

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5576072号  
(P5576072)

(45) 発行日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)

(24) 登録日 平成26年7月11日 (2014. 7. 11)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C 1 2 N</b>	<b>15/09</b>	<b>(2006. 01)</b>	C 1 2 N 15/00 Z N A A
<b>C 0 7 K</b>	<b>16/28</b>	<b>(2006. 01)</b>	C 0 7 K 16/28
<b>C 1 2 Q</b>	<b>1/02</b>	<b>(2006. 01)</b>	C 1 2 Q 1/02
<b>G 0 1 N</b>	<b>33/564</b>	<b>(2006. 01)</b>	G 0 1 N 33/564 Z
<b>C 0 7 K</b>	<b>14/72</b>	<b>(2006. 01)</b>	C 0 7 K 14/72

請求項の数 21 (全 79 頁)

(21) 出願番号	特願2009-171358 (P2009-171358)	(73) 特許権者	399031230
(22) 出願日	平成21年7月22日 (2009. 7. 22)		アールエスアール リミテッド
(62) 分割の表示	特願2003-523491 (P2003-523491) の分割		イギリス国 シーエフ23 8エイチイー カーディフ, ペントウィン, アベニュー パーク (番地なし)
原出願日	平成14年8月21日 (2002. 8. 21)	(74) 代理人	110000659
(65) 公開番号	特開2009-278998 (P2009-278998A)		特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(43) 公開日	平成21年12月3日 (2009. 12. 3)	(72) 発明者	スミス, バーナード, リース
審査請求日	平成21年8月12日 (2009. 8. 12)		イギリス国 カーディフ シーエフ3 9 エックスイー, メロン ストリート, ドル ードストーン ロード, リッチモンド ハウ ス
(31) 優先権主張番号	0120649.9		
(32) 優先日	平成13年8月23日 (2001. 8. 23)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0215212.2		
(32) 優先日	平成14年7月1日 (2002. 7. 1)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定領域、その使用およびその抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

TSH受容体を刺激するためにTSH受容体に結合可能であり、

TSH受容体のアミノ酸残基246~260を含むか、TSH受容体のアミノ酸残基246~260からなるか、又はTSH受容体のアミノ酸残基246~260から本質的になるTSH受容体エピトープに結合し、

cAMP甲状腺細胞アッセイにおいて、20μg/ml以下の濃度で、180%を超える甲状腺刺激活性を有し、刺激率は、健常血液供給者血清のプールの存在下で産生したcAMPに対する前記抗体又は断片の存在下で産生したcAMPの比率を100倍して計算したものである、TSH受容体のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体又は該抗体の抗原結合領域を含むその断片。

【請求項2】

cAMP甲状腺細胞アッセイにおいて、2μg/ml以下の濃度で、180%を超える甲状腺刺激活性を有する、請求項1記載の抗体又はその断片。

【請求項3】

TSH受容体のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体又はその断片であって、TSH受容体を刺激するためにTSH受容体に結合可能であり、TSH受容体に対する天然産生自己抗体を含まず、

i) TSH受容体のV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号67に示される抗体V<sub>H</sub>領域と、配列番号68に示される抗体V<sub>L</sub>領域との対；

i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 69 に示される抗体  $V_H$  領域と、配列番号 No. 70 に示される抗体  $V_L$  領域との対；又は、

i i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 71 に示される抗体  $V_H$  領域と、配列番号 72 に示される抗体  $V_L$  領域との対；を含む、

T S H 受容体のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体又はその断片。

【請求項 4】

T S H 受容体を刺激するために T S H 受容体に結合可能であり、  
配列番号 67、69 及び 71 に示される群から選択される抗体重鎖並びに配列番号 68、70 及び 72 に示される群から選択される抗体軽鎖を含む、

T S H 受容体のモノクローナル抗体若しくは  $F_{ab}$  ドメインを含むその断片、又は T S H 受容体の組み換えモノクローナル抗体若しくは  $F_{ab}$  ドメインを含むその断片。

【請求項 5】

i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 67 に示される抗体重鎖と、配列番号 68 に示される抗体軽鎖との対；

i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 69 に示される抗体重鎖と、配列番号 70 に示される抗体軽鎖との対；又は、

i i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 71 に示される抗体重鎖と、配列番号 72 に示される抗体軽鎖との対；を含む、請求項 4 記載の抗体又はその断片。

【請求項 6】

前記重鎖及び / 又は軽鎖は少なくとも 80% の配列同一性を有し、前記重鎖は、配列番号 67、69 若しくは 71 に示される  $V_H$  CDR に対応するアミノ酸配列を持つ 3 つの  $V_H$  CDR を含み、前記軽鎖は、配列番号 68、70 若しくは 72 に示される  $V_L$  CDR に対応するアミノ酸配列を持つ 3 つの  $V_L$  CDR を含む、請求項 4 又は 5 記載の抗体又はその断片。

【請求項 7】

前記重鎖及び / 又は軽鎖は少なくとも 90% の配列同一性を有し、前記重鎖は、配列番号 67、69 若しくは 71 に示される  $V_H$  CDR に対応するアミノ酸配列を持つ 3 つの  $V_H$  CDR を含み、前記軽鎖は、配列番号 68、70 若しくは 72 に示される  $V_L$  CDR に対応するアミノ酸配列を持つ 3 つの  $V_L$  CDR を含む、請求項 4 ~ 6 のいずれかに記載の抗体又はその断片。

【請求項 8】

T S H 受容体を刺激するために T S H 受容体に結合可能であり、  
配列番号 67、69 若しくは 71 に示される  $V_H$  領域を含む抗体  $V_H$  領域及び配列番号 68、70 若しくは 72 に示される  $V_L$  領域を含む抗体  $V_L$  領域を含む、

T S H 受容体のモノクローナル抗体若しくは  $F_{ab}$  ドメインを含むその断片、又は T S H 受容体の組み換えモノクローナル抗体若しくは  $F_{ab}$  ドメインを含むその断片。

【請求項 9】

i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 67 に示される抗体  $V_H$  領域と、配列番号 68 に示される抗体  $V_L$  領域との対；

i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 69 に示される抗体  $V_H$  領域と、配列番号 70 に示される抗体  $V_L$  領域との対；又は、

i i i ) T S H 受容体の  $V_H$  と  $V_L$  の両領域を含む抗体結合部位を得るための、配列番号 71 に示される抗体  $V_H$  領域と、配列番号 72 に示される抗体  $V_L$  領域との対；を含む、請求項 8 記載の抗体又は断片。

【請求項 10】

T S H 受容体を陽性に刺激するために T S H 受容体に結合可能であり、  
配列番号 67、69 若しくは 71 に示される  $V_H$  CDR に対応するアミノ酸配列を持つ

3つのV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域を含む抗体V<sub>H</sub>領域、及び配列番号68、70若しくは72に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持つ3つのV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域を含む抗体V<sub>L</sub>領域を含む、

TSH受容体のモノクローナル抗体若しくはF<sub>a</sub>bドメインを含むその断片、又はTSH受容体の組み換えモノクローナル抗体若しくはF<sub>a</sub>bドメインを含むその断片。

【請求項11】

配列番号75～80のいずれかに示され、請求項1～10のいずれかに記載の抗体又はその断片のアミノ酸配列をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項12】

請求項11記載のポリヌクレオチドを担持し、かつ前記ポリヌクレオチドを宿主生命体のゲノムに導入することができる生物学的機能を持つベクター系。

10

【請求項13】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体の自己抗体をスクリーニングするキットであって、

(a) 全長のTSH受容体、1以上のそのエピトープ、又はTSHの1以上のエピトープを含むポリペプチド、及び

(b) 請求項1～10のいずれかに記載の1以上のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体又はその断片、

(c) 前記対象から採取した前記体液試料、前記全長のTSH受容体、前記1以上のそのエピトープ、又は前記ポリペプチド及び前記1以上のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体を接触させ、それによって、前記全長のTSH受容体、前記1以上のそのエピトープ、又は前記ポリペプチドを前記試料中に存在するTSH受容体の自己抗体、または前記1以上のモノクローナル抗体又は組み換え抗体と相互作用することを可能にする手段、及び

20

(d) 前記全長のTSH受容体、1以上のそのエピトープ又は前記ポリペプチドの前記試料中に存在する前記自己抗体との相互作用をモニターし、それにより前記試料中のTSH受容体の前記自己抗体の存在の指標を得る手段と、

を含むことを特徴とするキット。

【請求項14】

30

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、

(a) 該対象由来から得られた体液試料を

(i) 全長のTSH受容体、その1以上のエピトープ(抗原決定基)またはTSH受容体の1以上のエピトープ(抗原決定基)を含むポリペプチド、および

(ii) 請求項1～10のいずれかに記載の1以上のモノクローナル抗体若しくは組み換え抗体又はその断片、

と接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチドが、該試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体、または該1以上のモノクローナル抗体又は組み換え抗体と相互作用するのを可能にするステップと、および

40

(b) 該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチドと、該試料中に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在の指標を得るステップと、を含むことを特徴とする方法。

【請求項15】

請求項1～10のいずれかに記載の該1以上のモノクローナル抗体又は組み換え抗体に対する標識化手段が提供されることを含む請求項14に記載の方法。

【請求項16】

50

T S H 受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、T S H 受容体に反応して産生される自己抗体をスクリーニングする方法であって、

( a ) 該対象由来から得られた体液試料を

( i ) 全長の T S H 受容体、その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または T S H 受容体の 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) を含むポリペプチド、および

( i i ) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の T S H 受容体に対する 1 以上のモノクロナール抗体若しくは組み換え抗体又はその断片、

と接触させ、それによって該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または該ポリペプチドが、該試料中存在する、T S H 受容体に対する自己抗体または該 1 以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体と相互作用するのを可能にするステップと、  
および

( b ) 該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または該ポリペプチドと該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中に T S H 受容体に対する該自己抗体の存在の指標を得ること、

ただし該 1 以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体は、段階 ( a ) の前か後に表面に直接または間接に固定化される、  
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 7】

該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) 、または該ポリペプチドに対する標識化手段が提供されることを含む請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

T S H 受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、T S H 受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、

( a ) 全長の T S H 受容体、その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または T S H 受容体の 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) を含むポリペプチド、

( b ) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の 1 以上のモノクロナール抗体若しくは組み換え抗体又はその断片、

( c ) 該対象由来の該体液試料、該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) 、または該ポリペプチド、および該 1 以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体を接触させ、それによって該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) 、または該ポリペプチドが、該試料中存在する、T S H 受容体に対する自己抗体または該 1 以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体と相互作用するのを可能にする手段、  
および

( d ) 該 T S H 受容体、該その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中に T S H 受容体に対する該自己抗体の存在の指標を得る手段、  
を含むことを特徴とするキット。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の該 1 以上の結合パートナーに対する標識化手段を含む請求項 1 8 に記載のキット。

【請求項 2 0】

T S H 受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、T S H 受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、

( a ) 全長の T S H 受容体、その 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) または T S H 受容体の 1 以上のエピトープ ( 抗原決定基 ) を含むポリペプチド、

( b ) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の T S H 受容体のための 1 以上のモノクロナール抗体若しくは組み換え抗体又はその断片、

10

20

30

40

50

(c) 該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチド、および該1以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体を接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体と相互作用するのを可能にする手段、

(d) 該1以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体を直接にまたは間接に表面に固定化し、その後または前に該1以上のモノクロナール抗体又は組み換え抗体を該対象由来の該体液試料および該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)、または該ポリペプチドと接触させる手段、および

(e) 該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチドと、該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在の指標を得る手段、を含むことを特徴とするキット。

10

#### 【請求項21】

該TSH受容体、該その1以上のエピトープ(抗原決定基)または該ポリペプチドに対する標識化手段を含む請求項20に記載のキット。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、チロトロフィン(TSH)受容体の抗原決定領域、その使用およびその抗体に関する。

20

#### 【背景技術】

#### 【0002】

チロトロフィン、すなわち甲状腺刺激ホルモン(TSH)は下垂体ホルモンであって、甲状腺機能の調節に重要な役割を果たしている。このホルモンは視床下部で形成されるTRHホルモンの刺激により放出され、重要な甲状腺ホルモンであるチロキシン(T4)およびトリヨードチロニン(T3)の形成と放出を制御している。フィードバックのメカニズムに基づいて、甲状腺ホルモンの血清中含有量によりTSHの放出は制御されている。TSHの刺激により甲状腺細胞はT3およびT4を形成するが、その進行過程で下垂体により放出されたTSHが甲状腺細胞膜のTSH受容体に結合する。

30

#### 【0003】

ある病理学的な条件では、このTSH受容体に対して各種タイプの自己抗体が形成される。これら抗体のタイプに応じて、T3およびT4の形成と放出に対する障害がTSH分子の遮蔽によってTSH受容体で生起することもあるし、あるいは抗TSH受容体自己抗体がTSHの作用を模倣し、それによって甲状腺ホルモンの合成と放出が刺激され、これら甲状腺ホルモンが制御されないままに放出されることもある。

#### 【0004】

自己免疫性の甲状腺疾患(AITD)は最も普通の自己免疫疾患であり、世界中のいろいろな人々に及んでいる。AITD患者、主にグレーブス疾患の患者の一部には既述のTSH受容体に対する自己抗体がある。この自己抗体はTSH受容体に結合し、通常はTSHの作用を模倣し、甲状腺を刺激して高いレベルの甲状腺ホルモンを産生する。こうした自己抗体は刺激活性ありと記述される。ある患者では自己抗体はTSH受容体に結合するが甲状腺ホルモンの産生を刺激しないので障害活性ありと記述される(J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, M Maruyama, J Furmaniak, B Rees Smith「チロトロフィン受容体-機能-構造関連の理解」Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism、T F Davies編1997、11(3):451-479、発行、Baillier Tindall, London)。

40

#### 【0005】

TSH受容体自己抗体の測定はAITD、特にグレーブス疾患の診断と管理において重要である。現在は三種の測定法を使用してTSH受容体自己抗体を測定しており、以下のごとくである。

50

## 【 0 0 0 6 】

(a) 競合結合測定法であり、TSH受容体自己抗体がTSH受容体調製物へのTSHの結合を阻害する能力を測定する、

(b) バイオアッセイであり、TSH受容体自己抗体が培地中で細胞のTSH受容体発現を刺激する能力を測定する、および

(c) TSH受容体自己抗体でのTSH受容体調製物の免疫沈降法。

## 【 0 0 0 7 】

これらの測定法でのTSH受容体自己抗体の測定は、J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, M Maruyama, J Furmaniak, B Rees Smith「チロトロフィン受容体-機能-構造関連の理解」Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism、T F Davies編1997、11(3) : 451~479、発行、Baillier Tindall, London、および J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, A Kid die, T Richard, J Bolton, V McGrath, S Walters, D Jaskolski, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体自己抗体と<sup>125</sup>I-標識TSH受容体との相互作用」Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999、84(10) : 3797~3802 に記述されている。

## 【 0 0 0 8 】

しかし、TSH受容体自己抗体測定の上記現行法の使用には多数の制約がある。タイプ(a)の競合測定法にはいろいろなフォーマットが入手可能であり、一般に感度がよく、比較的に実施が容易であり、日常的な使用に適用できる。しかし、TSH受容体自己抗体の検出用として現在知られている競合的放射線受容体測定法には根本的に不利な実際上の性質があり、その原因はTSH受容体調製物の結合能が一般に受容体または受容体が結合した生体分子の変化にきわめて敏感に反応するという事実にある。本質がペプチドまたはタンパク質である生体分子、例えばホルモンまたは自己抗体の受容体への結合は一般に非常に複雑であり、受容体と生体分子間の特異的な結合は、受容体が関連するほとんどの免疫測定法の基礎である通常の抗原/抗体結合対よりも、特に受容体の構造変化に対してきわめて敏感である。TSH受容体を固定化および/または標識化しようとする試みは概して構造変化に至らせ、受容体の機能を大いに損なう結果となっている。

## 【 0 0 0 9 】

(b) に述べた型のバイオアッセイに関しては、これらは費用がかかり、時間を消費し、高度の技術スタッフが必要であり、日常的な使用には本来適さない。

## 【 0 0 1 0 】

(c)の型の直接免疫沈降測定法については、現行のような免疫沈降測定法にはTSH受容体自己抗体検知に必要な感度が実際がない。

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 1 1 】

本発明は、TSH受容体自己抗体の検出に関する従来技術に付随する問題を解決する。更に詳細には、本発明はTSH受容体自己抗体をスクリーニングする診断方法とキットであって、従来技術による診断方法とキットに比べ感度が上昇したものを提供する。これらは、上記タイプの競合測定法においてTSH受容体に対する1以上の競合結合性パートナーまたは競合体の使用を所望する場合には、それを可能にする。特に本発明は、TSH受容体自己抗体をスクリーニングする診断方法とキットにおいてTSH受容体の1以上の同定された抗原決定領域を使用することに関する。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 2 】

したがって、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含むペプチド配列を提供しており、該ポリペプチド配列は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

10

20

30

40

50

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球は(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0013】

更に詳細には、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体は(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0014】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含むか、か成るか、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生したリンパ球は(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0015】

10

更に本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

20

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含むか、から成り、または、から本質的に成る)

30

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球は(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0016】

更に詳細には、本発明は更に、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

40

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受

50

容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体は(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0017】

本発明は、更に、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生したリンパ球は(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0018】

このような診断的または治療的使用において、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列

(特に、該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号247～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次

10

20

30

40

50

構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)または配列群が採用されるのが一般に好ましい。

【0019】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

【0020】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

10

【0021】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号247~260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

【0022】

本発明による特に好ましいこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療で使用するために、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

20

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含む。

30

【0023】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0024】

特にこのような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

40

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異

50

体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
を含んでよい。

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0025】

あるいは、このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

10

(ii) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
を含んでよい。

20

【0026】

ここでTSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0027】

本発明による特に好ましいこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療で使用するために、

30

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
が含まれる。

40

【0028】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド

50

配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 2 9 】

特にこのような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

10

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含んでよい。

20

【 0 0 3 0 】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 3 1 】

あるいは、このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

30

(ii) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含んでよい。

40

【 0 0 3 2 】

ここでTSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 3 3 】

また、上記診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの

50

自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
が採用され、更に

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上の更なるTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号381~385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381~385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
が採用されるのが更に好ましい場合がある。

#### 【0034】

このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および、

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上の更なるTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、Figure 7のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号381~385、またはFigure 7のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号381~385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、  
を採用することが更に特に好ましい。

#### 【0035】

配列表から解かるように、上記アミノ酸配列はヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス

、ラットまたはヒツジ起源であり、上記種の各々における特定のアミノ酸配列は後にFigure 1、3、5、および7を参照して更に詳細に説明する。

【0036】

本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基も提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0037】

更に特に本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0038】

あるいは、本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0039】

本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用す

10

20

30

40

50

る 1 以上のTSH受容体抗原決定基を更に提供し、該 1 以上のTSH受容体抗原決定基は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか 1 に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の 1 以上、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【 0 0 4 0 】

更に特に本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該 1 以上のTSH受容体抗原決定基は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか 1 に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の 1 以上、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【 0 0 4 1 】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する 1 以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該 1 以上のTSH受容体抗原決定基は、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか 1 に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の 1 以上、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか 1 に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の

変異体、類似体または誘導体)。

【0042】

より好ましくは、1以上のTSH受容体抗原決定基に、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体、

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；または、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号247～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)

が含まれるのは一般に好ましい。

【0043】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0044】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0045】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0046】

本発明はまた、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって、(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、

10

20

30

40

50

またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【0047】

本発明は更に特に、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座(すなわち、アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【0048】

あるいは本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座(すなわち、アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【0049】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用

用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、  
を提供する。

【0050】

更に特に、本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、  
を提供する。

【0051】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、か

10

20

30

40

50

ら成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、Figure 1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【0052】

より好ましくは、本発明ポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むことができ、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0053】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

【0054】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

【0055】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

【0056】

本発明では、提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体

またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、であることが好ましい。

【0057】

更に特に、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0058】

あるいは、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0059】

更に、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能に

10

20

30

40

50

なる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0060】

更に特に、本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0061】

本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0062】

本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の10  
1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の  
1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(iii) TSH受容体のアミノ酸番号381~385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381~385の  
1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、  
であることも好ましい。

【0063】

更に特に、本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) Figure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはFigure 5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277  
~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体  
または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/  
またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条  
件下で適切に)相互作用可能なもの、

(ii) Figure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~2  
60、またはFigure 3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246  
~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体  
または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/  
またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条  
件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(iii) Figure 7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号381~  
385、またはFigure 7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号38  
1~385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体  
または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/  
またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条  
件下で適切に)相互作用可能なもの、

10

20

30

40

50

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、である。

【0064】

配列表から解かるように、上記アミノ酸配列はヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源であり、上記種の各々における特定のアミノ酸配列は以下にFigure 1、3、5、および7を参照して更に詳細に説明する。本発明の第二態様によるポリペプチドがTSH受容体抗原決定基の1を超える一次構造配座の部分または全部に対応するアミノ酸配列を含む場合には、各抗原決定基の一次構造配座の部分または全部に対応する各アミノ酸配列は、TSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似、実質的に類似する配座、配置または配列を各アミノ酸配列が得るようにリンカーアミノ酸配列により好ましく分離されてもよく、および/または、その配列の効果により、TSH受容体の各アミノ酸配列によって引用されているものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互反応に適した配座、配置または配列を得ることができる。

