(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-518024
(P2009-518024A)
(43)公表日　平成21年5月7日(2009.5.7)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C12N 15/09 | (2006.01) | C12N | 15/00 | ZNAA | 4B024 |
| C12P 21/08 | (2006.01) | C12P | 21/08 | | 4B064 |
| C12N 1/15 | (2006.01) | C12N | 1/15 | | 4B065 |
| C12N 1/19 | (2006.01) | C12N | 1/19 | | 4C084 |
| C12N 1/21 | (2006.01) | C12N | 1/21 | | 4C085 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 182 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-543892 (P2008-543892)
(86)(22)出願日　平成18年12月5日 (2006.12.5)
(85)翻訳文提出日　平成20年7月25日 (2008.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/GB2006/004559
(87)国際公開番号　WO2007/066106
(87)国際公開日　平成19年6月14日 (2007.6.14)
(31)優先権主張番号　60/742,992
(32)優先日　平成17年12月6日 (2005.12.6)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/758,355
(32)優先日　平成18年1月11日 (2006.1.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　502197046
ドマンティス　リミテッド
イギリス国　ティーダブリュ８　９ジーエス　ミドルセックス，ブレントフォード，グレート　ウェスト　ロード　９８０
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100111741
弁理士　田中　夏夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＥＧＦＲおよび／またはＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドおよびその使用法

(57)【要約】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、あるいはＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを開示する。これらのリガンドの使用法も開示する。特に、これらのリガンドの癌治療への使用について記載する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分とを含む、上記リガンド。
【請求項２】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１に記載のリガンド。
【請求項３】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１に記載のリガンド。
【請求項４】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１に記載のリガンド。
【請求項５】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１に記載のリガンド。
【請求項６】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＶＥＧＦとの結合においてベバシズマブと競合する、請求項１に記載のリガンド。
【請求項７】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分

が、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する、請求項１または請求項４に記載のリガンド。
【請求項８】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＶＥＧＦとの結合においてベバシズマブと競合し、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、それぞれの前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する、請求項１～７のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項９】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む各タンパク質部分と、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む各タンパク質部分が、抗体フラグメントによって提供される、請求項１～８のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１０】
前記抗体フラグメントが、免疫グロブリン単一可変ドメインである、請求項９に記載のリガンド。
【請求項１１】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項１２】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項１３】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、抗体のＦｃ領域に融合している、請求項１１または請求項１２に記載のリガンド。
【請求項１４】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、抗体のＦｃ領域に融合している、請求項１１または請求項１２に記載のリガンド。
【請求項１５】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有する

アミノ酸配列を含む、請求項１１に記載のリガンド。
【請求項１６】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１２に記載のリガンド。
【請求項１７】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項１８】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項１９】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１

６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１７に記載のリガンド。

【請求項２０】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、請求項１８に記載のリガンド。

【請求項２１】

前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を阻害する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２２】

前記リガンドが、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２３】

前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害することなく、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２４】

前記リガンドが、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を阻害する、請求項１～２３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２５】

前記リガンドが、ＶＥＧＦ活性を阻害する、請求項１～２３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２６】

前記リガンドが、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を実質的に阻害することなく、ＶＥＧＦ活性を阻害する、請求項１～２３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２７】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、請求項１０～２６のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２８】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項１０～２６のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項２９】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項２８に記載のリガンド。

【請求項３０】
前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、請求項１～２６のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３１】
前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項１～２６および３０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３２】
前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項３１に記載のリガンド。
【請求項３３】
前記リガンドが、$V_{HH}$であるＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイン、および／または$V_{HH}$であるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、請求項１０～３２のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３４】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、独立して、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択される、請求項１０～３２のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３５】
前記リガンドが、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むＩｇＧ様型式である、請求項１～３４のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３６】
前記リガンドが抗体Ｆｃ領域を含む、請求項１～３５のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項３７】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する、上記リガンド。
【請求項３８】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項３７に記載のリガンド。
【請求項３９】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメイン

が、ＶＥＧＦとの結合においてベバシズマブと競合し、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項４０】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンドであって、
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦとの結合においてベバシズマブと競合し、かつ
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。
【請求項４１】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項３９に記載のリガンド。
【請求項４２】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項４０に記載のリガンド。
【請求項４３】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する第１免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する第２免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、
前記第１免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦとの結合においてベバシズマブと競合し、かつ
前記第２免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する、上記リガンド。
【請求項４４】
前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増

殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を阻害する、請求項３７～４３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項４５】

前記リガンドが、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項３７～４３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項４６】

前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害することなく、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項３７～４３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項４７】

前記リガンドが、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を阻害する、請求項３７～４６のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項４８】

前記リガンドが、ＶＥＧＦ活性を阻害する、請求項３７～４６のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項４９】

前記リガンドが、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を実質的に阻害することなく、ＶＥＧＦ活性を阻害する、請求項３７～４６のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５０】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、請求項３７～４９のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５１】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項３７～５０のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５２】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項５１に記載のリガンド。

【請求項５３】

前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、請求項３７～４９のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５４】

前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項３７～４９および５３のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５５】

前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項５４に記載のリガンド。

【請求項５６】

前記リガンドが、$V_{HH}$であるＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイン、および／または$V_{HH}$であるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、請求項３７～５５のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５７】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメイ

ンが、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択される、請求項３７～５５のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５８】

前記リガンドが、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含むＩｇＧ様型式である、請求項３７～５７のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項５９】

前記リガンドが抗体Ｆｃ領域を含む、請求項３７～５８のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項６０】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。

【請求項６１】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する、上記リガンド。

【請求項６２】

前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を阻害する、請求項６０または請求項６１に記載のリガンド。

【請求項６３】

前記リガンドが、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項６０または請求項６１に記載のリガンド。

【請求項６４】

前記リガンドが、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害することなく、ＥＧＦＲ活性を阻害する、請求項６０または請求項６１に記載のリガンド。

【請求項６５】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項６０～６４のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項６６】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項６５に記載のリガンド。

【請求項６７】

前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和

性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項６０～６４のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項６８】
前記リガンドが、表面プラスモン共鳴による定量では、約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、請求項６７に記載のリガンド。
【請求項６９】
前記リガンドが、$V_{HH}$であるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、請求項６０～６８のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項７０】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するそれぞれの前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、独立して、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択される、請求項６０～６８のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項７１】
前記リガンドがさらに毒素を含む、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項７２】
前記毒素が表面活性毒素である、請求項７１に記載のリガンド。
【請求項７３】
前記表面活性毒素が、遊離基発生剤またはラジオヌクレオチドを含む、請求項７２に記載のリガンド。
【請求項７４】
前記毒素が、細胞毒素、遊離基発生剤、代謝拮抗物質、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、光活性剤、アンチセンス化合物、化学療法剤、放射性核種、または細胞内抗体である、請求項７３に記載のリガンド。
【請求項７５】
前記リガンドが、さらに、半減期伸張部分を含む、請求項１～７４のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項７６】
前記半減期伸張部分が、ポリアルキレングリコール部分、血清アルブミンもしくはそのフラグメント、トランスフェリン受容体もしくはそのトランスフェリン結合部分、またはインビボ半減期を増長するポリペプチドへの結合部位を含む部分である、請求項７５に記載のリガンド。
【請求項７７】
前記半減期伸張部分が、アフィボディ、ＳｐＡドメイン、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、ＥＧＦドメイン、およびアビメル（avimer）からなる群から選択される、インビボ半減期を増長するポリペプチドへの結合部位を含む部分である、請求項７６に記載のリガンド。
【請求項７８】
前記半減期伸張部分が、ポリエチレングリコール部分である、請求項７６に記載のリガンド。
【請求項７９】
前記半減期伸張部分が、血清アルブミンまたは新生仔Ｆｃ受容体への結合部位を含む、抗体または抗体フラグメントである、請求項７６に記載のリガンド。
【請求項８０】
血清アルブミンまたは新生仔Ｆｃ受容体への結合部位を含む、前記抗体または抗体フラグメントが抗体フラグメントであり、そして該抗体フラグメントが、血清アルブミンへの結合部位を含む免疫グロブリン単一可変ドメインである、請求項７９に記載のリガンド。
【請求項８１】
血清アルブミンへの結合部位を含む前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ヒト血清アルブミンとの結合において、ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、Ｄ

ＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）からなる群から選択されるｄＡｂと競合する、請求項８０に記載のリガンド。

【請求項８２】

血清アルブミンへの結合部位を含む前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）からなる群から選択されるｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項８０に記載のリガンド。

【請求項８３】

治療または診断で使用するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載されるリガンド。

【請求項８４】

癌の治療に使用するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載されるリガンド。

【請求項８５】

ＥＧＦＲおよび／またはＶＥＧＦを過剰発現する癌細胞を治療するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載されるリガンド。

【請求項８６】
癌を治療する薬物を製造するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの使用。
【請求項８７】
ＥＧＦＲおよび／またはＶＥＧＦを過剰発現する癌細胞を治療する薬物を製造するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの使用。
【請求項８８】
それを必要とする対象に、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドを治療有効量投与するステップを含む癌の治療法。
【請求項８９】
それを必要とする対象に、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの治療有効量と化学療法剤を投与するステップを含む癌の治療法。
【請求項９０】
それを必要とする対象に、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの治療有効量と抗新生物組成物を投与するステップを含む癌の治療法であって、該抗新生物組成物が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体および関連阻害薬、ビンカアルカロイド、エピポドピイルロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害薬、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質機能抑制剤、副腎皮質ステロイド（adrenocorticosteroides）、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン剤、およびゴナドトロピン放出ホルモン類似体からなる群から選択される少なくとも一個の化学療法剤を含む、上記治療法。
【請求項９１】
前記化学療法剤が、シスプラチン、ジカルバジン（dicarbazine）、ダクチノマイシン、メクロレタミン、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カペシタビン、カルムスチン、ロムスチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ビンビアスチン（vinbiastine）、ビンクリスチン、ブレオマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキセタキス（doxetaxe）、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリビン、ダカルバジン、フロックスウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、インターフェロンα、イリノテカン、ロイプロリド、ロイコボリン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、オキサリプラチン、プリカマイシン、ミトタン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルビン、クロランブシル、タキソール、追加の増殖因子受容体アンタゴニスト、および前記薬剤のいずれかの組合せからなる群から選択される、請求項９０に記載の方法。
【請求項９２】
前記癌が、膀胱癌、卵巣癌、直腸結腸癌、乳癌、肺癌、胃癌、膵癌、前立腺癌、頭頚部癌、腎臓癌、および胆嚢癌である、請求項８８～９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
前記癌が、非小細胞肺癌または直腸結腸癌である、請求項８８～９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
対象に抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を施す方法であって、前記対象に、請求項１～５９のいずれか一項に記載のリガンドを治療有効量投与することによって、抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を同時に施すステップを含む、上記方法。
【請求項９５】
請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドと、生理学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項９６】
前記組成物が、静脈内、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、または皮下投与用ビヒクルを含む、請求項９５に記載の組成物。
【請求項９７】
前記組成物が、肺、鼻腔内、膣、または直腸投与用ビヒクルを含む、請求項９５に記載の組成物。
【請求項９８】
請求項９５に記載の組成物を含む薬物送達器具。
【請求項９９】
対象に抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を同時に施すための薬物送達器具であって、請求項１～５９のいずれか一項に記載のリガンドを含む、上記薬物送達器具。
【請求項１００】
前記器具が、複数の治療上有効なリガンド用量を含む、請求項９８または９９に記載の薬物送達器具。
【請求項１０１】
前記薬物送達器具が、非経口送達器具、静脈内送達器具、筋肉内送達器具、腹腔内送達器具、経皮送達器具、肺送達器具、動脈内送達器具、くも膜下腔内送達器具、関節内送達器具、皮下送達器具、鼻腔内送達器具、膣送達器具、および直腸送達器具からなる群から選択される、請求項９８～１００のいずれか一項に記載の薬物送達器具。
【請求項１０２】
前記器具が、注射器、経皮送達器具、カプセル、錠剤、噴霧器（nebulizer）、吸入器、噴霧器（atomizer）、エアロゾル化器、噴霧器（mister）、乾燥末吸入器、計量式用量吸入器、計量式用量散布器、計量式用量噴霧器（metered dose mister）、計量式用量噴霧器（metered dose atomizer）、カテーテルからなる群から選択される、請求項１０１に記載の薬物送達器具。
【請求項１０３】
正常細胞に優先して癌細胞を選択的に死滅させる薬物を製造するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの使用。
【請求項１０４】
細胞を死滅させる薬物を製造するための、請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドの使用。
【請求項１０５】
前記リガンドが抗体Ｆｃ領域を含む、請求項１０４の使用。
【請求項１０６】
請求項１～７０のいずれか一項に記載のリガンドをコードする単離した核酸または組換え核酸。
【請求項１０７】
請求項１０６に記載の組換え核酸を含むベクター。
【請求項１０８】
請求項１０６に記載の組換え核酸または請求項１０７に記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項１０９】
請求項１０８に記載の宿主細胞を前記核酸またはベクターの発現に適切な条件下で維持し、それによってリガンドを産生するステップを含む、リガンドを産生する方法。
【請求項１１０】
さらに、前記リガンドを単離するステップを含む、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（

配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択されるｄＡｂのＣＤＲ３配列と同じであるＣＤＲ３配列を含む、上記組成物。

【請求項１１２】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択されるｄＡｂのＣＤＲ３配列と同じであるＣＤＲ３配列を含む、上記組成物。

【請求項１１３】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも８５％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１１４】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも８５％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む組成物。

【請求項１１５】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも８５％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１１６】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも８５％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１１７】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番

号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも９２％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１１８】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも９２％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１１９】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも９４％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２０】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも９４％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２１】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも９６％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２２】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも９６％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２３】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む

組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも９８％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２４】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも９８％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２５】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）および前記のどれか一個と少なくとも９９％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２６】

ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体を含む組成物であって、該単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、ＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）および前記のどれか一個と少なくとも９９％同一の配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、上記組成物。

【請求項１２７】

前記単一ドメイン抗体ポリペプチド構築体が、

ａ）　ＩｇＧ重鎖定常ドメインに融合している、第１エピトープに結合する単一ドメイン抗体ポリペプチドを含む、第１融合タンパク質の第１コピー、

ｂ）　前記第１融合タンパク質の第２コピー、

ｃ）　軽鎖定常ドメインに融合している、第２エピトープに結合する単一ドメイン抗体ポリペプチドを含む、第２融合タンパク質の第１コピー、

ｄ）　前記第２融合タンパク質の第２コピー

を含む、四価の二重特異性抗体ポリペプチド構築体を含み、

その際、前記第１融合タンパク質の、前記第１と前記第２コピーが、それらのそれぞれのＩｇＧ重鎖定常ドメインを介して、互いにジスルフィド結合し、かつ

前記第２融合タンパク質の前記第１コピーの前記軽鎖定常ドメインが、前記第１融合タンパク質の前記第１コピーのＩｇＧ重鎖定常ドメインとジスルフィド結合し、

第２融合タンパク質の前記第２コピーの前記軽鎖定常ドメインが、前記前記第１融合タンパク質の第２コピーのＩｇＧ重鎖定常ドメインとジスルフィド結合し、および

前記ポリペプチド構築体が、前記第１と前記第２エピトープと結合している、請求項１１１～１２５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２８】

前記第１および／または前記第２エピトープが、ＥＧＦＲエピトープである、請求項１１１に記載の組成物。

【請求項１２９】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３０】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３１】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ

１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３２】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３３】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３４】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番

号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３５】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３６】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４

２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３７】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３８】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１３９】
ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。
【請求項１４０】
ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。
【請求項１４１】
ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３

８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１４２】

ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであって、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいはＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、およびＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む、上記免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド。

【請求項１４３】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４４】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４５】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４６】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４７】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４８】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１４９】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。

【請求項１５０】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１５１】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列、ならびにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１５２】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列、ならびにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１５３】
ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。
【請求項１５４】
ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－

６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。

【請求項１５５】

ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列、ならびにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。

【請求項１５６】

ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列、ならびにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列、ならびにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）のＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニスト。

【請求項１５７】

血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、抗体のＦｃ領域とを含む、上記リガンド。

【請求項１５８】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む前記タンパク質部分が、ＶＥＧＦと結合するドメイン抗体（ｄＡｂ）である、請求項１５７に記載のリガンド。

【請求項１５９】
ＶＥＧＦと結合する前記ｄＡｂが、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択される抗ＶＥＧＦ ｄＡｂと競合する、請求項１５８に記載のリガンド。
【請求項１６０】
ＶＥＧＦと結合する前記ｄＡｂが、ＶＥＧＦとの結合においてＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０４）と競合する、請求項１５８に記載のリガンド。
【請求項１６１】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む前記タンパク質部分が、ＥＧＦＲと結合するドメイン抗体（ｄＡｂ）である、請求項１５７～１６０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１６２】
ＥＧＦＲと結合する前記ｄＡｂが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択される抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと競合する、請求項１６１に記載のリガンド。
【請求項１６３】
ＥＧＦＲと結合する前記ｄＡｂが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択される抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと競合する、請求項１６１に記載のリガンド。
【請求項１６４】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分、および抗体のＦｃ領域を含む、上記リガンド。
【請求項１６５】
ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む前記タンパク質部分が、ドメイン抗体（ｄＡｂ）である、請求項１６４に記載のリガンド。
【請求項１６６】
前記ｄＡｂが、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択される抗ＶＥＧＦ ｄＡｂと競合する、請求項１６５に記載のリガンド。
【請求項１６７】
前記ｄＡｂが、ＶＥＧＦとの結合においてＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０４）と競合する、請求項１６５に記載のリガンド。
【請求項１６８】
上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分、および抗体のＦｃ領域を含む、上記リガンド。
【請求項１６９】
ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む前記タンパク質部分が、ドメイン抗体（ｄＡｂ）である、請求項１６８に記載のリガンド。
【請求項１７０】
前記ｄＡｂが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、Ｄ

ＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択される抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと競合する、請求項１６９に記載のリガンド。

【請求項１７１】

前記ｄＡｂが、ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択される抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと競合する、請求項１６９に記載のリガンド。

【請求項１７２】

前記リガンドが、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位および抗体のＦｃ領域を含む少なくとも２個のタンパク質部分を含む、請求項１６８に記載のリガンド。

【請求項１７３】

血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、リンカーとを含み、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、該リンカーを通じて、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインと結合する、上記リガンド。

【請求項１７４】

血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインに直接融合している、上記リガンド。

【請求項１７５】

前記リンカーが、配列番号７０６、配列番号７０７、配列番号７０８、配列番号７０９、配列番号７１０、配列番号７１１、配列番号７１２、配列番号７１３、配列番号７１４、配列番号７２３および配列番号７２４からなる群から選択される、請求項１７３に記載のリガンド。

【請求項１７６】

前記リガンドが、さらに抗体のＦｃ領域を含む、請求項１７３または１７５に記載のリガンド。

【請求項１７７】

前記リガンドが、さらに第２リンカーを含み、かつ前記免疫グロブリン単一可変ドメインの一個が、前記第２リンカーを通じて前記Ｆｃ領域と結合する、請求項１７６に記載のリガンド。

【請求項１７８】

前記第２リンカーが、配列番号７０６、配列番号７０７、配列番号７０８、配列番号７０９、配列番号７１０、配列番号７１１、配列番号７１２、配列番号７１３、配列番号７１４、配列番号７２３および配列番号７２４からなる群から選択される、請求項１７７に記載のリガンド。

【請求項１７９】

前記リガンドが、さらに、リンカーおよび抗体のＦｃ領域を含み、かつ前記免疫グロブリン単一可変ドメインの一個が、前記リンカーを通じて抗体の前記Ｆｃ領域と結合する、

請求項１７４に記載のリガンド。
【請求項１８０】
前記リンカーが、配列番号７０６、配列番号７０７、配列番号７０８、配列番号７０９、配列番号７１０、配列番号７１１、配列番号７１２、配列番号７１３、配列番号７１４、配列番号７２３および配列番号７２４からなる群から選択される、請求項１７９に記載のリガンド。
【請求項１８１】
ａ．　ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが重鎖可変ドメインであり、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが軽鎖可変ドメインである、
ｂ．　ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが軽鎖可変ドメインであり、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが重鎖可変ドメインである、
ｃ．　ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが重鎖可変ドメインであり、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが重鎖可変ドメインである、または
ｄ．　ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが軽鎖可変ドメインであり、かつＥＧＦＲに対して結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、軽鎖可変ドメインである、
請求項１７３～１８０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１８２】
前記重鎖可変ドメインが$V_H$または$V_{HH}$である、請求項１８１に記載のリガンド。
【請求項１８３】
前記重鎖可変ドメインがヒト$V_H$である、請求項１８１に記載のリガンド。
【請求項１８４】
前記軽鎖可変ドメインが$V_K$である、請求項１８１に記載のリガンド。
【請求項１８５】
血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）および／または上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、第１免疫グロブリン単一可変ドメイン、第２単一免疫グロブリン可変ドメイン、および抗体のＦｃ領域を含む、上記リガンド。
【請求項１８６】
前記リガンドの式が、アミノ末端からカルボキシ末端にかけて、ｄＡｂ１－ｄＡｂ２－Ｆｃであり、ｄＡｂ１が前記第１免疫グロブリン単一可変ドメインであり、ｄＡｂ２が前記第２免疫グロブリン単一可変ドメインであり、かつＦｃが抗体の前記Ｆｃ領域であり、ｄＡｂ１がｄＡｂ２に直接または第１リンカーを通じて結合し、かつｄＡｂ２が直接または第２リンカー通じてＦｃに結合している、請求項１８５に記載のリガンド。
【請求項１８７】
ｄＡｂ１とｄＡｂ２が同じである、請求項１８６に記載のリガンド。
【請求項１８８】
ｄＡｂ１とｄＡｂ２が、それぞれ、軽鎖単一可変ドメインである、請求項１８６または１８７に記載のリガンド。
【請求項１８９】
ｄＡｂ１とｄＡｂ２が、それぞれ、Ｖｋである、請求項１８８に記載のリガンド。
【請求項１９０】
ｄＡｂ１とｄＡｂ２が、それぞれ、重鎖単一可変ドメインである、請求項１８６または１８７に記載のリガンド。
【請求項１９１】
前記第１免疫グロブリン単一可変ドメインと、前記第２免疫グロブリン単一可変ドメインが、それぞれ、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、請求項１８５～１９０のいずれか一項に記載のリガンド。

【請求項１９２】
前記第１免疫グロブリン単一可変ドメインと、前記第２免疫グロブリン単一可変ドメインが、それぞれ、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、請求項１８５～１９０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１９３】
ｄＡｂ１がＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、かつｄＡｂ２がＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、請求項１８６および１８８～１９０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１９４】
ｄＡｂ１がＶＥＧＦに対して結合特異性を有し、かつｄＡｂ２がＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、請求項１８６および１８８～１９０のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１９５】
第１リガンドと第２リガンドを含む二量体であり、該第１リガンドと該第２リガンドが、それぞれ、請求項１８５～１９４のいずれか一項に記載のリガンド。
【請求項１９６】
前記二量体が、前記第１リガンドと前記第２リガンドの間にジスルフィド結合を含む、請求項１９５に記載のリガンド。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＶＥＧＦ）、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＥＧＦＲ）、ならびにＶＥＧＦとＥＧＦＲとに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＶＥＧＦとヒトＥＧＦＲ）に関する。
【０００２】
本出願は、２００５年１２月６日出願米国仮出願第６０／７４２，９９２号の利益、および２００６年１月１１日出願米国仮出願第６０／７５８，３５５号の利益を主張する。上記出願の教示全体を参照により本明細書に組み込む。
【背景技術】
【０００３】
癌は、死亡および病的状態の主要原因である。癌を治療する手法には、腫瘍を除去する外科的介入および化学療法が含まれる。これらの手法で、首尾よく治癒できる患者もいる。しかし、治癒したと思われる患者でさえ、癌の再発に苦しみ、さらに治療が必要となることが多い。一般的に、化学療法剤は、増殖する細胞など、細胞に有害な非選択的薬剤である。従って、そのような薬剤は、効果的に癌細胞を死滅させるだけでなく、正常細胞を死滅させ、いくつかの有害な副作用を生じかねない。
【０００４】
ある癌細胞は、細胞表面タンパク質など、ある種の細胞成分を発現しまたは過剰発現し、あるいは正常細胞と比べたとき、異なる細胞成分を発現する。癌治療の外科的および化学療法的手法の短所に対処する一手法および診断には、癌細胞の標的化、例えば、癌細胞で発現し、または過剰に発現するタンパク質に結合する、抗体または抗体フラグメントの使用が含まれる。数種のそのような標的タンパク質が、同定されている。そのようなタンパク質の中に上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）がある。
【０００５】
ＥＧＦＲは、ＥｒｂＢ１ファミリーメンバーであり、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）の結合と同時に、細胞増殖および生存、ならびに増殖因子と血管新生因子の同化につながるシグナルが伝達される。従って、ＥＧＦＲは、腫瘍増殖、転移、および血管新生に関与することが実証されている。さらに、多くの癌、例えば、膀胱癌、卵巣癌、直腸結腸癌、乳癌、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、胃癌、膵癌、前立腺癌、頭頸部癌、腎臓癌および胆嚢癌がＥＧＦＲを発現する。エルビタックス（セツキシマブ；Imclone Systems, Inc.）は、イリノテカンと組み合せて

、ＥＧＦＲを発現するある種の癌を治療するのに認可されている、ヒトＥＧＦＲに結合するキメラマウス／ヒト抗体である。

【０００６】

腫瘍形成、転移、および再発を促進する重要な病態生理学的過程は腫瘍血管新生である。この過程には、腫瘍による、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）などの血管新生因子の同化が介在し、それによって腫瘍に栄養分を送達する血管の形成が誘発される。従って、ある種の癌の治療するための別の手法は、ＶＥＧＦが介在する腫瘍血管新生を阻害することであり、それによって腫瘍を飢餓状態にする。アバスチン（ベバシズマブ；Genetech, Inc.）は、直腸結腸癌を治療するのに認可されている、ヒトＶＥＧＦ結合型ヒト化抗体である。抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と称する抗体は、ＶＥＧＦに結合し、ＶＥＧＦが上皮成長因子受容体２に結合するのを阻害することが報告されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

現在入手できる治療剤によってＥＧＦＲまたはＶＥＧＦを標的化することは、全ての患者に、または全て癌（例えば、ＥＧＦＲを発現する癌）に効果があるわけではない。すなわち、癌および他の病的状態を治療するために薬剤を改善する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明は、ＶＥＧＦ（例えば、ヒトＶＥＧＦ）に対して結合特異性を有するリガンド、ＥＧＦＲ（例えば、ヒトＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンド、ならびにＶＥＧＦとＥＧＦＲ（例えば、ヒトＶＥＧＦとヒトＥＧＦＲ）とに対して結合特異性を有するリガンドに関する。例えば、リガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインを含むことができ、あるいは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインとを含むことができる。

【０００９】

一態様では、本発明は、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドに関する。そのようなリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分とを含む。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分、およびＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分は、それぞれ、任意の好適な結合部分であってよい。それらのタンパク質部分は、ペプチド部分、ポリペプチド部分、またはタンパク質部分であってよい。例えば、それらのタンパク質部分は、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む抗体フラグメント、例えば、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインによって提供することができる。

【００１０】

本リガンドは、ＶＥＧＦとの結合において、アバスチン（ベバシズマブ；Genetech, Inc.）および／または抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と競合するＶＥＧＦに対して、結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含むことができる。本リガンドは、ＥＧＦＲとの結合において、エルビタックス（セツキシマブ；Imclone Systems, Inc.）および／またはベクチビックス（パニツムマブ；Amgen, Inc.）と競合するＥＧＦＲに対して、結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとの結合において、ベバシズマブおよび／または抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と競合する、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含み、さらにＥＧＦＲとの結合において、セツキシマブと競合するＥＧＦＲに対して、結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含む。

【００１１】
いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含む：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配

列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００１２】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとの結合においてＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０４）と競合するＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含む。

【００１３】

加えて、または他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＥＧＦＲに対して、結合特異性を有する結合部位（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含むタンパク質部分を含むことができる：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（

配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００１４】

特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含み、さらにＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＥＧＦＲに対して、結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含む。

【００１５】

特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、ＶＥＧＦとの結合において、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択した抗Ｖ

ＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含み、さらにＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合するＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分を含む。

【００１６】

さらに特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番

号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００１７】

例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配

列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００１８】

他の特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（

配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００１９】

他の特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有

し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列

番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００２０】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１０

０（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００２１】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５

２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－

８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）、そしてＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６

０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、Ｎ

Ｂ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００２３】

別の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８

１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）、そしてＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配

列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００２４】

例えば、本リガンドは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含み：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１

５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）、そしてさらに以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列

番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００２５】

例えば、本リガンドは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含み：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、

ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）、そしてさらに以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４

８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００２６】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合し：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配

列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９

）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）そしてＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する。

【００２７】

例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡ

Ｒ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００２８】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、ベバシズマブおよび／または抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と競合し、そしてＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号

３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００２９】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、ベバシズマブおよび／または抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と競合し、そしてＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配

列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００３０】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６

）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列

番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００３１】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配

列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００３２】

他の実施形態では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する第１免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する第２免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、前記第１免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、ベバシズマブおよび／または抗体２Ｃ３（ＡＴＴＣ受託番号ＰＴＡ１５９５）と競合し、前記第２免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合においてセツキシマブと競合する。

【００３３】

特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、リガンドは、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択される抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、そしてさらにＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、およびＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）からなる群から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。

【００３４】

特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、そしてＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、本リガンドは、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択される抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、そしてさらにＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）からなる群から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ド

メインを含む。
【００３５】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を阻害し、ＥＧＦＲ活性を阻害し、かつ／または上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害することなく、ＥＧＦＲ活性を阻害することができる。さらに、または別法として、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を阻害し、ＶＥＧＦ活性を阻害し、かつ／またはＶＥＧＦと、ＶＥＧＦＲ１および／またはＶＥＧＦＲ２との結合を実質的に阻害することなく、ＶＥＧＦ活性を阻害することができる。
【００３６】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するタンパク質結合部分（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含むことができる。
【００３７】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭまたは約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するタンパク質結合部分（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含むことができる。
【００３８】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦ結合することができる。
【００３９】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭまたは約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲ結合することができる。
【００４０】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、$V_{HH}$であるＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよび／または$V_{HH}$であるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。
【００４１】
ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むことができ、その際、それらの免疫グロブリン単一ドメインは、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択される。
【００４２】
いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含むＩｇＧ様型式でありうる。
【００４３】
いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、抗体Ｆｃ領域を含むことができる。
【００４４】
本発明はまた、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン

単一可変ドメインを含む、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドにも関し、その際、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－

５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００４５】

例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配

列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【００４６】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦと、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）および／または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）との結合を阻害し、ＶＥＧＦ活性を阻害し、かつ／またはＶＥＧＦと、ＶＥＧＦＲ１および／またはＶＥＧＦＲ２との結合を実質的に阻害することなく、ＶＥＧＦ活性を阻害することができる。

【００４７】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦと結合する、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００４８】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭの親和性（ＫＤ）でＶＥＧＦ結合することができる。

【００４９】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、$V_{HH}$であるＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００５０】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択されるＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、少なくともＶＥＧＦに対して結合特異性を有する２個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含むＩｇＧ様型式である。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、抗体Ｆｃ領域を含む。

【００５３】

本発明はまた、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドにも関し、その際、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）

、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１

（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００５４】

本発明はまた、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドにも関し、その際、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインが、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択した抗ＥＧＦＲドメイン抗体（ｄＡｂ）と競合する：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９

６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００５５】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番

号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【００５６】

例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、

ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【００５７】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を阻害し、ＥＧＦＲ活性を阻害し、かつ／または上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および／またはトランスフォーミング増殖因子α（ＴＧＦα）と、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害することなく、ＥＧＦＲ活性を阻害することができる。

【００５８】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴による定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭまたは約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲと結合する、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００５９】

ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、表面プラスモン共鳴によ

る定量では、約１００ｎＭ～約１ｐＭまたは約１０ｎＭ～約１００ｐＭの親和性（ＫＤ）でＥＧＦＲ結合することができる。

【００６０】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、$V_{HH}$であるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００６１】

ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ヒト$V_H$およびヒト$V_L$からなる群から選択されるＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【００６２】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも２個の免疫グロブリン単一可変ドメインを含むＩｇＧ様型式である。

【００６３】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、抗体Ｆｃ領域を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、ヒトＥＧＦＲと受容体との結合に拮抗する（阻害する）単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３と同じ配列であるＣＤＲ３配列を含む。

【００６５】

他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチド含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含む。

【００６６】

他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む。

【００６７】

他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。

【００６８】

他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む。

【００６９】
他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。
【００７０】
他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。
【００７１】
他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつ抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。
【００７２】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７３】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７４】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７５】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列とを含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７６】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列と、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７７】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＥＧＦＲアンタゴニストである。
【００７８】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列と、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＥＧＦＲアンタゴニストである。

【００７９】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、ヒトＶＥＧＦと受容体との結合に拮抗する（阻害する）単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３と同じ配列であるＣＤＲ３配列を含む。

【００８０】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含む。

【００８１】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する単一免疫グロブリン可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む。

【００８２】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。

【００８３】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含む、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含む。

【００８４】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。

【００８５】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄ

ＡｂのアミノＡ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。

【００８６】

他の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドを含み、その際、該ポリペプチドは、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列、あるいは本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのアミノ酸配列と、わずか２５アミノ酸位置で異なるアミノ酸配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含み、かつ抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含む。

【００８７】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列を含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００８８】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列を含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００８９】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列を含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００９０】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列とを含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００９１】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列と、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００９２】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００９３】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ１配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ１配列と、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ２配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ２配列と、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂのＣＤＲ３配列に少なくとも５０％同一性を有するＣＤＲ３配列とを含むＶＥＧＦアンタゴニストである。

【００９４】

別の実施形態では、本明細書に記載したリガンドのいずれかは、さらに、毒素、例えば、細胞毒素、遊離基発生剤、代謝拮抗物質、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、光活性剤、アンチセンス化合物、化学療法剤、放射性核種、または細胞内抗体を含む。特定の実施形態では、毒素は、表面活性毒素である（例えば、遊離基発生剤、放射性核種）。

【００９５】

他の実施形態では、本リガンドは、さらに、半減期伸張部分、例えば、ポリアルキレングリコール部分、血清アルブミンもしくはそのフラグメント、トランスフェリン受容体もしくはそのトランスフェリン結合部分、またはインビボ半減期を増長するポリペプチドへの結合部位を含む部分を含む。いくつかの実施形態では、半減期伸張部分は、アフィボディ、ＳｐＡドメイン、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、ＥＧＦドメイン、およびアビメル（avimer）からなる群から選択した、インビボ半減期を増長するポリペプチドへの結合部位を含む部分である。

【００９６】

他の実施形態では、半減期伸張部分は、血清アルブミンまたは新生仔Ｆｃ受容体への結合部位を含む、抗体または抗体フラグメント（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）である。

【００９７】

特定の実施形態では、半減期伸張部分は、ヒト血清アルブミンとの結合において、以下のものからなる群から選択したｄＡｂと競合する、血清アルブミンへの結合部位を含む免疫グロブリン単一可変ドメインである：ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）。

【００９８】

例えば、血清アルブミンへの結合部位を含む免疫グロブリン単一可変ドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも８５％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる：ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ

－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）。

【００９９】

本発明はまた、本明細書に記載したリガンドをコードする単離した核酸または組換え核酸、および該組換え核酸を含むベクター（例えば、組換えベクター）に関する。本発明はまた、本発明の組換え核酸またはベクターを含む宿主細胞（例えば、組換え宿主細胞、単離した宿主細胞）にも関する。本発明はまた、本発明の宿主細胞を前記核酸またはベクターの発現に適切な条件下で維持し、それによってリガンドを産生するステップを含む、リガンドを産生する方法にも関する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、前記リガンドを単離するステップを含む。

【０１００】

本発明はまた、治療または診断で使用するための本発明のリガンド、ならびに本明細書に記載した疾患（例えば癌）を治療し、予防し、または抑制する薬物を製造するための、本発明のリガンドの使用にも関する。

【０１０１】

本発明はまた、活性成分として本発明のリガンドを含む、本明細書に記載した疾患（例えば、癌）を治療し、予防し、または抑制する医薬組成物にも関する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本発明は、癌、あるいはＥＧＦＲおよび／またはＶＥＧＦを過剰発現する癌細胞の治療に使用するためのリガンドに関する。

【０１０３】

他の実施形態では、本発明は、細胞を死滅させる（例えば、正常細胞に優先して癌細胞を選択的に死滅させる）薬物を製造するためのリガンドの使用に関する。

【０１０４】

他の実施形態では、本発明は、ＥＧＦＲおよび／またはＶＥＧＦを過剰発現する癌細胞を治療する薬物を製造するためのリガンドの使用に関する。

【０１０５】

本発明はまた、それを必要とする対象に、本発明のリガンドを治療有効量投与するステップを含む治療法にも関する。一実施形態では、本発明は、それを必要とする対象に、本発明のリガンドを治療有効量投与するステップを含む癌の治療法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、対象に（例えば低用量の）化学療法剤を投与するステップを含む。

【０１０６】

他の実施形態では、癌の治療法は、それを必要とする対象に、本発明のリガンドと抗新生物組成物とを治療有効量投与するステップを含み、その際、前記抗新生物組成物は少なくとも一種の化学療法剤を含む。化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体および関連阻害薬、ビンカアルカロイド、エピポドピイルロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害薬、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質機能抑制剤、副腎皮質ステロイド（adrenocorticosteroides）、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン剤、およびゴナドトロピン放出ホルモン類似体からなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、シスプラチン、ジカルバジン（dicarbazine）、ダクチノマイシン、メクロレタミン、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カペシタビン、カルムスチン、ロ

ムスチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ビンビアスチン（vinbiastine）、ビンクリスチン、ブレオマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキセタキス（doxetaxe）、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリビン、ダカルバジン、フロックスウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、インターフェロンα、イリノテカン、ロイプロリド、ロイコボリン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、オキサリプラチン、プリカマイシン、ミトタン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルビン、クロランブシル、タキソール、追加の増殖因子受容体アンタゴニスト、および前記薬剤のいずれかの組合せからなる群から選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本方法は、膀胱癌、卵巣癌、直腸結腸癌（直腸結腸カルシノーマ）、乳癌、肺癌（非小細胞肺癌）、胃癌、膵癌、前立腺癌、頭頸部癌、腎臓癌、および胆嚢癌からなる群から選択される癌の治療法である。

【０１０８】

本発明はまた、対象に抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を施す方法であって、前記対象に、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを治療有効量投与することによって、抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を同時に施すステップを含む方法にも関する。

【０１０９】

本発明はまた、本発明のリガンドおよび生理学的もしくは薬剤的に許容される担体を含む組成物（例えば、医薬組成物）にも関する。いくつかの実施形態では、本組成物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下腔内、関節内皮下投与、肺、鼻腔内、膣、または直腸投与用のビヒクルを含む。

