結合する第1の抗原結合領域と、他の抗原に結合する第2の抗原結合領域と、を含む二重特異性抗体であって、前記クローディングに結合する第1の抗原結合領域は、重鎖CDR1(HCDR1)、CDR2(HCDR2)、及びCDR3(HCDR3)を含む重鎖可変領域、並びに軽鎖CDR1(LCDR1)、CDR2(LCDR2)、及びCDR3(LCDR3)を含む軽鎖可変領域を含む抗体を含み、前記抗体は、
配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号66のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3;

配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号65のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3;又は

配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号67のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3を有し、

前記抗体は、10nM未満の親和性でクローディングに結合する、二重特異性抗体。

【請求項24】

前記抗体が、配列番号110のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する軽鎖可変領域、及び/又は配列番号109のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項23に記載の二重特異性抗体。

【請求項25】

前記抗体が、配列番号108のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する軽鎖可変領域、及び/又は配列番号107のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項23に記載の二重特異性抗体。

【請求項26】

前記抗体が、配列番号112のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する軽鎖可変領域、及び/又は配列番号111のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項23に記載の二重特異性抗体。

【請求項27】

前記抗体が、配列番号62のHCDR1、配列番号125のHCDR2、配列番号67のHCDR3、配列番号64のLCDR1、配列番号59のLCDR2、及び配列番号60のLCDR3を含む、請求項23に記載の二重特異性抗体。

【請求項28】

10

20

30

40

50

前記抗体が、配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、及び配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 2 7 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 2 9】

前記クローディング 6 に結合する第 1 の抗原結合領域が s c F v フォーマットであり、前記他の抗原に結合する第 2 の抗原結合領域が F a b フォーマットである、請求項 2 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 0】

前記クローディング 6 に結合する第 1 の抗原結合領域が F a b フォーマットであり、前記他の抗原に結合する第 2 の抗原結合領域が s c F v フォーマットである、請求項 2 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 1】

前記第 2 の抗原結合領域が C D 3 に結合する、請求項 2 3 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 2】

前記クローディング 6 に結合する抗原結合領域が s c F v フォーマットであり、前記 C D 3 に結合する抗原結合領域が F a b フォーマットである、請求項 3 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 3】

前記クローディング 6 に結合する第 1 の抗原結合領域が F a b フォーマットであり、前記 C D 3 に結合する抗原結合領域が s c F v フォーマットである、請求項 3 1 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3 4】

請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体をコードする核酸分子。

【請求項 3 5】

請求項 3 4 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 3 6】

請求項 3 4 に記載の核酸分子を含む細胞。

【請求項 3 7】

請求項 3 5 に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 3 8】

請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、又はそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物。

【請求項 3 9】

請求項 2 3 に記載の二重特異性抗体を含む医薬組成物。

【請求項 4 0】

クローディング 6 を発現する細胞をクローディング 6 抗体と接触させることによってクローディング 6 の活性を調節するための、クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸であって、前記抗体は、請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体である、前記クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸。

【請求項 4 1】

クローディング 6 を発現する細胞を、クローディング 6 に結合することによりクローディング 6 の機能を阻害する抗体と接触させることにより、クローディング 6 の前記機能を阻害するための、クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸であって、前記抗体が請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体である、前記クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸。

【請求項 4 2】

クローディング 6 媒介性障害を有する対象の処置に使用される、クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸であって、前記抗体が請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体である、前記クローディング 6 抗体又はそれをコードする核酸。

【請求項 4 3】

前記障害が、良性又は転移がん、卵巣癌 (o v a r i a n c a n c e r)、卵巣癌腫 (

10

20

30

40

50

ovarian carcinoma)、生殖癌、乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、胎盤癌、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、又は胚細胞腫瘍である、請求項 4 2 に記載のクローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸。

【請求項 4 4】

対象のがんの処置に使用される、クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸であって、前記使用は、クローディン 6 に特異的に結合し、CD 3 及び / 又は 4 - 1 B B に結合する治療薬を投与することを含み、前記抗体は請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体である、前記クローディン 6 抗体又はそれをコードする核酸。

【請求項 4 5】

薬物又は他の治療薬に連結した請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体を含む組成物。

【請求項 4 6】

前記治療薬がサイトカインである、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記サイトカインが IL - 2 である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物が、抗体薬物コンジュゲート (ADC) である、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体を作製する方法であって、請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体をコードする核酸分子を含む細胞を、前記二重特異性抗体を産生する条件下で培養することを含む、方法。

【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、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2019 年 2 月 15 日に出版された米国仮出願第 62 / 806, 048 号に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

クローディン 6 は、がん細胞上で過剰発現する受容体である。クローディン 6 に特異的な抗体でクローディン 6 を標的とすることで、クローディン 6 発現がんに対する細胞傷害性反応の活性化を補助することができる。ゆえに、クローディン 6 に結合できる抗体及びクローディン 6 の活性を調節できる抗体が必要とされている。本開示は、これらの必要性ならびに他の必要性に応えるものである。

【発明の概要】

【0003】

一部の実施形態では、タンパク質またはそれをコードする核酸分子に結合する単離された抗体を提供する。

【0004】

一部の実施形態では、抗体を使用する方法を本明細書に提供する。

【0005】

一部の実施形態では、クローディン 6 に、10 nM 未満の親和性で、ならびにクローディン 9、クローディン 3、及び / またはクローディン 4 よりも、少なくとも 100 倍大きい EC₅₀ で結合する抗体を提供する。

【0006】

一部の実施形態では、本明細書に提供するような配列、またはその変異体を含む、それからなる、または本質的にそれからなるペプチドを提供する。

【0007】

一部の実施形態では、本明細書に提供するような配列に対して 90 ~ 99 % 同一である

10

20

30

40

50

配列、またはその変異体を含む、それからなる、または本質的にそれからなるペプチドを提供する。

【0008】

一部の実施形態では、結合残基が、T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158、またはその任意の組み合わせを含む、クローディング6（配列番号1）上のエピトープに結合する、モノクローナル抗体またはScFvなどの抗体を提供する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6（配列番号1）の残基E48、D68、P74、D76、及びR158を含むクローディング6上のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6（配列番号1）の残基T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156、及びR158を含むクローディング6上のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6上の残基N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156、及びR158を含むクローディング6のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6の残基E48、Y67、Q156、及びR158を含むクローディング6のエピトープに結合する。

10

【0009】

一部の実施形態では、クローディング6に結合する第1のV_Hペプチド及び異なる部分に結合する第2のV_Hペプチドを含む、二重特異性抗体を本明細書に提供する。

【0010】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体またはアミノ酸配列をコードする核酸分子を提供する。一部の実施形態では、核酸分子を含むベクターを提供する。一部の実施形態では、ベクターまたは核酸分子を含む細胞を本明細書に提供する。

20

【0011】

一部の実施形態では、クローディング6に、10nM未満の親和性で、ならびにクローディング9、クローディング3、及び/またはクローディング4よりも、少なくとも100倍大きいEC₅₀で結合する、抗体、またはその単離された形態を提供する。

【0012】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、抗体が、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143、もしくは145のアミノ酸配列、または前述のもののいずれかの変異体を有し、重鎖CDR2は、配列番号26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144、もしくは146のアミノ酸配列、または前述のもののいずれかの変異体を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92、もしくは97のアミノ酸配列、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

30

【0013】

一部の実施形態では、後述の態様<1>~<3>のいずれか1項に記載の抗体を提供し、抗体は、配列番号127~135に記載するような配列のいずれか1つの配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0014】

一部の実施形態では、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体を提供し、軽鎖CDR1配列は、配列番号22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93、または98のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号23、29、41、51、59、68、84、88、または99のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0015】

50

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合フラグメントを提供し、抗体、またはその抗原結合フラグメントは、(i)重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、または95のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、または102のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92、または97のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに(ii)軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93、または98を有し、軽鎖CDR2配列は、23、29、41、51、59、68、84、88、または99のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。
【0016】

10

一部の実施形態では、本明細書に提供するような配列、またはその変異体を含む、それからなる、または本質的にそれからなるペプチドを提供する。

【0017】

一部の実施形態では、残基が、T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158、またはその任意の組み合わせを含む、クローニン6上のエピトープに結合する、モノクローナル抗体またはScFvなどの抗体を提供する。

20

【0018】

一部の実施形態では、クローニン9と比較してクローニン6に優先的に結合するモノクローナル抗体またはScFvなどの抗体を提供し、抗体は、Q156を含むクローニン6上のエピトープに結合する。

【0019】

一部の実施形態では、クローニン6に結合する第1のV_Hペプチド及び異なる部分に結合する第2のV_Hペプチドを含む、二重特異性抗体を提供する。

【0020】

一部の実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の抗体またはそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物を提供する。

30

【0021】

一部の実施形態では、本明細書に提供する抗体またはアミノ酸配列をコードする核酸分子を提供する。

【0022】

一部の実施形態では、クローニン6を発現する細胞を、細胞表面上のクローニン6に結合するクローニン6抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローニン6活性を調節する方法を提供する。

【0023】

一部の実施形態では、クローニン6を発現する細胞を、クローニン6に結合することによりクローニン6の機能を阻害する抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローニン6の機能を阻害するための方法を提供する。

40

【0024】

一部の実施形態では、クローニン6媒介性障害を有する対象を処置する方法を提供し、本方法は、本明細書に提供する任意の抗体またはそれをコードする核酸分子などのクローニン6抗体を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0025】

一部の実施形態では、対象のがんを処置する方法を提供し、本方法は、クローニン6に特異的に結合し、CD3及び/または4-1BBに結合する治療薬を投与することを含

50

む。

【0026】

一部の実施形態では、対象のがんを処置する方法を提供し、本方法は、対象に、クローディング6の残基Q156に結合する抗体またはそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0027】

一部の実施形態では、本明細書に提供するような抗体ドメインを含むキメラ受容体を提供する。

【0028】

一部の実施形態では、薬物または他の治療薬に連結した、本明細書に提供するような抗体抗体ドメインを含む、組成物を提供する。

10

【0029】

一部の実施形態では、本明細書に提供するようなペプチド、例えば配列番号2~135のうちの1つまたは複数の配列を含むペプチドを含む組成物を提供する。

【0030】

一部の実施形態では、試料中のクローディング6の存在または非存在を検出する方法を提供し、本方法は、試料を、本明細書及び後述の態様のうちの先行する態様のいずれかに記載するような抗体と接触させること、及び抗体によるクローディング6抗原への結合を検出することを含み、結合の検出は、クローディング6の存在を示す、または、クローディング6への結合の検出の非存在は、クローディング6の非存在を示す。

20

【0031】

一部の実施形態では、組成物を、クローディング6を発現する細胞に送達する方法を提供し、本方法は、細胞を、本明細書に提供するような抗体と接触させることを含み、抗体は、クローディング6を発現する細胞に送達される別の分子に連結される。

【0032】

一部の実施形態では、組成物を、クローディング6を発現する細胞に接触させる方法を提供し、本方法は、細胞を、本明細書に提供するような抗体と接触させることを含み、抗体は、クローディング6を発現する細胞と接触する別の分子に連結される。

【図面の簡単な説明】

【0033】

30

【図1-1】クローディング6に結合する抗体の、例示的、非限定的な、実施形態の結合を示す。

【図1-2】クローディング6に結合する抗体の、例示的、非限定的な、実施形態の結合を示す。

【図2-1】本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【図2-2】本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【図3】本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【図4】フローサイトメトリーにより検出された、クローディング6を天然に発現するPA-1細胞へのIM136及びIM171結合を示すことを含む、本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

40

【図5】フローサイトメトリーによって検出された、クローディング6を天然に発現するPA-1細胞へのMAb結合を含む、本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【図6】ヒトHEK-293細胞で発現した5,300のヒト膜タンパク質からなる、プロテオームアレイへのMAb IM171結合を示し、IM171がクローディング6に高度に特異的であることを実証することを含む、本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【図7】クローディング6抗体IM136を発現するCAR-T細胞が、ヒトまたはマウスクローディング6を発現する細胞により活性化されることを示すことを含む、本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。クローディング6抗体を伴わないCAR-T細胞(「CAR-ネガティブT細胞」)は、クローディング6を発現する細胞により活性化されない。

50

細胞活性化は、細胞の一晩の共インキュベーション後に、CD69の発現により測定され、これは抗CD69抗体を用いたフローサイトメトリーにより検出される。

【図8】本明細書に提供するような様々な実施形態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

クローディング6を認識するMAb(モノクローナル抗体)の単離及び特徴評価を、本明細書に記載及び開示する。一部の実施形態では、クローディング6に対するMAbは、このマルチスパニング膜タンパク質をそのネイティブコンフォメーションで提示するように、ウイルス様粒子(VLP)を使用して生成された。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に結合するが、クローディング9には有意に結合しない。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に、クローディング9に結合するよりも、少なくとも、または約、10、20、30、40、50、75、100、200、または300倍大きい親和性、EC50、またはKDで結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に結合するが、クローディング3には有意に結合しない。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に、クローディング3に結合するよりも、少なくとも、または約、10、20、30、40、50、75、100、200、または300倍大きい親和性、EC50、またはKDで結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に結合するが、クローディング4には有意に結合しない。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に、クローディング4に結合するよりも、少なくとも、または約、10、20、30、40、50、75、100、200、または300倍大きい親和性、EC50、またはKDで結合する。

10

20

【0035】

一部の実施形態では、クローディング6は、以下を含むアミノ酸配列を含む：

【表1】

クローディング6 (ヒト)	配列番号1	MASAGMQILGVVLTLLGWVN GLVSCALPMWKVTAFIGNSI VVAQVWVWGLWMSCVVQSTG QMCKVYDSLALPQDLQAA RALCVIALLVALFGLLVYLA GAKCTTCVEEKDSKARLVLT SGIVFVISGVLTLLIPVCWTA HAVIRDFYNPLVAEAQKREL GASLYLGWAASGLLLLLGGGL LCCTCPSGGSQGP SHYMARY STSAPAI SRGPSEYPTKNYV
---------------	-------	--

30

【0036】

本明細書で使用する場合、「抗体」という用語は、広義で意味され、免疫グロブリンまたは抗体分子、例えばポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、例えばマウス、ヒト、ヒト化及びキメラモノクローナル抗体及び抗体フラグメント、例えばScFvまたはヘキサボディを含む(PLOS Biology | DOI: 10.1371/journal.pbio.1002344 2016年1月6日、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

40

【0037】

本明細書で使用する場合、「ヒト化抗体」、「操作抗体」、「ヒトフレームワーク適合」、及び「HFA」という用語は、ヒト起源の配列に由来する可変領域フレームワークを有する抗体を含むことを意図する。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、定常領域は、かかるヒト配列、例えば、ヒト生殖細胞系列配列、または天然に存在する(例えば、アロタイプ)または突然変異バージョンのヒト生殖細胞系列配列に由来し得る。ヒト化抗体は、ヒト配列によってコードされていないアミノ酸残基(例えば、インビトロでランダムもしくは部位特異的突然変異誘発によって、またはインビボで体細胞突然変異によって導入された突然変異)を含み得る。

50

【0038】

一般に、抗体は、特定の抗原への結合特異性を呈するタンパク質またはポリペプチドである。インタクトな抗体は、2つの同一の軽鎖及び2つの同一の重鎖から構成される、ヘテロ四量体糖タンパク質である。典型的に、各軽鎖は、1つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合する一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変動する。各重鎖及び軽鎖は、規則的間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン(V_H)を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン(V_L)を有し、他方の端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。任意の脊椎動物種の抗体軽鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、2つの明確に異なるタイプ、すなわち、カッパ及びラムダのうちの1つに割り当てることができる。免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインアミノ酸配列に応じて、5つの主要なクラス、すなわち、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMに割り当てることができる。IgA及びIgGは、アイソタイプIgA₁、IgA₂、IgG₁、IgG₂、IgG₃及びIgG₄としてさらに細分類される。

10

【0039】

「抗体フラグメント」という用語は、インタクトな抗体の一部分、一般的には、インタクトな抗体の抗原結合領域または可変領域を指す。抗体フラグメントの例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂及びFvフラグメント、ダイアボディ、一本鎖抗体分子ならば少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異的抗体が挙げられる。

20

【0040】

本明細書で使用する場合、「抗原」という用語は、直接的または間接的に抗体を生成する能力を有する任意の分子を意味する。「抗原」の定義には、タンパク質をコードする核酸が含まれる。

【0041】

本明細書で使用する場合、「特異的結合」または「免疫特異的結合」または「免疫特異的に結合する」は、所定の抗原(例えば、クローディン6)または抗原上に提示されるエピトープへの抗体結合を指す。一部の実施形態では、抗体は、 10^{-7} M以下の解離定数(K_D)で結合し、所定の抗原に、所定の抗原以外の非特異的抗原(例えば、BSA、カゼイン、または別の非特異的ポリペプチド)に結合する際のそのK_Dよりも少なくとも2倍低いK_Dで結合する。「クローディン6を認識する抗体」及び「クローディン6に特異的な抗体」という語句は、本明細書では「クローディン6に免疫特異的に結合する抗体」という用語と互換可能に使用される。本開示における参照は、クローディン6に対してなされ得る。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6に特異的であり、クローディン3、クローディン4、及び/またはクローディン9には特異的に結合しない。

30

【0042】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の超可変領域である、抗体の相補性決定領域アミノ酸配列として定義される。Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)を参照されたい。免疫グロブリンの可変部分には、3つの重鎖CDRまたはCDR領域及び3つの軽鎖CDRまたはCDR領域がある。ゆえに、本明細書で使用する場合、「CDR」は、必要に応じて、3つ全ての重鎖CDR、または3つ全ての軽鎖CDR、または全ての重鎖CDR及び全ての軽鎖CDRの両方を指す。

40

【0043】

CDRは、抗体を抗原またはエピトープに結合させるための接触残基の大部分を提供する。目的のCDRは、ドナー抗体の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列に由来することができ、天然に存在するCDRの類似体を含み、これらの類似体もそれらが由来するドナー抗体と同じ抗原結合特異性及び/または中和能力を共有または保持する。

50

【0044】

「相同体」という用語は、参照配列に対して40%～100%の配列同一性を有するタンパク質配列を意味する。2つのペプチド鎖間の同一性率(%)は、Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.)のAlignXモジュールのデフォルト設定を使用したペアワイズアラインメントによって決定できる。一部の実施形態では、抗体またはそのフラグメントは、本明細書に記載の配列に対して、少なくとも50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%の同一性を有する。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載の配列と比較して、保存的置換を有する。一部の実施形態では、置換の数は、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり得る。同一性率(%)または置換に基づいて異なるこれらの分子は、「変異体」と称することもできる。表1に示す重鎖配列及び軽鎖配列に保存的置換を有する抗体は、本開示の主題の範囲内に包含される。保存的置換は、抗体の特性に悪影響を及ぼさない限り、フレームワーク領域、または抗原結合部位に存在し得る。抗体の特性、例えば、安定性または親和性を改善するために置換を行ってよい。保存的置換は、かかる修飾が行われる分子と同様の機能的及び化学的特徴を有する分子を産生し得る。例示的なアミノ酸置換を、下の表に示す。

10

【表2】

表：例示的な保存的置換：	
元の残基	例示的な保存的置換
Ala	Val、Leu、Ile
Arg	Lys、Gln、Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser、Ala
Gln	Asn
Gly	Pro、Ala
His	Asn、Gln、Lys、Arg
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe
Leu	Ile、Val、Met、Ala、Phe
Lys	Arg、Gln、Asn
Met	Leu、Phe、Ile
Phe	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr、Ala、Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr、Phe
Tyr	Trp、Phe、Thr、Ser
Val	Ile、Met、Leu、Phe、Ala

20

30

40

【0045】

本明細書で使用する場合、「と組み合わせて」という用語は、記載された作用物質が、動物に、混合物中で一緒に、同時に単剤として、または連続して単剤として任意の順序で投与され得ることを意味する。

【0046】

ポリクローナル抗体は、抗原で免疫化した動物の血清に由来する抗体分子の不均一な集団である。モノクローナル抗体は、抗原に特異的な抗体の実質的に均一な集団を含有し、その集団は、実質的に類似したエピトープ結合部位を含有する。MAbは、当業者に公知

50

の方法によって取得され得る。例えば、Kohler and Milstein, *Nature* 256: 495-497 (1975)、米国特許第4,376,110号、Ausubel et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1987, 1992)、及び Harlow and Lane *ANTIBODIES: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory (1988)、Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993)を参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。かかる抗体は、IgG、IgM、IgE、IgA、GILD及びその任意のサブクラスを含む任意の免疫グロブリンクラスのものであり得る。mAbを産生するハイブリドーマは、インビトロ、インサイチュ、またはインビボで培養され得る。インビボまたはインサイチュで高力価のmAbが産生されることにより、これが現在好ましい産生方法とされている。

【0047】

キメラ抗体は、異なる部分が異なる動物種に由来する分子であり、例えば、マウスmAb及びヒト免疫グロブリン定常領域に由来する可変領域を有するものであり、これらは主に、適用における免疫原性を低下させ、産生における収量を増加させるために使用される。例えば、マウスmAbは、ハイブリドーマからの収量は高いが、ヒトでは免疫原性が高いため、ヒト/マウスキメラmAbが使用される。キメラ抗体及びそれらの産生方法は、当該技術分野で公知である(Cabilly et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 3273-3277 (1984)、Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855 (1984)、Boulianne et al., *Nature* 312: 643-646 (1984)、Cabilly et al., 欧州特許出願第125023号(1984年11月14日に公開)、Neuberger et al., *Nature* 314: 268-270 (1985)、Taniguchi et al., 欧州特許出願第171496号(1985年2月19日に公開)、Morrison et al., 欧州特許出願第173494号(1986年3月5日に公開)、Neuberger et al., PCT出願WO86/01533、(1986年3月13日に公開)、Kudo et al., 欧州特許出願第184187号(1986年6月11日に公開)、Morrison et al., 欧州特許出願第173494号(1986年3月5日に公開)、Sahagan et al., *J. Immunol.* 137: 1066-1074 (1986)、Robinson et al., 国際特許公開WO1987/002671(1987年5月7日公開)、Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 3439-3443 (1987)、Sun et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 214-218 (1987)、Better et al., *Science* 240: 1041-1043 (1988)、及びHarlow and Lane *Antibodies. a Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory (1988)。これらの参考文献は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0048】

抗イデオタイプ(抗Id)抗体は、抗体の抗原結合部位に一般的に関連する固有の決定因子を認識する抗体である。Id抗体は、mAbの供給源と同じ種及び遺伝子型の動物(例えば、マウス系統)を、抗Idが調製されているmAbで免疫化することによって調製することができる。免疫化された動物は、免疫化抗体のイデオタイプ決定因子に対する抗体(抗Id抗体)を産生することにより、免疫化抗体のイデオタイプ決定因子を認識する及びこれに反応することになる。例えば、米国特許第4,699,880号を参照されたく、これは参照により全体が本明細書に組み込まれる。抗Id抗体は、さらに別の

動物において免疫反応を誘導する、いわゆる抗抗 I d 抗体を産生するための「免疫原」としても使用され得る。抗抗 I d は、抗 I d を誘導した元の m A b とエピトープ的に同一であり得る。ゆえに、m A b のイデオタイプ決定基に対する抗体を使用することにより、同一の特異性の抗体を発現する他のクローンと同定することが可能である。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用する場合、「モノクローナル抗体」(m A b) という用語は、実質的に均一な抗体の集団から取得される抗体(または抗体フラグメント)を意味する。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、典型的には、単一の抗原決定基に対して指向している。「モノクローナル」という修飾語は、抗体の実質的に均一である特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要としない。例えば、マウス m A b は、Kohler et al., Nature 256: 495 - 497 (1975) のハイブリドーマ法によって作成することができる。ドナー抗体(典型的にはマウス)に由来する軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を、アクセプター抗体(典型的にはヒトなどの別の哺乳動物種)に由来する軽鎖定常領域及び重鎖定常領域に連結して含有するキメラ m A b は、米国特許第 4, 816, 567 号に開示される方法によって調製することができる。非ヒトドナー免疫グロブリン(典型的にはマウス)に由来する C D R 及び 1 つまたは複数のヒト免疫グロブリンに由来する分子の残りの免疫グロブリン由来部分を有し、任意選択で結合親和性を保つために変更されたフレームワーク支持残基を有するヒト化 m A b は、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 86: 10029 - 10032 (1989) 及び Hodgson et al., Bio/Technology, 9: 421 (1991) に開示された技術により取得することができる。

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載の抗体に加えて、ヒト化に有用な例示的なヒトフレームワーク配列は、例えば、www " dot " ncbi " dot " nlm " dot " nih " dot " gov / entr ez / query " dot " fcgi、www " dot " ncbi " dot " nih " dot " gov / igblast、www " dot " atcc " dot " org / phage / hdb " dot " html、www " dot " mrc - cpe " dot " cam " dot " ac " dot " uk / ALIGNMENTS " dot " php、" dot " www " dot " kabat database " dot " com / top " dot " html、ftp " dot " ncbi " dot " nih " dot " gov / repository / kabat、www " dot " sciquest " dot " com、www " dot " abcamm " dot " com、www " dot " antibodyresource " dot " com / onlinecomp " dot " html、www " dot " public " dot " iastate " dot " edu / " dot " about " dot " pedro / research_tools " dot " html、www " dot " whfreeman " dot " com / immunology / CH05 / kuby05 " dot " html、www " dot " hhmi " dot " org / grants / lectures / 1996 / vlab、www " dot " path " dot " cam " dot " ac " dot " uk / " dot " about " dot " mrc7 / mikeimages " dot " html、mcb " dot " harvard " dot " edu / BioLinks / Immunology " dot " html、www " dot " immunologylink " dot " com、pathbo x " dot " wustl " dot " edu / " dot " about " dot " hcenter / index " dot " html、www " dot " appliedbiosystems " dot " com、www " dot " nal " dot " usda " dot " gov / awic / pubs / antibody、www " dot " m " dot " ehime - u " dot " ac " dot " jp / " dot " about " dot " yasuhito / Elisa " dot " html、www " dot " biodesign " dot " com、www " dot " cancerresearchuk " dot " org、www " dot " biotech " dot " ufl " dot " edu、www " dot " isac - net " dot " org、baserv " dot " uci " dot " kun " dot " nl / " dot " about " dot " jraats / links1 " dot " html、www " dot " recab " dot " uni - hd " dot " de / immuno " dot " 50b

me " dot " nwu " dot " edu、www " dot " mrc - cpe " dot " cam " dot " ac " dot " uk、www " dot " ibt " dot " unam " dot " mx / vir / V _ mice " dot " html、http : / / www " dot " bioinf " dot " org " dot " uk / abs、antibody " dot " bath " dot " ac " dot " uk、www " dot " unizh " dot " ch、www " dot " cryst " dot " bbk " dot " ac " dot " uk / " dot " about " dot " ubcg07s、www " dot " nimir " dot " mrc " dot " ac " dot " uk / CC / ccaewg / ccaewg " dot " html、www " dot " path " dot " cam " dot " ac " dot " uk / " dot " about " dot " mrc7 / humanisation / TAHHP " dot " html、www " dot " ibt " dot " unam " dot " mx / vir / structure / 10stat _ aim " dot " html、www " dot " biosci " dot " missouri " dot " edu / smithgp / index " dot " html、www " dot " jerini " dot " de、imgt " dot " cines " dot " fr、及び Kabat et al. , Sequences of Proteins of Immunological Interest , U . S . Dept . Health (1987) にて開示されており、それぞれ参照により全体が本明細書に組み込まれる。本明細書で参照されるワールドワイドウェブアドレスの「ドット」は、必要に応じて「 . 」に置き換えることができる。

【 0051 】

本明細書に記載の抗体は、限定されないが、重鎖定常領域 (H_C)、重鎖可変領域 (H_V)、軽鎖可変領域 (L_V) 及び軽鎖定常領域 (L_C) のうちの少なくとも1つを含むことができ、ここでポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、そのフラグメント及び/または領域は、クローニン6の一部と結合する及び抗原を検出するために使用することができる少なくとも1つの重鎖可変領域 (H_V) または軽鎖可変領域 (L_V) を含む。抗体は、ニワトリを免疫化することによって作成されるモノクローナル抗体であることもできる。単離されたモノクローナル抗体をコードする核酸配列からの可変鎖は、PCRなどであるがこれに限定されない技術を使用することによって単離することができる。これらの技術によって単離された可変鎖は、次にヒトFcを伴うscFvベクターに配置できる。従って、抗体は、ヒトFc及び2つのscFvアームを有する抗体であることができる。抗体、例えば本明細書及び本開示全体を通して記載する抗体は、次に、ヒトまたはヒト化抗体になるように修飾することができる。ニワトリ抗体を含む、抗体を修飾する方法の例は、例えば、Riechmann L , Clark M , Waldmann H , Winter G (1988) . Reshaping human antibodies for therapy " . Nature 332 (6162) : 332 - 323、Tsurushita N , Park M , Pakabunto K , Ong K , Avdalovic A , Fu H , Jia A , Vasquez M , Kumar S . (2004)、及び " Humanization of a chicken anti - IL - 12 monoclonal antibody " Immunol Methods 295 (1 - 2) : 9 - 19、Nishibori N , Horiuchi H , Furusawa S , Matsuda H . (2006) " Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system " Mol Immunol . 43 (6) : 634 - 42に見出すことができ、このそれぞれは、参照によりその全体が組み込まれる。

【 0052 】

競合阻害によってmAb特異性及び親和性を決定するための方法は、Harlow , et al . , Antibodies : A Laboratory Manual , Cold Spring Harbor Laboratory Press , Cold Spring Harbor , N . Y . , 1988)、Colligan et al . , eds . , Current Protocols in Immunology , Greene Publishing Assoc . and Wiley Interscience , N . Y

., (1992, 1993)、及び Muller, Meth. Enzymol. 92: 589-601 (1983)に見出すことができ、これらの参考文献は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0053】

遊離またはコンジュゲート形態で、または大きなタンパク質の状況でネイティブ配列として提示された場合に小さなペプチド配列を認識して結合する小さなペプチド配列に対する抗体を産生する技術は、当該技術分野で周知である。かかる抗体には、ハイブリドーマまたは当該技術分野で公知の組み換え技術によって産生されるマウス、マウス-ヒト及びヒト-ヒト抗体が含まれる。抗体は、ニワトリ、ヤギ、ウサギ、または他の小動物においても産生することができる。