10

【0065】

本発明による好ましいポリペプチド配列およびポリペプチドは、配列表1、3、5、または7のいずれかに各々示されるTSH受容体のアミノ酸番号化された配列で特定されるものを含む、から成る、または、から本質的に成る。しかし、上で示したごとく、本発明には本明細書に記載した特定アミノ酸配列の「変異体」、「類似体」、「誘導體」および「断片」も包含されており、本明細書で本発明ポリペプチド配列およびポリペプチド(例えば配列表を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド)を言う場合に使用されている「変異体」、「類似体」、「誘導體」および「断片」の語は、(本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に関して)配列表を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド配列およびポリペプチドと同じ生物学的機能または活性を基本的に保持しているポリペプチド配列およびポリペプチドとして特徴付けられる。本明細書に記載の変異体、類似体、誘導體および断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導體には配列表に見られるアミノ酸の1次構造配座が存在し、その中の数個(例えば5から10個、1から5個、あるいは1から3個)のアミノ酸残基は任意の組合わせに置換、削除あるいは追加されている。これらの中で特に好ましいのは、上に具体的に記載した本発明ポリペプチドの生物学的活性または機能を変化させない、または実質的に変化させないサイレントな置換、追加および削除である。保存的置換が好ましく、これは後に詳細に述べる。

20

30

【0066】

特に、配列表を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチドの変異体、類似体または誘導體は、以下：

(i) 1以上のアミノ酸残基が保存または非保存アミノ酸残基(好ましくは保存アミノ酸残基)で置換されたもの、または

(ii) 1以上のアミノ酸残基が置換基を有するもの、または

(iii) 追加のアミノ酸を更に含み、そのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものがTSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似または実質的に類似する配座、配置または配列を得ることができ、および/またはそのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に最適な配座、配置または配列を得ることができるもの、

40

であってよい。

【0067】

このような変異体、誘導體および類似体は当業者が本明細書の教示から容易に推考する範囲に属するとみなされる。

【0068】

一般に、変異体、類似体または誘導體は、引例(例えば、配列表を引用して記載された

50

特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド)からアミノ酸の保存置換によって変移可能なものである。このような置換によって、ポリペプチド中の所与のアミノ酸は特徴の似た他のアミノ酸に置き換わる。脂肪族アミノ酸A、V、LおよびI間、ヒドロキシル残基SおよびT間、酸性残基DおよびE間、アミド残基NおよびQ間、塩基性残基KおよびR間、および芳香族残基FおよびY間の相互の置換は、保存置換として一般に見られるものである。

【0069】

本発明が提供する変異体、類似体または誘導体は更に追加のアミノ酸を含み、そのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものがTSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似または実質的に類似する配座、配置または配列を得ることができ、および/またはそのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に最適な配座、配置または配列を得ることができるもの、であるのが好ましい。

【0070】

更に詳細に言えば、本明細書で使用する「断片」の語は、配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドアミノ酸配列と部分としては全く同じだが、全部が同じではないアミノ酸配列を有するポリペプチドを言う。断片の変異体または誘導体およびこのような断片は「遊離状態」、すなわち他のアミノ酸やポリペプチドの一部ではない、またはそれらに融合していない状態であってもよく、あるいはより大きなポリペプチドの中に包含されて、その一部または区分を形成していてもよい。理解されるように、本発明の断片は、本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球と相互作用できるように、本明細書に記載の1以上のTSH受容体抗原決定基に存在するアミノ酸の一次構造配座を含む、または含有する。

したがって、本発明ポリペプチドには、配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチド、ならびに配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも70%の同一性、好ましくは配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも80%の同一性、更に好ましくは配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも90%の同一性、より更に好ましくは配列表を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド(すなわち上で述べた変異体、類似体および誘導体)が包含され、またこのようなポリペプチドの断片であって大要上に記載したのもも包含される。

【0071】

本発明のポリペプチドは、以後に大要記載する本発明のポリヌクレオチドを発現することにより取得されまたは取得可能である。あるいは、本発明ポリペプチドは当分野に公知の技術を使用し通常のペプチド合成機により合成的に製造することができる。このようにして得た本発明ポリペプチドは他の真核生物のポリペプチドや天然環境では結合する恐れのある汚染物とは一体にならない点で有利である。

【0072】

本明細書に大要記載した本発明ポリペプチドは組替えタンパク質を生成する各種のシステムで発現可能である。例えば、大腸菌で発現するために、適切な本発明ポリペプチドをコードするcDNAをベクター、例えばpE122、pMEX8、pGEX2TまたはpQE81L Hisまたは均等物の中にクローン化することができる。酵母(例えば、サッカロミセスセレビシアあるいはサッカロマイセスポンベ)で発現する場合にはpYES2、pESP2、またはpYES2/CTまたは均等物等のベクターを採用することができる。AcMNPV(Bac-N-Blue)ベクターまたは均等物は昆虫細胞での発現に使用することができ、pRC/CMV、pcDNA3.1ベクターまたは均等物は哺乳動物細胞、例えばチャイニーズハムスターオバリー(CHO)細胞での発現に使用することが

できる。本発明ポリペプチドは分離タンパク質としても、あるいは例えば、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)またはポリヒスチジンリンカーに結合した融合タンパク質としても発現することができる。分離タンパク質のためには、本発明ポリペプチドの関連部分に対するマウスモノクローナル抗体をセファローズ粒子に結合したアフィニティークロマトグラフィー精製を利用することができる。本発明ポリペプチドをGSTに融合した場合には、グルタチオンセファローズクロマトグラフィー精製を利用して融合タンパク質を単離することができる。特異的なプロテアーゼを使用すれば、本発明ポリペプチドからGSTを分離することができるし、またグルタチオンセファローズクロマトグラフィーの第二ラウンドを使用すれば本発明ポリペプチドからGSTを分離することができる。ペプチドがポリヒスチジンリンカーに結合している場合には、固定化金属アフィニティークロマトグラフィーを利用して精製を行うことができる。

10

**【0073】**

本発明は更にこれまで大要記載したポリペプチドの製造プロセスを提供する。このプロセスには、

- (i) これまで大要記載した宿主細胞を得ること、
  - (ii) その宿主細胞を増殖すること、および
  - (iii) 本発明ポリペプチドをその宿主から回収すること、
- が含まれる。

**【0074】**

本発明ポリペプチドの回収には一般に通常の単離および精製の技術、例えば当業者に既知のクロマトグラフィー分離あるいは免疫学的分離を採用することができる。

20

**【0075】**

本発明の更なる態様では、ポリヌクレオチドが提供され、以下：

- (i) これまで大要記載したポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、
  - (ii) これまで大要記載したポリペプチドであって、該ポリペプチドがFigure 1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の特定アミノ酸番号のアミノ酸配列または配列群を含むものをコードするヌクレオチド配列、
  - (iii) (ii)のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、該ヌクレオチド配列がFigure 1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の上記特定アミノ酸番号をコードするヌクレオチド塩基を含み、かつ該ヌクレオチド塩基がFigure 2、4
- 30
- (iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(iii)の配列と異なるヌクレオチド配列、
  - (v) (iii)の配列のアレル変異体を含有するヌクレオチド配列、
  - (vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、または

(vii) (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)または(vi)の配列のいずれかに厳格な条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、を含む。

**【0076】**

本発明ポリヌクレオチドのヌクレオチド塩基であって、本発明ポリペプチドの上記抗原決定領域をコードするものを以下のようにまとめることができる。

40

アミノ酸番号	ヌクレオチド番号
22-91	64-273
32-41	94-123
36-42	106-126
246-260	736-780
247-260	739-780
260-363	778-1089
277-296	829-888
380-418	1138-1254
381-385	1141-1155

10

## 【0077】

本発明ポリヌクレオチドはDNAの形態でよく、例えばcDNA、合成DNA、ゲノムDNAを包含し、適宜にクローニングで得たりあるいは化学合成技術またはそれらの組み合わせによって得られる。本発明の好ましい実施態様ではcDNAまたは合成DNAを含む。

20

## 【0078】

本発明ポリペプチドをコードするコード配列は上の(iii)で述べ、Figure 2、4、6および8のいずれかを引用して定義されるポリヌクレオチドのコード配列に同じであってよい。別の配列を持ってはいるが、遺伝子コードの重複(縮重)の結果として本発明ポリペプチドをコードしているポリヌクレオチドでもよい。

## 【0079】

更に本発明は、配列表を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードする上記ポリヌクレオチドの変異体、この変異体の変異体、類似体、誘導体または断片、あるいはこの断片の変異体、類似体または誘導体に関し、これまでに大要をより詳細に記載した通りである。ポリヌクレオチドの変異体は天然に生起する変異体、例えば天然に生起するアレル変異体であってもよく、天然に生起することが知られていない変異体でもよい。そのような非天然に生起するポリヌクレオチド変異体は突然変異誘発技術によって作成し得る。

30

## 【0080】

これに関連する変異体の中には、ヌクレオチドの置換、削除または追加によりこれまで記載してきたポリヌクレオチドとは異なっている変異体もある。置換、削除または追加が1以上のヌクレオチドに関与してもよい。コード領域における変化によりアミノ酸の保存的または非保存的な置換、削除または追加が生じてもよく、これも、これまでに大要記載した通りである。

40

## 【0081】

本発明の変異体ポリヌクレオチドは、配列表を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、およびこのポリヌクレオチドに相補またはハイブリッドするポリヌクレオチドに全長の少なくとも70%が同一である。あるいは、最も好ましいポリヌクレオチドは、配列表を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、およびこのポリヌクレオチドに相補またはハイブリッドするポリヌクレオチドに全長の少なくとも80%が同一である領域を含む。これに関し、全長の少なくとも90%がこれに同一であるポリヌクレオチドは特に好ましく、これら特に好ましいポリヌクレオチドの中では少なくとも95%同一のものが特別に好ましい。更に、少なくとも95%同一である中で

50

は少なくとも97%同一が好ましく、以上の中では少なくとも98%同一および少なくとも99%同一が特に非常に好ましく、少なくとも99%同一は更に好ましい。

【0082】

これまでに大要記載したように、本発明は更に、本明細書に前記した配列にハイブリッドするポリヌクレオチドに関する。これに関連して、本発明は特に、本明細書に前記したポリヌクレオチドに厳密な条件下でハイブリッドするポリヌクレオチドに関する。本明細書で使用する「厳密な条件」の語は、配列間に、少なくとも95%、好ましくは少なくとも97%相補的な同一性がある場合にのみハイブリッドが起こることということ意味する。

【0083】

また本発明は、本発明ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチド群を含むベクター、本発明ベクターで遺伝子操作した宿主細胞、および組み換え技術による本発明ポリペプチドの製造に関する。

【0084】

したがって、本発明は更に、大要記載したポリヌクレオチドを担持し、そのポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノムに導入することができる、生物学的機能のあるベクターシステムを提供する。

【0085】

宿主細胞を遺伝子操作して、ポリヌクレオチドの組み込みおよび本発明ポリペプチドの発現ができることから、本発明は更に、それぞれ本明細書で大要記載したポリヌクレオチド、または1以上のポリヌクレオチド、またはベクターシステムで形質転換またはトランスフェクションした宿主細胞を提供する。適切なDNA配列を各種の周知で日常的な技術のいずれかによってベクターに挿入してよい。

【0086】

本発明の特に好ましい実施態様によれば、本発明により更に、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)(i) 該対象由来の該体液試料または(ii) 該試料から単離したリンパ球を得ること、

(b) 該試料または単離したリンパ球を大要前記した本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する、またはそれから単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用するのを可能にすること、および

(c) TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する、またはそれから単離された該自己抗体または該リンパ球と該ポリペプチドとの相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在またはそれから単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得ること、

を含む方法が提供される。

【0087】

大要上記した通り、本発明方法は、対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするのに適している。しかし本発明方法は、後に更に詳細に大要記載するごとく対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする際に特に適用できる。

【0088】

したがって、特に本発明では、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を大要前記した本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する自己抗体と相互作用するのを可能にすること、および

(c) TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する該自己抗体と該ポリペプチドとの相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法が提供される。

【0089】

一般に本発明方法では、コントロール、例えば正常な対象、換言すればTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料を採用してもよい。

【0090】

TSH受容体に対する自己抗体を本発明によりスクリーニングする方法では、一般に当分野で既知の非競合的サンドイッチ型測定法を採用して、(i)対象由来体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用を直接モニターすることが含まれる。

【0091】

一般に本発明方法で非競合的方法を採用する場合に、(i)試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用の程度をモニターするには、大要前記した本発明ポリペプチドに、またはTSH受容体に対する自己抗体への結合性パートナーに、これを標識化する手段が付与されることが含まれ、そのいずれかの技法は上記相互作用のモニターが可能である。例えば、本発明方法では、大要前記した本発明ポリペプチドを直接または間接に標識すること；標識したポリペプチドをTSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料と接触させてこれらの混合物を得ること；および体液試料中に存在する、TSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬)をこの混合物に加え、混合物中に存在する標識ポリペプチドとTSH受容体自己抗体との錯体を沈殿させること、が含まれる。あるいは、好ましい本発明方法として、標識したTSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬、例えばプロテインAまたは抗ヒトIgGの標識化物、あるいは全長のTSH受容体またはその抗原決定基の標識化物)を(i)大要前記した本発明ポリペプチドと(ii)TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料との接触により得られた混合物に加えることが更に含まれてよい。

【0092】

あるいは、体液試料中のTSH受容体自己抗体を本発明によりスクリーニングする好ましい方法では、既知の競合測定法で採用されている原理を利用する。例えば、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる少なくとも1の競合体を本発明方法において採用してよい。

【0093】

一般に、本発明による競合測定法で採用される競合体には、1以上の抗体が含まれ、これは天然でもあるいは一部または全体を合成的に製造してもよい。あるいは本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる結合領域を有する任意の他のタンパク質(例えばTSH)が含まれてもよい。しかし、好ましくは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできるモノクローナル抗体、組替え抗体あるいはポリクローナル抗体(特にモノクローナル抗体)が含まれる。

【0094】

したがって、一般に、本発明による競合測定法には更に少なくとも1の競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を得ることが含まれ、大要前記した本発明ポリペプチドが、本明細書で記載した方法の段階(b)において競合体、例えばモノクロー

10

20

30

40

50

ナル抗体またはポリクロナール抗体、または該試料中に存在する、TSH受容体自己抗体と相互作用することができる。

【0095】

一般に、本発明により競合測定法でモニターリングするには、以下：

(i)スクリーニングしている該体液試料(すなわち疾患の疑いがある試料)の不存在下で、随意ではあるが正常対象、一般的にはTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクロナール抗体)との相互作用；と

(ii)スクリーニングしている体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクロナール抗体)との相互作用との比較が含まれる。

【0096】

一般に、本比較では、該試料中にTSH受容体自己抗体の存在証拠を得るためには、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体との相互作用が(i)の場合に比較して(ii)の場合の方では減少することを含んでいる。一般に、相互作用の減少は、競合体を直接または間接に標識し、TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料の不存在下および存在下において、標識競合体と大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用にどのような変化があったかをモニターすることによって観察することができる。適切には、大要前記した本発明ポリペプチドを固定化し上記モニターリングを円滑にするのがよい。

【0097】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)該対象由来の該体液試料を得ること、

(b)該試料を

(i)該全長のTSH受容体(一般的には組み換え技術で得られた全長のTSH受容体)、および

(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも1の競合体、

と(TSH受容体とTSH受容体の自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって全長のTSH受容体が、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該競合体に相互作用するのを可能にすること、および

(c)該試料中存在する該自己抗体と該全長のTSH受容体の相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法を提供する。

【0098】

全長のTSH受容体は一般にはヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源が可能であり、遺伝子組み換え操作で得た全長TSH受容体が更に好ましい。この測定法で使用する競合体には、一般には大要前記したモノクローナル抗体またはポリクロナール抗体(好ましくはモノクローナル抗体)が含まれる。

【0099】

本発明方法で採用できる検出可能な標識は、酵素標識、同位元素標識、化学発光標識、蛍光標識、色素等からなる群から適切に選択することができる。

【0100】

同位元素標識(例えば、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$ または $^{35}\text{S}$ )を採用する場合には、それ故、モニターリングには大要前記した本発明ポリペプチドの結合性に応じた放射活性を測定すること

10

20

30

40

50

が含まれる。放射活性は一般的にガンマカウンターまたは液体シンチレーションカウンターを使用して測定される。

【0101】

本発明によりリンパ球をスクリーニングする方法の場合には、最初にリンパ球を対象由来の体液試料から当業者に周知の技法を使用して単離し、次に本発明ポリペプチドと接触せしめて単離リンパ球の増殖を促進するのが一般的に好ましい。本発明ポリペプチドと増殖リンパ球の相互作用の結果をモニターするに当たっては、リンパ球の増殖をモニターするための当分野で既知の手段を一般に採用する。

【0102】

本発明の更に特に好ましい実施態様によれば、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a) 大要前記した本発明ポリペプチド、

(b) (i) 該対象から採取した体液試料、または(ii) 該対象から採取した体液試料から単離したリンパ球を(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該本発明ポリペプチドに、大要前記したごとく接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在するまたは単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用するのを可能にする手段、および

(c) 該ポリペプチドとTSH受容体に応答して産生し該試料中存在するまたは単離された該自己抗体または該リンパ球との相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中存在するまたは該試料から単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得る手段、

を含むキットが提供される。

【0103】

大要上記した通り、本発明キットは、対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするのに適している。しかし本発明キットは、後に更に詳細に大要記載するごとく対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする際の使用に特に適用できる。

【0104】

したがって、特に本発明では、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a) 大要前記した本発明ポリペプチド、

(b) 該対象から採取した体液試料を大要前記した該本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する自己抗体に相互作用するのを可能にする手段、および

(c) 該ポリペプチドとTSH受容体に応答して産生し該試料中存在する該自己抗体との相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する該自己抗体の存在証拠を得る手段、

を含むキットが提供される。

【0105】

一般に本発明キットでは、コントロール手段、例えば正常な対象、換言すればTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料を得る手段が更に含まれてもよい。

【0106】

TSH受容体に対する自己抗体を本発明によりスクリーニングするキットでは、(i)対象由

10

20

30

40

50

来体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用を直接モニターする手段を含み、一般に当分野で既知の非競合的サンドイッチ型測定手段を含んでよい。

【0107】

一般に非競合的測定手段を含む本発明キットには、(i)試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用の程度をモニターする手段が提供され、その手段は大要前記した本発明ポリペプチドに、またはTSH受容体に対する自己抗体への結合性パートナーに付与される標識化手段を含むことができ、そのいずれかにより上記相互作用のモニターが可能になる。例えば、本発明キットでは、大要前記した本発明ポリペプチドを直接または間接に標識する手段；標識したポリペプチドをTSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料と接触させてこれらの混合物を得る手段；体液試料中に存在する、TSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬)；およびこの結合性パートナーをこの混合物に加え、混合物中に存在する標識ポリペプチドとTSH受容体自己抗体との錯体を沈殿させる手段、が含まれてよい。あるいは、好ましい本発明キットに、標識したTSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬、例えばプロテインAまたは抗ヒトIgGの標識化物、あるいは全長のTSH受容体またはその抗原決定基の標識化物)、およびこの標識した結合性パートナーを、(i)基板に固定化した大要前記した本発明ポリペプチドと(ii)TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料との接触により得られた混合物に加える手段が更に含まれてよい。

【0108】

あるいは、体液試料中のTSH受容体自己抗体を本発明によりスクリーニングする好ましいキットに既知の競合測定法手段が含まれてよい。例えば、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる少なくとも1の競合体が本発明キットに含まれてよい。

【0109】

一般に、本発明による競合測定法キットで採用される競合体には、1以上の抗体が含まれてよく、これは天然でもあるいは一部または全体を合成的に製造されてもよい。あるいは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる結合領域を有する他のタンパク質が含まれてもよい。しかし、好ましくは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできるモノクローナル抗体あるいはポリクローナル抗体(特にモノクローナル抗体)が含まれる。

【0110】

したがって、一般に、本発明による競合測定法キットには更に少なくとも1の競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体が含まれ、大要前記した本発明ポリペプチドが競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、またはスクリーニングする試料中に存在する、TSH受容体自己抗体と相互作用することができる。

【0111】

一般に、本発明競合測定法キットでのモニター手段には、以下：

(i) スクリーニングしている体液試料(すなわち疾患の疑いがある試料)の不存在下で、随意ではあるが、正常対象、一般にはTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用；と

(ii) スクリーニングしている体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用を比較する手段が含まれる。

【0112】

一般に、該試料中にTSH受容体自己抗体の存在証拠を得るためには、大要前記した本発

明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体との相互作用が(i)の場合に比較して(ii)の場合の方では減少することを観察することを包含する。一般に、相互作用の減少は、競合体を直接または間接に標識し、TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料の不存在下および存在下において、標識競合体と大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用にどのような変化があったかをモニターすることによって観察することができる。適切には、大要前記した本発明ポリペプチドを固定化し上記モニターリングを円滑にするのがよい。

#### 【0113】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

- (a) 全長のTSH受容体(一般には組み換え技術で得られた全長のTSH受容体)、
- (b) 大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも1の競合体、
- (c) 該対象由来の該体液試料、該全長のTSH受容体および該競合体を(TSH受容体とTSH受容体に対する自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該競合体に全長のTSH受容体が相互作用するのを可能にする手段、および
- (d) 該全長のTSH受容体と該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むキットを提供する。

#### 【0114】

全長のTSH受容体は一般にはヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源が可能であり、組み換え操作で得た全長TSH受容体が更に好ましい。この測定キットで使用する競合体には、一般には大要前記したモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体(好ましくはモノクローナル抗体)が含まれる。

#### 【0115】

適切には、本発明キットで採用できる検出可能な標識は、酵素標識、同位元素標識、化学発光標識、蛍光標識、色素等からなる群から選択することができる。

#### 【0116】

同位元素標識(例えば、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$ または $^{35}\text{S}$ )を採用する場合には、モニターリング手段には、それ故、大要前記した本発明ポリペプチドの結合性に応じた放射活性を測定することが含まれる。放射活性は一般にガンマカウンターまたは液体シンチレーションカウンターを使用して測定される。