【０１１０】

本発明はまた、本発明組成物（例えば医薬組成物）または本発明のリガンドを含む薬物送達器具にも関する。一実施形態では、薬物送達器具は、対象に抗ＶＥＧＦ治療と抗ＥＧＦＲ治療を同時に施すためのものであり、その器具はＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを含む。いくつかの実施形態では、薬物器具は、複数回分の治療上有効なリガンド用量を含む。

【０１１１】

他の実施形態では、薬物送達器具は、非経口送達器具、静脈内送達器具、筋肉内送達器具、腹腔内送達器具、経皮送達器具、肺送達器具、動脈内送達器具、くも膜下腔内送達器具、関節内送達器具、皮下送達器具、鼻腔内送達器具、膣送達器具、直腸送達器具、注射器、経皮送達器具、カプセル、錠剤、噴霧器(nebulizer)、吸入器、噴霧器(atomizer)、エアロゾル化器、噴霧器(mister)、乾燥末吸入器、計量式用量吸入器、計量式用量散布器、計量式用量噴霧器(metered dose mister)、計量式用量噴霧器(metered dose atomizer)、カテーテルからなる群から選択される。

【０１１２】

本発明はまた、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）と上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するリガンドであって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む少なくとも一個のタンパク質部分と、抗体のＦｃ領域とを含むリガンドにも関する。そのようなリガンドは、単一ポリペプチドからなりうる。他の実施形態では、Ｆｃ領域を含む２個のリガンドは、例えば（例えばヒンジ領域の）ジスルフィド結合を通じ、相互に結合して二量体を形成する。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分と、抗体のＦｃ領域とを含む

ことができる。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するタンパク質部分は、抗体のＦｃ領域に融合している。

【０１１４】

他の実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位と、抗体のＦｃ領域とを含むタンパク質部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するタンパク質部分は、抗体のＦｃ領域に融合している。例えば、本リガンドは、ＥＧＦＲおよび抗体のＦｃ領域に対して結合特異性を有する、複数の結合部位を含む２個のタンパク質部分を含むことができる。

【０１１５】

加えて、または他の実施形態では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメインと、必要に応じてリンカーとを含む。そのような実施形態では、リンカーを通じて、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメインと、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインと結合することができる。適切なリンカーには、配列番号７０６、配列番号７０７、配列番号７０８、配列番号７０９、配列番号７１０、配列番号７１１、配列番号７１２、配列番号７１３、配列番号７１４、配列番号７２３および配列番号７２４が含まれる。所望の場合には、本リガンドに抗体のＦｃ領域を含めてもよい。本リガンドが、さらに抗体のＦｃ領域を含む場合、リンカーは、免疫グロブリン可変ドメインとＦｃ領域とを結合させることができる。他の実施形態では、例えば、Ｆｃ領域を含む２個のリガンドを（例えばヒンジ領域の）ジスルフィド結合を通じ相互に結合させて、二量体を形成する。

【０１１６】

加えて、または他の実施形態では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメインに直接融合している、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメインを含む。

【０１１７】

本リガンドが、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメインと、必要に応じて一個または複数のリンカーとを含む実施形態では、単一可変ドメインは、独立して、軽鎖可変ドメインまたは重鎖可変ドメインであってよい。例えば、本リガンドは、ａ）　重鎖可変領域である、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、および軽鎖可変領域である、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイン；ｂ）　軽鎖可変ドメインである、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、および重鎖可変ドメインである、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、ｃ）　重鎖可変ドメインである、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、および重鎖可変ドメインである、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、またはｄ）　軽鎖可変ドメインである、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する単一可変ドメイン、および軽鎖可変ドメインである、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する単一可変ドメインを含むことができる。特定の実施形態では、重鎖可変領域は$V_H$または$V_{HH}$である。別の実施形態では、$V_H$はヒト$V_H$である。他の実施形態では、軽鎖可変領域は$V_K$である。

【０１１８】

本発明の別の態様では、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインとを含み、その際、該ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ジスルフィド結合を通じて、該ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインに結合する。あるいは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する少なくとも一個の免疫

グロブリン単一可変ドメインとを含むことができ、その際、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインに直接融合している（すなわち、２個のｄＡｂを含む単一ポリペプチド）。

【０１１９】

他の特定の実施形態では、本リガンドは、ｄＡｂと抗血清アルブミンｄＡｂ（ＤＯＭ７ｄＡｂ）との融合体である。例えば、本リガンドは、アミノ末端からカルボキシ末端にかけて、ＤＯＭ１５－１０－ＤＯＭ１６－３９－抗血清アルブミンｄＡｂ、ＤＯＭ１６－３９－ＤＯＭ１５－１０－抗血清アルブミンｄＡｂ、ＤＯＭ１５－２６－５０１－ＤＯＭ１６－３９－抗血清アルブミンｄＡｂ、またはＤＯＭ１６－３９－ＤＯＭ１５－２６－５０１－抗血清アルブミンｄＡｂという構造を有しうる。別の実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むリガンドは、ＥＧＦＲとの結合において、セツキシマブおよび／またはパニツムマブと競合することができ、抗血清アルブミンｄＡｂに融合している。加えて、または他の実施形態では、本リガンドは、抗血清アルブミンｄＡｂに融合している２個、またはそれ以上のｄＡｂ（例えば、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂ）を含むことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【０１２０】

本明細書では、明白かつ簡潔な明細書を記載できるような方式で実施形態を記載したが、本発明から逸脱することなく、実施形態を様々に組み合わせ、または分離させてよいことは、意図するものであり、理解されるものとする。

【０１２１】

本明細書中において、「リガンド」という用語は、所望の内在性標的化合物に対して結合特異性を有する結合部位を含む、少なくとも一個のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質部分を含む化合物をさす。好ましくは、本発明によるリガンドは、異なる結合特異性を有する免疫グロブリン可変ドメインを含むが、同じ特異性を有する可変ドメイン対は含まない。好ましくは、細胞表面標的に対して結合特異性を有する結合部位を含む各ドメインは、所望の細胞表面標的（例えば、受容体タンパク質などの膜タンパク質）に対して結合特異性を有する、免疫グロブリン単一可変ドメイン［例えば、免疫グロブリン単一重鎖可変ドメイン（例えば$V_H$、$V_{HH}$）免疫グロブリン単一軽鎖可変ドメイン（例えば$V_L$）］である。細胞表面標的に対して結合特異性を有する結合部位を含む各ポリペプチドドメインはまた、結合ドメインが、その細胞表面標的に対して結合特異性を有するような適切な型式で、所望の細胞表面標的に対して結合特異性を有する、抗体または抗体フラグメント（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）の、一個または複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むこともできる。例えば、適切なタンパク質の足場または骨格、例えば、アフィボディ、ＳｐＡ足場、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、またはＥＧＦドメインに、ＣＤＲをグラフト化することができる。さらに、本リガンドは、本明細書に記載したように二価（ヘテロ二価）または多価（ヘテロ多価）であってよい。第１および第２ドメインは、同じ特異性を共有するドメインを持たない。すなわち、「リガンド」は、それぞれのｄＡｂが異なる細胞表面標的と結合する、２個のｄＡｂを含むポリペプチドを含む。リガンドはまた、本明細書に記載したように、適切な型式、例えば、抗体型式（例えば、ＩｇＧ様型式、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$）で、あるいは適切なタンパク質の足場または骨格、例えば、アフィボディ、ＳｐＡ足場、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、ＥＧＦドメイン、アビメルおよび多重特異性リガンドで、異なる細胞表面標的（またはｄＡｂのＣＤＲ）に結合する、少なくとも２個のｄＡｂを含むポリペプチドも含む。細胞表面標的（すなわち、第１または第２細胞表面標的）に対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインはまた、所望の標的との結合部位を含むタンパク質ドメインであってよく、例えば、タンパク質ドメインは、アフィボディ、ＳｐＡドメイン、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、アビメルから選択される（参照、例えば、米国特許出願公開第２００５／００５３９７３号、同第２００５／００８９９３２号、同第２００５

／０１６４３０１号）。必要に応じて「リガンド」は、さらに、一個または複数の追加の部分を含むことができ、それらの部分は、それぞれ独立してペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質部分、あるいは非ペプチド部分（例えば、ポリアルキレングリコール、脂質、炭水化物）であってよい。例えば、本リガンドに、さらに、本明細書に記載したような半減期伸張部分を含めることができる（例えば、ポリアルキレングリコール部分、アルブミンを含む部分、アルブミンフラグメント、またはアルブミン変異体、トランスフェリンを含む部分、トランスフェリンフラグメント、またはトランスフェリン変異体、アルブミンに結合する部分、新生仔Ｆｃ受容体に結合する部分）。

【０１２２】

本明細書中において、「標的」という語句は、結合部位を有するポリペプチドドメインが結合できる生物学的分子（例えば、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、脂質、炭水化物）をさす。標的は、例えば、細胞内標的（例えば、細胞内タンパク質標的）または細胞表面標的（例えば、膜タンパク質、受容体タンパク質）であってよい。標的は、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲが好ましい。

【０１２３】

「免疫グロブリン単一可変ドメイン」という語句は、抗体可変領域（$V_H$、$V_{HH}$、$V_L$）をさし、この領域は、他のＶドメインと独立して、標的、抗原、またはエピトープに特異的に結合する。しかし、その用語を本明細書で使用する場合、免疫グロブリン単一可変ドメインは、他の可変領域または可変ドメインを伴う型式（例えば、ヘテロ－多量体）で存在してもよく、その場合、他方の領域またはドメインは、単一免疫グロブリン可変ドメインによる抗原結合には必要とされない（すなわち、免疫グロブリン単一可変ドメインは、追加の可変ドメインとは独立して抗原に結合する）。各「免疫グロブリン単一可変ドメイン」は、単離された抗体単一可変ドメインポリペプチドだけでなく、抗体単一可変ドメインポリペプチド配列の一個または複数の単量体を含む、大型のポリペプチドも包含する。「ドメイン抗体」すなわち「ｄＡｂ」は、その用語を本明細書中において、「免疫グロブリン単一可変ドメイン」ポリペプチドと同じである。本明細書で使用する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドは、哺乳動物、好ましくはヒトの免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドをさすが、げっ歯類（例えば、国際公開公報第００／２９００４号に開示されるもの、その内容全体を参照により本明細書に組み込む）またはラクダ科の$V_{HH}$ ｄＡｂも含む。本明細書中において、ラクダ科ｄＡｂは、ラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダ、およびグアナコを含む種に由来し、重鎖抗体を含むが自然状態で軽鎖（$V_{HH}$）を持たない、免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドである。同様のｄＡｂは、テンジクザメなど、他の種の一本鎖抗体から得ることができる。好ましいリガンドは、少なくとも２個の異なる免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド、または少なくとも２個の異なるｄＡｂを含む。

【０１２４】

「ヒト」免疫グロブリン単一可変ドメイン（例えば、ｄＡｂ、$V_H$、$V_L$、$V_\kappa$、$V_\lambda$）は、ヒト起源抗体から、またはヒト抗体可変領域遺伝子を使用し調製したライブラリーから得ることができる。例えば、本明細書に記載したように、ヒト免疫グロブリン単一可変ドメインは、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードするフレームワーク領域、またはヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードするアミノ酸配列と比べて、アミノ酸が５個までで異なるフレームワーク領域を一個または複数含む。好ましくは、ＦＷ１、ＦＷ２、ＦＷ３、およびＦＷ４のアミノ酸配列は、それぞれ、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードし、あるいはヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列に比べて、合計１０個までででアミノ酸が異なる。

【０１２５】

本明細書中において、「血管内皮増殖因子」（ＶＥＧＦ）は、天然のまたは内在性の哺乳動物ＶＥＧＦ－Ａタンパク質、ならびに天然のまたは内在性の対応する哺乳動物ＶＥＧＦ－Ａタンパク質のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有するタンパク質をさす［例えば

、組換えタンパク質、合成タンパク質（すなわち、有機合成化学法を使用し生成したもの）］。従って、本明細書で定義するように、その用語には、成熟ＶＥＧＦ－Ａタンパク質、ＶＥＧＦ－Ａの多形もしくは対立形質変異体、および他のアイソフォーム（例えば、選択的スプライシング法または他の細胞過程によって産生）、ならびに前記のものの修飾形態もしくは未修飾形態（例えば、脂質付加、グリコシル化）が含まれる。ヒト（ホモサピエンス）のＶＥＧＦ－ＡをコードするＲＮＡを選択的にスプライシングすると、タンパク質配列のアミノ酸数が異なる、数個のヒトＶＥＧＦ－Ａのアイソフォームが得られる。例えば、ヒトではＶＥＧＦ－１２１、ＶＥＧＦ－１６５、ＶＥＧＦ－１８９およびＶＥＧＦ－２０６と称するアイソフォームが産生されている。（参照、例えば、Ferrara, N., Endocrine Reviews, 25(4):581-611 (2004)）。これらのアイソフォームおよび他の天然のアイソフォームは、明らかに「ＶＥＧＦ」という用語に包含される。天然のまたは内在性のＶＥＧＦ－Ａには、野生型タンパク質、例えば、成熟ＶＥＧＦ－Ａ、多形もしくは対立形質変異体、および哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト霊長類）で自然に発生する他のアイソフォームが含まれる。そのようなタンパク質は、例えば、自然にＶＥＧＦ－Ａを産生する供給源から回収し、または単離することができる。これらのタンパク質、ならびに天然のまたは内在性の対応するＶＥＧＦと同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、その対応する哺乳動物の名称によって呼ばれる。例えば、対応する哺乳動物がヒトの場合、そのタンパク質はヒトＶＥＧＦと表す。

【０１２６】

ＶＥＧＦと、ＶＥＧＦＲ１またはＶＥＧＦＲ２との結合を阻害するリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載したＶＥＧＦＲ１結合アッセイまたはＶＥＧＦＲ２アッセイで、約１ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約１μＭ、約１０μＭ、または約１００μＭの濃度で本リガンドをアッセイした場合、結合を少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％阻害する。ＶＥＧＦと、ＶＥＧＦＲ１またはＶＥＧＦＲ２との結合を阻害するリガンドは、または別法として、ＶＥＧＦＲ１結合アッセイまたはＶＥＧＦＲ２アッセイで、ＩＣ５０が約１μＭ以下、約５００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約７５ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、または約１ｎＭ以下で結合を阻害することができる。

【０１２７】

ＶＥＧＦ活性を阻害するリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載したＶＥＧＦバイオアッセイで、生存を少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％阻害する。

【０１２８】

ＶＥＧＦと、ＶＥＧＦＲ１またはＶＥＧＦＲ２との結合を実質的に阻害しないリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載したＶＥＧＦＲ１結合アッセイまたはＶＥＧＦＲ２アッセイで結合を著しくは阻害しない。例えば、そのようなリガンドは、本明細書に記載したＶＥＧＦＲ１結合アッセイまたはＶＥＧＦＲ２アッセイで、ＶＥＧＦの結合をＩＣ５０約１ｍＭ以上で阻害し、または結合をわずか約２０％、わずか約１５％、わずか約１０％、またはわずか約５％で阻害するかもしれない。

【０１２９】

本明細書中において、「上皮成長因子受容体」（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ１、ＨＥＲ１）は、天然のまたは内在性の哺乳動物ＥＧＦＲタンパク質、ならびに天然のまたは内在性の対応する哺乳動物ＥＧＦＲタンパク質のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有するタンパク質をさす［例えば、組換えタンパク質、合成タンパク質（すなわち、有機合成化学法を使用し生成したもの）］。従って、本明細書で定義するように、その用語には、成熟ＥＧＦＲタンパク質、ＥＧＦＲの多形もしくは対立形質変異体、および他のアイソフォーム（例えば、選択的スプライシングまたは他の細胞過程によって産生）、ならびに前記のものの

修飾形態もしくは未修飾形態（例えば、脂質付加、グリコシル化）が含まれる。天然のまたは内在性のＥＧＦＲには、野生型タンパク質、例えば、成熟ＥＧＦＲ、多形もしくは対立形質変異体、および哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト霊長類）で自然に発生する他のアイソフォームが含まれる。そのようなタンパク質は、例えば、自然にＥＧＦＲを産生する供給源から回収し、または単離することができる。これらのタンパク質、ならびに天然のまたは内在性の対応するＥＧＦＲと同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、その対応する哺乳動物の名称によって呼ばれる。例えば、対応する哺乳動物がヒトの場合、そのタンパク質はヒトＥＧＦＲと表す。

【０１３０】

ＥＧＦおよび／またはＴＧＦαと、ＥＧＦＲとの結合を阻害するリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載したＥＧＦＲ結合アッセイまたはＥＧＦＲキナーゼアッセイで、結合をＩＣ５０約１μＭ以下、約５００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約７５ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、または約１ｎＭ以下で阻害する。

【０１３１】

ＥＧＦＲ活性を阻害するリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載したＥＧＦＲキナーゼアッセイで、ＥＧＦＲのキナーゼ活性をＩＣ５０約１μＭ以下、約５００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約７５ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、または約１ｎＭ以下で阻害する。

【０１３２】

ＥＧＦまたはＴＧＦαと、ＥＧＦＲとの結合を実質的に阻害しないリガンド（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン）は、本明細書に記載した受容体結合アッセイまたはキナーゼアッセイで、ＥＧＦおよび／またはＴＧＦαと、ＥＧＦＲとの結合を著しくは阻害しない。例えば、そのようなリガンドは、本明細書に記載した受容体結合アッセイまたはキナーゼアッセイで、ＥＧＦまたはＴＧＦαと、ＥＧＦＲとの結合をＩＣ５０約１ｍＭ以上で阻害するかもしれない。

【０１３３】

「親和性」および「結合力」は、結合相互作用の強度を説明する業界用語である。本発明のリガンドに関して、結合力は、細胞上の標的（例えば、第１細胞表面標的および第２細胞表面標的）とリガンドとの結合の全体強度をさす。結合力は、個々の標的に対する個々の親和性の合計を超える。

【０１３４】

本明細書中において、「毒素部分（toxin moiety）」は、毒素を含む部分をさす。毒素は、細胞生理に有害な作用を及ぼし、またはこれを変化させる（例えば、細胞壊死、アポトーシスを引き起こし、または細胞分裂を阻害する）薬剤である。

【０１３５】

本明細書で使用する「用量」という用語は、全てを一回（単位用量）または所定の時間を空けて、２回またはそれ以上の投与回数で、対象に投与するリガンドの量をさす。例えば、用量は、一日（２４時間）（一日量）、２日、１週間、２週間、３週間、または一ヵ月またはそれ以上にわたって（例えば、１回投与または２回またはそれ以上の投与回数によって）対象に投与する、リガンド（例えば、ＶＥＧＦと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲと結合する免疫グロブリン単一可変ドメインとを含むリガンド）の量をさしうる。用量相互間の間隔は、任意の所望の時間量であってよい。

【０１３６】

本明細書中において、「相補的」は、２個の免疫グロブリンドメインが、同族の対または基を形成する構造ファミリーに属し、あるいはそのようなファミリーに由来し、この特徴を保持する場合をさす。例えば、抗体のＶＨドメインおよびＶＬドメインは相補的である。２個のＶＨドメインは相補的ではなく、２個のＶＬドメインも相補的ではない。相補的ドメインは、免疫グロブリンスーパーファミリーの他のメンバー、例えば、Ｔ細胞受容体のＶαおよびＶβ（またはγおよびδ）ドメインにも見出しうる。人工的なドメイン、

例えば、エピトープに結合するように設計していなければ、エピトープに結合しないタンパク質の足場をベースとするドメインは非相補的である。同様に、（例えば）免疫グロブリンドメインおよびフィブロネクチンドメインをベースとする２個のドメインも相補的ではない。

【０１３７】

本明細書中において、「免疫グロブリン」は、抗体分子に特徴的な免疫グロブリンホールドを保持し、２つのβシートと、通常保存されているジスルフィド結合とを含むポリペプチドファミリーをさす。免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーは、インビボでの細胞および非細胞相互作用の多くの態様に関与し、それらには、免疫系（例えば、抗体、Ｔ細胞受容体分子など）での多岐にわたる役割、細胞接着（例えば、ＩＣＡＭ分子）、および細胞内シグナル伝達（例えば、ＰＤＧＦ受容体などの受容体分子）への関与が含まれる。本発明は、結合ドメインを有する全ての免疫グロブリンスーパーファミリー分子に適用することができる。好ましくは、本発明は抗体に関する。

【０１３８】

本明細書中において、「ドメイン」は、タンパク質の残りの部分とは独立した、三次構造を保持する折り畳まれたタンパク質構造をさす。一般的に、ドメインが、タンパク質の別個の機能的特性を担い、多くの場合、そのタンパク質残部および／またはそのドメイン残部の機能を喪失することなく、付加し、除去し、または他のタンパク質に移すことができる。単一抗体可変ドメインは、抗体可変ドメインに特徴的な配列を含む、折り畳まれたポリペプチドドメインを意味する。従って、それには、完全抗体可変ドメイン、あるいは修飾した可変ドメイン、例えば、一個または複数のループが、抗体可変ドメインに特徴的ではない配列に置換されている修飾した可変ドメイン、またはトランケートされている、またはＮ末端もしくはＣ末端伸長を含む抗体可変ドメイン、同様に全長ドメインの少なくとも部分的な結合活性および特異性を保持する、可変ドメインの折り畳まれたフラグメントが含まれる。このようにして、各リガンドは、少なくとも２個の異なるドメインを含む。

【０１３９】

「レパートリー」　多様な変異体コレクション、例えば、一次配列が異なるポリペプチド変異体。本発明で使用するライブラリーは、少なくとも１０００メンバーを含むポリペプチドのレパートリーを包含する。

【０１４０】

「ライブラリー」　ライブラリーという用語は、異質のポリペプチドまたは核酸混合物をさす。ライブラリーは、それぞれが単一のポリペプチドもしくは核酸配列を有するメンバーから構成される。この点で、ライブラリーはレパートリーと同義である。ライブラリー中に存在する多様性は、ライブラリーメンバー間の配列差異による。ライブラリーは、ポリペプチドまたは核酸の単純な混合物の形を取り、あるいは核酸ライブラリーで形質転換した生物または細胞、例えば、細菌、ウイルス、動物、または植物細胞などの形を取りうる。好ましくは、各個体生物または細胞は、唯一のまたは限定された数のライブラリーメンバーを含む。有利には、核酸がコードするポリペプチドが発現されるように、発現ベクター中に核酸を組み込む。従って、好ましい態様では、ライブラリーは宿主生物の集団の形を取ってよく、各生物は一個または複数の発現ベクターのコピーを含み、そのベクターは、発現して対応するポリペプチドメンバーを産生できる核酸形で、ライブラリーの一メンバーを含む。従って、宿主生物の集団は、遺伝子的に多様なポリペプチド変異体の大型レパートリーをコードできる可能性を有している。

【０１４１】

本明細書中において、抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、もしくはＩｇＥ、またはフラグメント（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ、ｓｃＦｖ、閉鎖高次構造多重特異性抗体、ジスルフィド結合ｓｃＦｖ、ディアボディ）をさし、自然に抗体を産生する任意の種から得たか、または組換えＤＮＡ技術によって作出したかどうか、血清、Ｂ細胞、ハイブリドーマ、トランスフェクトマ（transfectomas）、

酵母、または細菌から単離したかどうかに関わらない。

【０１４２】

本明細書中において、「抗原」は、本発明による結合ドメインが結合する分子である。典型的には、抗原には抗体リガンドが結合し、インビボで抗体応答を上昇させることができる。それは、ポリペプチド、タンパク質、核酸、または他の分子でありうる。一般的に、本発明による二重特異性リガンドは、２個の特定の標的（例えば抗原）に対する標的特異性について選択される。従来の抗体およびそのフラグメントの場合には、可変ループ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３およびＨ１、Ｈ２、Ｈ３）によって定義される抗体結合部位が、抗原と結合することができる。

【０１４３】

「エピトープ」は、従来的には免疫グロブリンＶＨ／ＶＬ対が結合する構造単位である。エピトープは、抗体の最小結合部位を定義し、従って抗体の特異性の標的を示す。単一ドメイン抗体の場合には、エピトープは、単離の際に可変ドメインが結合する構造単位を表す。

【０１４４】

「ユニバーサルフレームワーク」は、Kabatが定義（「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、米国保健社会福祉省）したように、配列に保存されている抗体領域に対応する単一抗体フレームワーク配列、あるいはChothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196:910-917によって定義される、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリンレパートリーまたは構造に対応する単一抗体フレームワーク配列をさす。本発明は、単一フレームワーク、またはそのようなフレームワークのセットの使用を提供し、その使用によって超可変領域単独での変異にもかかわらず、実質的にどんな結合特異性の誘導も可能になることが判明している。

【０１４５】

「半減期」という語句は、例えば、リガンドの分解、および／または自然のメカニズムによる二重特異性リガンドのクリアランスもしくは隔離現象により、リガンドの血清濃度がインビボで５０％減少するのにかかる時間をさす。本発明のリガンドは、インビボで安定化しており、分解および／またはクリアランスまたは隔離現象に抵抗する分子と結合することによって、それらの半減期は長くなっている。典型的には、そのような分子は、インビボでそれ自体の半減期が長い、天然のタンパク質である。半減期が長い分子に特異的ではない類似するリガンドよりも、リガンドの機能的活性がインビボで長時間持続すると、そのリガンドの半減期は増長される。従って、ＨＳＡに特異的なリガンドと２個の標的分子と、ＨＳＡに対する特異性が存在せず、すなわちＨＳＡには結合しないが別の分子には結合する同じリガンドとが比較される。例えば、それは細胞の第３標的に結合しうる。典型的には、半減期は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、またはそれ以上増長される。２×、３×、４×、５×、１０×、２０×、３０×、４０×、５０×、またはそれ以上の範囲で半減期の増長が可能である。あるいは、またはさらに、３０×、４０×、５０×、６０×、７０×、８０×、９０×、１００×、１５０×までの範囲の半減期の増長も可能である。

【０１４６】

本明細書中において、「競合する」という用語は、第２標的がその同族標的結合ドメインに結合した場合、第１標的とその同族標的結合ドメインとの結合が阻害されることを意味する。例えば、例として結合ドメインを物理的に阻止し、または標的に対するその親和性または結合力が減少するように、結合ドメインの構造または環境を変化させることによって、結合を立体的に阻害しうる。競合結合アッセイ（例えば、競合的ＥＬＩＳＡアッセイまたは他の適切な結合アッセイ）で、タンパク質部分が、別の薬剤と標的（例えば、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦ、血清アルブミン）との結合を阻害する場合、タンパク質部分は、その標的との結合において、その別の薬剤と競合する。例えば、タンパク質部分は、競合結合アッセイで、標的（例えば、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦ、血清アルブミン）に結合する別の薬剤の結合を少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約

５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％を阻害することができる。

【０１４７】

本明細書中において、「低ストリンジェンシー」、「中ストリンジェンシー」、「高ストリンジェンシー」、または「極高ストリンジェンシー条件」という用語は、核酸ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件について記載している。ハイブリダイゼーション反応を実施する指針は、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができ、その全体を参照により本明細書に組み込む。水系および非水系法については、その文献に記載されており、どちらも使用することができる。本明細書に述べる具体的ハイブリダイゼーション条件は以下の通りである：（１）約４５℃の６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）での低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて少なくとも５０℃の０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳによる２回の洗浄（低ストリンジェンシー条件では、洗浄温度を５５Ｃに高めることもできる）、（２）約４５℃の６×ＳＳＣでの中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて６０℃の０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳによる一回または複数の洗浄；（３）約４５℃の６×ＳＳＣでの高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて６５℃の０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳによる一回または複数の洗浄、好ましくは（４）極高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、６５℃の０．５Ｍリン酸ナトリウム、７％ＳＤＳと、続いて６５℃の０．２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳによる一回または複数の洗浄である。極高ストリンジェンシー条件（４）が好適な条件であり、特に明記しない限り使用すべき条件である。

【０１４８】

本明細書に開示した配列に、類似しまたは相同する（例えば、少なくとも約７０％の配列相同性）配列も本発明の一部である。いくつかの実施形態では、アミノ酸レベルでの配列相同性は、約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上でありうる。核酸レベルでは、その配列相同性は約７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上でありうる。あるいは、核酸セグメントが、その鎖の相補鎖に、選択的ハイブリダイゼーション条件（例えば、極高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件）下でハイブリダイズした場合、実質的同一性が存在する。核酸は、細胞全体、細胞ライセート、または部分的に精製された形態、または実質上純粋な形態で存在しうる。

【０１４９】

２配列間の「相同性」または「配列相同性」または「類似性」（本明細書ではこれらの用語を互換的に使用する）の計算は、以下のように実施される。最適な比較を目的としてそれらの配列を整列させる（例えば、最適に整列させるために、第１および第２アミノ酸または核酸配列の片方または両方にギャップを入れてもよく、そして比較を目的として非相同配列を無視することもできる）。好ましい実施形態では、比較を目的として整列させる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％であり、さらにより好ましくは少なくとも６０％であり、さらにより好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、または１００％である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置の、アミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第１配列の位置が、第２配列の対応する位置のものと同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有されている場合、その分子はその位置で同一である（本明細書中において、アミノ酸または核酸「相同性」は、アミノ酸または核酸「同一性」に等しい）。２配列間の％同一性は、それらの配列が共有する同一位置数の関数であり、２配列を最適に整列させるために導入する必要があるギャップ数および各ギャップ長を考慮する。

【０１５０】

本明細書で定義するように、アミノ酸およびヌクレオチド配列の整列、および相同性、

類似性もしくは同一性は、アルゴリズムBLAST 2 Sequencesを使用し、デフォルトパラメーターを用いて調製し定量することが好ましい（Tatusova, T. A.ら, FEMS Microbiol Lett, 174:187-188 (1999)）。あるいは、配列整列には、パラメーターをデフォルト値に設定してBLASTアルゴリズム（バージョン２．０）を使用する。BLAST（Basic Local Alignment Search Tool）は、blastp、blastn、blastx、tblastn、およびtblastxというプログラムによって使用される発見的探索アルゴリズムであり、これらのプログラムは、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(6):2264-8の統計的方法を使用する知見に重要性を置いている。

【０１５１】

特に明記しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、一般に（例えば、細胞培養、分子遺伝学、核酸化学、ハイブリダイゼーション技術、および生化学で）当業者に理解されている意味と同じ意味を有する。分子的、遺伝子的、および生化学的方法［一般的に、Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. およびAusubelら, Short Protocols in Molecular Biology (1999)第４版, John Wiley & Sons, Inc.を参照されたい。それらを参照により本明細書に組み込む］および化学的方法については標準的技術が使用される。

【０１５２】

本発明は、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＶＥＧＦ）、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＥＧＦＲ）、およびＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンド（例えば、ヒトＶＥＧＦとヒトＥＧＦＲ）に関する。例えば、本リガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインを含み、またはＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインとを含むことができる。

【０１５３】

本発明のリガンドによって、いくつかの利点が提供される。例えば、本明細書に記載したように、本リガンドは、所望のインビボ血清半減期を有するように調整することができる。従って、本リガンドは、癌の治療に使用される細胞毒素など、治療剤の一般的毒性を制御し、低減し、または排出するために使用することができる。さらに、ｄＡｂは、従来の抗体よりはるかに小さく、従来の抗体よりも高い組織浸透性を得るために、これを投与することもできる。従って、ｄＡｂ、およびｄＡｂを含むリガンドは、癌を治療するために、例えば、固形腫瘍を標的とすることによって投与した場合、従来の抗体に勝る利点を提供する。さらに、多くの癌はＥＧＦＲを過剰発現し、ＥＧＦＲおよびＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドは、腫瘍または癌細胞環境に対してＶＥＧＦ阻害活性を標的として投与することができる。この手法は、直接腫瘍または癌の部位に、２つの有益な活性、すなわち、ＥＧＦＲに結合し、リガンド（例えば、ＥＧＦ、ＴＧＦα）とその受容体の結合を阻害することによる直接抗癌活性、ならびに腫瘍形成および発生を支える血管新生の阻害を提供する。従って、単一治療剤を使用する優れた治療を提供するために、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを癌（例えば、ＥＧＦＲを発現する癌）患者に投与することができる。

【０１５４】

さらに、ＥＧＦＲによって伝達されるシグナルは、ＶＥＧＦなどの血管新生因子の産生につながりうる。ＥＧＦＲを発現しまたは過剰発現する（例えば腫瘍中の）癌細胞は、局所的に作用して腫瘍脈管構造の形成を誘発するＶＥＧＦを高レベルで産生しうる。従って、ＥＧＦＲを過剰発現する細胞に、リガンドのＶＥＧＦ阻害活性を送達することを目的として、ＶＥＧＦおよびＥＧＦＲに対して結合特異性を有する本発明のリガンドを対象に投与することができる。従って、ＶＥＧＦが産生されている部位特異的に（例えば、ＥＧＦＲを過剰発現する細胞に）抗血管新生治療を送達することができる。

【０１５５】
いくつかの実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有し、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する（少なくとも一個の）免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。他の実施形態では、本リガンドは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する（少なくとも一個の）免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。ある実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有し、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する（少なくとも一個の）免疫グロブリン単一可変ドメインと、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する（少なくとも一個の）免疫グロブリン単一可変ドメインとを含む。

【０１５６】
本発明のリガンドは、本明細書に記載したように型式化することができ、例えば、本発明のリガンドは、インビボ血清半減期に合わせて型式化することができる。必要に応じて、本リガンドには、さらに、本明細書に記載した毒素または毒素部分を含めることができる。いくつかの実施形態では、本リガンドは、遊離基発生剤（例えば、セレン含有毒素）などの表面活性毒素または放射性核種を含む。他の実施形態では、毒素または毒素部分は、細胞内標的に対して結合特異性を有する結合部位を含む、ポリペプチドドメイン（例えばｄＡｂ）である。特定の実施形態では、本リガンドは、ＶＥＧＦとＥＧＦＲ（例えば、ヒトＶＥＧＦとヒトＥＧＦＲ）に対して結合特異性を有するＩｇＧ様型式である。

【０１５７】
リガンドの型式

本発明のリガンドは、本明細書に記載したように、単一特異性、二重特異性、または多重特異性リガンドとして型式化することができる。リガンドの型式化に関しては、国際公開公報第０３／００２６０９号も参照されたい。その教示全体を参照により本明細書に組み込む。そのような二重特異性リガンドは、異なる結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。そのような二重特異性リガンドは、重鎖および軽鎖ドメインの組合せを含むことができる。例えば、二重特異性リガンドには、$V_H$ドメインと$V_L$ドメインを含めてよく、両ドメインは（例えば、$Gly_4Ser$など、適切なリンカーを使用して）ｓｃＦｖの形で互いに連結することも、あるいは二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント）に型式化することもできる。二重特異性リガンドは、抗原またはエピトープに協同的に結合する従来の２本鎖抗体抗原結合部位を形成する、相補的$V_H$／$V_L$対を含まない。その代わり、本二重型式リガンドは、それらのＶドメインが、異なる結合特異性を有する$V_H$／$V_L$相補対を含む。

【０１５８】
さらに、所望の場合には、二重特異性リガンドに、一個または複数の$C_H$または$C_L$ドメインを含めてよい。所望の場合には、ヒンジ領域も含めてよい。ドメインのそのような組合せは、例えば、ＩｇＧまたはＩｇＭなどの天然抗体、またはそのフラグメント、例えば、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、またはＦ（ａｂ’）$_2$分子を模倣しうる。他の構造、例えば、$V_H$、$V_L$、$C_H1$、および$C_L$ドメインを含む、ＩｇＧ分子の単一アームも想定される。好ましくは、本発明の二重特異性リガンドは、２個の可変ドメインしか含まないが、同じタンパク質に、いくつかのそのようなリガンドを一緒に組み込むことができ、例えば、ＩｇＧ、または多量体免疫グロブリン、例えばＩｇＭに、２個のそのようなリガンドを組み込むことができる。あるいは、別の実施形態では、複数の二重特異性リガンドを組み合わせて多量体を作出する。例えば、異なる２個の二重特異性リガンドを組み合わせて、四重特異的分子を作出する。本発明の方法に従って産生した二重特異性リガンドの軽鎖および重鎖可変領域は、同じポリペプチド鎖にあってもよく、または別法として、異なるポリペプチド鎖にあってもよいことは、当業者なら理解されよう。異なるポリペプチド鎖にそれらの可変領域がある場合、次いでリンカー、一般的に、柔軟性リンカー（ポリペプチド鎖など）、化学的架橋基、または当技術分野で公知の他の任意の方法によってこれらを連結してよい。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、抗体可変ドメインのカルボキシ末端アミノ酸と、抗体定常ドメインのアミノ末端アミノ酸とを含む「天然リンカー」であってよい。例えば、天然リンカーは、Ｖｋのカルボキシ末端アミノ酸と、Ｃｋのアミノ末端アミノ酸とを含むことができる（例えば、ＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７０６））。他の実施形態では、リンカーは、天然リンカーよりも少ないＬｙｓおよびＡｒｇ残基を含みうる｛例えば、ＬＶＴＶＳＳＡＳＴ（配列番号７０７）または（ＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号７０８）｝。必要に応じて、（例えば天然リンカーの）一部または全ての正電荷残基、例えば、Ｌｙｓおよび／またはＡｒｇを生理学的ｐＨで正電荷を有しない残基に代えるため、リンカーを変異させることができる。例えば、Ｌｙｓおよび／またはＡｒｇ残基は、Ａｓｎ、Ｌｅｕ、Ｇｌｎ、またはＳｅｒと置換することができる。この型のリンカーによって、プロテアーゼ（例えば、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ペプシン、トリプシン、エラスターゼ、キモトリプシン、カルボキシペプチダーゼ、カテプシン（例えば、カテプシンＧ）、プロテイナーゼ３）感受性が低減するという利点が得られる。そのようなリンカーの例には、ＧＱＧＴＮＶＥＩＮＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１０）、ＧＱＧＴＮＶＥＩＮＱＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１１）、ＧＱＧＴＮＶＥＩＱＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１２）、またはＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１３）が含まれる。

【０１６０】

プロテアーゼ（例えば、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ペプシン、トリプシン、エラスターゼ、キモトリプシン、カルボキシペプチダーゼ、カテプシン（例えば、カテプシンＧ）、プロテイナーゼ３）は、タンパク質の正常なターンオーバーおよび代謝で機能する。しかし、炎症状態（例えば、ＣＯＰＤ）および癌など、ある種の生理学的状態では、組織、器官、または動物中（例えば、肺中、腫瘍中、または腫瘍に隣接）に存在するプロテアーゼの量は増大することがある。このプロテアーゼの増大によって、内在性タンパク質、ならびに投与される治療用または診断用ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質の分解および不活化が促進されかねない。実際、インビボで使用（例えば、疾患の治療、診断、または予防での使用）できる可能性がある数種の薬剤は、限られた効力しか持たない。それらは、プロテアーゼによって急速に分解され、不活化されるからである。