10

【0054】

本明細書で使用する場合、「抗原結合領域」という用語は、抗原（例えば、クローディング6）と相互作用する及び抗体に抗原に対するその特異性及び親和性を与えるアミノ酸残基を含有する抗体分子の部分の部分を指す。抗体領域は、抗原結合残基の適切なコンフォメーションを維持するために必要な「フレームワーク」アミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は、マウス起源のものであり得る。一部の実施形態では、抗原結合領域は、他の動物種、具体的には、げっ歯類、例えばウサギ、ラットもしくはハムスター、または鳥類、例えばニワトリに由来することができる。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体のフラグメントによって発揮され得ることが示されている。抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される結合フラグメントの例としては、Fabフラグメント、すなわち、VL、VH、CL、及びCH1ドメインを有する一価フラグメント；F(ab)₂フラグメント、すなわち、ヒンジ領域にてジスルフィド架橋（複数可）によって連結される2つのFabフラグメントを含む二価フラグメント；VH及びCH1ドメインを有するFdフラグメント；抗体の単一アームのVL及びVHドメインを有するFvフラグメント；VHドメインからなる、ドメイン抗体またはdAbフラグメント（Ward et al., 1989 Nature 341: 544-546）；ならびに単離された相補性決定領域（CDR）、特にCDR3（例えば、WO03/025019を参照されたく、その内容は参照により本明細書に組み込まれる）が挙げられる。

20

【0055】

「相補性決定領域（CDR）」という用語は、配列可変性に基づく（Wu and Kabat, J. Exp. Med. 132: 211-250, 1970）。6つのCDRがあり、3つは可変重鎖、つまりVHにあり、典型的にはH-CDR1、H-CDR2、及びH-CDR3と命名され、3つのCDRは可変軽鎖、つまりVLにあり、典型的にはL-CDR1、L-CDR2、及びL-CDR3と命名される（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991）。「超可変領域」、「HVR」、または「HV」は、Chothia及びLesk（Chothia and Lesk, Mol. Biol. 196: 901-917, 1987）により定義される構造において可変である抗体可変ドメインの領域を指す。6つのHVRがあり、3つはVH（H1、H2、H3）に、3つはVL（L1、L2、L3）にある。Chothia及びLeskは、構造的に保存されたHVを「カノニカル構造」と称している。抗原結合部位を形成する領域を記載する別の方法が、Lefranc（Lefranc et al., Developmental & Comparative Immunology 27: 55-77, 2003）により提案されており、これは免疫グロブリン及びT細胞受容体からのVドメインの比較に基づく（Lefranc et al., Developmental & Comparative Immunology 27: 55-77, 2003）。抗原結合部位は、Almagro（Almagro, Mol. Recognit. 17: 132-43, 2004）に従い、「特異性決定残基使用（SDRU）」に基づいて描写することもでき、この場合SDRUは、抗原接触到直接

30

40

50

関与する免疫グロブリンのアミノ酸残基を指す。

【0056】

さらに、Fvフラグメントの2つのドメイン、VL及びVHは、別々の遺伝子によって天然にコードされるが、それらは、VL及びVH領域が対合して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖（一本鎖Fv(scFv)として知られる）としてそれらの作成を可能にする合成リンカーにより、組み換え法を使用して接合できる。例えば、Bird et al., 1988 Science 242: 423-426、及びHuston et al., 1988 Proc. Nat. Acad. Sci. 85: 5879-5883)を参照されたい。かかる一本鎖抗体は、抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される。これらの抗体フラグメントは、当業者に公知の従来技術を使用して取得され、インタクトな抗体と同じ様式で使用することができる。

10

【0057】

本明細書で使用する場合、「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、クローディング6と特異的に結合する単離された抗体は、クローディング6以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質及び/または化学物質を実質的に含まなくてよい。単離された抗体は、無菌もしくはパイロジェンフリーである、または本明細書に記載するような注射可能な医薬品として製剤化されることもできる。

【0058】

一部の実施形態では、非ヒト抗体をコードするDNAの供給源は、ハイブリドーマとして一般に知られているハイブリッド細胞株などの、抗体を産生する細胞株を含む。

20

【0059】

「抗原」は、抗体によって結合されることができ分子または分子の一部であり、さらに、その抗原のエピトープに結合することができる抗体を産生するように動物を誘導することができる。抗原は、1つまたは複数のエピトープを有することができる。上述の特定の反応は、抗原が、他の抗原によって誘発され得る他の多数の抗体ではなく、その対応する抗体と高度に選択的な様式で反応するであろうと示すことを意味する。一部の実施形態では、抗体、抗体のフラグメント及び領域と結合する抗原は、少なくとも5つのアミノ酸を含む。一部の実施形態では、抗原は、細胞または粒子の表面上に発現されるクローディング6タンパク質である。一部の実施形態では、細胞は、インタクトな細胞である。インタクトな細胞とは、界面活性剤または他の試薬を使用して溶解または破壊されていない細胞である。細胞膜を破壊するまたは細胞膜に穴を開ける界面活性剤または他の試薬で処理された細胞は、インタクトな細胞ではない。細胞または粒子、例えば、リポ粒子の表面上に受容体を発現させることにより、受容体は、精製タンパク質が使用される場合には存在しない可能性がある配座エピトープを提示することができる。例を本明細書に提供する。一部の実施形態では、アジュバントを使用しないが、アジュバントを使用することはできる。一部の実施形態では、粒子は、免疫反応を刺激し、粒子の表面上に存在するタンパク質に対する抗体を生成するために、鳥（例えば、ニワトリ）に注射される。抗体の生成に好適な粒子は、米国特許第8,377,691号、同第7,763,258号、同第8,158,130号、ならびに米国特許出願公開第20050123563号及び同第20120195882号に記載されており、これらのそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれる。これらの刊行物及び特許は、膜貫通タンパク質（例えば、複数膜貫通タンパク質、イオンチャネル、及び同様のもの）を発現するために使用できる、リポ粒子を含む、様々な粒子の生成を記載している。

30

40

【0060】

「エピトープ」という用語は、抗体の抗原結合領域のうちの1つまたは複数にて抗体によって認識され、結合されることができ任意の分子のその部分を指すことを意味する。エピトープは通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面分類からなり、特定の三次元構造特徴ならびに特定の電荷特徴を有する。エピトープの例としては、限定されないが、を含む。

50

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用する場合、「キメラ抗体」という用語は、一価、二価または多価の免疫グロブリンを含む。一価キメラ抗体は、ジスルフィド架橋を通してキメラL鎖と会合したキメラH鎖によって形成される二量体(HL)である。二価キメラ抗体は、少なくとも1つのジスルフィド架橋を通して会合した2つのHL二量体によって形成される四量体(H₂L₂)である。多価キメラ抗体もまた、例えば、(例えば、IgM H鎖、またはμ鎖から)凝集するC_H領域を採用することによって産生することができる。一部の実施形態では、マウス及びキメラ抗体、フラグメント及び領域は、個々の免疫グロブリン重鎖(H)及び/または免疫グロブリン軽鎖(L)を含む。

【 0 0 6 2 】

同じまたは異なる可変領域結合特異性のキメラH鎖及びL鎖を有する抗体、フラグメントまたは誘導体は、公知の方法ステップに従って、例えば、以下のAusubel、以下のHarlow、及び以下のColliganに従って、個々のポリペプチド鎖の適切な会合によって調製することもできる。これらの参考文献の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。このアプローチでは、キメラH鎖(またはその誘導体)を発現する宿主を、キメラL鎖(またはその誘導体)を発現する宿主とは別に培養し、免疫グロブリン鎖を別々に回収してから会合させる。あるいは、宿主を共培養し、鎖を培養培地中で自発的に会合させ、続いて、組み立てられた免疫グロブリン、フラグメントまたは誘導体を回収することができる。

【 0 0 6 3 】

ハイブリッド細胞は、非ヒト抗体産生細胞、典型的には、天然もしくは組み換え抗原のいずれかに対して免疫化された動物の脾臓細胞、または抗原タンパク質配列のペプチドフラグメントの融合によって形成される。あるいは、非ヒト抗体産生細胞は、抗原で免疫化された動物の血液、脾臓、リンパ節または他の組織から取得されるBリンパ球であることができる。

【 0 0 6 4 】

不死化機能を提供する第2の融合パートナーは、リンパ芽球様細胞または形質細胞腫もしくは骨髄腫細胞であることができ、それ自体は抗体産生細胞ではないが悪性である。融合パートナー細胞には、ハイブリドーマSP2/0-Ag14、略称SP2/0(ATCC CRL1581)及び骨髄腫P3X63Ag8(ATCC TIB9)、またはその誘導体が含まれるがこれに限定されない。例えば、以下のAusubel、以下のHarlow、及び以下のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 6 5 】

抗体は、本明細書に提供する実施例に従って生成することができる。配列が分かれば、抗体は、公知の方法に従って生成することもできる。抗体は、ヒトIgG及び同様のものへの変換など、異なるタイプに変換することもできる。抗体をヒト抗体に変換することにより、ヒト対象は抗体を異物として同定しなくなるはずである。これにより、より効果的な反応をもたらされるだろう。非ヒトIgG抗体のヒトIgG抗体への変換は周知であり、ネイティブ配列が分かれば慣習的に行うことができる。本明細書で論じる場合、抗体は、公知の方法に従って修飾することができる。かかる方法は、例えば、Riechman L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-323、Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vasquez M, Kumar S. (2004)、及び"Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibody" Immunol Methods 295 (1-2): 9-19、Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody

10

20

30

40

50

using phage display system” Mol Immunol . 43 (6) : 634 - 42に見出すことができ、このそれぞれは、参照によりその全体が組み込まれる。

【0066】

キメラ抗体の抗原結合領域をコードするヌクレオチド配列に寄与する抗体産生細胞は、非ヒト、例えば霊長類またはヒト細胞の形質転換によっても産生され得る。例えば、抗体を産生するBリンパ球は、エプスタインバーウイルスなどのウイルスにより感染及び形質転換されて、不死の抗体産生細胞を得ることができる (Kozbor et al . , Immunol . Today 4 : 72 79 (1983)) 。あるいは、当該技術分野で周知であるように、Bリンパ球は、形質転換遺伝子または形質転換遺伝子産物を提供することによって形質転換することができる。例えば、以下のAusubel、以下のHarlow、及び以下のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0067】

細胞融合は、免疫学の分野における当業者に周知である標準的な手順によって達成される。ハイブリドーマを融合及び選択し、mAbに関してスクリーニングするための融合パートナー細胞株及び方法は、当該技術分野で周知である。例えば、以下のAusubel、以下のHarlow、及び以下のColliganを参照されたく、これらの参考文献の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0068】

抗原特異的マウスまたはキメラmAbは、抗体を分泌するハイブリドーマまたはトランスフェクター細胞をマウスの腹腔内に注射し、適切な時間の後、高力価のmAbを含有する腹水を回収し、そこからmAbを単離することによって、大量に産生することができる。非マウスハイブリドーマ (例えば、ラットまたはヒト) を用いたmAbのかかるインビボ産生に関しては、ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、照射されたまたは無胸腺ヌードマウスにおいて成長する。あるいは、抗体は、ハイブリドーマまたはトランスフェクター細胞をインビトロで培養し、細胞培養培地から、または組み換え的に、真核細胞もしくは原核細胞において、分泌されたmAbを単離することによって産生することができる。

20

【0069】

一部の実施形態では、抗体は、クローディング6に結合するMAbである。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6のエピトープのアミノ酸に結合する。エピトープは、本明細書、例えば図に提供する表に記載し、実施例に記載する。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載のタンパク質及び抗原に特異的に結合する。

30

【0070】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書に提供するような配列を含む。

【0071】

抗体の配列を修飾して、ヒトIgG抗体を得ることができる。本明細書に提供する配列の変換は、他のタイプの抗体を得るように修飾することができる。CDRを、他の抗体、タンパク質、または分子に連結して、クローディング6に結合する抗体フラグメントを作製することもできる。本明細書に提供するCDR及び抗体配列も、公知の方法に従ってヒト化するまたは完全ヒト化される。配列は、本明細書に記載するようなキメラ抗体にすることもできる。

40

【0072】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書に提供する配列またはそのフラグメントを含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に提供するような1つまたは複数のアミノ酸配列、その抗原結合フラグメント、またはそのヒトIgG変異体を含む。「そのヒトIgG変異体」は、開始抗体がヒトIgG抗体ではない場合に、ヒトIgGになるように修飾されている抗体を指す。

【0073】

本明細書に記載する場合、公知の配列を用いた抗体の産生は、慣習的であり、任意の方

50

法によって行うことができる。従って、一部の実施形態では、抗体またはそのフラグメントをコードする核酸を提供する。一部の実施形態では、核酸は、本明細書に提供する配列をコードする。抗体を修飾して、キメラ抗体またはヒト抗体にすることもできる。抗体を、注射可能な医薬組成物において使用することもできる。また本明細書に記載する場合、抗体は、単離された抗体または操作された抗体であることができる。

【0074】

一部の実施形態では、抗体、そのフラグメント、領域または誘導体の「誘導体」を提供し、本用語は、免疫グロブリンフラグメントに機能的に類似する分子種を得るための短縮型または修飾遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。修飾には、植物毒素及び細菌毒素などの細胞傷害性タンパク質をコードする遺伝子配列の追加が含まれるが、これに限定されない。修飾には、蛍光タグまたは化学発光タグなどのレポータータンパク質を含めることもできる。フラグメント及び誘導体は、任意の様式で産生することができる。

10

【0075】

フラグメントには、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂及びFvが含まれる。これらのフラグメントは、インタクトな抗体のFcフラグメントが欠けており、循環からより迅速に除去され、インタクトな抗体よりも低い非特異的組織結合を有し得る(Wahl et al., J. Nucl. Med. 24:316-325 (1983))。これらのフラグメントは、当該技術分野で周知の方法を使用して、例えば、パパイン(Fabフラグメントを産生するため)またはペプシン(F(ab')₂フラグメントを産生するため)などの酵素を用いたタンパク質分解切断によって、インタクトな抗体から産生される。

20

【0076】

本明細書に記載の抗体によって認識されるこれらの抗原結合領域及び/またはエピトープの同定は、本出願の実施形態と平行する同様の結合特性及び治療上または診断上の有用性を有する追加のモノクローナル抗体を生成するために必要な情報を提供する。

【0077】

本明細書に記載の抗体をコードする核酸配列は、本明細書に記載の可変領域の少なくとも1つをコードする、ゲノムDNAもしくはcDNA、またはRNA(例えば、mRNA)であることができる。V領域抗原結合セグメントをコードするDNAの供給源としての染色体遺伝子フラグメントの使用に対する好都合な代替法は、キメラ免疫グロブリン遺伝子の構築のためのcDNAの使用であり、これは例えば、Liu et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439 (1987))及びJ. Immunology 139:3521 (1987)によって報告されており、これらの参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。cDNAの使用には、所望のタンパク質の合成を達成するために、宿主細胞に適切な遺伝子発現エレメントが遺伝子と組み合わせられることを必要とされる。cDNA配列の使用は、cDNA配列が適切なRNAスプライシングシステムを欠く細菌または他の宿主で発現され得るという点で、ゲノム配列(イントロンを含有する)よりも有利である。

30

【0078】

例えば、クローディング6抗原を検出、これに結合、またはこれを中和することができるV領域抗原結合セグメントをコードするcDNAは、本明細書に提供するアミノ酸配列の使用に基づく公知の方法を使用して提供することができる。遺伝コードが縮重しているため、特定のアミノ酸をコードするために複数のコドンを使用することができる(Watson, et al., 以下)。遺伝コードを使用して、1つまたは複数の異なるオリゴヌクレオチドを同定することができ、そのそれぞれはアミノ酸をコードすることができ得る。特定のオリゴヌクレオチドが、実際に、実際のコード配列を構成する確率は、異常な塩基対合関係、及び抗体またはフラグメントを発現する真核細胞または原核細胞において(特定のアミノ酸をコードするために)特定のコドンが実際に使用される頻度を考慮することによって推定できる。かかる「コドン使用規則」は、Lathé, et al., J. Molec. Biol. 183:1-12 (1985)により開示されている。Lathéの「コドン使用規則」を使用することで、抗体の可変または定常領域配列をコードする

40

50

ことができる理論上の「最も可能性の高い」ヌクレオチド配列を含有する、単一のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドのセットが同定される。

【0079】

本明細書に記載の可変領域は、ヒト定常領域またはマウス定常領域を含む任意のタイプの定常領域と組み合わせることができる。抗体、フラグメント及び領域の定常(C)領域をコードするヒト遺伝子は、公知の方法によって、ヒト胎児肝臓ライブラリーに由来することができる。ヒトC領域遺伝子は、ヒト免疫グロブリンを発現及び産生するものを含む任意のヒト細胞に由来することができる。ヒトC_H領域は、ヒトH鎖の公知のクラスまたはアイソタイプのいずれか、例えば、ガンマ、μ、 δ 、 ϵ 、または α 、及びそのサブタイプ、例えばG1、G2、G3及びG4に由来することができる。H鎖アイソタイプが抗体の様々なエフェクター機能を担っているため、C_H領域の選択は、所望のエフェクター機能、例えば補体結合、または抗体依存性細胞傷害(ADCC)における活性によって導かれ得る。好ましくは、C_H領域は、ガンマ1(IgG1)、ガンマ3(IgG3)、ガンマ4(IgG4)、またはμ(IgM)に由来する。ヒトC_L領域は、ヒトL鎖アイソタイプ、カッパまたはラムダのいずれかに由来することができる。

10

【0080】

ヒト免疫グロブリンC領域をコードする遺伝子は、標準的なクローニング技術によってヒト細胞から取得できる(Sambrook, et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989)及びAusubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987-1993))。ヒトC領域遺伝子は、L鎖の2つのクラス、H鎖の5つのクラス及びそのサブクラスを表す遺伝子を含有する公知のクローンから容易に入手可能である。キメラ抗体フラグメント、例えばF(ab')₂及びFabは、適切に短縮されたキメラH鎖遺伝子を設計することによって調製できる。例えば、F(ab')₂フラグメントのH鎖部分をコードするキメラ遺伝子は、H鎖のC_{H1}ドメイン及びヒンジ領域をコードするDNA配列、それに続く翻訳停止コドンを含んで、短縮型分子を得るだろう。

20

【0081】

一般的に、本明細書に記載のマウス、ヒトまたはマウス及びキメラ抗体、抗体のフラグメント及び領域は、クローニン6抗原特異的抗体のH鎖抗原結合領域及びL鎖抗原結合領域をコードするDNAセグメントをクローニングし、これらのDNAセグメントを、それぞれ、C_H及びC_L領域をコードするDNAセグメントに接合して、マウス、ヒト、またはキメラの免疫グロブリンコード遺伝子を産生することによって産生される。

30

【0082】

ゆえに、一部の実施形態では、ヒトC領域の少なくとも一部をコードする第2のDNAセグメントに連結した、接合(J)セグメントを有する機能的に再配列されたV領域などの非ヒト起源の少なくとも抗原結合領域をコードする第1のDNAセグメントを含む融合キメラ遺伝子が作製される。

【0083】

それゆえ、抗体V及びC領域をコードするcDNA、本明細書に記載の実施形態のいくつかに従うキメラ抗体を産生する方法は、いくつかのステップを伴い、それを下に例示する：1. 抗クローニン6抗原抗体を産生する細胞株から、及び重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を補充する任意選択の追加の抗体からの、メッセンジャーRNA(mRNA)の単離；クローニング及びそれからのcDNA産生、2. L鎖遺伝子及びH鎖遺伝子の適切なV及び/またはC領域遺伝子セグメントを：(i)適切なプローブを用いて同定する、(ii)配列決定する、及び(iii)キメラ抗体のための別の抗体からのCまたはV遺伝子セグメントと適合させることができる、精製mRNAからの完全長cDNAライブラリーの調製、3. 上記のように、クローン化した特定のV領域遺伝子セグメントをクローン化されたC領域遺伝子に連結することによる完全なH鎖コード配列またはL鎖コード配列

40

50

の構築、4. 原核細胞及び真核細胞を含む、選択された宿主においてL鎖及びH鎖を発現及び産生して、マウス-マウス、ヒト-マウス、ヒト-ヒトまたはヒトマウス抗体を提供する。

【0084】

全ての免疫グロブリンH鎖遺伝子及びL鎖遺伝子ならびにそれらのコードされたmRNAに共通する特徴の1つは、J領域である。H鎖J領域及びL鎖J領域は、異なる配列を有するが、各群間で、特にC領域付近で、高度な(80%超の)配列相同性が存在する。この相同性は、本方法において活用され、H鎖J領域及びL鎖J領域のコンセンサス配列を使用して、V領域セグメントのヒトC領域セグメントへのその後の連結に有用な制限部位をJ領域に導入するためのプライマーとして使用するためのオリゴヌクレオチドを設計

10

【0085】

ヒト細胞から調製されたC領域cDNAベクターを、部位特異的突然変異誘発によって修飾して、ヒト配列の類似の位置に制限部位を配置することができる。例えば、完全なヒトカッパ鎖C(C_k)領域及び完全なヒトガンマ-1C領域(C-1)をクローンできる。この場合、C領域ベクターの供給源としてゲノムC領域クローンに基づく代替方法では、介在する配列を除去するために必要な酵素が存在しない細菌系でこれらの遺伝子を発現させることはできないだろう。クローン化されたV領域セグメントを切り出し、L鎖C領域ベクターまたはH鎖C領域ベクターにライゲーションする。あるいは、ヒトC-1領域を、終止コドンを導入することによって修飾することができ、それにより、Fab分子のH鎖部分をコードする遺伝子配列が生成される。連結されたV領域及びC領域を有するコード配列は、次に、適切な宿主、原核生物または真核生物における発現のために適切な発現ビヒクルに移される。

20

【0086】

2つのコードDNA配列は、連結が、トリプレットリーディングフレームの変更または中断を伴わずに継続的に翻訳可能な配列をもたらす場合に、「作動可能に連結している」と言われる。連結が、その遺伝子発現エレメントの適切な機能をもたらし、コード配列の発現をもたらす場合、DNAコード配列は、遺伝子発現エレメントに作動可能に連結されている。

【0087】

発現ビヒクルには、プラスミドまたは他のベクターが含まれる。これらの中で好ましいのは、適切な付着末端を有する任意のV_HまたはV_L鎖配列を容易に挿入できるように操作された適切な制限部位を有する機能的に完全なヒトC_HまたはC_L鎖配列を持つビヒクルである。ゆえに、ヒトC_HまたはC_L鎖配列を含有するビヒクルは、任意の適切な宿主における任意の所望の完全なH鎖またはL鎖の発現のための中間体として機能する。

30

【0088】

キメラ抗体、例えばマウス-ヒトまたはヒト-ヒトは、典型的には、構築物で使用されるマウスH鎖V領域及びL鎖V領域の本来の染色体遺伝子プロモーターによって駆動される遺伝子から合成され得、スプライシングは、通常、マウスJ領域のスプライスドナー部位及びヒトC領域に先行するスプライスアクセプター部位間で、ならびにヒトC領域内で発生するスプライス領域でも生じ、ポリアデニル化及び転写終止は、ヒトコード領域の下流にあるネイティブ染色体部位で生じる。

40

【0089】

本明細書で使用する場合及び別段の指定がない限り、「約」という用語は、それが修飾する値の±5%を意味することを意図する。ゆえに、約100は、95~105を意味する。

【0090】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、抗原の存在を検出するために使用される。本抗体は、抗原の存在を検出するための任意のデバイスまたは方法で使用することができる。

50

【 0 0 9 1 】

抗体に言及する「精製された」という用語は、その天然環境において分子と会合する他の物質を実質的に含まない抗体を指す。例えば、精製されたタンパク質は、それが由来する細胞または組織からの細胞物質または他のタンパク質を実質的に含まない。本用語は、単離されたタンパク質が、分析するのに十分に純粋である、または少なくとも70%～80% (w/w) 純粋、少なくとも80%～90% (w/w) 純粋、90～95% 純粋、及び、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100% (w/w) 純粋である調製物を指す。一部の実施形態では、抗体は、精製されている。

【 0 0 9 2 】

「特異的結合」、「特異的に結合する」、及び同様の用語は、2つ以上の分子が、生理学的またはアッセイ条件下で測定可能であり、選択的である複合体を形成することを意味する。抗体または抗原結合タンパク質または他の分子は、適切に選択された条件下で、かかる結合が実質的に阻害されない一方で同時に非特異的結合が阻害される場合、タンパク質、抗原、またはエピトープに「特異的に結合する」と言われる。特異的結合は、高い親和性を特徴とし、化合物、タンパク質、エピトープ、または抗原に対して選択的である。非特異的結合は、通常、低い親和性を有する。例えば、IgG抗体における結合は、一般的に、少なくとも約 10^{-7} M以上、例えば少なくとも約 10^{-8} M以上、または少なくとも約 10^{-9} M以上、または少なくとも約 10^{-10} M以上、または少なくとも約 10^{-11} M以上、または少なくとも約 10^{-12} M以上の親和性を特徴とする。本用語は、例えば、抗原結合ドメインが、多数の抗原が持たない特定のエピトープに特異的である場合にも適用可能であり、その場合、抗原結合ドメインを持つ抗体または抗原結合タンパク質は、一般的に他の抗原と結合しないだろう。一部の実施形態では、捕捉試薬は、その結合パートナー（例えば、抗原）に対して 10^{-9} M、 10^{-10} M、または 10^{-11} M以下のK_dを有する。一部の実施形態では、捕捉試薬は、その結合パートナーに対して 10^9 M⁻¹以上のK_aを有する。

【 0 0 9 3 】

インタクトな抗体は、免疫グロブリンとしても知られ、典型的には、それぞれおよそ25 kDaの2本の軽(L)鎖、及びそれぞれおよそ50 kDaの2本の重(H)鎖から構成される四量体グリコシル化タンパク質である。抗体には、ラムダ及びカッパと呼ばれる2種類の軽鎖が存在する。重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは、5つの主要なクラス：A、D、E、G、及びMに割り当てられ、これらのうちのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2にさらに分けられ得る。各軽鎖は、N末端可変(V)ドメイン(VL)及び定常(C)ドメイン(CL)から構成される。各重鎖は、N末端Vドメイン(VH)、3つまたは4つのCドメイン(CH)、及びヒンジ領域から構成される。VHに最も近接するCHドメインは、CH1と命名される。VH及びVLドメインは、フレームワーク領域(FR1、FR2、FR3、及びFR4)と呼ばれる比較的保存された配列の4つの領域からなり、これらは超可変配列の3つの領域(相補性決定領域、CDR)の足場を形成する。CDRは、抗体または抗原結合タンパク質と抗原との特異的相互作用を担う残基の大半を含有する。CDRは、CDR1、CDR2、及びCDR3と称される。従って、重鎖上のCDR構成要素は、H1、H2、及びH3と称され、一方で軽鎖上のCDR構成要素は、L1、L2、及びL3と称される。CDR3は、抗体または抗原結合タンパク質結合部位内の分子多様性の最大の供給源である。例えば、H3は、2アミノ酸残基ほどの長さでも、26アミノ酸を超える長さでもよい。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元構成は、当該技術分野で周知である。抗体構造の概説については、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Eds. Harlow et al., 1988を参照されたい。当業者は、各サブユニット構造、例えば、CH、VH、CL、VL、CDR、及び/またはFR構造が、活性フラグメントを含むことを認識するだろう。例えば、活性フラグメントは、抗原と結合するVH、VL、またはCDRサブユニ

10

20

30

40

50

ットの部分、すなわち、抗原結合フラグメント、あるいはFc受容体及び/または補体に結合する及び/またはこれを活性化するCHサブユニットの部分からなり得る。

【0094】

本明細書に記載のフラグメントに加えて、本明細書で使用する「抗原特異的抗体」という用語内に包含される結合フラグメントの非限定例としては、(i) Fabフラグメント、すなわち、VL、VH、CL、及びCH1ドメインからなる一価フラグメント、(ii) F(ab')₂フラグメント、すなわち、ヒンジ領域にてジスルフィド架橋によって連結される2つのFabフラグメントを含む二価フラグメント、(iii) VH及びCH1ドメインからなるFdフラグメント、(iv) 抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなるFvフラグメント、(v) VHドメインからなる、dAbフラグメント、ならびに (vi) 単離されたCDRが挙げられる。さらに、Fvフラグメントの2つのドメインであるVL及びVHは、別々の遺伝子によってコードされるが、それらを、合成リンカーによって組み換式的に接合して、そのVL及びVHドメインが対合して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖(一本鎖Fv(scFv))として知られる)を作製し得る。最も一般的に使用されるリンカーは、15残基(Gly4Ser)₃ペプチドであるが、他のリンカーも当該技術分野で公知である。一本鎖抗体は、「抗体または抗原結合タンパク質」、または抗体の「抗原結合フラグメント」という用語内に包含されることも意図する。抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、抗原結合フラグメント、Fcフラグメント、一本鎖抗体、またはその任意の誘導体でもあり得る。

【0095】

これらの抗体は、当業者に公知の従来及び本明細書に記載の技術を使用して取得することができ、フラグメントは、インタクトな抗体と同じ様式で使用される。抗体多様性は、可変ドメイン及び様々な体細胞事象をコードする複数の生殖細胞系遺伝子によって作製される。体細胞事象には、完全なVHドメイン作成するための多様性(D)及び接合(J)遺伝子セグメントを用いた可変遺伝子セグメントの組み換え、ならびに完全なVLドメインを作成するための可変及び接合遺伝子セグメントの組み換えを含む。組み換えプロセス自体は不正確であり、V(D)J接合部でのアミノ酸の喪失または追加をもたらす。これらの多様性機構は、抗原曝露の前に発生中のB細胞で生じる。抗原刺激後、B細胞において発現した抗体遺伝子は、体細胞突然変異を起こす。生殖細胞系列遺伝子セグメントの推定数、これらのセグメントのランダムな組み換え、及びランダムなVH-VL対合に基づいて、最大で 1.6×10^7 の異なる抗体が産生され得る(Fundamental Immunology, 3rd ed. (1993), ed. Paul, Raven Press, New York, N.Y.)。抗体多様性(例えば体細胞突然変異)に寄与する他のプロセスを考慮に入れると、 1×10^{10} 以上の異なる抗体が生成され得ると考えられる(Immunoglobulin Genes, 2nd ed. (1995), eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, Calif.)。抗体多様性の生成には多くのプロセスが関与しているため、同じ抗原特異性を有する独立して誘導されたモノクローナル抗体が同一のアミノ酸配列を持つ可能性は低い。

【0096】

本明細書に記載の抗原、エピトープ、または他の分子と特異的に相互作用することができる抗体または抗原結合タンパク質分子は、当業者に周知の方法によって産生され得る。例えば、モノクローナル抗体は、公知の方法に従ってハイブリドーマを生成することによって産生することができる。次に、この様式で形成されたハイブリドーマを、標準的な方法、例えば酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)及びバイオセンサー分析を使用してスクリーニングして、目的の分子または化合物と特異的に相互作用する抗体を産生する1つまたは複数のハイブリドーマを同定することができる。

【0097】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマを調製する代わりに、ポリペプチドに対するモノクローナル抗体を、本明細書に記載のポリペプチドで組み換えコンビナトリアル免疫グ

ロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることによって同定及び単離し、それによってポリペプチドに結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離し得る。ファージディスプレイライブラリーを生成及びスクリーニングするための技術及び市販のキットは、当業者に周知である。加えて、抗体または抗原結合タンパク質ディスプレイライブラリーの生成及びスクリーニングにおける使用に特に適した方法及び試薬の例は、文献に見出すことができる。ゆえに、本明細書に記載のエピトープは、治療上で、診断上で、または研究ツールとして使用できる他の抗体をスクリーニングするために使用することができる。

【0098】

抗体を含む投与、組成物、及びキット

10

【0099】

一方で、単離された抗体は、クローディングタンパク質、または本明細書に記載の他のタンパク質上のエピトープと結合し、インビトロ及び/またはインビボでのクローディング阻害または治療活性を表し、クローディング機能を阻害することができる抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト及び動物におけるクローディング関連状態を処置または予防するための治療剤及び予防剤の両方として好適である。これらの状態には、とりわけ、良性及び転移形態のがん、例えば、卵巣癌（ovarian cancer）（例えば、卵巣癌腫（ovarian carcinoma））、生殖癌（乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、及び胎盤癌）、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、及び胚細胞腫瘍が含まれるが、これに限定されない。

20

【0100】

一部の実施形態では、本方法は、治療有効量または予防有効量の明細書に記載の1つもしくは複数のモノクローナル抗体または抗体の抗原結合フラグメントを、感受性である対象またはクローディングが観察された病状を引き起こしていることが知られている状態を呈するものに投与することを含む。Fab及びF(ab')₂フラグメントを含むがこれに限定されない、任意の活性型の抗体を投与することができる。

【0101】

本明細書で使用する場合、クローディング関連病状は、クローディング受容体の機能または異常な機能によって引き起こされる状態を指す。これらの状態には、良性及び転移形態のがん、例えば、卵巣癌（例えば、卵巣癌腫）、生殖癌（乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、及び胎盤癌）、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、及び胚細胞腫瘍、ならびに同様のものが含まれるが、これに限定されない。

30

【0102】

一部の実施形態では、使用される抗体は、レシピエント種と適合性があり、MAbに対する免疫反応が許容できないほど短い循環半減期をもたらさない、または対象においてMAbに対する免疫反応を誘導しない。一部の実施形態では、投与されたMAbは、対象のFc受容体への結合及び抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）機構の活性化などのいくつかの二次機能を呈する。

40

【0103】

個体の処置は、治療有効量の明細書に記載の抗体の投与を含み得る。抗体は、下に説明するようなキットにおいて提供することができる。抗体は、単独で、または別の治療剤、鎮痛剤、もしくは診断剤と混和して使用または投与することができる。患者に、クローディングに結合することができる抗体もしくはそのフラグメント、またはレシピエント患者の病状をクローディングから保護することができる抗体を提供する際に、投与される作用物質の投与量は、患者の年齢、体重、身長、性別、全身健康状態、既往歴などの因子に応じて変動するだろう。

【0104】

好適なビヒクル及びそれらの製剤化ならびに包装は、例えば、Remington: T

50

he Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2005) Chapters 40 and 41)に記載されている。作用の持続時間を制御するために、追加の医薬的方法を採用してよい。徐放性調製物は、化合物を錯化または吸収するためのポリマーの使用を通して達成され得る。徐放性調製物によって作用の持続時間を制御するための別の可能な方法は、ポリエステル、ポリアミノ酸、ヒドロゲル、ポリ(乳酸)またはエチレン酢酸ビニルコポリマーなどのポリマー材料の粒子に化合物を組み込むことである。あるいは、これらの作用物質をポリマー粒子に組み込む代わりに、これらの材料を、例えば、界面重合で、調製されたマイクロカプセル、例えば、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン - マイクロカプセル及びポリ(メチルメタシレート) - マイクロカプセルにそれぞれ、またはコロイド状薬物送達系、例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセルに、またはマクロエマルジョンに封入することが可能である。

10

【0105】

一般に、全身用量の抗体を投与する場合、約1 ng/kg ~ 100 ng/kg、100 ng/kg ~ 500 ng/kg、500 ng/kg ~ 1 µg/kg、1 µg/kg ~ 100 µg/kg、100 µg/kg ~ 500 µg/kg、500 µg/kg ~ 1 mg/kg、1 mg/kg ~ 50 mg/kg、50 mg/kg ~ 100 mg/kg、100 mg/kg ~ 500 mg/kg (レシピエントの体重)の範囲である抗体の投与量をレシピエントに提供することが望ましいが、より低いまたはより高い投与量を投与してもよい。約1.0 mg/kgという低い投与量でも、いくらかの有効性が期待され得る。好ましくは、約5 mg/kgが、許容可能な投与量であるが、最大で約50 mg/kgまでの投与量レベルも、特に治療用途に好ましい。あるいは、1 µg ~ 100 µg、1 mg ~ 100 mg、または1 gm ~ 100 gmの範囲の量など、患者の体重に基づかない特定量の抗体の投与を与えてよい。例えば、部位特異的投与は、関節腔内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、体腔内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、子宮頸部内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹膜内、肋膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、脊髄内、滑膜内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病変内、膻、直腸、バツカル、舌下、鼻腔内、または経皮的手段などの身体の区画または腔への投与であり得る。

20

【0106】

本明細書に記載の抗体組成物は、非経口(皮下、筋肉内または静脈内)または任意の他の投与用の、特に液体溶液または懸濁液の形態での使用のために調製することができる。製剤は、注射可能製剤に好適であることもできる。一部の実施形態では、注射可能製剤は、無菌である。一部の実施形態では、注射可能製剤は、パイロジェンフリーである。一部の実施形態では、製剤は、本明細書に記載の抗原以外の他の抗原に結合する他の抗体を含まない。

30

【0107】

クローディン6活性に関連する状態を処置することができる、またはクローディン6関連病状を処置するために使用できる抗体は、クローディン6関連症状または病状における軽減、解消、または改善に影響を与えるのに十分な量で対象に提供されることが意図される。かかる病状には、対象における、良性または転移がん、例えば、卵巣癌(例えば、卵巣癌腫)、生殖癌(乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、または胎盤癌)、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、または胚細胞腫瘍が含まれる。

40

【0108】

量は、作用物質の投与量、投与経路、及び投薬スケジュールが、症状の軽減のような反応に影響するのに十分である場合、症状の軽減に「影響を与える」のに十分であるまたは「治療有効量」と言われる。抗体投与に対する反応は、組織試料の撮像技術によってまたはエクスピボ分析によって、対象の影響を受けた組織、器官、または細胞の分析によって測定することができる。作用物質は、その存在がレシピエント患者の生理学において検出

50

可能な変化をもたらす場合に、生理学的に有意である。一部の実施形態では、量は、それを使用して、良性及び転移形態のがん、例えば、卵巣癌（例えば、卵巣癌腫）、生殖癌（乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、及び胎盤癌）、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、及び胚細胞腫瘍を、例えば、限定されないが、クローディン6機能の調節、タイトジャンクション完全性のクローディン6を介した制御、及び同様のものにより、処置、改善または予防することができる量である場合に、治療有効量である。一部の実施形態では、抗体または治療薬は、他のクローディンタンパク質、例えば限定されないが、クローディン9、クローディン3及び/またはクローディン4に結合しない。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6に特異的である。

10

【0109】

抗体を、公知の方法に従って製剤化して、医薬的に有用な組成物を調製することができ、それにより、これらの材料またはそれらの機能性誘導体は、医薬的に許容可能な担体ビヒクルと混和して組み合わせられる。処置は、単回用量スケジュール、または複数回用量スケジュールにて与えてよく、複数回用量スケジュールの場合、処置の初回コースは1~10回の別々の用量であり、続いて、反応を維持及びまたは強化するために必要な後続の時間間隔で他の用量を、例えば、2回目の用量に関しては1~4か月、及び必要に応じて、数か月後に後続の投与（複数可）を与える。好適な処置スケジュールの例には、(i)0、1か月及び6か月、(ii)0、7日及び1か月、(iii)0及び1か月、(iv)0及び6か月、または疾患症状を軽減する、または疾患の重症度を軽減することが期待される望ましい反応を惹起するのに十分な他のスケジュールが挙げられる。

20

【0110】

本明細書に記載の実施形態を実施するために有用なキットも提供する。本キットは、上記の抗体を含有する、またはそれに関連してパッケージ化された第1の容器を含む。キットは、実施形態を実施するために必要または好都合な溶液を含有するまたはそれに関連してパッケージ化された別の容器も含み得る。容器は、ガラス、プラスチック、またはホイルで作成でき、バイアル、ボトル、ポーチ、チューブ、バッグなどであることができる。キットは、書面による情報、例えば実施形態を実施するための手順、または分析情報、例えば第1の容器手段に含有される試薬の量を含有することもできる。容器は、書面による情報とともに、別の容器装置、例えば、箱またはバッグの中にあり得る。

30

【0111】

本明細書に提供するさらに別の態様は、生物学的試料中のクローディン6タンパク質を検出するためのキットである。キットは、クローディン6タンパク質のエピトープと結合する1つまたは複数の抗体を保持する容器、及びクローディン6タンパク質に結合して免疫学的複合体を形成し、免疫学的複合体の存在または非存在が、試料中のクローディン6タンパク質の存在または非存在と相関する、免疫学的複合体の形成を検出する目的で抗体を使用するための説明書を含有する。容器の例としては、複数の試料中のクローディン6タンパク質の同時検出を可能にするマルチウェルプレートが挙げられる。

【0112】

一部の実施形態では、クローディン6タンパク質に結合する抗体を提供する。一部の実施形態では、結合残基が、T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158、またはその任意の組み合わせを含む、クローディン6上のエピトープに結合する、モノクローナル抗体またはScFvなどの抗体を提供する。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6の残基E48、D68、P74、D76、及びR158を含むクローディン6上のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6の残基T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156、及びR158を含むクローディン6上のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6の残基N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156、及びR158を含むクローディン6のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディン6の残基E48、Y

40

50

67、Q156、及びR158を含むクローディング6のエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗体は、残基Q156を含むクローディング6のエピトープに結合する。

【0113】

一部の実施形態では、抗体は、単離される。一部の実施形態では、抗体は、特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、適切に折り畳まれたクローディング6タンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、細胞膜にあるクローディング6タンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、インタクトな細胞内の細胞膜にあるクローディング6タンパク質に結合する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6タンパク質の機能を阻害または中和する。本明細書で使用する場合、「中和する」という用語は、タンパク質の活性または機能が阻害されることを意味する。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6によるタイトジャンクションの完全性の制御を阻害する。一部の実施形態では、抗体を標的化部分として使用して、クローディング6に発現する細胞（例えば、腫瘍細胞）に、別の治療薬を送達する。一部の実施形態では、クローディング6抗体は、多重特異性治療薬の一部であり、この場合、分子の一部がクローディング6に結合し、治療薬の別の部分が別の標的に結合する。一部の実施形態では、他の部分は、CD3結合分子（例えば、CD3抗体）、またはADC、ADCC、もしくはCAR-T療法を促進する別の分子である。阻害は、完全または部分的であることができる。一部の実施形態では、タンパク質の活性または機能は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、または99%阻害される。阻害率（%）は、抗体の非存在下でのタンパク質の機能または活性に基づき得る。一部の実施形態では、抗体は、クローディング6により促進される相互作用または機能を阻害する。

10

20

【0114】

一部の実施形態では、抗体は、本明細書に提供するような配列またはその抗原結合フラグメントを含む。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載の重鎖CDRまたはその抗原結合フラグメントを含む。重鎖は、本明細書に記載の重鎖のうちの1つまたは複数であり得る。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載するような軽鎖、またはその抗原結合フラグメントを含む。

【0115】

一部の実施形態では、クローディング6関連病状を、処置、阻害、または改善する方法を提供する。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に記載の抗体または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与して、クローディング6関連病状を処置、阻害、または改善することを含む。一部の実施形態では、病状は、良性または転移がん、例えば、卵巣癌（例えば、卵巣癌腫）、生殖癌（乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、子宮内膜癌、または胎盤癌）、肺癌、胃癌（gastric cancer）、胃癌（stomach cancer）、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、肺癌（例えば、肺腺癌）、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、または胚細胞腫瘍である。

30

【0116】

一部の実施形態では、本明細書に提供する抗体は、抗体をコードする核酸分子として対象に投与される。一部の実施形態では、核酸分子は、抗体をコードするDNA分子、RNA、またはmRNA分子である。核酸分子は、ウイルスベクター、プラスミド、線状核酸分子、及び同様のものなどの、インピボでの発現に好適な任意の形態で送達することができる。一部の実施形態では、核酸分子により産生された抗体は、ワクチンまたは循環抗体として機能して、クローディング6を発現する細胞を同定する及び殺傷することができる。抗体の発現は、刺激された、延長または制御された発現であることができる。いかなる理論にも拘束されないが、一部の実施形態では、クローディング6を発現するがんを発症する対象は、がん細胞を認識し得る循環抗体によって処置されるだろう。ゆえに、一部の実施形態では、核酸分子によって送達される抗体は、がんの成長を処置または予防するために使用することができる。一部の実施形態では、抗体をコードする核酸分子は、発現が持続するように、対象の細胞のゲノムに組み込まれる。使用され得るウイルスベクターの例としては、ゲノムに組み込まれるAAV、AV、レトロライバルベクター及び同様のものが

40

50

含まれるが、これに限定されない。

【0117】

一部の実施形態では、試料中のクローディン6の存在または非存在を検出する方法を提供し、本方法は、試料を、本明細書に記載の1つまたは複数の抗体と接触させて、抗体によるクローディン6抗原への結合を検出することを含む。一部の実施形態では、結合の検出は、クローディン6抗原の存在を示す、または、クローディン6抗原への結合の非存在は、クローディン6抗原の非存在を示す。検出は、任意の公知の方法、例えばバイオセンサー、ELISA、サンドイッチアッセイ、及び同様のものを用いて行うことができる。しかしながら、一部の実施形態では、本方法は、非変性条件におけるタンパク質の存在を検出することを含む。非変性条件を使用して、目的のタンパク質を、そのネイティブな、または適切に折り畳まれた形態で検出することができる。

10

【0118】

一部の実施形態では、クローディン6タンパク質上のエピトープに結合する試験抗体を同定する方法を提供し、本方法は、試験抗体を、クローディン6タンパク質上のエピトープと接触させ、試験抗体がエピトープに結合するか否かを決定することを含む。一部の実施形態では、決定は、試験抗体がタンパク質に結合し、本明細書に提供するような配列を含む抗体によって競合的に阻害されるか否かを決定することを含む。一部の実施形態では、決定は、エピトープまたはタンパク質の1つまたは複数の残基を突然変異させ、突然変異したエピトープへの試験抗体の結合を決定することを含み、突然変異が、突然変異していないエピトープと比較して試験抗体の結合を減少させる場合、試験抗体はそのエピトープに結合すると見なされる。

20

【0119】

一部の実施形態では、クローディン6抗原に対する免疫反応を誘導する方法を提供し、本方法は、免疫反応を誘導するのに十分な条件下で対象にクローディン6抗原を投与することを含む。一部の実施形態では、クローディン6抗原は、クローディン6抗原をコードする核酸分子として送達される。本明細書で論じる場合、一部の実施形態では、本方法は、免疫反応を誘導するために、クローディン6抗原を含むリポ粒子を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、免疫反応によって産生される抗体は、単離される。その後、抗体をクローン化し、単離する及び/またはそうでなければ、本明細書に記載するように修飾することができる。一部の実施形態では、対象は、ニワトリである。

30

【0120】

本明細書に提供する方法の一部の実施形態では、抗体は、本明細書に提供するような任意の抗体またはそのフラグメントである。

【0121】

一部の実施形態では、抗体は、以下の表に記載するようなV_H及びV_L配列を含む：

40

50

【表 3 - 1】

IM 抗体 ID	V _H	V _L
136	AVTLDESGGGLQTPGGVL SLVCKASGFSFSSYDMGW VRQAPGKGLEWVASIYSS ASSTYYAPAVKGRATITR DNGQSTVRLQLNNLRAED TGTYYYCAKAAGRTRYRGWA TYIADSIDAWGHGTEVIV SS (配列番号2)	ALTQPSSVSVSANPGESVE ITCSGDSSWYGYGWYQQ KSPGSAPVTLIYESGKR PSDIPSRFSGSTSGSTA TLTITGVQADDEAVYYC GSADSNSIGIFGAGTTL TVL (配列番号3)
171	AVTLDESGGGLQTPGGAL SLVCKASGFDSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGIGST GSSTGYGPAVKGRATISR DNGQSTLRLQLNNLRAED TAIYYCAKSVGNGNSWSG YIATSIDAWGHGTEVIVS S (配列番号4)	ALTQPSSVSVSANLGGTVK LTCSSGSSSGYGWYQQKS PGSAPVTVIYSNDKRPS DIPSRFSGSLSGSTGTL TITGVQADDEAVYFCGS TDNSYVGIFGAGTTLTV L (配列番号5)
172	AVTLDESGGGLQTPGGAL SLVCKGSGFSISSYTMQW VRQAPGKGLEWVAGIYSG SRTYYGAAVQGRATISR DNGQSTVRLQLNNLRAEDT GTYYCAKSSYCTAWTGCD VYAGGSIDAWGHGTEVIV SS (配列番号6)	ALTQPSSVSVSATPGGTVE ITCSGDSSDDCSYYYGW YQQKSPGSAPVTVIYSN DKRPSSIPSRFSGSASG STATLITITGVQADDEAV YFCGSYDSSTGIFGAGT TLTVL (配列番号7)
173	AVTLDESGGGLQTPGGAL SLVCKASGFTFSSYSMFW VRRAPGKGLEWVAGIDSG STTFYGSAAVKGRATISR DNGQSTVRLQLNNLRAEDT ATYYCAKDAYGYCGWSGC SADSIDAWGHGTEVIVSS (配列番号8)	ALTQPSSVSVSANPGGTVE ITCSGGNNYYGWYQQKS PGSAPVTVIYYNDKRPS DIPSRFSGSKSGSTGTL TITGVQADDEAVYFCGG WDSGGIFGAGTTLTVL (配列番号9)
179	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFSFSSYDMGW VRQAPGKGLEWVASIYSS ASSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKAAGRTRYRGWA TYIADSIDAWGQGTLTV SS (配列番号10)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGDSSWYGYGWY QQKPGQAPVLVIYESGK RPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYY CGSADSNSIGIFGGGTK LTVL (配列番号11)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

IM 抗体 ID	V _H	V _L
180	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFD FSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGIGST GSSTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGNGNSWSG YIATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号12)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSSCYGWYQQ KPGQAPVLVIYSNDKRP SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG STDNSYVGI FGGGTKLT VL (配列番号13)
181	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFSISSYTMQW VRQAPGKGLEWVAGIYSG SRTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKSSYCTAWTGC DYAGGSIDAWGQGTLVTV SS (配列番号14)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGDDGSYYYGWY QQKPGQAPVLVIYSNDK RPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYY CGSYDSSTGI FGGGTKL TVL (配列番号15)
182	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYSMFW VRQAPGKGLEWVAGIDSG STTFYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDAYGYCGWSGC SADSIDAWGQGTLVTVSS (配列番号16)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGNNYYGWYQQ KPGQAPVLVIYYNDKRP SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG GWDSSGGI FGGGTKLTV L (配列番号17)
271	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGNGNSWSG YIATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号18)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR P SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGI FGGGTKL TVL (配列番号19)
272	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGNGNSWSG YIATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号20)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVTVIYGTNKR P SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGI FGGGTKL TVL (配列番号21)

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

IM 抗体 ID	V _H	V _L
CH- HAM F5- 1HA Q	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGNGNSWSG YVATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号103)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号104)
CH- HAM F5- 1HB F	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGSGVSWSG YVATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号105)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSAGSGLYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号106)
CH- HAM F5- 1HB G	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSMGSGVSWSG YVATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号107)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSAGSGLYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号108)
CH- HAM F5- 1HF J	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSMGSGVSWSG YVATSIDVWGQGTLVTVS S (配列番号109)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSAGSGLYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号110)
CH- HAM F5- 1HE P	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGSGVSWSG YVATSLDAWGQGTLVTVS S (配列番号111)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSAGSGLYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号112)

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

IM 抗体 ID	V _H	V _L
CH- HAM F5- 1HF B	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSMGSGVSWSG YVATSIDAWGQGTLVTVS S (配列番号113)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTYKRP SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号114)
CH- HAM F5- 1HH R	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSMGSGVSWSG YVATSLDVWGQGTLVTVS S (配列番号115)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTYKRP SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号116)
CH- HAM F5- 1HH P	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGSGVSWSG YVATSLDVWGQGTLVTVS S (配列番号117)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTYKRP SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SADSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号118)
CH- HAM F5- 1HG T	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVAGISS GRYTGADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSVGSGVSWSG YVATSLDVWGQGTLVTVS S (配列番号119)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSAGSGLYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCG SNDASTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号120)

10

20

30

【表 3 - 5】

IM 抗体 ID	V _H	V _L
35- N1F 09- 1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYGMSW VRQAPGKGLEWVAGIGSS GIYTHYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSPGDSDWCGW AGYGIYSCRVAGFIDAWG QGTLVTVSS (配列番号121)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGYNGHYGWYQ QKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYC GGYDSSAGIFGGGTKL TVL (配列番号122)
35- N2H 07- 1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSGYAMSW VRQAPGKGLEWVAGIYSS GSYTFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGTGYCDWSGW CYSGAANIDAWGQGTLV TVSS (配列番号123)	SYELTQPPSVSVSPGQT ARITCSGGSGSYGYGW YQQKPGQAPVLVIYGTN KRPSGIPERFSGSSSGT TVTTLTISGVQAEDEADY YCGSEDSSSGAGIFGGG TKLTVL (配列番号124)

40

50

【 0 1 2 2 】

本明細書に提供する場合、本明細書に記載の配列のいずれかの変異体もまた提供する。例えば、一部の実施形態では、少なくとも、または約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%であるペプチドも提供する。一部の実施形態では、本明細書に開示するかかる配列に対して、少なくとも、または約、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含むタンパク質を提供する。一部の実施形態では、配列または変異体は、本明細書に提供する配列と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、または9個の置換を有する。一部の実施形態では、置換は、保存的置換である。一部の実施形態では、突然変異または置換は、軽鎖または重鎖のフレームワーク領域にある。一部の実施形態では、置換は、CDR1、CDR2、またはCDR3などのCDR領域にある。一部の実施形態では、突然変異または置換は、CDR2またはCDR3ではなく、CDR1にある。一部の実施形態では、重鎖は、本明細書に提供するようなCDR領域ではなく、フレームワーク領域において置換または改変を含む。一部の実施形態では、重鎖タンパク質を提供し、配列は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123に対して、少なくとも、または約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である、ただし、配列は、配列番号25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143、または145からなる群から選択される第1のアミノ酸配列または第1のCDR、26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144、または146からなる群から選択される第2のアミノ酸配列または第2のCDR、及び27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92、または97からなる群から選択される第3のアミノ酸配列または第3のCDRを含むものとする。ゆえに、一部の実施形態では、重鎖のCDRは、本明細書に提供するものの変異体ではない。

10

20

【 0 1 2 3 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、もしくは配列番号123の配列を含むV_H鎖、またはその変異体を含む。

30

【 0 1 2 4 】

一部の実施形態では、軽鎖タンパク質を提供し、配列は、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、または配列番号124に対して、少なくとも、または約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である、ただし、配列は、配列番号22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93、または98からなる群から選択される第1のアミノ酸配列または第1のCDR、23、29、41、51、59、68、84、88、または99からなる群から選択される第2のアミノ酸配列または第2のCDR、及び24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94からなる群から選択される第3のアミノ酸配列または第3のCDRを含むものとする。ゆえに、一部の実施形態では、重鎖のCDRは、本明細書に提供するものの変異体ではない。

40

50

【 0 1 2 5 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、もしくは配列番号 124 の配列を含む V_L鎖、またはその変異体を含む。

【 0 1 2 6 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 2 及び配列番号 3、配列番号 4 及び配列番号 5、配列番号 6 及び配列番号 7、配列番号 8 及び配列番号 9、配列番号 10 及び配列番号 11、配列番号 12 及び配列番号 13、配列番号 14 及び配列番号 15、配列番号 16 及び配列番号 17、配列番号 18 及び配列番号 19、配列番号 20 及び配列番号 21、配列番号 103 及び配列番号 104、配列番号 105 及び配列番号 106、配列番号 107 及び配列番号 108、配列番号 109 及び配列番号 110、配列番号 111 及び配列番号 112、配列番号 113 及び配列番号 114、配列番号 115 及び配列番号 116、配列番号 117 及び配列番号 118、配列番号 119 及び配列番号 120、配列番号 121 及び配列番号 122、または配列番号 123 及び配列番号 123 の配列を含む V_H及び V_L鎖を含む。

10

【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、配列は、本明細書に提供する V_H、V_L、及び/または CDR 配列を含む、本明細書に提供する配列に対して、少なくとも 80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または 99% 相同または同一である。配列は、1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 個の置換、欠失、または挿入を有する場合、変異体であることもできる。一部の実施形態では、置換（突然変異）は、保存的置換である。

20

【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、ペプチドまたは抗体の CDR は、以下の通りである：

30

40

50

【表 4 - 1】

ID 番号	LCD R1	LCD R2	LCD R3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
13 6	CSG DSS WYG YG (配 列番号 22)	IYE SGK RP (配 列番号 23)	CGSAD SNSIG IF (配列番 号24)	GFSFSSY DMGWV (配 列番号25)	VASIYSS ASSTYYA (配列番号26)	CAKAAG RTYRGW ATYIAD SIDA (配 列番号27)
17 1	CSG GSS GYG (配列 番号2 8)	IYS NDK RP (配 列番号 29)	CGSTD NSYVG IF (配列番 号30)	GDFESSY AMNWV (配 列番号31)	VAGIGST GSSTGYG (配列番号32)	CAKSVG NGNSWS GYIATS IDA (配列 番号33)
17 2	CSG DSS DDG SYY YG (配 列番号 34)	IYS NDK RP (配 列番号 29)	CGSYD SSTGI F (配列番号 36)	GFSISSY TMQVW (配 列番号37)	VAGIYSG SRTYYG (配 列番号38)	CAKSSY CTAWTG CDVYAG GSIDA (配列番号3 9)
17 3	CSG GNN YYG (配列 番号4 0)	IYY NDK RP (配 列番号 41)	CGGWD SSGGI F (配列番号 42)	GFTFSSY SMFWV (配 列番号43)	VAGIDSG STTFYG (配 列番号44)	CAKDAY GYCGWS GCSADS IDA (配列 番号45)
17 9	CSG DSS WYG YG (配 列番号 22)	IYE SGK RP (配 列番号 23)	CGSAD SNSIG IF (配列番 号24)	GFSFSSY DMGWV (配 列番号25)	VASIYSS ASSTYYA (配列番号26)	CAKAAG RTYRGW ATYIAD SIDA (配 列番号27)
55	CSG GSS GYG (配列 番号2 8)	IYS NDK RP (配 列番号 29)	CGSTD NSYVG IF (配列番 号30)	GDFESSY AMNWV (配 列番号31)	VAGIGST GSSTGYA (配列番号46)	CAKSVG NGNSWS GYIATS IDA (配列 番号33)

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

ID 番号	LCD R1	LCD R2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
18 1	CSG DDG SYY YG (配 列番号 47)	IYS NDK RP (配 列番号 29)	CGSYD SSTGI F (配列番号 36)	GFSISSY TMQWV (配 列番号37)	VAGIYSG SRYYA (配 列番号48)	CAKSSY CTAWTG CDVYAG GSIDA (配列番号3 9)
18 2	CSG GNN YYG (配列 番号4 0)	IYY NDK RP (配 列番号 41)	CGGWD SSGGI F (配列番号 42)	GFTFSSY SMFWV (配 列番号43)	VAGIDSG STTFYA (配 列番号49)	CAKDAY GYCGWS GCSADS IDA (配列 番号45)
27 1	CSG GSG SYG (配列 番号5 0)	IYG TNK RP (配 列番号 51)	CGSAD SSTNA GIF (配列 番号52)	GFTFSSY AMSWV (配 列番号53)	VAGISSS GRYTGya (配列番号54)	CAKSVG NGNSWS GYIATS IDA (配列 番号33)
27 2	CSG GSG SYG (配列 番号5 0)	IYG TNK RP (配 列番号 51)	CGSAD SSTNA GIF (配列 番号52)	GFTFSSY AMNWV (配 列番号55)	VAGISSS GRYTGya (配列番号54)	CAKSVG NGNSWS GYIATS IDA (配列 番号33)

10

20

【0129】

一部の実施形態では、ペプチドまたは抗体のCDRは、以下の通りである：

30

40

50

【表 5 - 1】

ID 番号	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH -C H- HA MF 5- 1H U	SYA MS (配 列番号 56)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGNG NSWSG YIATS IDA (配列 番号57)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H AQ	SYA MS (配 列番号 56)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGNG NSWSG YVATS IDA (配列 番号61)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H BF	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGSG VWSG YVATS IDA (配列 番号63)	SAGSGLY G (配列番号6 4)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H BG	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SMGSG VWSG YVATS IDA (配列 番号65)	SAGSGLY G (配列番号6 4)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H FJ	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SMGSG VWSG YVATS IDV (配列 番号66)	SAGSGLY G (配列番号6 4)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

ID 番号	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH -C H- HA MF 5- 1H EP	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGSG VSWSG YVATS LDA (配列 番号67)	SAGSGLY G (配列番号6 4)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H FB	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SMGSG VSWSG YVATS IDA (配列 番号65)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTYKRPS (配列番号68)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H HR	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SMGSG VSWSG YVATS LDV (配列 番号126)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTYKRPS (配列番号68)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
VH -C H- HA MF 5- 1H HP	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGSG VSWSG YVATS LDV (配列 番号69)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTYKRPS (配列番号68)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