#### 【0117】

本発明によるリンパ球をスクリーニングするキットの場合には、最初にリンパ球を対象由来の体液試料から当業者に周知の技法を使用して単離する手段、および本発明ポリペプチドをこの単離したリンパ球と接触せしめて前者による後者の増殖を促進する手段が提供されるのが一般的に好ましい。本発明ポリペプチドとこのような増殖リンパ球の相互作用の効果をモニターする手段(やはり当業者に既知の)も本発明キットに提供される。

#### 【0118】

これまでの記述から理解されることであるが、本発明には大要前記したごとく体液試料中のTSH受容体に応答して産生した(特に)自己抗体またはリンパ球を検出する測定方法および測定キットが提供されている。体液試料中のTSH受容体に応答して産生したこのような自己抗体および/またはリンパ球(あるいは少なくともこのような自己抗体および/またはリンパ球の試料中のレベル)が検出されれば、試料を採取した対象に、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が存在することが証明されるので、したがって、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在の可能性を診断することが可能になる。

。

10

20

30

40

50

## 【0119】

したがって、本発明により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)における、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在の可能性を診断する方法であって、該方法が、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を、対象由来の体液試料中に大要前記したごとく検出し、これによって検出された自己抗体および/またはリンパ球により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生または存在する可能性を診断することを含む方法が更に提供される。

## 【0120】

更にまた本発明により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である動物対象(特にヒト対象)におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在を遅延または防止する方法であって、該方法が、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在を示す自己抗体またはリンパ球を、対象由来の体液試料中に大要前記したごとく最初に検出し、これによってTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生している可能性を診断し、その後TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生を遅延および/または防止するために対象を治療処置することを含む方法が提供される。

## 【0121】

大要前記した本発明ポリペプチドは、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療処置に使用するのに特に適している。例えば、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト対象)に大要前記した本発明ポリペプチドを投与することにより耐性を得ることができる。

## 【0122】

したがって、本発明は、大要前記した本発明ポリペプチドを医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含有する医薬組成物であって、該ポリペプチドがTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球と相互作用することができるものを更に提供する。

## 【0123】

本発明は更に、グレーブス疾患の治療用薬剤の製造で使用するための、大要前記した本発明ポリペプチドを提供する。

## 【0124】

本発明組成物または薬剤は、治療的または予防的な量の少なくとも1の本発明ポリペプチドを医薬的に受容可能な担体の中に含有すべきである。医薬的担体は、ポリペプチドを患者に運搬するのに適した適合性のある無毒の任意の物質である。滅菌水、アルコール、脂肪、ワックス、および不活性な固体は担体として使用してよい。医薬的に受容可能なアジュバント、緩衝剤、分散化剤等も医薬組成物中に配合してよい。このような組成物は、本発明の単一のポリペプチドを含有できるが、2以上のポリペプチドを含有してもよい。

## 【0125】

耐性を増大させるために、本発明ポリペプチドを免疫グロブリン、例えばIgGに、あるいは治療中の患者由来のリンパ球様細胞に結合することが好ましい。このようなアプローチはBradley-Mullen「遺伝的に同系の脾臓細胞に結合したタイプIII肺炎球菌多糖質でT抑制細胞の特異的な小集団を活性化」IMMUNOLOGICAL TOLERANCE TO SELF AND NON-SELF、Buttistoら編、Annals N.Y.Acad.Sci.Vol.392,pp156-166,1982 に記載されている。あるいはポリペプチドを修飾することにより、MHCへの結合性を維持または増大し、関連T細胞受容体への結合性を減少または消失してもよい。このようにして、修飾したポリペプチドは天然のTSH受容体と競合してヘルパーT細胞の活性化を阻害し、したがって免疫応答を阻害する。本発明医薬組成物を投与した場合には、免疫応答は改善されるが強化されることはない点に常に留意するのがよい。

## 【0126】

本発明組成物は非経口投与に有用である。この組成物は非経口、すなわち皮下、筋肉内、あるいは静脈内に投与されるのが好ましい。したがって、本発明は、患者に対する非経口投与用組成物であって、上記の通り、ポリペプチドの受容可能な担体中溶液または分散液を含有する組成物を提供する。医薬組成物中のポリペプチドの濃度は広範囲、すなわち約0.1重量%未満から、通常は少なくとも約1重量%から20重量%以上にまで変動する。筋肉内注射用の典型的な医薬組成物は、例えば1mlの無菌緩衝水および1~100 $\mu$ gの精製した本発明ポリペプチドを含有するように調製される。静脈内点滴用の典型的な組成物は、100~500mlの無菌リンゲル溶液および100~500mgの精製した本発明ポリペプチドを含有するように調製することができる。非経口投与可能な組成物を製造する実際の方法は当分野に公知であり、いろいろな出典、例えば、Remington's Pharmaceutical Science、15版、Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980)に記載されている。

10

## 【0127】

本発明ポリペプチドを医薬組成物に直接使用する以外に、本発明ポリペプチドを使用することにより、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象のTSH受容体への耐性を増大することができ、これは次の原理を利用する。詳細に述べると、末梢血液のリンパ球を従来の方法で対象から採取し、上記のように本発明ポリペプチドに曝して刺激を加えることができる。通常は、他のマイトージェンおよび成長促進物質、例えばフィトヘマグルチニン、インターロイキン2等が存在する。増殖Tヘルパー細胞を単離し、本発明ポリペプチドの刺激下にクローン化してもよい。次に増殖を続けるクローンを使用して対象のための治療組成物を調製する。クローン化T細胞を、例えば放射線に曝して効力を弱めてから対象に投与して、耐性を誘起してもよい。あるいは、T細胞受容体またはその部分を従来のタンパク質精製法によりクローン化T細胞から単離し、個体に投与してもよい。このような免疫治療法は一般的にSinha等(1990)Science 248:1380~1388に記載されている。

20

## 【0128】

ある場合には、Tヘルパー細胞を上記のごとくクローン化した後に、そのT細胞受容体から治療用ペプチドを取り出せば、そのペプチドは、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である患者集団の治療に有用であろう。そのような場合には、上記組み換え技術により製造されたペプチドに基づき、T細胞受容体遺伝子を従来技法で単離およびクローン化してもよい。次に組み換え操作で製造したペプチドを上記医薬組成物に配合してもよい。

30

## 【0129】

また、本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球をクローン化する方法であって、該方法が以下：

リンパ球の供給源を得ること、

リンパ球を大要前記した本発明ポリペプチドに接触せしめ、該リンパ球の増殖をもたらすこと、および

増殖リンパ球を単離し、クローン化すること

を含む方法を提供する。

## 【0130】

また、本発明は、上記のごとく製造したクローン化リンパ球を、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療的処置において使用することを提供する。したがって、上記のごとく製造したクローン化リンパ球を医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物、およびTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患、特にグレーブス疾患の治療用薬剤の製造にこのクローン化リンパ球を使用することを提供する。

40

## 【0131】

本発明はまた、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸の一次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用によって治療効果を呈すると認められる、1以上の治療剤を提供する。また本発明は更に、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸の一次配座の部分または全部を含有するアミノ酸との治療的な相互作用に使用

50

され、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療処置に使用される1以上の治療剤を提供する。

【0132】

したがって、本発明は更に、対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療方法であって、該方法は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を、大要前記した対象から採取した体液試料中に最初に検出し、それによって対象における自己免疫疾患を診断し、かつこのような自己免疫疾患の治療に有効な少なくとも1の治療剤、例えば大要前記した本発明ポリペプチドの治療的有効量を対象に投与することである方法を提供する。

【0133】

また本発明は、対象(特にヒト対象)におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療方法であって、該方法は、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸の一次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用によって治療効果を呈すると認められる治療剤の治療的有効量を対象に投与することである方法を提供する。

【0134】

投与治療剤の量は、治療中の自己免疫の特定状況、おそらく患者の年齢によるが、最終的には担当医師の裁量であろう。

【0135】

また更に本発明は、大要前記したTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療に有効な少なくとも1の治療剤の治療的有効量と組み合わせにした大要前記したキットを提供する。

【0136】

大要前記したごとく、本発明によりスクリーニングされる体液試料には、一般には血液試料や他の液状血液画分、例えば特に血清試料または血漿試料が含まれるが、試料は本来他の生物学的液体、例えば唾液、尿あるいは溶解した組織抽出物でもよく、あるいは針によるバイオプシーによって採取してもよい。

【0137】

本発明は更に、TSH受容体に対する結合性パートナー、例えばTSH受容体に対する抗体あるいはTSH受容体に対する抗体の断片であって、大要前記したTSH受容体の1以上の抗原決定基、特にTSH受容体のアミノ酸番号277~296と相互作用することができるものを提供する。適切に言えば、本発明が提供する抗体はモノクローナル(好ましい)、組替えあるいはポリクローナルである。一般に、本発明が提供する抗体、例えばモノクローナル抗体は実質的に精製された形である。

【0138】

更に詳細に言えば、本発明が提供するモノクローナル抗体は、実施例に記載し更に添付Figureに示すモノクローナル抗体3C7、2B4、8E2、18C5、4D7、16E5、17D2、3B3および14D3またはこれらの活性断片のいずれかを含むことができる。抗体、例えば実施例に記載する2B4、8E2、18C5、4D7、16E5、17D2、3B3および14D3またはこれらの活性断片はTSH受容体に対して高い親和性、例えば少なくとも約 $10^8 \text{molar}^{-1}$ を有するのが好ましい。したがって、本発明は、TSH受容体の1以上の抗原決定基に対する親和性が少なくとも約 $10^8 \text{molar}^{-1}$ であるモノクローナル抗体を提供し、ここでその抗原決定基はTSH受容体の以下：

TSH受容体のアミノ酸22~91、または

TSH受容体のアミノ酸246~260

のアミノ酸配列のいずれか1によって提供され、あるいは更には以下：

TSH受容体のアミノ酸36~42、または

TSH受容体のアミノ酸247~260

のアミノ酸配列のいずれか1から本質的に成る。

【0139】

また本発明は、TSH受容体の1以上の抗原決定基に対する親和性が少なくとも約 $10^8 \text{molar}^{-1}$ であるモノクローナル抗体を提供し、ここでその抗原決定基はTSH受容体の以下：

10

20

30

40

50

TSH受容体のアミノ酸32～41、または  
TSH受容体のアミノ酸277～296  
のアミノ酸配列のいずれか1によって提供される。

【0140】

本発明の特に好ましい実施態様によれば、TSH受容体に対する結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができ、かつTSHまたはTSH受容体に対して天然に産生した自己抗体を含まないものが提供される。

【0141】

好ましくは、結合性パートナーには、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができる抗体、特にモノクローナルまたは組替え(好ましくはモノクローナル)抗体が含まれる。本明細書に開示するモノクローナル抗体でTSH受容体をこのように刺激する例には4D7、16E5、17D2および14D3を包含する。

【0142】

好ましい事例で本発明は、TSH受容体に対する結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができるものを提供しており、それは、以下：

Figure 10、14、18、22、42、46または50のいずれか1に示されるV<sub>H</sub>領域、Figure 10に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、Figure 14に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、Figure 18に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、Figure 22に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、Figure 42に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、Figure 46に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、およびFigure 50に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、から成る群から選択される抗体V<sub>H</sub>領域、および/または以下；

Figure 12、16、20、24、44、48または52のいずれか1に示されるV<sub>L</sub>領域、Figure 12に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、Figure 16に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、Figure 20に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、Figure 24に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、Figure 44に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、Figure 48に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、およびFigure 52に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、から成る群から選択される抗体V<sub>L</sub>領域、を含む。

【0143】

更に論じるように抗体V<sub>H</sub>領域または抗体V<sub>L</sub>領域を各独立に使用してTSH受容体に結合せしめてもよいが、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体V<sub>H</sub>領域と大要前記した抗体V<sub>L</sub>領域とを一对にして含有することによって、TSH受容体に対しV<sub>H</sub>領域とV<sub>L</sub>領域とを両方含む抗体結合部位が付与されるのが本発明による好ましい態様である。したがって、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体V<sub>H</sub>領域を、大要前記した抗体V<sub>L</sub>領域の不存在下に含むことが可能であると理解される。あるいは、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体V<sub>L</sub>領域を、大要前記した抗体V<sub>H</sub>領域の不存在下に含むことが可能であると理解される。あるいは、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体V<sub>H</sub>領域と大要前記した抗体V<sub>L</sub>領域とを一对にして含み、それによってTSH受容体に対するV<sub>H</sub>領域とV<sub>L</sub>領域とを両方含む抗体結合部位が付与されることが可能である。

【0144】

したがって、本発明の好ましい実施態様は、

Figure 10に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 12に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大

10

20

30

40

50

要前記した結合性パートナー；またはFigure 14に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 16に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；またはFigure 18に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 20に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；またはFigure 22に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 24に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；またはFigure 42に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 44に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；またはFigure 46に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 48に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；またはFigure 50に示される抗体V<sub>H</sub>領域とFigure 52に示される抗体V<sub>L</sub>領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれらV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー、

10

を包含できる。

【0145】

本発明により更に想定されることであるが、大要前記したV<sub>H</sub>領域は、本明細書に具体的に記載する以外のV<sub>L</sub>領域と一对になってもよい。同様に本発明により更に想定されることであるが、大要前記したV<sub>L</sub>領域は、本明細書に具体的に記載する以外のV<sub>H</sub>領域と一对になってもよい。

20

【0146】

本発明の別の実施態様によれば、TSH受容体に対する大要前記した結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができるものが提供され、それは、

Figure 10に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 14に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 18に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 22に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 42に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 46に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、またはFigure 50に示されるV<sub>H</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>H</sub>CDRを含むV<sub>H</sub>領域、を含む抗体V<sub>H</sub>領域、および/または、

30

Figure 12に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 16に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 20に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 24に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 44に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 48に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、またはFigure 52に示されるV<sub>L</sub>CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上のV<sub>L</sub>CDRを含むV<sub>L</sub>領域、を含む抗体V<sub>L</sub>領域、を含むことができる。

40

【0147】

上に引用した1以上のCDRは、前記V<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>領域から取り出し、適当な枠組みに組み込んでもよい。例えば、大要前記した1以上のCDRのアミノ酸配列を、本明細書に具体的に開示したものと異なる抗体枠組み領域に組み込んでもよく、それによってそれらの抗体は1以上のCDRを組み込み、TSH受容体に結合して、好ましくはTSH受容体を大要前記したごとく刺激することができる。あるいは、本発明結合性パートナーは、TSH受容体に

50

結合してTSH受容体を大要前記したごとく刺激することができ、かつ本明細書に具体的に記載した1以上のCDRにより示されるアミノ酸の一次構造配座を含むポリペプチドを含むと共に、別のアミノ酸を随意に含んでもよい。この別のアミノ酸は、本明細書に記載の1以上のCDRのTSH受容体に対する結合親和性を増強してもよいし、あるいはポリペプチドのTSH受容体への結合特性を左右するなどの役割も、実質的に持たなくてもよい。

【0148】

本発明結合性パートナーには好ましくは抗体を包含する。本明細書で使用している「抗体」の語は免疫グロブリンを言い、天然でもまたは一部または全部を合成的に製造したものでよい。またこの語は、抗体結合領域またはそれに相同の結合領域を有するポリペプチドを網羅する。抗体の例は、免疫グロブリンのアイソタイプおよびそれらの同形のサブクラスおよび断片であり、抗原結合領域、例えばFab、scFvあるいは同様の領域を含む。

10

【0149】

特に、本明細書で具体的に記載の抗体の断片は、本発明の重要な態様を形成する。本発明結合性パートナーが大要前記した抗体を含む場合に、この抗体は以下の断片：(i)  $V_L$ 、 $V_H$ 、 $C_L$ および $C_H1$ 領域から成るFab断片；(ii)  $V_H$ および $C_H1$ 領域から成るFd断片；(iii)  $V_L$ および $V_H$ 領域から成るFv断片；(iv)  $V_H$ 領域から成るdAb断片；(v)単離したCDR領域；(vi)二つの結合したFab断片を含む二価断片である $F(ab')_2$ 断片；および(vii)単鎖分子(scFv)、のいずれかを含む。ここで $V_H$ 領域および $V_L$ 領域はペプチドリンカーにより連結し、このリンカーにより二つの領域は一体になって抗原結合部位を形成する。

【0150】

あるいは、本発明結合性パートナーが抗体を含む場合に、その抗体は丸ごとの抗体を含んでもよく、したがってその抗体には可変領域および定常領域が含まれ、これら可変領域および定常領域はFigure 9~24または41~52のいずれかを引用して本発明が提供している抗体に対して示すことができる。

20

【0151】

本発明は、特定の結合性パートナー、抗体、 $V_H$ 領域、 $V_L$ 領域、CDRおよび本明細書に開示のポリペプチドの変異体、類似体および誘導体に及ぶが、たとえ変異体、類似体および誘導体であってもTSH受容体への結合能を保持しており、大要前記したごとくTSH受容体を刺激する。変異体、類似体および誘導体の語は、本明細書において本発明ポリペプチドに関連して以前に詳細に記載してあり、以前に記載したこれらの語の意味は、本発明の特定結合性パートナーの変異体、類似体および誘導体にも当てはまる。

30

【0152】

本発明は、大要前記したごとくTSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができる別の結合性パートナーも提供しているが、これら別の結合性パートナーは、TSH受容体への結合に関し、本明細書に開示の特定結合性パートナーと競合することができ、かつTSHまたはTSH受容体に対する自己抗体を含まない。特にこの別の結合性パートナーには、適宜前記したTSH受容体の抗原決定領域に対する結合部位を有する別の抗体が含まれていてよく、この別の抗体は大要前記したごとくにTSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができ、かつTSH受容体への結合に関し本明細書に開示の特定結合性パートナーと競合することができる。

40

【0153】

本発明は、以下

(i)Figure 10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体 $V_H$ 領域、抗体 $V_L$ 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードする、Figure 25から40、または53から64のいずれかに示すヌクレオチド配列；またはこれら配列の部分であってFigure 26、28、30、32、34、36、38、40、54、56、58、60、62、または64に示すもの、

(ii)大要前記した結合性パートナーをコードする、あるいは大要前記した結合性パートナーの抗体 $V_H$ 領域、抗体 $V_L$ 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

50

(iii) Figure 9から24、または41から52のいずれかに示されるアミノ酸の1次構造配座を有する結合性パートナーをコードする、またはFigure 10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体V<sub>H</sub>領域、抗体V<sub>L</sub>領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

(iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(i)のいずれかの配列と異なるヌクレオチド配列、

(v) (i)のいずれかの配列のアレル変異体を含むヌクレオチド配列、

(vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、特に(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含み、かつ大要前記した結合性パートナーのFab断片、Fd断片、Fv断片、dAb断片、単離したCDR領域、F(ab')<sub>2</sub>断片、またはscFv断片をコードするヌクレオチド配列、

(vii) ヌクレオチド塩基の変異、削除または置換が原因で(i)のいずれかの配列と異なり、かつ大要前記した結合性パートナーをコードする、または大要前記した結合性パートナーの抗体V<sub>H</sub>領域、抗体V<sub>L</sub>領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、を包むポリヌクレオチドを提供する。

#### 【0154】

本発明の変異体ポリヌクレオチドは、適切にはその全長の少なくとも70%が(i)のポリヌクレオチドに同一であるが、全長の少なくとも80%が(i)のポリヌクレオチドに同一である領域を含むポリヌクレオチドは最も好ましく、全長の少なくとも90%が(i)のポリヌクレオチドに同一であるポリヌクレオチドは特に好ましく、これら特に好ましいポリヌクレオチドの中でも、95%の同一性を有するものは格別に好ましい。本明細書に記載の特定ポリヌクレオチド配列の変異体の意味は前にもっと詳細に記載した。

#### 【0155】

本発明は、大要前記したポリヌクレオチドを担持し、そのポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノム中に導入することができる生物学的な機能ベクターシステムを提供する。

#### 【0156】

また本発明は、本発明ポリヌクレオチドで形質転換した宿主細胞、および本発明結合性パートナーの組替え技術による製造に関する。宿主細胞には遺伝子操作によりポリヌクレオチドを組み込むことができ、本発明結合性パートナーが発現される。

#### 【0157】

大要前記した結合性パートナーには診断的および治療的な用途があってよく、大要前記したTSH受容体の1以上の抗原決定領域と相互作用または結合するので有利である。

#### 【0158】

したがって、大要前記した結合性パートナーは、大要前記した自己抗体を検出するスクリーニング方法に、および大要前記した診断方法にも採用することができる。こうして、本発明結合性パートナーは、大要前記した自己抗体を検出するスクリーニング方法および大要前記した診断方法で使用するためにこれまで記述してきた競合体の代わりに採用することができる。同様に、本発明結合性パートナーは、大要前記した自己抗体の検出に使用するキットで使用するためにこれまで記述してきた競合体の代わりに採用することができる。

#### 【0159】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を

(i) 全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii) 大要前記した1以上の結合性パートナー、

10

20

30

40

50

と(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性パートナーと相互作用するのを可能にすること、および

(c)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法を提供する。

【0160】

上に言及した本発明方法には更に、1以上の結合性パートナーの標識化手段の提供が含まれるのが好ましい。適切な標識化手段は大要前記されている。

【0161】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

- (a)該対象由来の該体液試料を得ること、
- (b)該試料を

(i)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii)TSH受容体に対する1以上の結合性メンバー、