【０１６１】

本発明は、プロテアーゼ分解に耐性を有する、リンカーを含むリガンドに関する。本発明のプロテアーゼ耐性リガンドによって、いくつかの利点が提供される。例えば、プロテアーゼ耐性リガンドは、対象に投与し、インビボでプロテアーゼ感受性薬剤よりも長く活性を維持することができる。従って、プロテアーゼ耐性リガンドは、生物学的効果をもたらすのに十分な期間機能を維持するであろう。

【０１６２】

プロテアーゼ分解に耐性を有する、リガンドまたはリンカーは、プロテアーゼ活性に適切な条件下で、プロテアーゼと共に、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約３６時間、または少なくとも約４８時間インキュベートしても、プロテアーゼによって実質的に分解されない。少なくとも約２時間、プロテアーゼと共にインキュベーションした後、プロテアーゼによって、本リガンドまたはリンカーのわずか約２５％、わずか約２０％、わずか約１５％、わずか約１４％、わずか約１３％、わずか約１２％、わずか約１１％、わずか約１０％、わずか約９％、わずか約８％、わずか約７％わずか約６％、わずか約５％、わずか約４％、わずか約３％、わずか約２％、わずか約１％が分解され、または実質的にどれも分解されない場合、リガンドまたはリンカーは実質的に分解されない。タンパク質分解は、任意の適切な方法を使用し、例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより評価することができる。

【０１６３】

プロテアーゼ耐性は、任意の適切な方法を使用し評価することができる。例えば、リガンドまたはリンカーを含む適切な緩衝液（例えば、ＰＢＳ）の溶液に、プロテアーゼを加えて、リガンドまたはリンカー／プロテアーゼ溶液、例えば、少なくとも約０．０１％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、約０．０１％～約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、約０．０５％～約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、約０．１％～約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、約０．５％～約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、約１％～約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０１％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０２％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０３％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０４％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０６％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０７％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０８％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．０９％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．１％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．２％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．３％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．４％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．６％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．７％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．８％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約０．９％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約１％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約２％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約３％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、少なくとも約４％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ、または約５％（ｗ／ｗ）プロテアーゼ溶液を生成することができる。本リガンドまたはリンカー／プロテアーゼ混合物は、プロテアーゼ活性（例えば、３７℃で）に適切な温度でインキュベートすることができ、時間を空けて（例えば、１時間、２時間、３時間など）サンプルを採取し、プロテアーゼ反応を停止させることができる。次いで、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析など、任意の適切な方法を使用し、そのサンプルのタンパク質分解を分析することができる。結果を使用して、分解の時間経過を確立するができる。

【０１６４】

リガンドは、二重もしくは多重特異的抗体または抗体フラグメントとして、または二重もしくは多重特異的非抗体構造に型式化することができる。構造に、抗原に対する結合特異性を付与するために、抗体可変ドメインまたはそのＣＤＲの一個もしくは複数を組み込むことができる、いかなる好適なポリペプチド構造も適切な型式に含まれる。様々な適切な抗体型式が、当技術分野で公知であり、例えば、二重特異性ＩｇＧ様型式［例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、一本鎖抗体、抗体重鎖および／または軽鎖ヘテロ二量体、前記のいずれかの抗原結合フラグメント｛例えば、Ｆｖフラグメント（例えば、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ジスルフィド結合したＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント｝、単一可変ドメイン（例えば、$V_H$、$V_L$、$V_{HH}$）、ｄＡｂ］、ならびに前記のいずれかの改変した異形［例えば、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール）を共有結合により取付けることによって改変されたもの、または他の適切なポリマー］が知られている。ＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ、適切なその調製方法、ＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ単量体および多量体のインビボ半減期の増長、適切なＰＥＧ、好ましい流体力学ＰＥＧサイズ、およびＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ単量体および多量体の好ましい流体力学サイズに関して、米国を指定した２００３年６月３０日出願ＰＣＴ／ＧＢ０３／００２８０４（国際公開公報第２００４／０８１０２６号）を参照されたい。上記部分を含む、ＰＣＴ／ＧＢ０３／００２８０４（国際公開公報第２００４／０８１０２６号）の教示全体を参照により本明細書に組み込む。

【０１６５】

本リガンドは、（$Gly_4Ser$）$_n$、［式中、ｎ＝１～８、例えば、２、３、４、５、６、または７］などの適切なリンカーを使用し、型式化することができる。必要に応じて、$C_H2$および$C_H3$ドメインの片方または両方、ならびに任意によりヒンジ領域を含む抗体Ｆｃ領域に、ｄＡｂ単量体、二量体、および三量体を含むリガンドを連結すること

ができる。例えば、単一ヌクレオチド配列としてＦｃ領域に結合させたリガンドをコードするベクターは、そのようなポリペプチドを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本リガンドは、同一または異なる結合特異性の１個、２個、またはそれ以上のｄＡｂ、ならびに$C_H2$、$C_H3$、$C_H2-C_H3$、ヒンジ－$C_H2$、ヒンジ－$C_H3$、ヒンジ－$C_H2-C_H3$、ヒンジ－$C_H2$の一部分、ヒンジ－$C_H3$の一部分、またはヒンジ－$C_H2-C_H3$の一部分を含む。そのような実施形態では、$C_H2$、$C_H3$、$C_H2-C_H3$、ヒンジ－$C_H2$、ヒンジ－$C_H3$、ヒンジ－$C_H2-C_H3$、ヒンジ－$C_H2$の一部分、ヒンジ－$C_H3$の一部分、およびヒンジ－$C_H2-C_H3$の一部分は、任意の所望の抗体、例えば、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４など、ヒトＩｇＧから得ることができる。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本発明のリガンドは、（例えば、直接またはリンカーを通じて）抗体のＦｃ領域に融合している抗ＥＧＦＲ ｄＡｂまたは抗ＶＥＧＦ ｄＡｂを含む。いくつかの実施形態では、本リガンドは、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと、ジスルフィド結合している抗ＶＥＧＦ ｄＡｂとを含むＦｃ融合体である。特定の例では、本リガンドは、２個、またはそれ以上のｄＡｂ（例えば、ＥＧＦＲと結合する２個のｄＡｂ、ＶＥＧＦと結合する２個のｄＡｂ、ＥＧＦＲと結合するｄＡｂ、およびＶＥＧＦと結合するｄＡｂ）と、Ｆｃ領域とを含み、本リガンドは、アミノ末端からカルボキシ末端へ、$V_H-V_H-Fc$、$V_L-V_L-Fc$、$V_H-V_L-Fc$、$V_L-V_H-Fc$という構造を有する。例えば、本リガンドは、$V_H-V_K-$ヒンジ$-CH_2-CH_3$、$V_K-V_H-$ヒンジ$-CH_2-CH_3$、$V_K-V_K-$ヒンジ$-CH_2-CH_3$、または$V_H-V_H-$ヒンジ$-CH_2-CH_3$という構造を有することができる。必要に応じて、前記の式のいずれかに示された$V_H$は$V_{HH}$であってもよい。Ｆｃ領域を含む２個のリガンドは、一緒になって結合し、例えば、（ヒンジ領域などの）ジスルフィド結合を通じて二量体を形成することができる。

【０１６７】

一般的に、標的（例えばｄＡｂ）に対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの配向、および本リガンドがリンカーを含むかどうかは、設計上の選択の問題である。しかし、いくつかの配向は、リンカーがあろうと、なかろうと、他の配向と比較して好ましい結合特性を提供するであろう。本発明は、全配向（例えば、ｄＡｂ１－ｄＡｂ２－Ｆｃ；ｄＡｂ２－ｄＡｂ１－Ｆｃ）を包含し、そして所望の結合特性を提供する配向を含むリガンドは、定型のスクリーニングによって容易に同定することができる。

【０１６８】

リガンドおよびｄＡｂ単量体は、組み合わせ、かつ／または非抗体マルチリガンド構造に型式化して、多価複合体を形成することもでき、この複合体によって標的分子と同じ抗原と結合し、それによって優れた結合力が提供される。例えば、ＳｐＡなどの天然の細菌の受容体をＣＤＲをグラフト化するための足場として使用して、一個または複数のエピトープに特異的に結合するリガンドを生成することができる。この手順の詳細は、米国特許第５，８３１，０１２号に記載されている。他の適切な足場には、フィブロネクチンおよびアフィボディをベースとする足場が含まれる。適切な手順の詳細は、国際公開公報第９８／５８９６５号に記載されている。他の好適な足場には、van den Beukenら，J. Mol. Biol. 310:591-601 (2001)が記載したリポカリン（lipocallin）およびＣＴＬＡ４、ならびに例えば細菌性ＧｒｏＥＬの環構造または他のシャペロンポリペプチドを基礎とする、国際公開公報第００／６９９０７号（Medical Research Council）に記載されているものなどの足場が含まれる。タンパク質の足場は、組み合わせてよい。例えば、ＣＤＲをＣＴＬＡ４足場にグラフト化し、免疫グロブリン$V_H$または$V_L$ドメインと共に使用してリガンドを形成してよい。同様に、フィブロネクチン、リポカリンおよび他の足場も組み合わせてよい。

【０１６９】

任意の望ましい型式を調製する様々な適切な方法が、当技術分野で公知である。例えば、抗体鎖および型式（例えば、二重特異性ＩｇＧ様型式、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト

抗体、一本鎖抗体、ホモ二量体、ならびに抗体重鎖および／または軽鎖ヘテロ二量体）は、適切な発現構築体の発現および／または適切な細胞（例えば、型式をコードする組換え構築体を含む、ハイブリドーマ、ヘテロハイブリドーマ、組換え宿主細胞）の培養によって調製することができる。さらに、型式、例えば、抗体または抗体鎖の抗原結合フラグメント（例えば、二重特異的結合フラグメント、例えば、Ｆｖフラグメント［例えば、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ジスルフィド結合したＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント］、は、適切な発現構築体の発現、または例えばパパインもしくはペプシンを使用する抗体酵素消化によって調製することができる。

【０１７０】

本リガンドは、例えば、国際公開公報第０３／００２６０９号に記載されているような多重特異性リガンドとして型式化することができ、その教示全体を参照により本明細書に組み込む。そのような多重特異性リガンドは、一個を超えるエピトープ結合特異性を有する。一般的に、多重特異性リガンドは、２個またはそれ以上の、ｄＡｂなどのエピトープ結合ドメイン、またはエピトープへの結合部位を含む非抗体タンパク質ドメイン、例えば、アフィボディ、ＳｐＡドメイン、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、ＥＧＦドメイン、アビメルを含む。本明細書に記載したように、多重特異性リガンドは、さらに型式化することもできる。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本リガンドはＩｇＧ様型式である。そのような型式は、従来のＩｇＧ分子の４鎖構造（２本の重鎖および２本の軽鎖）を有し、その際、可変領域（$V_H$および/または$V_L$）の一つまたは複数が、所望の特異性のｄＡｂまたは単一可変ドメインで置換されている。好ましくは、可変領域（２つの$V_H$領域および２つの$V_L$領域）のそれぞれは、ｄＡｂまたは単一可変ドメインで置換されている。ＩｇＧ様型式に含まれる（１つまたは複数の）ｄＡｂまたは単一可変ドメインは、同じ特異性または異なる特異性有することができる。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ様型式は四価であり、一重、二重、三重、または四重特異性を有することができる。例えば、ＩｇＧ様型式は、単一特異性を有することができ、同じ特異性を有する４個のｄＡｂを含み；二重特異性を有することができ、同じ特異性を有する３個ｄＡｂと、異なる特異性を有する別のｄＡｂを含み；二重特異性を有することができ、同じ特異性を有する２個のｄＡｂと、一般的であるが異なる特異性を有する２個のｄＡｂを含み；三重特異性を有することができ、同じ特異性を有する第１および第２ｄＡｂと、異なる特異性を有する第３ｄＡｂと、第１、第２、および第３ｄＡｂとは異なる特異性を有する第４ｄＡｂとを含み；または四重特異性を有することができ、それぞれ異なる特異性を有する４個のｄＡｂを含む。ＩｇＧ様型式［例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃ$F_V$］の抗原結合フラグメントは、調製することができる。さらに、（例えば、ＩｇＧ１など、ＩｇＧの）Ｆｃ部分の特定の定常領域、その変異体もしくは一部分は、エフェクター機能を適応させるために選択することができる。例えば、補体活性化および／または抗体依存性細胞傷害活性（ＡＤＣＣ）機能を望む場合、本リガンドはＩｇＧ１様型式であってよい。必要に応じて、ＩｇＧ様型式は、Ｆｃ受容体への結合および／または補体を固定する能力を最小限に抑えるために、変異させた定常領域（変異体ＩｇＧ重鎖定常領域）を含むことができる。（参照、例えば、Winterら、英国特許番号第２，２０９，７５７号；Morrisonら、国際公開公報第８９／０７１４２号；Morganら、同第９４／２９３５１号、１９９４年１２月２２日）。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ＩｇＧ様型式は、抗ＥＧＦＲ ｄＡｂ（例えば、ＤＯＭ１６－３９－５４２、ＤＯＭ１６－３９－６１８、またはＤＯＭ１６－３９－６１９）、抗ＶＥＧＦ ｄＡｂ（例えば、ＤＯＭ１５－２６－５０１）、または抗ＥＧＦＲ ｄＡｂと抗ＶＥＧＦ ｄＡｂを含むことができる。

【０１７３】

本発明のリガンドは、第２免疫グロブリン単一可変ドメインに直接融合している、第１免疫グロブリン単一可変ドメインを含む融合タンパク質として型式化することができる。

所望の場合には、そのような型式に、さらに、半減期伸張部分を含めることができる。例えば、本リガンドは、血清アルブミンに結合している免疫グロブリン単一可変ドメインに、直接融合している第２免疫グロブリン単一可変ドメインに、直接融合している第１免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。例えば、本リガンドは、ＥＧＦＲとの結合において、抗ＥＧＦＲドメイン抗体（例えば、本明細書に開示したＤＯＭ１６　ｄＡｂのいずれか）と競合し、そして抗血清アルブミンｄＡｂ（例えば、本明細書に開示したＤＯＭ７　ｄＡｂのいずれか）に融合している、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含む、２個、またはそれ以上のタンパク質部分の直列式融合体であってよい。いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分（例えば抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂ）は、異なるエピトープ特異性を有する。他の例では、本リガンドは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分（例えば、抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂ）と、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むタンパク質部分と、抗血清アルブミンｄＡｂとを含む、直列式融合タンパク質である。

【０１７４】

特定の実施形態では、そのような直列式融合体は、ＤＯＭ１６－３９－６１８ｄＡｂおよび／またはＤＯＭ１６－３９－６１９と、抗血清アルブミンｄＡｂ（例えば、ＤＯＭ１６－３９－６１８－ＤＯＭ７ｈ－１４、ＤＯＭ７ｈ－１４－ＤＯＭ１６－３９－６１８、ＤＯＭ１６－３９－６１９－ＤＯＭ７ｈ－１４、ＤＯＭ７ｈ－１４－ＤＯＭ１６－３９－６１９）とを含む。他の実施形態では、本直列式融合体は、ＤＯＭ１６－３９－６１８のアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分（例えばｄＡｂ）、ＤＯＭ１６－３９－６１９のアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分、および／または本明細書に開示した、ＤＯＭ７ｈ－１４などの抗血清アルブミンｄＡｂアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分（例えばｄＡｂ）を含む。

【０１７５】

他の特定の実施形態では、本リガンドは、抗ＶＥＧＦ　ｄＡｂと、抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂと、抗血清アルブミンｄＡｂとを含む（例えば、ＤＯＭ１５－１０－ＤＯＭ１６－３９－抗血清アルブミンｄＡｂ、ＤＯＭ１６－３９－ＤＯＭ１５－１０－抗血清アルブミンｄＡｂ、ＤＯＭ１５－２６－５０１－ＤＯＭ１６－３９－抗血清アルブミンｄＡｂ、ＤＯＭ１６－３９－ＤＯＭ１５－２６－５０１－抗血清アルブミンｄＡｂ）。他の実施形態では、直列式融合体は、ＤＯＭ１５－１０またはＤＯＭ１５－２５－５０１など、本明細書に開示した抗ＶＥＧＦ　ｄＡｂアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分（例えばｄＡｂ）、および／またはＤＯＭ１６－３９など、本明細書に開示した抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分、および／またはＤＯＭ７ｈ－１４など、本明細書に開示した抗血清アルブミンｄＡｂアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有するタンパク質部分（例えばｄＡｂ）を含む。

【０１７６】

一般的に、標的に対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの配向、および本リガンドがリンカーを含むかどうかは、設計上の選択の問題である。しかし、いくつかの配向は、リンカーがあろうと、なかろうと、他の配向よりも高い結合特性を提供しうる。本発明は、全配向（例えば、ｄＡｂ１－リンカー－ｄＡｂ２、ｄＡｂ２－リ

ンカー－ｄＡｂ１）を包含し、そして所望の結合特性を提供する配向を含むリガンドは、スクリーニングによって容易に同定することができる。

【０１７７】

半減期が伸張された型式

本明細書に開示したリガンドおよびｄＡｂ単量体は、それらのインビボ血清半減期が伸張されるように型式化することができる。増長したインビボ半減期は、免疫グロブリン、特に抗体、より特には、ｄＡｂなど、小サイズの抗体フラグメントのインビボでの適用において有用である。そのようなフラグメント（Ｆｖ、ジスルフィド結合したＦｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ、ｄＡｂ）は、身体から急速に排出され、それが臨床への適用を制限しかねない。

【０１７８】

リガンドは、抗体の大型抗原結合フラグメント、または大型の流体力学サイズの抗体として、型式化｛例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ）$_2$、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ＩｇＧ、ｓｃＦｖとして型式化｝することができる。リガンドはまた、例えば、ポリアルキレングリコール基｛例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）基、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール｝、血清アルブミン、トランスフェリン、トランスフェリン受容体もしくは少なくともそのトランスフェリン結合部分、抗体Ｆｃ領域を取り付けることによって、または抗体ドメインにコンジュゲートさせることによって、大型の流体力学サイズになるように型式化することもできる。いくつかの実施形態では、本リガンド（例えば、ｄＡｂ単量体）はＰＥＧ化されている。好ましくは、ＰＥＧ化されたリガンド（例えば、ｄＡｂ単量体）は、ＰＥＧ化されていない同じリガンドと、実質上同じ親和性または結合力によって、ＶＥＧＦおよび／またはＥＧＦＲと結合する。例えば、本リガンドは、未ペグ化形リガンドの結合力のわずか約１０００分の１、好ましくはわずか約１００分の１、より好ましくはわずか約１０分の１という異なる親和性または結合力を備えた、あるいはその未ペグ化形に比べて、実質的に変化していない親和性または結合力を備えた、ｄＡｂを含むＰＥＧ化されたリガンドであってよい。ＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ、適切なその調製方法、ＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ単量体および多量体のインビボ半減期の増長、適切なＰＥＧ、好ましい流体力学ＰＥＧサイズ、およびＰＥＧ化された単一可変ドメインおよびｄＡｂ単量体および多量体の好ましい流体力学サイズに関して、米国を指定した２００３年６月３０日出願ＰＣＴ／ＧＢ０３／００２８０４（国際公開公報第２００４／０８１０２６号）を参照されたい。上記部分を含む、ＰＣＴ／ＧＢ０３／００２８０４（国際公開公報第２００４／０８１０２６号）の教示全体を参照により本明細書に組み込む。

【０１７９】

本発明のリガンド（例えば、ｄＡｂ単量体および多量体）の流体力学サイズは、当技術分野で公知の方法を使用し定量することができる。例えば、ゲル濾過クロマトグラフィーを使用し、リガンドの流体力学サイズを定量することができる。架橋したアガロースマトリックスなど、リガンドの流体力学サイズを定量するための適切なゲル濾過マトリックスは、よく知られており、容易に入手することができる。

【０１８０】

リガンド型式のサイズ（例えば、ｄＡｂ単量体に取り付けられたＰＥＧ部分のサイズ）は、所望される用途に応じて様々であってよい。例えば、リガンドが循環を出て末梢組織に入るようにするつもりなら、血流からの血管外遊走を促進するために、本リガンドの流体力学サイズを低く抑えることが望ましい。あるいは、リガンドが長時間体循環に残存するのが望ましい場合、例えば、Ｉｇ様タンパク質として型式化し、または３０～６０ｋＤａのＰＥＧ部分を付加（例えば、直鎖または分枝鎖のＰＥＧ、３０～４０ｋＤａのＰＥＧ、例えば、２個の２０ｋＤａのＰＥＧ部分を付加）することによって、リガンドのサイズを増大させることができる。リガンド型式のサイズは、所望のインビボ血清半減期が達成されるように、例えば、毒素への曝露を制御し、かつ／または毒物の副作用を低減するように調整することができる。

【０１８１】
本明細書に記載したように、リガンドと、インビボ半減期を増長する抗原またはエピトープに結合する結合ドメイン（例えば、抗体または抗体フラグメント）とをコンジュゲートし、または結合させることによって、リガンド（例えば、ｄＡｂ単量体）の流体力学サイズおよびその血清半減期を増長させることもできる。例えば、本リガンド（例えば、ｄＡｂ単量体）は、抗血清アルブミンまたは抗新生仔Ｆｃ受容体抗体または抗体フラグメント、例えば、抗ＳＡまたは抗新生仔Ｆｃ受容体ｄＡｂ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’またはｓｃＦｖ、あるいは抗ＳＡアフィボディまたは抗新生仔Ｆｃ受容体アフィボディとコンジュゲートし、または連結することができる。

【０１８２】
本発明によるリガンドに使用するのに好適なアルブミン、アルブミンフラグメント、またはアルブミン変異体の例は、国際公開公報第２００５／０７７０４２号に記載されており、その全体を参照により本明細書に組み込む。特に、以下のアルブミン、アルブミンフラグメント、またはアルブミン変異体を本発明で使用することができる：

配列番号１：国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２に開示（この配列を参照により本開示に明白に組み込む）、

国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸１～３８７を含み、またはそれからなるアルブミンフラグメントまたは変異体、

以下のものからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、アルブミン、もしくはそのフラグメントまたはそれらの変異体：（ａ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸５４～６１；（ｂ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸７６～８９；（ｃ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸９２～１００；（ｄ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸１７０～１７６；（ｅ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸２４７～２５２；（ｆ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸２６６～２７７；（ｇ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸２８０～２８８；（ｈ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸３６２～３６８；（ｉ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸４３９～４４７（ｊ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸４６２～４７５；（ｋ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸４７８～４８６；および（ｌ）国際公開公報第２００５／０７７０４２号Ａ２の配列番号１のアミノ酸５６０～５６６。

【０１８３】
さらに、本発明によるリガンドに使用するのに好適なアルブミン、フラグメントおよび類似体の例は、国際公開公報第０３／０７６５６７号Ａ２（その全体を参照により本明細書に組み込む）に記載されている。特に、以下のアルブミン、フラグメントまたは変異体を本発明で使用することができる：

国際公開公報第０３／０７６５６７号Ａ２に記載されているヒト血清アルブミン、例えば、図３に記載のもの（この配列情報を参照により本開示に明白に組み込む）、

式分子量が６６，５００の５８５アミノ酸の単一非グリコシル化ポリペプチド鎖からなるヒト血清アルブミン（ＨＡ）（Meloun ら, FEBS Letters 58:136 (1975); Behrens ら, Fed. Proc. 34:591 (1975); Lawn ら, Nucleic Acids Research 9:6102-6114 (1981); Minghetti ら, J. Biol. Chem. 261:6747 (1986)を参照）、

Weitkamp ら, Ann. Hum. Genet. 37:219 (1973)に記載されている、アルブミンの多形変異体、または類似体、またはフラグメント、

欧州特許第３２２０９４号に記載されている、アルブミンフラグメントまたは変異体、例えば、ＨＡ（１－３７３）、ＨＡ（１－３８８）、ＨＡ（１－３８９）、ＨＡ（１－３６９）、およびＨＡ（１－４１９）、ならびに１～３６９および１～４１９のフラグメント、

欧州特許第３９９６６６号に記載されている、アルブミンフラグメントまたは変異体、例えば、ＨＡ（１－１７７）およびＨＡ（１－２００）、ならびにＨＡ（１－Ｘ）フラグメント（Ｘは１７８～１９９の任意の数字）。

【０１８４】

（一個または複数の）半減期伸張部分（例えば、アルブミン、トランスフェリン、ならびにそのフラグメントおよび類似体）を本発明のリガンドで使用する場合、任意の適切な方法を使用し、例えば、融合タンパク質をコードする単一ヌクレオチド構築体を使用する［その場合、融合タンパク質は、半減期伸張部分が細胞表面標的結合部分のＮ末端またはＣ末端にある単一ポリペプチド鎖としてコードされる］など、標的結合部分（例えば、ｄＡｂまたは抗体フラグメント）への直接融合によって、これをリガンドにコンジュゲートさせることができる。あるいは、部分間にペプチドリンカー、例えば、国際公開公報第０３／０７６５６７号Ａ２または同第２００４／００３０１９号に記載されているペプチドリンカーを使用することによってコンジュゲートさせることができる（本発明での使用例を提供するために、これらの開示されているリンカーを参照により本開示に組み込む）。典型的には、インビボ血清半減期を高めるポリペプチドは、インビボで自然発生し、生物（例えばヒト）から望ましくない物質を除去する内在性機序による分解または除去に耐性を示すポリペプチドである。例えば、インビボ血清半減期を高めるポリペプチドは、細胞外マトリックスタンパク質、血液中に見られるタンパク質；血液脳関門もしくは神経組織に見られるタンパク質；腎臓、肝臓、肺、心臓、皮膚、もしくは骨に局在するタンパク質；ストレスタンパク質、疾患特異的タンパク質、またはＦｃ輸送に関与するタンパク質から選択することができる。

【０１８５】

好適なインビボ血清半減期を高めるポリペプチドには、例えば、トランスフェリン受容体特異的リガンド－神経医薬品融合タンパク質（米国特許第５，９７７，３０７号を参照、その教示を参照により本明細書に組み込む）、脳毛細血管内皮細胞受容体、トランスフェリン、トランスフェリン受容体（例えば、可溶性トランスフェリン受容体）、インスリン、インスリン様成長因子１（ＩＧＦ１）受容体、インスリン様成長因子２（ＩＧＦ２）受容体、インスリン受容体、血液凝固因子Ｘ、αｌ－アンチトリプシン、およびＨＮＦ１αが含まれる。血清半減期を高める適切なポリペプチドは、α－１糖タンパク（オロソムコイド；ＡＡＧ）、α－１抗キモトリプシン（ＡＣＴ）、α－１ミクログロブリン（タンパク質ＨＣ；ＡＩＭ）、アンチトロンビンＩＩＩ（ＡＴ ＩＩＩ）、アポリポプロテインＡ－１（Ａｐｏ Ａ－１）、アポリポプロテインＢ（Ａｐｏ Ｂ）、セルロプラスミン（Ｃｐ）、補体成分Ｃ３（Ｃ３）、補体成分Ｃ４（Ｃ４）、Ｃ１エステラーゼインヒビター（Ｃ１ ＩＮＨ）、Ｃ－反応性タンパク質（ＣＲＰ）、フェリチン（ＦＥＲ）、ヘモペキシン（ＨＰＸ）、リポタンパク質（ａ）（Ｌｐ（ａ））、マンノース結合タンパク質（ＭＢＰ）、ミオグロビン（Ｍｙｏ）、プレアルブミン（トランスサイレチン；ＰＡＬ）、レチノール結合タンパク質（ＲＢＰ）、およびリウマチ因子（ＲＦ）が含まれる。

【０１８６】

好適な細胞外マトリックスタンパク質には、例えば、コラーゲン、ラミニン、インテグリン、およびフィブロネクチンが含まれる。コラーゲンは、主要な細胞外マトリックスタンパク質である。例えば、骨、皮膚、腱、靭帯、角膜、内臓に見られるＩ型コラーゲン（身体コラーゲンの９０％を占める）、あるいは軟骨、椎間板、脊索、および眼の硝子体液に見られるＩＩ型コラーゲンなど、身体の様々な部分で見られる約１５種類のコラーゲン分子が現在公知である。

【０１８７】

好適な血液タンパク質には、例えば、血漿タンパク質（例えば、フィブリン、α－２マクログロブリン、血清アルブミン、フィブリノーゲン（例えば、フィブリノーゲンＡ、フィブリノーゲンＢ）、血清アミロイドタンパク質Ａ、ハプトグロビン、プロフィリン、ユビキチン、ウテログロブリンおよびβ－２－ミクログロブリン）、酵素および酵素阻害薬（例えば、プラスミノゲン、リゾチーム、シスタチンＣ、α－１－アンチトリプシン、お

よび膵臓トリプシン阻害薬）、免疫系タンパク質、例えば、免疫グロブリンタンパク質（例えば、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、免疫グロブリン軽鎖（κ／λ））、輸送タンパク質（例えば、レチノール結合タンパク質、α－１ミクログロブリン）、デフェンシン（例えば、β－デフェンシン１、好中球デフェンシン１、好中球デフェンシン２、および好中球デフェンシン３）などが含まれる。

【０１８８】

血液脳関門または神経組織に見られる好適なタンパク質には、例えば、メラノコルチン受容体、ミエリン、アスコルビン酸トランスポーターなどが含まれる。

【０１８９】

インビボ血清半減期を高めるのに好適なポリペプチドには、腎臓に局在するタンパク質（例えば、ポリシスチン、ＩＶ型コラーゲン、有機アニオントランスポーターＫ１、ヘイマン（Heymann）抗原）、肝臓に局在するタンパク質（例えば、アルコールデヒドロゲナーゼ、Ｇ２５０）、肺に局在するタンパク質（例えば、ＩｇＡに結合する分泌成分）、心臓に局在するタンパク質（例えば、拡張型心筋症に関連するＨＳＰ２７）、皮膚に局在するタンパク質（例えば、ケラチン）；骨特異的タンパク質、例えば、骨形成活性を示すタンパク質のトランスフォーミング増殖因子βスーパーファミリーのサブセットである形態形成タンパク質（ＢＭＰ）（例えば、ＢＭＰ－２、ＢＭＰ－４、ＢＭＰ－５、ＢＭＰ－６、ＢＭＰ－７、ＢＭＰ－８）；腫瘍特異的タンパク質（例えば、栄養膜抗原、ハーセプチン受容体、エストロゲン受容体、カテプシン（例えば、肝臓および脾臓に見られるカテプシンＢ））も含まれる。

【０１９０】

好適な疾患特異的タンパク質には、例えば、ＬＡＧ－３（リンパ球活性化遺伝子）、オステオプロテジェリンリガンド（ＯＰＧＬ；Nature 402, 304-309）、ＯＸ４０［活性化したＴ細胞で発現され、ヒトＴ細胞白血病ウイルスＩ型（ＨＴＬＶ－Ｉ）産生細胞で特異的にアップレギュレートされるＴＮＦ受容体ファミリーメンバー；Immunol. 165 (1):263-70 (2000)参照］を含む、活性化したＴ細胞でのみ発現される抗原が含まれる。好適な疾患特異的タンパク質には、例えば、ＣＧ６５１２ショウジョウバエ、ヒトパラプレギン、ヒトＦｔｓＨ、ヒトＡＦＧ３Ｌ２、マウスｆｔｓＨを含むメタロプロテアーゼ（関節炎／癌に関連する）；および酸性線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ－１）、塩基性線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ－２）、血管内皮増殖因子／血管透過性因子（ＶＥＧＦ／ＶＰＦ）、トランスフォーミング増殖因子－α（ＴＧＦα）、腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）、アンジオゲニン、インターロイキン－３（ＩＬ－３）、インターロイキン－８（ＩＬ－８）、血小板由来内皮増殖因子（ＰＤ－ＥＣＧＦ）、胎盤増殖因子（Ｐ１ＧＦ）、ミッドカイン血小板由来増殖因子－ＢＢ（ＰＤＧＦ）、およびフラクタルカインを含む血管新生増殖因子も含まれる。

【０１９１】

インビボ血清半減期を高める好適なポリペプチドには、ヒートショックタンパク質（ＨＳＰ）などのストレスタンパク質も含まれる。ＨＳＰは、通常細胞内に見られる。それらが、細胞外で見られた場合、細胞が死滅しその中身が漏出したことを示す指標である。このプログラムされていない細胞死（壊死）は、外傷、疾患、または損傷の結果として生じ、細胞外ＨＳＰは、免疫系からの応答を誘発する。細胞外ＨＳＰとの結合によって、結果的に本発明の組成物を疾患部位に局在化させることができる。

【０１９２】

Ｆｃ輸送に関与する好適なタンパク質には、例えば、ブランベル（Brambell）受容体（ＦｃＲＢとしても知られている）が含まれる。このＦｃ受容体は２つの機能を有し、そのどちらも潜在的に送達に有用である。その機能は、（１）母から子へ胎盤を超えてＩｇＧを輸送すること（２）分解からＩｇＧを保護し、それにより血清半減期を延長することである。受容体がエンドソームからＩｇＧを再生させると考えられる（参照、Holligerら, Nat Biotechnol 15(7):632-6 (1997)）。

【０１９３】

薬物動態分析法およびリガンド半減期の定量については、当業者なら精通しているであろう。詳細は、Kenneth, A.ら: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists、およびPetersら, Pharmacokinetc analysis: A Practical Approach (1996)に見出しうる。“Pharmacokinetics”, M Gibaldi & D Perron,Marcel Dekker出版, 第２概説特別版 (1982)についての参考文献もあり、この文献は、ｔαおよびｔβ半減期などの薬物動態パラメーターならびに曲線下面積（ＡＵＣ）などについて記載している。

【０１９４】

毒素部分または毒素を含むリガンド

本発明はまた、毒素部分または毒素を含むリガンドにも関する。好適な毒素部分には、毒素（例えば、表面活性毒素、細胞毒素）が含まれる。毒素部分または毒素は、任意の適切な方法を使用し、リガンドに連結し、またはコンジュゲートさせることができる。例えば、毒素部分または毒素は、直接または適切なリンカーを通じて、リガンドと共有結合させることができる。好適なリンカーには、切断不可能または切断可能なリンカー、例えば、細胞酵素（例えば、細胞エステラーゼ、カテプシンＢなどの細胞プロテアーゼ）用の切断部位を含むｐＨ切断可能リンカーを含めてよい。そのような切断可能リンカーは、インターナライズした後、毒素部分または毒素を放出できるリガンドを調製するために使用することができる。

【０１９５】

毒素部分または毒素と、リガンドとを結合しまたはコンジュゲートするために、様々な方法を使用することができる。選択する特定の方法は、結合しまたはコンジュゲートさせる毒素部分または毒素と、リガンドとに依存する。必要に応じて、リガンドと、毒素部分または毒素とを結合するために、末端官能基を含むリンカーを使用することができる。一般的に、反応性官能基を含む（または反応性性官能基を含むように改変されている）毒素部分または毒素と、リンカーとを、または直接リガンドとを反応させることによって、コンジュゲートさせることができる。共有結合は、好適な条件下で、第２化学基と反応し、それによって共有結合を形成することができる化学部分または官能基を含む（または含むように改変されている）毒素部分または毒素を反応させることによって形成される。必要に応じて、任意の適切な方法を使用し、リガンドまたはリンカーに、適切な反応化学基を付加することができる。（参照、例えば、Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)）。当技術分野では、多くの好適な反応化学基の組合せが知られており、例えば、アミン基と、求電子基、例えば、トシーラート、メシラート、ハロ（クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル（ＮＨＳ）などを反応させることができる。チオールは、マレイミド、ヨードアセチル、アクリロリル、ピリジルジスルフィド、５－チオール－２－ニトロ安息香酸チオール（ＴＮＢ－チオール）などと反応させることができる。アルデヒド官能基は、アミンまたはヒドラジド含有分子と結合させることができ、そしてアジド基は、三価亜リン酸基と反応させて、ホスホロアミデートまたはホスホルイミド連鎖を形成することができる。活性化基を分子に導入する好適な方法は、当技術分野で公知である（参照、例えば、Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)）。

【０１９６】

適切な毒素部分および毒素には、例えば、メイタンシノイド（maytansinoid）｛例えば、メイタンシノール（maytansinol）、例えば、ＤＭ１、ＤＭ４｝、タキサン、カリチェアミシン、デュオカルマイシン、またはその誘導体が含まれる。メイタンシノイドは、例えば、メイタンシノールまたはメイタンシノール類似体であってよい。メイタンシノール類似体の例には、修飾された芳香環（例えば、Ｃ－１９－デクロロ、Ｃ－２０－デメトキシ、Ｃ－２０－アシルオキシ）を有するもの、および他の位置に修飾を有するもの（例えば、Ｃ－９－ＣＨ、Ｃ－１４－アルコキシメチル、Ｃ－１４－ヒドロキシメチルまたはアセロキシメチル、Ｃ－１５－ヒドロキシ／アシルオキシ、Ｃ－１５－メトキシ、Ｃ－１８－Ｎ－デメチル、４，５－デオキシ）が含まれる。メイタンシノールおよびメイタンシノール類似体は、例えば、米国特許第５，２０８，０２０号および同第６，３３３，４１０

号に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込む。メイタンシノールは、例えば、Ｎ－スクシンイミジル３－（２－ピリジルジチオ）プロプリオネート｛Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルジチオ）ペンタノエートまたはＳＰＰとしても知られている｝、４－スクシンイミジル－オキシカルボニル－ａ－（２－ピリジルジチオ）－トルエン（ＳＭＰＴ）、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）ブチラート（ＳＤＰＢ）、２イミノチオラン、またはＳ－アセチルコハク酸無水物を使用し、抗体および抗体フラグメントに結合させることができる。タキサンは、例えば、タキソール、タキソテール、または新規なタキサン（例えば国際公開公報第０１／３８３１８号を参照）でありうる。カリチェアミシンは、例えば、ブロモ－複合体カリチェアミシン（例えば、α、β、またはγブロモ－複合体）、ヨード－複合体カリチェアミシン（例えば、α、β、またはγヨード－複合体）、あるいはそれらの類似体および模倣体でありうる。ブロモ－複合体カリチェアミシンには、Ｉ１－ＢＲ、Ｉ２－ＢＲ、Ｉ３－ＢＲ、Ｉ４－ＢＲ、Ｊ１－ＢＲ、Ｊ２－ＢＲ、およびＫ１－ＢＲが含まれる。ヨード－複合体カリチェアミシンには、Ｉ１－Ｉ、Ｉ２－Ｉ、Ｉ３－Ｉ、Ｊ１－Ｉ、Ｊ２－Ｉ、Ｌ１－Ｉ、およびＫ１－ＢＲが含まれる。カリチェアミシン、ならびにその変異体、類似体、および模倣体は、例えば、米国特許第４，９７０，１９８号、同第５，２６４，５８６号、同第５，５５０，２４６号、同第５，７１２，３７４号、および同第５，７１４，５８６号に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込む。デュオカルマイシン類似体（例えば、ＫＷ－２１８９、ＤＣ８８、ＤＣ８９ＣＢＩ－ＴＭＩ、およびその誘導体）は、例えば、米国特許第５，０７０，０９２号、同第５，１８７，１８６号、同第５，６４１，７８０号、同第５，６４１，７８０号、同第４，９２３，９９０号、および同第５，１０１，０３８号に記載されており、その内容を参照により本明細書に組み込む。