ID 番号	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH -C H- HA MF 5- 1H GT	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 125)	SVGSG VSWSG YVATS LDV (配列 番号69)	SAGSGLY G (配列番号6 4)	GTNKRPS (配列番号59)	GSNDAS TNAGI (配列番号7 0)
VH -3 5- N1 F0 9- 1H A	SYG MS (配 列番号 71)	GIG SSG IYT HYA DSV KG (配 列番号 72)	SPGDS DWCGW AGYGI YSCRV AGFID A (配列番号 73)	SGGYNGH YG (配列番号 74)	GTNKRPS (配列番号59)	GGYDSS AGI (配列 番号75)
VH -3 5- N2 H0 7- 1H A	GYA MS (配 列番号 76)	GIY SSG SYT FYA DSV KG (配 列番号 77)	GTGYC DWSGW CYSGA ANIDA (配列番号 78)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTNKRPS (配列番号59)	GSEDSS SGAGI (配列番号7 9)
VH -3 0- 08 F1 2- 1C A	SYD MG (配 列番号 80)	SIY SSA SST YYA PAV KG (配 列番号 81)	AAGRT YRGWA TYIAD SIDA (配 列番号82)	SGDSSWY GYG (配列番 号83)	ESGKRPS (配列番号84)	GSADSN SIGI (配 列番号85)
VH -3 0- 18 G0 1- 1C A	SYA MN (配 列番号 62)	GIG STG SST GYG PAV KG (配 列番号 86)	SVGNG NSWSG YIATS IDA (配列 番号57)	SGGSSGY G (配列番号8 7)	SNDKRPS (配列番号88)	GSTDNS YVGI (配 列番号89)

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

ID 番号	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCD R1	LCD R2	LCD R3
VH -3 0- 19 B0 6- 1C A	SYT MQ (配 列番号 90)	GIY SGS RTY YGA AVQ G (配列 番号9 1)	SSYCT AWTGC DVYAG GSIDA (配列番号 92)	SGDSSDD GSYYYG (配列番号9 3)	SNDKRPS (配列番号88)	GSYDSS TGI (配列 番号94)
VH -3 0- 20 D1 0- 1C A	SYS MF (配 列番号 95)	GID SGS TTF YGS AVK G (配列 番号9 6)	DAYGY CGWSG CSADS IDA (配列 番号97)	SGGNNYY G (配列番号9 8)	YNDKRPS (配列番号99)	GGWDSS GGI (配列 番号100)
VH -C HA MF 5- 1H Q	SYA MN (配 列番号 62)	GIS SSG RYT GYA DSV KG (配 列番号 101)	SVGNG NSWSG YIATS IDA (配列 番号57)	SGGSGSY G (配列番号5 8)	GTNKRPS (配列番号59)	GSADSS TNAGI (配列番号6 0)
30 -1 8G 01 -1 HA	SYA MN (配 列番号 62)	GIG STG SST GYA DSV KG (配列 番号1 02)	SVGNG NSWSG YIATS IDA (配列 番号57)	SGGSSGY G (配列番号8 7)	SNDKRPS (配列番号88)	GSTDNS YVGI (配 列番号89)

10

20

30

【0130】

一部の実施形態では、V_H鎖は、本明細書に提供する表または以下：GFSFSSY (配列番号139)、YSSASSTY (配列番号140)、AAGR TYRGWATYI ADSIDA (配列番号82)、GDFSSY (配列番号141)、GSTGSS (配列番号142)、SVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、GFSISSY (配列番号143)、YSGSR (配列番号144)、SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号92)、GFTFSSY (配列番号145)、DSGST (配列番号146)、DAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号97)、CSGDS

40

50

Y G (配列番号 40)、I Y Y N D K R P (配列番号 41)、C G G W D S S G G I F (配列番号 42)、G F T F S S Y S M F W V (配列番号 43)、V A G I D S G S T T F Y G (配列番号 44)、C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 45)、C S G D S S W Y G Y G (配列番号 22)、I Y E S G K R P (配列番号 23)、C G S A D S N S I G I F (配列番号 24)、G F S F S S Y D M G W V (配列番号 25)、V A S I Y S S A S S T Y Y A (配列番号 26)、C A K A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 27)、C S G G S S G Y G (配列番号 28)、I Y S N D K R P (配列番号 29)、C G S T D N S Y V G I F (配列番号 30)、G F D F S S Y A M N W V (配列番号 31)、V A G I G S T G S S T G Y A (配列番号 46)、C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 33)、C S G D D G S Y Y Y G (配列番号 47)、I Y S N D K R P (配列番号 29)、C G S Y D S S T G I F (配列番号 36)、G F S I S S Y T M Q W V (配列番号 37)、V A G I Y S G S R T Y Y A (配列番号 48)、C A K S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配列番号 39)、C S G G N N Y Y G (配列番号 40)、I Y Y N D K R P (配列番号 41)、C G G W D S S G G I F (配列番号 42)、G F T F S S Y S M F W V (配列番号 43)、V A G I D S G S T T F Y A (配列番号 49)、C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 45)、C S G G S G S Y G (配列番号 50)、I Y G T N K R P (配列番号 51)、C G S A D S S T N A G I F (配列番号 52)、G F T F S S Y A M S W V (配列番号 53)、V A G I S S S G R Y T G Y A (配列番号 54)、C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 33)、C S G G S G S Y G (配列番号 50)、I Y G T N K R P (配列番号 51)、C G S A D S S T N A G I F (配列番号 52)、G F T F S S Y A M N W V (配列番号 55)、V A G I S S S G R Y T G Y A (配列番号 54)、C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 33)、S Y A M S (配列番号 56)、G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号 101)、S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 57)、S V G N G N S W S G Y V A T S I D A (配列番号 61)、S Y A M N (配列番号 62)、S V G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 63)、G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号 101)、S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 65)、S M G S G V S W S G Y V A T S I D V (配列番号 66)、S V G S G V S W S G Y V A T S L D A (配列番号 67)、S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 65)、S M G S G V S W S G Y V A T S L D V (配列番号 126)、S V G S G V S W S G Y V A T S L D V (配列番号 69)、S V G S G V S W S G Y V A T S L D V (配列番号 69)、S Y G M S (配列番号 71)、G I G S S G I Y T H Y A D S V K G (配列番号 72)、S P G D S D W C G W A G Y G I Y S C R V A G F I D A (配列番号 73)、G Y A M S (配列番号 76)、G I Y S S G S Y T F Y A D S V K G (配列番号 77)、G T G Y C D W S G W C Y S G A A N I D A (配列番号 78)、S Y D M G (配列番号 80)、S I Y S S A S S T Y Y A P A V K G (配列番号 81)、A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 82)、G I G S T G S S T G Y G P A V K G (配列番号 86)、S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 57)、S Y T M Q (配列番号 90)、G I Y S G S R T Y Y G A A V Q G (配列番号 91)、S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配列番号 92)、S Y S M F (配列番号 95)、G I D S G S T T F Y G S A V K G (配列番号 96)、D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 97)、G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号 101)、S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 57)、G I G S T G S S T G Y A D S V K G (配列番号 102)、もしくは S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 57) からなる群から選択される 1 つまたは複数の C D R を含む。

【0131】

一部の実施形態では、V_H鎖は、

1H . G F S F S S Y (配列番号 139)、Y S S A S S T Y (配列番号 140)、及び A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 82)、または

2H . G F D F S S Y (配列番号 141)、G S T G S S (配列番号 142)、及び S V

10

20

30

40

50

G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 5 7) 、 または
 3 H . G F S I S S Y (配列番号 1 4 3) 、 Y S G S R (配列番号 1 4 4) 、 及び S S Y
 C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配列番号 9 2) 、 または
 4 H . G F T F S S Y (配列番号 1 4 5) 、 D S G S T (配列番号 1 4 6) 、 及び D A Y
 G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 9 7) 、 または
 5 H . G F S F S S Y D M G W V (配列番号 2 5) 、 V A S I Y S S A S S T Y Y A (配
 列番号 2 6) 、 及び C A K A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 2 7) 、
 または
 6 H . G F D F S S Y A M N W V (配列番号 3 1) 、 V A G I G S T G S S T G Y G (配
 列番号 3 2) 、 及び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 3 3) 、 ま
 たは
 7 H . G F S I S S Y T M Q W V (配列番号 3 7) 、 V A G I Y S G S R T Y Y G (配列
 番号 3 8) 、 及び C A K S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配列番号 3 9) 、
 または
 8 H . G F T F S S Y S M F W V (配列番号 4 3) 、 V A G I D S G S T T F Y G (配列
 番号 4 4) 、 及び C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 4 5) 、 または
 9 H . G F S F S S Y D M G W V (配列番号 2 5) 、 V A S I Y S S A S S T Y Y A (配
 列番号 2 6) 、 及び C A K A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 2 7) 、
 または
 1 0 H . G F D F S S Y A M N W V (配列番号 3 1) 、 V A G I G S T G S S T G Y A (配
 列番号 4 6) 、 及び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 3 3) 、
 または
 1 1 H . G F S I S S Y T M Q W V (配列番号 3 7) 、 V A G I Y S G S R T Y Y A (配
 列番号 4 8) 、 及び C A K S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配列番号 3 9)
 、 または
 1 2 H . G F T F S S Y S M F W V (配列番号 4 3) 、 V A G I D S G S T T F Y A (配
 列番号 4 9) 、 及び C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配列番号 4 5) 、 ま
 たは
 1 3 H . G F T F S S Y A M S W V (配列番号 5 3) 、 V A G I S S S G R Y T G Y A (配
 列番号 5 4) 、 及び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 3 3) 、
 または
 1 4 H . G F T F S S Y A M N W V (配列番号 5 5) 、 V A G I S S S G R Y T G Y A (配
 列番号 5 4) 、 及び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 3 3) 、
 または
 1 5 H . S Y A M S (配列番号 5 6) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配列番号 5 7) 、 または
 1 6 H . S Y A M S (配列番号 5 6) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S V G N G N S W S G Y V A T S I D A (配列番号 6 1) 、 または
 1 7 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S V G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 6 3) 、 または
 1 8 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 6 5) 、 または
 1 9 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S M G S G V S W S G Y V A T S I D V (配列番号 6 6) 、 または
 2 0 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S V G S G V S W S G Y V A T S L D A (配列番号 6 7) 、 または
 2 1 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配列番号 6 5) 、 または
 2 2 H . S Y A M N (配列番号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配列番号
 1 0 1) 、 及び S M G S G V S W S G Y V A T S L D V (配列番号 1 2 6) 、 または

10

20

30

40

50

23H . SYAMN (配列番号62)、GISSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSGVSWSGYVATSLDV (配列番号69)、または

24H . SYAMN (配列番号62)、GISSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSGVSWSGYVATSLDV (配列番号69)、または

25H . SYGMS (配列番号71)、GIGSSGIYTHYADSVKG (配列番号72)、及びSPGDS DWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA (配列番号73)

、または

26H . GYAMS (配列番号76)、GIYSSGSYTFYADSVKG (配列番号77)、及びGTGYCDWSGWCYS GAANIDA (配列番号78)、または

27H . SYDMG (配列番号80)、SIYSSASSTYYAPAVKG (配列番号81)、及びAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号82)、または

28H . SYAMN (配列番号62)、GIGSTGSSSTGYGPAVKG (配列番号86)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

29H . SYTMQ (配列番号90)、GIYSGSRTYYGA AVQG (配列番号91)、及びSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号92)、または

30H . SYSMF (配列番号95)、GIDSGSTTFYGS AVKG (配列番号96)、及びDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号97)、または

31H . SYAMN (配列番号62)、GISSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

32H . SYAMN (配列番号62)、GIGSTGSSSTGYADSVKG (配列番号102)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)のCDRを含む。

【0132】

一部の実施形態では、抗体は、以下の配列を含むV_L鎖を含む：

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

IM 抗体 ID	V _L
136	ALTQPSSVSVSANPGESVEITCSGDS SWYGYGWYQQKSP GSAPVTLIYESGKRPSDIPSRFSGSTSGSTATLITG VQADDEAVYYCGSADSNSIGIFGAGTTLTVL (配列番号3)
171	ALTQPSSVSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGWYQQKSPGS APVTVIYSNDKRPSDIPSRFSGSLSGSTGTLTITGVQ ADDEAVYFCGSTDNSYVGIIFGAGTTLTVL (配列番号5)
172	ALTQPSSVSVSATPGGTVEITCSGDS SDDGSYYYGWYQQ KSPGSAPVTVIYSNDKRPS SIPS RFSGSASGSTATLT ITGVQADDEAVYFCGSYDSSTGIFGAGTTLTVL (配列番 号7)
173	ALTQPSSVSVSANPGGTVEITCSGGNNYYGWYQQKSPGS APVTVIYYNDKRPSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQ ADDEAVYFCGGWDS SGGIFGAGTTLTVL (配列番号9)
179	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDS SWYGYGWYQQK PGQAPVLVIYESGKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSNSIGIFGGGTKLTVL (配列番号 11)
180	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPG QAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSTDNSYVGIIFGGGTKLTVL (配列番号13)
181	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYYYGWYQQK PGQAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGTKLTVL (配列番号1 5)
182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYYGWYQQKPG QAPVLVIYYNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGGWDS SGGIFGGGTKLTVL (配列番号17)
271	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (配列番号1 9)
272	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (配列番号2 1)

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

IM 抗体 ID	V _L
CH- HAM F5- 1HA Q	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 04)
CH- HAM F5- 1HB F	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 06)
CH- HAM F5- 1HB G	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 08)
CH- HAM F5- 1HF J	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 10)
CH- HAM F5- 1HE P	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 12)
CH- HAM F5- 1HF B	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVLVIYGTYKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 14)
CH- HAM F5- 1HH R	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVLVIYGTYKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 16)
CH- HAM F5- 1HH P	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPG QAPVLVIYGTYKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 18)
CH- HAM F5- 1HG T	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPG QAPVLVIYG TNKRPSG IPERFSGSSSGTTVTLTISGV QAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGKLTVL (配列番号1 20)

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

IM 抗体 ID	V _L
35- N1F 09- 1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKP GQAPVVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISG VQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLTVL (配列番号12 2)
35- N2H 07- 1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWWYQQ KPGQAPVVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTI SGVQAEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGGGTKLTVL (配列 番号124)

10

一部の実施形態では、V_Lは、以下の配列を含む：

【表 7】

ID	V _L 配列
F10-V L	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGYNGHYGWYQQKS PGSAPVTVIYSNNQRPSNIPSRFSGSTSGSTSTLT ITGVRAEDEAVYFCGGYDSSAGIFGAGTTLTVL (配 列番号127)
F10h- VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQ KPGQAPVVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTL TISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLTVL (配列番号128)
B9-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGGSSNYGWYQQK SPGSAPVTLIYGTNKRPSDIPSRFSGSKSGSTGTL TITGVQADDEAVYFCGSADSSTNAGIFGAGTTLTV L (配列番号129)
B9h-V L	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYAGWYG YYQQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGT TVTLTISGVQAEDEAVYFCGSADSSTNAGIFGAGT KLTVL (配列番号130)
N6-G3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWWY QQKPGQAPVVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSTDSNYVGFIFGGGTKLT VL (配列番号131)
N6-C5	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQ KPGQAPVVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTL TISGVQAEDEADYYCGNADSNYVGFIFGGGTKLTVL (配列番号132)
N6-F1 1	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYGWYQ QKPGQAPVVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLT VL (配列番号133)
N5-B4	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWWY QQKPGQAPVVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号134)
N5-B7	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWWY QQKPGQAPVVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (配列番号135)

20

30

40

【0133】

V_L配列は、それぞれが参照により全体が本明細書に組み込まれる、2020年2月13日に出願されたPCT出願番号PCT/US2020/018026及び/または2020年2月13日に出願された米国出願第16/789,626号に提供されるようなV

50

L配列、CDR、CDRセットもしくはFWセット、またはその任意の組み合わせを含むことができる。

【0134】

一部の実施形態では、本明細書に提供するような、V_H鎖のいずれか、または1つもしくは複数の(例えば3つの)CDRを含むV_H鎖を、本明細書に提供するV_L鎖のいずれかと組み合わせることができる。本明細書で実証するように、V_L鎖は入れ替えることができ、抗体は依然としてクローニン6に結合することができる。一部の実施形態では、V_Hは、F10-VL、2.F10h-VL、3.B9-VL、またはB9h-VLのうちの1つと組み合わせられる。

【0135】

一部の実施形態では、配列は、V_H、V_L、及びCDR配列を含む、本明細書に提供する配列に対して、少なくとも80、85、90、95、96、97、98、または99%相同または同一である。一部の実施形態では、V_L鎖は、SGDSSWYGYG(配列番号83)、ESGKRPS(配列番号84)、GSADSN SIGI(配列番号85)、SGGSSGYG(配列番号87)、SNDKRPS(配列番号88)、GSTDNSYVGI(配列番号89)、SGDSSDDGSYYYG(配列番号93)、SNDKRPS(配列番号88)、GSYDSSTGI(配列番号94)、SGGNNYYG(配列番号98)、YNDKRPS(配列番号99)、GGWDS SGGI(配列番号100)、CSGDSSWYGYG(配列番号22)、IYESGKRP(配列番号23)、CGSADSN SIGIF(配列番号24)、CSGGSSGYG(配列番号28)、IYSNDKRPS(配列番号29)、CGSTDNSYVGI(配列番号30)、CSGDSSDDGSYYYG(配列番号34)、IYSNDKRPS(配列番号29)、CGSYDSSTGI(配列番号36)、CSGGNNYYG(配列番号40)、IYYNDKRPS(配列番号41)、CGGWDS SGGIF(配列番号42)、CSGDSSWYGYG(配列番号22)、IYESGKRP(配列番号23)、CGSADSN SIGIF(配列番号24)、CSGGSSGYG(配列番号28)、IYSNDKRPS(配列番号29)、CGSTDNSYVGI(配列番号30)、CSGDDGSYYYG(配列番号47)、IYSNDKRPS(配列番号29)、CGSYDSSTGI(配列番号36)、CSGGNNYYG(配列番号40)、IYYNDKRPS(配列番号41)、CGGWDS SGGIF(配列番号42)、CSGGSSGYG(配列番号50)、IYG TNKRPS(配列番号51)、CGSADSN SIGIF(配列番号52)、CSGGSSGYG(配列番号58)、GTNKRPS(配列番号59)、GSADSN SIGI(配列番号60)、SAGSGLYG(配列番号64)、GTYKRPS(配列番号68)、GSNDASTNAGI(配列番号70)、SGGYNGHYG(配列番号74)、GGYDS SAGI(配列番号75)、SGGSSGYGYG、またはGSEDS SSGAGI(配列番号79)からなる群から選択される1つまたは複数のCDRを含む。

【0136】

一部の実施形態では、V_L鎖は、
 1L.SGDSSWYGYG(配列番号83)、ESGKRPS(配列番号84)、及びGSADSN SIGI(配列番号85)、または
 2L.SGGSSGYG(配列番号87)、SNDKRPS(配列番号88)、及びGSTDNSYVGI(配列番号89)、または
 3L.SGDSSDDGSYYYG(配列番号93)、SNDKRPS(配列番号88)、及びGSYDSSTGI(配列番号94)、または
 4L.SGGNNYYG(配列番号98)、YNDKRPS(配列番号99)、及びGGWDS SGGI(配列番号100)、または
 5L.CSGDSSWYGYG(配列番号22)、IYESGKRP(配列番号23)、及びCGSADSN SIGIF(配列番号24)、または

10

20

30

40

50

6 L . C S G G S S G Y G (配列番号 2 8) 、 I Y S N D K R P (配列番号 2 9) 、 及び
 C G S T D N S Y V G I F (配列番号 3 0) 、 または
 7 L . C S G D S S D D G S Y Y Y G (配列番号 3 4) 、 I Y S N D K R P (配列番号 2
 9) 、 及び C G S Y D S S T G I F (配列番号 3 6) 、 または
 8 L . C S G G N N Y Y G (配列番号 4 0) 、 I Y Y N D K R P (配列番号 4 1) 、 及び
 C G G W D S S G G I F (配列番号 4 2) 、 または
 9 L . C S G D S S W Y G Y G (配列番号 2 2) 、 I Y E S G K R P (配列番号 2 3) 、
 及び C G S A D S N S I G I F (配列番号 2 4) 、 または
 1 0 L . C S G G S S G Y G (配列番号 2 8) 、 I Y S N D K R P (配列番号 2 9) 、 及
 び C G S T D N S Y V G I F (配列番号 3 0) 、 または
 1 1 L . C S G D D G S Y Y Y G (配列番号 4 7) 、 I Y S N D K R P (配列番号 2 9)
 、 及び C G S Y D S S T G I F (配列番号 3 6) 、 または
 1 2 L . C S G G N N Y Y G (配列番号 4 0) 、 I Y Y N D K R P (配列番号 4 1) 、 及
 び C G G W D S S G G I F (配列番号 4 2) 、 または
 1 3 L . C S G G S G S Y G (配列番号 5 0) 、 I Y G T N K R P (配列番号 5 1) 、 及
 び C G S A D S S T N A G I F (配列番号 5 2) 、 または
 1 4 L . C S G G S G S Y G (配列番号 5 0) 、 I Y G T N K R P (配列番号 5 1) 、 及
 び C G S A D S S T N A G I F (配列番号 5 2) 、
 1 5 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 1 6 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 1 7 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 1 8 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 1 9 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 2 0 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 2 1 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8) 、 G T Y K R P S (配列番号 6 8) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 2 2 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8) 、 G T Y K R P S (配列番号 6 8) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 2 3 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8) 、 G T Y K R P S (配列番号 6 8) 、 及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0) 、 または
 2 4 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G
 S N D A S T N A G I (配列番号 7 0) 、 または
 2 5 L . S G G Y N G H Y G (配列番号 7 4) 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び
 G G Y D S S A G I (配列番号 7 5) 、 または
 2 6 L . S G G S G S Y G Y Y G 、 G T N K R P S (配列番号 5 9) 、 及び G S E D S S
 S G A G I (配列番号 7 9) 、 または
 2 7 L . S G D S S W Y G Y G (配列番号 8 3) 、 E S G K R P S (配列番号 8 4) 、 及
 び G S A D S N S I G I (配列番号 8 5) 、 または
 2 8 L . S G G S S G Y G (配列番号 8 7) 、 S N D K R P S (配列番号 8 8) 、 及び G
 S T D N S Y V G I (配列番号 8 9) 、 または
 2 9 L . S G D S S D D G S Y Y Y G (配列番号 9 3) 、 S N D K R P S (配列番号 8 8
) 、 及び G S Y D S S T G I (配列番号 9 4) 、 または
 3 0 L . S G G N N Y Y G (配列番号 9 8) 、 Y N D K R P S (配列番号 9 9) 、 及び G
 G W D S S G G I (配列番号 1 0 0) 、 または

10

20

30

40

50

3 1 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、 G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または

3 2 L . S G G S S G Y G (配列番号 8 7)、 S N D K R P S (配列番号 8 8)、及び G S T D N S Y V G I (配列番号 8 9) の C D R を含む。

【 0 1 3 7 】

一部の実施形態では、抗体は、1 H 及び 1 L、1 H 及び 2 L、1 H 及び 3 L、1 H 及び 4 L、1 H 及び 5 L、1 H 及び 6 L、1 H 及び 7 L、1 H 及び 8 L、1 H 及び 9 L、1 H 及び 1 0 L、1 H 及び 1 1 L、1 H 及び 1 2 L、1 H 及び 1 3 L、1 H 及び 1 4 L、1 H 及び 1 5 L、1 H 及び 1 6 L、1 H 及び 1 7 L、1 H 及び 1 8 L、1 H 及び 1 9 L、1 H 及び 2 0 L、1 H 及び 2 1 L、1 H 及び 2 2 L、1 H 及び 2 3 L、1 H 及び 2 4 L、1 H 及び 2 5 L、1 H 及び 2 6 L、1 H 及び 2 7 L、1 H 及び 2 8 L、1 H 及び 2 9 L、1 H 及び 3 0 L、1 H 及び 3 1 L、1 H 及び 3 2 L、2 H 及び 1 L、2 H 及び 2 L、2 H 及び 3 L、2 H 及び 4 L、2 H 及び 5 L、2 H 及び 6 L、2 H 及び 7 L、2 H 及び 8 L、2 H 及び 9 L、2 H 及び 1 0 L、2 H 及び 1 1 L、2 H 及び 1 2 L、2 H 及び 1 3 L、2 H 及び 1 4 L、2 H 及び 1 5 L、2 H 及び 1 6 L、2 H 及び 1 7 L、2 H 及び 1 8 L、2 H 及び 1 9 L、2 H 及び 2 0 L、2 H 及び 2 1 L、2 H 及び 2 2 L、2 H 及び 2 3 L、2 H 及び 2 4 L、2 H 及び 2 5 L、2 H 及び 2 6 L、2 H 及び 2 7 L、2 H 及び 2 8 L、2 H 及び 2 9 L、2 H 及び 3 0 L、2 H 及び 3 1 L、2 H 及び 3 2 L、3 H 及び 1 L、3 H 及び 2 L、3 H 及び 3 L、3 H 及び 4 L、3 H 及び 5 L、3 H 及び 6 L、3 H 及び 7 L、3 H 及び 8 L、3 H 及び 9 L、3 H 及び 1 0 L、3 H 及び 1 1 L、3 H 及び 1 2 L、3 H 及び 1 3 L、3 H 及び 1 4 L、3 H 及び 1 5 L、3 H 及び 1 6 L、3 H 及び 1 7 L、3 H 及び 1 8 L、3 H 及び 1 9 L、3 H 及び 2 0 L、3 H 及び 2 1 L、3 H 及び 2 2 L、3 H 及び 2 3 L、3 H 及び 2 4 L、3 H 及び 2 5 L、3 H 及び 2 6 L、3 H 及び 2 7 L、3 H 及び 2 8 L、3 H 及び 2 9 L、3 H 及び 3 0 L、3 H 及び 3 1 L、3 H 及び 3 2 L、4 H 及び 1 L、4 H 及び 2 L、4 H 及び 3 L、4 H 及び 4 L、4 H 及び 5 L、4 H 及び 6 L、4 H 及び 7 L、4 H 及び 8 L、4 H 及び 9 L、4 H 及び 1 0 L、4 H 及び 1 1 L、4 H 及び 1 2 L、4 H 及び 1 3 L、4 H 及び 1 4 L、4 H 及び 1 5 L、4 H 及び 1 6 L、4 H 及び 1 7 L、4 H 及び 1 8 L、4 H 及び 1 9 L、4 H 及び 2 0 L、4 H 及び 2 1 L、4 H 及び 2 2 L、4 H 及び 2 3 L、4 H 及び 2 4 L、4 H 及び 2 5 L、4 H 及び 2 6 L、4 H 及び 2 7 L、4 H 及び 2 8 L、4 H 及び 2 9 L、4 H 及び 3 0 L、4 H 及び 3 1 L、4 H 及び 3 2 L、5 H 及び 1 L、5 H 及び 2 L、5 H 及び 3 L、5 H 及び 4 L、5 H 及び 5 L、5 H 及び 6 L、5 H 及び 7 L、5 H 及び 8 L、5 H 及び 9 L、5 H 及び 1 0 L、5 H 及び 1 1 L、5 H 及び 1 2 L、5 H 及び 1 3 L、5 H 及び 1 4 L、5 H 及び 1 5 L、5 H 及び 1 6 L、5 H 及び 1 7 L、5 H 及び 1 8 L、5 H 及び 1 9 L、5 H 及び 2 0 L、5 H 及び 2 1 L、5 H 及び 2 2 L、5 H 及び 2 3 L、5 H 及び 2 4 L、5 H 及び 2 5 L、5 H 及び 2 6 L、5 H 及び 2 7 L、5 H 及び 2 8 L、5 H 及び 2 9 L、5 H 及び 3 0 L、5 H 及び 3 1 L、5 H 及び 3 2 L、6 H 及び 1 L、6 H 及び 2 L、6 H 及び 3 L、6 H 及び 4 L、6 H 及び 5 L、6 H 及び 6 L、6 H 及び 7 L、6 H 及び 8 L、6 H 及び 9 L、6 H 及び 1 0 L、6 H 及び 1 1 L、6 H 及び 1 2 L、6 H 及び 1 3 L、6 H 及び 1 4 L、6 H 及び 1 5 L、6 H 及び 1 6 L、6 H 及び 1 7 L、6 H 及び 1 8 L、6 H 及び 1 9 L、6 H 及び 2 0 L、6 H 及び 2 1 L、6 H 及び 2 2 L、6 H 及び 2 3 L、6 H 及び 2 4 L、6 H 及び 2 5 L、6 H 及び 2 6 L、6 H 及び 2 7 L、6 H 及び 2 8 L、6 H 及び 2 9 L、6 H 及び 3 0 L、6 H 及び 3 1 L、6 H 及び 3 2 L、7 H 及び 1 L、7 H 及び 2 L、7 H 及び 3 L、7 H 及び 4 L、7 H 及び 5 L、7 H 及び 6 L、7 H 及び 7 L、7 H 及び 8 L、7 H 及び 9 L、7 H 及び 1 0 L、7 H 及び 1 1 L、7 H 及び 1 2 L、7 H 及び 1 3 L、7 H 及び 1 4 L、7 H 及び 1 5 L、7 H 及び 1 6 L、7 H 及び 1 7 L、7 H 及び 1 8 L、7 H 及び 1 9 L、7 H 及び 2 0 L、7 H 及び 2 1 L、7 H 及び 2 2 L、7 H 及び 2 3 L、7 H 及び 2 4 L、7 H 及び 2 5 L、7 H 及び 2 6 L、7 H 及び 2 7 L、7 H 及び 2 8 L、7 H 及び 2 9 L、7 H 及び 3 0 L、7 H 及び 3 1 L、7 H 及び 3 2 L、8 H 及び 1 L、8 H 及び 2 L、8 H 及び 3 L、8 H 及び 4 L、8 H 及び 5 L、8 H 及び 6 L、8 H 及び 7 L、8 H 及び 8 L、