と(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合メンバーに相互作用するのを可能にすること、および

(c)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、

ここで、該1以上の結合性メンバーは、段階(b)の前か後に、表面に直接または間接に固定化する、

を含む方法を提供する。

【0162】

一般に、1以上の結合性メンバーは、1以上の大要前記した本発明結合性パートナーを含んでいる。TSH受容体、その1以上の抗原決定基またはポリペプチドの標識化手段が提供されるのが適切である。

【0163】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

(b)大要前記した1以上の結合性パートナー、

(c)該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチド、および該1以上の結合性パートナーを(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性パートナーに相互作用するのを可能にする手段、および

(d)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料に存在

10

20

30

40

50

する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むキットを提供する。

【0164】

上に言及した本発明キットには更に、1以上の結合性パートナーの標識化手段が含まれるのが適切である。適切な標識化手段は大要前記されている。

【0165】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

(b)TSH受容体のための1以上の結合性メンバー、

(c)該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチド、および該1以上の結合性メンバーを(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性メンバーに相互作用するのを可能にする手段、

(d)該1以上の結合性メンバーを該対象由来の該体液試料および該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと接触させる前または後に、該1以上の結合性メンバーを直接にまたは間接に表面に固定化する方法、および

(e)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むキットを提供する。

【0166】

一般に、1以上の結合性メンバーは、1以上の大要前記した本発明結合性パートナーを含んでいる。TSH受容体、その1以上の抗原決定基またはポリペプチドの標識化手段が提供されるのが適切である。

【0167】

適切なことに、上に言及した方法またはキットには、大要前記した本発明ポリペプチドまたは抗原決定基が採用できる。

【0168】

大要前記したごとく、TSH受容体に対する自己抗体が存在すると、固定化した結合性メンバーまたは結合性パートナーへのTSH受容体の結合は減少する。TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするこのような方法とキットは、TSH受容体を表面に固定化した場合にTSH受容体に伴う問題を軽減するのに有利である。

【0169】

大要前記した結合性パートナーは、治療においても有用に採用することができる。したがって、本発明は更に、大要前記した特定の結合性パートナーの投与を含む治療方法、大要前記した特定の結合性パートナーを(1以上の医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に)含む医薬組成物、および薬剤または組成物、特に甲状腺組織および/またはTSH受容体を含む組織の刺激に使用する薬剤または組成物の製造における、大要前記した特定の結合性パートナーの使用を提供する。特に特定の発明結合性パートナーは腫瘍学において、特に甲状腺癌の診断、制御および治療での使用に採用することができる。

【0170】

本発明医薬組成物は、経口、非経口および局所の投与に適するものを包含する。ただし、最適のルートは一般的に患者の状態および治療中の特定の疾患に依る。患者に投与すべき大要前記した結合性パートナーの精密な量は、担当医師の職責範囲であるが、薬用量

10

20

30

40

50

は多数の要因、例えば患者の年齢と性別、治療中の特定の疾患、および大要前記した投与ルート次第である。

【0171】

本発明は更に、甲状腺組織および/またはTSH受容体を含む組織の刺激方法であって、該方法はその刺激を必要とする患者に、大要前記した結合性パートナーの診断的または治療的有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0172】

本発明はまた、甲状腺組織および/またはTSH受容体含有組織の刺激に同時に、別々にまたは逐次に使用するために、大要前記した結合性パートナーと、甲状腺組織および/またはTSH受容体含有組織を刺激することができる1以上の別の薬剤との併用を提供する。該1以上の別の薬剤は、好ましくは組替え体ヒトTSHおよび/またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む。あるいは、該1以上の別の薬剤は、TSH受容体への結合とは無関係に機能することができる。

10

【0173】

以下の説明は、本明細書で使用される用語の理解を容易にする目的で提供される。この説明は便宜上の提供であって、本発明を制限するものではない。

【0174】

「TSH受容体に対する結合性パートナーまたは結合性メンバー」とは、TSH受容体に対する結合特異性を有する分子を述べている。本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーは、天然から誘導されても、全部または部分を合成的に製造されてもよい。このような結合性パートナーまたは結合性メンバーには、TSH受容体の1以上の抗原決定領域に特異的に結合し、したがってそれに相補的な領域が存在する。

20

【0175】

「C領域」とは、抗体分子における比較的定常なアミノ酸配列の領域を言う。

【0176】

「CDR」とは、抗体分子の重鎖および軽鎖の両方に存在する相補性決定領域であり、配列で最も変動する領域を表す。CDRは可変領域の約15~20%を代表し、抗体の抗原結合部位を示す。

【0177】

「FR」とは、枠組み領域を言い、CDRには存在しない可変軽領域および可変重領域の残部をあらわす。

30

【0178】

「HC」とは、抗体分子の重鎖の部分であって、IgG定常領域の重鎖可変領域と最初の領域を含む。

【0179】

「宿主細胞」は、外来のポリヌクレオチド配列によって形質転換または形質導入された、または形質転換または形質導入が可能な細胞である。

【0180】

当分野で理解される「同一性」とは、2以上のポリペプチド配列間、または2以上のポリヌクレオチド配列間の関係であり、配列の比較により定まる。

40

【0181】

「LC」とは、抗体分子の軽鎖を言う。

【0182】

本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーによる「TSH受容体の刺激」とは、結合性パートナーまたは結合性メンバーがTSH受容体に結合し、それにより、例えばTSH受容体への結合の結果としてのAMPの産生を招来する能力を言う。このような刺激はTSHまたはTSH受容体自己抗体がTSH受容体に結合した際に見られる応答に類似しており、本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーは、この方法でTSHまたはTSH受容体自己抗体を模倣してTSH受容体に結合する。

50

## 【 0 1 8 3 】

「V領域」とは、抗体分子における高度に可変なアミノ酸配列を言う。

## 【 0 1 8 4 】

「V<sub>H</sub>領域」とは、抗体分子の重鎖における可変領域を言う。

## 【 0 1 8 5 】

「V<sub>L</sub>領域」とは、抗体分子の軽鎖における可変領域を言う。

(配列表の簡単な説明)

## 【 0 1 8 6 】

Figure 1は、

ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸1~200の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

10

## 【 0 1 8 7 】

TSH受容体のアミノ酸番号22~91、

TSH受容体のアミノ酸番号32~41、および

TSH受容体のアミノ酸番号36~42

Figure 2は、

ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1~300の一覧表である。更に詳細には、Figure 1に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

20

Figure 3は、

ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸200~300の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

## 【 0 1 8 8 】

TSH受容体のアミノ酸番号246~260、および

TSH受容体のアミノ酸番号247~260

Figure 4は、

ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基700~899の一覧表である。更に詳細には、Figure 3に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

30

Figure 5は、

ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸250~449の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

## 【 0 1 8 9 】

TSH受容体のアミノ酸番号260~363、および

TSH受容体のアミノ酸番号277~296

Figure 6は、

ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基750~1100の一覧表である。更に詳細には、Figure 5に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

40

Figure 7は、

ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸350~500の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

## 【 0 1 9 0 】

TSH受容体のアミノ酸番号380~418、および

TSH受容体のアミノ酸番号381~385

Figure 8は、

50

ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1100~1299の一覧表である。更に詳細には、Figure 7に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

Figure 9は、

4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 10は、

4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号10~115)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~104)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号116~200)を示す。

Figure 11は、

4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 12は、

4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~38、CDRIIアミノ酸番号54~60、CDRIIIアミノ酸番号93~101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112~211)を示す。

Figure 13は、

16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 14は、

16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121~205)を示す。

Figure 15は、

16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 16は、

16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~34、CDRIIアミノ酸番号50~56、CDRIIIアミノ酸番号89~97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108~207)を示す。

Figure 17は、

17D2の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 18は、

17D2の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121~205)を示す。

Figure 19は、

17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 20は、

17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~34、CDRIIアミノ酸番号50~56、CDRIIIアミノ酸番号89~97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108~207)を示す。

Figure 21は、

14D3の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 22は、

14D3の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121~205)を示す。

Figure 23は、

14D3の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

Figure 24は、

14D3の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~34、CDRIIアミノ酸番号50~56、CDRIIIアミノ

10

20

30

40

50

酸番号89~97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108~207)を示す。

Figure 25は、

Figure 9に示す4D7の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 26は、

Figure 9に示す4D7の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 10に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 27は、

Figure 11に示す4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

10

Figure 28は、

Figure 11に示す4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 12に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 29は、

Figure 13に示す16E5の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 30は、

Figure 13に示す16E5の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 14に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

20

Figure 31は、

Figure 15に示す16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 32は、

Figure 15に示す16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 16に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 33は、

Figure 17に示す17D2の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

30

Figure 34は、

Figure 17に示す17D2の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 18に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 35は、

Figure 19に示す17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 36は、

Figure 19に示す17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 20に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

40

Figure 37は、

Figure 21に示す14D3の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 38は、

Figure 21に示す14D3の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 22に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

50

Figure 39は、  
Figure 23に示す14D3の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 40は、  
Figure 23に示す14D3の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 24に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 41は、  
3B3の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 42は、  
3B3の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号8～112)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号113～196)を示す。

Figure 43は、  
3B3の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 44は、  
3B3の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24～38、CDRIIアミノ酸番号54～60、CDRIIIアミノ酸番号93～101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112～211)を示す。

Figure 45は、  
3C7の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 46は、  
3C7の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号10～115)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～104)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号116～200)を示す。

Figure 47は、  
3C7の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 48は、  
3C7の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24～38、CDRIIアミノ酸番号54～60、CDRIIIアミノ酸番号93～101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112～211)を示す。

Figure 49は、  
2B4の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 50は、  
2B4の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～122)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～111)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号123～207)を示す。

Figure 51は、  
2B4の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表である。

Figure 52は、  
2B4の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～112)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24～39、CDRIIアミノ酸番号78～82、CDRIIIアミノ酸番号94～102)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号113～212)を示す。

Figure 53は、  
Figure 41に示す3B3の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 54は、  
Figure 41に示す3B3の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 42に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

10

20

30

40

50

Figure 55は、  
Figure 43に示す3B3の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 56は、  
Figure 43に示す3B3の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 44に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 57は、  
Figure 45に示す3C7の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 58は、  
Figure 45に示す3C7の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 46に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 59は、  
Figure 47に示す3C7の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 60は、  
Figure 47に示す3C7の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 48に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 61は、  
Figure 49に示す2B4の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 62は、  
Figure 49に示す2B4の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 50に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

Figure 63は、  
Figure 51に示す2B4の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

Figure 64は、  
Figure 51に示す2B4の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、Figure 52に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図面の簡単な説明】

【0191】

【図1】 ヒト（HTSHR.PRO）、ブタ（PTSHR.PRO）、ウシ（BTSHR.PRO）、ネコ（CTSHR.PRO）、イヌ（DTSHR.PRO）、マウス（MTSHR.PRO）、ラット（RTSHR.PRO）およびヒツジ（STSHRP.PRO）の（順番での）TSH受容体のアミノ酸1～200の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0192】

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、  
TSH受容体のアミノ酸番号32～41、および  
TSH受容体のアミノ酸番号36～42

【図2】 ネコ（CAT.SEQ）、ウシ（COW.SEQ）、イヌ（DOG.SEQ）、マウス（MOUSE.SEQ）、ブタ（PTSHR.SEQ）、ラット（RAT.SEQ）、ヒツジ（SHEEP.SEQ）およびヒト（HTSHR.SEQ）の（順番での）TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1～300の一覧表である。更に詳細には、図1

10

20

30

40

50

に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図3】ヒト(H T S H R . P R O)、ブタ(P T S H R . P R O)、ウシ(B T S H R . P R O)、ネコ(C T S H R . P R O)、イヌ(D T S H R . P R O)、マウス(M T S H R . P R O)、ラット(R T S H R . P R O)およびヒツジ(S T S H R P . P R O)の(順番での)TSH受容体のアミノ酸200~300の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0193】

TSH受容体のアミノ酸番号246~260、および  
TSH受容体のアミノ酸番号247~260

【図4】ネコ(C A T . S E Q)、ウシ(C O W . S E Q)、イヌ(D O G . S E Q)、マウス(M O U S E . S E Q)、ブタ(P T S H R . S E Q)、ラット(R A T . S E Q)、ヒツジ(S H E E P . S E Q)およびヒト(H T S H R . S E Q)の(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基700~899の一覧表である。更に詳細には、図3に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図5】ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸250~449の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0194】

TSH受容体のアミノ酸番号260~363、および  
TSH受容体のアミノ酸番号277~296

【図6】ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基750~1100の一覧表である。更に詳細には、図5に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図7】ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸350~500の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0195】

TSH受容体のアミノ酸番号380~418、および  
TSH受容体のアミノ酸番号381~385

【図8】ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1100~1299の一覧表である。更に詳細には、図7に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図9】4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図10】4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号10~115)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~104)および定常領域(constant regionすなわち、アミノ酸番号116~200)を示す。

【図11】4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図12】4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~38、CDRIIアミノ酸番号54~60、CDRIIIアミノ酸番号93~101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112~211)を示す。

【図13】16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図14】16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121~205)を示す。

【図15】16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図16】16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~34、CDRIIアミノ酸番号50~56、CDRIIIアミノ酸番号89~97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108~207)を示す。

【図17】17D2の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

10

20

30

40

50

【図 1 8】17D2の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121～205)を示す。

【図 1 9】17D2の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表である。

【図 2 0】17D2の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24～34、CDRIIアミノ酸番号50～56、CDRIIIアミノ酸番号89～97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108～207)を示す。

【図 2 1】14D3の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表である。

【図 2 2】14D3の重鎖（HC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～120)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121～205)を示す。

【図 2 3】14D3の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表である。

【図 2 4】14D3の軽鎖（LC）のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～107)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24～34、CDRIIアミノ酸番号50～56、CDRIIIアミノ酸番号89～97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108～207)を示す。

【図 2 5】図 9 に示す4D7の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 2 6】図 9 に示す4D7の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 1 0 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 2 7】図 1 1 に示す4D7の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 2 8】図 1 1 に示す4D7の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 1 2 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 2 9】図 1 3 に示す16E5の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 0】図 1 3 に示す16E5の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 1 4 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 3 1】図 1 5 に示す16E5の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 2】図 1 5 に示す16E5の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 1 6 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 3 3】図 1 7 に示す17D2の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 4】図 1 7 に示す17D2の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 1 8 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 3 5】図 1 9 に示す17D2の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 6】図 1 9 に示す17D2の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 2 0 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 3 7】図 2 1 に示す14D3の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 8】図 2 1 に示す14D3の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 2 2 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

10

20

30

40

50

【図 3 9】図 2 3 に示す14D3の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 4 0】図 2 3 に示す14D3の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 2 4 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 4 1】3B3の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 2】3B3の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号8~112)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号113~196)を示す。

【図 4 3】3B3の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 4】3B3の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~38、CDRIIアミノ酸番号54~60、CDRIIIアミノ酸番号93~101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112~211)を示す。

【図 4 5】3C7の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 6】3C7の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号10~115)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~104)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号116~200)を示す。

【図 4 7】3C7の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 8】3C7の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~111)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~38、CDRIIアミノ酸番号54~60、CDRIIIアミノ酸番号93~101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112~211)を示す。

【図 4 9】2B4の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 5 0】2B4の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~122)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~111)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号123~207)を示す。

【図 5 1】2B4の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 5 2】2B4の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9~112)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号24~39、CDRIIアミノ酸番号78~82、CDRIIIアミノ酸番号94~102)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号113~212)を示す。

【図 5 3】図 4 1 に示す3B3の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 4】図 4 1 に示す3B3の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 4 2 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 5 5】図 4 3 に示す3B3の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 6】図 4 3 に示す3B3の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 4 4 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 5 7】図 4 5 に示す3C7の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 8】図 4 5 に示す3C7の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 4 6 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 5 9】図 4 7 に示す3C7の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 6 0】図 4 7 に示す3C7の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 4 8 に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 6 1】図 4 9 に示す2B4の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一

10

20

30

40

50

覧表である。

【図 6 2】図 4 9 に示す 2B4 の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 5 0 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 6 3】図 5 1 に示す 2B4 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 6 4】図 5 1 に示す 2B4 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 5 2 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【 0 1 9 6 】

10

本発明を以下の Figure および実施例により説明するが、これらは本発明の範囲をなんら制限するものではない。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 9 7 】

実施例 1

(1) TSH 受容体に対するマウスモノクローナル抗体の製造

BALB/c マウスを、CHO 細胞で発現した組替え高精製成熟形の TSH 受容体で免疫した (Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith 「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定基の分析」 Thyroid 2000, 10(12):1051~1059)。DNA 免疫技術により、pcDNA3.1 でクローン化した全長のヒト TSHR cDNA でマウス抗体も作成した。Mab を標準的な技術でクローン化し、IgG を培養上澄液からアフィニティークロマトグラフィーによりプロテイン A セファローズ上に精製した。TSH 受容体との Mab の反応性を、(a) 部分精製受容体でのウエスタンブロット、(b) TSH 受容体に対する TSH の結合を阻害、および (c) Y Oda, J Sanders, S Roberts, M Maruyama, R Kato, M Perez, VB Petersen, N Wedlock, J Furmaniak, B Rees Smith 「TSH 受容体に対する抗体の結合特性」 Journal of Molecular Endocrinology 1998 20:233~244 に記載の *in vitro* 転写/翻訳系で作成した <sup>35</sup>S 標識 TSH 受容体の免疫沈降、によりテストした。

20

(2) TSH 受容体に対する <sup>125</sup>I-TSH の結合の阻害

TSH 受容体に対する <sup>125</sup>I-TSH の結合の阻害を次のように分析した。界面活性剤で可溶化した TSH 受容体 50 μL を、段階 (1) に記載のように精製した Mab 50 μL で 15 分間室温にて予備培養し、<sup>125</sup>I-TSH (30,000cpm) 100 μL を加え、次に 37 °C で 1 時間インキュベートした。16.5% ポリエチレングリコール 2mL および健常血液供給者血清 25 μL を加えると、<sup>125</sup>I-TSH/TSH 受容体の複合体が沈殿し、1500 × g で 4 分、30 分間遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性を既知の技法でカウントした。

30

【 0 1 9 8 】

Mab 名称 : 2B4 Mab (IgG 濃度 5 μg/mL)、8E2 Mab (IgG 濃度 1 μg/mL) および 18C5 Mab (IgG 濃度 1mg/mL) により、TSH の結合はそれぞれ 76%、38% および 91% 阻害された。2B4 Mab、8E2 Mab、18C5 Mab IgG から L - システイン/パパインまたはペプシンで消化して Fab を生成し、次にプロテイン A カラム上に Fc と Fab を分離した。

40

(3) Mab による抗原決定基の認識

ウエスタンブロット分析 (Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith 「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定基の分析」 Thyroid 2000, 10(12):1051~1059) の結果、2B4 Mab は TSH 受容体配列のアミノ酸 (aa) 380 と 418 の間の抗原決定基に結合し、8E2 Mab は TSH 受容体配列の aa22 と 91 の間の抗原決定基に結合し、18C5 Mab は TSH 受容体配列の aa246 と 260 の間の抗原決定基に結合することが示された。これらの領域を網羅するオーバーラップ TSH 受容体ペプチドで分析 (Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith 「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定基の分析」 Thyroid 2000, 10(12):

50

1051~1059)の結果、2B4 MAbはaa381~385と反応し、8E2 MAbはaa36~42と反応し、18C5 MAbはaa247~260と反応することが示された。

#### (4) $^{125}\text{I}$ -標識TSH受容体の製造

J Sanders, Y Oda, S Roberts, A Kiddie, T Richards, J Bolton, V McGrath, S Walters, D Jaskolski, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体自己抗体と $^{125}\text{I}$ -標識TSH受容体との相互作用」*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*1999 84(10):3797~3802 に記載のごとく調製した、TSH受容体のC末端と反応する $^{125}\text{I}$ -MAB(4E31)を介して、TSH受容体の溶解調製物を $^{125}\text{I}$ で標識した。 $^{125}\text{I}$ -標識4E31 F(ab)<sub>2</sub>の一部を溶解TSH受容体と共に室温で15分間インキュベートし、次に段階(5)で記載する免疫沈降法において使用した。

10

#### (5) MAbによるTSH受容体自己抗体(TRAb)のTSH受容体への結合の阻害

MAbによるTSH受容体自己抗体(TRAb)のTSH受容体への結合の阻害を以下のようにテストした。

##### 【0199】

段階(4)で調製した $^{125}\text{I}$ -標識TSH受容体(30,000cpm)10 $\mu\text{L}$ を2B4 Fab(5および10mg/mL)と共に、室温で15分間予備インキュベートし、次にTRAb陽性患者の血清20 $\mu\text{L}$ と共に室温で1時間インキュベートした。次に固相プロテインA(抗ヒトIgG試薬)50 $\mu\text{L}$ を加え、室温で1時間インキュベートを続けた後に、洗浄段階を経て1500 $\times g$ で4、30分間遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性をカウントした。同様な実験を8E2と18C5のFabおよび二つのFabの組み合わせで行った。

20

#### 実施例1の結果

TSH受容体へのTRAbの結合を阻害した結果を表1に示す。

#### 実施例2

##### 方法

#### (1) TSH受容体に対するマウスモノクローナル抗体の製造

BALB/Cマウスを、CHO細胞で発現した組換え高精製成熟形のTSH受容体で免疫した(Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン(TSH)受容体の抗原決定基の分析」*Thyroid* 2000, 10(12):1051~1059)。DNA免疫技術により、pRC/CM1でクローン化した全長のヒトTSHR cDNAでマウス抗体も作成した。MAbを標準的な技術でクローン化し、IgGを培養上澄液からアフィニティークロマトグラフィーによりプロテインAセファローズ上に精製した。