【０１９７】

他の毒素の例には、それだけには限らないが、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン（decarbazine）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパ（thioepa）クロランブシル、ＣＣ－１０６５（米国特許第５，４７５，０９２号、同第５，５８５，４９９号、同第５，８４６，５４５号参照）、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）およびロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、およびシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アンスラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（旧ダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（旧アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ピューロマイシン、アントラマイシン（ＡＭＣ））、デュオカルマイシン、ならびにそれらの類似体または誘導体、ならびに抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソール、アウリスタチン（auristatin）（例えばアウリスタチンＥ）およびメイタンシノイド、ならびにそれらの類似体またはホモログが含まれる。

【０１９８】

毒素は、表面活性毒素、例えば、遊離基発生剤（例えば、セレン含有毒素部分）である毒素、または放射性核種含有部分であってもよい。好適な放射性核種含有部分には、例えば、放射性ヨウ素（$^{131}$Ｉまたは$^{125}$Ｉ）、イットリウム（$^{90}$Ｙ）、ルテチウム（$^{177}$Ｌｕ）、アクチニウム（$^{225}$Ａｃ）、プラセオジム、アスタチン（$^{211}$Ａｔ）、レニウム（$^{186}$Ｒｅ）、ビスマス（$^{212}$Ｂｉまたは$^{213}$Ｂｉ）、インジウム（$^{111}$Ｉｎ）、テクネチウム（$^{99}$ｍＴｃ）、リン（$^{32}$Ｐ）、ロジウム（$^{188}$Ｒｈ）、硫黄（$^{35}$Ｓ）、炭素（$^{14}$Ｃ）、トリチウム（$^{3}$Ｈ）、クロム（$^{51}$Ｃｒ）、塩素（$^{36}$Ｃｌ）、コバルト（$^{57}$Ｃｏまたは$^{58}$Ｃｏ）、鉄（$^{59}$Ｆｅ）、セレン（$^{75}$Ｓｅ）、またはガリウム（$^{67}$Ｇａ）を含む部分が含まれる。

【０１９９】

毒素は、細菌源、例えば、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素（ＰＥ）のタンパク質、ポリペプチド、またはペプチドであってよく、そして毒素としての使用に植物タンパ

ク質、例えば、リシン（ＲＴＡ）Ａ鎖、リボソーム不活性化タンパク質（ＲＩＰ）ゲロニン、ヨウシュヤマゴボウ坑ウイルスタンパク質、サポリン、およびドデカンドロン（dodecandron）が企図される。

【０２００】

特定の標的タンパク質の発生を担うｍＲＮＡに結合し、無能にし、分解を促進し、または産生を阻害するように設計した核酸のアンチセンス化合物を毒素として使用することもできる。アンチセンス化合物には、アンチセンスＲＮＡまたはＤＮＡ、一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチド、またはそれらの類似体が含まれ、これらは、個々のｍＲＮＡ種と特異的にハイブリダイズし、ｍＲＮＡ種の転写および／またはＲＮＡプロセシング、および／またはコードされたポリペプチドの翻訳を阻害し、それによってそれぞれのコードされたポリペプチドの量を減少させることができる。Chingら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 10006-10010 (1989); Broderら, Ann. Int. Med. 113: 604-618 (1990); Loreauら, FEBS Letters 274: 53-56 (1990)。有用なアンチセンス治療剤には、例えば、Veglin$^{TM}$（VasGene）およびOGX-011（Oncogenix）が含まれる。

【０２０１】

毒素は、光活性剤であってもよい。適切な光活性剤には、ポルフィリン基材、例えば、ポルフィマーナトリウム、葉緑素ポルフィリン、クロリンＥ６、ヘマトポルフィリン誘導体自体、フタロシアニン、エチオプルプリン（etiopurpurin）、テキサフリン（texaphrin）などが含まれる。

【０２０２】

毒素は、細胞内標的に結合するｄＡｂなど、細胞内標的（例えば細胞内抗体）に結合する抗体または抗体フラグメントであってよい。そのような抗体または抗体フラグメント（ｄＡｂ）は、所定の細胞内コンパートメントまたは標的を対象とすることができる。例えば、それらの抗体または抗体フラグメント（ｄＡｂ）は、ｅｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ｐ２１Ｒａｓ、カスパーゼ３、カスパーゼ７、Ｂｃｌ－２、ｐ５３、サイクリンＥ、ＡＴＦ－１／ＣＲＥＢ、ＨＰＶ１６Ｅ７、ＨＰ１、ＩＶ型コラゲナーゼ、カテプシンＬ、同様にKontermann, R.E., Methods, 34:163-170 (2004)（その全体を参照により本明細書に組み込む）に記載されているものから選択した細胞内標的と結合することがる。

【０２０３】

ＶＥＧＦ結合ポリペプチドドメイン

本発明は、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン（例えば、免疫グロブリン単一可変ドメイン、ｄＡｂ単量体）を提供する。好ましい実施形態では、表面プラスモン共鳴による定量では、そのポリペプチドドメイン（例えばｄＡｂ）は、ＶＥＧＦと、親和性（ＫＤ；ＫＤ＝$K_{off}$（ｋｄ）／$K_{on}$（ｋａ））が、例えば、３００ｎＭ～１ｐＭ（すなわち、$3\times10^{-7}$～$5\times10^{-12}$Ｍ）、好ましくは５０ｎＭ～１ｐＭ、より好ましくは５ｎＭ～１ｐＭおよび最も好ましくは１ｎＭ～１ｐＭで、そして$K_D$が$1\times10^{-7}$Ｍ以下、好ましくは$1\times10^{-8}$Ｍ以下、より好ましくは$1\times10^{-9}$Ｍ以下、有利には$1\times10^{-10}$Ｍ以下、最も好ましくは$1\times10^{-11}$Ｍ以下で、かつ／または$K_{off}$速度定数が、$5\times10^{-1}s^{-1}$～$1\times10^{-7}s^{-1}$、好ましくは$1\times10^{-2}s^{-1}$～$1\times10^{-6}s^{-1}$、より好ましくは$5\times10^{-3}s^{-1}$～$1\times10^{-5}s^{-1}$、例えば、$5\times10^{-1}s^{-1}$以下、好ましくは$1\times10^{-2}s^{-1}$以下、有利には$1\times10^{-3}s^{-1}$以下、より好ましくは$1\times10^{-4}s^{-1}$以下、よりさらに好ましくは$1\times10^{-5}s^{-1}$以下、最も好ましくは$1\times10^{-6}s^{-1}$以下で結合する。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインが、ＶＥＧＦとの結合において、以下のものからなる群から選択したｄＡｂと競合する：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５

－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６

－５５１（配列番号５４０）。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＶＥＧＦとの結合においてＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０４）と競合する。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ

１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０４）のアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２０８】

好ましい実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、およびＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）からなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインには、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、またはＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）を含めてよい。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＶＥＧＦとの結合において、本明細書に開示したｄＡｂのいずれかと競合する。

【０２１０】

好ましくは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、免疫グロブリン単一可変ドメインである。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインには、任意の好適な免疫グロブリン可変ドメインを含めてよく、ヒト可変ドメインまたはヒトフレームワーク領域を含む可変ドメインを含めるのが好ましい。ある実施形態では、本明細書に記載したように、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ユニバーサルフレームワークを含む。

【０２１１】

ユニバーサルフレームワークは、$V_L$フレームワーク（ＶλまたはＶκ）であってよく、例えば、ヒト生殖細胞系列ＤＰＫ１、ＤＰＫ２、ＤＰＫ３、ＤＰＫ４、ＤＰＫ５、ＤＰＫ６、ＤＰＫ７、ＤＰＫ８、ＤＰＫ９、ＤＰＫ１０、ＤＰＫ１２、ＤＰＫ１３、ＤＰＫ１５、ＤＰＫ１６、ＤＰＫ１８、ＤＰＫ１９、ＤＰＫ２０、ＤＰＫ２１、ＤＰＫ２２、ＤＰＫ２３、ＤＰＫ２４、ＤＰＫ２５、ＤＰＫ２６またはＤＰＫ２８免疫グロブリン遺伝子セグメントがコードするフレームワークアミノ酸配列を含むフレームワークであってよい。

必要に応じて、$V_L$フレームワークには、さらに、ヒト生殖細胞系列$J_\kappa 1$、$J_\kappa 2$、$J_\kappa 3$、$J_\kappa 4$、または$J_\kappa 5$免疫グロブリン遺伝子セグメントがコードするフレームワークアミノ酸配列を含めてよい。

【０２１２】

他の実施形態では、ユニバーサルフレームワークは、$V_H$フレームワークであってよく、例えば、ヒト生殖細胞系列ＤＰ４、ＤＰ７、ＤＰ８、ＤＰ９、ＤＰ１０、ＤＰ３１、ＤＰ３３、ＤＰ３８、ＤＰ４５、ＤＰ４６、ＤＰ４７、ＤＰ４９、ＤＰ５０、ＤＰ５１、ＤＰ５３、ＤＰ５４、ＤＰ６５、ＤＰ６６、ＤＰ６７、ＤＰ６８、またはＤＰ６９免疫グロブリン遺伝子セグメントがコードするフレームワークアミノ酸配列を含むフレームワークであってよい。必要に応じて、$V_H$フレームワークには、さらに、ヒト生殖細胞系列$J_H 1$、$J_H 2$、$J_H 3$、$J_H 4$、$J_H 4b$、$J_H 5$、および$J_H 6$免疫グロブリン遺伝子セグメントがコードするフレームワークアミノ酸配列を含めることができる。

【０２１３】

ある実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列と同じであるアミノ酸配列を含む、一個または複数のフレームワーク領域を含み、あるいは前記フレームワーク領域の一個または複数のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする前記の対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列と比べて、集合的に５個までのアミノ酸が異なる。

【０２１４】

他の実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインのＦＷ１、ＦＷ２、ＦＷ３、およびＦＷ４のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列と同じであり、あるいはＦＷ１、ＦＷ２、ＦＷ３、およびＦＷ４のアミノ酸配列は、前記ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列と比べて、集合的に１０個までのアミノ酸が異なる。

【０２１５】

他の実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＦＷ１、ＦＷ２、およびＦＷ３領域を含み、前記ＦＷ１、ＦＷ２、およびＦＷ３領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする対応するフレームワーク領域のアミノ酸配列と同じである。

【０２１６】

特定の実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＤＰ４７、ＤＰ４５、およびＤＰ３８からなる群から選択したＤＰＫ９$V_L$フレームワーク、または$V_H$フレームワークを含む。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインには、一般的リガンド、例えば、プロテインＡ、タンパク質Ｌ、およびプロテインＧへの結合部位を含めてよい。

【０２１７】

ある実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、実質的に、凝集に対して耐性がある。例えば、いくつかの実施形態では、生理食塩水、緩衝生理食塩水、クエン酸緩衝生理食塩水、水、乳濁液、および、これらの溶媒のいずれかなど、常法に従って薬物製剤に使用される溶媒に含まれたリガンドまたはｄＡｂの１～５ｍｇ／ｍｌ、５～１０ｍｇ／ｍｌ、１０～２０ｍｇ／ｍｌ、２０～５０ｍｇ／ｍｌ、５０～１００ｍｇ／ｍｌ、１００～２００ｍｇ／ｍｌ、または２００～５００ｍｇ／ｍｌ溶液を、ＦＤＡに認可されている賦形剤など、許容される賦形剤と共に、約２２℃、２２～２５℃、２５～３０℃、３０～３７℃、３７～４０℃、４０～５０℃、５０～６０℃、６０～７０℃、７０～８０℃、１５～２０℃、１０～１５℃、５－１０℃、２～５℃、０～２℃、－１０℃～０℃、－２０℃～－１０℃、－４０℃～－２０℃、－６０℃～－４０℃、または－８０℃～－６０℃で、およその時間、例えば、１０分間、１時間、８時間、２４時間、２日間、３日間、４日間、１週間、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月

、３ヵ月、４ヵ月、６ヵ月、１年間、または２年間維持した場合、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの約１０％未満、約９％未満、約８％未満、約７％未満、約６％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、または約１％未満が凝集する。

【０２１８】

凝集は、任意の適切な方法を使用し、例えば、顕微鏡、目視検査による溶液の濁度を評価、または分光法、または他の任意の適切な方法によって評価することができる。好ましくは、動的光散乱によって凝集を評価する。凝集に耐性を示す、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインによって、いくつかの利点が得られる。例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むようなポリペプチドドメインは、大腸菌など、適切な生物学的産生系を使用し発現することによって、可溶性タンパク質として容易に高収量で産生でき、そして凝集と活性消失を減少させて、従来のポリペプチドよりも高濃度で製剤化し、かつ／または貯蔵することができる。

【０２１９】

さらに、凝集に耐性を示す、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、他の抗原結合またはエピトープ結合ポリペプチド（例えば、従来の抗体）よりも安価に産生することができる。例えば、一般的に、インビボでの適用を意図した抗原結合またはエピトープ結合ポリペプチドの調製には、凝集したポリペプチドを除去する過程（例えばゲル濾過）が含まれる。そのような凝集の除去が不首尾に終わると、結果としてインビボでの適用に不適切な調製物がもたらされる。例えば、アンタゴニストとして作用するように意図した抗原結合ポリペプチドが凝集すると、その標的抗原が架橋し、またはクラスター化するように誘発されて、アゴニストとして機能する可能性があるからである。タンパク質の凝集はまた、それらを投与する対象で免疫応答を誘発することによって、治療用ポリペプチドの効力も低減させうる。

【０２２０】

それに反して、本発明のＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、凝集耐性ポリペプチドドメインは、凝集を除去する工程ステップを含める必要がなく、インビボで適用するために調製することができ、そしてポリペプチドの凝集によって生じる前記短所を有することなく、インビボでの適用に使用することができる。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、温度（Ｔｓ）に加熱し、温度（Ｔｃ）に冷却した場合、可逆的にアンホールドし、その際、Ｔｓは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの融解温度（Ｔｍ）より高く、かつＴｃは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの融解温度よりも低い。例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインを８０℃に加熱し、ほぼ室温に冷却すると、可逆的にアンホールドしうる。可逆的にアンホールドするポリペプチドは、アンホールドすると機能を失うが、リホールドすると機能は回復する。そのようなポリペプチドは、アンホールドされると凝集するポリペプチド、または不適切にリホールドされるポリペプチド（ミスホールドされるポリペプチド）、すなわち機能が回復しないポリペプチドと区別される。

【０２２２】

ポリペプチドのアンホールディングおよびリホールディングは、例えば、任意の適切な方法を使用し、ポリペプチド構造を直接的または間接的に検出することによって、評価することができる。例えば、ポリペプチド構造は、円二色性（ＣＤ）（例えば、遠紫外ＣＤ、近紫外ＣＤ）、蛍光（例えば、トリプトファン側鎖の蛍光）、タンパク質分解への感受性、核磁気共鳴（ＮＭＲ）によって、あるいは適切なホールディングに依存するポリペプチド機能（例えば、標的リガンドとの結合、一般的リガンドとの結合）を検出しまたは測定することによって、検出することができる。一例では、ポリペプチドのアンホールディングは、結合機能（例えば、一般的リガンドおよび／または標的リガンドへの結合、基質

への結合）の喪失が、ポリペプチドがアンホールドされていることを示す、機能アッセイを使用し評価する。

【０２２３】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインのアンホールディングおよびリホールディングの程度は、アンホールディング曲線または変性曲線を使用し定量することができる。アンホールディング曲線は、縦軸に温度を、横軸にホールドされたポリペプチドの相対的濃度をプロットすることによって作成できる。ホールドされた、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの相対的濃度は、任意の適切な方法（例えば、ＣＤ、蛍光、結合アッセイ）を使用し、直接的または間接的に定量することができる。例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン溶液を調製し、その溶液の楕円率をＣＤによって定量することができる。得られた楕円率値は、ホールドされたリガンドの相対的濃度（例えば、ｄＡｂ単量体）が１００％であることを示す。次いで、溶液中のＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、溶液の温度を徐々に上昇させることによってアンホールドされ、適切な増分（例えば、温度がそれぞれ１度上昇した後）で楕円率を定量する。次いで、溶液中のＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、溶液の温度を徐々に減少させることによってリホールドされ、適切な増分で楕円率を定量する。それらのデータをプロットして、アンホールディング曲線およびリホールディング曲線を作成することができる。アンホールディングおよびリホールディング曲線は、ＶＥＧＦ分子に対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインがホールドされるポーション、ＶＥＧＦ分子に対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインが、様々な程度にアンホールドされるアンホールディング／リホールディング移行期、およびＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインがアンホールドされる部分を含む、特徴的なＳ字形をしている。リホールディング曲線のｙ軸切片は、回復したホールドＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含む、リホールドされたポリペプチドドメインの相対量である。少なくとも約５０％、または少なくとも約６０％、または少なくとも約７０％、または少なくとも約７５％、または少なくとも約８０％、または少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％の回復は、本リガンドまたはｄＡｂ単量体が可逆的にアンホールドされることを示している。

【０２２４】

好ましい実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインのアンホールディングの可逆性は、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン溶液を調製し、熱アンホールディング曲線およびリホールディング曲線をプロットすることによって定量する。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン溶液は、任意の好適な溶媒、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインを溶解するのに適したｐＨ｛例えば、等電点（ｐＩ）より約３単位上または下のｐＨ｝の水性緩衝液を用いて調製することができる。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン溶液は、アンホールディング／ホールディングが検出されるように十分濃縮する。例えば、本リガンドまたはｄＡｂ単量体溶液は、約０．１μＭ～約１００μＭ、または好ましくは約１μＭ～約１０μＭでありうる。

【０２２５】

ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの融解温度（Ｔｍ）が分かっている場合、Ｔｍよりも約１０度低い温度（Ｔｍ－１０）に溶液を加熱し、楕円率または蛍光（例えば、２００ｎｍ～２５０ｎｍでの遠紫外ＣＤスキャン、２３５ｎｍまたは２２５ｎｍでの固定波長ＣＤ；２９８ｎｍで励起させた３００～４５０ｎｍのトリプトファン蛍光発光スペクトル）によってホールディングを評価し、１００％相対的ホールド済みリガンドまたはｄＡｂ単量体を得ることができる。次いで、所定の増分（例えば、約０．１～約１度の上昇）で、Ｔｍよりも少なくとも１０度高い温度（Ｔｍ＋１

０）に溶液を加熱し、各増分で楕円率または蛍光を定量する。次いで、所定の増分で少なくともＴｍ－１０まで冷却することによって、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインをリホールドし、楕円率または蛍光を各増分で定量する。ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインの融解温度が不明な場合、約２５℃～約１００℃まで徐々に加熱することによって、溶液をアンホールドし、次いで少なくとも約２５℃まで徐々に冷却することによってリホールドでき、それぞれの加熱および冷却増分で楕円率または蛍光を定量する。得られたデータをプロットして、アンホールディング曲線およびリホールディング曲線を作成することができ、その際、リホールディング曲線のｙ軸切片は、回復したリホールド済みタンパク質の相対量である。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ラクダ科免疫グロブリン可変ドメイン、あるいはラクダ科生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントがコードする免疫グロブリン可変ドメインに特有の、一個または複数のフレームワークアミノ酸を含まない。

【０２２６】

好ましくは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、大腸菌またはピキア属（例えば、Ｐ．パストリス（P. pastoris））で発現させた場合、少なくとも約０．５ｍｇ／Ｌの量で分泌される。他の好ましい実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、大腸菌またはピキア属（例えば、Ｐ．パストリス）で発現させた場合、少なくとも約０．７５ｍｇ／Ｌ、少なくとも約１ｍｇ／Ｌ、少なくとも約４ｍｇ／Ｌ、少なくとも約５ｍｇ／Ｌ、少なくとも約１０ｍｇ／Ｌ、少なくとも約１５ｍｇ／Ｌ、少なくとも約２０ｍｇ／Ｌ、少なくとも約２５ｍｇ／Ｌ、少なくとも約３０ｍｇ／Ｌ、少なくとも約３５ｍｇ／Ｌ、少なくとも約４０ｍｇ／Ｌ、少なくとも約４５ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約５０ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約１００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約２００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約３００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約４００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約５００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約６００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約７００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約８００ｍｇ／Ｌ、少なくとも約９００ｍｇ／Ｌ、または少なくとも約１ｇ／Ｌの量で分泌される。他の好ましい実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、大腸菌またはピキア属（例えば、Ｐ．パストリス）で発現させた場合、少なくとも約１ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約１ｍｇ／Ｌ～少なくとも約７５０ｍｇ／Ｌ、少なくとも約１００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約２００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約３００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約４００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約５００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約６００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約７００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、少なくとも約８００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌ、または少なくとも約９００ｍｇ／Ｌ～少なくとも約１ｇ／Ｌの量で分泌される。本明細書に記載したＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、大腸菌またはピキア属（例えば、Ｐ．パストリス）で発現させた場合、分泌させることができるが、合成化学的方法、あるいは大腸菌またはピキア属を使用しない生物学的生成法など、任意の適切な方法を使用し、これらを産生することもできる。

【０２２７】

ＥＧＦＲに結合するポリペプチドドメイン

本発明は、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメイン（例えばｄＡｂ）を提供する。好ましい実施形態では、表面プラスモン共鳴による定量では、そのポリペプチドドメイン（例えばｄＡｂ）は、ＥＧＦＲと、親和性（ＫＤ；ＫＤ＝$K_{off}$（ｋｄ）／$K_{on}$（ｋａ））が、例えば、３００ｎＭ～１ｐＭ（すなわち、$3\times10^{-7}$～$5\times10^{-12}$Ｍ）、好ましくは１００ｎＭ～１ｐＭ、または５０ｎＭ～１０ｐＭ、より好ましくは１０ｎＭ～１００ｐＭ、最も好ましくは約１ｎＭで、そして$K_D$が$1\times10^{-7}$Ｍ以下、好ましくは$1\times10^{-8}$Ｍ以下、より好ましくは約$1\times10^{-9}$Ｍ

以下、１×１０$^{-10}$Ｍ以下または１×１０$^{-11}$Ｍ以下で、かつ／またはＫ$_{off}$速度定数が５×１０$^{-1}$ｓ$^{-1}$～１×１０$^{-7}$ｓ$^{-1}$、好ましくは１×１０$^{-2}$ｓ$^{-1}$～１×１０$^{-6}$ｓ$^{-1}$、より好ましくは５×１０$^{-3}$ｓ$^{-1}$～１×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$、例えば、５×１０$^{-1}$ｓ$^{-1}$以下、好ましくは１×１０$^{-2}$ｓ$^{-1}$以下、有利には１×１０$^{-3}$ｓ$^{-1}$以下、より好ましくは１×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下、よりさらに好ましくは１×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$以下、最も好ましくは１×１０$^{-6}$ｓ$^{-1}$以下で結合する。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択したｄＡｂと競合する：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番

号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、以下のものからなる群から選択したｄＡｂと競合する：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６

－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６

－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、Ｎ

Ｂ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＤＯＭ１６－３９－２１０（配列番号５４１）、ＤＯＭ１６－３９－２１１（配列番号５４２）、ＤＯＭ１６－３９－２１２（配列番号５４３）、ＤＯＭ１６－３９－２１３（配列番号５４４）、ＤＯＭ１６－３９－２１４（配列番号５４５）、ＤＯＭ１６－３９－２１５（配列番号５４６）、ＤＯＭ１６－３９－２１６（配列番号５４７）、ＤＯＭ１６－３９－２１７（配列番号５４８）、ＤＯＭ１６－３９－２１８（配列番号５４９）、ＤＯＭ１６－３９－２１９（配列番号５５０）、ＤＯＭ１６－３９－２２０（配列番号５５１）、ＤＯＭ１６－３９－２２１（配列番号５５２）、ＤＯＭ１６－３９－２２２（配列番号５５３）、ＤＯＭ１６－３９－２２３（配列番号５５４）、ＤＯＭ１６－３９－２２４（配列番号５５５）、ＤＯＭ１６－３９－２２５（配列番号５５６）、ＤＯＭ１６－３９－２２６（配列番号５５７）、ＤＯＭ１６－３９－２２７（配列番号５５８）、ＤＯＭ１６－３９－２２８（配列番号５５９）、ＤＯＭ１６－３９－２２９（配列番号５６０）、ＤＯＭ１６－３９－２３０（配列番号５６１）、ＤＯＭ１６－３９－２３１（配列番号５６２）、ＤＯＭ１６－３９－２３２（配列番号５６３）、ＤＯＭ１６－３９－２３３（配列番号５６４）、ＤＯＭ１６－３９－２３４（配列番号５６５）、ＤＯＭ１６－３９－２３５（配列番号５６６）、ＤＯＭ１６－３９－５００（配列番号７２５）、ＤＯＭ１６－３９－５０２（配列番号７２６）、ＤＯＭ１６－３９－５０３（配列番号５６７）、ＤＯＭ１６－３９－５０４（配列番号５６８）、ＤＯＭ１６－３９－５０５（配列番号５６９）、ＤＯＭ１６－３９－５０６（配列番号５７０）、ＤＯＭ１６－３９－５０７（配列番号５７１）、ＤＯＭ１６－３９－５０８（配列番号５７２）、ＤＯＭ１６－３９－５０９（配列番号５７３）、ＤＯＭ１６－３９－５１０（配列番号５７４）、ＤＯＭ１６－３９－５１１（配列番号５７５）、ＤＯＭ１６－３９－５１２（配列番号５７６）、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５２２（配列番号５７８）、ＤＯＭ１６－３９－５２３（配列番号５７９）、ＤＯＭ１６－３９－５２４（配列番号５８０）、ＤＯＭ１６－３９－５２７（配列番号５８１）、ＤＯＭ１６－３９－５２５（配列番号５８２）、ＤＯＭ１６－３９－５２６（配列番号５８３）、ＤＯＭ１６－３９－５４０（配列番号５８４）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５４３（配列番号５８７）、ＤＯＭ１６－３９－５４４（配列番号５８８）、ＤＯＭ１６－３９－５４５（配列番号５８９）、ＤＯＭ１６－３９－５５０（配列番号５９０）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－５５２（配列番号５９２）、ＤＯＭ１６－３９－５５３（配列番号５９３）、ＤＯＭ１６－３９－５５４（配列番号５９４）、ＤＯＭ１６－３９－５５５（配列番号５９５）、ＤＯＭ１６－３９－５６１（配列番号５９６）、ＤＯＭ１６－３９－５６２（配列番号５９７）、ＤＯＭ１６－３９－５６３（配列番号５９８）、ＤＯＭ１６－３９－５６４（配列番号５９９）、ＤＯＭ１６－３９－５７１（配列番号６００）、ＤＯＭ１６－３９－５７２（配列番号６０１）、ＤＯＭ１６－３９－５７３（配列番号６０２）、ＤＯＭ１６－３９－５７４（配列番号６０３）、ＤＯＭ１６－３９－５８０（配列番号６０４）、ＤＯＭ１６－３９－５９１（配列番号６０５）、ＤＯＭ１６－３９－５９２（配列番号６０６）、ＤＯＭ１６－３９－５９３（配列番号６０７）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０２（配列番号６０９）、ＤＯＭ１６－３９－６０３（配列番号６１０）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６０

５（配列番号６１２）、ＤＯＭ１６－３９－６０７（配列番号６１３）、ＤＯＭ１６－３９－６１１（配列番号６１４）、ＤＯＭ１６－３９－６１２（配列番号６１５）、ＤＯＭ１６－３９－６１３（配列番号６１６）、ＤＯＭ１６－３９－６１４（配列番号６１７）、ＤＯＭ１６－３９－６１５（配列番号６１８）、ＤＯＭ１６－３９－６１６（配列番号６１９）、ＤＯＭ１６－３９－６１７（配列番号６２０）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）。

【０２３２】

好ましい実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）のアミノ酸配列に少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、またはＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）のアミノ酸配列を含むことができる。

【０２３３】

他の好ましい実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＤＯＭ１６－３９－５２１（配列番号５７７）、ＤＯＭ１６－３９－５４１（配列番号５８５）、ＤＯＭ１６－３９－５４２（配列番号５８６）、ＤＯＭ１６－３９－５５１（配列番号５９１）、ＤＯＭ１６－３９－６０１（配列番号６０８）、ＤＯＭ１６－３９－６０４（配列番号６１１）、ＤＯＭ１６－３９－６１８（配列番号６２１）、およびＤＯＭ１６－３９－６１９（配列番号６２２）アミノ酸配列に少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＥＧＦＲとの結合において、本明細書に開示したｄＡｂのいずれかと競合する。

【０２３５】

好ましくは、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、免疫グロブリン単一可変ドメインである。ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、任意の好適な免疫グロブリン可変ドメインを含むことができ、ヒト可変ドメインまたはヒトフレームワーク領域を含む可変ドメインを含むのが好ましい。ある実施形態では、本明細書に記載したように、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ユニバーサルフレームワークを含む。

【０２３６】

ある実施形態では、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインは、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有する結合部位を含むポリペプチドドメインについて先に記載したように、凝集に耐性があり、可逆的にアンホールドし、フレームワーク領域を含み、かつ／または分泌される。

【０２３７】

血清アルブミンに結合するｄＡｂ単量体

本発明のリガンドは、さらに、$K_d$が１ｎＭ～５００μＭ（すなわち、$\times 10^{-9}$～$5 \times 10^{-4}$）、好ましくは１００ｎＭ～１０μＭで、血清アルブミン（ＳＡ）に結合するｄＡｂ単量体を含むことができる。好ましくは、リガンドとその標的との結合（例えば、

BiaCoreなどを使用し、表面プラスモン共鳴によって測定した$K_d$および／または$K_{off}$）は、抗ＳＡ ｄＡｂを含むリガンドの場合が、ＳＡの場合よりも１～１０００００倍（好ましくは１００～１０００００、より好ましくは１０００～１０００００、または１００００～１０００００倍）強力である。好ましくは、血清アルブミンはヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）である。一実施形態では、第一のｄＡｂ（またはｄＡｂ単量体）は、ＳＡ（例えばＨＳＡ）と$K_d$が約５０、好ましくは７０、より好ましくは１００、１５０または２００ｎＭで結合する。

【０２３８】

ある実施形態では、ＳＡに結合するｄＡｂ単量体は、ＣＤ３８に結合するｄＡｂ単量体について先に記載したように、凝集に耐性があり、可逆的にアンホールドし、かつ／またはフレームワーク領域を含む。

【０２３９】

特定の実施形態では、血清アルブミンに結合する抗体の抗原結合フラグメントは、ヒト血清アルブミンに結合するｄＡｂである。ある実施形態では、ｄＡｂは、ヒト血清アルブミンと結合し、アルブミンとの結合において、以下のものからなる群から選択したｄＡｂと競合する：ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）。

【０２４０】

ある実施形態では、ｄＡｂは、ヒト血清アルブミンに結合し、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、または少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％、または少なくとも約９６％、または少なくとも約９７％、または少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）、ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）、ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、ＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号

４９５）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）。

【０２４１】

例えば、ヒト血清アルブミンと結合するｄＡｂは、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、ＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、およびＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）に、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％、または少なくとも約９６％、または少なくとも約９７％、または少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むことができる。

【０２４２】

アミノ酸配列同一性は、適切な配列アラインメントアルゴリズムおよびデフォルトパラメーター、例えば、BLAST P (Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(6):2264-2268 (1990)を使用し、定量するのが好ましい。

【０２４３】

さらに特定の実施形態では、ｄＡｂは、Ｖκ ｄＡｂ（ヒト血清アルブミンと結合し、かつＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、ＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、およびＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む）、あるいはＶＨ ｄＡｂ（ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、ＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む）である。他の実施形態では、血清アルブミンに結合する抗体の抗原結合フラグメントは、ヒト血清アルブミンと結合し、かつ前記アミノ酸配列のいずれかのＣＤＲを含むｄＡｂである。

【０２４４】

血清アルブミンと結合する適切なラクダ科$V_{HH}$には、国際公開公報第２００４／０４１８６２号（Ablynx N.V.）および本明細書に開示されたものなど、例えば、配列Ａ（配列番号５１８）、配列Ｂ（配列番号５１９）、配列Ｃ（配列番号５２０）、配列Ｄ（配列番号５２１）、配列Ｅ（配列番号５２２）、配列Ｆ（配列番号５２３）、配列Ｇ（配列番号５２４）、配列Ｈ（配列番号５２５）、配列Ｉ（配列番号５２６）、配列Ｊ（配列番号５２７）、配列Ｋ（配列番号５２８）、配列Ｌ（配列番号５２９）、配列Ｍ（配列番号５３０）、配列Ｎ（配列番号５３１）、配列Ｏ（配列番号５３２）、配列Ｐ（配列番号５３３）、配列Ｑ（配列番号５３４）が含まれる。ある実施形態では、そのラクダ科$V_{HH}$は、ヒト血清アルブミンと結合し、配列番号５１８～５３４のどれか一個に、少なくとも約

８０％、または少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％、または少なくとも約９６％、または少なくとも約９７％、または少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２４５】

アミノ酸配列同一性は、適切な配列アラインメントアルゴリズムおよびデフォルトパラメーター、例えば、BLAST P（Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(6):2264-2268 (1990)）を使用し定量するのが好ましい。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、本リガンドは、血清アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）との結合において、本明細書に開示した任意の抗血清アルブミンｄＡｂと競合する抗血清アルブミンｄＡｂを含む。

【０２４７】

核酸分子、ベクター、および宿主細胞

本発明は、本明細書に記載したように、リガンド（例えば、二重特異性リガンドおよび多重特異性リガンド）をコードする単離した核酸および／または組換え核酸分子も提供する。

【０２４８】

本明細書で「単離した」と呼ぶ核酸は、それらの起源（例えば、細胞、またはライブラリーなど核酸混合物に存在するもの）のゲノムＤＮＡまたは細胞ＲＮＡの核酸から分離した核酸であり、本明細書に記載した方法または他の適切な方法によって得られた核酸を含み、本質的に純粋な核酸、化学合成によって産生した核酸、生物学的方法と化学的方法との組合せによって産生した核酸、および単離した組換え核酸が含まれる（例えば、Dagherty, B.L.ら, Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); Lewis, A.P. and J.S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)を参照されたい）。

【０２４９】

本明細書で「組換え」と呼ぶ核酸は、組換えＤＮＡ方法によって産生した核酸であり、人工的組換え法、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）および／または制限酵素を使用するベクター中へのクローニング法に頼る手順によって生成した核酸を含む。

【０２５０】

ある実施形態では、本明細書に記載したように、単離した核酸および／または組換え核酸は、リガンドをコードするヌクレオチド配列を含み、その際、前記リガンドは、本明細書に開示したＶＥＧＦと結合するｄＡｂ、または本明細書に開示したＥＧＦＲと結合するｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５１】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載したように、単離した核酸および／または組換え核酸は、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドをコードするヌクレオチド配列を含み、その際、前記リガンドは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＴＡＲ１５－１（配列番号１００）、ＴＡＲ１５－３（配列番号１０１）、ＴＡＲ１５－４（配列番号１０２）、ＴＡＲ１５－９（配列番号１０３）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号１０４）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号１０５）、ＴＡＲ１５－１２（配列番号１０６）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号１０７）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号１０８）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０９）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１０）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１１１）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１１２）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１１

３）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１１４）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１１５）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１１６）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１１７）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１１８）、ＴＡＲ１５－８（配列番号１１９）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号１２０）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号１２１）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号１２２）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号１２３）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号１２４）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号１２５）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号１２６）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号１２７）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号１２８）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号１２９）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号１３０）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号１３１）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号１３２）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号１３３）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号１３４）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号１３５）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号１３６）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号１３７）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号１３８）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号１３９）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号１４０）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号１４１）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号１４２）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号１４３）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号１４４）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号１４５）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号１４６）、ＴＡＲ１５－８－５１０（配列番号１４７）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号１４８）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号１４９）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号１５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号１５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号１５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号１５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号１５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号１５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号１５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号１５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号１５８）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号１５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号１６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号１６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号１６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号１６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号１６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号１６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号１６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号１６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号１６８）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号１６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号１７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号１７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号１７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号１７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号１７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号１７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号１７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号１７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号１７８）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号１７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号１８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号１８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号１８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号１８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号１８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号１８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号１８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号１８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号１８８）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号１８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号１９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号１９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号１９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号１９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号１９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号１９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号１９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号１９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号１９８）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３９）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５４０）。

【０２５２】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載したように、単離した核酸および／または組換え核酸は、ＶＥＧＦＡに対して結合特異性を有するリガンドをコードするヌク

レオチド配列を含み、その際、前記リガンドは、配列番号７０５（ＴＡＲ１５－２６－５５）のアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５３】

他の実施形態では、本明細書に記載したように、単離した核酸および／または組換え核酸は、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドをコードするヌクレオチド配列を含み、その際、前記リガンドは、以下のものからなる群から選択したｄＡｂのアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：ＤＯＭ１６－１７（配列番号３２５）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号３２６）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号３２７）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号３２８）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号３２９）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号３３０）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号３３１）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号３３２）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号３３３）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号３３４）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号３３５）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号３３６）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号３３７）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号３３８）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号３３９）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号３４０）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号３４１）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号３４２）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号３４３）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号３４４）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号３４５）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号３４６）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号３４７）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号３４８）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号３４９）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号３５０）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号３５１）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号３５２）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号３５３）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号３５４）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号３５５）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号３５６）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号３５７）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号３５８）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号３５９）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号３６０）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号３６１）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号３６２）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号３６３）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号３６４）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号３６５）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号３６６）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号３６７）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号３６８）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号３６９）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号３７０）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号３７１）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号３７２）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号３７３）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号３７４）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号３７５）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号３７６）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号３７７）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号３７８）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号３７９）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号３８０）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号３８１）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号３８２）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号３８３）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号３８４）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号３８５）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号３８６）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号３８７）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号３８８）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号３８９）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号３９０）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号３９１）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号３９２）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号３９３）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号３９４）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号３９５）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号３９６）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号３９７）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号３９８）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号３９９）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号４００）、ＤＯＭ１６－１０５（配列番号４０１）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号４０２）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号４０３）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号４０４）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号４０５）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号４０６）、ＤＯＭ１６

－１１１（配列番号４０７）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号４０８）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号４０９）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号４１０）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号４１１）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号４１２）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号４１３）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号４１４）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号４１５）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号４１６）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号４１７）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号４１８）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号４１９）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号４２０）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号４２１）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号４２２）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号４２３）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号４２４）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号４２５）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号４２６）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号４２７）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号４２８）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号４２９）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号４３０）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号４３１）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号４３２）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号４３３）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号４３４）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号４３５）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号４３６）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号４３７）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号４３８）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号４３９）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号４４０）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号４４１）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号４４２）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号４４３）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号４４４）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号４４５）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号４４６）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号４４７）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号４４８）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号４４９）、ＤＯＭ１６－５２（配列番号４５０）、ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、およびＮＢ２２（配列番号４７２）。