10

20

30

40

50

8 H及び9 L、8 H及び10 L、8 H及び11 L、8 H及び12 L、8 H及び13 L、8
 H及び14 L、8 H及び15 L、8 H及び16 L、8 H及び17 L、8 H及び18 L、8
 H及び19 L、8 H及び20 L、8 H及び21 L、8 H及び22 L、8 H及び23 L、8
 H及び24 L、8 H及び25 L、8 H及び26 L、8 H及び27 L、8 H及び28 L、8
 H及び29 L、8 H及び30 L、8 H及び31 L、8 H及び32 L、9 H及び1 L、9 H
 及び2 L、9 H及び3 L、9 H及び4 L、9 H及び5 L、9 H及び6 L、9 H及び7 L、
 9 H及び8 L、9 H及び9 L、9 H及び10 L、9 H及び11 L、9 H及び12 L、9 H
 及び13 L、9 H及び14 L、9 H及び15 L、9 H及び16 L、9 H及び17 L、9 H
 及び18 L、9 H及び19 L、9 H及び20 L、9 H及び21 L、9 H及び22 L、9 H
 及び23 L、9 H及び24 L、9 H及び25 L、9 H及び26 L、9 H及び27 L、9 H
 及び28 L、9 H及び29 L、9 H及び30 L、9 H及び31 L、9 H及び32 L、10
 H及び1 L、10 H及び2 L、10 H及び3 L、10 H及び4 L、10 H及び5 L、10
 H及び6 L、10 H及び7 L、10 H及び8 L、10 H及び9 L、10 H及び10 L、10
 H及び11 L、10 H及び12 L、10 H及び13 L、10 H及び14 L、10 H及び
 15 L、10 H及び16 L、10 H及び17 L、10 H及び18 L、10 H及び19 L、
 10 H及び20 L、10 H及び21 L、10 H及び22 L、10 H及び23 L、10 H及
 び24 L、10 H及び25 L、10 H及び26 L、10 H及び27 L、10 H及び28 L
 、10 H及び29 L、10 H及び30 L、10 H及び31 L、10 H及び32 L、11 H
 及び1 L、11 H及び2 L、11 H及び3 L、11 H及び4 L、11 H及び5 L、11 H
 及び6 L、11 H及び7 L、11 H及び8 L、11 H及び9 L、11 H及び10 L、11
 H及び11 L、11 H及び12 L、11 H及び13 L、11 H及び14 L、11 H及び1
 5 L、11 H及び16 L、11 H及び17 L、11 H及び18 L、11 H及び19 L、1
 1 H及び20 L、11 H及び21 L、11 H及び22 L、11 H及び23 L、11 H及
 び24 L、11 H及び25 L、11 H及び26 L、11 H及び27 L、11 H及び28 L、
 11 H及び29 L、11 H及び30 L、11 H及び31 L、11 H及び32 L、12 H及
 び1 L、12 H及び2 L、12 H及び3 L、12 H及び4 L、12 H及び5 L、12 H及
 び6 L、12 H及び7 L、12 H及び8 L、12 H及び9 L、12 H及び10 L、12 H
 及び11 L、12 H及び12 L、12 H及び13 L、12 H及び14 L、12 H及び15
 L、12 H及び16 L、12 H及び17 L、12 H及び18 L、12 H及び19 L、12
 H及び20 L、12 H及び21 L、12 H及び22 L、12 H及び23 L、12 H及び2
 4 L、12 H及び25 L、12 H及び26 L、12 H及び27 L、12 H及び28 L、1
 2 H及び29 L、12 H及び30 L、12 H及び31 L、12 H及び32 L、13 H及び
 1 L、13 H及び2 L、13 H及び3 L、13 H及び4 L、13 H及び5 L、13 H及び
 6 L、13 H及び7 L、13 H及び8 L、13 H及び9 L、13 H及び10 L、13 H及
 び11 L、13 H及び12 L、13 H及び13 L、13 H及び14 L、13 H及び15 L
 、13 H及び16 L、13 H及び17 L、13 H及び18 L、13 H及び19 L、13 H
 及び20 L、13 H及び21 L、13 H及び22 L、13 H及び23 L、13 H及び24
 L、13 H及び25 L、13 H及び26 L、13 H及び27 L、13 H及び28 L、13
 H及び29 L、13 H及び30 L、13 H及び31 L、13 H及び32 L、14 H及び1
 L、14 H及び2 L、14 H及び3 L、14 H及び4 L、14 H及び5 L、14 H及び6
 L、14 H及び7 L、14 H及び8 L、14 H及び9 L、14 H及び10 L、14 H及び
 11 L、14 H及び12 L、14 H及び13 L、14 H及び14 L、14 H及び15 L、
 14 H及び16 L、14 H及び17 L、14 H及び18 L、14 H及び19 L、14 H及
 び20 L、14 H及び21 L、14 H及び22 L、14 H及び23 L、14 H及び24 L
 、14 H及び25 L、14 H及び26 L、14 H及び27 L、14 H及び28 L、14 H
 及び29 L、14 H及び30 L、14 H及び31 L、14 H及び32 L、15 H及び1 L
 、15 H及び2 L、15 H及び3 L、15 H及び4 L、15 H及び5 L、15 H及び6 L
 、15 H及び7 L、15 H及び8 L、15 H及び9 L、15 H及び10 L、15 H及び1
 1 L、15 H及び12 L、15 H及び13 L、15 H及び14 L、15 H及び15 L、1
 5 H及び16 L、15 H及び17 L、15 H及び18 L、15 H及び19 L、15 H及び

10

20

30

40

50

2 0 L、1 5 H及び2 1 L、1 5 H及び2 2 L、1 5 H及び2 3 L、1 5 H及び2 4 L、
 1 5 H及び2 5 L、1 5 H及び2 6 L、1 5 H及び2 7 L、1 5 H及び2 8 L、1 5 H及
 び2 9 L、1 5 H及び3 0 L、1 5 H及び3 1 L、1 5 H及び3 2 L、1 6 H及び1 L、
 1 6 H及び2 L、1 6 H及び3 L、1 6 H及び4 L、1 6 H及び5 L、1 6 H及び6 L、
 1 6 H及び7 L、1 6 H及び8 L、1 6 H及び9 L、1 6 H及び1 0 L、1 6 H及び1 1
 L、1 6 H及び1 2 L、1 6 H及び1 3 L、1 6 H及び1 4 L、1 6 H及び1 5 L、1 6
 H及び1 6 L、1 6 H及び1 7 L、1 6 H及び1 8 L、1 6 H及び1 9 L、1 6 H及び2
 0 L、1 6 H及び2 1 L、1 6 H及び2 2 L、1 6 H及び2 3 L、1 6 H及び2 4 L、1
 6 H及び2 5 L、1 6 H及び2 6 L、1 6 H及び2 7 L、1 6 H及び2 8 L、1 6 H及び
 2 9 L、1 6 H及び3 0 L、1 6 H及び3 1 L、1 6 H及び3 2 L、1 7 H及び1 L、1
 7 H及び2 L、1 7 H及び3 L、1 7 H及び4 L、1 7 H及び5 L、1 7 H及び6 L、1
 7 H及び7 L、1 7 H及び8 L、1 7 H及び9 L、1 7 H及び1 0 L、1 7 H及び1 1 L
 、1 7 H及び1 2 L、1 7 H及び1 3 L、1 7 H及び1 4 L、1 7 H及び1 5 L、1 7 H
 及び1 6 L、1 7 H及び1 7 L、1 7 H及び1 8 L、1 7 H及び1 9 L、1 7 H及び2 0
 L、1 7 H及び2 1 L、1 7 H及び2 2 L、1 7 H及び2 3 L、1 7 H及び2 4 L、1 7
 H及び2 5 L、1 7 H及び2 6 L、1 7 H及び2 7 L、1 7 H及び2 8 L、1 7 H及び2
 9 L、1 7 H及び3 0 L、1 7 H及び3 1 L、1 7 H及び3 2 L、1 8 H及び1 L、1 8
 H及び2 L、1 8 H及び3 L、1 8 H及び4 L、1 8 H及び5 L、1 8 H及び6 L、1 8
 H及び7 L、1 8 H及び8 L、1 8 H及び9 L、1 8 H及び1 0 L、1 8 H及び1 1 L、
 1 8 H及び1 2 L、1 8 H及び1 3 L、1 8 H及び1 4 L、1 8 H及び1 5 L、1 8 H及
 び1 6 L、1 8 H及び1 7 L、1 8 H及び1 8 L、1 8 H及び1 9 L、1 8 H及び2 0 L
 、1 8 H及び2 1 L、1 8 H及び2 2 L、1 8 H及び2 3 L、1 8 H及び2 4 L、1 8 H
 及び2 5 L、1 8 H及び2 6 L、1 8 H及び2 7 L、1 8 H及び2 8 L、1 8 H及び2 9
 L、1 8 H及び3 0 L、1 8 H及び3 1 L、1 8 H及び3 2 L、1 9 H及び1 L、1 9 H
 及び2 L、1 9 H及び3 L、1 9 H及び4 L、1 9 H及び5 L、1 9 H及び6 L、1 9 H
 及び7 L、1 9 H及び8 L、1 9 H及び9 L、1 9 H及び1 0 L、1 9 H及び1 1 L、1
 9 H及び1 2 L、1 9 H及び1 3 L、1 9 H及び1 4 L、1 9 H及び1 5 L、1 9 H及び
 1 6 L、1 9 H及び1 7 L、1 9 H及び1 8 L、1 9 H及び1 9 L、1 9 H及び2 0 L、
 1 9 H及び2 1 L、1 9 H及び2 2 L、1 9 H及び2 3 L、1 9 H及び2 4 L、1 9 H及
 び2 5 L、1 9 H及び2 6 L、1 9 H及び2 7 L、1 9 H及び2 8 L、1 9 H及び2 9 L
 、1 9 H及び3 0 L、1 9 H及び3 1 L、1 9 H及び3 2 L、2 0 H及び1 L、2 0 H及
 び2 L、2 0 H及び3 L、2 0 H及び4 L、2 0 H及び5 L、2 0 H及び6 L、2 0 H及
 び7 L、2 0 H及び8 L、2 0 H及び9 L、2 0 H及び1 0 L、2 0 H及び1 1 L、2 0 H
 及び1 2 L、2 0 H及び1 3 L、2 0 H及び1 4 L、2 0 H及び1 5 L、2 0 H及び1 6
 L、2 0 H及び1 7 L、2 0 H及び1 8 L、2 0 H及び1 9 L、2 0 H及び2 0 L、2 0
 H及び2 1 L、2 0 H及び2 2 L、2 0 H及び2 3 L、2 0 H及び2 4 L、2 0 H及び2
 5 L、2 0 H及び2 6 L、2 0 H及び2 7 L、2 0 H及び2 8 L、2 0 H及び2 9 L、2
 0 H及び3 0 L、2 0 H及び3 1 L、2 0 H及び3 2 L、2 1 H及び1 L、2 1 H及び2
 L、2 1 H及び3 L、2 1 H及び4 L、2 1 H及び5 L、2 1 H及び6 L、2 1 H及び7
 L、2 1 H及び8 L、2 1 H及び9 L、2 1 H及び1 0 L、2 1 H及び1 1 L、2 1 H及
 び1 2 L、2 1 H及び1 3 L、2 1 H及び1 4 L、2 1 H及び1 5 L、2 1 H及び1 6 L
 、2 1 H及び1 7 L、2 1 H及び1 8 L、2 1 H及び1 9 L、2 1 H及び2 0 L、2 1 H
 及び2 1 L、2 1 H及び2 2 L、2 1 H及び2 3 L、2 1 H及び2 4 L、2 1 H及び2 5
 L、2 1 H及び2 6 L、2 1 H及び2 7 L、2 1 H及び2 8 L、2 1 H及び2 9 L、2 1
 H及び3 0 L、2 1 H及び3 1 L、2 1 H及び3 2 L、2 2 H及び1 L、2 2 H及び2 L
 、2 2 H及び3 L、2 2 H及び4 L、2 2 H及び5 L、2 2 H及び6 L、2 2 H及び7 L
 、2 2 H及び8 L、2 2 H及び9 L、2 2 H及び1 0 L、2 2 H及び1 1 L、2 2 H及び
 1 2 L、2 2 H及び1 3 L、2 2 H及び1 4 L、2 2 H及び1 5 L、2 2 H及び1 6 L、
 2 2 H及び1 7 L、2 2 H及び1 8 L、2 2 H及び1 9 L、2 2 H及び2 0 L、2 2 H及
 び2 1 L、2 2 H及び2 2 L、2 2 H及び2 3 L、2 2 H及び2 4 L、2 2 H及び2 5 L

10

20

30

40

50

9 H及び3 1 L、2 9 H及び3 2 L、3 0 H及び1 L、3 0 H及び2 L、3 0 H及び3 L、3 0 H及び4 L、3 0 H及び5 L、3 0 H及び6 L、3 0 H及び7 L、3 0 H及び8 L、3 0 H及び9 L、3 0 H及び1 0 L、3 0 H及び1 1 L、3 0 H及び1 2 L、3 0 H及び1 3 L、3 0 H及び1 4 L、3 0 H及び1 5 L、3 0 H及び1 6 L、3 0 H及び1 7 L、3 0 H及び1 8 L、3 0 H及び1 9 L、3 0 H及び2 0 L、3 0 H及び2 1 L、3 0 H及び2 2 L、3 0 H及び2 3 L、3 0 H及び2 4 L、3 0 H及び2 5 L、3 0 H及び2 6 L、3 0 H及び2 7 L、3 0 H及び2 8 L、3 0 H及び2 9 L、3 0 H及び3 0 L、3 0 H及び3 1 L、3 0 H及び3 2 L、3 1 H及び1 L、3 1 H及び2 L、3 1 H及び3 L、3 1 H及び4 L、3 1 H及び5 L、3 1 H及び6 L、3 1 H及び7 L、3 1 H及び8 L、3 1 H及び9 L、3 1 H及び1 0 L、3 1 H及び1 1 L、3 1 H及び1 2 L、3 1 H及び1 3 L、3 1 H及び1 4 L、3 1 H及び1 5 L、3 1 H及び1 6 L、3 1 H及び1 7 L、3 1 H及び1 8 L、3 1 H及び1 9 L、3 1 H及び2 0 L、3 1 H及び2 1 L、3 1 H及び2 2 L、3 1 H及び2 3 L、3 1 H及び2 4 L、3 1 H及び2 5 L、3 1 H及び2 6 L、3 1 H及び2 7 L、3 1 H及び2 8 L、3 1 H及び2 9 L、3 1 H及び3 0 L、3 1 H及び3 1 L、3 1 H及び3 2 L、3 2 H及び1 L、3 2 H及び2 L、3 2 H及び3 L、3 2 H及び4 L、3 2 H及び5 L、3 2 H及び6 L、3 2 H及び7 L、3 2 H及び8 L、3 2 H及び9 L、3 2 H及び1 0 L、3 2 H及び1 1 L、3 2 H及び1 2 L、3 2 H及び1 3 L、3 2 H及び1 4 L、3 2 H及び1 5 L、3 2 H及び1 6 L、3 2 H及び1 7 L、3 2 H及び1 8 L、3 2 H及び1 9 L、3 2 H及び2 0 L、3 2 H及び2 1 L、3 2 H及び2 2 L、3 2 H及び2 3 L、3 2 H及び2 4 L、3 2 H及び2 5 L、3 2 H及び2 6 L、3 2 H及び2 7 L、3 2 H及び2 8 L、3 2 H及び2 9 L、3 2 H及び3 0 L、3 2 H及び3 1 L、または3 2 H及び3 2 LのCDRを含む。

10

20

【0 1 3 8】

一部の実施形態では、1 H、2 H、3 H、4 H、5 H、6 H、7 H、8 H、9 H、1 0 H、1 1 H、1 2 H、1 3 H、1 4 H、1 5 H、1 6 H、1 7 H、1 8 H、1 9 H、2 0 H、2 1 H、2 2 H、2 3 H、2 4 H、2 5 H、2 6 H、2 7 H、2 8 H、2 9 H、3 0 H、3 1 H、または3 2 HのCDRを含むペプチドは、配列番号8 2、配列番号8 3、配列番号8 4、配列番号8 5、配列番号8 6、配列番号8 7、配列番号8 8、配列番号8 9、配列番号9 0、またはその変異体を含むペプチドと組み合わせられるまたは連結するまたは併せて発現される。一部の実施形態では、配列は、配列に対して、少なくとも、または約9 0%、9 1%、9 2%、9 3%、9 4%、9 5%、9 6%、9 7%、9 8%、または9 9%同一である。

30

【0 1 3 9】

一部の実施形態では、抗体の単離された形態を含む抗体を提供し、抗体は、重鎖CDR 1、CDR 2、及びCDR 3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR 1配列は、配列番号2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または9 5のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR 2は、配列番号2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または1 0 2のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR 3配列は、配列番号2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または9 7のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

40

【0 1 4 0】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR 1、CDR 2、及びCDR 3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR 1配列は、配列番号2 5のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR 2は、配列番号2 6のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR 3配列は、配列番号2 7のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0 1 4 1】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR 1、CDR 2、及びCDR 3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR 1配列は、配列番号3 1のアミ

50

ノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号32のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0142】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号37のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号38のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号39のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0143】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号43のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号44のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号45のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0144】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号31のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号46のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0145】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号37のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号48のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号39のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0146】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号43のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号49のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号45のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0147】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号53のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号54のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0148】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号55のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号54のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0149】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号56のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号57のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有

10

20

30

40

50

する。

【0150】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号56のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号61のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0151】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号63のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

10

【0152】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号65のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0153】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号66のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

20

【0154】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号67のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

30

【0155】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号126のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0156】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号62のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号125のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号69のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

40

【0157】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖CDR1配列は、配列番号71のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2は、配列番号72のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3配列は、配列番号73のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0158】

50

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 76 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 77 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 78 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【 0 1 5 9 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 80 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 81 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 82 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

10

【 0 1 6 0 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 62 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 86 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 57 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【 0 1 6 1 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 90 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 91 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

20

【 0 1 6 2 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 95 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 96 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 97 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【 0 1 6 3 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 62 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 101 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 57 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

30

【 0 1 6 4 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 62 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、配列番号 102 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 57 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

40

【 0 1 6 5 】

一部の実施形態では、本明細書に提供する重鎖可変領域またはタンパク質は、軽鎖可変領域に連結される。一部の実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカー、例えば、限定されないが、G Q S S R S S G G G G S S G G G G S (配列番号 136)、(G G G G S)_n (配列番号 137)、(G G G G A)_n (配列番号 138)、またはその任意の組み合わせであり、各 n は、独立して、1 ~ 5 である。連結したペプチドフォーマットは、V_H - Z - V_L または V_L - Z - V_H の式 (式中、Z が、ペプチドリンカーである) によって表すことができる。一部の実施形態では、Z G Q S S R S S G G G G S S G G G G S (配列番号 136)、(G G G G S)_n (配列番号 137)、(G G G G A)_n (配列番号

50

138)、またはその任意の組み合わせ、各nは、独立して、1～5である。

【0166】

一部の実施形態では、配列番号127～135に記載するような配列のうちのいずれか1つの配列を含む軽鎖可変領域。一部の実施形態では、軽鎖可変領域は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3ペプチド配列を含み、軽鎖CDR1配列は、配列番号22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93、または98のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号23、29、41、51、59、68、84、88、または99のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

10

【0167】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号22を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号23のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号24のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0168】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号28を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号29のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号30のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

20

【0169】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号34を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号29のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号36のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0170】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号40を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号41のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号42のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

30

【0171】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号47を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号29のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号36のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

40

【0172】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号50を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号51のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3配列は、配列番号52のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する。

【0173】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖CDR1配列は、アミノ酸配列配列番号58を有し、軽鎖CDR2配列は、配列番号59のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3

50

配列は、配列番号 60 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0174】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 64 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 60 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0175】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 58 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 68 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 60 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

10

【0176】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 64 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 70 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

20

【0177】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 74 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 75 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0178】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 58 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 79 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

30

【0179】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 83 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 84 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 85 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【0180】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 87 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 88 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 89 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

40

【0181】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 CDR1 配列は、アミノ酸配列配列番号 93 を有し、軽鎖 CDR2 配列は、配列番号 88 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 配列は、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

50

【 0 1 8 2 】

一部の実施形態では、抗体、またはその単離された形態は、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 C D R 1 配列は、アミノ酸配列配列番号 9 8 を有し、軽鎖 C D R 2 配列は、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 配列は、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【 0 1 8 3 】

一部の実施形態では、抗体、またはその抗原結合フラグメントを提供し、抗体、またはその抗原結合フラグメントは、(i) 重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、重鎖 C D R 1 配列は、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 は、2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 配列は、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに (i i) 軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、軽鎖 C D R 1 配列は、アミノ酸配列 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 を有し、軽鎖 C D R 2 配列は、2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 配列は、2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、もしくは 9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する。

【 0 1 8 4 】

一部の実施形態では、以下の実施形態を本明細書に提供する：

【 0 1 8 5 】

1 . 抗体、またはその単離された形態であって、クローディング 6 に、1 0 n M 未満の親和性で、ならびにクローディング 9、クローディング 3、及び/またはクローディング 4 よりも、少なくとも 1 0 0 倍大きい E C₅₀ で結合する、前記抗体、またはその単離された形態。

【 0 1 8 6 】

2 . 前記抗体が、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 1 に記載の抗体、またはその単離された形態。

【 0 1 8 7 】

3 . 前記抗体が、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 3 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を有し、また

10

20

30

40

50

または前述のもののいずれかの変異体を有し、または重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する、実施形態 1 に記載の抗体、またはその単離された形態。

【 0 1 8 8 】

4 . 前記抗体が、配列番号 1 2 7 ~ 1 3 5 に記載するような配列のいずれか 1 つの配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 1 8 9 】

5 . 前記抗体が、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 1 9 0 】

6 . 前記抗体が、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 2 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 3 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、ま

10

20

30

40

50

たは前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 7 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 9 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、または

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 に記載の抗体。

【 0 1 9 1 】

7 . 前記抗体、またはその抗原結合フラグメントが、

(i) 重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに

(i i) 軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 1 に記載の抗体。

10

20

30

40

50

3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

10

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する、実施形態 3 に記載の、抗体、またはその抗原結合フラグメント。

【 0 1 9 3 】

9 . 前記抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の抗体。

20

【 0 1 9 4 】

1 0 . 前記抗体が、ヒト化抗体である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 1 9 5 】

1 1 . 前記抗体が、ニワトリ抗体である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 1 9 6 】

1 2 . 前記抗体が、本明細書に提供するような配列を含む、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 1 9 7 】

1 3 . 前記抗体が、本明細書に提供するような配列 C D R 配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

30

【 0 1 9 8 】

1 4 . 前記抗体が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、もしくは配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、もしくは配列番号 1 3 5 の V_L 配列、または前述のものの任意の変異体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

40

【 0 1 9 9 】

1 5 . 前記抗体が、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、もしくは配列番号 1 3 5 の V_L 配列、または前述のものの任意の変異体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【 0 2 0 0 】

1 6 . 前記抗体が、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、もしくは配列番号 1 3 0 の V_L 配列、または前述のものの任意の変異体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【 0 2 0 1 】

50

17. 前記抗体が、配列番号127または配列番号128のV_L配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0202】

18. 前記抗体が、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、もしくは配列番号123のV_H配列、またはその任意の変異体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0203】

19. 前記抗体が、配列番号103のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0204】

20. 前記抗体が、配列番号105のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0205】

21. 前記抗体が、配列番号107のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0206】

22. 前記抗体が、配列番号109のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0207】

23. 前記抗体が、配列番号111のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0208】

24. 前記抗体が、配列番号113のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0209】

25. 前記抗体が、配列番号115のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0210】

26. 前記抗体が、配列番号117のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0211】

27. 前記抗体が、配列番号119のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0212】

28. 前記抗体が、配列番号121のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0213】

29. 前記抗体が、配列番号123のV_H配列を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0214】

30. 前記抗体が、GFSFSSY (配列番号139)、YSSASSTY (配列番号140)、AAGRTRYRGWATYIADSIDA (配列番号82)、GDFDSSY (配列番号141)、GSTGSS (配列番号142)、SVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、GFSISSY (配列番号143)、YSGSR (配列番号144)、SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号92)、GFTFSSY (配列番号145)、DSGST (配列番号146)、DAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号97)、SGDSSWYGYG (配列番号83)、ESGKRPS (

10

20

30

40

50

配列番号 84)、GSADSN SIGI (配列番号 85)、SGGSSGYG (配列番号 87)、SNDKRPS (配列番号 88)、GSTDNSYVGI (配列番号 89)、SGDSSDDGSYYYG (配列番号 93)、SNDKRPS (配列番号 88)、GSYDSSTGI (配列番号 94)、SGGNYYYG (配列番号 98)、YNDKRPS (配列番号 99)、GGWDS SGGI (配列番号 100) の、または本明細書に別様に記載するような CDR を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0215】

31. 前記抗体が、GFSFSSY (配列番号 139)、YSSASSTY (配列番号 140)、AAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号 82)、GDFSSY (配列番号 141)、GSTGSS (配列番号 142)、SVGNNGNSWSGYIATSIDA (配列番号 57)、GFSISSY (配列番号 143)、YSGSR (配列番号 144)、SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号 92)、GFTFSSY (配列番号 145)、DSGST (配列番号 146)、DAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号 97)、CSGDSSWYGYG (配列番号 22)、IYESGKR (配列番号 23)、CGSADSN SIGIF (配列番号 24)、GFSFSSYDMGWV (配列番号 25)、VASIYSSASSTYYA (配列番号 26)、CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号 27)、CSGGSSGYG (配列番号 28)、IYSNDKR (配列番号 29)、CGSTDNSYVGI (配列番号 30)、GDFSSYAMNWV (配列番号 31)、VAGIGSTGSSSTGYG (配列番号 32)、CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA (配列番号 33)、CSGDSSDDGSYYYG (配列番号 34)、IYSNDKR (配列番号 29)、CSYDSSTGIF (配列番号 36)、GFSISSYTMQWV (配列番号 37)、VAGIYSGSR (配列番号 38)、CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号 39)、CSGGNNYYYG (配列番号 40)、IYYNDKR (配列番号 41)、CGGWDS SGGIF (配列番号 42)、GFTFSSYSMFWV (配列番号 43)、VAGIDSGSTTFY (配列番号 44)、CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号 45)、CSGDSSWYGYG (配列番号 22)、IYESGKR (配列番号 23)、CGSADSN SIGIF (配列番号 24)、GFSFSSYDMGWV (配列番号 25)、VASIYSSASSTYYA (配列番号 26)、CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号 27)、CSGGSSGYG (配列番号 28)、IYSNDKR (配列番号 29)、CGSTDNSYVGI (配列番号 30)、GDFSSYAMNWV (配列番号 31)、VAGIGSTGSSSTGYA (配列番号 46)、CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA (配列番号 33)、CSGDSDGSYYYG (配列番号 47)、IYSNDKR (配列番号 29)、CSYDSSTGIF (配列番号 36)、GFSISSYTMQWV (配列番号 37)、VAGIYSGSR (配列番号 38)、CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号 39)、CSGGNNYYYG (配列番号 40)、IYYNDKR (配列番号 41)、CGGWDS SGGIF (配列番号 42)、GFTFSSYSMFWV (配列番号 43)、VAGIDSGSTTFYA (配列番号 49)、CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号 45)、CSGGSSGYG (配列番号 50)、IYGTKR (配列番号 51)、CGSADSSSTNAGIF (配列番号 52)、GFTFSSYAMSWV (配列番号 53)、VAGISSSSGRYTGYA (配列番号 54)、CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA (配列番号 33)、CSGGSSGYG (配列番号 50)、IYGTKR (配列番号 51)、CGSADSSSTNAGIF (配列番号 52)、GFTFSSYAMNWV (配列番号 55)、もしくは VAGISSSSGRYTGYA (配列番号 54)、CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA (配列番号 33) の、または本明細書に別様に記載するような V_H CDR を含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

【0216】

32. 前記抗体が、SGDSSWYGYG (配列番号 83)、ESGKRPS (配列番号

10

20

30

40

50

号84)、GSADSN SIGI (配列番号85)、SGGSSGYG (配列番号87)、SNDKRPS (配列番号88)、GSTDNSYVGI (配列番号89)、SGDSSDDGSYYYG (配列番号93)、SNDKRPS (配列番号88)、GSYDSS TGI (配列番号94)、SGGNNYYG (配列番号98)、YNDKRPS (配列番号99)、GGWDS SGGI (配列番号100)、CSGDSSWYGYG (配列番号22)、IYESGKRP (配列番号23)、CGSADSN SIGIF (配列番号24)、CSGGSSGYG (配列番号28)、IYSNDKRPS (配列番号29)、CGSTDNSYVGI (配列番号30)、CSGDSSDDGSYYYG (配列番号34)、IYSNDKRPS (配列番号29)、CGSYDSS TGI (配列番号36)、CSGGNNYYG (配列番号40)、IYYNDKRPS (配列番号41)、CGGWDS SGGIF (配列番号42)、IYESGKRP (配列番号23)、CGSADSN SIGIF (配列番号24)、CSGGSSGYG (配列番号28)、IYSNDKRPS (配列番号29)、CGSTDNSYVGI (配列番号30)、CSGDDGSYYYG (配列番号47)、IYSNDKRPS (配列番号29)、CGSYDSS TGI (配列番号36)、CSGGNNYYG (配列番号40)、IYYNDKRPS (配列番号41)、CGGWDS SGGIF (配列番号42)、CSGGSSGYG (配列番号50)、IYGTNKRP (配列番号51)、CGSADSS TNA G I F (配列番号52)、CSGGSSGYG (配列番号50)、IYGTNKRP (配列番号51)、もしくはCGSADSS TNA G I F (配列番号52)の、または本明細書で別様に記載するようなV_L CDRを含む、先行実施形態のいずれかに記載の単離された抗体。

10

20

【0217】

33. 前記V_H鎖のCDRが、

1H. GFSFSSY (配列番号139)、YSSASSTY (配列番号140)、及びAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号82)、または

2H. GFDFSSY (配列番号141)、GSTGSS (配列番号142)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

3H. GFSISSY (配列番号143)、YSGSR (配列番号144)、及びSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号92)、または

4H. GFTFSSY (配列番号145)、DSGST (配列番号146)、及びDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号97)、または

5H. GFSFSSYDMGWV (配列番号25)、VASIYSSASSTYYA (配列番号26)、及びCAKAAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号27)、または

6H. GFDFSSYAMNWV (配列番号31)、VAGIGSTGSSSTGYG (配列番号32)、及びCAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号33)、または

7H. GFSISSYTMQWV (配列番号37)、VAGIYSGSRTYYG (配列番号38)、及びCAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号39)、または

8H. GFTFSSYSMFWV (配列番号43)、VAGIDSGSSTTFYG (配列番号44)、及びCAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号45)、または

9H. GFSFSSYDMGWV (配列番号25)、VASIYSSASSTYYA (配列番号26)、及びCAKAAAGRTYRGWATYIADSIDA (配列番号27)、または

10H. GFDFSSYAMNWV (配列番号31)、VAGIGSTGSSSTGYA (配列番号46)、及びCAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号33)、または

11H. GFSISSYTMQWV (配列番号37)、VAGIYSGSRTYYA (配列番号48)、及びCAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号39)、または

30

40

50

12H. GFTFSSYSMFV (配列番号43)、VAGIDSGSTTFYA (配列番号49)、及びCAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号45)、または

13H. GFTFSSYAMSWV (配列番号53)、VAGISSSSGRYTGYA (配列番号54)、及びCAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号33)、または

14H. GFTFSSYAMNWV (配列番号55)、VAGISSSSGRYTGYA (配列番号54)、及びCAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号33)、または

15H. SYAMS (配列番号56)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

16H. SYAMS (配列番号56)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGNGNSWSGYVATSIDA (配列番号61)、または

17H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSVSWSGYVATSIDA (配列番号63)、または

18H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSMGSVSWSGYVATSIDA (配列番号65)、または

19H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSMGSVSWSGYVATSIDV (配列番号66)、または

20H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSVSWSGYVATSLDA (配列番号67)、または

21H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSMGSVSWSGYVATSIDA (配列番号65)、または

22H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSMGSVSWSGYVATSLDV (配列番号126)、または