30

##### 【0200】

(Fab)<sub>2</sub>断片を、精製MAb IgGからペプシン消化により作成し、Y Oda, J Sanders, S Roberts, M Maruyama, R Kato, M Perez, VB Petersen, N Wedlock, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体に対する抗体の結合特性」*Journal of Molecular Endocrinology* 1998 20:233~244に記載の如く、プロテインAアフィニティークラム上でクロマトグラフィーをおこなった。

##### 【0201】

E.Hendry, G.Taylor, F.Grennan-Jones, A.Sullivan, N.Liddy, J.Godfrey, N.Hayakawa, M.Powell, J.Furmaniak, B Rees Smith「甲状腺パーオキシダーゼ上の主要な自己抗原抗原決定基に結合するモノクローナル抗体のX線結晶構造」*Thyroid* 2001 11(12):1091~1099に記載のごとくに、Fab断片を、精製MAbのパイン消化により作成した。

40

##### 【0202】

TSH受容体とのMAbの反応性を、(a)部分精製受容体でのウエスタンブロット、(b)TSH受容体に対するTSHの結合の阻害、および(c) Y Oda, J Sanders, S Roberts, M Maruyama, R Kato, M Perez, VB Petersen, N Wedlock, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体に対する抗体の結合特性」*Journal of Molecular Endocrinology* 1998 20:233~244 に記載のin vitro転写/翻訳系で作成した $^{35}\text{S}$ 標識TSH受容体の免疫沈降、によりテストした。

#### (2) TSH受容体に対する $^{125}\text{I}$ -TSHの結合の阻害

50

## (a) 界面活性剤で可溶化したTSHRを使用するPEG法

界面活性剤で可溶化したTSH受容体に対する<sup>125</sup>I-TSHの結合の障害を、次のような測定法で分析した。方法(1)に記載の様に精製したMAB50 μLを受容体と共に15分間室温にて予備培養し、<sup>125</sup>I-TSH (30,000cpm)100 μLを加え、次に37 °Cで1時間インキュベートした。16.5% ポリエチレングリコール2mLおよび健常血液供給者血清25 μLを加えると、<sup>125</sup>I-TSH/TSH受容体の複合体が沈殿し、4 °Cで30分間1500 × gにて遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性をガンマカウンターで計測した。

## (b) TSHRで被覆したチューブを使用する方法

この操作では、最初にプラスチックチューブを、TSHやTRAbの結合に関係しないTSHRの一部に結合するMAB、例えば4E31で被覆する。次に界面活性剤で可溶化したTSHR調製物を加え、TSHR MABで捕捉せしめ、チューブ表面に固定化してTSHまたはTRAbと結合できるようにする。特にTSHRのC末端(0.1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pH9.2の中にF(ab)<sub>2</sub> 調製物10 μg/mL)と反応するMab 4E31をプラスチックチューブに加え(Nunc Maxisorp、チューブ当り200 μL)、被覆を4 °Cで終夜進行させた。洗浄および後被覆(10mg/mLウシ血清アルブミン)の後にチューブを測定用緩衝液(10mM Tris-HCl pH7.8、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、0.1% TritonX-100)で再び洗浄した。次に界面活性剤で可溶化したTSHR調製物200 μLを加え、4 °Cで終夜インキュベートし、アスピレータで吸引して洗浄した。その後、「出発」緩衝液(10mM Tris-HCl pH7.8、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、6mM NaN<sub>3</sub>、1% TritonX-100)20 μL、次に精製Mab IgGまたは患者血清100 μLをTSHR被覆チューブに加え、ゆっくり振とうしながら室温で2時間インキュベートした。アスピレータで吸引後、チューブを測定用緩衝液1mLで2回洗浄し、<sup>125</sup>I-TSH (30,000cpm)100 μLを加え、振とうしながら室温で20~60分間インキュベートした。次にチューブを測定用緩衝液1mLで2回洗浄し、アスピレータで吸引し、ガンマカウンターで計測した。

## (3) MABの甲状腺刺激または抑制活性の分析

単離したブタ甲状腺細胞の環状AMPの産生を刺激する(甲状腺刺激活性)か、またはTSHの拮抗剤として機能しTSHの環状AMP刺激を抑制する(抑制活性)MABの性能を、Yamasa Corporation, Tokyo, Japanから入手の試薬を使用して測定した。

## 【0203】

更に、ヒトTSHRを発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で環状AMPの産生を刺激するMABの性能を、M.Kita、L.Ahna、R.C.Marians、H.Vlase、P.Unger、P.N.Graves、T.F.Davies「チロトロフィン受容体抗体が介するグレーブス疾患のネズミモデルの制御および運搬」Endocrinology 1999 140:1392~1398 に記載のごとくに分析した。

(4) <sup>125</sup>I-標識MABのTSHRへの結合およびTRAbの効果

甲状腺刺激活性を示した二つのMAB(16E5および14D3、表2)由来の精製IgGを<sup>125</sup>I標識し、次に組み込まれなかった<sup>125</sup>Iを、実施例1の(4)のごとくにセファデックスG-50上でのろ過により分離した。

## 【0204】

上の2bにおけるごとく、プラスチックチューブをTSHR調製物で被覆した。その後、(健常血液供給者由来またはグレーブス疾患患者由来)テスト血清100 μLを加え、チューブを振とうしながら室温で2時間インキュベートした。このインキュベーションの後、チューブを測定用緩衝液で2回洗浄した。次に、16E5または14D3の<sup>125</sup>I-標識したIgG(20mM Tris-HCl pH7.3、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、0.1% TritonX-100の中に希釈された30,000cpm)をチューブに加え、振とうしながら室温で1時間インキュベートした。次に、<sup>125</sup>I-標識MABを希釈するのに使用したと同じ緩衝液でチューブを2回洗浄し、ガンマカウンターで計測した。

## (5) Abで被覆したチューブへのTSHRの結合およびTRAbの効果

界面活性剤で可溶化したTSHR調製物(20 μL)を、テスト血清100 μLおよび出発緩衝液(上記2b)20 μLと共に、室温で1時間インキュベートした。次にこの混合物100 μLをTSHR MABで被覆したプラスチックチューブに加え(上記2bにおけるごとく)、振とうしながら室温で1時間インキュベートした。次にチューブを吸引し、2回洗浄し(上記2b)、上記4にお

10

20

30

40

50

るごとく<sup>125</sup>Iで標識した<sup>125</sup>I-標識C末端TSHR MAb 4E31 F(ab)<sub>2</sub>調製物100 μL (30,000cpm)を加えた。振とうしながら室温で1時間更にインキュベートした後に、チューブを吸引し、2回洗浄し、放射活性をガンマカウンターで計測した。

#### 【0205】

以前に記載された(Kettleborough C.A.ら、「ポリメラーゼ連鎖反応を利用してマウス免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをクローン化するためのプライマーの最適化」European Journal of Immunology 1993 23:206~211)ごとく、配列を利用してオリゴヌクレオチドプライマーをデザインした。

#### 【0206】

センスプライマーもアンチセンスプライマーも共に、追加の5'制限エンドヌクレアーゼ部位の配列を包含していたので、PCR生産物のクローン化は容易であった。Qiagen法で製造したpUC18 DNA (Qiagen)の中にRT-PCR生産物をクローン化し、サンガーコールソン法で配列を決定した。

#### 実施例2の結果

(1)TSHR MAbの甲状腺刺激活性を表2および3に示す。四つのMAb (16E5、14D3、17D2、および4D7)は、単離したブタ甲状腺細胞において環状AMPの生産を刺激することができた。更に、これらMAbの中の三つに由来するFab断片をテストしたところ、三つが全て環状AMPの生産を刺激した(表2)。比較のためのTRAb陽性患者血清は、MAbに対し同様なレベルの刺激を示した(表2)。また、TSHR MAb 2B4は、TSHRへのTSHの結合を強く阻害する能力を有するが、甲状腺刺激活性は示さなかった(表2)。別のTSHR MAbおよびFab(3B3)は環状AMPの生産を刺激せず、Tg MAb Fab 2G2も同様に示さなかった(表2)。

#### 【0207】

別の実験シリーズで、ブタ甲状腺細胞を刺激できるいくつかのMAb (16E5および14D3)を対象に、それらが環状AMP産生を刺激する能力についてヒトTSHRを発現するCHO細胞でテストした(表3)。ブタ甲状腺細胞で観察されたと同様な結果が得られた。

#### 【0208】

(2)健常血液供給者由来の血清が存在すると、TSHRを被覆したチューブに結合した<sup>125</sup>I-標識16E5は、加算した全カウントの23から35%の範囲にある(表4)。グレープス疾患患者(全部TRAb陽性)由来の血清が存在すると、<sup>125</sup>I-標識16E5の結合は著しく減少し、1.9から7.5%の範囲にあった(表4)。

#### 【0209】

このことは、TRAb活性のあるグレープス疾患患者血清は、TSHR MAb 16E5のTSHRへの結合を阻害することを示した。標識16E5での別の実験を表5に示すが、この実験では、(a)<sup>125</sup>I-標識16E5のTSHR被覆チューブに対する結合、および(b)<sup>125</sup>I-標識TSHのTSHR被覆チューブに対する結合に及ぼすグレープス疾患患者血清の効果を比較した。表5に示す実験と同様な実験を<sup>125</sup>I-標識TSHR MAb 14D3で実施した。結果を表6に示す。

#### 【0210】

TSHR被覆チューブに対する<sup>125</sup>I-標識16E5、14D3またはTSHの結合に及ぼすグレープス疾患患者血清の効果は、多くの事例で観察された強力な結合阻害に類似していた(表5および6)。グレープス疾患患者血清とは対照的に、健常血液供給者由来の血清では、TSHR被覆チューブに対する標識MAbまたは標識TSHの結合に及ぼす効果はほとんど無かった(表5および6)。表7には、TSHR自己抗体以外の自己抗体を含有する血清が、標識TSH、16E5および14D3によるTSHR被覆チューブ結合にどのような効果を及ぼすかが示されている。表7から見られるように、グルタミン酸デカルボキシラーゼ(D1およびD2)または21-ヒドロキシラーゼ(A1およびA2)に対する自己抗体を含有する血清には、TSHまたはMAb結合に及ぼす効果がなかった。しかし、グレープス疾患患者由来の血清G42では、TSHおよびMAb結合に対する強力な用量依存的な阻害が示された。

#### 【0211】

(3)表8に示されるごとく、MAb 16E5で被覆したプラスチックチューブはTSHRに結合することができ、この結合はTSHR自己抗体含有グレープス血清により阻害された。特に、<sup>125</sup>I

10

20

30

40

50

<sup>51</sup>I-標識TSHR MAb 4E31によりTSHR結合を検出したところ、(a)健常血液供給者由来の血清の存在下では、標識4E31結合は加算した全cpmの13.5~17.8%の範囲であるのに対し、(b)グレース血清の存在下では、標識MAbは加算した全cpmの1.8~4.8%の範囲であった。同様な結果は、MAb 14D3で被覆したプラスチックチューブで得られた。

#### 結論

表2-9に示す結果から以下が示される：

(a) 本発明者らが製造したTSHR MAbおよびMAb Fab断片は、患者血清中のTRAbに類似の様式でおよびTSHに類似の様式で、単離甲状腺細胞を刺激することができる。MAbが異なると、刺激活性の程度が異なる。

#### 【 0 2 1 2 】

(b) これらのMAbは、TSHR自己抗体(TRAb)の測定において標識TSHの代わりに使用することができる。

#### 【 0 2 1 3 】

(c) MAbをプラスチック表面に被覆すると、TSHR調製物と結合することができる。この結合は患者血清中のTRAbにより阻害されるので、新しいタイプのTRAb測定法が得られる。

#### 【 0 2 1 4 】

(d) MAbの甲状腺を刺激する能力は、これらがTSHの代替物としてin vivoでの用途にかなり有用であることを意味する。

#### 実施例 3

TSH受容体MAbによる<sup>125</sup>I-16E5 Fabの可溶性TSH受容体への結合の阻害方法

界面活性剤で可溶性TSH受容体への<sup>125</sup>I-16E5 Fabの結合を阻害するのを次のような測定法で分析した。上記のごとく精製したMAb IgG(100 μg/ml)50 μLを受容体と共に30分間室温にてインキュベートし、<sup>125</sup>I-16E5 Fab (30,000cpm)100 μLを加え、次に室温で2時間インキュベートした。16.5%ポリエチレングリコール2mLおよび健常血液供給者血清50 μLを加えると、<sup>125</sup>I-16E5 FabとTSH受容体の複合体が沈殿し、4 で30分間1500 × gにて遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性をガンマカウンターで計測した。

#### 【 0 2 1 5 】

結果を表10に示す。表10から、MAb 4D7 (246~260の抗原決定領域に結合し、単離した甲状腺細胞を刺激する)は、標識16E5 FabがTSH受容体に結合するのをきわめて強力に阻害(24.2%阻害)することが見られる。他の二つのMAb、3C7および18C5も、16E5 Fabの結合をきわめて強力に阻害(それぞれ17および15.7%阻害)し、また246~260の抗原決定領域に結合する。他のMAbでは阻害は弱いか皆無であるのが観察されている。このことから、246~260の抗原決定領域は16E5のTSH受容体への結合に参与していることが示唆される。表10から見られるように、他の刺激性MAb、14D3および17D2は16E5のTSH受容体への結合と良好に競合するので、246~260の抗原決定領域はおそらく14D3および17D2によるTSH受容体結合にも重要である。

表 1 : 患者血清(K3)中のTRAbがTSH受容体に結合するのをMAb Fabにより阻害

	血清 K3 1/10	
	免疫沈降した標識 TSHR(%)	阻害率%
緩衝液	17.5	-
2B4 (5mg/ml)	10.1	42
2B4 (10mg/ml)	3.9	77.7
18C5 (5mg/ml)	13.7	21.7
18C5 (10mg/ml)	9.7	44
8E2 (5mg/ml)	15.0	14.3
8E2 (10mg/ml)	13.0	25.7
2B4 + 18C5 (5mg/ml)	5.7	67.4
18C5 + 8E2 (5mg/ml)	12.4	29.1
2B4 + 8E2 (5mg/ml)	8.1	53.7
非標識 TSH (2.94mg/ml)	7.8	55.4
2B4+8E2+18C5 (3.3mg/ml)	7.4	57.7

## 【 0 2 1 6 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A=テスト血清およびテストMAB Fabの存在下で免疫沈降した<sup>125</sup>I-TSHR(cpm)であり、チューブに加えた物質の全cpmの百分率

B=テスト血清および測定用緩衝液の存在下で免疫沈降した<sup>125</sup>I-TSHR(cpm)であり、チューブに加えた物質の全cpmの百分率

上の結果は、

- (1) TSHの結合に関与しているTSH受容体の配列はTRAbの結合にも関与している、
- (2) これらの配列と反応するマウスMABは、TRAbのTSH受容体への結合を阻害するのに効果的に利用することができる、および
- (3) 1以上の上記TSH受容体配列と反応する1以上のMABは、TRAbの検出と測定に利用することができる、ことを示している。

表 2 : 単離したブタ甲状腺細胞を使用してテストしたTSHR MAbの甲状腺刺激活性

テスト試料	刺激率 (%) <sup>1</sup>	TSH 結合の 阻害率 (%) <sup>2,3</sup>
16E5 IgG 200 µg/ml	466	nt
20 µg/ml	332	83.3
2 µg/ml	269	73.6
0.2 µg/ml	157	nt
0.02 µg/ml	52	nt
14D3 IgG 200 µg/ml	557	nt
20 µg/ml	351	76.4
2 µg/ml	323	61.0
0.2 µg/ml	227	nt
0.02 µg/ml	78	nt
17D2 IgG 200 µg/ml	377	nt
20 µg/ml	207	81.3
2 µg/ml	134	73.7
4D7 IgG 200 µg/ml	259	33 <sup>4</sup>
20 µg/ml	31	nt
3B3 IgG <sup>a</sup> 200 µg/ml	34	30.7
20 µg/ml	37	6.1
2B4 IgG <sup>a</sup> 20 µg/ml	100	nt
2 µg/ml	116	69.9
3C7 Fab 1 mg/ml	348	45.2
4D7 Fab 1 mg/ml	512	48.6
16E5 Fab 200 µg/ml	425	53 <sup>5</sup>
14D3 Fab 200 µg/ml	648	64 <sup>5</sup>
17D2 Fab 200 µg/ml	274	45 <sup>5</sup>
3B3 Fab <sup>a</sup> 200 µg/ml	42	66.5 <sup>4</sup>
2G2 Fab <sup>6</sup> 1 mg/ml	55	0
200 µg/ml	37	0
TRAb +ve patient dil 1:2	771	65 <sup>7</sup>
dil 1:4	530	nt
Pool of healthy blood donor sera	29	0.6
TRAb negative serum	70	0

【 0 2 1 7 】

表 2 脚注 :

1 . MAb IgGまたはFab調製物を健常血液供給者血清のプール中に希釈した。刺激率 (%) は、健常血液供給者血清のプールの存在下で産生した環状AMPに対するテスト試料存在下で産生した環状AMPの比率を100倍して計算した。

2 . TSH結合の阻害レベルが > 10% の場合が陽性である。

10

20

30

40

50

3. 方法 = 被覆チューブ。
4. 250 µg/ml でテストした阻害率。
5. 10 µg/ml でテストした阻害率。
6. 2G2はサイログロブリンと反応する、すなわちTSHRと反応しないMAb。
7. 希釈していない血清での阻害率。
8. 3B3および2B4のIgGは、TSH拮抗剤として機能する、すなわち単離したブタ甲状腺細胞による環状AMPの産生を刺激するTSHの能力を抑制する。

## 【 0 2 1 8 】

nt = この濃度でテストしなかった。

10

表 3 : ヒトTSHRを発現するCHO細胞を使用してテストしたTSHR MAbの甲状腺刺激活性

テスト試料 <sup>1</sup>	刺激率 (%) <sup>2</sup>	TSH 結合の 阻害率 (%) <sup>3,4</sup>
16E5 20µg/ml	850	78.8 <sup>5</sup>
14D3 20µg/ml	908	71.8 <sup>5</sup>
2B4 20µg/ml	111	84.4
TRAb+ve patient	850	65.0 <sup>6</sup>
健常血液供給者 血清のプール	100	0

20

## 【 0 2 1 9 】

表 3 脚注 :

1. 試料は全て細胞に加える前に1 : 10に希釈した。
2. 刺激率 (%) は、健常血液供給者血清のプールの存在下で産生した環状AMPに対するテスト試料存在下で産生した環状AMPの比率を100倍して計算した。
3. TSH結合の阻害レベルが > 10% の場合が陽性である。
4. 方法 = 被覆チューブ。
5. 10 µg/ml でテストした阻害率。
6. 希釈せずに阻害テストした。

30

表 4 : <sup>125</sup>I- 標識MAb16E5のTSHR被覆チューブへの結合および患者血清中のTRAbの効果

テスト物質 <sup>1</sup>	TSH 結合の阻害率 (%) <sup>2</sup>	TSHR 被覆チューブに結合した <sup>125</sup> I-16E5(加算した全カウントの%)
G1	21	5.6
G2	22.7	6.5
G3	24.7	3.5
G4	22.7	6.0
G5	28.1	3.6
G6	29.4	2.5
G7	29.3	5.8
G8	39	1.9
G9	31.9	6.8
G10	34.8	5.4
G11	34.5	3.4
G12	35.3	4.2
G13	35.6	6.2
G14	36.9	2.8
G15	30.3	4.3
G16	35	2.2
G17	47.6	3.9
G18	44.3	3.4
G19	53.5	3.7
G20	59.2	7.5
G21	58.9	4.9
NPS	<14	27.5
NSF 1	<14	23.3
NSF 2	<14	30.2
NSF 3	<14	29.1
NSF 4	<14	22.8
NSF 5	<14	28.9
NSF 6	<14	31.0
NSF 7	<14	29.2
NSF 8	<14	35.3
NSF 9	<14	26.3
NSF 10	<14	25.2

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

表 4 脚注：

1 . 血清G1 ~ G22は 그레이스 疾患患者由来である。NSF1 ~ NSF10は健常血液供給者由来である。

【 0 2 2 1 】

NPS = 健常血液供給者血清のプール。

50

2. TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

表 5 : TSHR被覆チューブへの<sup>125</sup>I-16E5結合および<sup>125</sup>I-TSH結合に及ぼすグレース疾患患者血清の効果

テスト物質 <sup>1</sup>	TSHR被覆チューブに結合した <sup>125</sup> I-16E5(加算した全カウントの%) <sup>2</sup>	<sup>125</sup> I-16E5結合の阻害率(%) <sup>2,3</sup>	TSHR被覆チューブに結合した <sup>125</sup> I-TSH(加算した全カウントの%) <sup>4</sup>	<sup>125</sup> I-TSH結合の阻害率(%) <sup>3,4</sup>
G23	13.2	44.0	8.9	27.1
G28	5.8	75.4	3.8	68.5
G29	13.3	43.6	8.0	34.4
G30	9.2	61.0	5.3	56.9
G32	11.9	49.6	7.5	38.4
G36	15.5	34.3	10.1	17.5
G38	16.1	31.8	10.0	18.3
G41	17.8	24.6	10.8	11.4
G43	5.9	75.0	4.0	67.2
G44	18.6	21.2	12.4	-ve
G45	5.1	78.4	3.5	71.0
G46	3.8	83.9	2.7	77.9
G47	7.2	69.5	4.3	64.8
G48	6.9	70.8	4.8	60.8
G49	9.1	61.4	6.1	49.6
G50	8.7	63.1	6.3	48.4
G51	11.9	49.6	7.9	35.2
G52	12.3	47.9	7.4	39.0
NSF 4	23.0	2.6	12.5	-ve
NSF 5	25.3	-ve	12.3	-ve
NSF 10	22.4	5.1	12.5	-ve
NSF 16	23.3	1.3	12.0	1.8
NSF 17	24.2	-ve	11.5	5.3
NSF 18	19.9	15.7	11.2	8.0
NSF 20	21.5	8.9	12.3	-ve
NSF 21	23.3	1.3	12.3	-ve
NSF 22	24.5	-ve	12.4	-ve
NSF 26	26.5	-ve	12.8	-ve