【０２５４】

他の実施形態では、本明細書に記載したように、単離した核酸および／または組換え核酸は、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドをコードするヌクレオチド配列を含み、その際、前記リガンドは、配列番号６２３～７０３、７２７、および７２８からなる群から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５５】

他の実施形態では、本明細書に記載したように、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドをコードする単離した核酸および／または組換え核酸は、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂをコードするヌクレオチド配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のヌクレオチド配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む：ＴＡＲ１５－１（配列番号１）、ＴＡＲ１５－３（配列番号２）、ＴＡＲ１５－４（配列番号３）、ＴＡＲ１５－９（配列番号４）、ＴＡＲ１５－１０（配列番号５）、ＴＡＲ１５－１１（配列番号６）、ＴＡＲ１５－１

２（配列番号７）、ＴＡＲ１５－１３（配列番号８）、ＴＡＲ１５－１４（配列番号９）、ＴＡＲ１５－１５（配列番号１０）、ＴＡＲ１５－１６（配列番号１１）、ＴＡＲ１５－１７（配列番号１２）、ＴＡＲ１５－１８（配列番号１３）、ＴＡＲ１５－１９（配列番号１４）、ＴＡＲ１５－２０（配列番号１５）、ＴＡＲ１５－２２（配列番号１６）、ＴＡＲ１５－５（配列番号１７）、ＴＡＲ１５－６（配列番号１８）、ＴＡＲ１５－７（配列番号１９）、ＴＡＲ１５－８（配列番号２０）、ＴＡＲ１５－２３（配列番号２１）、ＴＡＲ１５－２４（配列番号２２）、ＴＡＲ１５－２５（配列番号２３）、ＴＡＲ１５－２６（配列番号２４）、ＴＡＲ１５－２７（配列番号２５）、ＴＡＲ１５－２９（配列番号２６）、ＴＡＲ１５－３０（配列番号２７）、ＴＡＲ１５－６－５００（配列番号２８）、ＴＡＲ１５－６－５０１（配列番号２９）、ＴＡＲ１５－６－５０２（配列番号３０）、ＴＡＲ１５－６－５０３（配列番号３１）、ＴＡＲ１５－６－５０４（配列番号３２）、ＴＡＲ１５－６－５０５（配列番号３３）、ＴＡＲ１５－６－５０６（配列番号３４）、ＴＡＲ１５－６－５０７（配列番号３５）、ＴＡＲ１５－６－５０８（配列番号３６）、ＴＡＲ１５－６－５０９（配列番号３７）、ＴＡＲ１５－６－５１０（配列番号３８）、ＴＡＲ１５－８－５００（配列番号３９）、ＴＡＲ１５－８－５０１（配列番号４０）、ＴＡＲ１５－８－５０２（配列番号４１）、ＴＡＲ１５－８－５０３（配列番号４２）、ＴＡＲ１５－８－５０５（配列番号４３）、ＴＡＲ１５－８－５０６（配列番号４４）、ＴＡＲ１５－８－５０７（配列番号４５）、ＴＡＲ１５－８－５０８（配列番号４６）、ＴＡＲ１５－８－５０９（配列番号４７）、Ｒ１５－８－５１０（配列番号４８）、ＴＡＲ１５－８－５１１（配列番号４９）、ＴＡＲ１５－２６－５００（配列番号５０）、ＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号５１）、ＴＡＲ１５－２６－５０２（配列番号５２）、ＴＡＲ１５－２６－５０３（配列番号５３）、ＴＡＲ１５－２６－５０４（配列番号５４）、ＴＡＲ１５－２６－５０５（配列番号５５）、ＴＡＲ１５－２６－５０６（配列番号５６）、ＴＡＲ１５－２６－５０７（配列番号５７）、ＴＡＲ１５－２６－５０８（配列番号５８）、ＴＡＲ１５－２６－５０９（配列番号５９）、ＴＡＲ１５－２６－５１０（配列番号６０）、ＴＡＲ１５－２６－５１１（配列番号６１）、ＴＡＲ１５－２６－５１２（配列番号６２）、ＴＡＲ１５－２６－５１３（配列番号６３）、ＴＡＲ１５－２６－５１４（配列番号６４）、ＴＡＲ１５－２６－５１５（配列番号６５）、ＴＡＲ１５－２６－５１６（配列番号６６）、ＴＡＲ１５－２６－５１７（配列番号６７）、ＴＡＲ１５－２６－５１８（配列番号６８）、ＴＡＲ１５－２６－５１９（配列番号６９）、ＴＡＲ１５－２６－５２０（配列番号７０）、ＴＡＲ１５－２６－５２１（配列番号７１）、ＴＡＲ１５－２６－５２２（配列番号７２）、ＴＡＲ１５－２６－５２３（配列番号７３）、ＴＡＲ１５－２６－５２４（配列番号７４）、ＴＡＲ１５－２６－５２５（配列番号７５）、ＴＡＲ１５－２６－５２６（配列番号７６）、ＴＡＲ１５－２６－５２７（配列番号７７）、ＴＡＲ１５－２６－５２８（配列番号７８）、ＴＡＲ１５－２６－５２９（配列番号７９）、ＴＡＲ１５－２６－５３０（配列番号８０）、ＴＡＲ１５－２６－５３１（配列番号８１）、ＴＡＲ１５－２６－５３２（配列番号８２）、ＴＡＲ１５－２６－５３３（配列番号８３）、ＴＡＲ１５－２６－５３４（配列番号８４）、ＴＡＲ１５－２６－５３５（配列番号８５）、ＴＡＲ１５－２６－５３６（配列番号８６）、ＴＡＲ１５－２６－５３７（配列番号８７）、ＴＡＲ１５－２６－５３８（配列番号８８）、ＴＡＲ１５－２６－５３９（配列番号８９）、ＴＡＲ１５－２６－５４０（配列番号９０）、ＴＡＲ１５－２６－５４１（配列番号９１）、ＴＡＲ１５－２６－５４２（配列番号９２）、ＴＡＲ１５－２６－５４３（配列番号９３）、ＴＡＲ１５－２６－５４４（配列番号９４）、ＴＡＲ１５－２６－５４５（配列番号９５）、ＴＡＲ１５－２６－５４６（配列番号９６）、ＴＡＲ１５－２６－５４７（配列番号９７）、ＴＡＲ１５－２６－５４８（配列番号９８）、ＴＡＲ１５－２６－５４９（配列番号９９）、ＴＡＲ１５－２１（配列番号５３５）、ＴＡＲ１５－２（配列番号５３６）、ＴＡＲ１５－２６－５５０（配列番号５３７）、およびＴＡＲ１５－２６－５５１（配列番号５３８）。ヌクレオチド配列同一性は、選択した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂをコードするヌクレオチド配列の全長にわたって定量するのが好ましい。

【０２５６】
他の実施形態では、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンドをコードする単離した核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したように、ＴＡＲ１５－２６－５５５（配列番号７０５）をコードするヌクレオチド配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のヌクレオチド配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。
【０２５７】
他の実施形態では、本明細書に記載したように、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドをコードする単離した核酸および／または組換え核酸は、以下のものからなる群から選択した抗ＶＥＧＦ ｄＡｂをコードするヌクレオチド配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のヌクレオチド配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む：ＤＯＭ１６－１７（配列番号１９９）、ＤＯＭ１６－１８（配列番号２００）、ＤＯＭ１６－１９（配列番号２０１）、ＤＯＭ１６－２０（配列番号２０２）、ＤＯＭ１６－２１（配列番号２０３）、ＤＯＭ１６－２２（配列番号２０４）、ＤＯＭ１６－２３（配列番号２０５）、ＤＯＭ１６－２４（配列番号２０６）、ＤＯＭ１６－２５（配列番号２０７）、ＤＯＭ１６－２６（配列番号２０８）、ＤＯＭ１６－２７（配列番号２０９）、ＤＯＭ１６－２８（配列番号２１０）、ＤＯＭ１６－２９（配列番号２１１）、ＤＯＭ１６－３０（配列番号２１２）、ＤＯＭ１６－３１（配列番号２１３）、ＤＯＭ１６－３２（配列番号２１４）、ＤＯＭ１６－３３（配列番号２１５）、ＤＯＭ１６－３５（配列番号２１６）、ＤＯＭ１６－３７（配列番号２１７）、ＤＯＭ１６－３８（配列番号２１８）、ＤＯＭ１６－３９（配列番号２１９）、ＤＯＭ１６－４０（配列番号２２０）、ＤＯＭ１６－４１（配列番号２２１）、ＤＯＭ１６－４２（配列番号２２２）、ＤＯＭ１６－４３（配列番号２２３）、ＤＯＭ１６－４４（配列番号２２４）、ＤＯＭ１６－４５（配列番号２２５）、ＤＯＭ１６－４６（配列番号２２６）、ＤＯＭ１６－４７（配列番号２２７）、ＤＯＭ１６－４８（配列番号２２８）、ＤＯＭ１６－４９（配列番号２２９）、ＤＯＭ１６－５０（配列番号２３０）、ＤＯＭ１６－５９（配列番号２３１）、ＤＯＭ１６－６０（配列番号２３２）、ＤＯＭ１６－６１（配列番号２３３）、ＤＯＭ１６－６２（配列番号２３４）、ＤＯＭ１６－６３（配列番号２３５）、ＤＯＭ１６－６４（配列番号２３６）、ＤＯＭ１６－６５（配列番号２３７）、ＤＯＭ１６－６６（配列番号２３８）、ＤＯＭ１６－６７（配列番号２３９）、ＤＯＭ１６－６８（配列番号２４０）、ＤＯＭ１６－６９（配列番号２４１）、ＤＯＭ１６－７０（配列番号２４２）、ＤＯＭ１６－７１（配列番号２４３）、ＤＯＭ１６－７２（配列番号２４４）、ＤＯＭ１６－７３（配列番号２４５）、ＤＯＭ１６－７４（配列番号２４６）、ＤＯＭ１６－７５（配列番号２４７）、ＤＯＭ１６－７６（配列番号２４８）、ＤＯＭ１６－７７（配列番号２４９）、ＤＯＭ１６－７８（配列番号２５０）、ＤＯＭ１６－７９（配列番号２５１）、ＤＯＭ１６－８０（配列番号２５２）、ＤＯＭ１６－８１（配列番号２５３）、ＤＯＭ１６－８２（配列番号２５４）、ＤＯＭ１６－８３（配列番号２５５）、ＤＯＭ１６－８４（配列番号２５６）、ＤＯＭ１６－８５（配列番号２５７）、ＤＯＭ１６－８７（配列番号２５８）、ＤＯＭ１６－８８（配列番号２５９）、ＤＯＭ１６－８９（配列番号２６０）、ＤＯＭ１６－９０（配列番号２６１）、ＤＯＭ１６－９１（配列番号２６２）、ＤＯＭ１６－９２（配列番号２６３）、ＤＯＭ１６－９４（配列番号２６４）、ＤＯＭ１６－９５（配列番号２６５）、ＤＯＭ１６－９６（配列番号２６６）、ＤＯＭ１６－９７（配列番号２６７）、ＤＯＭ１６－９８（配列番号２６８）、ＤＯＭ１６－９９（配列番号２６９）、ＤＯＭ１６－１００（配列番号２７０）、ＤＯＭ１６－１０１（配列番号２７１）、ＤＯＭ１６－１０２（配列番号２７２）、ＤＯＭ１６－１０３（配列番号２７３）、ＤＯＭ１６－１０４（配列番号２７４）、ＤＯＭ１６－

１０５（配列番号２７５）、ＤＯＭ１６－１０６（配列番号２７６）、ＤＯＭ１６－１０７（配列番号２７７）、ＤＯＭ１６－１０８（配列番号２７８）、ＤＯＭ１６－１０９（配列番号２７９）、ＤＯＭ１６－１１０（配列番号２８０）、ＤＯＭ１６－１１１（配列番号２８１）、ＤＯＭ１６－１１２（配列番号２８２）、ＤＯＭ１６－１１３（配列番号２８３）、ＤＯＭ１６－１１４（配列番号２８４）、ＤＯＭ１６－１１５（配列番号２８５）、ＤＯＭ１６－１１６（配列番号２８６）、ＤＯＭ１６－１１７（配列番号２８７）、ＤＯＭ１６－１１８（配列番号２８８）、ＤＯＭ１６－１１９（配列番号２８９）、ＤＯＭ１６－３９－６（配列番号２９０）、ＤＯＭ１６－３９－８（配列番号２９１）、ＤＯＭ１６－３９－３４（配列番号２９２）、ＤＯＭ１６－３９－４８（配列番号２９３）、ＤＯＭ１６－３９－８７（配列番号２９４）、ＤＯＭ１６－３９－９０（配列番号２９５）、ＤＯＭ１６－３９－９６（配列番号２９６）、ＤＯＭ１６－３９－１００（配列番号２９７）、ＤＯＭ１６－３９－１０１（配列番号２９８）、ＤＯＭ１６－３９－１０２（配列番号２９９）、ＤＯＭ１６－３９－１０３（配列番号３００）、ＤＯＭ１６－３９－１０４（配列番号３０１）、ＤＯＭ１６－３９－１０５（配列番号３０２）、ＤＯＭ１６－３９－１０６（配列番号３０３）、ＤＯＭ１６－３９－１０７（配列番号３０４）、ＤＯＭ１６－３９－１０８（配列番号３０５）、ＤＯＭ１６－３９－１０９（配列番号３０６）、ＤＯＭ１６－３９－１１０（配列番号３０７）、ＤＯＭ１６－３９－１１１（配列番号３０８）、ＤＯＭ１６－３９－１１２（配列番号３０９）、ＤＯＭ１６－３９－１１３（配列番号３１０）、ＤＯＭ１６－３９－１１４（配列番号３１１）、ＤＯＭ１６－３９－１１５（配列番号３１２）、ＤＯＭ１６－３９－１１６（配列番号３１３）、ＤＯＭ１６－３９－１１７（配列番号３１４）、ＤＯＭ１６－３９－２００（配列番号３１５）、ＤＯＭ１６－３９－２０１（配列番号３１６）、ＤＯＭ１６－３９－２０２（配列番号３１７）、ＤＯＭ１６－３９－２０３（配列番号３１８）、ＤＯＭ１６－３９－２０４（配列番号３１９）、ＤＯＭ１６－３９－２０５（配列番号３２０）、ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号３２１）、ＤＯＭ１６－３９－２０７（配列番号３２２）、ＤＯＭ１６－３９－２０９（配列番号３２３）、およびＤＯＭ１６－５２（配列番号３２４）。好ましくは、ヌクレオチド配列の同一性は、選択した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂをコードするヌクレオチド配列の全長にわたって定量する。

【０２５８】

他の実施形態では、本明細書に記載したように、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドをコードする単離した核酸および／または組換え核酸は、配列番号６２３～７０３、７２７、および７２８からなる群から選択した抗ＥＧＦＲ ｄＡｂをコードするヌクレオチド配列に、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％のヌクレオチド配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。

【０２５９】

本発明はまた、本発明の組換え核酸分子を含むベクターも提供する。ある実施形態では、ベクターは、本発明の組換え核酸に機能し得る形で連結した一個または複数の発現調節領域または配列を含む発現ベクターである。本発明はまた、本発明の組換え核酸分子またはベクターを含む組換え宿主細胞も提供する。好適なベクター（例えば、プラスミド、ファージミド）、発現調節領域、宿主細胞、および本発明の組換え宿主細胞を産生する方法は、当技術分野で公知であり、例をさらに本明細書に記載する。

【０２６０】

好適な発現ベクターには、いくつかの成分、例えば、複製起点、選択マーカー遺伝子、一個または複数の発現調節領域、例えば、転写調節領域（例えば、プロモーター、エンハンサー、ターミネーター）、および／または一個または複数の翻訳シグナル、シグナル配列、またはリーダー配列など、含めることができる。発現調節領域、およびもしも存在するならばシグナル配列は、ベクターまたは他の供給源によって得られる。例えば、抗体鎖をコードするクローン化した核酸の転写および／または翻訳制御配列は、直接発現に使用

することができる。

【０２６１】

プロモーターは所望される宿主細胞において発現を生じることができる。プロモーターは、構成的であり、または誘導的でありうる。例えば、プロモーターは、核酸の転写を導くように、抗体、抗体鎖、またはそれらの一部をコードする核酸に機能し得る形で連結することができる。様々の適切なプロモーターが、原核生物宿主および真核生物宿主（に対する様々な適切なプロモーター（例えば、前者について大腸菌にｌａｃ、ｔａｃ、Ｔ３、Ｔ７プロモーター、ならびに後者について例えば、サルウイルス４０初期または後期プロモーター、ラウス肉腫ウイルス末端反復配列プロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、アデノウイルス後期プロモーター）に得られる。

【０２６２】

さらに、典型的には、発現ベクターは、ベクターを有する宿主細胞を選択するための選択マーカーを含み、複製可能発現ベクターの場合には複製起点も含む。抗生物質耐性または薬物耐性を付与する産生物をコードする遺伝子が一般的選択マーカーであり、原核生物においては例えば、ラクタマーゼ遺伝子（アンピシリン耐性）、テトラサイクリン耐性に関するＴｅｔ遺伝子を、真核生物細胞においては例えば、ネオマイシン（Ｇ４１８またはジェネテシン）、ｇｐｔ（マイコフェノール酸）、アンピシリン、またはハイグロマイシン耐性遺伝子を使用しうる。ジヒドロ葉酸還元酵素標識遺伝子によって、様々な宿主で、メトトレキサートによる選択が可能になる。宿主（例えば、ＬＥＵ２、ＵＲＡ３、ＨＩＳ３）の栄養要求性マーカーの遺伝子産物をコードする遺伝子は、酵母で選択マーカーとして使用されることが多い。ウイルスベクター（例えば、バキュロウイルス）またはファージベクター、およびレトロウイルスベクターなど、宿主細胞のゲノム中に組み込むことができるベクターの使用も企図される。哺乳動物細胞および原核細胞（大腸菌）、昆虫細胞｛ドロソフィラスクニエデル（Drosophila Schnieder）Ｓ２細胞、Ｓｆ９｝および酵母｛Ｐ．メタノリカ（P. methanolica）、Ｐ．パストリス、出芽酵母（S. cerevisiae）｝での発現に好適な発現ベクターは当技術分野で公知である。

【０２６３】

好適な宿主細胞は、細菌細胞、例えば、大腸菌、枯草菌および／または他の適切な細菌を含む原核細胞；真核細胞、例えば、真菌細胞または酵母細胞｛例えば、ピキアパストリス（Pichia pastoris）、アスペルギルス（Aspergillus）属、サッカロミセスセレビシエ（Saccharomyces cerevisiae）、スキゾサッカロミセスポンブ（Schizosaccharomyces pombe）、アカパンカビ（Neurospora crassa）｝、または他の低級真核細胞および高級真核生物細胞、例えば、昆虫｛例えば、ドロソフィラスクニエデルＳ２細胞、Ｓｆ９昆虫細胞（国際公開公報第９４／２６０８７号（O' Connor）｝、哺乳動物［例えば、ＣＯＳ細胞、例えば、ＣＯＳ－１（ＡＴＴＣ受託番号ＣＲＬ－１６５０）およびＣＯＳ－７（ＡＴＴＣ受託番号ＣＲＬ－１６５１）、ＣＨＯ｛例えば、ＡＴＴＣ受託番号ＣＲＬ－９０９６、ＣＨＯ ＤＧ４４（Urlaub, G. and Chasin, LA., Proc. Natl. Acac. Sci. USA, 77(7):4216-4220 (1980)）｝、２９３（ＡＴＴＣ受託番号ＣＲＬ－１５７３）、ＨｅＬａ（ＡＴＴＣ受託番号ＣＣＬ－２）、ＣＶ１（ＡＴＴＣ受託番号ＣＣＬ－７０）、ＷＯＰ（Dailey, L.ら, J. Virol., 54:739-749 (1985、３Ｔ３、２９３Ｔ（Pear, W. S.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:8392-8396 (1993)））、ＮＳ０細胞、ＳＰ２／０、ＨｕＴ７８細胞など］、あるいは植物（例えば、タバコ）に由来する細胞でありうる。（例えば、Ausubel, F.M.ら編. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc. (1993)を参照されたい）。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、単離された宿主細胞であり、多細胞生物（例えば、植物または動物）の一部ではない。好ましい実施形態では、宿主細胞は非ヒト宿主細胞である。

【０２６４】

本発明はまた、本発明のリガンド（例えば、二重特異性リガンド、多重特異性リガンド）を産生する方法であって、本発明の組換え核酸を含む組換え宿主細胞をその組換え核酸の発現に適切な条件下で維持し、それによって組換え核酸が発現しリガンドが産生される

ステップを含む方法も提供する。いくつかの実施形態では、本方法さらに、前記リガンドを単離するステップを含む。

【０２６５】

免疫グロブリンをベースとするリガンドの調製

本発明によるリガンド（例えば、二重特異性リガンド、多重特異性リガンド）は、ｓｃＦｖ、「ファージ」抗体、および他の設計された抗体分子を調製するために、抗体工学の分野で使用される、既に確立された技術に従って調製することができる。抗体を調製する技術は、例えば、以下の概説およびその概説の中で引用されている参照文献に記載されている：Winter & Milstein, (1991) Nature 349:293-299; Pluckthun (1992) Immunological Reviews 13 0:151-188; Wrightら, (1992) Crit. Rev. Immunol. 12:125-168; Holliger, P. & Winter, G. (1993) Curr. Opin. Biotechnol. 4, 446-449; Carterら, (1995) J. Hematother. 4, 463-470; Chester, K.A. & Hawkins, R.E. (1995) Trends Biotechnol. 13, 294-300; Hoogenboom, H.R. (1997) Nat. Biotechnol. 15, 125-126; Fearon, D. (1997) Nat. Biotechnol. 15, 618-619; Plueckthun, A. & Pack, P. (1997) Immunotechnology 3, 83-105; Carter, P. & Merchant, A.M. (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8, 449-454; Holliger, P. & Winter, G. (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45,128-130。

【０２６６】

所望の特異性を有する抗体可変ドメインの選択に使用するのに好適な技術には、当技術分野で公知のライブラリーおよび選択手順が使用される。ヒトＢ細胞から収集した再編成Ｖ遺伝子を使用する天然ライブラリー（Marksら, (1991) J. Mol. Biol., 222: 581; Vaughanら, (1996) Nature Biotech., 14: 309）が、当業者によく知られている。合成ライブラリー（Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbasら, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457; Nissimら, (1994) EMBO J., 13: 692; Griffithsら, (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruifら, (1995) J. Mol. Biol., 248: 97）は、通常ＰＣＲを使用して、免疫グロブリンＶ遺伝子をクローニングすることによって調製される。ＰＣＲ過程中の間違いは、高度のランダム化をもたらしかねない。$V_H$および／または$V_L$ライブラリーは、別々に、標的抗原またはエピトープに対して選択してよく、その場合、単一ドメイン結合は、そのために直接または一緒になって選択される。

【０２６７】

ライブラリーベクター系

本発明で使用するのに適している様々な選択系が、当技術分野で公知である。そのような系の例を以下に記載する。

【０２６８】

バクテリオファージλ発現系は、バクテリオファージプラークまたは溶原菌のコロニーとして直接スクリーニングしうる。どちらも、先に記載しており｛Huseら, (1989) Science, 246: 1275; Caton and Koprowski (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87; Mullinaxら, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 8095; Perssonら, (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88: 2432｝、本発明で役に立つ。そのような発現系は、ライブラリーの$10^6$個までの異なるメンバーをスクリーニングするのに使用できるが、実際には、大きい数（$10^6$個を超えるメンバー）のスクリーニングには適さない。ライブラリー構築での特定の用途は、核酸が、それが発現するポリペプチドに連結できるようにする選択ディスプレイシステムである。本明細書中において、選択ディスプレイシステムは、適切なディスプレイ手段により、一般のものおよび／または標的に結合することによって、ライブラリーの個々のメンバーを選択できるようにするシステムである。

【０２６９】

大型ライブラリーから所望のメンバーを単離する選択プロトコルは、ファージディスプレイ技術によって典型的に示されるように、当技術分野で公知である。線維状バクテリオファージの表面に多様なペプチド配列を提示させるそのようなシステム（Scott and Smith (1990) Science, 249: 386）は、標的抗原に結合する特異的抗体フラグメントをインビ

トロで選択し増幅するための抗体フラグメント（および、それらをコードするヌクレオチド配列）のライブラリーを作出するのに有用であることが証明されている（McCaffertyら、国際公開公報第９２／０１０４７号）。可変領域をコードするヌクレオチド配列は、リーダーシグナルをコードする遺伝子フラグメントに連結され、そのリーダーシグナルは、それらのヌクレオチド配列を大腸菌の細胞膜周辺腔に向かわせ、その結果、生じた抗体フラグメントが、バクテリオファージ表面に、典型的には、バクテリオファージコートタンパク質（例えば、ｐＩＩＩまたはｐＶＩＩＩ）との融合体として提示される。あるいは、抗体フラグメントは、λファージカプシド（ファージボディ）の外部に提示される。ファージをベースにしたディスプレイシステムの利点は、これらは生体系なので、選択したライブラリーメンバーを含むファージを細菌細胞中で増殖させるだけで、選択したライブラリーメンバーを増幅することができるということである。さらに、ポリペプチドライブラリーメンバーをコードするヌクレオチド配列は、ファージまたはファージミドベクター上に含まれているので、シーケンシング、発現、続く遺伝子操作が比較的簡単である。

【０２７０】

バクテリオファージ抗体ディスプレイライブラリーおよびλファージ発現ライブラリーの構築方法は、当技術分野で公知である（McCaffertyら，(1990) Nature, 348: 552; Kangら，(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88: 4363; Clacksonら，(1991) Nature, 352: 624; Lowmanら，(1991) Biochemistry, 30: 10832; Burtonら，(1991) Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 88: 10134; Hoogenboomら，(1991) Nucleic Acids Res., 19: 4133; Changら，(1991) J. Immunol., 147: 3610; Breitlingら，(1991) Gene, 104: 147; Marksら，(1991) 上記; Barbasら，(1992) 上記; Hawkins and Winter (1992) J. Immunol., 22: 867; Marksら，1992, J. Biol. Chem., 267: 16007; Lernerら，(1992) Science, 258: 1313、参照により本明細書に組み込む）。

【０２７１】

特に有利な一手法は、ｓｃＦｖファージ－ライブラリーの使用であった（Hustonら，1988, Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 85: 5879-5883; Chaudharyら，(1990) Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 87: 1066-1070; McCaffertyら，(1990) 上記; Clacksonら，(1991) Nature, 352: 624; Marksら，(1991) J. Mol. Biol., 222: 581; Chiswellら，(1992) Trends Biotechnol., 10: 80; Marksら，(1992) J. Biol. Chem., 267）。バクテリオファージコートタンパク質上に提示されるｓｃＦｖライブラリーの様々な実施形態が記載されている。ファージディスプレイ手法の改善点も知られており、例えば、国際公開公報第９６／０６２１３号および同第９２／０１０４７号（Medical Research Councilら）および同第９７／０８３２０号（Morphosys）に記載されている。これらは参照により本明細書に組み込む。

【０２７２】

ポリペプチドライブラリーを生成する他のシステムには、ライブラリーメンバーをインビトロ合成する無細胞酵素機構の使用が含まれる。一方法では、ＲＮＡ分子は、標的に対する選択とＰＣＲ増幅の交互ラウンドによって選択される（Tuerk and Gold (1990) Science, 249: 505; Ellington and Szostak (1990) Nature, 346: 818）。所定のヒト転写因子に結合するＤＮＡ配列を同定するのに、類似する技術も使用できる（Thiesen and Bach (1990) Nucleic Acids Res., 18: 3203; Beaudry and Joyce (1992) Science, 257: 635；国際公開公報第９２／０５２５８号および同第９２／１４８４３号）。類似する方法では、大型ライブラリーを生成する方法として、インビトロ翻訳を使用しポリペプチドを合成することができる。一般的に、安定化させたポリソーム複合体を含む、こうした方法は、国際公開公報第８８／０８４５３号、同第９０／０５７８５号、同第９０／０７００３号、同第９１／０２０７６号、同第９１／０５０５８号、および同第９２／０２５３６号に詳述されている。ファージをベースとしない代替のディスプレイシステム、例えば、国際公開公報第９５／２２６２５号および同第９５／１１９２２号（Affymax）に開示されているものなどは、ポリソームを使用して選択用ポリペプチドを提示させる。

【０２７３】

さらに別の技術カテゴリーは、遺伝子とその遺伝子産物との連結を可能にする人工コンパートメントでのレパートリーの選択を含む。例えば、油中水乳濁液により形成されたマイクロカプセルで、望ましい遺伝子産物をコードする核酸を選択できる選択系は、国際公開公報第９９／０２６７１号、同第００／４０７１２号およびTawfik & Griffiths (1998) Nature Biotechnol 16(7), 652-6に記載されている。所望の活性を有する遺伝子産物をコードする遺伝子成分をマイクロカプセル中にコンパートメント化し、次いで転写および／または翻訳して、それらのそれぞれの遺伝子産物（ＲＮＡまたはタンパク質）をマイクロカプセル中に産生させる。続いて、所望の活性を有する遺伝子産物を産生する遺伝子成分を選別する。様々な手段により所望の活性を検出することにより、この手法によって目的の遺伝子産物を選択する。

【０２７４】

ライブラリーの構築

選択を目的とするライブラリーは、上記の技術など、当技術分野で公知の技術を使用し構築し、または市販業者から購入することができる。本発明で有用なライブラリーは、例えば、国際公開公報第９９／２０７４９号に記載されている。ベクター系を選択し、目的のポリペプチドをコードする一つまたは複数の核酸配列をライブラリーベクター中にクローン化したならば、発現の前に変異誘発を行うことによって、クローン化した分子内で多様なポリペプチドを産生することができ、あるいは上記のように、変異誘発、そして追加の選択ラウンドを実施する前に、コードされたタンパク質を発現させ、選択することができる。構造的に最適化したポリペプチドをコードする核酸配列の変異誘発は、標準的分子的手法によって実施する。特に役立つのは、ポリメラーゼ連鎖反応、すなわちＰＣＲ（Mullis and Faloona (1987) Methods Enzymol., 155: 335、参照により本明細書に組み込む）である。熱安定性ＤＮＡ依存的ＤＮＡポリメラーゼが触媒する、複数サイクルのＤＮＡ複製を使用して目的標的配列を増幅するＰＣＲは、当技術分野で公知である。様々な抗体ライブラリーの構築が、Winterら, (1994) Ann. Rev. Immunology 12, 433-55、およびその中で引用された参照文献に記載されている。

【０２７５】

鋳型ＤＮＡ（少なくとも１ｆｇ、より有用には１～１０００ｎｇ）、および少なくとも２５ｐｍｏｌのオリゴヌクレオチドプライマーを使用し、ＰＣＲを実施する。プライマープールが、極めて異質であるときは、大量のプライマーを使用するのが有利であろう。各配列は、プール分子のほんの小さな画分によって表され、量が後の増幅サイクルを制限するようになるからである。通常の反応混合物には、ＤＮＡ２μｌ、オリゴヌクレオチドプライマー２５ｐｍｏｌ、１０×ＰＣＲ緩衝液１（Perkin-Elmer, Foster City, CA）２．５μｌ、１．２５μＭ ｄＮＴＰ ０．４μｌ、Ｔａｑ ＤＮＡポリメラーゼ（Perkin Elmer, Foster City, CA）０．１５μｌ（または２．５単位）、および全量を２５μｌにする脱イオン水が含まれる。鉱油で被覆し、プログラム可能なサーマルサイクラーを使用し、ＰＣＲを実施する。ＰＣＲサイクルの各ステップの時間および温度、ならびにサイクル数は、実際のストリンジェンシー要件に従って調整される。アニーリング温度およびタイミングはどちらも、プライマーが鋳型にアニールされると予想され、かつミスマッチの程度が許容される効率によって決定する。当然、核酸分子が同時に増幅され、変異誘発される場合、少なくとも合成の第一のラウンドでミスマッチが必要である。当業者であれば、プライマーアニーリング条件のストリンジェンシーを最適化することができる。３０℃～７２℃のアニーリング温度を使用する。鋳型分子の初期変性は、通常、９２℃～９９℃で４分間行い、続いて変性（９４～９９℃で１５秒～１分間）、アニーリング（上述したように決定した温度、１～２分間）、および伸張（７２℃で１～５分、増幅産生物の長さに応じる）からなるサイクルを２０～４０回行う。最終伸張は、一般的に７２℃で４分間であり、続いて４℃での不定（０～２４時間）ステップを行っても良い。

【０２７６】

単一可変ドメインの組合せ

本発明で有用なドメインは、一度選択したならば、共有結合法および非共有結合法を含

む、当技術分野で公知の様々な方法によって組み合わせてよい。好ましい方法は、例えば、ｓｃＦｖ分子に関連して記載されているように（Birdら，(1988) Science 242:423-426）、ポリペプチドリンカーの使用を含む。適切なリンカーについての考察は、Birdら，Science 242，423-426; Hudsonら，Journal Immunol Methods 231 (1999) 177-189; Hudsonら，Proc Nat Acad Sci USA 85，5879-5883に提供されている。リンカーは、２個の単一ドメインの相互作用を可能にするように、柔軟であることが好ましい。リンカーの一例は、$(Gly_4Ser)_n$（式中、ｎ＝１～８、例えば、２、３、４、５または７）リンカーである。ディアボディに使用される、柔軟性が低いリンカーも使用しうる（Holligerら，(1993) Proc Nat Acad Sci USA 90:6444-6448）。一実施形態では、使用するリンカーは、免疫グロブリンヒンジ領域ではない。

【０２７７】

可変ドメインは、リンカー以外の方法を使用し組み合わせることもできる。例えば、天然のまたは設計したシステイン残基を通じて得られるジスルフィド橋の使用を、$V_H-V_H$、$V_L-V_L$、または$V_H-V_L$二量体を安定化させるために利用することができ（Reiterら，(1994) Protein Eng. 7:697-704）、または可変ドメイン間の界面をリモデリングして、「適合性」を改善し、それによって相互作用の安定性を改善することによって、二量体を安定化させることもできる（Ridgewayら，(1996) Protein Eng. 7:617-621; Zhuら，(1997) Protein Science 6:781-788）。免疫グロブリン可変ドメイン、特に抗体$V_H$ドメインを連結し、または安定させる他の技術も適宜利用できるであろう。

【０２７８】

リガンドの特徴づけ

二重特異性リガンドと細胞との結合、または各結合ドメインと各特異的標的との結合は、当業者によく知られ、ＥＬＩＳＡを含む方法によって試験することができる。本発明の好ましい実施形態では、結合は、モノクローナルファージＥＬＩＳＡを使用し試験される。ファージＥＬＩＳＡは、任意の好適な手順に従って実施することができる。例示的なプロトコルを以下に記載する。

【０２７９】

各選択ラウンドで産生されたファージ集団と、選択した抗原またはエピトープとの結合をＥＬＩＳＡによってスクリーニングし、「ポリクローナル」ファージ抗体を同定することができる。次いで、これらの集団の一感染細菌コロニーのファージをＥＬＩＳＡによってスクリーニングし、「モノクローナル」ファージ抗体を同定することができる。可溶性抗体フラグメントと、抗原またはエピトープとの結合をスクリーニングするのも望ましく、これも、例えば、Ｃ末端またはＮ末端タグに対する試薬を使用し、ＥＬＩＳＡによって行うことができる（例えば、Winterら，(1994) Ann. Rev. Immunology 12，433-55およびその中で引用された参照文献を参照）。

【０２８０】

選択したファージモノクローナル抗体の多様性は、ＰＣＲ産生物をゲル電気泳動によって（Marksら、1991、上記; Nissimら、1994、上記）、プローブによって（Tomlinsonら，1992) J. Mol. Biol. 227，776）、またはベクターＤＮＡの配列決定によって評価することもできる。

【０２８１】

リガンドの構造

各可変ドメインを、例えば、Ｖ遺伝子レパートリーから選択し、本明細書に記載したように、ファージディスプレイ技術を使用し選択した場合、これらの可変ドメインは、ユニバーサルフレームワーク領域を含み、その結果、本明細書に定義した特異的遺伝子的二重特異性リガンドは可変ドメインを認識できるようになる。ユニバーサルフレームワーク、一般的リガンドなどの使用は、国際公開公報第９９／２０７４９号に記載されている。

【０２８２】

Ｖ遺伝子レパートリーを使用した場合、ポリペプチド配列の変異は、可変ドメインの構造的ループ内に位置するのが好ましい。各可変ドメインとその相補対の相互作用を増強す

るために、ＤＮＡシャフリングまたは変異によって、片方の可変ドメインのポリペプチド配列を変化させてもよい。ＤＮＡシャフリングは、当技術分野で公知であり、例えば、Stemmer, 1994, Nature 370: 389-391および米国特許第６，２９７，０５３号に教示されている。それらの両方は参照により本明細書に組み込む。変異誘発の他の方法も当業者に周知されている。

【０２８３】

一般に、二重特異性リガンドの選択、調製、および型式化に必要な核酸分子およびベクター構築体は、標準的実験マニュアル、例えば、Sambrookら, (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, USAに記載されているように、構築し、操作することができる。

【０２８４】

本発明に有用な核酸の操作は、通常、組換えベクターで行われる。本明細書中において、ベクターは、細胞中に異種ＤＮＡを導入し、それを発現しかつ／または複製するのに使用される別個の成分をさす。そのようなベクターを選択し、または構築し、続いて使用するための方法は、当業者によく知られている。細菌プラスミド、バクテリオファージ、人工染色体、およびエピソームベクターを含む多数のベクターが、公的に入手できる。そのようなベクターを単純クローニングおよび変異誘発に使用することができ、あるいは遺伝子発現ベクターを使用する。本発明による使用のベクターは、所望のサイズの、典型的には長さ０．２５キロベース（ｋｂ）～４０ｋｂ以上のポリペプチドコード配列を収容するために選択されうる。適切な宿主細胞をベクターで形質転換する前に、インビトロでのクローニング操作を行う。各ベクターは、一般的に、クローニング（または「ポリリンカー」）部位、複製起点、および少なくとも一個の選択マーカー遺伝子を含め、様々な機能成分を含む。所与のベクターが発現ベクターである場合、さらにエンハンサー成分、プロモーター、転写停止配列、およびシグナル配列の一個または複数が含まれ、それぞれは、本発明による二重特異性リガンドをコードする遺伝子に作動的に連結されるように、クローニング部位付近に配置される。