23H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSVSWSGYVATSLDV (配列番号69)、または

24H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGSVSWSGYVATSLDV (配列番号69)、または

25H. SYGMS (配列番号71)、GIGSSGIYTHYADSVKG (配列番号72)、及びSPGDS DWCGWAGYGIYSCRVA GFIDA (配列番号73)、

または

26H. GYAMS (配列番号76)、GIYSSGSYTFYADSVKG (配列番号77)、及びGTGYCDWSGWCSYSGAANIDA (配列番号78)、または

27H. SYDMG (配列番号80)、SIYSSASSTYYAPAVKG (配列番号81)、及びAAGRTRYRGWATYIADSIDA (配列番号82)、または

28H. SYAMN (配列番号62)、GIGSTGSSSTGYGPAVKG (配列番号86)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

29H. SYTMQ (配列番号90)、GIYSGSRTYYGA AVQG (配列番号91)、及びSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (配列番号92)、または

30H. SYSMF (配列番号95)、GIDSGSTTFYGS AVKG (配列番号96)、及びDAYGYCGWSGCSADSIDA (配列番号97)、または

31H. SYAMN (配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKG (配列番号101)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)、または

32H. SYAMN (配列番号62)、GIGSTGSSSTGYADSVKG (配列番号102)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA (配列番号57)を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

【0218】

34. 前記V_L鎖が、

1L. SGDS SWYGYG (配列番号83)、ESGKRPS (配列番号84)、及び

10

20

30

40

50

G S A D S N S I G I (配列番号 8 5)、または
 2 L . S G G S S G Y G (配列番号 8 7)、S N D K R P S (配列番号 8 8)、及び G S
 T D N S Y V G I (配列番号 8 9)、または
 3 L . S G D S S D D G S Y Y Y G (配列番号 9 3)、S N D K R P S (配列番号 8 8)
 、及び G S Y D S S T G I (配列番号 9 4)、または
 4 L . S G G N N Y Y G (配列番号 9 8)、Y N D K R P S (配列番号 9 9)、及び G G
 W D S S G G I (配列番号 1 0 0)、または
 5 L . C S G D S S W Y G Y G (配列番号 2 2)、I Y E S G K R P (配列番号 2 3)、
 及び C G S A D S N S I G I F (配列番号 2 4)、または
 6 L . C S G G S S G Y G (配列番号 2 8)、I Y S N D K R P (配列番号 2 9)、及び 10
 C G S T D N S Y V G I F (配列番号 3 0)、または
 7 L . C S G D S S D D G S Y Y Y G (配列番号 3 4)、I Y S N D K R P (配列番号 2
 9)、及び C G S Y D S S T G I F (配列番号 3 6)、または
 8 L . C S G G N N Y Y G (配列番号 4 0)、I Y Y N D K R P (配列番号 4 1)、及び
 C G G W D S S G G I F (配列番号 4 2)、または
 9 L . C S G D S S W Y G Y G (配列番号 2 2)、I Y E S G K R P (配列番号 2 3)、
 及び C G S A D S N S I G I F (配列番号 2 4)、または
 1 0 L . C S G G S S G Y G (配列番号 2 8)、I Y S N D K R P (配列番号 2 9)、及
 び C G S T D N S Y V G I F (配列番号 3 0)、または
 1 1 L . C S G D D G S Y Y Y G (配列番号 4 7)、I Y S N D K R P (配列番号 2 9) 20
 、及び C G S Y D S S T G I F (配列番号 3 6)、または
 1 2 L . C S G G N N Y Y G (配列番号 4 0)、I Y Y N D K R P (配列番号 4 1)、及
 び C G G W D S S G G I F (配列番号 4 2)、または
 1 3 L . C S G G S G S Y G (配列番号 5 0)、I Y G T N K R P (配列番号 5 1)、及
 び C G S A D S S T N A G I F (配列番号 5 2)、または
 1 4 L . C S G G S G S Y G (配列番号 5 0)、I Y G T N K R P (配列番号 5 1)、及
 び C G S A D S S T N A G I F (配列番号 5 2)、または
 1 5 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 1 6 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G 30
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 1 7 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 1 8 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 1 9 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 2 0 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 2 1 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、G T Y K R P S (配列番号 6 8)、及び G 40
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 2 2 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、G T Y K R P S (配列番号 6 8)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 2 3 L . S G G S G S Y G (配列番号 5 8)、G T Y K R P S (配列番号 6 8)、及び G
 S A D S S T N A G I (配列番号 6 0)、または
 2 4 L . S A G S G L Y G (配列番号 6 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G
 S N D A S T N A G I (配列番号 7 0)、または
 2 5 L . S G G Y N G H Y G (配列番号 7 4)、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び
 G G Y D S S A G I (配列番号 7 5)、または
 2 6 L . S G G S G S Y G Y Y G、G T N K R P S (配列番号 5 9)、及び G S E D S S 50

SGAGI (配列番号79)、または
 27L.SGDS SWYGYG (配列番号83)、ESGKRPS (配列番号84)、及び
 G S A D S N S I G I (配列番号85)、または
 28L.SGGSSGYG (配列番号87)、SNDKRPS (配列番号88)、及び
 G S T D N S Y V G I (配列番号89)、または
 29L.SGDS SDDGSYYYG (配列番号93)、SNDKRPS (配列番号88)
)、及びGSYDSSSTGI (配列番号94)、または
 30L.SGGNNYYG (配列番号98)、YNDKRPS (配列番号99)、及び
 G W D S S G G I (配列番号100)、または
 31L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
 G S A D S S T N A G I (配列番号60)、または
 32L.SGGSSGYG (配列番号87)、SNDKRPS (配列番号88)、及び
 G S T D N S Y V G I (配列番号89)のCDRを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

10

【0219】

35.前記抗体が、1H及び1L、1H及び2L、1H及び3L、1H及び4L、1H
 及び5L、1H及び6L、1H及び7L、1H及び8L、1H及び9L、1H及び10L
 、1H及び11L、1H及び12L、1H及び13L、1H及び14L、1H及び15L
 、1H及び16L、1H及び17L、1H及び18L、1H及び19L、1H及び20L
 、1H及び21L、1H及び22L、1H及び23L、1H及び24L、1H及び25L
 、1H及び26L、1H及び27L、1H及び28L、1H及び29L、1H及び30L
 、1H及び31L、1H及び32L、2H及び1L、2H及び2L、2H及び3L、2H
 及び4L、2H及び5L、2H及び6L、2H及び7L、2H及び8L、2H及び9L、
 2H及び10L、2H及び11L、2H及び12L、2H及び13L、2H及び14L、
 2H及び15L、2H及び16L、2H及び17L、2H及び18L、2H及び19L、
 2H及び20L、2H及び21L、2H及び22L、2H及び23L、2H及び24L、
 2H及び25L、2H及び26L、2H及び27L、2H及び28L、2H及び29L、
 2H及び30L、2H及び31L、2H及び32L、3H及び1L、3H及び2L、3H
 及び3L、3H及び4L、3H及び5L、3H及び6L、3H及び7L、3H及び8L、
 3H及び9L、3H及び10L、3H及び11L、3H及び12L、3H及び13L、3
 H及び14L、3H及び15L、3H及び16L、3H及び17L、3H及び18L、3
 H及び19L、3H及び20L、3H及び21L、3H及び22L、3H及び23L、3
 H及び24L、3H及び25L、3H及び26L、3H及び27L、3H及び28L、3
 H及び29L、3H及び30L、3H及び31L、3H及び32L、4H及び1L、4H
 及び2L、4H及び3L、4H及び4L、4H及び5L、4H及び6L、4H及び7L、
 4H及び8L、4H及び9L、4H及び10L、4H及び11L、4H及び12L、4H
 及び13L、4H及び14L、4H及び15L、4H及び16L、4H及び17L、4H
 及び18L、4H及び19L、4H及び20L、4H及び21L、4H及び22L、4H
 及び23L、4H及び24L、4H及び25L、4H及び26L、4H及び27L、4H
 及び28L、4H及び29L、4H及び30L、4H及び31L、4H及び32L、5H
 及び1L、5H及び2L、5H及び3L、5H及び4L、5H及び5L、5H及び6L、
 5H及び7L、5H及び8L、5H及び9L、5H及び10L、5H及び11L、5H及
 び12L、5H及び13L、5H及び14L、5H及び15L、5H及び16L、5H及
 び17L、5H及び18L、5H及び19L、5H及び20L、5H及び21L、5H及
 び22L、5H及び23L、5H及び24L、5H及び25L、5H及び26L、5H及
 び27L、5H及び28L、5H及び29L、5H及び30L、5H及び31L、5H及
 び32L、6H及び1L、6H及び2L、6H及び3L、6H及び4L、6H及び5L、
 6H及び6L、6H及び7L、6H及び8L、6H及び9L、6H及び10L、6H及び
 11L、6H及び12L、6H及び13L、6H及び14L、6H及び15L、6H及び
 16L、6H及び17L、6H及び18L、6H及び19L、6H及び20L、6H及び

20

30

40

50

2 1 L、6 H及び2 2 L、6 H及び2 3 L、6 H及び2 4 L、6 H及び2 5 L、6 H及び
 2 6 L、6 H及び2 7 L、6 H及び2 8 L、6 H及び2 9 L、6 H及び3 0 L、6 H及び
 3 1 L、6 H及び3 2 L、7 H及び1 L、7 H及び2 L、7 H及び3 L、7 H及び4 L、
 7 H及び5 L、7 H及び6 L、7 H及び7 L、7 H及び8 L、7 H及び9 L、7 H及び1
 0 L、7 H及び1 1 L、7 H及び1 2 L、7 H及び1 3 L、7 H及び1 4 L、7 H及び1
 5 L、7 H及び1 6 L、7 H及び1 7 L、7 H及び1 8 L、7 H及び1 9 L、7 H及び2
 0 L、7 H及び2 1 L、7 H及び2 2 L、7 H及び2 3 L、7 H及び2 4 L、7 H及び2
 5 L、7 H及び2 6 L、7 H及び2 7 L、7 H及び2 8 L、7 H及び2 9 L、7 H及び3
 0 L、7 H及び3 1 L、7 H及び3 2 L、8 H及び1 L、8 H及び2 L、8 H及び3 L、
 8 H及び4 L、8 H及び5 L、8 H及び6 L、8 H及び7 L、8 H及び8 L、8 H及び9
 L、8 H及び1 0 L、8 H及び1 1 L、8 H及び1 2 L、8 H及び1 3 L、8 H及び1 4
 L、8 H及び1 5 L、8 H及び1 6 L、8 H及び1 7 L、8 H及び1 8 L、8 H及び1 9
 L、8 H及び2 0 L、8 H及び2 1 L、8 H及び2 2 L、8 H及び2 3 L、8 H及び2 4
 L、8 H及び2 5 L、8 H及び2 6 L、8 H及び2 7 L、8 H及び2 8 L、8 H及び2 9
 L、8 H及び3 0 L、8 H及び3 1 L、8 H及び3 2 L、9 H及び1 L、9 H及び2 L、
 9 H及び3 L、9 H及び4 L、9 H及び5 L、9 H及び6 L、9 H及び7 L、9 H及び8
 L、9 H及び9 L、9 H及び1 0 L、9 H及び1 1 L、9 H及び1 2 L、9 H及び1 3 L
 、9 H及び1 4 L、9 H及び1 5 L、9 H及び1 6 L、9 H及び1 7 L、9 H及び1 8 L
 、9 H及び1 9 L、9 H及び2 0 L、9 H及び2 1 L、9 H及び2 2 L、9 H及び2 3 L
 、9 H及び2 4 L、9 H及び2 5 L、9 H及び2 6 L、9 H及び2 7 L、9 H及び2 8 L
 、9 H及び2 9 L、9 H及び3 0 L、9 H及び3 1 L、9 H及び3 2 L、1 0 H及び1 L
 、1 0 H及び2 L、1 0 H及び3 L、1 0 H及び4 L、1 0 H及び5 L、1 0 H及び6 L
 、1 0 H及び7 L、1 0 H及び8 L、1 0 H及び9 L、1 0 H及び1 0 L、1 0 H及び1
 1 L、1 0 H及び1 2 L、1 0 H及び1 3 L、1 0 H及び1 4 L、1 0 H及び1 5 L、1
 0 H及び1 6 L、1 0 H及び1 7 L、1 0 H及び1 8 L、1 0 H及び1 9 L、1 0 H及び
 2 0 L、1 0 H及び2 1 L、1 0 H及び2 2 L、1 0 H及び2 3 L、1 0 H及び2 4 L、
 1 0 H及び2 5 L、1 0 H及び2 6 L、1 0 H及び2 7 L、1 0 H及び2 8 L、1 0 H及
 び2 9 L、1 0 H及び3 0 L、1 0 H及び3 1 L、1 0 H及び3 2 L、1 1 H及び1 L、
 1 1 H及び2 L、1 1 H及び3 L、1 1 H及び4 L、1 1 H及び5 L、1 1 H及び6 L、
 1 1 H及び7 L、1 1 H及び8 L、1 1 H及び9 L、1 1 H及び1 0 L、1 1 H及び1 1
 L、1 1 H及び1 2 L、1 1 H及び1 3 L、1 1 H及び1 4 L、1 1 H及び1 5 L、1 1
 H及び1 6 L、1 1 H及び1 7 L、1 1 H及び1 8 L、1 1 H及び1 9 L、1 1 H及び2
 0 L、1 1 H及び2 1 L、1 1 H及び2 2 L、1 1 H及び2 3 L、1 1 H及び2 4 L、1
 1 H及び2 5 L、1 1 H及び2 6 L、1 1 H及び2 7 L、1 1 H及び2 8 L、1 1 H及び
 2 9 L、1 1 H及び3 0 L、1 1 H及び3 1 L、1 1 H及び3 2 L、1 2 H及び1 L、1
 2 H及び2 L、1 2 H及び3 L、1 2 H及び4 L、1 2 H及び5 L、1 2 H及び6 L、1
 2 H及び7 L、1 2 H及び8 L、1 2 H及び9 L、1 2 H及び1 0 L、1 2 H及び1 1 L
 、1 2 H及び1 2 L、1 2 H及び1 3 L、1 2 H及び1 4 L、1 2 H及び1 5 L、1 2 H
 及び1 6 L、1 2 H及び1 7 L、1 2 H及び1 8 L、1 2 H及び1 9 L、1 2 H及び2 0
 L、1 2 H及び2 1 L、1 2 H及び2 2 L、1 2 H及び2 3 L、1 2 H及び2 4 L、1 2
 H及び2 5 L、1 2 H及び2 6 L、1 2 H及び2 7 L、1 2 H及び2 8 L、1 2 H及び2
 9 L、1 2 H及び3 0 L、1 2 H及び3 1 L、1 2 H及び3 2 L、1 3 H及び1 L、1 3
 H及び2 L、1 3 H及び3 L、1 3 H及び4 L、1 3 H及び5 L、1 3 H及び6 L、1 3
 H及び7 L、1 3 H及び8 L、1 3 H及び9 L、1 3 H及び1 0 L、1 3 H及び1 1 L、
 1 3 H及び1 2 L、1 3 H及び1 3 L、1 3 H及び1 4 L、1 3 H及び1 5 L、1 3 H及
 び1 6 L、1 3 H及び1 7 L、1 3 H及び1 8 L、1 3 H及び1 9 L、1 3 H及び2 0 L
 、1 3 H及び2 1 L、1 3 H及び2 2 L、1 3 H及び2 3 L、1 3 H及び2 4 L、1 3 H
 及び2 5 L、1 3 H及び2 6 L、1 3 H及び2 7 L、1 3 H及び2 8 L、1 3 H及び2 9
 L、1 3 H及び3 0 L、1 3 H及び3 1 L、1 3 H及び3 2 L、1 4 H及び1 L、1 4 H
 及び2 L、1 4 H及び3 L、1 4 H及び4 L、1 4 H及び5 L、1 4 H及び6 L、1 4 H

10

20

30

40

50

及び7 L、14 H及び8 L、14 H及び9 L、14 H及び10 L、14 H及び11 L、14 H及び12 L、14 H及び13 L、14 H及び14 L、14 H及び15 L、14 H及び16 L、14 H及び17 L、14 H及び18 L、14 H及び19 L、14 H及び20 L、14 H及び21 L、14 H及び22 L、14 H及び23 L、14 H及び24 L、14 H及び25 L、14 H及び26 L、14 H及び27 L、14 H及び28 L、14 H及び29 L、14 H及び30 L、14 H及び31 L、14 H及び32 L、15 H及び1 L、15 H及び2 L、15 H及び3 L、15 H及び4 L、15 H及び5 L、15 H及び6 L、15 H及び7 L、15 H及び8 L、15 H及び9 L、15 H及び10 L、15 H及び11 L、15 H及び12 L、15 H及び13 L、15 H及び14 L、15 H及び15 L、15 H及び16 L、15 H及び17 L、15 H及び18 L、15 H及び19 L、15 H及び20 L、15 H及び21 L、15 H及び22 L、15 H及び23 L、15 H及び24 L、15 H及び25 L、15 H及び26 L、15 H及び27 L、15 H及び28 L、15 H及び29 L、15 H及び30 L、15 H及び31 L、15 H及び32 L、16 H及び1 L、16 H及び2 L、16 H及び3 L、16 H及び4 L、16 H及び5 L、16 H及び6 L、16 H及び7 L、16 H及び8 L、16 H及び9 L、16 H及び10 L、16 H及び11 L、16 H及び12 L、16 H及び13 L、16 H及び14 L、16 H及び15 L、16 H及び16 L、16 H及び17 L、16 H及び18 L、16 H及び19 L、16 H及び20 L、16 H及び21 L、16 H及び22 L、16 H及び23 L、16 H及び24 L、16 H及び25 L、16 H及び26 L、16 H及び27 L、16 H及び28 L、16 H及び29 L、16 H及び30 L、16 H及び31 L、16 H及び32 L、17 H及び1 L、17 H及び2 L、17 H及び3 L、17 H及び4 L、17 H及び5 L、17 H及び6 L、17 H及び7 L、17 H及び8 L、17 H及び9 L、17 H及び10 L、17 H及び11 L、17 H及び12 L、17 H及び13 L、17 H及び14 L、17 H及び15 L、17 H及び16 L、17 H及び17 L、17 H及び18 L、17 H及び19 L、17 H及び20 L、17 H及び21 L、17 H及び22 L、17 H及び23 L、17 H及び24 L、17 H及び25 L、17 H及び26 L、17 H及び27 L、17 H及び28 L、17 H及び29 L、17 H及び30 L、17 H及び31 L、17 H及び32 L、18 H及び1 L、18 H及び2 L、18 H及び3 L、18 H及び4 L、18 H及び5 L、18 H及び6 L、18 H及び7 L、18 H及び8 L、18 H及び9 L、18 H及び10 L、18 H及び11 L、18 H及び12 L、18 H及び13 L、18 H及び14 L、18 H及び15 L、18 H及び16 L、18 H及び17 L、18 H及び18 L、18 H及び19 L、18 H及び20 L、18 H及び21 L、18 H及び22 L、18 H及び23 L、18 H及び24 L、18 H及び25 L、18 H及び26 L、18 H及び27 L、18 H及び28 L、18 H及び29 L、18 H及び30 L、18 H及び31 L、18 H及び32 L、19 H及び1 L、19 H及び2 L、19 H及び3 L、19 H及び4 L、19 H及び5 L、19 H及び6 L、19 H及び7 L、19 H及び8 L、19 H及び9 L、19 H及び10 L、19 H及び11 L、19 H及び12 L、19 H及び13 L、19 H及び14 L、19 H及び15 L、19 H及び16 L、19 H及び17 L、19 H及び18 L、19 H及び19 L、19 H及び20 L、19 H及び21 L、19 H及び22 L、19 H及び23 L、19 H及び24 L、19 H及び25 L、19 H及び26 L、19 H及び27 L、19 H及び28 L、19 H及び29 L、19 H及び30 L、19 H及び31 L、19 H及び32 L、20 H及び1 L、20 H及び2 L、20 H及び3 L、20 H及び4 L、20 H及び5 L、20 H及び6 L、20 H及び7 L、20 H及び8 L、20 H及び9 L、20 H及び10 L、20 H及び11 L、20 H及び12 L、20 H及び13 L、20 H及び14 L、20 H及び15 L、20 H及び16 L、20 H及び17 L、20 H及び18 L、20 H及び19 L、20 H及び20 L、20 H及び21 L、20 H及び22 L、20 H及び23 L、20 H及び24 L、20 H及び25 L、20 H及び26 L、20 H及び27 L、20 H及び28 L、20 H及び29 L、20 H及び30 L、20 H及び31 L、20 H及び32 L、21 H及び1 L、21 H及び2 L、21 H及び3 L、21 H及び4 L、21 H及び5 L、21 H及び6 L、21 H及び7 L、21 H及び8 L、21 H及び9 L、21 H及び10 L、21 H及び11 L、21 H及び12 L、

10

20

30

40

50

H及び18L、28H及び19L、28H及び20L、28H及び21L、28H及び22L、28H及び23L、28H及び24L、28H及び25L、28H及び26L、28H及び27L、28H及び28L、28H及び29L、28H及び30L、28H及び31L、28H及び32L、29H及び1L、29H及び2L、29H及び3L、29H及び4L、29H及び5L、29H及び6L、29H及び7L、29H及び8L、29H及び9L、29H及び10L、29H及び11L、29H及び12L、29H及び13L、29H及び14L、29H及び15L、29H及び16L、29H及び17L、29H及び18L、29H及び19L、29H及び20L、29H及び21L、29H及び22L、29H及び23L、29H及び24L、29H及び25L、29H及び26L、29H及び27L、29H及び28L、29H及び29L、29H及び30L、29H及び31L、29H及び32L、30H及び1L、30H及び2L、30H及び3L、30H及び4L、30H及び5L、30H及び6L、30H及び7L、30H及び8L、30H及び9L、30H及び10L、30H及び11L、30H及び12L、30H及び13L、30H及び14L、30H及び15L、30H及び16L、30H及び17L、30H及び18L、30H及び19L、30H及び20L、30H及び21L、30H及び22L、30H及び23L、30H及び24L、30H及び25L、30H及び26L、30H及び27L、30H及び28L、30H及び29L、30H及び30L、30H及び31L、30H及び32L、31H及び1L、31H及び2L、31H及び3L、31H及び4L、31H及び5L、31H及び6L、31H及び7L、31H及び8L、31H及び9L、31H及び10L、31H及び11L、31H及び12L、31H及び13L、31H及び14L、31H及び15L、31H及び16L、31H及び17L、31H及び18L、31H及び19L、31H及び20L、31H及び21L、31H及び22L、31H及び23L、31H及び24L、31H及び25L、31H及び26L、31H及び27L、31H及び28L、31H及び29L、31H及び30L、31H及び31L、31H及び32L、32H及び1L、32H及び2L、32H及び3L、32H及び4L、32H及び5L、32H及び6L、32H及び7L、32H及び8L、32H及び9L、32H及び10L、32H及び11L、32H及び12L、32H及び13L、32H及び14L、32H及び15L、32H及び16L、32H及び17L、32H及び18L、32H及び19L、32H及び20L、32H及び21L、32H及び22L、32H及び23L、32H及び24L、32H及び25L、32H及び26L、32H及び27L、32H及び28L、32H及び29L、32H及び30L、32H及び31L、または32H及び32LのCDRを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の抗体。

10

20

30

【0220】

36．前記抗体が、ヒト化されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

【0221】

37．前記抗体が、キメラである、または非抗体タンパク質に融合している、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

【0222】

38．前記抗体が、クローニン9に有意に結合しない、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

40

【0223】

39．前記抗体が、クローニン6に、それがクローニン9に結合するよりも少なくとも100、200、または300倍大きい親和性、 EC_{50} 、または K_D で結合する、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

【0224】

40．前記CDRアミノ酸配列、VLまたはVHペプチドが、本明細書に提供するような配列に対して、少なくとも、もしくは約90～99%同一である、または前記配列が、1、2、3、4、または5個の置換を有する、先行実施形態のいずれか1つに記載の単離された抗体。

50

【0225】

41. 本明細書に提供するような配列、またはその変異体を含む、それからなる、または本質的にそれからなるペプチド。

【0226】

42. 前記ペプチドが、CDR、VL、またはVHペプチドである、実施形態41に記載のペプチド。

【0227】

43. 前記ペプチドが、配列番号2~138の配列、もしくはその変異体、または本明細書で別様に提供するような配列を含む、それからなる、または本質的にそれからなる、実施形態41に記載のペプチド。

10

【0228】

44. 本明細書に提供するような配列に対して90~99%同一である配列を含む、それからなる、または本質的にそれからなるペプチド。

【0229】

45. 前記ペプチドが、本明細書に提供するような配列と比較して、1、2、3、4、または5個の置換、欠失、または挿入を含む、実施形態44に記載のペプチド。

【0230】

46. 前記ペプチドが、CDR、VL、またはVHペプチドである、実施形態44または45に記載のペプチド。

【0231】

47. 本明細書に提供する前記配列が、配列番号2~135の配列、もしくはその変異体、または本明細書で別様に提供するような配列を含む、実施形態44または45に記載のペプチド。

20

【0232】

48. 残基が、T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158、またはその任意の組み合わせを含む、クローディング6上のエピトープに結合する、モノクローナル抗体またはScFvなどの抗体。

【0233】

49. クローディング9と比較してクローディング6に優先的に結合するモノクローナル抗体またはScFvなどの抗体であって、Q156を含むクローディング6上のエピトープに結合する、前記抗体。

30

【0234】

50. クローディング6に結合する第1のVHペプチド及び異なる部分に結合する第2のVHペプチドを含む、二重特異性抗体。

【0235】

51. 前記第2のVHペプチドが、CD3または4-1BBに結合する、実施形態46に記載の抗体。

【0236】

52. 前記抗体が、二重特異性抗体である、または前記抗体が、融合タンパク質である、実施形態50または51に記載の抗体。

40

【0237】

53. クローディング6に結合する前記抗体及び前記第2のVHペプチドを連結するリンカードメインをさらに含む、実施形態50~52に記載の抗体。

【0238】

54. 前記リンカードメインが、1、2、3、4、もしくは5個、またはそれ以上のGGGS(配列番号137)反復を含む、実施形態50~53のいずれか1つに記載の抗体。

【0239】

55. 前記抗体が、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、

50

80、90、または95のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、または102のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92、または97のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する、実施形態50～54のいずれか1つに記載の抗体。

【0240】

56. 前記抗体が、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号25のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号26のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号27のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

10

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号31のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号32のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号37のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号38のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号39のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

20

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号43のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号44のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号45のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号31のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号46のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号37のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号48のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号39のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

30

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号43のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号49のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号45のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号53のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号54のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

40

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号55のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号54のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号56のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号125のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号57のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号56のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号125の

50

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、または

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 0 ~ 5 5 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 2 4 1 】

5 7 . 前記抗体が、配列番号 1 2 7 ~ 1 3 5 に記載するような配列のいずれか 1 つの配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 5 0 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 2 4 2 】

5 8 . 前記抗体が、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 0 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 2 4 3 】

5 9 . 前記抗体が、
軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 2 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 3 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

10

20

30

40

50

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 7 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 9 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、または

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 0 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 2 4 4 】

6 0 . 前記抗体、またはその抗原結合フラグメントが、

(i) 重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに

(i i) 軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、2 3、2 9、4 1

10

20

30

40

50

、 5 1、 5 9、 6 8、 8 4、 8 8、 または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、 2 4、 3 0、 3 6、 4 2、 5 2、 6 0、 7 0、 7 5、 7 9、 8 5、 8 9、 9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 0 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の抗体、またはその抗原結合フラグメント。

【 0 2 4 5 】

6 1 . 前記抗体、またはその抗原結合フラグメントが、
重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

10

重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

20

重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

30

重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

40

重鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、 C D R 2、 及び C D

50

ミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 5 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、実施形態 5 0 ~ 5 6 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【 0 2 4 6 】

6 2 . 先行実施形態のいずれかに記載の抗体またはアミノ酸配列をコードする核酸分子。

【 0 2 4 7 】

6 3 . 実施形態 6 2 に記載の核酸分子を含むベクター。

【 0 2 4 8 】

6 4 . 実施形態 6 2 に記載の核酸分子を含む核または実施形態 6 3 に記載のベクターを含む細胞。

【 0 2 4 9 】

6 5 . 実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の単離された抗体またはそれをコードする核酸分子を含む、医薬組成物。

【 0 2 5 0 】

6 6 . 前記組成物が、注射可能な医薬組成物である、実施形態 6 5 に記載の医薬組成物。

【 0 2 5 1 】

6 7 . 前記組成物が、無菌である、実施形態 6 5 または 6 6 に記載の医薬組成物。

【 0 2 5 2 】

6 8 . 前記組成物が、ピロジェンフリーである、実施形態 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 3 】

6 9 . 前記組成物が、クローディン 6 に結合しない抗体を含まない、実施形態 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 4 】

7 0 . クローディン 6 を発現する細胞を、前記細胞表面上のクローディン 6 に結合するクローディン 6 抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローディン 6 活性を調節する方法。

【 0 2 5 5 】

7 1 . 前記抗体が、本明細書に提供する抗体のいずれか、または実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の抗体、またはそれをコードする核酸分子である、実施形態 7 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 6 】

72. クローディング6を発現する細胞を、クローディング6に結合することによりクローディング6の機能を阻害する抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローディング6の前記機能を阻害するための方法。

【 0 2 5 7 】

73. 前記抗体が、本明細書に提供する抗体のいずれか、または実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体、またはそれをコードする核酸分子である、実施形態61に記載の方法。

【 0 2 5 8 】

74. 前記抗体が、実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体またはペプチドである、実施形態72の方法。 10

【 0 2 5 9 】

75. 前記抗体が、かかる抗体を必要とする対象に投与される、実施形態72～74のいずれか1つに記載の方法。

【 0 2 6 0 】

76. 前記機能が、タイトジャンクションの完全性の制御である、実施形態75に記載の方法。

【 0 2 6 1 】

77. クローディング6媒介性障害を有する対象を処置する方法であって、本明細書に提供する任意の抗体または実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体またはそれをコードする核酸分子などのクローディング6抗体を含む医薬組成物を前記対象に投与することを 20
含む、前記方法。

【 0 2 6 2 】

78. 前記障害が、良性または転移がん、例えば、卵巣癌(ovarian cancer)(例えば、卵巣癌腫(ovarian carcinoma))、生殖癌(乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、または胎盤癌)、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、及び胚細胞腫瘍である、実施形態77に記載の方法。

【 0 2 6 3 】

79. 前記抗体が、実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体、またはそれをコードする核酸分子、または抗体もしくはそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物である、実施形態77または78に記載の方法。 30