【 0 2 2 2 】

表 5 脚注 :

1. 血清G23 ~ G52はグレース疾患患者由来である。血清NSFは健常血液供給者由来である。

10

20

30

40

50

2. 健常血液供給者血清存在下での平均結合率は $^{125}\text{I}$ -16E5では23.6%であった。  
 3. 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 2 3 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率

4. 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率は $^{125}\text{I}$ -TSHでは12.2%であった。

表 6 :  $^{125}\text{I}$ -標識MAB14D3のTSHR被覆チューブへの結合および患者血清中のTRAbの効果

テスト物質	TSHR被覆チューブに結合した $^{125}\text{I}$ -14D3(加算した全カウントの%) <sup>2</sup>	$^{125}\text{I}$ -14D3結合の阻害率(%) <sup>1,1</sup>	TSHR被覆チューブに結合した $^{125}\text{I}$ -TSH(加算した全カウントの%) <sup>4</sup>	$^{125}\text{I}$ -TSH結合の阻害率(%) <sup>4</sup>
G23	13.9	20	8.9	26.6
G24	11.3	35	6.9	43.4
G25	14.1	19	7.2	40.5
G26	7.3	58	2.6	78.3
G27	12.3	29.7	7.3	40.1
G28	8.0	54.4	3.8	68.3
G29	13.2	24.4	8.0	34.0
G30	12.5	28.4	5.3	56.6
G31	9.8	44	4.3	64.3
G32	11.4	34.8	7.5	38.0
G33	12.7	27.2	6.1	49.9
G34	10.9	37.5	7.5	37.8
G35	9.8	43.6	4.3	64.6
G36	13.5	22.8	10.1	16.9
G37	11.9	31.6	9.3	23.4
G38	11.3	35.4	10.0	17.6
G39	12.3	29.5	7.9	34.8
G40	9.8	44.0	7.2	40.9
G41	14.0	19.8	10.8	10.7
NSF 4	17.4	0.3	12.5	-ve
NSF 5	16.5	9.1	12.3	-ve
NSF 10	17.6	-ve	12.5	-ve
NSF 16	17.7	-ve	12.0	1.1
NSF 17	17.0	2.7	11.5	4.6
NSF 18	16.6	8.6	11.2	7.3
NSF 20	18.3	-ve	12.3	-ve
NSF 21	16.8	3.6	12.3	-ve
NSF 22	16.3	6.7	12.4	-ve
NSF 26	18.4	-ve	12.8	-ve

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 4 】

## 表 6 脚注

1. 血清G23～G41はグレース疾患患者由来である。血清NSFは健常血液供給者由来である。
2. 健常血液供給者血清存在下での平均結合率は $^{125}\text{I}$ -14D3では17.4%であった。
3. 結合阻害率は次式で計算した。

## 【 0 2 2 5 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A/B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率

4. 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率は $^{125}\text{I}$ -TSHでは12.1%であった。

10

表 7 : 標識したTSH、16E5および14D3によるTSHR被覆チューブへの結合に及ぼす各種患者由来血清の効果

テスト試料 <sup>1</sup>	以下を使用した場合の TSHR 被覆チューブへの結合の阻害率% <sup>2</sup>		
	$^{125}\text{I}$ -TSH	$^{125}\text{I}$ -16E5	$^{125}\text{I}$ -14D3
G42/5	87	71	77
G42/10	82	56	51
G42/20	70	34	24
D1/10	2	3	2
D1/100	-2	3	0
D2/10	1	1	-7
D2/100	-2	0	0
A1/10	-1	3	2
A1/100	-1	3	-1
A2/10	5	3	5
A2/100	1	3	1

20

30

## 【 0 2 2 6 】

## 表 7 脚注 :

1. 血清G42はグレース疾患患者由来である。

40

## 【 0 2 2 7 】

血清D1およびD2はI型真性糖尿病（グルタミン酸デカルボキシラーゼに対する自己抗体が陽性）患者由来である。

## 【 0 2 2 8 】

血清A1およびA2はアジソン疾患（ステロイド21-ヒドロキシラーゼ自己抗体が陽性）患者由来である。

## 【 0 2 2 9 】

テスト試料は全て健常血液供給者由来血清のプール中に希釈した。希釈度は/5、/10、/20または/100として表示してある。

2. 結合阻害率は次式で計算した。

50

## 【 0 2 3 0 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清のプールの存在下での平均結合率

表 8 : 16E5 F(ab)<sub>2</sub>被覆チューブへのTSHRの結合に及ぼす患者血清の効果

Test テスト物質 <sup>1</sup>	16E5 F(ab) <sub>2</sub> 被覆チューブに結合 した <sup>125</sup> I-4E31 標識 TSHR(加算 した全カウントの%)	TSHR 結合の 阻害率 <sup>2</sup>	TSH 結合の 阻害率(%) <sup>3</sup>
G43	1.8	91.4	72.3
G44	4.8	77.2	45.1
G45	3.0	85.6	71.8
G46	2.0	90.2	83.8
G47	1.8	91.4	75.3
NSF 10	17.8	-15	<14
NSF 17	14.8	4	<14
NSF 21	13.5	12	<14

10

20

## 【 0 2 3 1 】

表 8 脚注 :

1 . 血清G43 ~ G47はグレーブス疾患患者由来である。血清NSFは健常血液供給者由来である。

2 . 結合阻害率は次式で計算した。

## 【 0 2 3 2 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下で結合している4E31の結合率

B = 健常血液供給者血清での標識4E31の平均結合率(15.4%)

3 . TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

30

表 9 : 14D3 F(ab)<sub>2</sub>被覆チューブへのTSHRの結合に及ぼす患者血清の効果

テスト物質 <sup>1</sup>	14D3 F(ab) <sub>2</sub> 被覆チューブに結合した <sup>125</sup> I-4E31 標識 TSHR(加算した全カウントの%)	TSHR 結合の阻害率 <sup>2</sup>	TSH 結合の阻害率(%) <sup>3</sup>
Serum A	4.0	70	72
Serum B	6.9	49	40
Serum C	3.0	78	85
Serum D	2.6	81	80
NSF 5	15.1	-12	<14
NSF 17	14.6	-9	<14
NSF 21	12.0	10	<14
NSF 23	11.8	12	<14

10

## 【 0 2 3 3 】

表 9 脚注：

- 1 . 血清A~Dはグレーブス疾患患者由来である。血清NSFは健常血液供給者由来である。
- 2 . 結合阻害率は次式で計算した。

20

## 【 0 2 3 4 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での標識4E31の結合率

B = 健常血液供給者血清での標識4E31の平均結合率(13.4%)

- 3 . TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

表10：TSHR MAbによるTSHRへの<sup>125</sup>I-16E5 Fabの結合の阻害

IgG (100μg/ml)	阻害率%	抗原決定領域(aa)
16E5	70.4	-
14D3	67.6	-
17D2	69.2	-
2G2	-ve	Thyroglobulin specific
5D6	-ve	22-41
8E2	-ve	22-41
4B5	7.1	22-41
10C4	-ve	37-56
10D5	-ve	37-71
4D2	-ve	37-71
2E2	-ve	52-71
1D6	-ve	202-221
7B5	-ve	202-221
16B6	-ve	202-221
3C3	11.2	202-236
4B4	-ve	217-236
4E4	-ve	217-236
8D3	-ve	217-236
6D7	-ve	217-236
18C5	15.7	246-260
3C7	17	246-260
4D7	24.2	246-260
3B3	8.8	277-296
5B5	-ve	307-326
4E6	-ve	307-326
6E2	-ve	322-341
9C2	-ve	322-341
6B4	-ve	337-356
3E4	-ve	337-371
3F3	-ve	352-371
3B2	-ve	352-371
7C2	-ve	367-386
2B4	-ve	381-385
3E6	5.4	381-385
8E3	4.8	381-385
7C4	-ve	381-385
1D5	4.2	381-385
4E2	-ve	381-385
3D3	-ve	382-401
2C4	-ve	382-401
10C2	-ve	382-401
7E5	-ve	382-401

10

20

30

40

【 図 1 】

MRPTFLQLALLALPRSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	Majority
1 MRPADLLQVLLLDLPRDLGGMGCSPPCECHQEDDFRV	HTSHR. PRO
1 MSLTFLQLQALVLLALPRSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	PTSHR. PRO
1 MRPTFLRLALFLVLLPSLGGGRCPSPPECCRQEDDFRV	BTSHR. PRO
1 MRQTFLLQLALLLPSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	CTSHR. PRO
1 MRPPFLHLALLLPSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	DTSHR. PRO
1 MRPGSLLLVLLALPSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	MTSHR. PRO
1 MRPGSLLQVLLALPSLGGKCPSPPECCHEQEDDFRV	RTSHR. PRO
1 MRPTFLRLALLLPSLGGKCPSPPECCRQEDDFRV	STSHR. PRO
CKDIHRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	Majority
41 CKDIQRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	HTSHR. PRO
41 CKDIHSIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	PTSHR. PRO
41 CKDIQSIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	BTSHS. PRO
41 CKDIHRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	CTSHR. PRO
41 CKDIHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	DTSHR. PRO
41 CKELHRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	MTSHR. PRO
41 CKELHRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	RTSHS. PRO
41 CKDIQRIPSLPPSTQTLKFIETHLKTIPSRAFSNLPNISR	STSHR. PRO
IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPG	Majority
81 IYVSDIVTLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPD	HTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPG	PTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDSG	BTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPG	CTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPD	DTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPD	MTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPD	RTSHR. PRO
81 IYLSIDATLQLESHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDSG	STSHR. PRO
ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	Majority
121 ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	HTSHR. PRO
121 ALKDLPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	PTSHR. PRO
121 ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	BTSHR. PRO
121 ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	CTSHR. PRO
121 ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	DTSHR. PRO
121 ALTEPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	MTSHR. PRO
121 ALTEPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	RTSHR. PRO
121 ALKELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTRVYSTDVFILEITD	STSHR. PRO
NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	Majority
161 NPYMTSIPVNAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSVQGYAFNGT	HTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSVQGHAFNGT	PTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	BTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	CTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	DTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSVQGHAFNGT	MTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	RTSHR. PRO
161 NPYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSIQGHAFNGT	STSHR. PRO

FIG. 1

【 図 2 - 2 】

TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	Majority
201 TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	CAT. SEQ
201 TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	COW. SEQ
201 TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	DOG. SEQ
201 ACCCAGTCTGCAATTTCCAGGTCGCCCAATATTTCCAGG	MOUSE. SEQ
201 CCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	PTSHR. SEQ
201 TCCAGTCTGTCGATTTCCAGGTCGCCCAATATTTCCAGG	RAT. SEQ
201 TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	SHEEP. SEQ
201 TCCAGTCGTCGATTTCAAAATCGCCCAATATTTCCAGG	HTSHR. SEQ
ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	Majority
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	CAT. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	COW. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	DOG. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	MOUSE. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	PTSHR. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	RAT. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	SHEEP. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTCAGCGGCTGGAAT	HTSHR. SEQ
CACATTCCTTCTACAATTTG	Majority
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	CAT. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	COW. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	DOG. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	MOUSE. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	PTSHR. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	RAT. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	SHEEP. SEQ
281 CACATTCCTTCTACAATTTG	HTSHR. SEQ

FIG. 2CONTD

【 図 2 - 1 】

ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	Majority
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	CAT. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	COW. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	DOG. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	MOUSE. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	PTSHR. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	RAT. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	SHEEP. SEQ
1 ATGAGGCCGACGCCCCCTGCTGCAGCTGGCGTCTCTCTCG	HTSHR. SEQ
CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	Majority
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	CAT. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	COW. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	DOG. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	MOUSE. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	PTSHR. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	RAT. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	SHEEP. SEQ
41 CCCTGCCAGGAGGCTGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	HTSHR. SEQ
GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	Majority
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	CAT. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	COW. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	DOG. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	MOUSE. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	PTSHR. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	RAT. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	SHEEP. SEQ
81 GCCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGACTTCAGAGTCCAC	HTSHR. SEQ
TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	Majority
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	CAT. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	COW. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	DOG. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	MOUSE. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	PTSHR. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	RAT. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	SHEEP. SEQ
121 TGCAAGGATATCCACCGCATCCCCAGCTTACCSCCCAGCA	HTSHR. SEQ
CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	Majority
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	CAT. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	COW. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	DOG. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	MOUSE. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	PTSHR. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	RAT. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	SHEEP. SEQ
161 CGCAGACTCTGAAGTTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	HTSHR. SEQ

FIG. 2

【 図 3 】

TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	Majority
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	HTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	PTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	BTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	CTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	DTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	MTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	RTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNKKNKYLTAIDKDAFGVYSGFTLLDVSYSVT	STSHR. PRO
ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	Majority
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	HTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	PTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	BTSHS. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	CTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	DTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	MTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	RTSHS. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNWTWLLKPLSLFLHLTRADLSY	STSHR. PRO
PSHCCAFKNQKIRGILESLM	Majority
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	HTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	PTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	BTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	CTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	DTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	MTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	RTSHR. PRO
280 PSHCCAFKNQKIRGILESLM	STSHR. PRO

FIG. 3

【 4 】

TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG Majority

700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG CAT. SEQ  
 700 TCTTATACCAAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG COW. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG DOG. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG MOUSE. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG PSHR. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG RAT. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG SHEEP. SEQ  
 700 TCTTACACCAGTGTCACTGCCCTCCATCCAAAGGCTGG HTSHR. SEQ

AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT Majority

740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT CAT. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT COW. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT DOG. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT MOUSE. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT PSHR. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT RAT. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT SHEEP. SEQ  
 740 AGCACCTGAAGAACTGATACAGAAACACTTGGACTCT HTSHR. SEQ

AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA Majority

780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA CAT. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA COW. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA DOG. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA MOUSE. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA PSHR. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA RAT. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA SHEEP. SEQ  
 780 AAGAARCTTCCACTTCCCTGAGTTCCCTCACCTCACA HTSHR. SEQ

CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA Majority

820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA CAT. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA COW. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA DOG. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA MOUSE. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA PSHR. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA RAT. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA SHEEP. SEQ  
 820 CGGGCTGACCTTTCCTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTA HTSHR. SEQ

AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT Majority

860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT CAT. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT COW. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT DOG. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT MOUSE. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT PSHR. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT RAT. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT SHEEP. SEQ  
 860 AGARTCAGAAGAAATCAGCAACTCCTGACTCTTAAAT HTSHR. SEQ

FIG. 4

【 6 - 1 】

GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT Majority

750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT CAT. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT COW. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT DOG. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT MOUSE. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT PSHR. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT RAT. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT SHEEP. SEQ  
 750 GGAAGTATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT HTSHR. SEQ

CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC Majority

790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC CAT. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC COW. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC DOG. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC MOUSE. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC PSHR. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC RAT. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC SHEEP. SEQ  
 790 CCACTTTCCTTGGTTTCCCTCACCTCACAGGGCTGACC HTSHR. SEQ

TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA Majority

830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA CAT. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA COW. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA DOG. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA MOUSE. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA PSHR. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA RAT. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA SHEEP. SEQ  
 830 TTTCTTATCCAGCCACTGCTGTGCTTTAAGAAATCAGAA HTSHR. SEQ

GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG Majority

870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG CAT. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG COW. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG DOG. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG MOUSE. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG PSHR. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG RAT. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG SHEEP. SEQ  
 870 GAAATCAGAGAACTCCTGAGTCTTAAATGTAATGAG HTSHR. SEQ

AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG Majority

910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG CAT. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG COW. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG DOG. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG MOUSE. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG PSHR. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG RAT. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG SHEEP. SEQ  
 910 AGCAGTATTCGGAGCTCGCTCAGAGAAATCTGTAATG HTSHR. SEQ

FIG. 6

【 5 】

KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ Majority

250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ HTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ PSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ BTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ CTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ DTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ MTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ RTSHR. PRO  
 250 KELIARNTWTLKLLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFKMQ STSHR. PRO

KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED Majority

290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED HTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED PSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED BTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED CTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED DTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED MTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED RTSHR. PRO  
 290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNAINLGPYQYEED STSHR. PRO

LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE Majority

330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE HTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE PSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE BTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE CTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE DTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE MTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE RTSHR. PRO  
 330 LDGSSAGYKENSFKQDTHNSHYYVFEQDEILIGFGQE STSHR. PRO

LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE Majority

370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE HTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE PSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE BTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE CTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE DTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE MTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE RTSHR. PRO  
 370 LKNPQEBTLQAFDHYDYTVCGGSEDMVCTPKSDEFNPE STSHR. PRO

DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP Majority

410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP HTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP PSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP BTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP CTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP DTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP MTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP RTSHR. PRO  
 410 DIMGYKFLRIVVWVSLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP STSHR. PRO

FIG. 5

【 6 - 2 】

CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT Majority

950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT CAT. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT COW. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT DOG. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT MOUSE. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT PSHR. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT RAT. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT SHEEP. SEQ  
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCACAGGAATATGAAGAGATCT HTSHR. SEQ

GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC Majority

990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC CAT. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC COW. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC DOG. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC MOUSE. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC PSHR. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC RAT. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC SHEEP. SEQ  
 990 GGTGACAGCAGTGTGGGTACAAGGAAACTCCAAGTTC HTSHR. SEQ

CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG Majority

1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG CAT. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG COW. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG DOG. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG MOUSE. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG PSHR. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG RAT. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG SHEEP. SEQ  
 1030 CAGGATACCCATAGCACTCTCATATTATGTCTTCTTTG HTSHR. SEQ

AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG Majority

1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG CAT. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG COW. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG DOG. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG MOUSE. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG PSHR. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG RAT. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG SHEEP. SEQ  
 1070 AAGAACAAGAGGATGAGATCATTTGGTTTTGG HTSHR. SEQ

FIG. 6CONT'D

【 7 】

SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV Majority

750 AHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTI CAT. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV COW. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV DOG. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV MOUSE. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV PTSHR. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV RAT. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV SHEEP. SEQ  
 750 SHYYVFEEQEDEIIGFGQELKNPQEBTLOAFDSHYDYTV HTSHR. SEQ

CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL Majority

790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL CAT. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL COW. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL DOG. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL MOUSE. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL PTSHR. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL RAT. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL SHEEP. SEQ  
 790 CGGSEDMVCTPKSDEFNCPEDIMGYKFLRIVVWFVLSLLAL HTSHR. SEQ

LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL Majority

830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL CAT. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL COW. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL DOG. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL MOUSE. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL PTSHR. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL RAT. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL SHEEP. SEQ  
 830 LGNVFLVILLTSHYKLTVPFRFLMCLNLAFADEFCMGYLLL HTSHR. SEQ

IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF Majority

870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF CAT. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF COW. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF DOG. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF MOUSE. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF PTSHR. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF RAT. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF SHEEP. SEQ  
 870 IASVDLYTHSEYINHAIWDWQTGPGCNTAGFF HTSHR. SEQ

FIG. 7

【 8 】

GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC Majority

700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC CAT. SEQ  
 700 GCCAACAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC COW. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC DOG. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC MOUSE. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC PTSHR. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC RAT. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC SHEEP. SEQ  
 700 GCCAAGAGCTCAAAAACCCCAAGGAAGACCCCTCCAGGC HTSHR. SEQ

CTTTGACAGCCATTATGACTACACCGTGTGTCGGGGCAGT Majority

740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT CAT. SEQ  
 740 CTTTACAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAGT COW. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT DOG. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT MOUSE. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT PTSHR. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT RAT. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT SHEEP. SEQ  
 740 CTTGATAGCCATTATGACTACACTGTGTGTCGGGGCAAT HTSHR. SEQ

GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC Majority

780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC CAT. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC COW. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC DOG. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC MOUSE. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC PTSHR. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC RAT. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC SHEEP. SEQ  
 780 GAGGACATGGTGTGACCCCAAGTCAGATCAGTTCAACC HTSHR. SEQ

CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT Majority

820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT CAT. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT COW. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT DOG. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT MOUSE. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT PTSHR. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT RAT. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT SHEEP. SEQ  
 820 CCTGTGAGACATCATGGGCTACAAGTTCTCAGAAATGTT HTSHR. SEQ

GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC Majority

860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC CAT. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC COW. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC DOG. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC MOUSE. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC PTSHR. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC RAT. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC SHEEP. SEQ  
 860 GGTGTGGTTTGTAGTCTGCTGGCTCTCCTGGGCAATGTC HTSHR. SEQ

FIG. 8

【 9 】

4D7 - HC

DVQLKHSPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNVKQSHGKNLEWIGL  
 INPYTGGTNNQKFKGKAKLTVDKSSSTAFMELLSLTSSEDSAVIYCARDG  
 NLDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFFE  
 PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA  
 HPASKTKVD

FIG. 9

【 1 1 】

4D7 - LC

SIVMSQSPASLAVSLGQRATISCRASFTVDNYGFSFMHWFQIQPQPPKL  
 LIYAASNQSGSVPARFSGSGSDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQSKVEVY  
 TFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV  
 KWKIDGSEQRQVNLNSWTDQSDKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEA  
 THKTSSTPIVKSFNRENC

FIG. 11

【 1 0 】

4D7 - HC

DVQLKHSPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNVKQSHGKNLEWIGL 50  
 PCR primer CDR I

INPYTGGTNNQKFKGKAKLTVDKSSSTAFMELLSLTSSEDSAVIYCARDG 100  
 CDR II CDR III

NLDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFFE 150  
 constant region

PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA 200

HPASKTKVD 209  
 PCR primer

FIG. 10

【 1 2 】

4D7 - LC

SIVMSQSPASLAVSLGQRATISCRASFTVDNYGFSFMHWFQIQPQPPKL 50  
 PCR primer CDR I

LIYAASNQSGSVPARFSGSGSDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQSKVEVY 100  
 CDR II CDR III

TFGGGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150  
 constant region

KWKIDGSEQRQVNLNSWTDQSDKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEA 200

THKTSSTPIVKSFNRENC 218  
 PCR primer

FIG. 12

【 13 】

16E5 - HC

DVQLVQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYNMHWKQSHGKSLIEWIG  
 IDPYNGATSYNQKFEKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW  
 DWDPYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK  
 GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTSPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSVTPSQSI  
 TCNVAHPASKTKVD

FIG. 13

【 14 】

16E5 - HC

DVQLVQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYNMHWKQSHGKSLIEWIG 50  
 PCR primer CDR I  
 IDPYNGATSYNQKFEKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW 100  
 CDR II  
 DWDPYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK 150  
 CDR III constant region  
 GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTSPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSVTPSQSI 200  
 TCNVAHPASKTKVD 214  
 PCR primer

FIG. 14

【 15 】

16E5 - LC

DILLTQSPAILSVSPGERVSPFCRASQSIGTSHHWYQRTNGSPRLLIKY  
 ASESISGIFSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQSNRWPLTFGA  
 GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI  
 DGSEERQNGVLSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT  
 STSPIVKSFNRENC

FIG. 15

【 18 】

17D2 - HC

DVQIQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYNMHWKQTHGKSLIEWIG 50  
 PCR primer CDR I  
 IDPYSGATSYHOKFEKATLTVDKSSSTAYMRLNSLTSEDSAVYYCARRW 100  
 CDR II  
 DWDPYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK 150  
 CDR III constant region  
 GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSANPSQTV 200  
 TCSVAHPASNTTVD 214  
 PCR primer

FIG. 18

【 19 】

17D2 - LC

SVEMSQSPAILSVSPGERISFSCRASQSIGTSHHWYQRTNGSPRLLIKY  
 ASASISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQSNRWPLTFGA  
 GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI  
 DGSEERQNGVLSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT  
 STSPIVKSFNRENC

FIG. 19

【 16 】

16E5 - LC

DILLTQSPAILSVSPGERVSPFCRASQSIGTSHHWYQRTNGSPRLLIKY 50  
 PCR primer CDR I  
 ASBSTSGIFSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQSNRWPLTFGA 100  
 CDR II CDR III  
 GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150  
 constant region  
 DGSEERQNGVLSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200  
 STSPIVKSFNRENC 214  
 PCR primer

FIG. 16

【 17 】

17D2 - HC

DVQIQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYNMHWKQTHGKSLIEWIG  
 IDPYSGATSYHOKFEKATLTVDKSSSTAYMRLNSLTSEDSAVYYCARRW  
 DWDPYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK  
 GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSANPSQTV  
 TCSVAHPASNTTVD

FIG. 17

【 20 】

17D2 - LC

SVEMSQSPAILSVSPGERISFSCRASQSIGTSHHWYQRTNGSPRLLIKY 50  
 PCR primer CDR I  
 ASASTSGIFSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQSNRWPLTFGA 100  
 CDR II CDR III  
 GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150  
 constant region  
 DGSEERQNGVLSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200  
 STSPIVKSFNRENC 214  
 PCR primer

FIG. 20

【 21 】

14D3 - HC

DVQMOPGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYNMHWKQSHGKSLIEWIG  
 IDPYSGATSYNQKFEKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW  
 DWDPYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK  
 GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSDLYTLSSSVTVTSSVTPSQSI  
 TCNVAHPASNTKVD

FIG. 21

【 2 2 】

14D3 - HC

DVQMQQFGPELVKPGASLKMCKASGYSFTGYNMHWVKQSHGKSLIEWIQY 50  
PCR primer CDR I

LDXSGATSYNOKFEKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVVYCARRM 100  
CDR II

DWDPYAMDYWGQGTSVIVSSAKTTAPSVIPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK 150  
CDR III constant region

GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFFAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSI 200

TCNVAHPASNTKVD 214  
PCR primer

FIG. 22

【 2 3 】

14D3 - LC

NILMTQSPAILSVSPGERVSPACRASQSIGTSHHWYQQRINGSPRLLIK 50  
PCR primer

ASESISGIPSRFSGSGTDFTLINSVESEDIADYICQQTNRWPLTFGA 100  
CDR II

GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150  
constant region

DGSEFRQNGVLNSWTDQSDKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200  
STSPIVKSFNRNEC

FIG. 23

【 2 6 】

4D7 - HC

gagctccagctgaagcactcaggacctgagctggtgaagcctggagcttc 50  
PCR primer

aatgaagatatcctgtaaggctctctggttactcattcaactggctaaccca 100  
CDR I

EgaactgggtgaagcagagccatggaagaaccttgagtggattggaactE 150

atataactctacactggtggtactaactacaaccagaagttcaagggca 200  
CDR II

ggccaaataactgtagacaagtcacccagcacagcctcatggagctcc 250

tcagctgacatctgaggactctgagctctattactgtgoaagaatgatt 300  
CDR III

aaccttgactacTggggccaaggcaaccactctcacagctctcctcagccaa 350

aacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgtgcccacaa 400  
constant region

ctaactccatggtgacctgggatgctggtcaaggctatttccctgag 450

ccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcgggtgacac 500

cttccagctgtcctgagctctgacctctacactctgagcagctcagtg 550

ctgtccccctcagcaactggcccagcagaccgtcaactgcaactgtgccc 600

caccagccagcaagaccaaggtcgac 627  
PCR primer

FIG. 26

【 2 4 】

14D3 - LC

NILMTQSPAILSVSPGERVSPACRASQSIGTSHHWYQQRINGSPRLLIK 50  
PCR primer CDR I

ASESISGIPSRFSGSGTDFTLINSVESEDIADYICQQTNRWPLTFGA 100  
CDR II

GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150  
constant region

DGSEFRQNGVLNSWTDQSDKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200

STSPIVKSFNRNEC 214  
PCR primer

FIG. 24

【 2 5 】

4D7 - HC

gagctccagctgaagcactcaggacctgagctggtgaagcctggagcttc 50  
aatgaagatatcctgtaaggctctctggttactcattcactggtcacacca 100  
tgaactgggtgaagcagagccatggaagaaccttgagtgattggactt 150  
atataactctacactggtggtactaactacaaccagaagttcaagggcaa 200  
ggccaaataactgtagacaagtcacccagcacagcctcatggagctcc 250  
tcagctgacatctgaggactctgagctctattactgtgcaagagattggt 300  
aaccttgactactggggccaaggcaaccactctcacagctctcctcagccaa 350  
aacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgtgcccacaa 400  
ctaactccatggtgacctgggatgctggtcaaggctatttccctgag 450  
ccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcgggtgacac 500  
cttccagctgtcctgagctctgacctctacactctgagcagctcagtg 550  
ctgtccccctcagcaactggcccagcagaccgtcaactgcaactgtgccc 600  
caccagccagcaagaccaaggtcgac 627

FIG. 25

【 2 7 】

4D7 - LC

agcattgtgatgtcacagtcgccagctctcttggctgtgtctctaggcca 50  
gagggccaccatctcctgagagccagcaaaactgtgataatattggct 100  
ttagttttatgcaactggttccaacagataccgggacagccacccaaactc 150  
ctcatctatgtgcatccaaccaagatccggggtcctgcccaggttttag 200  
tggcagtggtctgggacagacttcagcctcaacatccatcctatggagg 250  
aggatgactgcaatgtatctctgagcaaaagtaaggaggttccgtac 300  
acgttcggaggggggccaagctggaataaaacgggctgatgctgacc 350  
aactgtatccatcttcccacatccagtgagcagttaacatctggaggtg 400  
cctcagctgtgtctcttgaacaactctcaccocaaagacatcaatgtc 450  
aagtgaagattgatggcagtgaaacgacaaaaatggcgtcctggaacagttg 500  
gactgatcaggacagcaaaagacagacactacagcatgagcagcaccctca 550  
cgttgaccaaggacagtgatgaaacgacataaacagctatacctgtgaggcc 600  
actcaagaacatcaacttcaaccattgtcaagagcttcaacaggaatga 627  
tgt

FIG. 27

【 28 】

4D7 - LC

agcattgtgatgtcacagtcgccagcttcttctggctgtgtctctaggcca  
PCR primer

gagggccaccatctctctgagagccagcgaactctgtgataatctatggct  
CDR I

ctatctatgctgcatccaaacagatccggggtcctgcoaggttag  
CDR II

tggcagtggtctgtggacagactcagcctcaacatccatcctatggag

aggatgataactgcaatgtatttctgtcagcaaatgaggaggtccgtac  
CDR III

actgtccggagggggaccaagctggaaataaaacgggctgatgctgcaacc  
constant region

aactgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtg

cctcagctgtgtcttcttgaacaacttctaccccaagacatcaatgtc

aagtggaagattgtgagcagtgacgacaaaaatggcgtcctgacagttg

gactgatcaggacagcaaacagcagcctacagcatgagcagcaccctca

cgttgaccaaggagagatgaaacacataacagctatacctgtgagggcc

actcacaagacatcaacttcccattgtcaagagctcaacaggaatga  
PCR primer

gtgt

FIG. 28

【 30 】

16E5 - HC

gagctccagttggtgcaatctggacctgagctggtgaagcctggagcttc  
PCR primer

agtgaagatgtcctgcaagcttctggttactcattcactggctacaaca  
CDR I

tgcaactgggtgagcagagcctggaagagccttgagtgattgggtat  
CDR II

attgatccttacaatggtgctactagctacaacccagaaattcggagaca  
CDR III

ggccacattgactgtagacaaatctccagcagcctacatgcagctca

acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagtgg  
CDR III

gactgggacccttatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcac

cgctcctcagccaaaaaacagcccatcggctctatccactggccctg  
constant region

tgtgtggagatacaagtggctcctcggtagctctaggatgcctggtaag

ggttatttccctgagcagctgacctgacctggaactctggatccctgtc

cagtggtgtgcacacctcccagctgtcctgcagctctgacctctacacc

tcagcagctcagtgactgtaacctcgagcactggcccagccagctccatc

acctgcaatgtggccaccggcccaagcaagcaaggtcgac  
PCR primer

FIG. 30

【 29 】

16E5 - HC

gagctccagttggtgcaatctggacctgagctggtgaagcctggagcttc  
agtgaagatgtcctgcaagcttctggttactcattcactggctacaaca  
tgcaactgggtgagcagagccatggaagagccttgagtgattgggtat  
attgatccttacaatggtgctactagctacaaccagaaatcaggagaca  
ggccacattgactgtagacaaatctccagcagcctacatgcagctca  
acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagattg  
gactgggaccccttatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcac  
cgctcctcagccaaaaaacagcccatcggctctatccactggccctg  
tgtgtggagatacaagtggctcctcggtagctctaggatgctcgtgcaag  
ggttatttccctgagcagctgacctggaactctggatccctgtc  
cagtggtgtgcacacctcccagctgtcctgcagctctgacctctacacc  
tcagcagctcagtgactgtaacctcgagcactggcccagccagctccatc  
acctgcaatgtggccaccggccagcaagcaaggtcgac

FIG. 29

【 31 】

16E5 - LC

gacatcttgctgactcagctctccagccatcctgtctgtgagctccaggaga  
aagagtcagttctcctgcagggccagtcagagcattggcacaagcatac  
actgggtacagcaagaacaatggttctccaaggcttctcataaagat  
gcttctgagtcactctctgggatatttctaggttagtgccagtgatc  
agggacagatttactcttaccatcaacagtggtggagctgaagatattg  
cagattattactgtcaacaaataggtggccgctcactgctggagct  
gggaccaagctggagctgaaacgggtgagctgcaaccaactgtatccat  
cttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtgctcagctcgtg  
gcttcttgaacaacttctaccccaagacatcaatgtcaagtggagatt  
gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaaacagctggagctgatcagga  
cagcaaaagcagcaccctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg  
acgagtatgaaacgacataaacagctatacctgtgaggccactcacaagaca  
tcaacttcaaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtg

FIG. 31

【 3 2 】

16B5 - LC

gacatcttgcctgactcagctccagccactctgtctgtgagtcaggaga 50  
PCR primer

aagagtcagtttctcctgcaaggccagtcagagcattggcaaaagcatac 100

CDR I

ctgggtatcagcaaaagcaaaatggttctcoaaggcttctcataaagcat 150

gcttctgagtcacatctcgggatattttctaggtttagtgccagtggate 200  
CDR II

agggacagattttactcttaccatcaacagtggtggagctcgaagatattg 250

cagattattactgtcaacaagtaataagttggcgcctcagcttcggagct 300  
CDR III

gggaccaagctggagctgaaacgggtgatgtgcaccaactgtatccat 350  
constant region

cttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtgcoctcagtcgtgt 400

gcttcttgaacaaactctaccocaaagacatcaatgtcaagtggagatt 450

gatggcagtgaaacgacaaaatggogtctgaaocagttggactgatcagga 500

cagcaaaagacagcaccctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg 550

acgagtatgaaocgacataaacagctatacctgtgaggccactcacaagaca 600

tcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaatcagctgt 642  
PCR primer

FIG. 32

【 3 3 】

17D2 - HC

gacgtccagatccagcagctctgggctgagctgggtgaagcctggagcttc 50  
agtgaagatgtcctgcaaggctctctggttactcattcactgcoctacaaca  
tgcaactgggtgaagcagaccatggaagagccttgagtggtattggttat  
attgactctacagtggtgctactagctaccocagaatcaagggcaca  
ggccacattgactgttgacaaaactctccagcacagcctacatgcyccca  
acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtcaagaagatgg  
gactgggacccttatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcac  
cgtctcctcagccaaaacaacccccatcagctctatccactggccctg  
ggtgtggagatacaactgggtctcctcctgactctgggatgcoctggtaag  
ggctactcctcagtcagtgactgtgacttggaactctggatccctgtc  
cagcagtgacacacttcccagctctcctgcagctctggacttaacata  
tgagcagctcagtgactgtcccctccagcctggccaagtgcagccgtc  
acctgcagcgtgtgtcaccggccagcaaacacaggtcgac

FIG. 33

【 3 4 】

17D2 - HC

gacgtccagatccagcagctctgggctgagctgggtgaagcctggagcttc 50  
PCR primer

agtgaagatgtcctgcaaggctctctggttactcattcactgcctacaaca 100  
CDR I

tgcaagtgggtgaagcagaccctggaagagccttgagtgattggttat 150

attgatccttaacagtggtgctactagctaccacagaaattcaaggga 200  
CDR II

ggccaattgactgttgacaaaactctccagcacagcctacatgcyccca 250

acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagatcg 300

gactgggacccttatgctatggactctggggtcaaggaacctcagtcac 350  
CDR III

cgtctcctcagccaaaacaacccccatcagctctatccactggccctg 400  
constant region

gggtgtggagatacaactgggtctcctcctgactctgggatgcoctggtaag 450

ggctactcctcagtcagtgactgtgacttggaactctggaaccctgtc 500

cagcagtggtgacacacttcccagctctcctgcagctctggactctacacta 550

tgagcagctcagtgactgtcccctccagcctggccaagtgcagccgtc 600

acctgcagcgtgtgtcaccggccagcaaacacaggtcgac 642  
PCR primer

FIG. 34

【 3 5 】

17D2 - LC

agcgttgagatgtcacagtcgccagccatcctgtctgtgagtcaggaga 50  
aagaatcagtttctcctgcaggccagtcagagcattggcacaagcatac  
actgggtacagcaaaagacaaaatgggtctccaaggctctcattaaatg  
gcttctgcgtctatctctgggattccctccaggttttagtgccagtgga  
agggacagatttactcttagcatcaacagctggagctcgaagatattg  
cagattattactgtcaacaaagtaataagctggccgctcagcttcggtgct  
ggacccaagctggagctgaaacgggctgatgtgcaccaactgtatccat  
ctcccaccatccagtgagcagttaaactctggaggtgcoctcagtcgtgt  
gcttcttgaacaaactctaccocaaagacatcaatgtaagtgaagatt  
gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaaacagttggactgatcagga  
cagcaaaagacagcaccctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg  
acgagtatgaaacgacataaacagctatacctgtgaggccactcaagaaca  
tcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtg

FIG. 35

【 36 】

17D2 - LC

agcgttgagatgtcacagtcgcaagccatcctgtctgtgagtcaggaga 50  
PCR primer

aagaatcagtttctcctgcaaggcagctcagagcaatctggcaagaatba 100  
CDR I

actgggatcagcaagaacaatgggttctccaaggcttctcattaagcat 150

gctcctggcctctatactctgggatccctccaggtttagtgagcagtgatc 200  
CDR II

agggacagattttactcttagcatcaacagtgtagtgatctgaagattg 250

cagattattactgtcaacaghtaataagctggcctctacgctcgggtgct 300  
CDR III

gggaccaagctggagctgaaacgggctgagtgctgcaaccaactgtatccat 350  
constant region

cttccaccatccagtgagcagttaacatctggaggctcctcagtcgtgt 400

gcttcttgaaacaactcttaccocaaagacatcaatgtcaagtgaagatt 450

gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaacagttggactgatcagga 500

cagcaaaagacagcacctacagcatgagcagccctcacgttgaccaagg 550

acgagtatgaaacgacataacagctatacctgtgagccactcaagaca 600

tcaacttcaaccattgtcaagagctcaacaggaatgagtg 642  
PCR primer

FIG. 36

【 37 】

14D3 - HC

gacgtccagatgcagcagcctggcctgagctggtgaagcctggagcttc 50  
actaaagatgtcctgcaaggctctggttactcattcaactggctacaaca  
tgcaactgggtgaagcagagccatggaagagccttgagtgattggatatt 100  
attgatcctacagtggtgctactagctacaaccagaaatcgagggcaca  
ggccacattgactgtagacaatctccagcaacgcctacatgcagctca  
acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagatgg 150  
gactgggacccttatgctatggactactgggtcaaggaaacctcagtcac  
cgtctcctcagcaaaaacaagcccatcgggtctatccactggccctg  
tgtgtggagatacaagtggtcctcgggtgactctaggatgacctgtcaag  
ggttattcctgagccagtgacctgacctggaacctctggatccctgtc 200  
cagtggtgtgcaacctccagctgtcctgcagctctgaccttacaccc  
tcagcagctcagtgactgtaacctcgagcaacctggcccagcagctccat  
acctgcaatgtggcccaccagcagcaaccaaggctcgac

FIG. 37

【 38 】

14D3 - HC

gacgtccagatgcagcagcctggcctgagctggtgaagcctggagcttc 50  
PCR primer

actaaagatgtcctgcaaggctctggttactcattcaactggctacacaca 100  
CDR I

ggcactgggtgaagcagagccatggaagagccttgagtgatggaact 150

attgataccttaacagtggtctctactagctacaacacagaaattcgagggc 200  
CDR II

ggccaattgactgtagacaaatctccagcagcctacatgcagctca 250

acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagatct 300  
CDR III

gactgggacccttatcctctctgactactggggtcaaggaaacctcagtcac 350

cgtctcctcagcaaaaacaagcccatcgggtctatccactggccctg 400  
constant

tgtgtggagatacaagtggtcctcgggtgactctaggatgcctgggtcaag 450

ggttattcctgagccagtgacctgacctggaactctggatccctgtc 500

cagtggtgtgcaacctccagctgtcctgcagctctgaccttacaccc 550

tcagcagctcagtgactgtaacctcgagcaacctggcccagcagctccatc 600

acctgcaatgtggcccaccagcagcaaccaaggctcgac 642  
PCR primer

FIG. 38

【 39 】

14D3 - LC

aacattctgatgacacagctctccagccatcttctgtgagtcaggaga 50  
aagagtcagtttgcctgcaaggcctgagcagcattggcacaagcatac  
actggatcagcaaaagacaaatggttctccaaggctctcataaagat 100  
gctctgagctctctctgggatcccttcagggttagtgagcagtgatc  
agggacagattttactcttagcatcaacagtgtaggactgtagatattg 150  
cagattattactgtcaaaaactaaatagtgccgctcacttccggtgct  
gggaccaagctggagctgaaacgggctgagctgcaaccaactgtatccat  
cttccaccatccagtgagcagttaacatctggaggctcctcagtcgtgt 200  
gcttctgaaacaactctcaccocaaagacatcaatgtcaagtggagatt  
gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaaacagtgtagctgatcagga  
cagcaaaagacagcactacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg 250  
acgagtatgaaacgacataacagctatacctgtgaggccaactcaagaca  
tcaacttcaaccattgtcaagagctcaacaggaatgagtg

FIG. 39

【 40 】

14D3 - LC

aaattctgatgacacagctctccagccatcttctgtctgtgagtcaggaga  
PCR primer

aagagtcagtttctgctgcaagccagctcagcagcattggcaaacagcattac  
CDR I

ctgggtatcagcaagaacaatggttctccaaggcttctcataaagctat  
CDR II

gctctcagctctctctctgggatcccttccaggttttagtggcagtgatc  
CDR III

agggacagattttactcttagcatcaacagctggagctctgaagatttg  
cagattattactgtcaactcaactatggggggggcagcgttccgggtct  
CDR III

gggaccaagctggagctgaaacgggtgatgtgcaccaactgtatccat  
constant region

cttcccaccatccagtgagcagtttaacatctggagtgctcagtcgtgt  
gcttcttgaaacaacttctaccaccaagacatcaatgtcaagtggaagatt  
gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaaacagttggactgatcagga  
cagcaaacagcagcctacagcatgagcagcaccctcacgcttgaccaagg  
acgagtatgaacgacataacagctatacctgtgagggcactcacaagaca  
tcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtggt  
PCR primer