【０２８５】

クローニングベクターおよび発現ベクターは、一般的に、一個または複数の選択した宿主細胞中でベクターが複製されるようにする核酸配列を含む。典型的には、クローニングベクターでは、この配列は、宿主染色体ＤＮＡとは独立して、ベクターが複製されるようするものであり、複製起点、または自律的に複製する配列を含む。そのような配列は、様々な細菌、酵母、およびウイルスでよく知られている。プラスミドｐＢＲ３２２の複製起点は、ほとんどのグラム陰性菌に適切であり、２μｍのプラスミド複製起点は酵母に適し、様々なウイルス（例えば、ＳＶ４０、アデノウイルス）の複製起点は、哺乳動物細胞でのクローニングベクターに有用である。一般的に、ＣＯＳ細胞など、高レベルのＤＮＡを複製できる哺乳動物細胞中で使用するのでなければ、哺乳動物発現ベクターに複製起点は必要ではない。

【０２８６】

有利には、クローニングベクターまたは発現ベクターは、選択マーカーともいう選択遺伝子を含みうる。この遺伝子は、選択培地で増殖させる形質転換宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。従って、選択遺伝子を含むベクターで形質転換されなかった宿主細胞は培地で生存しない。典型的な選択遺伝子は、抗生物質、ならびに他の毒素、例えば、アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキサート、またはテトラサイクリンに対して耐性を付与するタンパク質をコードし、栄養要求欠点を補い、または増殖培地で入手できない重要な栄養分を供給する。

【０２８７】

本発明による二重特異性リガンドをコードするベクターの複製は、最も好都合には大腸菌で実施されるので、大腸菌選択マーカー、例えば、抗生物質アンピシリンに対して耐性を付与するβ－ラクタマーゼ遺伝子が使用される。これらは、ｐＢＲ３２２などの大腸菌プラスミド、あるいはｐＵＣ１８またはｐＵＣ１９などのｐＵＣプラスミドから得ること

ができる。

【０２８８】

発現ベクターは、通常、宿主生物によって認識され、目的コード配列に機能し得る形で連結されるプロモーターを含む。そのようなプロモーターは、誘導的または構成的でありうる。「機能し得る形で連結される」という用語は、記載した成分が、その所期の方式で機能するのを可能にする関係にある並置をさす。コード配列に「機能し得る形で連結された」制御配列は、制御配列に適合した条件下で、コード配列が発現されるようにライゲートされる。

【０２８９】

原核生物宿主で使用するのに適切なプロモーターには、例えば、β－ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系、アルカリホスファターゼ、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター系；およびｔａｃプロモーターなどのハイブリッドプロモーターが含まれる。細菌系で使用するためのプロモーターには、一般的に、コード配列に機能し得る形で連結したShine-Delgarno配列も含まれる。

【０２９０】

好適なベクターは、ポリペプチドライブラリーメンバーに対応するヌクレオチド配列の発現を可能にする発現ベクターである。従って、第１および／または第２抗原またはエピトープによる選択は、ポリペプチドライブラリーメンバーを発現する単一クローンの別々の増殖および発現によって、あるいは任意の選択ディスプレイシステムの使用によって実施することができる。上記のように、好適な選択ディスプレイシステムは、バクテリオファージディスプレイである。すなわち、ファージまたはファージミドベクターを使用することができる（例えば、ｐＩＴ１またはｐＩＴ２）。本発明で有用なリーダー配列には、ｐｅｌＢ、ｓｔＩＩ、ｏｍｐＡ、ｐｈｏＡ、ｂｌａ、およびｐｅｌＡが含まれる。一例は、大腸菌複製起点（二本鎖複製用）と、さらにファージ複製起点（一本鎖ＤＮＡ産生用）を含むファージミドベクターである。そのようなベクターの操作および発現は、当技術分野で公知である（上掲のHoogenboom and Winter (1992) supra; Nissimら, (1994)）。手短に言えば、ベクターは、ファージミドに選択性を付与するβ－ラクタマーゼ遺伝子および発現カセットの上流にｌａｃプロモーターを含み、この発現カセットは、（Ｎ末端からＣ末端にかけて）ｐｅｌＢリーダー配列（発現したポリペプチドを細胞膜周辺腔に向かわせる）、マルチクローニング部位（ライブラリーメンバーのヌクレオチドバージョンのクローニング用）、必要に応じて一個または複数のペプチドタグ（検出用）、必要に応じて一個または複数のＴＡＧ終止コドンおよびファージプロテインｐＩＩＩからなる。従って、様々な大腸菌のサプレッサー株および非サプレッサー株を使用し、ならびにグルコース、イソ－プロピルチオ－β－Ｄ－ガラクトシド（ＩＰＴＧ）；またはＶＣＳ Ｍ１３などのヘルパーファージを加えることによって、ベクターは、発現のないプラスミドとして複製し、多量のポリペプチドライブラリーメンバーのみを生成し、またはその表面にポリペプチド－ｐＩＩＩ融合体の少なくとも一個のコピーを含むいくらかのファージを産生することができる。

【０２９１】

本発明による二重特異性リガンドをコードするベクターの構築には、従来のライゲーション技術が用いられる。単離したベクターまたはＤＮＡフラグメントを切断し、調整し、必要なベクターを生成するのに望ましい形態で再ライゲートする。必要に応じて、構築したベクター中に正確な配列が存在するかどうかを確認するための分析を公知の方式で実施することができる。発現ベクターを構築し、インビトロで転写産物を調製し、宿主細胞中にＤＮＡを導入し、発現および機能を評価する分析を実施するのに好適な方法は当業者には公知である。サンプル中の遺伝子配列の存在を検出し、またはその増幅および／または発現を従来法、例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質のサザン分析またはノーザン分析、ウェスタンブロッティング、ドットブロッティング；核酸またはタンパク質分子のｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、免疫細胞化学、または配列分析によって定量する。所望の場合には、こうした方法をどのように改変してよいか、当業者なら容易に想像

がつくであろう。

【０２９２】

骨格

骨格は、上記のように、免疫グロブリン分子ベースであっても、または起源が非免疫グロブリンであってもよい。二重特異性リガンドの各ドメインは、異なる骨格であってもよい。本明細書に定義するように、好ましい免疫グロブリン骨格は、（ｉ）抗体のＣＬ（κまたはλサブクラス）ドメイン；または（ｉｉ）抗体重鎖のＣＨ１ドメインを少なくとも含む免疫グロブリン分子；抗体重鎖のＣＨ１およびＣＨ２ドメインを含む免疫グロブリン分子；抗体重鎖のＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３ドメインを含む免疫グロブリン分子；あるいは抗体のＣＬ（κまたはλサブクラス）ドメインと併せて、サブセット（ｉｉ）のいずれか、から選択した骨格のどれか一つまたは複数を含む。ヒンジ領域ドメインを含めてもよい。ドメインのそのような組合せは、例えば、天然抗体、例えば、ＩｇＧまたはＩｇＭ、またはそのフラグメント、例えば、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、またはＦ（ａｂ’）$_2$分子を模倣しうる。当業者なら、このリストが包括的なものではないことを理解されよう。

【０２９３】

タンパク質の足場

各結合ドメインは、タンパク質の足場と、一個または複数のＣＤＲとを含み、このＣＤＲはドメインと、一個または複数のエピトープとの特異的相互作用に関与する。有利には、本発明によるエピトープ結合ドメインは、３個のＣＤＲを含む。好適なタンパク質の足場には、免疫グロブリンドメインをベースとする足場、フィブロネクチンをベースとする足場、アフィボディをベースとする足場、ＣＴＬＡ４をベースとする足場、ＧｒｏＥＬなどのシャペロンをベースとする足場、リポカリンをベースとする足場、および細菌Ｆｃ受容体ＳｐＡおよびＳｐＤをベースとする足場からなる群から選択した足場のいずれもが含まれる。当業者なら、このリストが包括的なものではないことを理解されよう。

【０２９４】

リガンド構築で使用する骨格

主鎖高次構造の選択

免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーは全て、そのポリペプチド鎖に類似する折り畳みを共有する。例えば、抗体は、その一次配列の点で高度に多様ではあるが、配列および結晶構造を比較すると、予測に反して、抗体の６個の抗原結合ループのうち５個（Ｈ１、Ｈ２、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）が、限定した数の主鎖高次構造または限界構造を取ることが判明した（Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol., 196: 901; Chothiaら, (1989) Nature, 342: 877）。従って、ループ長および主残基の分析から、大半のヒト抗体で見出されたＨ１、Ｈ２、Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３の主鎖高次構造を予測できるようになった（Chothiaら, (1992) J. Mol. Biol., 227: 799; Tomlinsonら, (1995) EMBO J., 14: 4628; Williamsら, (1996) J. Mol. Biol., 264: 220）。Ｈ３領域は、配列、長さ、および構造の点で、（Ｄセグメントの使用によって）さらに一段と多様ではあるが、短いループ用に限られた数の主鎖高次構造も形成し、この短いループは、ループおよび抗体フレームワーク中、キーとなる位置の特定の残基の長さおよび存在、または残基の種類に依存する（Martinら, (1996) J. Mol. Biol., 263: 800; Shiraiら, (1996) FEBS Letters, 399: 1）。

【０２９５】

リガンドおよび／または結合ドメインのライブラリーを設計することができ、その際、そのメンバーの主鎖高次構造を確実に知るために、ある種のループ長および主残基が選択されている。有利には、上述したように、それらが機能性ではないという確率を最小限に抑えるために、これらは、自然に見出された免疫グロブリンスーパーファミリー分子の実際の高次構造である。生殖細胞系列Ｖ遺伝子セグメントは、抗体またはＴ細胞受容体ライブラリーを構築するのに適切な一基礎フレームワークとして役立ち、他の配列もまた役立つ。変異は、低い頻度で起こる可能性があり、その結果、少数の機能性メンバーが、その

機能に作用しない主鎖高次構造の変化を有しうる。

【０２９６】

極限構造理論は、リガンドがコードする異なる主鎖高次構造数を評価すること、二重特異性リガンド配列をベースとする主鎖高次構造を予測すること、および極限構造に作用しない多様化用の残基を選択するのに役立つ。ヒト$V_\kappa$ドメインでは、Ｌ１ループが、４つの極限構造の１つを取ることができ、Ｌ２ループは、単一極限構造を有し、かつヒト$V_\kappa$ドメインの９０％は、Ｌ３ループについて４つまたは５つの極限構造の１つを取り（Tomlinsonら(1995) 上掲）、すなわち、$V_\kappa$ドメイン単独中で、異なる極限構造を組み合わせて、一範囲の異なる主鎖高次構造を作出できることが知られている。$V_\lambda$ドメインが、Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３ループについて様々な範囲の極限構造をコードし、$V_\kappa$および$V_\lambda$ドメインが、Ｈ１とＨ２ループについて数個の極限構造をコードできる任意の$V_H$ドメインと、対を形成できると仮定した場合、これらの５ループに観察される極限構造の組合せ数は莫大である。これは、主鎖高次構造の多様性の発生が、広い範囲の結合特異性を生じるのに不可欠であろうことを示唆している。しかし、既知の単一主鎖高次構造をベースとする抗体ライブラリーを構築することによって、期待に反して、主鎖高次構造における多様性が、実質的全ての抗原を標的とするのに十分な多様性を生み出すのに必要ではないことが判明した。さらに驚くべきことに、単一主鎖高次構造は、コンセンサス構造でなくてもよく、単一の天然の高次構造は、ライブラリー全体の基礎として使用することができる。すなわち、好ましい態様では、本発明のリガンドは、単一の既知の主鎖高次構造を有する。

【０２９７】

選択した単一主鎖高次構造は、目的とする免疫グロブリンスーパーファミリー型分子の中で一般的なものが好ましい。非常に多くの天然の分子を観察して採用する場合、高次構造は一般的なものである。従って、本発明の好ましい態様では、免疫グロブリンドメインの各結合ループに異なる主鎖高次構造が自然に発生すると考えられ、次いで異なるループの主鎖高次構造に望ましい組合せを有する天然の可変ドメインを選択する。もし一つも得られなければ、最も近い同等物を選択してよい。所望の主鎖高次構造をコードする生殖細胞系列遺伝子セグメントを選択することによって、異なるループに望ましい主鎖高次構造の組合せを作出するのが好ましい。選択した生殖細胞系列遺伝子セグメントが自然に頻繁に発現されることがより好ましく、それらが全ての天然生殖細胞系列遺伝子セグメント中、最も頻繁に発現されることが最も好ましい。

【０２９８】

リガンド（例えば、ｄｓ－ｄＡｂ）またはそのライブラリーの設計では、別々に、６個の抗原結合ループのそれぞれについて、異なる主鎖高次構造の発生が考えられるであろう。Ｈ１、Ｈ２、Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３については、天然の分子の抗原結合ループの２０％～１００％で採用される所与の高次構造を選択する。典型的には、その観察された発生率は３５％を超え（すなわち３５％～１００％）、理想的には５０％を超え、さらに６５％を超える。極めて多くのＨ３ループは極限構造を有しないので、まさに極限構造を提示するループの中から一般的な主鎖高次構造を選択するのが好ましい。従って、ループそれぞれについては、極めて頻繁に天然レパートリー中に観察される高次構造を選択する。ヒト抗体では、各ループに最も好評な極限構造（ＣＳ）は以下のものである：Ｈ１－ＣＳ１（発現したレパートリーの７９％）、Ｈ２－ＣＳ３（４６％）、$V_\kappa$のＬ１－ＣＳ２（３９％）、Ｌ２－ＣＳ １（１００％）、$V_\kappa$のＬ３－ＣＳ １（３６％）{計算によるとκ：λ率は７０：３０と推定される、Hoodら, (1967) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 48: 133}。極限構造を有するＨ３ループについては、残基９４～残基１０１の塩橋の７残基のＣＤＲ３長（Kabatら、(1991) Sequence of proteins of immunological interest, U.S. Department of Health and Human Services）が最も一般的と思われる。この高次構造を形成するために、ＥＭＢＬデータライブラリーには、必要なＨ３長と主残基と共に、少なくとも１６個のヒト抗体配列があり、そして抗体モデリング（２ｃｇｒおよび１ｔｅｔ）の基礎として使用できるタンパク質データバンクに、少なくとも２個の結晶構

造がある。最も多く発現される生殖細胞系列遺伝子セグメントとは、この極限構造の組合せが、$V_H$セグメント３－２３（ＤＰ－４７）、$J_H$セグメントＪＨ４ｂ、$V_\kappa$セグメントＯ２／Ｏ１２（ＤＰＫ９）、および$J_\kappa$セグメント$J_\kappa$１のものである。$V_H$セグメントＤＰ４５およびＤＰ３８も適切である。従って、所望の単一主鎖高次構造を有するライブラリーを構築するのに、これらのセグメントを基礎として組み合わせて使用することができる。

【０２９９】

別法として、単離で結合ループのそれぞれに、異なる主鎖高次構造の自然の発生率に基づき、単一主鎖高次構造を選択する代わりに、単一主鎖高次構造を選択するための基礎として、主鎖高次構造の組合せの自然の発生率を利用する。例えば抗体の場合には、抗原結合ループの任意の２、３、４、５個、または全６個について、極限構造の組合せの自然な発生率を定量することができる。ここで、選択した高次構造が、天然の抗体の中で一般的なものであるのが好ましく、天然レパートリー中で最も頻繁に観察されるのが最も好ましい。従って、ヒト抗体では、例えば、５個の抗原結合ループ、Ｈ１、Ｈ２、Ｌ１、Ｌ２、およびＬ３の自然な組合せを考える場合、最も多い極限構造の組合せを定量し、次いで単一主鎖高次構造を選択する基礎として、Ｈ３ループに最も好評な高次構造と組み合わせる。

【０３００】

基準配列の多様化

数個の既知の主鎖高次構造、または好ましくは単一の既知の主鎖高次構造を選択すれば、構造的および／または機能的多様性を有するレパートリーを生成するために、分子の各結合部位を変えることによって、本発明で使用する二重特異性リガンド（例えば、ｄｓ－ｄＡｂ）またはライブラリーを構築することができる。変異体が、その構造および／またはその機能で十分な多様性を有し、その結果、変異体が様々な活性を提供できるように、変異体を生成することをこれは意味する。

【０３０１】

典型的には、所望の多様性は、一個または複数の位置で選択した分子が異なることによって生じる。変えるべき位置は、ランダムに選択することができ、または好ましくは選択する。次いで、ランダム化によって変異を与えることができ、その間、常在性アミノ酸と、任意のアミノ酸、または天然もしくは合成したその類似体とを置換して、莫大な数の変異体を産生し、あるいは常在性アミノ酸と、所定のアミノ酸サブセットの一個もしくは複数とを置換することによって、限られた数の変異体を産生する。

【０３０２】

そのような多様性を導入する様々な方法が報告されている。変異性ＰＣＲ（Hawkinsら，（1992）J. Mol. Biol., 226: 889）、化学的変異誘発（Dengら，（1994）J. Biol. Chem., 269: 9533）または細菌ミューテーター株（Lowら，（1996）J. Mol. Biol., 260: 359）を使用して、分子をコードする遺伝子中にランダム変異を導入することができる。選択した位置を変異させる方法もまた、当技術分野で公知であり、ＰＣＲの使用に関わらず、不適合オリゴヌクレオチドまたは縮重オリゴヌクレオチドの使用が含まれる。例えば、抗原結合ループへの変異を標的とすることによって、数個の合成抗体ライブラリーが作出されている。様々な新規な結合特異性を作出するために、ヒト破傷風トキソイド結合ＦａｂのＨ３領域がランダム化されている（Barbasら，（1992）Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457）。ランダムまたはセミランダムＨ３およびＬ３領域を生殖細胞系列Ｖ遺伝子セグメントに付加して、未変異フレームワーク領域を含む大型ライブラリーが生成されている（Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbasら，(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457; Nissimら，(1994) EMBO J., 13: 692; Griffithsら，(1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruifら，(1995) J. Mol. Biol., 248: 97）。そのような多様化は、他方の抗原結合ループの一部または全てを含むように伸張されている（Crameriら，(1996) Nature Med., 2: 100; Riechmannら，(1995) Bio/Technology, 13: 475；Morphosys、国際公開公報第９７／０８３２０号、上掲）。

【０３０３】
ループのランダム化によって、Ｈ３単独についてはおよそ$10^{15}$を超える構造が、および他の５個のループについても同様に多数の変異体を作出することが可能なので、現在の形質転換技術を使用し、または無細胞系の使用によってさえ、全ての可能な組合せを表すライブラリーを生成するのは実施不可能である。例えば、現在まで構築された最大ライブラリーの一つで、$6\times10^{10}$の異なる抗体が生成されているが、これはこの設計のライブラリーの潜在的多様性のほんの一部である（Griffithsら(1994)上掲）。
【０３０４】
二重特異性リガンド分子の各ドメインの所望の機能の作出または修飾に直接関与する残基のみが多様化されるのが好ましい。多くの分子では、各ドメインの機能は標的に結合することであり、従って分子の全体的パッキングに、または選択した主鎖高次構造を維持するのに不可欠な残基の変化を回避しつつ、多様性を標的結合部位に集中すべきである。
【０３０５】
抗体ドメインに適用する基準配列の多様化
抗体をベースとするリガンド（例えば、ｄｓ－ｄＡｂ）の場合には、各標的への結合部位は抗原結合部位であることが非常に多い。すなわち、抗原結合部位のそうした残基のみが変化するのが好ましい。これらの残基は、ヒト抗体レパートリーで極めて多様であり、高分解能抗体／抗原複合体で接触することが知られている。例えば、Ｌ２では、位置５０および５３は、天然の抗体で様々であることが知られており、その抗原と接触することが観察されている。本発明により使用するためのライブラリー中の２個の多様化と比較して、対照的に従来の手法は、Kabatら（1991、上掲）が定義したように、対応する相補性決定領域（ＣＤＲ１）の残基全て、およそ７残基が多様化されている。これは、様々な抗原結合特異性を作出するのに必要な機能的多様性の点で著しい改善を示している。
【０３０６】
自然において、抗体の多様性は、無処置（naive）一次レパートリー（いわゆる生殖細胞系列および結合多様性）を作出するための生殖細胞系列Ｖ、Ｄ、およびＪ遺伝子セグメントの体細胞組換え、ならびに得られた再編成Ｖ遺伝子の体細胞の高頻度変異という２つの過程の結果である。ヒト抗体配列の分析によって、一次レパートリーの多様性が、抗原結合部位の中央部に集中しているのに対して、体細胞の高頻度変異は、一次レパートリーに高度に保存されている抗原結合部位の周囲領域の広範囲に及ぶことが示された（Tomlinsonら，(1996) J. Mol. Biol., 256: 813、参照）。この相補性は、おそらく、配列空間を探索する効率的ストラテジーとして進化したのであり、明らかに抗体に特有であるが、他のポリペプチドレパートリーにも容易に当てはまりうる。多彩な残基は、標的結合部位を形成する残基のサブセットである。標的結合部位中の異なる（重複を含む）残基のサブセットは、所望の場合には選択中の異なる段階で多様化する。
【０３０７】
抗体レパートリーの場合には、抗原結合部位の全てではなく数個の残基が多様化される、初期「無処置」レパートリーを作出することができる。この意味において本明細書中において、「無処置」という用語は、予定した標的を持たない抗体分子をさす。免疫系が、まだ多様な抗原刺激により攻撃されていない胎児および新生児個体の場合のように、これらの分子は、免疫の多様化を受けていない個体の免疫グロブリン遺伝子によってコードされた分子に似ている。次いで、多様な抗原またはエピトープに対して、このレパートリーを選択する。必要な場合は、次いで、初期レパートリーで多様化させた領域の外側に、それ以上の多様性を導入することができる。機能、特異性、または親和性を改変するために、この成熟レパートリーを選択することができる。
【０３０８】
抗原結合部位の残基の一部または全てが多様である、二重特異性リガンドを構築するための結合ドメインの無処置レパートリーは、当技術分野で公知である。（国際公開公報第２００４／０５８８２１号、同第２００４／００３０１９号、および同第０３／００２６０９号参照）。生殖細胞系列Ｖ遺伝子セグメントで多様な（生殖細胞系列の多様性）、ま

たは組換え過程中に多様化（結合多様性）した、抗原結合部位の中央部の残基に限定される多様性を有して、「一次」ライブラリーは、天然一次レパートリーを模倣する。多様化される残基は、それだけには限らないが、Ｈ５０、Ｈ５２、Ｈ５２ａ、Ｈ５３、Ｈ５５、Ｈ５６、Ｈ５８、Ｈ９５、Ｈ９６、Ｈ９７、Ｈ９８、Ｌ５０、Ｌ５３、Ｌ９１、Ｌ９２、Ｌ９３、Ｌ９４、およびＬ９６が含まれる。「体細胞性」ライブラリーでは、多様性は、組換え過程中に多様化された残基（結合多様性）、または高度に体細胞において変異した残基に限定される。多様化される残基には、それだけには限らないが、Ｈ３１、Ｈ３３、Ｈ３５、Ｈ９５、Ｈ９６、Ｈ９７、Ｈ９８、Ｌ３０、Ｌ３１、Ｌ３２、Ｌ３４、およびＬ９６が含まれる。これらのライブラリーでの多様化に適切な上掲の全ての残基は、一個または複数の抗体－抗原複合体で接触することが知られている。両ライブラリーでは、抗原結合部位の残基の全てが、変化するわけではなく、そうなることを望む場合は、残存する残基を変えることによって、選択中に追加の多様性を組み込む。これらの残基（または、抗原結合部位を含む追加の残基）のいずれかの任意のサブセットを使用して、抗原結合部位に初期の、かつ／または続く多様化行うことができることは当業者には明らかであろう。

【０３０９】

本発明で使用されるライブラリーの構築では、通常、選択した位置での多様化は、いくつかの可能なアミノ酸（全２０またはそのサブセット）をその位置に組み込むことができるように、ポリペプチド配列を特定するコード配列を変化させることによって、核酸レベルで達成される。ＩＵＰＡＣ命名法を使用すると、最も汎用なコドンは、全アミノ酸およびＴＡＧ終止コドンをコードするＮＮＫである。ＮＮＫコドンは、必要な多様性を導入するために使用するのが好ましい。ＮＮＮコドンを含め、追加の終止コドンＴＧＡおよびＴＡＡの産生につながる同じ末端を実現する他のコドンも役立つ。

【０３１０】

ヒト抗体の抗原結合部位の側鎖多様性の特徴は、あるアミノ酸残基に好都合な顕著な偏りである。$V_H$、$V_\kappa$、および$V_\lambda$領域のそれぞれで最も多様な１０位置のアミノ酸組成物を合計した場合、側鎖多様性の７６％超は、異なる７個の残基のみから得られるが、これらはセリン（２４％）、チロシン（１４％）、アスパラギン（１１％）、グリシン（９％）、アラニン（７％）、アスパラギン酸（６％）、およびトレオニン（６％）である。主鎖に柔軟性を付与できる親水性残基および小残基へのこの偏りは、おそらく、様々な抗原またはエピトープに結合する素因である表面の進化を反映し、一次レパートリーに必要な抗体が入り交じった状態を説明するのに役立ちうる。

【０３１１】

このアミノ酸分布を模倣するのが好ましいので、多様であるべき位置のアミノ酸分布は、抗体の抗原結合部位に見られるものを模倣するのが好ましい。様々な標的抗原に対してある種のポリペプチド（抗体ポリペプチドのみではない）を選択できるようにするアミノ酸置換でのそのような偏りは、任意のポリペプチドレパートリーに容易に適用される。多様であるべき位置のアミノ酸分布を偏らせる様々な方法（トリヌクレオチド変異誘発の使用を含む、国際公開公報第９７／０８３２０号を参照）があり、その中でも合成の容易性から、好ましい方法は従来の変性コドンの使用である。変性コドン組合せ全て（各位置で等しい割合で一重、二重、三重、および四重の縮重を含む）によってコードされるアミノ酸プロフィールと、天然アミノ酸の使用を比較することによって、最も代表的なコドンを計算することができる。コドン（ＡＧＴ）（ＡＧＣ）Ｔ、（ＡＧＴ）（ＡＧＣ）Ｃおよび（ＡＧＴ）（ＡＧＣ）（ＣＴ） － すなわち、ＩＵＰＡＣ命名法を使用すると、それぞれＤＶＴ、ＤＶＣおよびＤＶＹ － は、所望のアミノ酸プロフィールに最も近いものである。それらは、２２％セリンおよび１１％チロシン、アスパラギン、グリシン、アラニン、アスパラギン酸、トレオニン、およびシステインをコードする。好ましくは、従って、ライブラリーは、多様化した位置のそれぞれでＤＶＴ、ＤＶＣ、またはＤＶＹコドンを使用し構築される。

【０３１２】

治療用および診断用組成物および使用

本発明は、本発明のリガンドと、薬剤的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む組成物、ならびに本発明のリガンドまたは組成物を使用する治療法および診断法を提供する。本発明の方法によるリガンドは、インビボでの治療的および予防的適用、インビボでの診断適用などに使用しうる。

【０３１３】

本発明のリガンドの治療的および予防的使用には、ヒトなどのレシピエント哺乳動物に、本発明によるリガンドを投与することが含まれる。本リガンドは、高い親和性および／または結合力で標的に結合する。ＩｇＧ様リガンドなど、いくつかの実施形態では、本リガンドは、例えば、抗体依存性細胞傷害性によって癌細胞の死滅を媒介するために、細胞障害性細胞の動員を行うことができる。

【０３１４】

均質性が少なくとも９０～９５％の実質上純粋なリガンドが、哺乳動物への投与に好ましく、特に哺乳動物がヒトである場合、医薬使用には均質性９８～９９％以上が最も好ましい。一旦、部分的にまたは所望の均質性に精製すれば、診断的に、または治療的に（体外を含む）、あるいはアッセイ手順、免疫蛍光染色の開発および実施に、本リガンドを使用することができる（Lefkovite and Pernis, (1979 and 1981) Immunological Methods, Volumes I and II, Academic Press, NY）。

【０３１５】

例えば、本発明のリガンドは、典型的には、疾患状態の予防、抑制、または治療に使用される。例えば、リガンドは、慢性炎症性疾患、アレルギー性過敏症、癌、細菌またはウイルス感染、自己免疫疾患｛それだけには限らないが、Ｉ型糖尿病、喘息、多発性硬化症、リューマチ性関節炎、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎）、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、重症筋無力症およびベーチェット症候群、乾癬、子宮内膜症、および腹部癒着（例えば腹部手術後）が含まれる｝を治療し、抑制し、または予防するために投与することができる。

【０３１６】

感染病原体に感染した細胞が、未感染細胞よりも高いレベルの細胞表面ＥＧＦＲを含み、または感染細胞に存在しない一種または複数の細胞表面標的（例えば、感染病原体（例えば、細菌、ウイルス）によってコードされるタンパク質）を含む、感染症の治療に本リガンドは有用である。

【０３１７】

ＥＧＦＲに結合できる本発明によるリガンドは、ＥＧＦＲを発現する細胞によってインターナライズ（例えば形質膜陥入）し、そして細胞内に治療剤（例えば毒素）を送達することができる（例えば、細胞内標的に結合するｄＡｂを送達する）。さらに、リガンドは、特異的に細胞内標的に結合できる結合ドメイン（例えば、ｄＡｂ単量体）を細胞内環境に送達できる手段を提供する。このストラテジーには、例えば、細胞内でそれが依然として機能性を維持できるようにする物性を有する結合ドメインが必要である。あるいは、最終目的細胞内コンパートメントが酸化であるならば、首尾よく折り畳まれたリガンドは、ジスルフィド不含である必要はない。

【０３１８】

本発明において、「予防」という用語は、疾患が誘発される前に、本防御性組成物を投与することを含む。「抑制」は、誘発性事象後ではあるが、疾患が臨床的に出現する前に、本組成物を投与することをさす。「治療」は、疾患症状が顕れた後に、本防御性組成物を投与することを含む。治療には、疾患に伴う症状を寛解し、さらに疾患の発症を予防しまたは遅延させ、そしてさらに疾患症状の重症度または頻度を低下させることも含まれる。

【０３１９】

「癌」という用語は、典型的には、調節不全の細胞の増殖または生存によって特徴付け

られる哺乳動物の病態をさす。癌の例には、それだけには限らないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病およびリンパ系腫瘍が含まれる。癌のより具体的な例には、上皮細胞癌（例えば、扁平上皮癌）、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌）、腹膜癌、肝細胞癌；胃腸癌を含む、胃癌（gastric）または胃癌（stomach）；膵癌、神経膠芽腫、子宮頚癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、胆嚢癌、肝細胞腫、乳癌、大腸癌、直腸癌、直腸結腸癌、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓（kidney）癌または腎臓（renal）癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、頭頚部癌などが含まれる。癌細胞表面にＥＧＦＲが発現することによって特徴付けられる癌（ＥＧＦＲ発現癌）には、例えば、膀胱癌、卵巣癌、直腸結腸癌、乳癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、胃癌、膵癌、前立腺癌、頭頚部癌、腎臓癌および胆嚢癌が含まれる。

【０３２０】

疾患（例えば癌）の予防、治療、または抑制において本発明のリガンドの効力を評価するために使用できる動物モデル系は入手可能である。適切な癌モデルには、例えば、動物モデルでのヒト癌の異種移植モデルおよび同所性モデル、例えば、SCID-hu骨髄腫モデル（Epstein J, and Yaccoby, S., Methods Mol Med. 113:183-90 (2005), Tassone Pら, Clin Cancer Res. 11(11):4251-8 (2005)）、ヒト肺癌マウスモデル（例えば、Meuwissen R and Berns A, Genes Dev.19(6):643-64 (2005)）、および転移性癌マウスモデル（例えば、Kubota T., J Cell Biochem. 56(1):4-8 (1994)）が含まれる。

【０３２１】

一般的に、本発明のリガンドは、薬理学的に適した担体と一緒に精製形で使用される。典型的には、これらの担体には、生理食塩水および／または緩衝化媒体が含まれ、水性もしくはアルコール／水溶液、乳濁液、または懸濁液が含まれる。非経口ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、ブドウ糖添加リンゲル液、ブドウ糖と塩化ナトリウムと乳酸とのリンゲル液が含まれる。ポリペプチド複合体を懸濁液で保持する必要がある場合は、好適な生理学的に許容されるアジュバントは、増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、およびアルギン酸塩から選択しうる。

【０３２２】

静脈内ビヒクルには、液体栄養補液および電解質補液、例えば、ブドウ糖添加リンゲル液をベースとする補液が含まれる。防腐剤および他の添加物、例えば、抗菌剤、酸化防止剤、キレート剤および不活性ガスも存在させてよい（Mack (1982) Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版）。徐放製剤を含む、様々な好適な製剤を使用することができる。

【０３２３】

本発明のリガンドは、別々に投与する組成物として、または他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。本リガンドは、一種または複数の追加の治療剤または活性剤と一緒に投与し、または製剤化することができる。追加の治療剤と共にリガンドを投与する場合、本リガンドは、追加の薬剤の投与の前に、同時に、または後に投与することができる。一般的に、本リガンドおよび追加の薬剤は、重複する治療効果が得られる方式で投与される。本発明のリガンドと共に投与しまたは製剤化できる追加の薬剤には、例えば、様々な免疫療法薬物、例えば、シクロスポリン、メトトレキサート、アドリアマイシン、またはシスプラチン、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、および免疫毒素が含まれる。例えば、肺炎症または呼吸器疾患を予防し、抑制し、または治療するためにアンタゴニストを投与する場合、以下のものと一緒に投与することができる：ホスホジエステラーゼインヒビター（例えば、ホスホジエステラーゼ４阻害薬）、気管支拡張薬｛例えば、β２－アゴニスト、アンチコリネルゲリクス（anticholinergerics）、テオフィリン）、短時間作用性β－アゴニスト（例えば、アルブテロール、サルブタモール、バンブテロール、フェノテロール、イソエテリン（isoetherine）、イソプロテレノール、レバルブテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、テルブタリン、およびトルンラート（tornlate）｝、長時間作用性β－アゴニスト（例えば、フォルモテロールおよびサルメテロール）、短時間作用

性抗コリン作動薬（例えば、臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウム）、長時間作用性抗コリン作動薬（例えば、チオトロピウム）、テオフィリン（例えば、短時間作用性製剤、長時間作用性製剤）、吸入ステロイド（例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾンおよびトリアムシノロン）、経口ステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾロンおよびプレドニゾン）、短時間作用性β－アゴニストと抗コリン作動薬の組み合わせ（例えば、アルブテロール／サルブタモール／イプラトロピウム、およびフェノテロール／イプラトロピウム）、長時間作用性β－アゴニストと吸入ステロイドの組み合わせ（例えば、サルメテロール／フルチカゾン、およびフォルモテロール／ブデソニド）および粘液溶解薬（例えば、エルドステイン、アセチルシステイン、ブロムヘクシン（bromheksin）、カルボシステイン、グイアフェネシン（guiafenesin）、およびヨウ化グリセロール）。

【０３２４】

本発明のリガンドは、（例えば、癌、炎症性疾患、または他の疾患を治療するのに）、サイトカイン、鎮痛薬／解熱剤、制吐薬、および化学療法剤を含む様々な好適な共治療剤と共に同時投与することができる。さらに適切な共治療剤には、シクロスポリン、アザチオプリン、マイコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、コルチコステロイド、メトトレキサート、金塩、スルファサラジン、抗マラリア剤、ブレキナール、レフルノミド、ミゾリビン、１５－デオキシスペルグアリン（deoxyspergualine）、６－メルカプトプリン、シクロホスファミド、ラパマイシン、タクロリムス（ＦＫ－５０６）、ＯＫＴ３および抗胸腺細胞グロブリンからなる群から選択される免疫抑制剤；アスピリン、他のサリチラート、ステロイド薬物、ＮＳＡＩＤ（非ステロイド系抗炎症剤）、Ｃｏｘ－２阻害薬、およびＤＭＡＲＤ（疾患修飾性抗リウマチ薬）からなる群から選択される抗炎症剤；コールタール、ビタミンＡ、アントラリン、カルシポトリエン、タラゾテン（tarazotene）、コルチコステロイド、メトトレキサート、レチノイド、シクロスポリン、エタネルセプト、アレファセプト、エファルジマブ（efaluzimab）、６－チオグアニン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス（ＦＫ－５０６）、およびヒドロキシ尿素からなる群から選択される抗乾癬薬が含まれる。

【０３２５】

サイトカインには、それだけには限らないが、リンフォカイン、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子様サイトカイン、リンホトキシン、インターフェロン、マクロファージ炎症性タンパク質、顆粒球単球コロニー刺激因子、インターロイキン（それだけには限らないが、インターロイキン－１、インターロイキン－２、インターロイキン－６、インターロイキン－１２、インターロイキン－１５、インターロイキン－１８を含む）、増殖因子（それだけには限らないが（例えば、成長ホルモン、インスリン様成長因子１および２（ＩＧＦ－１およびＩＧＦ－２）、顆粒球コロニー刺激因子（ＧＣＳＦ）、血小板由来成長因子（ＰＧＤＦ）、上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）および赤血球生成刺激剤、例えば、組換えヒトエリスロポエチン（エポエチンアルファ））、ＥＰＯ、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニスト（例えば、フルタミド、タモキシフェン、酢酸ロイプロリド（ルプロン））、ならびにステロイド（例えば、デキサメタゾン、レチノイド、ベタメタゾン、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、鉱質コルチコイド、エストロゲン、テストステロン、プロゲスチン）が含まれる。

【０３２６】

鎮痛薬／解熱剤には、それだけには限らないが、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、塩酸ブプレノルフィン、塩酸プロポキシフェン、プロポキシフェンナプシレート、塩酸メペリジン、塩酸ヒドロモルフォン、硫酸モルヒネ、塩酸オキシコドン、リン酸コデイン、重酒石酸ジヒドロコデイン、塩酸ペンタゾシン、重酒石酸ヒドロコドン、酒石酸レボルファノール、ジフルニサル、サリチル酸トロールアミン、塩酸ナルブフィン、メフェナム酸、酒石酸ブトルファノール、サリチル酸コリン、ブタルビタール、クエン酸フェニルトロキサミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、メトトリメプラジン、塩酸シンナメドリン、メプロバメートなどが含まれうる。