【 0 2 6 4 】

80. 対象のがんを処置する方法であって、クローディング6に特異的に結合し、CD3及び/または4-1BBに結合する治療薬を投与することを含む、前記方法。

【 0 2 6 5 】

81. 前記治療薬が、実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体またはそれをコードする核酸分子を含む、実施形態80に記載の方法。

【 0 2 6 6 】

82. 対象のがんを処置する方法であって、前記対象に、クローディング6の残基Q156に結合する抗体またはそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物を投与することを含む、前記方法。 40

【 0 2 6 7 】

83. 前記抗体が、本明細書に提供するようなCDR、VL、もしくはVH、または配列番号2～135の配列を含む、実施形態77に記載の方法。

【 0 2 6 8 】

84. 前記抗体が、ヘキサボディである、実施形態82または83に記載の方法。

【 0 2 6 9 】

85. 前記医薬組成物が、キメラ受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)を含み、前記受容体が、実施形態1～61のいずれか1つに記載の抗体またはクローディング6の残 50

基 Q 1 5 6 に結合する抗体を含む細胞外抗体ドメインを含む、実施形態 8 2 に記載の方法。

【 0 2 7 0 】

8 6 . 前記キメラ受容体が、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを含む、実施形態 8 5 に記載の方法。

【 0 2 7 1 】

8 7 . 細胞が、前記キメラ受容体を含む、実施形態 8 5 及び 8 6 に記載の方法。

【 0 2 7 2 】

8 8 . 前記細胞が、免疫細胞、例えば T 細胞、マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞、及び同様のものである、実施形態 8 7 に記載の方法。

【 0 2 7 3 】

8 9 . 多重特異性抗体であって、本明細書に提供するような抗体ドメインを含む、前記多重特異性抗体。

【 0 2 7 4 】

9 0 . 前記抗体ドメインが、本明細書に提供するようなまたは実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の、抗体、CDR、VL、または VH ペプチドを含む、実施形態 8 9 に記載の多重特異性抗体。

【 0 2 7 5 】

9 1 . 本明細書に提供するような抗体ドメインを含むキメラ受容体。

【 0 2 7 6 】

9 2 . 前記抗体ドメインが、本明細書に提供するようなまたは実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の、抗体、CDR、VL、または VH ペプチドを含む、実施形態 9 1 に記載のキメラ受容体。

【 0 2 7 7 】

9 3 . 薬物または他の治療薬に連結した、実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の抗体または本明細書に提供するような抗体ドメインを含む、組成物。

【 0 2 7 8 】

9 4 . 前記治療薬が、サイトカイン、例えば IL - 2 である、実施形態 9 3 に記載の組成物。

【 0 2 7 9 】

9 5 . 前記組成物が、抗体薬物コンジュゲート (ADC) である、実施形態 9 3 に記載の組成物。

【 0 2 8 0 】

9 6 . 前記抗体ドメインが、本明細書に提供するようなまたは実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の、抗体、CDR、VL、または VH ペプチドを含む、実施形態 9 3 ~ 9 5 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 2 8 1 】

9 7 . 本明細書に提供するような抗体ドメインを含むヘキサボディ。

【 0 2 8 2 】

9 8 . 前記抗体ドメインが、本明細書に提供するようなもしくは実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の、抗体、CDR、VL、もしくは VH ペプチド、または配列番号 2 ~ 1 3 5 のうちの 1 つまたは複数の配列を含む配列を含む、実施形態 9 7 に記載のヘキサボディ。

【 0 2 8 3 】

9 9 . 本明細書に提供するようなペプチド、例えば配列番号 2 ~ 1 3 5 のうちの 1 つまたは複数の配列を含むペプチドを含む、組成物。

【 0 2 8 4 】

1 0 0 . 前記ペプチドが、本明細書に提供するような抗体、CDR、VL、もしくは VH ペプチドである、または実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載のペプチドもしくは抗体である、実施形態 9 9 に記載の組成物。

【 0 2 8 5 】

10

20

30

40

50

101. 試料中のクローニン6の存在または非存在を検出する方法であって、試料を、本明細書に記載するような及び先行実施形態のいずれかに記載の抗体と接触させること、及び前記抗体によるクローニン6抗原への結合を検出することを含み、前記結合の検出は、前記クローニン6の存在を示す、または、前記クローニン6への前記結合の検出の非存在は、前記クローニン6の非存在を示す、前記方法。

【0286】

102. 組成物を、クローニン6を発現する細胞に送達する方法であって、細胞を、本明細書に提供するような抗体または実施形態1~61のいずれか1つに記載の抗体と接触させることを含み、前記抗体が、クローニン6を発現する前記細胞に送達される別の分子に連結される、前記方法。

10

【0287】

103. 前記抗体が、本明細書に提供するような抗体、CDR、VL、またはVHペプチドである、あるいは実施形態1~61のいずれか1つに記載のまたは配列番号2~135のうちの1つもしくは複数の配列を含むペプチドまたは抗体である、実施形態102に記載の方法。

【0288】

104. 前記他の分子が、薬物である、実施形態102または103に記載の方法。

【0289】

105. 組成物を、クローニン6を発現する細胞に接触させる方法であって、細胞を、本明細書に提供するような抗体と接触させることを含み、前記抗体が、クローニン6を発現する前記細胞と接触する別の分子に連結される、前記方法。

20

【0290】

106. 前記抗体が、本明細書に提供するような抗体、CDR、VL、またはVHペプチドである、あるいは実施形態1~61のいずれか1つに記載のまたは配列番号2~135のうちの1つもしくは複数の配列を含むペプチドまたは抗体である、実施形態105に記載の方法。

【0291】

107. 前記他の分子が、薬物である、実施形態105または106に記載の方法。

【0292】

108. クローニン6を発現する前記細胞が、対象にある、実施形態105~107のいずれか1つに記載の方法。

30

【0293】

109. 前記細胞が、腫瘍細胞である、実施形態105~108のいずれか1つに記載の方法。

【0294】

110. 前記腫瘍細胞が、固形腫瘍細胞である、実施形態109に記載の方法。

【0295】

111. 前記腫瘍細胞が、卵巣腫瘍細胞、非小細胞肺腫瘍細胞、奇形腫瘍細胞、胃腫瘍細胞、肺腫瘍細胞、乳房腫瘍細胞、もしくは結腸腫瘍細胞または本明細書に提供する他のタイプの腫瘍もしくはがん細胞である、実施形態110に記載の方法。

40

【0296】

本明細書に提供する場合、タンパク質をコードし得るDNA（またはRNA配列）は、遺伝コードの縮重のために変異し得る。かかる変異体は、本明細書に提供される実施形態に包含される。

【0297】

次に、以下の実施例を参照して主題を記載する。これらの実施例は、例示のみを目的として提供され、特許請求の範囲は、いかなる場合もこれらの実施例に限定するものであると解釈されないものとし、本明細書に提供する教示の結果として明らかになるありとあらゆる変形を包含すると解釈されるものとする。当業者は、本質的に同様の結果を得るために改変または修飾され得る、様々な決定的に重要ではないパラメータを容易に認識するだ

50

ろう。

【実施例】

【0298】

実施例1：クローディング6抗体は、クローディング6に結合する。

【0299】

図1は、クローディング6 MA bがヒトクローディング6に結合することを示す結合アッセイの結果を示す。ヒト胎児腎臓293T (HEK-293T)細胞を、ヒトクローディング6 (hscLDN6)のDNAまたは空ベクターでGFP (pUC)とともに、22時間一過性にトランスフェクトした。クローディング6 MA b (IM136、IM171、IM172、及びIM173)を、段階希釈(0.0~10 µg/mL)で加え、90分間振とうしながらインキュベートした。洗浄ステップの後、検出用の二次抗体(アロフィコシアニンコンジュゲートマウス抗ヒトIgG Fc、Southern Biotech)を加え、30~45分間インキュベートした。細胞を洗浄し、蛍光をハイスループットIntellicytフローサイトメトリーにより検出し、前方散乱を側方散乱に対してグラフ化してゲーティングした。データを、GraphPad Prismソフトウェアで、各ウェルにおける細胞集団の蛍光強度の幾何平均に基づいて分析した。

10

【0300】

実施例2：クローディング6抗体は、他のクローディングタンパク質よりもクローディング6に優先的に結合する。図2は、クローディング6 MA bが、他のクローディングタンパク質よりも優先的にヒトクローディング6に結合することを示す結合アッセイの結果を示す。ヒト胎児腎臓293T (HEK-293T)細胞を、指定のクローディングタンパク質のDNAまたは空ベクターでGFP (pUC)とともに、22時間一過性にトランスフェクトした。結果は、抗体が、他のファミリーメンバーよりもクローディング6に優先的に結合できることを実証する。

20

【0301】

実施例3：指定のタンパク質を発現するプラスミドでトランスフェクトしたHEK-293T細胞のフローサイトメトリー。図3は、実施例2で行うように、抗体をフローサイトメトリー法で試験した場合の特異性を示す。

【0302】

実施例4：クローディング6を天然に発現するPA-1細胞へのIM136及びIM171結合。指定の抗体でPA-1細胞を染色することによるフローサイトメトリーによる検出。図4は、クローディング6を天然に発現するPA-1細胞への抗体結合を示す。フローサイトメトリーによる検出。

30

【0303】

実施例5：抗体は、クローディング6を天然に発現する細胞に結合する。図5は、クローディング6を天然に発現するPA-1細胞への追加の抗体結合を示す。実施例4で行うような、フローサイトメトリーによる検出。DENVは、陰性対照(抗デングウイルス)抗体を表す。

【0304】

実施例6：図6は、ヒトHEK-293細胞で発現した5,300のヒト膜タンパク質からなる、膜プロテオームアレイ(MPA)へのクローディング6 MA b LM171結合の特異性を示す。細胞を、0.1%サポニンで透過処理し、抗体を、MPAに1 µg/mLで加え、タンパク質ライブラリー全体にわたる結合を、蛍光二次抗体を使用したハイスループットフローサイトメトリー(Intellicyt HTFC)を使用して測定した。LM171は、クローディング6に高度に特異的である。

40

【0305】

実施例7：クローディング6特異的抗体は、「ユニバーサル」共通軽鎖を用いて機能することができる。クローディング6に特異的な抗体を修飾して、元々同定された軽鎖と共通軽鎖を入れ替えた。下の表に示す結果は、共通軽鎖も、クローディング6への結合または抗体の発現/産生を支持できることを実証する。結果は、クローディング6への結合が主に、可

50

変重鎖及びその中に含有されるCDRのいずれかを使用することにより決定され、これらの重鎖がこれらまたは他の共通軽鎖と対合できることを実証する。

【表 8】

表 1. クローディング6 MA bの発現及び結合。クローディング6 MA bは、その天然軽鎖を使用して産生した、または異なる軽鎖を使用して産生した。収量は、精製されたMA bの調製及び調製から結果として得られたタンパク質のugを表す。結合は、標的クローディング6を発現するHEK-293T細胞への66nMの指定されたMA b結合を表す。対照は、クローディング6でトランスフェクトされていないHEK-293T細胞を染色する同じMA bを表す。染色は、フローサイトメトリー（幾何平均蛍光）によって検出した。N/A：該当なし。

標的	MA b	収量 (ug)	結合
CLDN6	IM179	116.2	N/A
CLDN6	IM179 w/ F10 h cLC	152.0	N/A
CLDN6	IM180	178.5	46,870
CLDN6	IM180 w/ F10 h cLC	166.3	10,085
対照(-CLDN6)	IM180 w/ F10 h cLC	166.3	288
CLDN6	IM271	112.6	62,993
CLDN6	IM271 w/ F10 h cLC	124.2	160,301
対照(-CLDN6)	IM271 w/ F10 h cLC	124.2	312

【0306】

実施例 8：抗体結合のために決定的に重要な残基の同定。ショットガン突然変異誘発エピトープマッピングの結果。全ての同定された決定的に重要な残基について、平均結合反応性（及び範囲）を列挙している。抗体結合に決定的に重要な残基（灰色で網掛け）は、その突然変異体が試験抗体への結合に関して陰性であった（野生型反応性の<30%）が、対照3656 MA bへの結合には陽性であった残基である。MA b 3001-D5及び3656は、交差反応性であり、クローディング6及びクローディング9と結合するクローディング抗体である。ゆえに、MA b IM136のエピトープには、残基E48、D68、P74、D76、及びR158が含まれる。MA b IM171のエピトープには、T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156、及びR158が含まれる。MA b IM172のエピトープには、N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156、及びR158が含まれる。MA b IM173のエピトープには、E48、Y67、Q156、及びR158が含まれる。例えば、データは、クローディング9よりもクローディング6に優先的に結合する抗体が、エピトープとして残基Q156を優先的に含むことを示す。データは、図8に示す。

【0307】

実施例 9：クローディング6抗体IM136を発現するCAR-T細胞は、ヒトまたはマウスクローディング6を発現する細胞により活性化される。クローディング抗体を伴わないCAR-T細胞（「CAR-ネガティブT細胞」）は、クローディング6を発現する細胞により活性化されない。細胞活性化は、細胞の一晩の共インキュベーション後に、CD69の発現により測定され、これは抗CD69抗体を用いたフローサイトメトリーにより検出される。データは、図7に示す。キメラ受容体は、CD8膜貫通ドメイン、4-1BB、及びCD3ゼータシグナル伝達ドメインに融合したscFv（VL-リンカー-VH）として本明細書に記載のクローディング6抗体（IM136）を含む細胞外ドメインを含む。こ

10

20

30

40

50

の構築物は、参照により全体が本明細書に組み込まれる Milone et al., Molecular Therapy vol. 17 no. 8, 1453-1464 aug. 2009 に報告された CAR 構築物に基づく。

【0308】

実施例 10：抗クローディン 6 抗体は、クローディン 6 に特異的に結合する

【0309】

下の表は、様々な抗体に関する結合情報を提供する。抗体を、クローディン 6 に対する結合について試験し、CLDN9、CLDN4、及び CLDN3 に対するかかる結合の特異性が実証されている。

【表 9】

抗体	CLDN6結合 (EC50)	CLDN9	CLDN4	CLDN3
IM-2 71	4 nM未満	+/-	-	-
IM-2 71-1 HAQ	4 nM未満	+/-	+/-	-
IM-2 71-1 HBG	4 nM未満	-	-	-
IM-2 71-1 HFJ	4 nM未満	-	-	-
IM-2 71-1 HEP	4 nM未満	-	-	-
IM-2 71-1 HHP	4 nM未満	-	+/-	-
IM-3 5-N1 F09- 1HA	4 nM未満	+	+	+
IM-2 71-1 HBF	4 nM未満	-	+/-	-
IM-2 71-1 HFB	4 nM未満	-	-	-
IM-2 71-1 HHR	4 nM未満	-	+/-	+/-
IM-2 71-1 HGT	4 nM未満	+	+	+/-
IM-3 5-N2 H07- 1HA	4 nM未満	+	+/-	-

CLDN9、CLDN3、及び CLDN4 と比較した CLDN6 に対する様々な抗体の親和性は、バイオセンサーを使用して測定した。タンパク質に対する様々な抗体のバイオセンサー親和性測定は、フォルテオクテットを使用して決定し、これは、ウイルス様粒子（リポ粒子）に埋め込まれたインタクトなクローディンタンパク質を使用して、バイオセンサー測定に使用した。異なる抗体に関する K_D を下に示す。

【表 10】

抗体	CLDN6 (K _D)	CLDN9 (K _D)
IM-136	12 nM	386 nM
IM-171	3.0 nM	902 nM
IM-172	0.1 nM未満	81 nM
IM-173	0.32 nM	検出不可
臨床ベンチマーク	0.11 nM	94 nM

【0310】

データは、抗体が、CLDN9、CLDN4、及びCLDN3に有意に結合することなくクローディン6に特異的に結合できることを実証する。

【0311】

要約すると、実施形態及び実施例は、本明細書に提供するような様々な方法に使用することができる、クローディン6抗体の産生及び特異性を実証する。

【0312】

本明細書で引用されるありとあらゆる特許、特許出願、刊行物、及びアクセス番号の開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0313】

本開示は様々な実施形態を参照して開示されてきたが、他の実施形態及びこれらの変形が、本開示の真の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのかかる実施形態及び同等の変形を含むと解釈されることを意図している。

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

抗体、またはその単離された形態であって、クローディン6に、10 nM未満の親和性で、ならびにクローディン9、クローディン3、及び/またはクローディン4よりも、少なくとも100倍大きいEC₅₀で結合する、前記抗体、またはその単離された形態。

< 2 >

前記抗体が、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143、もしくは145のアミノ酸配列、または前述のものいずれかの変異体を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144、もしくは146のアミノ酸配列、または前述のものいずれかの変異体を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92、もしくは97のアミノ酸配列、または前述のものいずれかの変異体を有する、< 1 >に記載の抗体、またはその単離された形態。

< 3 >

前記抗体が、重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号25のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号26のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号27のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CDR1配列が、配列番号31のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号32のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3配列が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖CD

10

20

30

40

50

R 1 配列が、配列番号 1 4 3 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、または
重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

< 4 >

前記抗体が、配列番号 1 2 7 ~ 1 3 5 に記載するような配列のいずれか 1 つの配列を含む軽鎖可変領域を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

10

< 5 >

前記抗体が、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

< 6 >

前記抗体が、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 2 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 2 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 3 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D

20

30

40

50

R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 6 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有し、

10

または前述のものいずれかの変異体を有し、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 7 4 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有し、

または前述のものいずれかの変異体を有し、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有し、

または前述のものいずれかの変異体を有し、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し、

20

または前述のものいずれかの変異体を有し、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 8 7 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 8 9 のアミノ酸配列を有し、

または前述のものいずれかの変異体を有し、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 3 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し、

30

または前述のものいずれかの変異体を有し、または軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し、

または前述のものいずれかの変異体を有する、< 5 > に記載の抗体。

< 7 >

前記抗体、またはその抗原結合フラグメントが、

(i) 重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに

40

(i i) 軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4

50

R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 4 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、

10

重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む重鎖可変領域を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有し、ならびに軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、アミノ酸配列配列番号 5 0 を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し、または前述のものいずれかの変異体を有する、< 1 > に記載の、抗体、またはその単離された形態、またはその抗原結合フラグメント。

20

< 9 >

前記抗体が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、もしくは配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、もしくは配列番号 1 3 5 の V_L 配列、または前述のもの任意の変異体を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

30

< 1 0 >

前記抗体が、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、もしくは配列番号 1 3 5 の V_L 配列、または前述のもの任意の変異体を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

< 1 1 >

前記抗体が、配列番号 1 2 7 または配列番号 1 2 8 の V_L 配列を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

< 1 2 >

前記抗体が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、もしくは配列番号 1 2 3 の V_H 配列、またはその任意の変異体を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。

40

< 1 3 >

前記抗体が、V_H 鎖を含み、前記 V_H 鎖の C D R が、
1 H . G F S F S S Y (配列番号 1 3 9)、Y S S A S S T Y (配列番号 1 4 0)、及び A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配列番号 8 2)、または
2 H . G F D F S S Y (配列番号 1 4 1)、G S T G S S (配列番号 1 4 2)、及び S

50

V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 5 7) 、 ま た は
3 H . G F S I S S Y (配 列 番 号 1 4 3) 、 Y S G S R (配 列 番 号 1 4 4) 、 及 び S S
Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配 列 番 号 9 2) 、 ま た は
4 H . G F T F S S Y (配 列 番 号 1 4 5) 、 D S G S T (配 列 番 号 1 4 6) 、 及 び D A
Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配 列 番 号 9 7) 、 ま た は
5 H . G F S F S S Y D M G W V (配 列 番 号 2 5) 、 V A S I Y S S A S S T Y Y A (
配 列 番 号 2 6) 、 及 び C A K A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配 列 番 号 2 7)
、 ま た は
6 H . G F D F S S Y A M N W V (配 列 番 号 3 1) 、 V A G I G S T G S S T G Y G (
配 列 番 号 3 2) 、 及 び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 3 3) 、
ま た は
7 H . G F S I S S Y T M Q W V (配 列 番 号 3 7) 、 V A G I Y S G S R T Y Y G (配
列 番 号 3 8) 、 及 び C A K S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配 列 番 号 3 9)
、 ま た は
8 H . G F T F S S Y S M F W V (配 列 番 号 4 3) 、 V A G I D S G S T T F Y G (配
列 番 号 4 4) 、 及 び C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配 列 番 号 4 5) 、 ま
た は
9 H . G F S F S S Y D M G W V (配 列 番 号 2 5) 、 V A S I Y S S A S S T Y Y A (
配 列 番 号 2 6) 、 及 び C A K A A G R T Y R G W A T Y I A D S I D A (配 列 番 号 2 7)
、 ま た は
1 0 H . G F D F S S Y A M N W V (配 列 番 号 3 1) 、 V A G I G S T G S S T G Y A
(配 列 番 号 4 6) 、 及 び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 3 3)
、 ま た は
1 1 H . G F S I S S Y T M Q W V (配 列 番 号 3 7) 、 V A G I Y S G S R T Y Y A (
配 列 番 号 4 8) 、 及 び C A K S S Y C T A W T G C D V Y A G G S I D A (配 列 番 号 3 9
) 、 ま た は
1 2 H . G F T F S S Y S M F W V (配 列 番 号 4 3) 、 V A G I D S G S T T F Y A (
配 列 番 号 4 9) 、 及 び C A K D A Y G Y C G W S G C S A D S I D A (配 列 番 号 4 5) 、
ま た は
1 3 H . G F T F S S Y A M S W V (配 列 番 号 5 3) 、 V A G I S S S G R Y T G Y A
(配 列 番 号 5 4) 、 及 び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 3 3)
、 ま た は
1 4 H . G F T F S S Y A M N W V (配 列 番 号 5 5) 、 V A G I S S S G R Y T G Y A
(配 列 番 号 5 4) 、 及 び C A K S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 3 3)
、 ま た は
1 5 H . S Y A M S (配 列 番 号 5 6) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S V G N G N S W S G Y I A T S I D A (配 列 番 号 5 7) 、 ま た は
1 6 H . S Y A M S (配 列 番 号 5 6) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S V G N G N S W S G Y V A T S I D A (配 列 番 号 6 1) 、 ま た は
1 7 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S V G S G V S W S G Y V A T S I D A (配 列 番 号 6 3) 、 ま た は
1 8 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配 列 番 号 6 5) 、 ま た は
1 9 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S M G S G V S W S G Y V A T S I D V (配 列 番 号 6 6) 、 ま た は
2 0 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S V G S G V S W S G Y V A T S L D A (配 列 番 号 6 7) 、 ま た は
2 1 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番
号 1 0 1) 、 及 び S M G S G V S W S G Y V A T S I D A (配 列 番 号 6 5) 、 ま た は
2 2 H . S Y A M N (配 列 番 号 6 2) 、 G I S S S G R Y T G Y A D S V K G (配 列 番

10

20

30

40

50

号101)、及びSMGSGVSWSGYVATSLDV(配列番号126)、または
 23H.SYAMN(配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKKG(配列番号101)、及びSVGSGVSWSGYVATSLDV(配列番号69)、または
 24H.SYAMN(配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKKG(配列番号101)、及びSVGSGVSWSGYVATSLDV(配列番号69)、または
 25H.SYGMS(配列番号71)、GIGSSGIYTHYADSVKKG(配列番号72)、及びSPGDS DWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA(配列番号73)、または
 26H.GYAMS(配列番号76)、GIYSSSGSYTFYADSVKKG(配列番号77)、及びGTGYCDWSGWCYSGAANIDA(配列番号78)、または
 27H.SYDMG(配列番号80)、SIYSSASSTYYAPAVKKG(配列番号81)、及びAAGRTRYRGWATYIADSIDA(配列番号82)、または
 28H.SYAMN(配列番号62)、GIGSTGSSTGYGPAVKKG(配列番号86)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA(配列番号57)、または
 29H.SYTMQ(配列番号90)、GIYSGSRTYYGA AVQG(配列番号91)、及びSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(配列番号92)、または
 30H.SYSMF(配列番号95)、GIDSGSTTFYGS AVKKG(配列番号96)、及びDAYGYCGWSGCSADSIDA(配列番号97)、または
 31H.SYAMN(配列番号62)、GISSSSGRYTGYADSVKKG(配列番号101)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA(配列番号57)、または
 32H.SYAMN(配列番号62)、GIGSTGSSTGYADSVKKG(配列番号102)、及びSVGNGNSWSGYIATSIDA(配列番号57)を含む、<1>に記載の抗体、またはその単離された形態。

10

20

<14>
 前記抗体が、VL鎖を含み、前記VL鎖が、
 1L.SGDSSWYGYG(配列番号83)、ESGKRPS(配列番号84)、及びGSADSN SIGI(配列番号85)、または
 2L.SGGSSGYG(配列番号87)、SNDKRPS(配列番号88)、及びGSTDNSYVGI(配列番号89)、または
 3L.SGDSSDDGSYYYG(配列番号93)、SNDKRPS(配列番号88)、及びGSYDSSTGI(配列番号94)、または
 4L.SGGNNYYG(配列番号98)、YNDKRPS(配列番号99)、及びGWDSSGGI(配列番号100)、または
 5L.CSGDSSWYGYG(配列番号22)、IYESGKRP(配列番号23)、及びCGSADSN SIGIF(配列番号24)、または
 6L.CSGGSSGYG(配列番号28)、IYSNDKRP(配列番号29)、及びCGSTDNSYVGI(配列番号30)、または
 7L.CSGDSSDDGSYYYG(配列番号34)、IYSNDKRP(配列番号29)、及びCGSYDSSTGI(配列番号36)、または
 8L.CSGGNNYYG(配列番号40)、IYYNDKRP(配列番号41)、及びCGGWDSSGGIF(配列番号42)、または
 9L.CSGDSSWYGYG(配列番号22)、IYESGKRP(配列番号23)、及びCGSADSN SIGIF(配列番号24)、または
 10L.CSGGSSGYG(配列番号28)、IYSNDKRP(配列番号29)、及びCGSTDNSYVGI(配列番号30)、または
 11L.CSGDDGSYYYG(配列番号47)、IYSNDKRP(配列番号29)、及びCGSYDSSTGI(配列番号36)、または
 12L.CSGGNNYYG(配列番号40)、IYYNDKRP(配列番号41)、及びCGGWDSSGGIF(配列番号42)、または
 13L.CSGGSGSYG(配列番号50)、IYG TNKRP(配列番号51)、

30

40

50

及びCGSADSSTNAGIF (配列番号52)、または
14L.CSGGSGSYG (配列番号50)、IYGTKRKP (配列番号51)、
 及びCGSADSSTNAGIF (配列番号52)、または
15L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
16L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
17L.SAGSGLYG (配列番号64)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
18L.SAGSGLYG (配列番号64)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
19L.SAGSGLYG (配列番号64)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
20L.SAGSGLYG (配列番号64)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
21L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTYKRPS (配列番号68)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
22L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTYKRPS (配列番号68)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
23L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTYKRPS (配列番号68)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
24L.SAGSGLYG (配列番号64)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSNDASTNAGI (配列番号70)、または
25L.SGGYNGHYG (配列番号74)、GTNKRPS (配列番号59)、及
びGGYDSSAGI (配列番号75)、または
26L.SGGSGSYGYG、GTNKRPS (配列番号59)、及びGSEDS
SSGAGI (配列番号79)、または
27L.SGDSSWYGYG (配列番号83)、ESGKRPS (配列番号84)、
 及びGSADSNISIGI (配列番号85)、または
28L.SGGSSGYG (配列番号87)、SNDKRPS (配列番号88)、及び
GSTDNSYVGI (配列番号89)、または
29L.SGDSSDDGSYYYG (配列番号93)、SNDKRPS (配列番号8
8)、及びGSYDSSSTGI (配列番号94)、または
30L.SGGNNYYG (配列番号98)、YNDKRPS (配列番号99)、及び
GGWDSGGI (配列番号100)、または
31L.SGGSGSYG (配列番号58)、GTNKRPS (配列番号59)、及び
GSADSSTNAGI (配列番号60)、または
32L.SGGSSGYG (配列番号87)、SNDKRPS (配列番号88)、及び
GSTDNSYVGI (配列番号89)のCDRを含む、<1>~<13>に記載の抗体
、またはその単離された形態。

10

20

30

40

< 15 >

前記抗体が、1H及び1L、1H及び2L、1H及び3L、1H及び4L、1H及び5
L、1H及び6L、1H及び7L、1H及び8L、1H及び9L、1H及び10L、1H
及び11L、1H及び12L、1H及び13L、1H及び14L、1H及び15L、1H
及び16L、1H及び17L、1H及び18L、1H及び19L、1H及び20L、1H
及び21L、1H及び22L、1H及び23L、1H及び24L、1H及び25L、1H
及び26L、1H及び27L、1H及び28L、1H及び29L、1H及び30L、1H
及び31L、1H及び32L、2H及び1L、2H及び2L、2H及び3L、2H及び4
L、2H及び5L、2H及び6L、2H及び7L、2H及び8L、2H及び9L、2H及
び10L、2H及び11L、2H及び12L、2H及び13L、2H及び14L、2H及