FIG. 40

【 44 】

3B3 - LC

NIVMTQTPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQKPGQSPRL  
PCR primer

LIYRASNLESIPARFSGSGSRDFTLTINPVEADDVATYYCQSHKDP  
CDR II

TFGAGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDI  
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEA  
THKTSSTPIVKSFKANEC  
PCR primer

FIG. 44

【 45 】

3C7 - HC

DVQLKHSQPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWKQSHGKNDWIGL  
INPYNGGTSYDQKFKGKATLTVKSSSTAYMRELLSLTSEDSAVYYCARDG  
LMDYWGQTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQINSMVTLGCLVKGYFPE  
PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA  
HPASKTKVD

FIG. 45

【 41 】

3B3 - HC

DVQLQPPGAELVKPGASVKLSCTTSGVNIKDTYMHWMKQRPPEQGLEWIGR  
IDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
YWGQGLTVVSAAKTTPPSVYPLAPGSAQAQINSMVTLGCLVKGYFPEPVT  
VTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPA  
SSTKVD

FIG. 41

【 42 】

3B3 - HC

DVQLQPPGAELVKPGASVKLSCTTSGVNIKDTYMHWMKQRPPEQGLEWIGR  
PCR primer

EDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
CDR I

EDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
CDR II

YWGQGLTVVSAAKTTPPSVYPLAPGSAQAQINSMVTLGCLVKGYFPEPVT  
constant region

VTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPA200  
PCR primer

SSTKVD 206

FIG. 42

【 43 】

3B3 - LC

NIVMTQTPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQKPGQSPRL  
LIYRASNLESIPARFSGSGSRDFTLTINPVEADDVATYYCQSHKDP  
TFGAGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDI  
KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEA  
THKTSSTPIVKSFKANEC

FIG. 43

【 46 】

3C7 - HC

DVQLKHSQPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWKQSHGKNDWIGL  
PCR primer

EDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
CDR I

EDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
CDR II

EDPANNTKYDKPFRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDVAVYYCAYDG  
CDR III

constant region

PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA  
HPASKTKVD  
PCR primer

FIG. 46

【 47 】

3C7 - LC

DIVMTQTPASLAVSLGQRATIFCRASQSVYNGISYMHWFQKPGQPPKIL  
LIYRASNLESIPARFSGSGSRDFTLTINPVEADDVATYYCQSHKDP  
TFGAGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDI  
KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEA  
THKTSSTPIVKSFKANEC

FIG. 47

【 48 】

3C7 - LC

DIVMTQTPASLAVSLQRATIFC ASQSVYDNGTSTYWH WFOQKPGQPKL 50  
 PCR primer CDR I

LIY PASNLRS GIPARFSGSGGTDFTLN IHPVEERDAATY CSQSFEDPH 100  
 CDR II CDR III

IFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFFPSSQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIN 150  
 constant region

KWKIDGSE RQNGVLSWTDQSDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEA 200

THK TSTSPIVKSFNRNEC 218  
 PCR primer

FIG. 48

【 50 】

2B4 - HC

DVQLQOSGTVLARFGASVVRMSCKASGYSFT RYWTH MLKQRPQGLEWIG 50  
 PCR primer CDR I

IFFGNRDTSYNORFKGKAEVTA VTSASTAYLLDSSLT NEDSAVYYCTRW 100  
 CDR II

YVGSTVNPDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNSMVTLGCL 150  
 CDR III constant region

VKGYFPFPVITWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSE 200

TVTCNVAHPASSTKVD 218  
 PCR primer

FIG. 50

【 49 】

2B4 - HC

DVQLQOSGTVLARFGASVVRMSCKASGYSFTRYNIHWLQKRPQGLEWIGA 50  
 IFFGNRDTSYNORFKGKAEVTA VTSASTAYLLDSSLT NEDSAVYYCTRW  
 YVGSYVNFYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNSMVTLGCL  
 VKGYFPFPVITWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSE  
 TVTCNVAHPASSTKVD

FIG. 49

【 51 】

2B4 - LC

DIVMTQSPLSLVPVSLGDQASISCRTSQNLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPK 50  
 LLIYKISNRFSGVPRFRFSGSGSDTFTLKI SRVEAEDLGVIYFCQQGTHVP  
 PTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFFPSSQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIN  
 VKWKIDGSE RQNGVLSWTDQSDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCE  
 ATHK TSTSPIVKSFNRNEC

FIG. 51

【 52 】

2B4 - LC

DIVMTQSPLSLVPVSLGDQASISCR TSQNLVHRNGNTYL HWYLQKPGQSPK 50  
 PCR primer CDR I

LLIYKISNRFSGVPRFRFSGSGSDT FTLKI SRVEAEDLGVIYFC QQGTHVP 100  
 CDR II CDR III

PTFGGKLEIKRADAAPT VSIFFPSSQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIN 150  
 constant region

VKWKIDGSE RQNGVLSWTDQSDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCE 200

ATHK TSTSPIVKSFNRNEC 219  
 PCR primer

FIG. 52

【 54 】

3B3 - HC

gacgtccagctccagcagcctggagcagagcttgtgaagccaggggcctc 50  
 PCR primer

agtcaagttgtcctgcaccacttctggcgccaacattaaagacacctata 100  
tgcaactggatgaagcagagcctgaacagggcctggatggattggaagg  
 CDR I

atgacactcctgcaatggtaataactaaatgacccgaaatccggggcaa 150  
ggccactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca  
 CDR II

gaagcctgacatctgaggacactgccgtctattactgtgcctatgatggg 200  
atgcaactcctgcaatggtaataactaaatgacccgcaatgctggggaa  
 CDR III

ggccactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca 250

gacctggggccaagggactctggctcactgtctctgcagccaaaacgacacc 300  
 constant region

ccccatctgtctatccaactggccctggatctgtgcccacaaactca 350

tggtgacccctgggatgctgggtcaagggtatttccctgagccagtgaca 400

gtgacctggaactctggatcctctgacagcgggtgacacactccacc 450

tgtctcagctctgacctatacactctgagcagctcagtgactgtccct 500

ccagcactggcccagcagacccctcaactgcaactgtgcccacccggcc 550  
 PCR primer

agcagcaccacaggtcgac 600

agcagcaccacaggtcgac 618

FIG. 54

【 53 】

3B3 - HC

gacgtccagctccagcagcctggagcagagcttgtgaagccaggggcctc  
agtcaagttgtcctgcaccacttctggcgccaacattaaagacacctata  
tgcaactggatgaagcagagcctgaacagggcctggatggattggaagg  
atgacactcctgcaatggtaataactaaatgacccgaaatccggggcaa  
ggccactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca  
gaagcctgacatctgaggacactgccgtctattactgtgcctatgatggg  
tactggggccaagggactctggctcactgtctctgcagccaaaacgacacc  
ccccatctgtctatccaactggccctggatctgtgcccacaaactca  
tggtgacccctgggatgctgggtcaagggtatttccctgagccagtgaca  
gtgacctggaactctggatcctctgacagcgggtgacacactccacc  
gtcctcagctctgacctatacactctgagcagctcagtgactgtccct  
ccagcactggcccagcagacccctcaactgcaactgtgcccacccggcc  
agcagcaccacaggtcgac

FIG. 53

【 5 5 】

3B3 - LC

```

aacattgtgatgacccaaactccagcctctttggctgtgtctctagggca
gaggccaccatctcctgcagagccagtgaaagtgttgatagttatggca
ataatcttatgcactcgtgaccagcagaaacccaggacagtcaccagactc
ctcatctatcgtgcatccaacctagaatctgggatcctgcccaggttoag
tggcagtggtgtcaggacagactcaccctcaccactaatcctgtggagg
ctgatgatgtgcaacctatctgtcagcaagtcataaaggatccgctc
acgttcgggtgctgggacagcgtggagctgaaacgggctgtgctgcacc
aactgtatccatctccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtg
cctcagtcgtgtgctcttgaacaactctaccccaagacatcaatgtc
aagtggagattgatggcagtgaaacgcaaaaatggcgtcctgaacagttg
gactgatcaggacagcaaaagacagccctacagcatgagcagcaccctca
cgttgaccaaggacagatgaacgacataaacgctatacctgtgaggcc
actcacaagacatcaactcaccatctgaagagctcaaggaacatga
gtgt

```

FIG. 55

【 5 6 】

3B3 - LC

```

aacattgtgatgacccaaactccagcctctttggctgtgtctctagggca 50
PCR primer
gaggccaccatctcctgcagagccagtgaaagtgttgatagttatggca 100
CDR I
aactcctcaccactaatcctgtggagg 150
ctcatctatcctgcactccaacctagaatctgggatcctgcccaggttcag 200
CDR II
tggcagtggtgtcaggacagactcaccctcaccactaatcctgtggagg 250
ctgatgatgttgcaacctattactgtcagcaagtcataaaggatccgctc 300
CDR III
aactcctcaccactaatcctgtggagg 350
constant region
aactgtatccatctccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtg 400
cctcagtcgtgtgctcttgaacaactctaccccaagacatcaatgtc 450
aagtggagattgatggcagtgaaacgcaaaaatggcgtcctgaacagttg 500
gactgatcaggacagcaaaagacagccctacagcatgagcagcaccctca 550
cgttgaccaaggacagatgaacgacataaacgctatacctgtgaggcc 600
actcacaagacatcaactcaccatctgaagagctcaacaggaatga 650
PCR primer
gtgt 652

```

FIG. 56

【 5 7 】

3C7 - HC

```

gacgtccagctgaagcatcaggacctgagctggtgaaacctggagcttca
atgaagatacctgcaaggctctggttactcattcactggctacacat
gaaactgggtgaaagcagagccatggaagaaccttgagtgattggaacta
ttaatccttacaatgggtgactagctacgaccagaagttcaaggccaag
gccacattaaactgtagacaagtcactccagcagcctacatggagctcct
cagtcgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagagatggcc
tggaggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcagccaaa
acgacaccccatctgctctatccactggccctggatctgctgcccaaac
taactccatggtgaccctgggatgctcgtgcaaggctatttccctgagc
cagtgacagtgactcggaaactctggatccctgtccagcgggtgcaaccc
ttccagctgctcagctctgacctctacaactctgagcagctcagtgac
tgtccctccagcaccctggccagggagacgctcaccctgcaacgttgccc
acccggccagcaagcaagctcgac

```

FIG. 57

【 5 8 】

3C7 - HC

```

gacgtccagctgaagcatcaggacctgagctggtgaaacctggagcttca 50
PCR primer
atgaagatacctgcaaggctctggttactcattcactggctacacat 100
CDR I
gacgtgggtgaaagcagagccatggaagaaccttgagtgattggaact 150
CDR II
ctaatccttacaatgggtgactagctacgaccagaagttcaaggccaag 200
gccacattaaactgtagacaagtcactccagcagcctacatggagctcct 250
cagtcgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagagatggc 300
CDR III
cctcagctcctcagccaaa 350
constant region
acgacaccccatctgctctatccactggccctggatctgctgcccaaac 400
taactccatggtgaccctgggatgctcgtgcaaggctatttccctgagc 450
cagtgacagtgactggaacctctggatccctgtccagcgggtgcaaccc 500
ttccagctgctcagctctgacctctacaactctgagcagctcagtgac 550
tgtccctccagcaccctggccagggagacgctcaccctgcaacgttgccc 600
acccggccagcaagcaagctcgac 626
PCR primer

```

FIG. 58

【 59 】

3C7 - LC

```

gatattgtgatgaccacaaactccagctctcttggctgtgtctctaggaca
gagagccactatctctgcagagccagccagagtgctgattataatggaa
ttagttatgatgcctgggtccaacagaaaccaggacagccaccaactc
ctcatctatgctgcatccaacttagaactctgggatccctgocaggttag
tggcagtggtctgggacagactccacctcaacatccatcctgtggagg
aggaagatgctgcaacctatctgtgcaagaaagtttggaggatccgcac
acgttcggaggggggaccaagctgggaaataaaacgggctgatgctgcacc
aactgtatccatctccaccatccagtgagcagtttaacatctggaggtg
cctcagtcgtgtgctctctgaaacaactctaccccaaaagacatcaatgtc
aagtggagaattgatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaacagttg
gactgatcaggacagcaaaagacagccctacagcatgagcagcaccctca
cgttgaccaaggacagatgaaacgacataaacagctatccctgtgaggcc
actcaaaagacatcaactccaccattgtcaagagcttcaacaggaatga
gtgt

```

FIG. 59

【 60 】

3C7 - LC

```

gatattgtgatgaccacaaactccagctctcttggctgtgtctctaggaca 50
PCR primer
gagagccactatctctgcagagccagccagagtgctgattataatggaa 100
CDR I
ctcattatctcagctgggtccaacagaaaccaggacagccaccaactc 150
ctcatctatgctgcatccaacttagaactctgggatccctgocaggttag 200
CDR II
tggcagtggtctgggacagactccacctcaacatccatcctgtggagg 250
aggaagatgctgcaacctattactgtcagcaagtttggaggatccgcac 300
CDR III
acgttcggaggggggaccaagctgggaaataaaacgggctgatgctgcacc 350
constant region
aactgtatccatctccaccatccagtgagcagtttaacatctggaggtg 400
cctcagtcgtgtgctctctgaaacaactctaccccaaaagacatcaatgtc 450
aagtggagaattgatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaacagttg 500
gactgatcaggacagcaaaagacagccctacagcatgagcagcaccctca 550
cgttgaccaaggacagatgaaacgacataaacagctatccctgtgaggcc 600
actcaaaagacatcaactccaccattgtcaagagcttcaacaggaatga 650
PCR primer
gtgt 654

```

FIG. 60

【 61 】

2B4 - HC

```

gagctccagctgcagcagctctgggactgtgctggcaaggcctggggctc
cgtgaggatgtcctgcaaggctctggctacagctttaaccaggtactgga
tacctgggttaaaacagaggcctggacagggctcagaatggattgggtgct
atcttctcggaaatcgtgataccagttacaaccagaggttcaagggcaa
ggcgaagtgactgagtcacatccgcccagcactgcctacttgacctca
gtagcctgacaaaatgaggactctgcggtctatctgtgcaagatggcct
tactatgggtccatctacgttaactttgactactggggccaaggcaccac
tctcacagctctcctcagccaaaacgacacccccatctgtctatccactgg
ccctggatctgctgcccacaaactaaactccatgggtgaccctgggatgctg
gtcaaggctatctcctgagccagtgacagtgacccctggaactctggate
cctgtccagcgggtgtgcaacactccacagctgctcctgagctgacactc
acactctgagcagctcagtgactgtccctccagcaactggcccagcgag
accgtcaactgcaacgttgcaccaccagccagcagcaccaggctgac

```

FIG. 61

【 62 】

2B4 - HC

```

gagctccagctgcagcagctctgggactgtgctggcaaggcctggggctc 50
PCR primer
cgtgaggatgtcctgcaaggctctctggctacagctttaccctcctcga 100
CDR I
ctcattatctcagctgggtccaacagaaaccaggacagccaccaactc 150
ctcatctatgctgcatccaacttagaactctgggatccctgocaggttag 200
CDR II
acgttcggaggggggaccaagctgggaaataaaacgggctgatgctgcacc 250
constant region
aactgtatccatctccaccatccagtgagcagtttaacatctggaggtg 300
cctcagtcgtgtgctctctgaaacaactctaccccaaaagacatcaatgtc 350
CDR III
tctcacagctctcctcagccaaaacgacacccccatctgtctatccactgg 400
constant region
ccctggatctgctgcccacaaactaaactccatgggtgaccctgggatgctg 450
gtcaaggctatctcctgagccagtgacagtgacccctggaactctggate 500
cctgtccagcgggtgtgcaacactccacagctgctcctgagctgacactc 550
acactctgagcagctcagtgactgtccctccagcaactggcccagcgag 600
accgtcaactgcaacgttgcaccaccagccagcagcaccaggctgac 648
PCR primer

```

FIG. 62

【 6 3 】

2B4 - LC

```

gatattgtgatgaccagctctcctctctccctgctcagctcttgaga
tcaagcctccatctcttcagaactagtcagaaacctgtcacaggaatg
gaaacacctattacattggctactgcagaagccaggccagctctcaaag
ctctgatttacaaaattccaacogattttctgggtccagacaggtt
cagtgccagtgatcagggacagatttcacactcaagatcagcagagtg
aggctgaggatctgggagttattttctgctctcaaggtacacatgttct
ccgacttcggtggaggcccaagctggaaatcaaacgggctgatgctgc
accaactgtatccatcttccacactccagtgagcagttaacatctggag
gtgctcagctctgctctcttgaaacactctaccccaagacatcaat
gtcaagtggagattgatggcagtgaaacgacaaaatggctcctgaacag
ttggactgatcaggacagcaaacagacacctaagcatgagcagcaccc
tcagcttgaccaaggacagatgaacgacataacagctatacctgtgag
gcaactcacaagacatcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaa
tgagtgt

```

FIG. 63

【 6 4 】

2B4 - LC

```

gatattgtgatgaccagctctcctctctccctgctcagctcttgaga 50
PCR primer
tcaagcctccatctcttcagaactagtcgaaacctgtcacaggaatg 100
CDR I
gaaacacctattacattggctactgcagaagccaggccagctctcaaag 150
ctctgatttacaaaacttcacacctattctggggtcccagacaggtt 200
CDR II
cagtgccagtgatcagggacagatttcacactcaagatcagcagagtg 250
aggctgaggatctgggagttattttctgctctcaaggtacacatgttct 300
CDR III
ccgacttcggtggaggccaccaagctggaaatcaaacgggctgatgctgc 350
constant region
accaactgtatccatcttccacactccagtgagcagttaacatctggag 400
gtgctcagctctgctctcttgaaacactctaccccaagacatcaat 450
gtcaagtggagattgatggcagtgaaacgacaaaatggctcctgaacag 500
ttggactgatcaggacagcaaacagacagcactacagcatgagcagcacc 550
tcacgttgaccaaggacagatgaacgacataacagctatacctgtgag 600
gcaactcacaagacatcaacttcaccattgtcaagagcttcaacaggaa 650
PCR primer
tgagtgt 657

```

FIG. 64

【 配列表 】

0005576072000001.app

---

フロントページの続き

(72)発明者 ファーマニアク, ジャデュガ  
イギリス国 カーディフ シーエフ4 9エイチゼット, ソーンヒル, ハブンウッド ドライブ  
35

(72)発明者 サンダース, ジェン, フィーナ  
イギリス国 カーディフ シーエフ14 6エイチティ, ソーンヒル, ハンターズ グリーン, ロ  
ウフィールド ドライブ 21

審査官 森井 文緒

(56)参考文献 国際公開第99/064865(WO, A1)  
ODA Y, THYROID: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 米国, 2000年  
12月, V10 N12, P1051-1059

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00 - 15/90

C07K 16/28

PubMed

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

专利名称(译)	确定促甲状腺素 ( TSH ) 受体的区域 , 其用途和抗体		
公开(公告)号	<a href="#">JP5576072B2</a>	公开(公告)日	2014-08-20
申请号	JP2009171358	申请日	2009-07-22
[标]申请(专利权)人(译)	R S R有限公司		
申请(专利权)人(译)	伯爵S.厄尔有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	伯爵S.厄尔有限公司		
[标]发明人	スミスバーナードリース ファーマニアクジャデュガ サンダーズジェンフィーナ		
发明人	スミス,バーナード,リース ファーマニアク,ジャデュガ サンダーズ,ジェン,フィーナ		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/28 C12Q1/02 G01N33/564 C07K14/72 G01N33/50 A61K38/17 A61K39/395 A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00 C12N15/12 C12P21/08 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/76		
CPC分类号	A61K38/00 A61K2039/505 A61P5/14 A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00 C07K14/723 C07K16/2869 C07K2317/34 G01N33/564 G01N33/76 C07K16/26 G01N33/68		
FI分类号	C12N15/00.ZNAA C07K16/28 C12Q1/02 G01N33/564.Z C07K14/72 A61K37/02 A61K38/00 A61K38/12 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P37/06 A61P5/14 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/BA41 4B024/BA63 4B024/CA01 4B024/HA01 4B063/QA05 4B063/QA19 4B063 /QQ08 4B063/QQ79 4B063/QQ96 4B063/QR48 4B063/QR77 4B063/QS15 4B063/QS33 4B063/QX02 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA23 4C084/BA24 4C084 /DC50 4C084/NA14 4C084/ZB08 4C084/ZC06 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC03 4C085/DD61 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045 /FA74		
优先权	2001020649 2001-08-23 GB 2002015212 2002-07-01 GB		
其他公开文献	JP2009278998A JP2009278998A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

(经修改) 要解决的问题: 获得促甲状腺素 ( TSH ) 受体的抗原决定区并制备抗体, 并开发使用它们的方法。 解决方案: 响应 TSH受体产生的自身抗体和/或淋巴细胞用于诊断或治疗与TSH受体 ( TSH受体和TSH受体 ) 免疫反应相关的自身免疫性疾病一种或多种TSH受体抗原决定簇的一级结构构象 ( 氨基酸残基的顺序排列 ) 的一部分, 其在允许与自身抗体或淋巴细胞相互作用的条件下适当地相互作用肽序列包括全部。 【选择图】 无

アミノ酸番号	ヌクレオチド番号
22-91	64-273
32-41	94-123
36-42	106-126
246-260	736-780
247-260	739-780
260-363	778-1089
277-296	829-888
380-418	1138-1254
381-385	1141-1155