【０３２７】
嘔気および嘔吐を予防し、または治療するために制吐薬を同時投与することもでき、例えば、適切な制吐薬には、塩酸メクリジン、ナビロン、プロクロルペラジン、ジメンヒドリナート、塩酸プロメタジン、チエチルペラジン、スコポラミンなどが含まれる。
【０３２８】
本明細書において化学療法剤には、それだけには限らないが、例えば、微小管阻害薬、例えば、タキソール（パクリタキセル）、タキソテール（ドセタキセル）；アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、およびクロランブシル；細胞障害性抗生物質、例えば、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、マイトマイシン－Ｃ、およびブレオマイシン；代謝拮抗物質、例えば、シタラビン、ゲムシタチン（gemcitatin）、メトトレキサート、および５－フルオロウラシル；坑縮瞳剤、例えば、ビンクリスチンビンカアルカロイド、例えば、エトポシド、ビンブラスチン、およびビンクリスチン；他には、例えば、シスプラチン、ダカルバジン、プロカルバジン、およびヒドロキシ尿素；およびそれらの組合せが含まれる。
【０３２９】
本発明のリガンドを別の治療剤と組み合せて使用して、癌を治療することができる。例えば、本発明のリガンドは、（少なくとも一種の）化学療法剤を含む、化学療法剤または抗新生物組成物と組み合せで投与することができる。有利には、そのような治療的手法では、有効に投与する必要がある化学療法剤の量は減らしてもよい。すなわち、本発明は、それを必要とする患者に、治療有効量の本発明のリガンドと化学療法剤を投与するステップを含む癌の治療法であって、化学療法剤を低用量で投与する方法を提供する。一般的に、本発明のリガンドと同時投与する化学療法剤の量は、通常患者に投与される化学療法剤単独の用量の約８０％、または約７０％、または約６０％、または約５０％、または約４０％、または約３０％、または約２０％、または約１０％以下である。従って、化学療法剤が、有害または望ましくない副作用を引き起こし、その副作用が低用量で減少し、または除去しうる場合、同時治療は特に有利である。
【０３３０】
医薬組成物は、本発明のリガンドと一緒に様々な細胞障害剤または他の薬剤の「カクテル」を含むことができ、あるいは投与前にそれらがプールされていたか否かに関わらず、異なる標的抗原またはエピトープを使用し選択したリガンドなど、異なる特異性を有する、本発明のリガンドの組合せさえ含むことができる。
【０３３１】
本発明の医薬組成物の投与経路は、任意の好適な経路であってよく、例えば、当業者によく知られている経路のいずれかであってよい。治療には、それだけではないが免疫療法が含まれ、標準的技術に従い、本発明のリガンドを任意の患者に投与することができる。投与は、非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、くも膜下腔内、関節内、経肺を含む任意の好適な方式、または同様に適切に（例えばカテーテルによる）直接注入によるものであってよい。投薬量および投与頻度は、患者の年齢、性別、および状態、他の薬物の同時投与、禁忌および臨床医が考慮すべき他のパラメーターに依存する。投与は、示したように、局所的であっても（例えば、肺投与による肺への局所送達（例えば鼻腔内投与）、または腫瘍へ直接局所注射）または全身的であってもよい。
【０３３２】
本発明のリガンドは、保存用に凍結乾燥し、使用前に好適な担体で再構成することができる。この技術は、従来の免疫グロブリンで有効なことが示されており、当技術分野で既知の凍結乾燥および再構成技術を使用することができる。凍結乾燥および再構成は、様々な程度の抗体活性の損失を招く恐れがあり（例えば、従来の免疫グロブリンでは、ＩｇＭ抗体は、ＩｇＧ抗体よりも活性損失率が高い傾向がある）、それを補うために使用レベルを上方修正する必要があるかもしれないことは当業者なら理解されよう。
【０３３３】
本リガンドを含む組成物は、予防的および／または治療的処置を行うために投与するこ

とができる。ある種の治療的適用では、選択した細胞集団の少なくとも部分的な阻害、抑制、調節、死滅を達成するのに適切な量、または他のいくつかの測定可能なパラメーターを「治療上有効用量」として定義する。この投薬を実現するのに必要な量は、疾患の重症度および患者の全身的な健康状態に依存するが、一般的に、体重１キログラムあたり０．００５～５．０ｍｇの範囲のリガンドであり、０．０５～２．０ｍｇ／ｋｇ／用量の用量がより一般的に使用されている。予防的適用には、疾患の発症を予防し、阻害し、または遅らせるために（例えば、寛解もしくは静止状態を維持し、または急性期を予防するために）、本発明のリガンドまたはそのカクテルを含む組成物を類似する投薬量、またはわずかに低い投薬量で投与しうる。熟練の臨床医なら、疾患の治療、抑制、または予防に好適な投薬間隔は決定できるであろう。疾患を治療し、抑制し、または予防するためにリガンドを投与する場合、一日当たり４回まで、週２回、週１回、２週間毎に１回、月１回、または２ヵ月毎に１回、例えば、約１０μｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００μｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０μｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約１０μｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与することができる。特定の実施形態では、慢性炎症性疾患を治療し、抑制し、または予防するために、本二重特異性リガンドを２週間毎に１回または月１回約１０μｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約１０μｇ／ｋｇ、約１００μｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇ）の用量で投与する。

【０３３４】

特定の実施形態では、本発明のリガンドは、ＥＧＦＲ飽和液または所望のインビボ血清濃度が得られる用量で投与する。熟練の内科医なら、飽和を達成するのに好適な投薬は、例えば、リガンドを滴定し、ＥＧＦＲ発現細胞上の自由結合部位の量またはリガンド血清濃度をモニタリングすることによって決定できよう。目標とする飽和、または所望の薬剤血清濃度を得るための治療剤を投与するステップを含む治療レジメが、当技術分野で、特に腫瘍学の分野において一般的である。

【０３３５】

治療、または本明細書に記載した組成物を使用し実施する療法は、治療前に存在するそのような症状と比べて、あるいはそのような組成物または他の好適な制御により治療していない個体（ヒトまたはモデル動物）でのそのような症状に比べて、一つまたは複数の症状が（例えば、少なくとも１０％、または臨床評価尺度の少なくとも一点で）減少した場合、「有効である」と考える。症状は、標的とする疾患または疾病に応じて明らかに変化するが、通常は熟練の臨床医または技術者によって測定され得る。そのような症状は、例えば、疾患または疾病の一つまたは複数の生化学的指標レベル（例えば、疾患と相関する酵素もしくは代謝産物のレベル、罹患細胞数など）のモニタリング、身体的徴候（例えば、炎症、腫瘍サイズなど）のモニタリング、あるいは容認される臨床評価尺度、例えば、（多発性硬化症についての）総合障害度評価尺度、アービン炎症性腸疾患質問表（３２点評価によって腸機能、全身症状、社会的機能、および感情の状態に関して生活の質を評価する。スコア範囲は３２～２２４であり、スコアが高いほど、生活の質も高いことを示唆する）、リューマチ性関節炎尺度の生活の質、または本分野で公知の他の容認されている臨床評価尺度によって測定することができる。所与の臨床尺度において少なくとも１０％または一点もしくは複数の点で、疾患または疾病症状が持続的に（例えば、一日以上、好ましくは長く）減少することが、治療が「有効である」ことを示すものである。同様に、本明細書に記載した組成物を使用し実施する予防法も、一種または複数の症状の発症もし

くは重症度が、組成物で治療していない類似の個体（ヒトまたは動物モデル）のそのような症状と比べて、遅延し、低減し、または消滅した場合、「有効」である。

【０３３６】

本発明によるリガンドを含む組成物は、哺乳動物で、選択した標的細胞集団の改変、不活性化、死滅、または除去に役立つ、予防および治療設定で使用しうる。さらに、本リガンドおよび本明細書に記載したポリペプチドの選択したレパートリーは、異質細胞コレクションから標的細胞集団を、体外的に、またはインビトロ選択的に死滅し、枯渇し、あるいはそうでないにせよ効果的に除去するために使用し得る。標準的技術に従って、哺乳動物の血液と、例えば、抗体、細胞表面受容体、またはその結合タンパク質などのリガンドとを体外的に組み合わせ、それによって望ましくない細胞を死滅させ、あるいはそうでないにせよ、血液から除去して哺乳動物に戻してよい。

【０３３７】

一実施形態では、本発明は、ＥＧＦＲを発現しまたは過剰発現する細胞を含む部位に、抗血管新生治療（抗ＶＥＧＦ治療）を送達する方法であって、それを必要とする対象に、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを有効量投与するステップを含む方法に関する。

【０３３８】

本発明はまた、ＥＧＦＲを発現しまたは過剰発現する細胞を含む部位に、抗血管新生治療（抗ＶＥＧＦ治療）を送達するための、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドの使用にも関する。本発明はまた、ＥＧＦＲを発現しまたは過剰発現する細胞を含む部位に、抗血管新生治療（抗ＶＥＧＦ治療）を送達する薬物、またはＥＧＦＲを発現しまたは過剰発現する細胞を含む部位で血管新生を阻害する薬剤を製造するための、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドの使用にも関する。

【０３３９】

特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象に、本明細書に記載したように、ＶＥＧＦおよびＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンドを治療有効量投与するステップを含む癌の治療法に関する。特定の実施形態では、患者はＥＧＦＲを発現する癌、例えば、膀胱癌、卵巣癌、直腸結腸癌、乳癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、胃癌、膵癌、前立腺癌、頭頸部癌、腎臓癌および胆嚢癌を罹っている。

【０３４０】

他の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象に、本明細書に記載したようなリガンド（例えば、ＶＥＧＦに対して結合特異性を有するリガンド、ＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンド、ＶＥＧＦとＥＧＦＲに対して結合特異性を有するリガンド）の治療有効量と、抗新生物組成物とを投与するステップを含む癌の治療法であって、前記抗新生物組成物が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体および関連阻害薬、ビンカアルカロイド、エピポドピイルロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害薬、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質機能抑制剤、副腎皮質ステロイド、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン剤、およびゴナドトロピン放出ホルモン類似体からなる群から選択される少なくとも一個の化学療法剤を含む治療法に関する。いくつかの実施形態では、その化学療法剤は、シスプラチン、ジカルバジン、ダクチノマイシン、メクロレタミン、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カペシタビン、カルムスチン、ロムスチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ビンビアスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキセタキス、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クラドリビン、ダカルバジン、フロックスウリジン、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、インターフェロンα、イリノテカン、ロイプロリド、ロイコボリン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、オキサリプラチン、プリカマイシン、ミトタン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ピポブロマ

ン、プリカマイシン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルビン、クロランブシル、タキソール、追加の増殖因子受容体アンタゴニスト、および前記薬剤のいずれかの組合せからなる群から選択される。

【０３４１】

リガンドを評価するアッセイ

本発明のリガンドは、任意の好適なインビトロまたはインビボアッセイを使用し、アッセイすることができる。例えば、本明細書に記載した受容体結合アッセイまたはバイオアッセイを使用する。

【０３４２】

ＶＥＧＦ活性のバイオアッセイ

このバイオアッセイは、ＶＥＧＦが誘発するＨＵＶＥ（ヒト血管内皮）細胞の増殖を中和するリガンド（例えばｄＡｂ）の活性を計測する。事前に平衡化したＶＥＧＦおよびｄＡｂタンパク質と共に、９６ウェルプレートに播種したＨＵＶＥ細胞を７２時間インキュベートする。次いで、細胞生存色素を使用し細胞数を測定する。

【０３４３】

以下のようにアッセイを実施する。サブコンフルエントの１７５ｃｍ$^2$フラスコのＨＵＶＥ細胞をトリプシン処理する。培地を吸引し、細胞を５ｍｌのトリプシンで洗浄し、次いで２ｍｌのトリプシンと共に室温で５分間インキュベートする。フラスコ底部から、自身の手でノックして細胞を静かに剥がす。次いで、８ｍｌの誘導培地をフラスコに加え、細胞をピペットしてどんな塊も分散させる。トリパンブルー染色を使用して生細胞をカウントする。

【０３４４】

細胞を遠心機にかけ、誘導培地で２回洗浄するが、各洗浄後に細胞を遠心機にかけ、培地を吸引する。最終吸引後、細胞を$10^5$細胞／ｍｌで誘導培地中に希釈し、９６ウェルプレートにウェル当たり１００μｌ播種する（１０，０００細胞／ウェル）。３７℃で２時間以上プレートをインキュベートして細胞を付着させる。

【０３４５】

Ｖ底９６ウェルプレートに、ｄＡｂタンパク質６０μｌ、および４０ｎｇ／ｍｌ $VEGF_{165}$（終濃度１０ｎｇ／ｍｌ）を含む誘導培地６０μｌを加えフィルムで密封する。次いで、ｄＡｂ／ＶＥＧＦ混合物を３７℃で０．５～１時間インキュベートする。

【０３４６】

インキュベーターからｄＡｂ／ＶＥＧＦプレートを取り出し、ＨＵＶＥＣを含むプレートの各ウェルに溶液の１００μｌを加える（最終容量２００μｌ）。次いで、少なくとも７２時間、このプレートを３７℃のインキュベーターに戻す。

【０３４７】

対照ウェルには以下のウェルが含まれる：細胞を含むがＶＥＧＦは含まないウェル；細胞、正の対照中和化抗ＶＥＧＦ抗体およびＶＥＧＦを含むウェル；および細胞とＶＥＧＦだけを含む対照ウェル。

【０３４８】

Celltiter 96試薬をウェル当たり２０μｌ加え、茶褐色が発色されるまでプレートを３７℃で２～４時間インキュベートすることによって細胞生存率を評価する。１０％（ｗ／ｖ）ＳＤＳをウェル当たり２０μｌ加えることによって反応を停止する。次いで、Wallacマイクロプレートリーダーを使用し、４９０ｎｍで吸光度を読み取る。

【０３４９】

ＶＥＧＦ不含対照ウェルの吸光度を他の全ての値から差し引く。吸光度は、細胞数に比例する。対照抗ＶＥＧＦ抗体含有対照ウェルは最少の細胞増殖も示す。ＶＥＧＦのみを含むウェルは最大の細胞増殖を示す。

【実施例】

【０３５０】

実施例１

ＶＥＧＦ受容体結合アッセイ

ＶＥＧＦは、インビトロで内皮細胞に特異的な分裂促進因子であり、インビボで有効な血管新生因子であり、様々な種類の腫瘍でそのタンパク質は高レベルに発現される。それは、ホモ二量体として活性な４５ｋＤａの糖タンパクである。代替ｍＲＮＡスプライシングを通じて生じる数種のアイソフォームが記載されている。これらのアイソフォームのうち、ＶＥＧＦ－１２１およびＶＥＧＦ－１６５が最も豊富にあると思われる。

【０３５１】

内皮細胞に及ぼすＶＥＧＦの特異的作用は、主として、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）の２つの型、ＶＥＧＦ Ｒ１（Ｆｌｔ－１）、およびＶＥＧＦ Ｒ２（ＫＤＲ／Ｆｌｋ－１）により調節される。しかし、たとえ両受容体がＶＥＧＦ結合の際に、リン酸化を受けたとしても、ＶＥＧＦ活性、例えば、分裂促進性、走化性、そして形態学的変化の誘導には、ＶＥＧＦ Ｒ２が介在すると思われる。

【０３５２】

ＶＥＧＦ受容体２結合アッセイ

この方法は、ＶＥＧＦ－１６５とＶＥＧＦ受容体２との結合を妨げるリガンド（例えばｄＡｂ）の活性を測定する、ＶＥＧＦ受容体結合アッセイについて記載している。このアッセイには、ヒトＩｇＧ$_1$のＦｃ領域に融合させた、ヒトＶＥＧＦ Ｒ２の細胞外ドメインを含む、組換えヒトＶＥＧＦ Ｒ２／Ｆｃキメラを使用した。手短に言えば、その受容体をＥＬＩＳＡプレートに捕捉し、次いでプレートをブロックして、非特異的結合を阻害した。次いで、ＶＥＧＦ－１６５とリガンドの混合物を加え、プレートを洗浄し、ビオチン化した抗ＶＥＧＦ抗体と、西洋わさびペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）とコンジュゲートした抗ビオチン抗体とを使用し、受容体が結合したＶＥＧＦ－１６５を検出した。発色基質を使用してプレートを発色させ、４５０ｎｍでＯＤを読み取った。ｄＡｂがＶＥＧＦと受容体との結合を阻止した場合、色彩は検出されなかった。

【０３５３】

以下のようにアッセイを実施した。炭酸塩緩衝液中濃度０．５μｇ／ｍｌの組換えヒトＶＥＧＦ Ｒ２／Ｆｃ（R&D Systems、カタログ番号：３５７－ＫＤ－０５０）をウェル当たり１００μｌ用いて、９６ウェルのNunc Maxisorpアッセイプレートを４℃で終夜コーティングした。ウェルを０．０５％ Tween／ＰＢＳで３回、そしてＰＢＳで３回洗浄した。ＰＢＳ中２％ＢＳＡをウェル当たり２００μｌ加えてプレートをブロッキングし、そのプレートを室温で最短１時間インキュベートした。

【０３５４】

（上記のように）ウェルを洗浄し、次いで各ウェルに１ウェル当たり５０μｌのリガンドを加えた。次いで、各ウェルに希釈剤中濃度６ｎｇ／ｍｌ（終濃度３ｎｇ／ｍｌ）のＶＥＧＦを５０μｌ加え、プレートを室温で２時間インキュベートした（上清のアッセイについては各ウェルに８０μｌの上清を加え、次いで１５ｎｇ／ｍｌの濃度のＶＥＧＦを２０μｌ加えた）。

【０３５５】

以下の対照を含めた：０ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦ（希釈剤のみ）；３ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦ（R&D Systems、カタログ番号：２９３－ＶＥ－０５０）；３ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦと共に、０．１μｇ／ｍｌの抗ＶＥＧＦ中和化抗体（R&D Systems、カタログ番号：ＭＡＢ２９３）。

【０３５６】

（上記のように）プレートを洗浄し、次いで希釈剤中０．５μｇ／ｍｌのビオチン化した抗ＶＥＧＦ抗体（R&D Systems、カタログ番号：ＢＡＦ２９３）１００μｌを加え、室温で２時間インキュベートした。

【０３５７】

（上記のように）ウェルを洗浄し、次いで抗ビオチン抗体とコンジュゲートさせたＨＲＰ１００μｌ（希釈剤に１：５０００希釈；Stratech、カタログ番号：２００－０３２－

０９６）を加えた。次いで、プレートを室温で１時間インキュベートした。
【０３５８】
（上記のように）プレートを洗浄し、どんな微量の Tween-20も確実に除去して、続くペルオキシダーゼアッセイにおけるバックグラウンドを制限し、ＯＤの読み取りを不正確なものにしかねない、アッセイプレートのウェルの気泡を防止するのに役立てた。
【０３５９】
各ウェルにSureBlue 1-Component TMB MicroWellペルオキシダーゼ溶液１００μｌを加え、プレートを室温で２０分間以内で放置した。結合したＨＲＰ標識コンジュゲートが基質と反応すると、濃紺の可溶性産生物が発色した。１Ｍ塩酸１００μｌを加えることによって反応を停止させた（青い色彩は黄色に変わった）。酸の添加から３０分以内に、９６ウェルプレートリーダーで、４５０ｎｍにてプレートのＯＤを読み取った。ＯＤ４５０ｎｍは、結合したストレプトアビジン－ＨＲＰコンジュゲートの量に比例する。
【０３６０】
いくつかのアッセイでは、プロテインＬを加えた。プロテインＬは、２個のｄＡｂ単量体と架橋結合する。
【０３６１】
対照から予測される結果は次の通りである：０ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからは＜０．１５ＯＤという低シグナルが得られるはずであり、３ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからは＞０．５ＯＤのシグナルが得られるはずであり、そして０．１μｇ／ｍｌの中和化抗体で予備インキュベートした３ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからは＜０．２ＯＤのシグナルが得られるはずである。
【０３６２】
ＶＥＧＦ受容体１結合アッセイ
このアッセイは、ＶＥＧＦ－１６５とＶＥＧＦ Ｒ１の結合、およびこの相互作用を阻止するリガンドの活性を計測する。ここでは、ヒトＩｇＧ$_1$のＦｃ領域に融合させた、ヒトＶＥＧＦ Ｒ１の細胞外ドメインを含む、組換えヒトＶＥＧＦ Ｒ１／Ｆｃキメラを使用した。受容体をＥＬＩＳＡプレートに捕捉し、次いでプレートをブロックして、非特異的結合を阻害した。次いで、ＶＥＧＦ－１６５とリガンドの混合物を加え、プレートを洗浄し、ビオチン化した抗ＶＥＧＦ抗体と、ＨＲＰとコンジュゲートした抗ビオチン抗体とを使用し、受容体が結合したＶＥＧＦ－１６５を検出した。発色基質を使用してプレートを発色させ、４５０ｎｍにおけるＯＤを読み取った。
【０３６３】
以下のようにアッセイを実施した。炭酸塩緩衝液中０．１μｇ／ｍｌの組換えヒトＶＥＧＦ Ｒ１／Ｆｃ（R&D Systems、カタログ番号：３２１－ＦＬ－０５０）を１ウェル当たり１００μｌ用いて、９６ウェルのNunc Maxisorpアッセイプレートを終夜４℃でコーティングした。ウェルを０．０５％ Tween／ＰＢＳで３回、そしてＰＢＳで３回洗浄した。
【０３６４】
ＰＢＳ中２％ＢＳＡを１ウェル当たり２００μｌ加えてプレートをブロッキングし、そのプレートを室温で最短１時間インキュベートした。
【０３６５】
（上記のように）ウェルを洗浄し、次いで各ウェルに１ウェル当たり５０μｌの精製したｄＡｂタンパク質を加えた。次いで、各ウェルに希釈剤中濃度１ｎｇ／ｍｌのＶＥＧＦ（終濃度５００ｐｇ／ｍｌ）を５０μｌ加え、プレートを室温で１時間インキュベートした（上清のアッセイ；各ウェルに８０μｌの上清を加え、次いで２．５ｎｇ／ｍｌのＶＥＧＦを２０μｌ加えた）。
【０３６６】
以下の対照を含めた：０ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦ（希釈剤のみ）；５００ｐｇ／ｍｌ ＶＥＧＦ；および５００ｐｇ／ｍｌ ＶＥＧＦと共に、１μｇ／ｍｌの抗ＶＥＧＦ抗体（R&D Systems、カタログ番号：ＭＡＢ２９３）。
【０３６７】

（上記のように）プレートを洗浄し、次いで希釈剤中５０ｎｇ／ｍｌのビオチン化した抗ＶＥＧＦ抗体１００μｌを加え、室温で１時間インキュベートした。

【０３６８】

（上記のように）ウェルを洗浄し、次いでＨＲＰとコンジュゲートした抗ビオチン抗体を１００μｌ加えた（希釈剤で１：５０００希釈）。次いで、プレートを室温で１時間インキュベートした。

【０３６９】

（上記のように）プレートを洗浄し、どんな微量の Tween-20も確実に除去して、続くペルオキシダーゼアッセイのバックグラウンドを制限し、ＯＤの読み取りを不正確なものにしかねない、アッセイプレートのウェルの気泡を防止するのに役立てた。

【０３７０】

各ウェルにSureBlue 1-Component TMB MicroWellペルオキシダーゼ溶液１００μｌを加え、プレートを室温で２０分間以内で放置した。結合したＨＲＰ標識コンジュゲートが基質と反応すると、濃紺の可溶性産生物が発色した。１Ｍ塩酸１００μｌを加えることによって反応を停止させた。酸の添加から３０分以内に、９６ウェルプレートリーダーで、４５０ｎｍにおけるプレートのＯＤを読み取った。ＯＤ４５０ｎｍは、結合したストレプトアビジン－ＨＲＰコンジュゲートの量に比例する。

【０３７１】

対照から予測される結果：０ｎｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからは＜０．１５ＯＤという低シグナルが得られるはずであり、５００ｐｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからは＞０．８ＯＤのシグナルが得られるはずであり、そして１μｇ／ｍｌの中和化抗体で予備インキュベートした５００ｐｇ／ｍｌ ＶＥＧＦからはシグナル＜０．３ＯＤが得られるはずである。

【表１】

| dAb | | RBA (VEGFR2) IC50 - プロテインＬ (nM) | RBA (VEGFR2) IC50 +プロテインＬ (nM) |
|---|---|---|---|
| TAR15-1 | VK | 171 | 7.4 |
| TAR15-10 | VK | 12.2 | 0.3 |
| TAR15-16 | VK | 31 | 1.7 |
| TAR15-17 | VK | 38 | 0.5 |
| TAR15-18 | VK | 174 | 0.4 |
| TAR15-20 | VK | 28 | 0.3 |

【０３７２】

ＴＡＲ１５－１は、低密度BIAcoreチップにて様々な濃度で試験したとき$K_d$は５０～８０ｎＭであった。低密度チップ上を他のＶＫ ｄＡｂは一濃度（５０ｎＭ）で通過させた。様々なｄＡｂが、様々な結合動力学を示した。

【表２】

| dAb | | 上清ＲＢＡ（ＶＥＧＦＲ２）中５０％を超える減少＊ |
|---|---|---|
| TAR15-5 | VH | + |
| TAR15-6 | VH | + |
| TAR15-7 | VH | + |
| TAR15-8 | VH | + |
| TAR15-23 | VH | + |
| TAR15-24 | VH | + |
| TAR15-25 | VH | + |
| TAR15-26 | VH | + |
| TAR15-27 | VH | + |
| TAR15-29 | VH | + |
| TAR15-30 | VH | + |

＊ｄＡｂは５０ｎＭでアッセイした。

【０３７３】

ＶＨ ｄＡｂは、一濃度（５０ｎＭ）でBIAcoreの低密度ＶＥＧＦチップ上を通過させた。様々なｄＡｂが、様々な結合動力学を示した。

【０３７４】

実施例２

ＥＧＦＲ結合

ＥＧＦＲ結合アッセイ

９６ウェルプレートにリガンド（例えばｄＡｂ）２５μｌを播種し、次いでストレプトアビジン－Alexa Fluor（１ｕｇ／ｍｌ）（Molecular Probes）２５μｌおよびＡ４３１細胞（ＡＴＣＣ第ＣＲＬ－１５５５号）（８×１０$^{5}$／ｍｌ）２５μｌを加えた。試薬は全て、ＰＢＳ／１％ＢＳＡで調製した。プレートを室温で３０分間インキュベートした。

【０３７５】

細胞を阻害することなく、各ウェルに４０ｎｇ／ｍｌのビオチン化したＥＧＦ（Invitrogen）を２５μｌ加え、プレートを室温で３時間インキュベートした。蛍光をAB8200 Cellular Detection System（Applied Biosystems）を使用し測定した。

【０３７６】

ビオチン化したＥＧＦと、Ａ４３１細胞上に発現したＥＧＦＲとの結合を阻害するリガンド（例えばｄＡｂ）が、結果的に蛍光数を減少させた。リガンド不含ウェルによって最大蛍光の基準（すなわち、ビオチン化したＥＧＦ結合）が得られ、リガンドもしくはビオチン化したＥＧＦ不含ウェルによって、蛍光バックグラウンドレベルの基準が得られた。これらの対照を全アッセイに加えた。

【０３７７】

ある種の抗ＥＧＦＲ ｄＡｂを使用して、このアッセイで得られた結果を表３に示す。

【０３７８】

ＥＧＦＲキナーゼアッセイ

９６ウェルプレートで、１０％ウシ胎仔血清を添加したＲＰＭＩ－１６４０に、１ウェル当たり５×１０$^{4}$個のＡ４３１細胞（ＡＴＣＣ第ＣＲＬ－１５５５号）を播種した。プ

レートを３７℃、５％$CO_2$で終夜インキュベートして、細胞を付着させ、次いで培地をＲＰＭＩ－１６４０と交換した。プレートを３７℃、５％$CO_2$で４時間インキュベートした。（ＲＰＭＩ－１６４０で調製した）リガンドをそのウェルに加え、プレートを３７℃、５％$CO_2$で４５分間インキュベートした。ウェルにＥＧＦ（Invitrogen）を加えて、終濃度を１００ｎｇ／ｍｌにし、プレートを室温で１０分間インキュベートした。ウェルは、氷冷ＰＢＳで２回洗浄した。低温の溶解緩衝液（１％ＮＰ－４０、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、１０％グリセロール、２ｍＭ ＥＤＴＡ、１ｍＭオルトバナジン酸ナトリウム、１０μｇ／ｍｌ アプロチニン、１０μｇ／ｍｌ ロイペプチン）を加え、プレートを氷上で１０分間インキュベートした。

【０３７９】

炭酸塩緩衝液中１μｇ／ｍｌの抗ＥＧＦＲ抗体（R&D Systems）で終夜コーティングしたＥＬＩＳＡプレートに、その上清を移した。ＥＬＩＳＡプレートを室温で２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ／０．０５％ Tween 20で３回洗浄した。１μｇ／ｍｌの西洋わさびペルオキシダーゼ（Upstate Biotechnology）にコンジュゲートさせた抗ホスホチロシン抗体を加え、プレートを室温で１時間インキュベートした。プレートをＰＢＳ／ Tweenで３回、そしてＰＢＳでも３回洗浄した。SureBlue TMB 1－コンポーネントマイクロウェルペルオキシダーゼ基質（KPL）で反応を発色させ、２５分後にその反応を１Ｍ ＨＣｌで停止させた。Wallacプレートリーダーを使用し吸光度を読み取った。

【０３８０】

ある種の抗ＥＧＦＲ ｄＡｂを使用し、このアッセイで得られた結果を表３に示す。

【表３】

| dAb | KD (nM) | 受容体結合アッセイ IC50 (nM)* | キナーゼアッセイ IC50 (nM)* |
|---|---|---|---|
| DOM16-39 | 27.3 | 28.68～112.6 (56.84) | 31.16～100.9 (56.07) |
| DOM16-200 | 15.3 | 12.47～37.88 (21.74) | 30.29～111.9 (58.21) |
| DOM16-39-87 | 6.81 | 4.471～10.39 (6.8) | 11.95～252.4 (54.92) |
| DOM16-39-100 | 1.24 | 1.007～2.757 (1.67) | 9.142～17.56 (12.67) |
| DOM16-39-107 | 7.09 | 1.472～4.208 (2.49) | 12.00～34.99 (20.49) |
| DOM16-39-109 | 1.01 | 0.746～1.472 (1.05) | 6.817～11.08 (8.69) |
| DOM16-39-115 | 6.90 | 1.085～6.886 (2.73) | 21.52～83.34 (42.35) |
| エルビタックス (セツキシマブ、Imclone SystemsInc.) | - | 1.422～5.388 (2.77) | 3.875～7.689 (5.46) |

＊示したデータは、得られた最低値～最高値、および（平均）

【０３８１】

実施例３

ＶＥＧＦおよびＥＧＦＲに対して結合特異性を有するＩｇＧ様型式ベクター

免疫グロブリン定常領域、例えば、ＩｇＧ１重鎖定常領域および軽鎖κ定常領域をクローニングするのに、ｐＢｕｄＣＥ４．１主鎖（Invitrogen）を使用した（概要については図１６を参照）。発現したタンパク質の分泌を促進するために、ＩｇＫ鎖リーダーを使用した。Ｉｇ定常領域（ヒトＩｇＧ１およびＣＫ）をGeneArt（ドイツ）によって産生した。

【０３８２】
ｐＢｕｄＣＥ４．１のＨｉｎｄＩＩＩ／ＢａｍＨＩ制限部位中に、ＨｉｎｄＩＩＩ／ＢｇｌＩＩフラグメントとして、重鎖定常領域とシグナルペプチドをクローン化した。
【０３８３】
ｐＢｕｄＣＥ４．１中に、ＮｏｔＩ／ＭｌｕＩフラグメントとして軽鎖定常領域とシグナルペプチドをクローン化した。
【０３８４】
ＩｇＧベクターへのｄＡｂのクローニングおよびＩｇＧ様型式の産生
ＩｇＧベクター中に、ＳａｌＩ／ＢｓｉＷＩフラグメントとして、（ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲに特異的な）ＶＫ ｄＡｂをクローン化した。ＩｇＧベクター中に、ＢａｍＨＩ／ＸｈｏＩフラグメントとして、（ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲに特異的な）ＶＨ ｄＡｂをクローン化した。
【０３８５】
次いで、プラスミドをＨＥＫ２９３Ｔ細胞（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１１２６８）中に形質移入し、５日間ＩｇＧを一過的に発現させた。流線形（streamline）プロテインＡを使用し、産生したＩｇＧを精製した。
【０３８６】
還元および非還元ＳＤＳゲルで精製したＩｇＧをチェックすると、予測したサイズのバンドが観察された。
【０３８７】
ＶＥＧＦおよびＥＧＦＲに対して結合特異性を有するＩｇＧ様型式中に、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲと結合する数個のｄＡｂを型式化した。ＶＨがｄＡｂであるＩｇＧ重鎖と、ＶＫがｄＡｂであるＫ軽鎖をコードする構築体を産生することによって、ＩｇＧ様型式を調製した。調製したＩｇＧ様型式を表４に示し、アッセイでＩｇＧ様型式のいくつかについて得られた結果を表５に示す。（ダミーＶＨおよびダミーＶＫは、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲと結合しない生殖細胞系配列である）。

【表４】

表４

| IgG 様型式番号 | 重鎖Ｖ領域 | 軽鎖Ｖ領域 |
|---|---|---|
| 1 | DOM16-39 VK | DOM16-39 VK |
| 2 | DOM16-32 VK | DOM15-10 VK |
| 3 | DOM16-39 VK | DOM15-10 VK |
| 4 | DOM16-72 VK | DOM15-10 VK |
| 5 | DOM15-26 VH | DOM16-32 VK |
| 6 | DOM15-26 VH | DOM16-39 VK |
| 7 | DOM15-26 VH | DOM16-72 VK |
| 8 | DOM15-26 VH | DOM15-10 VK |
| 9 | DOM16-52 VH | DOM15-10 VK |
| 10 | DOM15-26 VH | DOM16-52 VH |
| 11 | DOM15-10 VK | DOM15-26 VH |
| 12 | DOM15-10 VK | DOM15-10 VK |
| 13 | DOM16-200 VK | DOM16-200 VK |
| 14 | DOM15-10 VK | DOM16-200 VK |
| 15 | DOM15-10 VK | DOM16-32 VK |
| 16 | DOM15-10 VK | DOM16-72 VK |
| 17 | DOM15-10 VK | DOM16-39 VK |
| 18 | DOM15-26 VH | DOM16-200 VK |
| 19 | DOM15-26 VH | ダミーVK |
| 20 | DOM15-26 VH | dCDR1/DOM16-200 VK |
| 21 | DOM15-26 VH | dCDR2/DOM16-200 VK |
| 22 | DOM15-26 VH | dCDR3/DOM16-200 VK |
| 23 | DOM15-26-501 VH | DOM16-200 VK |
| 24 | DOM15-6-506VH | DOM16-200 VK |
| 25 | DOM15-8-505 VH | DOM16-200 VK |
| 26 | DOM15-26 VH | DOM15-26 VH |
| 27 | DOM15-26-534 VH | DOM16-200 VK |
| 28 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-500 VK |
| 29 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-201 VK |
| 29a | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-501 VK |
| 30 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-502 VK |
| 31 | DOM15-26-534 VH | DOM16-39-501 VK |
| 32 | ダミー　VH | DOM16-200 VK |
| 33 | ダミー　VH | DOM16-39-201 VK |
| 34 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-204 VK |
| 35 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-206 VK |
| 36 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-207 VK |
| 37 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-209 VK |
| 38 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-203 VK |
| 39 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-214 VK |
| 40 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-217 VK |
| 41 | DOM15-26-501 VH | ダミー VK VK |

【表５】

| IgG | CH | CK | VEGF（バイオアッセイ）ND50 (nM) | VEGF (RBA) IC50 (nM) | EGFR (細胞 RBA) EC50 (nM) | EGFR (キナーゼアッセイ) ND50 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | DOM16-39 VK | DOM16-39 VK | | | 17 | 22 |
| 3 | DOM16-39 VK | DOM15-10 VK | | 1.5 | | |
| 4 | DOM16-72 VK | DOM15-10 VK | | | | |
| 6 | DOM15-26 VH | DOM16-39 VK | 1 | | 126 | 22 |
| 10 | DOM15-26 VH | DOM16-52 VH | 0.2 | 0.05 | | |
| 11 | DOM15-10 VK | DOM15-26 VH | | 0.03 | | |
| 18 | DOM15-26 VH | DOM16-200 VK | | 0.4 | 5 | |
| 19 | DOM15-26 VH | ダミー VK | | 4.8 | | |
| 20 | DOM15-26 VH | dCDR1/DOM 16-200 VK | | 4.1 | | |
| 21 | DOM15-26 VH | dCDR2/DOM 16-200 VK | | 0.1 | | |
| 23 | DOM15-26-501 VH | DOM16-200 VK | 0.16 | 0.16 | 23 | |
| 24 | DOM15-6-506VH | DOM16-200 VK | | 12 | 26 | |
| 25 | DOM15-8-505 VH | DOM16-200 VK | | | 34 | |
| 27 | DOM15-26-534 VH | DOM16-200 VK | | 0.5 | 137 | |
| 28 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-500 VK | | 0.8 | 43 | |
| 30 | DOM15-26-501 VH | DOM16-39-502 VK | | 0.2 | 17 | |

【０３８８】

実施例４

二重特異性直列型式

単一ポリペプチド鎖中に抗ＶＥＧＦＲ ｄＡｂと抗ＥＧＦＲ ｄＡｂを含む融合ポリペプチド中に、ＶＥＧＦまたはＥＧＦＲと結合するドメイン抗体を組み込んだ。融合ポリペプチドのいくつかには、抗体Ｆｃ領域（ヒトＩｇＧ１の－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$）も含めた。クローン化し発現させた融合ポリペプチドの具体例には、ＤＯＭ１６－３９－２０６とＦｃに融合させたＴＡＲ１５－１０（配列番号７１５）、ＴＡＲ１５－１０とＦｃに融合させた

ＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号７１６）、ＴＡＲ１５－２６－５０１とＦｃに融合させたＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号７１７）、ＤＯＭ１６－３９－２０６とＦｃに融合させたＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号７１８）、ＤＯＭ１６－３９－２０６に融合させたＴＡＲ１５－１０（配列番号７１９）、ＴＡＲ１５－１０に融合させたＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号７２０）、ＴＡＲ１５－２６－５０１に融合させたＤＯＭ１６－３９－２０６（配列番号７２１）、およびＤＯＭ１６－３９－２０６に融合させたＴＡＲ１５－２６－５０１（配列番号７２２）が含まれる。融合タンパク質のアミノ末端からカルボキシ末端にかけて見られるように、前記融合体の位置を挙げる。

【０３８９】

標準的方法を使用し、ｄＡｂをコードするＤＮＡをＰＣＲ増幅し、発現ベクター中にクローン化した。ピキア（Ｆｃ領域不含融合体）またはＨＥＫ２９３Ｔ細胞（Ｆｃ領域含有融合体）中で発現ベクターを発現させることによって、直列式融合ポリペプチドを産生した。直列式融合体はバッチ結合し、それぞれ、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（Ｆｃ－タグ付き）およびピキアで発現された構築体について、流線形プロテインＡ樹脂および流線形プロテインＬ樹脂で親和性を精製した。

【０３９０】

融合タンパク質中アミノ末端からカルボキシ末端にかけて見られるように、数個のＦｃ含有融合体の一部を表６に示す。従って、融合タンパク質の構造は、左から右へ表を読むことによって理解されるであろう。表６に示す第一の融合タンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端にかけて、ＤＯＭ１５－１０－リンカー１－ＤＯＭ１６－３９－２０６－リンカー２－Ｆｃ構造を有する。融合体の結合活性は、実施例２に記載したＥＧＦＲ結合アッセイ、および実施例１に記載したＶＥＧＦ受容体２結合アッセイを使用し評価した。