50

1 L、1 7 H及び2 2 L、1 7 H及び2 3 L、1 7 H及び2 4 L、1 7 H及び2 5 L、1
7 H及び2 6 L、1 7 H及び2 7 L、1 7 H及び2 8 L、1 7 H及び2 9 L、1 7 H及び
3 0 L、1 7 H及び3 1 L、1 7 H及び3 2 L、1 8 H及び1 L、1 8 H及び2 L、1 8
H及び3 L、1 8 H及び4 L、1 8 H及び5 L、1 8 H及び6 L、1 8 H及び7 L、1 8
H及び8 L、1 8 H及び9 L、1 8 H及び1 0 L、1 8 H及び1 1 L、1 8 H及び1 2 L
、1 8 H及び1 3 L、1 8 H及び1 4 L、1 8 H及び1 5 L、1 8 H及び1 6 L、1 8 H
及び1 7 L、1 8 H及び1 8 L、1 8 H及び1 9 L、1 8 H及び2 0 L、1 8 H及び2 1
L、1 8 H及び2 2 L、1 8 H及び2 3 L、1 8 H及び2 4 L、1 8 H及び2 5 L、1 8
H及び2 6 L、1 8 H及び2 7 L、1 8 H及び2 8 L、1 8 H及び2 9 L、1 8 H及び3
0 L、1 8 H及び3 1 L、1 8 H及び3 2 L、1 9 H及び1 L、1 9 H及び2 L、1 9 H
及び3 L、1 9 H及び4 L、1 9 H及び5 L、1 9 H及び6 L、1 9 H及び7 L、1 9 H
及び8 L、1 9 H及び9 L、1 9 H及び1 0 L、1 9 H及び1 1 L、1 9 H及び1 2 L、
1 9 H及び1 3 L、1 9 H及び1 4 L、1 9 H及び1 5 L、1 9 H及び1 6 L、1 9 H及
び1 7 L、1 9 H及び1 8 L、1 9 H及び1 9 L、1 9 H及び2 0 L、1 9 H及び2 1 L
、1 9 H及び2 2 L、1 9 H及び2 3 L、1 9 H及び2 4 L、1 9 H及び2 5 L、1 9 H
及び2 6 L、1 9 H及び2 7 L、1 9 H及び2 8 L、1 9 H及び2 9 L、1 9 H及び3 0
L、1 9 H及び3 1 L、1 9 H及び3 2 L、2 0 H及び1 L、2 0 H及び2 L、2 0 H及
び3 L、2 0 H及び4 L、2 0 H及び5 L、2 0 H及び6 L、2 0 H及び7 L、2 0 H及
び8 L、2 0 H及び9 L、2 0 H及び1 0 L、2 0 H及び1 1 L、2 0 H及び1 2 L、
2 0 H及び1 3 L、2 0 H及び1 4 L、2 0 H及び1 5 L、2 0 H及び1 6 L、2 0 H及
び1 7 L、2 0 H及び1 8 L、2 0 H及び1 9 L、2 0 H及び2 0 L、2 0 H及び2 1 L
、2 0 H及び2 2 L、2 0 H及び2 3 L、2 0 H及び2 4 L、2 0 H及び2 5 L、2 0 H
及び2 6 L、2 0 H及び2 7 L、2 0 H及び2 8 L、2 0 H及び2 9 L、2 0 H及び3 0
L、2 0 H及び3 1 L、2 0 H及び3 2 L、2 1 H及び1 L、2 1 H及び2 L、2 1 H及
び3 L、2 1 H及び4 L、2 1 H及び5 L、2 1 H及び6 L、2 1 H及び7 L、2 1 H及
び8 L、2 1 H及び9 L、2 1 H及び1 0 L、2 1 H及び1 1 L、2 1 H及び1 2 L、2
1 H及び1 3 L、2 1 H及び1 4 L、2 1 H及び1 5 L、2 1 H及び1 6 L、2 1 H及び
1 7 L、2 1 H及び1 8 L、2 1 H及び1 9 L、2 1 H及び2 0 L、2 1 H及び2 1 L、
2 1 H及び2 2 L、2 1 H及び2 3 L、2 1 H及び2 4 L、2 1 H及び2 5 L、2 1 H及
び2 6 L、2 1 H及び2 7 L、2 1 H及び2 8 L、2 1 H及び2 9 L、2 1 H及び3 0 L
、2 1 H及び3 1 L、2 1 H及び3 2 L、2 2 H及び1 L、2 2 H及び2 L、2 2 H及び
3 L、2 2 H及び4 L、2 2 H及び5 L、2 2 H及び6 L、2 2 H及び7 L、2 2 H及び
8 L、2 2 H及び9 L、2 2 H及び1 0 L、2 2 H及び1 1 L、2 2 H及び1 2 L、2 2
H及び1 3 L、2 2 H及び1 4 L、2 2 H及び1 5 L、2 2 H及び1 6 L、2 2 H及び1
7 L、2 2 H及び1 8 L、2 2 H及び1 9 L、2 2 H及び2 0 L、2 2 H及び2 1 L、2
2 H及び2 2 L、2 2 H及び2 3 L、2 2 H及び2 4 L、2 2 H及び2 5 L、2 2 H及び
2 6 L、2 2 H及び2 7 L、2 2 H及び2 8 L、2 2 H及び2 9 L、2 2 H及び3 0 L、
2 2 H及び3 1 L、2 2 H及び3 2 L、2 3 H及び1 L、2 3 H及び2 L、2 3 H及び3
L、2 3 H及び4 L、2 3 H及び5 L、2 3 H及び6 L、2 3 H及び7 L、2 3 H及び8
L、2 3 H及び9 L、2 3 H及び1 0 L、2 3 H及び1 1 L、2 3 H及び1 2 L、2 3 H
及び1 3 L、2 3 H及び1 4 L、2 3 H及び1 5 L、2 3 H及び1 6 L、2 3 H及び1 7
L、2 3 H及び1 8 L、2 3 H及び1 9 L、2 3 H及び2 0 L、2 3 H及び2 1 L、2 3
H及び2 2 L、2 3 H及び2 3 L、2 3 H及び2 4 L、2 3 H及び2 5 L、2 3 H及び2
6 L、2 3 H及び2 7 L、2 3 H及び2 8 L、2 3 H及び2 9 L、2 3 H及び3 0 L、2
3 H及び3 1 L、2 3 H及び3 2 L、2 4 H及び1 L、2 4 H及び2 L、2 4 H及び3 L
、2 4 H及び4 L、2 4 H及び5 L、2 4 H及び6 L、2 4 H及び7 L、2 4 H及び8 L
、2 4 H及び9 L、2 4 H及び1 0 L、2 4 H及び1 1 L、2 4 H及び1 2 L、2 4 H及
び1 3 L、2 4 H及び1 4 L、2 4 H及び1 5 L、2 4 H及び1 6 L、2 4 H及び1 7 L
、2 4 H及び1 8 L、2 4 H及び1 9 L、2 4 H及び2 0 L、2 4 H及び2 1 L、2 4 H
及び2 2 L、2 4 H及び2 3 L、2 4 H及び2 4 L、2 4 H及び2 5 L、2 4 H及び2 6

10

20

30

40

50

L、24H及び27L、24H及び28L、24H及び29L、24H及び30L、24H及び31L、24H及び32L、25H及び1L、25H及び2L、25H及び3L、25H及び4L、25H及び5L、25H及び6L、25H及び7L、25H及び8L、25H及び9L、25H及び10L、25H及び11L、25H及び12L、25H及び13L、25H及び14L、25H及び15L、25H及び16L、25H及び17L、25H及び18L、25H及び19L、25H及び20L、25H及び21L、25H及び22L、25H及び23L、25H及び24L、25H及び25L、25H及び26L、25H及び27L、25H及び28L、25H及び29L、25H及び30L、25H及び31L、25H及び32L、26H及び1L、26H及び2L、26H及び3L、26H及び4L、26H及び5L、26H及び6L、26H及び7L、26H及び8L、26H及び9L、26H及び10L、26H及び11L、26H及び12L、26H及び13L、26H及び14L、26H及び15L、26H及び16L、26H及び17L、26H及び18L、26H及び19L、26H及び20L、26H及び21L、26H及び22L、26H及び23L、26H及び24L、26H及び25L、26H及び26L、26H及び27L、26H及び28L、26H及び29L、26H及び30L、26H及び31L、26H及び32L、27H及び1L、27H及び2L、27H及び3L、27H及び4L、27H及び5L、27H及び6L、27H及び7L、27H及び8L、27H及び9L、27H及び10L、27H及び11L、27H及び12L、27H及び13L、27H及び14L、27H及び15L、27H及び16L、27H及び17L、27H及び18L、27H及び19L、27H及び20L、27H及び21L、27H及び22L、27H及び23L、27H及び24L、27H及び25L、27H及び26L、27H及び27L、27H及び28L、27H及び29L、27H及び30L、27H及び31L、27H及び32L、28H及び1L、28H及び2L、28H及び3L、28H及び4L、28H及び5L、28H及び6L、28H及び7L、28H及び8L、28H及び9L、28H及び10L、28H及び11L、28H及び12L、28H及び13L、28H及び14L、28H及び15L、28H及び16L、28H及び17L、28H及び18L、28H及び19L、28H及び20L、28H及び21L、28H及び22L、28H及び23L、28H及び24L、28H及び25L、28H及び26L、28H及び27L、28H及び28L、28H及び29L、28H及び30L、28H及び31L、28H及び32L、29H及び1L、29H及び2L、29H及び3L、29H及び4L、29H及び5L、29H及び6L、29H及び7L、29H及び8L、29H及び9L、29H及び10L、29H及び11L、29H及び12L、29H及び13L、29H及び14L、29H及び15L、29H及び16L、29H及び17L、29H及び18L、29H及び19L、29H及び20L、29H及び21L、29H及び22L、29H及び23L、29H及び24L、29H及び25L、29H及び26L、29H及び27L、29H及び28L、29H及び29L、29H及び30L、29H及び31L、29H及び32L、30H及び1L、30H及び2L、30H及び3L、30H及び4L、30H及び5L、30H及び6L、30H及び7L、30H及び8L、30H及び9L、30H及び10L、30H及び11L、30H及び12L、30H及び13L、30H及び14L、30H及び15L、30H及び16L、30H及び17L、30H及び18L、30H及び19L、30H及び20L、30H及び21L、30H及び22L、30H及び23L、30H及び24L、30H及び25L、30H及び26L、30H及び27L、30H及び28L、30H及び29L、30H及び30L、30H及び31L、30H及び32L、31H及び1L、31H及び2L、31H及び3L、31H及び4L、31H及び5L、31H及び6L、31H及び7L、31H及び8L、31H及び9L、31H及び10L、31H及び11L、31H及び12L、31H及び13L、31H及び14L、31H及び15L、31H及び16L、31H及び17L、31H及び18L、31H及び19L、31H及び20L、31H及び21L、31H及び22L、31H及び23L、31H及び24L、31H及び25L、31H及び26L、31H及び27L、31H及び28L、31H及び29L、31H及び30L、31H及び31L、

10

20

30

40

50

3 1 H 及び 3 2 L、3 2 H 及び 1 L、3 2 H 及び 2 L、3 2 H 及び 3 L、3 2 H 及び 4 L、3 2 H 及び 5 L、3 2 H 及び 6 L、3 2 H 及び 7 L、3 2 H 及び 8 L、3 2 H 及び 9 L、3 2 H 及び 1 0 L、3 2 H 及び 1 1 L、3 2 H 及び 1 2 L、3 2 H 及び 1 3 L、3 2 H 及び 1 4 L、3 2 H 及び 1 5 L、3 2 H 及び 1 6 L、3 2 H 及び 1 7 L、3 2 H 及び 1 8 L、3 2 H 及び 1 9 L、3 2 H 及び 2 0 L、3 2 H 及び 2 1 L、3 2 H 及び 2 2 L、3 2 H 及び 2 3 L、3 2 H 及び 2 4 L、3 2 H 及び 2 5 L、3 2 H 及び 2 6 L、3 2 H 及び 2 7 L、3 2 H 及び 2 8 L、3 2 H 及び 2 9 L、3 2 H 及び 3 0 L、3 2 H 及び 3 1 L、または 3 2 H 及び 3 2 L の C D R を含む、< 1 > に記載の抗体、またはその単離された形態。
< 1 6 >

前記抗体が、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、またはニワトリ抗体である、< 1 > ~ < 1 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体、またはその単離された形態。

10

< 1 7 >

ペプチドであって、配列番号 2 ~ 1 3 5 の配列、またはその変異体を含む、それからなる、または本質的にそれからなる、前記ペプチド。

< 1 8 >

配列番号 2 ~ 1 3 5 の配列を含むタンパク質に 9 0 ~ 9 9 % 同一である配列を含む、それからなる、または本質的にそれからなる、ペプチド。

< 1 9 >

ペプチドが、配列番号 2 ~ 1 3 5 の配列と比較して、1、2、3、4、または 5 個の置換、欠失、または挿入を含む、< 1 8 > に記載のペプチド。

20

< 2 0 >

残基が、T 3 3、N 3 8、D 6 8、P 7 4、D 7 6、D 1 4 6、V 1 5 2、A 1 5 3、E 1 5 4、Q 1 5 6、R 1 5 8、またはその任意の組み合わせを含む、クローディング 6 上のエピトープに結合する、モノクローナル抗体または S c F v などの抗体。

< 2 1 >

クローディング 9 と比較してクローディング 6 に優先的に結合するモノクローナル抗体または S c F v などの抗体であって、Q 1 5 6 を含むクローディング 6 上のエピトープに結合する、前記抗体。

< 2 2 >

クローディング 6 に結合する第 1 の V_H ペプチド及び異なる部分に結合する第 2 の V_H ペプチドを含む、二重特異性抗体。

30

< 2 3 >

前記抗体が、重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含み、前記重鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 5、3 1、3 7、4 3、5 3、5 5、5 6、6 2、7 1、7 6、8 0、9 0、または 9 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 2 6、3 2、3 8、4 4、4 6、4 8、4 9、5 4、1 2 5、7 2、7 7、8 1、8 6、9 1、9 6、1 0 1、または 1 0 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 7、3 3、3 9、4 5、5 7、6 1、6 3、6 5、6 6、6 7、1 2 6、6 9、7 3、8 2、5 7、9 2、または 9 7 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの変異体を有する、< 2 2 > に記載の二重特異性抗体。

40

< 2 4 >

前記抗体が、配列番号 1 2 7 ~ 1 3 5 に記載するような配列のいずれか 1 つの配列を含む軽鎖可変領域を含む、< 2 2 > または < 2 3 > に記載の二重特異性抗体。

< 2 5 >

前記抗体が、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖 C D R 1 配列が、配列番号 2 2、2 8、3 4、4 0、4 7、5 0、5 8、6 4、7 4、8 3、8 7、9 3、または 9 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 配列が、配列番号 2 3、2 9、4 1、5 1、5 9、6 8、8 4、8 8、または 9 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 配列が、配列番号 2 4、3 0、3 6、4 2、5 2、6 0、7 0、7 5、7 9、8 5、8 9、9 4 のアミノ酸配列を有し、または前述のもののいずれかの

50

変異体を有する、< 2 2 > または < 2 3 > に記載の二重特異性抗体。

< 2 6 >

< 1 > ~ < 1 6 > のいずれか 1 項に記載の抗体または < 1 7 > ~ < 2 5 > に記載のアミノ酸配列をコードする核酸分子。

< 2 7 >

< 2 6 > に記載の核酸分子を含むベクター。

< 2 8 >

< 2 6 > に記載の核酸分子を含む核または < 2 7 > に記載のベクターを含む、細胞。

< 2 9 >

< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体、ペプチド、もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子を含む、医薬組成物。

10

< 3 0 >

クローディン 6 を発現する細胞を、前記細胞表面上のクローディン 6 に結合するクローディン 6 抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローディン 6 活性を調節する方法であって、前記前記抗体が、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子である、前記方法。

< 3 1 >

クローディン 6 を発現する細胞を、クローディン 6 に結合することによりクローディン 6 の機能を阻害する抗体またはそれを含む医薬組成物と接触させることによってクローディン 6 の前記機能を阻害するための方法であって、前記前記抗体が、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子である、前記方法。

20

< 3 2 >

クローディン 6 媒介性障害を有する対象を処置する方法であって、クローディン 6 抗体を含む医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記前記抗体が、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子である、前記方法。

< 3 3 >

前記障害が、良性または転移がん、例えば、卵巣癌 (ovarian cancer)、卵巣癌腫 (ovarian carcinoma)、生殖癌、乳癌、子宮頸癌、精巣癌、子宮癌、胎盤癌、肺癌、胃癌、肝癌、膵臓癌、胆管癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、小腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉腫、または胚細胞腫瘍である、< 3 2 > に記載の方法。

30

< 3 4 >

対象のがんを処置する方法であって、クローディン 6 に特異的に結合し、C D 3 及び / または 4 - 1 B B に結合する治療薬を投与することを含み、前記前記抗体が、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子である、前記方法。

< 3 5 >

対象のがんを処置する方法であって、前記対象に、クローディン 6 の残基 Q 1 5 6 に結合する抗体またはそれをコードする核酸分子を含む医薬組成物を投与することを含み、前記方法。

40

< 3 6 >

前記抗体が、配列番号 2 ~ 1 3 5 のうちの 1 つまたは複数のタンパク質配列を含む、C D R、V L、または V H を含む、< 3 5 > に記載の方法。

< 3 7 >

前記医薬組成物が、キメラ受容体を含み、前記受容体が、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体を含む細胞外抗体ドメインを含む、< 3 5 > に記載の方法。

< 3 8 >

薬物または他の治療薬に連結した、< 1 > ~ < 2 5 > のいずれか 1 項に記載の抗体またはタンパク質を含む、組成物。

50

< 3 9 >

前記治療薬が、サイトカイン、例えばIL - 2である、< 3 8 >に記載の組成物。

< 4 0 >

前記組成物が、抗体薬物コンジュゲート(ADC)である、< 3 8 >に記載の組成物。

< 4 1 >

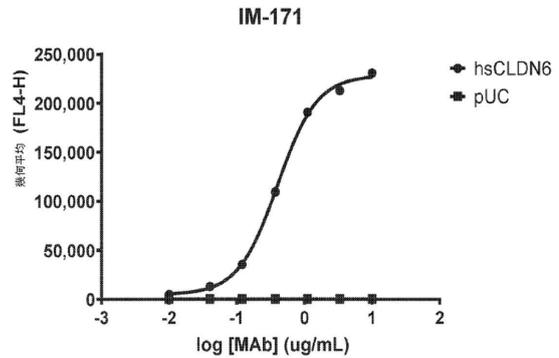
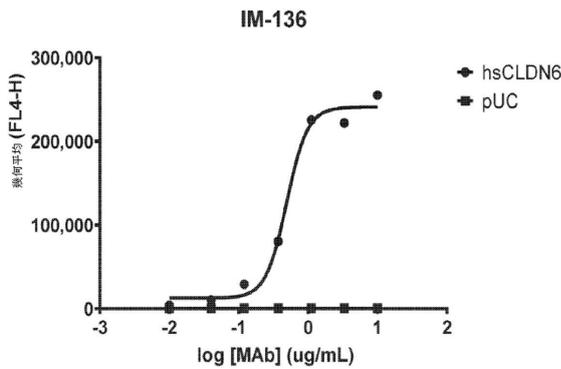
組成物を、クローディン6を発現する細胞に接触させる方法であって、細胞を、本明細書に提供するような抗体と接触させることを含み、前記抗体が、別の分子に連結してクローディン6を発現する前記細胞と接触し、前記前記抗体が、< 1 > ~ < 2 5 >のいずれか1項に記載の抗体もしくはタンパク質、またはそれをコードする核酸分子である、前記方法。

10

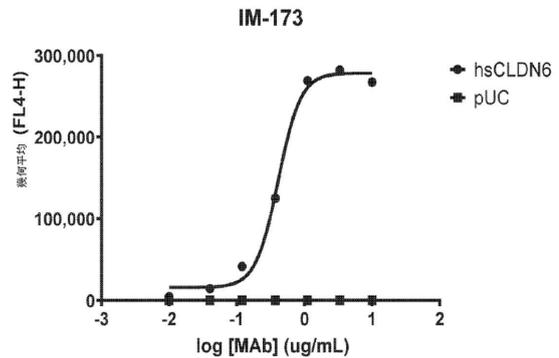
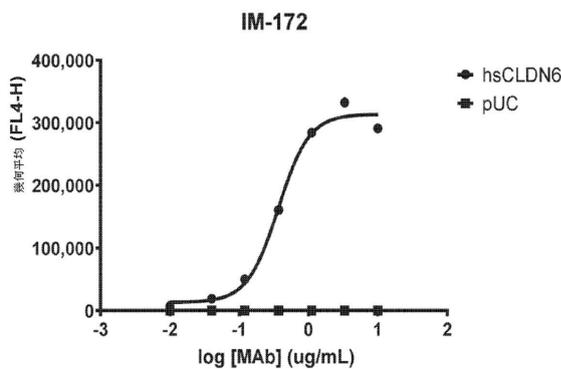
【図面】

【図1 - 1】

【図1 - 2】



20

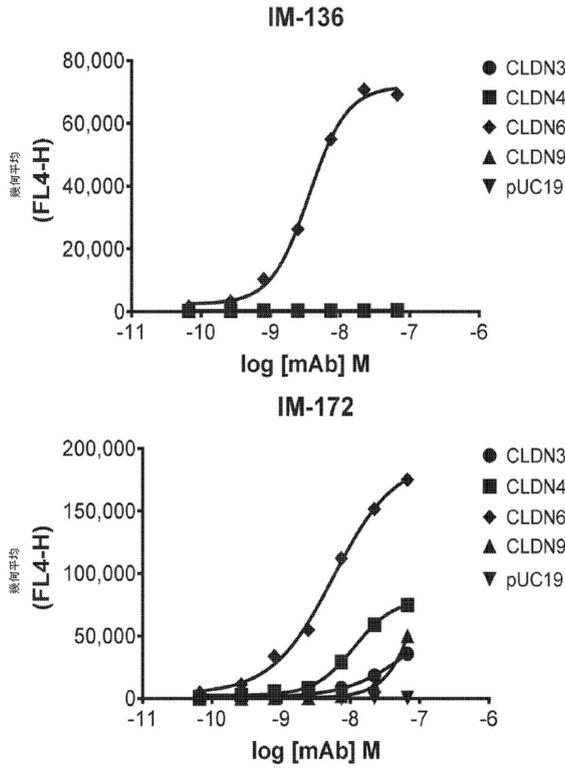


30

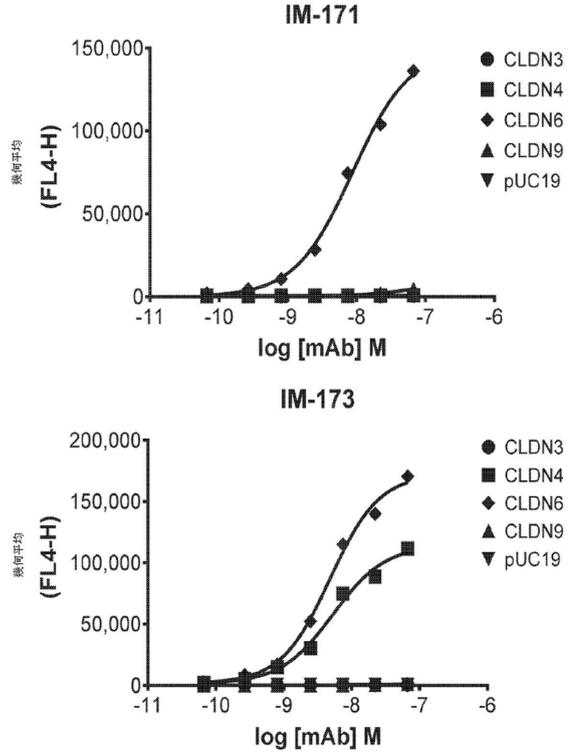
40

50

【 図 2 - 1 】



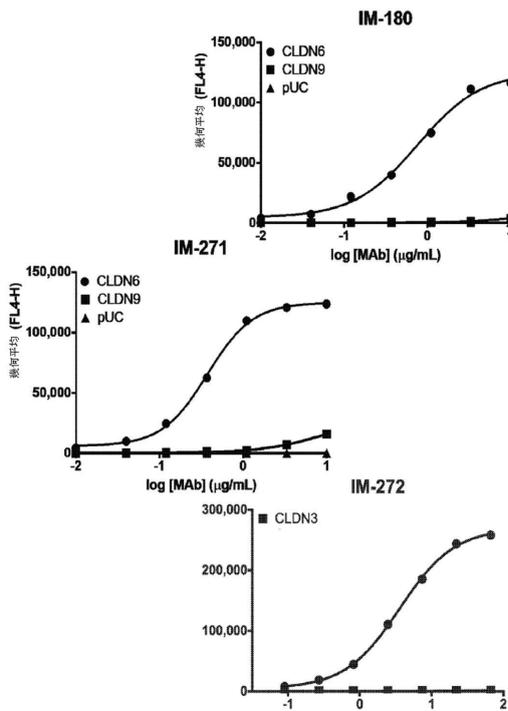
【 図 2 - 2 】



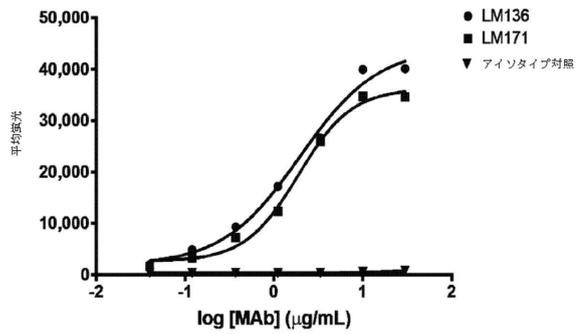
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

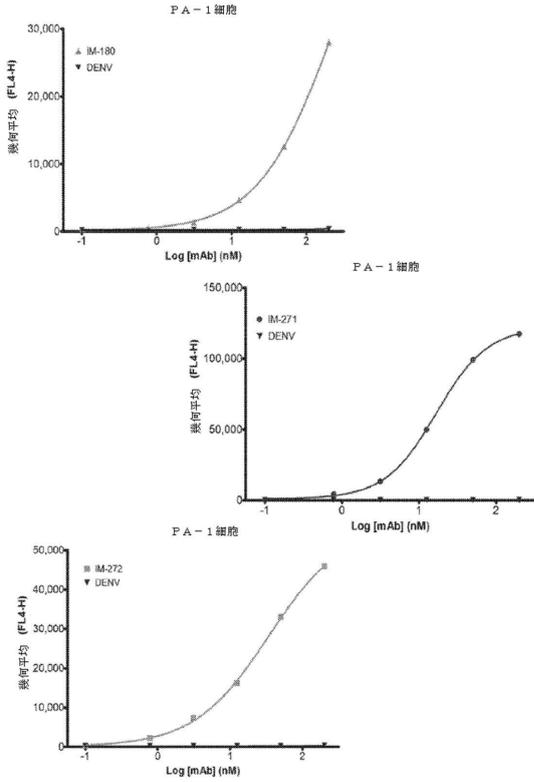


30

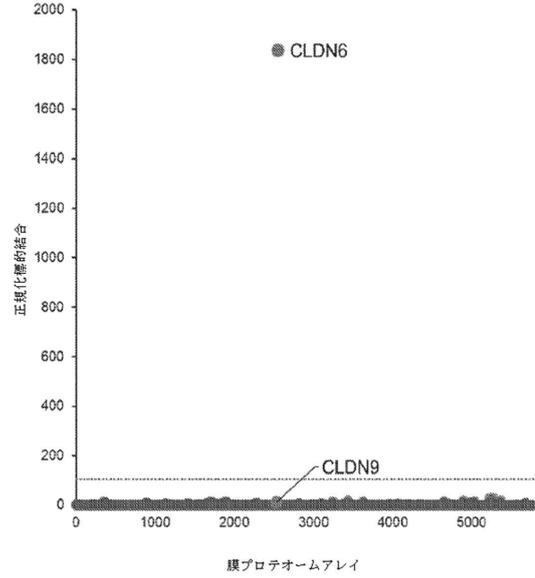
40

50

【 図 5 】



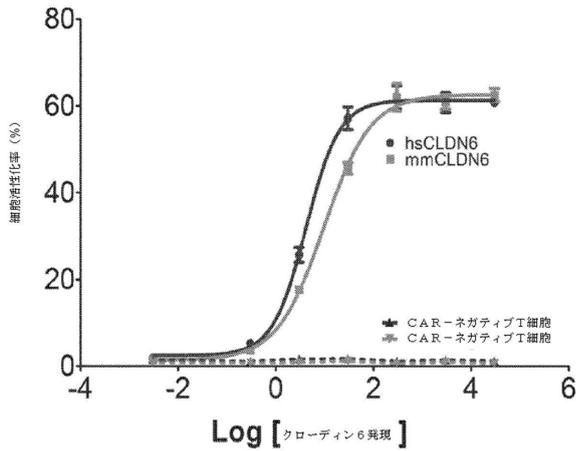
【 図 6 】



10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

突然変異	結合反応性 (WT %)					3656 MAb
	3001-D5 MAb	LM136 MAb	LM171 MAb	LM172 Fab	LM173 MAb	
T33A	356.9 (20)	202.4 (128)	22.8 (4)	71.3 (38)	116.2 (12)	130.6 (2)
N38A	57.2 (7)	78.4 (37)	22.4 (12)	3.1 (30)	86.0 (6)	90.3 (8)
V45A	12.3 (1)	85.0 (35)	88.4 (36)	250.0 (101)	76.1 (10)	108.7 (2)
E48A	11.1 (1)	5.3 (7)	0.9 (1)	-10.7 (34)	-0.5 (2)	151.3 (9)
Y67A	5.9 (2)	44.2 (14)	97.2 (11)	-4.0 (26)	28.8 (5)	167.6 (39)
D68A	235.2 (74)	10.2 (6)	93.7	563.4 (482)	89.6 (4)	120.1 (33)
P74A	27.7 (4)	26.5 (11)	37.5 (16)	-0.1 (16)	147.1 (32)	164.0 (12)
D76A	49.2 (17)	17.9 (1)	6.0 (1)	2.2 (19)	76.8 (11)	64.3 (0)
Q78A	22.0 (0)	170.0 (42)	150.7 (106)	69.2 (52)	143.9 (20)	130.6 (36)
D146A	61.4 (21)	91.0 (7)	57.6 (1)	10.3 (13)	119.2 (23)	113.0 (6)
V152A	121.1 (41)	134.7 (86)	128.7 (46)	17.5 (36)	58.2 (10)	106.9 (22)
A153S	151.4	134.6 (58)	24.0 (16)	107.6 (80)	113.3 (11)	105.2 (1)
E154A	45.1 (20)	142.6 (51)	4.0 (0)	18.7 (22)	133.8 (27)	101.6 (36)
Q156A	179.2 (52)	190.5 (85)	102.5 (11)	2.0 (44)	0.9 (6)	150.9 (24)
Q156L	126.0 (64)	41.7 (26)	10.0 (3)	-11.8 (35)	10.7 (8)	72.5 (4)
R158A	82.0 (14)	1.3 (1)	1.3 (0)	1.3 (29)	3.6 (1)	167.4 (10)

30

【 配列表 】

0007570338000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 K 38/19 (2006.01)
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

F I

C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 K 38/19
 A 6 1 K 38/20
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 L
 A 6 1 K 39/395 C
 C 1 2 P 21/08

トリート、 3 7 1 1 スイート 9 0 0

(72)発明者

シャルパンティエ、 トーマス

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア フィラデルフィア、 マーケット ストリート、 3 7
 1 1 スイート 9 0 0

(72)発明者

スタッフォード、 ルイス ジェイ .

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア フィラデルフィア、 マーケット ストリート、 3 7
 1 1 スイート 9 0 0

(72)発明者

スレンチ、 ブラッド

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア フィラデルフィア、 マーケット ストリート、 3 7
 1 1 スイート 9 0 0

(72)発明者

バーズ、 トレヴァー

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア フィラデルフィア、 マーケット ストリート、 3 7
 1 1 スイート 9 0 0

(72)発明者

ドラッツ、 ベンジャミン

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア フィラデルフィア、 マーケット ストリート、 3 7
 1 1 スイート 9 0 0

審査官 大西 隆史

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 1 0 8 0 8 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 3 3 2 4 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 1 2 N 1 / 0 0 - 7 / 0 8

C 1 2 P 1 / 0 0 - 4 1 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 5 1 / 1 2

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 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 / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
 N)

P u b M e d