【０３９１】

全体的頑強さおよび分解耐性は、その直列式融合体をトリプシンによるタンパク質分解に付すことによって試験した。二重特異性リガンドとトリプシン［１／２５（ｗ／ｗ）：トリプシン／リガンド］の溶液を調製し、３０℃でインキュベートした。０分時（すなわちトリプシン添加前）、６０分時、１８０分時、および２４時間時にサンプルを採取した。所与の時点で、ＰＡＧＥローディング色素を含む、コンプリートプロテアーゼインヒビターカクテルを２×終濃度（Rocheコード：１１　８３６　１４５　００１）で添加することによって反応を停止し、続いて液体窒素でサンプルを瞬間冷凍した。ＳＤＳ－ＰＡＧＥによってサンプルを分析し、タンパク質バンドを可視化して、融合体のプロテアーゼ分解の時間経過を明らかにした。

【０３９２】

Ｖｋのカルボキシ末端アミノ酸およびＣｋのアミノ末端アミノ酸を含む、「天然」リンカー（ＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７０６）を有する直列式融合体は、迅速なタンパク質分解に感受性が高く、１０分の時点になるやいなや分解が明白になることがこれらの実験から示された。ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析によって、分解は、ｄＡｂ相互間のリンカーおよびｄＡｂとＦｃ間のリンカーで生じることが判明した。

【０３９３】

トリプシンの切断点であり、天然リンカーに豊富にあるＬｙｓおよびＡｒｇ残基の含有量が少ない新規なリンカーが設計された。その設計されたリンカー（ＬＶＴＶＳＳＡＳＴ（配列番号７０７））または（ＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号７０８））を含む融合体によって、トリプシンタンパク質分解に対する耐性の大きな改善が示された。

【０３９４】

その設計されたリンカーを含む直列式融合体の作用強度を評価するために、追加の結合アッセイを実施した。結果から、設計したリンカーは、作用強度に実質的にいかなる有害な影響も及ぼさないことが判明した。

【表６】

Ｆｃ含有融合ポリペプチド

| dAb1 | リンカー1 | dAb2 | リンカー2 | アッセイdAb1 (nM) | アッセイdAb2 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| DOM15-10 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | DOM16-39-206 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | 0.45 | 23.8 |
| DOM16-39-206 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | DOM15-10 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | 3.7 | 0.88 |
| DOM16-39-206 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | DOM15-26-501 ($V_H$) | LVTVSSASTKGPS | 20.7 | 21.3 |
| DOM15-26-501 ($V_H$) | LVTVSSASTKGPS | DOM16-39-206 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | 5.7 | 7.7 |
| DOM16-39-601 ($V_K$) | LVTVSSAST | DOM15-10 ($V_K$) | LVTVSSAST | 0.68 | 10.8 |
| DOM16-39-601 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | DOM15-10 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | 0.77 | 2.9 |
| DOM15-10 ($V_K$) | LVTVSSAST | DOM16-39-601 ($V_K$) | LVTVSSAST | 1.2 | 4.2 |
| DOM16-39-601 ($V_K$) | LVTVSSGGGGSGGGS | DOM15-10 ($V_K$) | LVTVSSGGGGSGGGS | 5.7 | 0.2 |
| DOM15-10 ($V_K$) | LVTVSSGGGGSGGGS | DOM16-39-601 ($V_K$) | LVTVSSGGGGSGGGS | 0.8 | 3.1 |
| DOM15-10 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | DOM16-39-601 ($V_K$) | KVEIKRTVAAPS | 0.2 | 2.9 |

【０３９５】

実施例５

設計した追加のリンカー

プロテアーゼ感受性を下げるために、ＩｇＧ様型式の軽鎖に発現したＶｋ ｄＡｂのＣ末端領域に、設計した数変異を導入した。「天然リンカー」は、ＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ（Ｖｋのカルボキシ末端アミノ酸とＣｋのアミノ末端アミノ酸とを含む配列番号７０９）であった。天然リンカーで正電荷を有する一部または全ての残基を、生理学的ｐＨで正電荷有しない最も保存的置換基に置換するというアミノ酸置換によって、変異体リンカー１～３を設計した。天然リンカー中のアルギニン残基は、それがＣＬドメイン内に形成するイオン相互作用のために、改変に対してあまり適切ではないと思われる。

【０３９６】

変異体リンカー１（ＧＱＧＴＮＶＥＩＮＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１０））では、天然リンカー中の両リジンをアスパラギンに換えている。変異体リンカー１、およびさらに天然リンカー中のアルギニンをグルタミンに変えた変異体リンカー２（ＧＱＧＴＮＶＥＩＮＱＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１１））は、リンカーにＮ－糖鎖形成部位（ＮｘＴ）も導入している。変異体リンカー１または変異体リンカー２を含むＩｇＧ様型式をＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析すると、Ｎ－糖鎖形成事象に一致して、軽鎖の分子量が大きいことが示された。変異体リンカー３（ＧＱＧＴＮＶＥＩＱＲＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１２）では、Ｎ－糖鎖形成部位は除去したが、代わりに天然リンカーにアルギニンを残存させている。変異体リンカー４（ＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＴＶＡＡＰＳ（配列番号７１３））では、Ｖｋドメインの６個のＣ末端アミノ酸を、ＶＨドメインの対応する残基と置換し、正電荷を除去し

ている。

【０３９７】

変異体リンカー１～４を含むＩｇＧ様型式のプロテアーゼ耐性（トリプシン耐性を実施例４に記載したように評価する）によって、設計した変異体リンカーを含むＩｇＧ様型式は、天然リンカーを含むＩｇＧ様型式よりも、プロテアーゼ耐性が高いことが判明した。

【０３９８】

実施例６

ＤＯＭ１６　ｄＡｂ－抗血清アルブミンｄＡｂ融合体

ＤＯＭ１６　ｄＡｂ－抗血清アルブミンｄＡｂ融合体を設計し、抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂと抗血清アルブミンｄＡｂ（ＤＯＭ７　ｄＡｂ）との融合体として発現させた。融合タンパク質中、アミノ末端からカルボキシ末端にかけて見られるように、その融合体の一部を表７に示す。従って、融合タンパク質の構造は、左ら右へ表を読み取ることによって理解されよう。表７に示す第一の融合タンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端にかけて、ＤＯＭ１６－３９－６１８（Ｓ１２Ｐ）－リンカー－ＤＯＭ７ｈ－１４構造を有する。

【０３９９】

ＤＯＭ１６－３９－６１８は、位置１２にセリンからプロリンへの変異を含み、この変異がプロテインＬとの結合を停止し、軽鎖の凝集を阻害する。アルブミンとの結合を抑止するために、ｉＤＯＭ７　ｄＡｂを変異させ、それによって不活化させる。

【表７】

| N末端ｄＡｂ | リンカー | Ｃ末端ｄＡｂ |
|---|---|---|
| DOM16-39-618 (S12P) | TVAAPS | DOM7h-14 |
| DOM16-39-618 (S12P) | TVAAPS | iDOM7h-14 |
| DOM7h-14 | TVAAPS | DOM16-39-618 (S12P) |
| DOM7h-14 | TVAAPS | DOM16-39-618 (S12P) |
| DOM16-39-618 (S12P) | TVAAPS | DOM7r-16 |
| DOM16-39-618 (S12P) | TVAAPS | iDOM7r-16 |
| DOM7r-16 | TVAAPS | DOM16-39-618 (S12P) |
| DOM7r-16 | TVAAPS | DOM16-39-618 (S12P) |

【０４００】

実施例７

ＥＧＦＲエピトープマッピング

抗ＥＧＦＲ　ｄＡｂ、ＥＧＦ、およびエルビタックス（セツキシマブ；Imclone Systems）を使用し、競合結合アッセイでエピトープマッピングを行った。結合研究は、BIAcoreバイオセンサーを使用し実施した。この研究では、ＤＯＭ１６－３９－２００を基準として使用した。ＤＯＭ１６－３９－２００、およびＤＯＭ－１６－３９－ｘと名付けられた他の複数のｄＡｂは、ＤＯＭ１６－３９の親和性成熟変異体である。従って、ＤＯＭ－１６－３９シリーズの全てのｄＡｂは、実質上同じエピトープ特異性を有する。なぜなら、親和性成熟化によって、より高い親和性で結合するｄＡｂが産生されるが、ｄＡｂの特異性は改変されないからである。

【０４０１】

ＥＧＦＲとの結合において、ＤＯＭ１６－７２、ＤＯＭ１６－７９、およびＤＯＭ１６－１１２は、ＤＯＭ１６－３９－２００と競合するという結果が示され、これらのｄＡｂは重複するエピトープに結合することが示唆された。しかし、ＤＯＭ１６－３２、ＤＯＭ１６－５２、およびＤＯＭ１６－８０は、異なるエピトープに結合するように見えた。エ

ルビタックス（セツキシマブ；Imclone Systems）は、ＥＧＦとＥＧＦＲ（セツキシマブとＥＧＦはＥＧＦＲ上の重複エピトープに結合する）との結合を阻害することが知られている。この研究の結果、ＤＯＭ１６－３９－２００およびセツキシマブは、ＥＧＦＲとの結合で競合することも実証され、ＤＯＭ１６－３９－２００エピトープが、セツキシマブエピトープおよびＥＧＦの結合部位と重複することが示唆された。

【０４０２】

本発明は、その好ましい実施形態に関して特に示され記載されているが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなしに、その中で形態および詳細に様々な変化を加え得ることは当業者は理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【０４０３】

【図１Ａ】ヒトＶＥＧＦと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする２７のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１～２７、５３５、および５３６である。

【図１Ｂ】ヒトＶＥＧＦと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする２７のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１～２７、５３５、および５３６である。

【図１Ｃ】ヒトＶＥＧＦと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする２７のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１～２７、５３５、および５３６である。

【図１Ｄ】ヒトＶＥＧＦと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする２７のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１～２７、５３５、および５３６である。

【図１Ｅ】ヒトＶＥＧＦと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする２７のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１～２７、５３５、および５３６である。

【図２Ａ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号１８および配列番号２８～３８である。

【図２Ｂ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号１８および配列番号２８～３８である。

【図２Ｃ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号１８および配列番号２８～３８である。

【図３Ａ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２０および配列番号３９～４９である。

【図３Ｂ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２０および配列番号３９～４９である。

【図３Ｃ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２０および配列番号３９～４９である。

【図３Ｄ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする１２のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２０および配列番号３９～４９である。

【図４Ａ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。

【図４Ｂ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｃ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｄ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｅ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｆ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｇ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｈ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｉ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図４Ｊ】ヒトＶＥＧＦに結合するヒトｄＡｂをコードする５３のヌクレオチド配列のアライメントである。表示するヌクレオチド配列は、配列番号２４、５０～９９、５３７および５３８である。
【図５Ａ】図１Ａ～１Ｅに示す核酸配列の数個によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号１００～１２６である。
【図５Ｂ】図１Ａ～１Ｅに示す核酸配列の数個によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号１００～１２６である。
【図５Ｃ】図１Ａ～１Ｅに示す核酸配列の数個によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号１００～１２６である。
【図６】図２Ａ～２Ｃに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。表示するアミノ酸配列は、配列番号１１７および配列番号１２７～１３７である。
【図７Ａ】図３Ａ～２Ｄに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。アライメントを簡素化するために、～の符号をＴＡＲ１５－８－５００の配列に挿入した。表示するアミノ酸配列は、配列番号１１９および配列番号１３８～１４８である。
【図７Ｂ】図３Ａ～２Ｄに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。アライメントを簡素化するために、～の符号をＴＡＲ１５－８－５００の配列に挿入した。表示するアミノ酸配列は、配列番号１１９および配列番号１３８～１４８である。
【図８Ａ】図４Ａ～４Ｊに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。表示するアミノ酸配列は、配列番号１２３、１４９～１９８、５３９、および５４０である。
【図８Ｂ】図４Ａ～４Ｊに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。表示するアミノ酸配列は、配列番号１２３、１４９～１９８、５３９、および５４０である。

【図８Ｃ】図４Ａ～４Ｊに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。表示するアミノ酸配列は、配列番号１２３、１４９～１９８、５３９、および５４０である。
【図８Ｄ】図４Ａ～４Ｊに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列のアライメントである。表示するアミノ酸配列は、配列番号１２３、１４９～１９８、５３９、および５４０である。
【図９Ａ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｂ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｃ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｄ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｅ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｆ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｇ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｈ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｉ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｊ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｋ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｌ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｍ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｎ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号１９９～３２４である。
【図９Ｏ】ヒトＥＧＦＲと特異的に結合するヒト（ホモサピエンス）ドメイン抗体（ｄＡｂ）をコードする数個のヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は配列番号

１９９～３２４である。
【図１０Ａ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｂ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｃ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｄ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｅ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｆ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｇ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｈ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１０Ｉ】図９Ａ～９Ｏに示す核酸配列によってコードされるｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号３２５～４５０である。
【図１１Ａ】国際公開公報第２００５／０４４８５８号に開示されているＥＧＦＲと結合する、数個のラクダ科$V_{HH}$のアミノ酸配列である。ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、ＮＢ２２（配列番号４７２）。
【図１１Ｂ】国際公開公報第２００５／０４４８５８号に開示されているＥＧＦＲと結合する、数個のラクダ科$V_{HH}$のアミノ酸配列である。ＮＢ１（配列番号４５１）、ＮＢ２（配列番号４５２）、ＮＢ３（配列番号４５３）、ＮＢ４（配列番号４５４）、ＮＢ５（配列番号４５５）、ＮＢ６（配列番号４５６）、ＮＢ７（配列番号４５７）、ＮＢ８（配列番号４５８）、ＮＢ９（配列番号４５９）、ＮＢ１０（配列番号４６０）、ＮＢ１１（配列番号４６１）、ＮＢ１２（配列番号４６２）、ＮＢ１３（配列番号４６３）、ＮＢ１４（配列番号４６４）、ＮＢ１５（配列番号４６５）、ＮＢ１６（配列番号４６６）、ＮＢ１７（配列番号４６７）、ＮＢ１８（配列番号４６８）、ＮＢ１９（配列番号４６９）、ＮＢ２０（配列番号４７０）、ＮＢ２１（配列番号４７１）、ＮＢ２２（配列番号４７２）。
【図１２Ａ】マウス血清アルブミン（ＭＳＡ）と結合する、３個のＶκアミノ酸配列のアライメントである。アライメントしたアミノ酸配列は、ＭＳＡ１６［ＤＯＭ７ｍ－１６（配列番号４７３）ともいう］、ＭＳＡ１２［ＤＯＭ７ｍ－１２（配列番号４７４）ともいう］、およびＭＳＡ２６［ＤＯＭ７ｍ－２６（配列番号４７５）ともいう］と名付けられたＶκのものである。
【図１２Ｂ】ラット血清アルブミン（ＲＳＡ）と結合する、６個のＶκアミノ酸配列のアライメントである。アライメントしたアミノ酸配列は、ＤＯＭ７ｒ－１（配列番号４７６）、ＤＯＭ７ｒ－３（配列番号４７７）、ＤＯＭ７ｒ－４（配列番号４７８）、ＤＯＭ７ｒ－５（配列番号４７９）、ＤＯＭ７ｒ－７（配列番号４８０）、およびＤＯＭ７ｒ－８（配列番号４８１）と名付けられたＶκのものである。
【図１２Ｃ】ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）と結合する、６個のＶκアミノ酸配列のアラ

イメントである。アライメントしたアミノ酸配列は、ＤＯＭ７ｈ－２（配列番号４８２）、ＤＯＭ７ｈ－３（配列番号４８３）、ＤＯＭ７ｈ－４（配列番号４８４）、ＤＯＭ７ｈ－６（配列番号４８５）、ＤＯＭ７ｈ－１（配列番号４８６）、およびＤＯＭ７ｈ－７（配列番号４８７）と名付けられたＶκのものである。

【図１２Ｄ】ヒト血清アルブミンと結合する、７個の$V_H$およびコンセンサス配列（配列番号４８８）のアミノ酸配列のアライメントである。アライメントした配列は、ＤＯＭ７ｈ－２２（配列番号４８９）、ＤＯＭ７ｈ－２３（配列番号４９０）、ＤＯＭ７ｈ－２４（配列番号４９１）、ＤＯＭ７ｈ－２５（配列番号４９２）、ＤＯＭ７ｈ－２６（配列番号４９３）、ＤＯＭ７ｈ－２１（配列番号４９４）、およびＤＯＭ７ｈ－２７（配列番号４９５）と名付けられた$V_H$のものである。

【図１２Ｅ】ヒト血清アルブミンおよびラット血清アルブミンと結合する、３個のＶκアミノ酸配列のアライメントである。アライメントしたアミノ酸配列は、ＤＯＭ７ｈ－８（配列番号４９６）、ＤＯＭ７ｒ－１３（配列番号４９７）、およびＤＯＭ７ｒ－１４（配列番号４９８）と名付けられたＶκのものである。

【図１３】ラット血清アルブミン（ＲＳＡ）と結合するＶκアミノ酸配列である。例示した配列は、ＤＯＭ７ｒ－１５（配列番号４９９）、ＤＯＭ７ｒ－１６（配列番号５００）、ＤＯＭ７ｒ－１７（配列番号５０１）、ＤＯＭ７ｒ－１８（配列番号５０２）、ＤＯＭ７ｒ－１９（配列番号５０３）と名付けられたＶκのものである。

【図１４Ａ】ラット血清アルブミン（ＲＳＡ）と結合する$V_H$アミノ酸配列である。例示した配列は、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）と名付けられた$V_H$のものである。

【図１４Ｂ】ラット血清アルブミン（ＲＳＡ）と結合する$V_H$アミノ酸配列である。例示した配列は、ＤＯＭ７ｒ－２０（配列番号５０４）、ＤＯＭ７ｒ－２１（配列番号５０５）、ＤＯＭ７ｒ－２２（配列番号５０６）、ＤＯＭ７ｒ－２３（配列番号５０７）、ＤＯＭ７ｒ－２４（配列番号５０８）、ＤＯＭ７ｒ－２５（配列番号５０９）、ＤＯＭ７ｒ－２６（配列番号５１０）、ＤＯＭ７ｒ－２７（配列番号５１１）、ＤＯＭ７ｒ－２８（配列番号５１２）、ＤＯＭ７ｒ－２９（配列番号５１３）、ＤＯＭ７ｒ－３０（配列番号５１４）、ＤＯＭ７ｒ－３１（配列番号５１５）、ＤＯＭ７ｒ－３２（配列番号５１６）、およびＤＯＭ７ｒ－３３（配列番号５１７）と名付けられた$V_H$のものである。

【図１５】国際公開公報第２００４／０４１８６２号に開示されているマウス血清アルブミンと結合する数個のラクダ科$V_{HH}$のアミノ酸配列である。配列Ａ（配列番号５１８）、配列Ｂ（配列番号５１９）、配列Ｃ（配列番号５２０）、配列Ｄ（配列番号５２１）、配列Ｅ（配列番号５２２）、配列Ｆ（配列番号５２３）、配列Ｇ（配列番号５２４）、配列Ｈ（配列番号５２５）、配列Ｉ（配列番号５２６）、配列Ｊ（配列番号５２７）、配列Ｋ（配列番号５２８）、配列Ｌ（配列番号５２９）、配列Ｍ（配列番号５３０）、配列Ｎ（配列番号５３１）、配列Ｏ（配列番号５３２）、配列Ｐ（配列番号５３３）、配列Ｑ（配列番号５３４）。

【図１６】ＩｇＧ様型式を調製するのに使用されたベクターのマップである。

【図１７Ａ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１７Ｂ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップが

なく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１７Ｃ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１７Ｄ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１７Ｅ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１７Ｆ】ヒトＥＧＦＲと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列である。表示するアミノ酸配列は、配列番号５４１～６２２、７２５、および７２６である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために、符号～、～～、および～～～を挿入した。ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３は～～～に隣接する。

【図１８Ａ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｂ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｃ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｄ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｅ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｆ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｇ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｈ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｉ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｊ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｋ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１８Ｌ】図１７Ａ－１７Ｆに示すｄＡｂをコードするヌクレオチド配列である。表示するヌクレオチド配列は、配列番号６２３～７０３、７２７および７２８である。

【図１９】ＶＥＧＦと結合するヒトｄＡｂのアミノ酸配列（配列番号７０４）、およびｄＡｂをコードするヌクレオチド配列（配列番号７０５）である。配列は、ギャップがなく連続的なものであり、ＣＤＲの位置を示すために符号～、～～および～～～を挿入した。

ＣＤＲ１は～に隣接し、ＣＤＲ２は～～に隣接し、ＣＤＲ３～～～に隣接する。

【図１Ａ】

>TAR15-1 (SEQ ID NO:1)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT CCTGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CGTATGTATC GGCCTGCTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-10 (SEQ ID NO:5)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT CCGGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT ACGTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGTTTC AGCCTAGGAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAG ACGG
>TAR15-11 (SEQ ID NO:6)
GACATCCAGA TGATCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCCGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTTTATTGGT AATGAGTTAA GTTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GCTTCCAGTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTCTGGGTT ATCCTTATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-12 (SEQ ID NO:7)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT CCTGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTCTGTATA GTCCTTTGAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-13 (SEQ ID NO:8)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG AATGAGTTAA AGTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATATG TCTTCCCTTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTAG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACGCTTTTGC TTCCTTTTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-14 (SEQ ID NO:9)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT CCTGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CGTCTGTATT ATCCTGGTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-15 (SEQ ID NO:10)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTCTATTGGG CGTGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTATGCTCCT GATCTATCAT AGTTCCAATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GGGATGTATT GGCCTTATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG

FIG. 1A

【図１Ｂ】

>TAR15-16 (SEQ ID NO:11)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTAAG CCGGCCTTAC ATTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATTAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACTCTTTTTA TGCCTTATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-17 (SEQ ID NO:12)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTCTATTAGT ACTGCGTTAC TGTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAAT GGTTCCATGT TGCCAAATGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACTTGGGATA CTCCTATGAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-18 (SEQ ID NO:13)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG CATGATTTAT CGTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT TCGTCCTCTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATGTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CTTATGGGTT ATCCTTTTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-21 (SEQ ID NO:535)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT CCTGAGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCATTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGACGT ATCCTCCGAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-2 (SEQ ID NO:536)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CCGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTTTATTGGG AAGGAGTTAC GTTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT CAGTCCTTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCATTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CATATGTATA GGCCTTTTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGA
>TAR15-4 (SEQ ID NO:3)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GGATATTGCG AATGATTTAA TGTGGTACCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCGT AATTCCCGTT TGCAAGGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CTTGTTCATC GCCCTTATAC GATCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-19 (SEQ ID NO:14)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GGATATTGGG GGTTTGTTAG TGTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTACGGG AGTTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTCG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACGTGGGGTA TTCCTCATAC GTTCGGCCAA

FIG. 1B

【図１Ｃ】

>TAR15-20 (SEQ ID NO:15)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAAGATTTTT AATGGTTTAA GTTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT AGTTCCAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTCTTCTGT ATCCTTATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-22 (SEQ ID NO:16)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGTATTGGG ACTAATTTAT CTTGGTACCA GCAGAAACCT
GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATCGG ACGTCCATGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CAGTTTTTTT GGCCTCATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-3 (SEQ ID NO:2)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT AGGGAGTTAA AGTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATCAT GGTTCCGTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT
GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GATTTTTTTG TTCCTGATAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
>TAR15-9 (SEQ ID NO:4)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACC
ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTTTATTGGG CCGCATTTAA CGTGGTATCA GCAGAAACCA
GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT TCTTCCTTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAGCCT
GAAGATTTCG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGTATT ATCCTTCTAC GTTCGGCCAA
GGGACCAAGG TGAAAATCAA GCGG
>TAR15-23 (SEQ ID NO:21)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAAG GCTTATGAGA TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAGGT ATTTCTCCTA ATGGTGGTTG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGAGTCG
ATTAGTCCTA CTCCGTTGGG GTTTGACTAC TGGGGTCAGG GAACCCTGGT CACCGTCTCG
AGC
>TAR15-24 (SEQ ID NO:22)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTACT GGGTATGAGA TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATAT ATTTCTAGGG GTGGTCGGTG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGAGTCG
ACTATGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC
>TAR15-25 (SEQ ID NO:23)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGT GCTTATGAGA TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATTT ATTTCTGGGG GGGGTCGGTG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT

FIG. 1C

【図１Ｄ】

CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAATATTCG
GAGGATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC
>TAR15-26 (SEQ ID NO:24)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGG GCTTATCCGA TGATGTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGAG ATTTCGCCTT CGGGTTCTTA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGATCCT
CGGAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC
>TAR15-27 (SEQ ID NO:25)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGA TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT
CCGGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTAGTAGTG TGGGTGATGC GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAATCGGCG
GGGGGGCCTC CTACGTATGT TGTGTATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC
GTCTCGAGC
>TAR15-29 (SEQ ID NO:26)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGG GAGTATGGGA TGTATTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTAGTGAGC GTGGTCGGTT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAACCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAATCGGCG
CTTTCGTCTG AGGGTTTTTC GCGTTCTTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC
GTCTCGAGC
>TAR15-30 (SEQ ID NO:27)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGT GATTATGCGA TGTATTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTACGGCTA GGGGTTTTAT TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAATCGGGT
TTTCCGCATA AGTCGGGTTC GAATTATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC
GTCTCGAGC
>TAR15-5 (SEQ ID NO:17)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGG TTGTATGATA TGGTTTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCATAT ATTAGTTCTG GGGGTTCTGG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGCGGGG
GGGCGGGCTA GTTTTGACTA CTGGGGTCAG GGAACCCTGG TCACCGTCTC GAGC
>TAR15-6 (SEQ ID NO:18)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTCAT CTTTATGATA TGATGTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATTT ATTGGGGGGG ATGGTCTTAA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGCGGGG
ACTCAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC
>TAR15-7 (SEQ ID NO:19)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC

FIG. 1D

【図１Ｅ】

TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAAT AAGTATCCTA TGATGTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGAG ATTTCTCCGT CTGGTCAGGA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAAATCCT
CAGATTCTGT CTAATTTTGA CTACTGGGGT CAGGGAACCC TGGTCACCGT CTCGAGC
>TAR15-8 (SEQ ID NO:20)
GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC
TCCTGTGCGG CCTCCGGATT CACCTTTCAG TGGTATCCTA TGTGGTGGGT CCGCCAGGCT
CCAGGGAAGG GTCTTGAGTG GGTCTCACTG ATTGAGGGGC AGGGTGATAG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT
CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC GAAAGCGGGG
GATCGTACGG CTGGGTCTAG GGGTAATTCT TTTGACTACT GGGGTCAGGG AACCCTGGTC
ACCGTCTCGA GC

【図２Ａ】

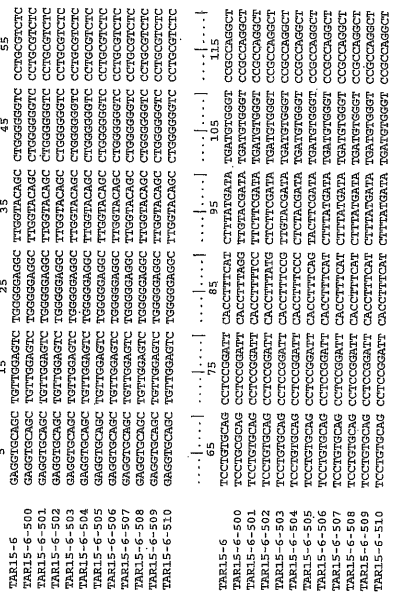

FIG. 2A

【図２Ｂ】

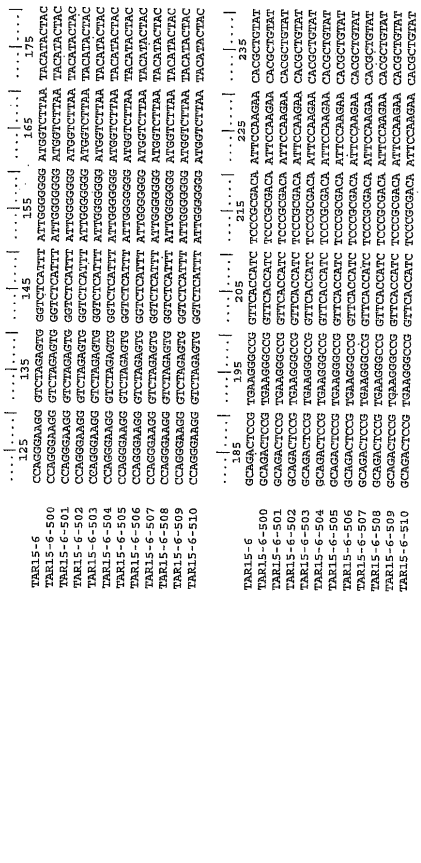

FIG. 2B

【図３Ａ】

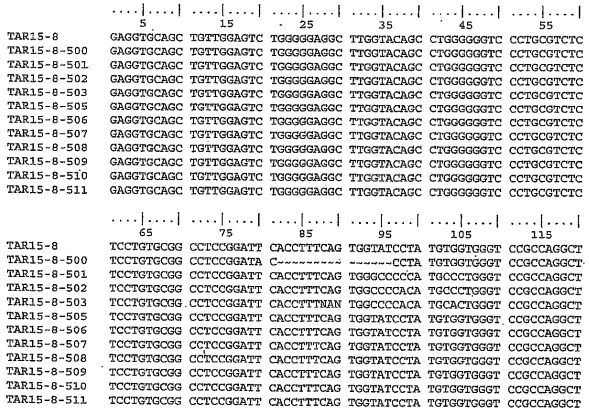

FIG. 3A

【図３Ｂ】

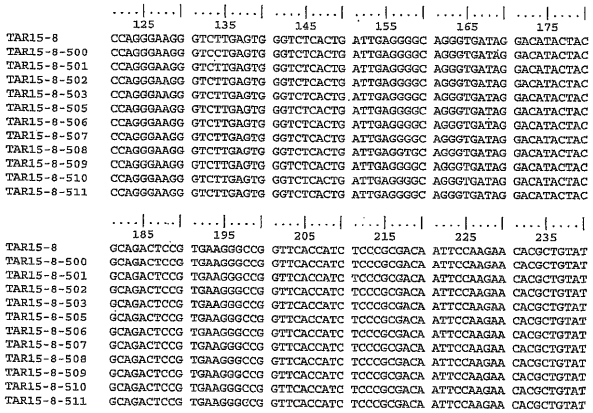

FIG. 3B

【図３Ｃ】

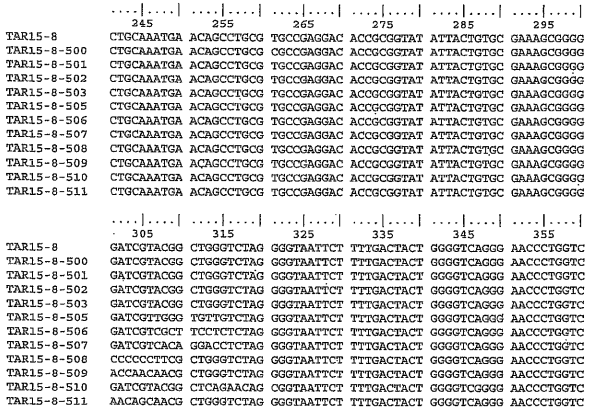

FIG. 3C

【図２Ｃ】

FIG. 2C

【図４Ｂ】

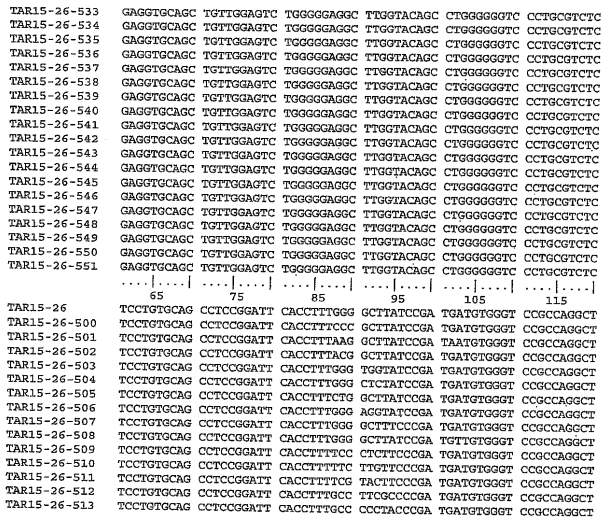


FIG. 4B

【図４Ｃ】

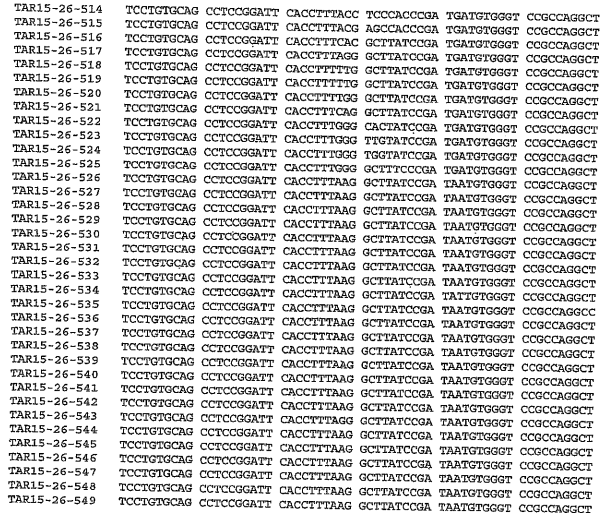


FIG. 4C

【図３Ｄ】

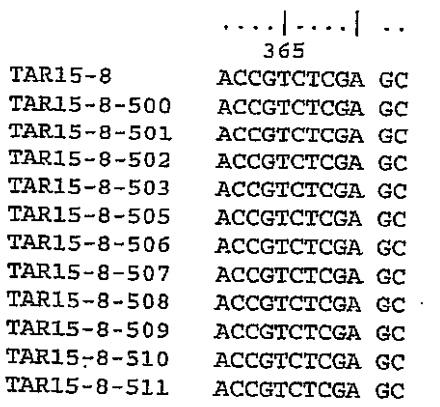


FIG. 3D

【図４Ａ】

FIG. 4A

【図４Ｄ】



FIG. 4D

【図４Ｅ】



FIG. 4E

【図４Ｆ】



FIG. 4F

【図４Ｇ】



FIG. 4G

【図４Ｈ】

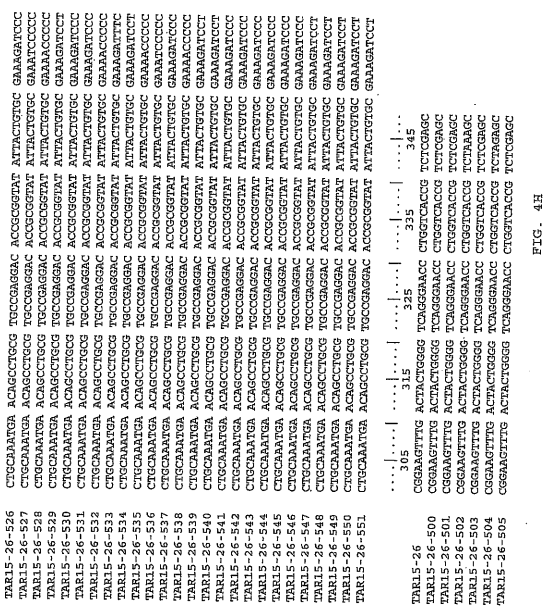

FIG. 4H

【図４Ｉ】

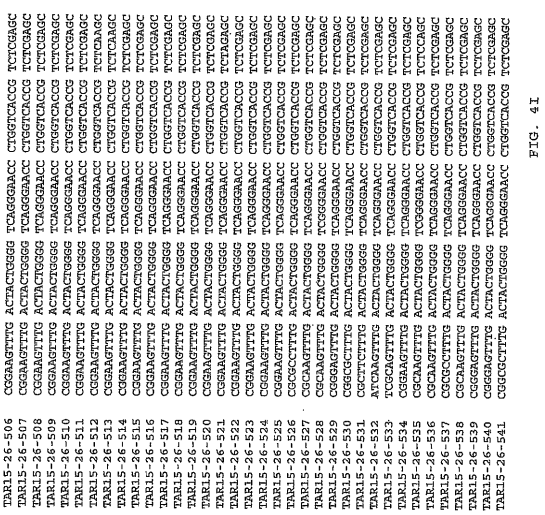

FIG. 4I

【図４Ｊ】

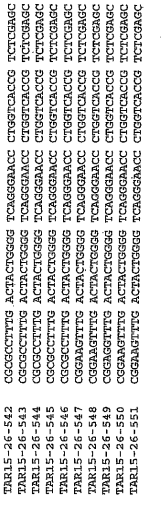

FIG. 4J

【図５Ａ】

TAR15-1 (SEQ ID NO:100)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRMYRPATFGQGTKVEIKR

TAR15-3 (SEQ ID NO:101)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELKWYQQKPGKAPRLLIYHGSVLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDFFVPDTFGQGTKVEIKR

TAR15-4 (SEQ ID NO:102)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIANDLMWYQQKPGKAPKLLIYRNSRLQGG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLVHRPYTIGQGTKVEIKR

TAR15-9 (SEQ ID NO:103)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFIGPHLTWYQQKPGKAPKLLIYHSSLLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPSTFGQGTKVKIKR

TAR15-10 (SEQ ID NO:104)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHTSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMFQPRTFGQGTKVEIRR

TAR15-11 (SEQ ID NO:105)
DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFIGNELSWYQQKPGKAPKLLIYHASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLGYPYTFGQGTKVEIKR

TAR15-12 (SEQ ID NO:106)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLYSPLTFGQGTKVEIKR

TAR15-13 (SEQ ID NO:107)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGNELKWYQQKPGKAPKLLIYMSSLLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQTLLLPFTFGQGTKVEIKR

TAR15-14 (SEQ ID NO:108)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRLYYPGTFGQGTKVEIKR

TAR15-15 (SEQ ID NO:109)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELSWYQQKPGKAPMLLIYHSSNLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGMYWPYTFGQGTKVEIKR

TAR15-16 (SEQ ID NO:110)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIKPALHWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLFMPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5A

【図５Ｂ】

TAR15-17 (SEQ ID NO:111)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTALLWYQQKPGKAPKLLIYNGSMLPNGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWDTPMTFGQGTKVEIKR

TAR15-18 (SEQ ID NO:112)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGHDLSWYQQKPGKAPKLLIYHSSSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQLMGYPPTFGQGTKVEIKR

TAR15-19 (SEQ ID NO:113)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGGLLVWYQQKPGKAPKLLIYRSSYLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWGIPHTFGQGTKVEIKR

TAR15-20 (SEQ ID NO:114)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIFNGLSWYQQKPGKAPKLLIYHSSTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLLYPYTFGQGTKVEIKR

TAR 15-22 (SEQ ID NO:115)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNLSWYQQKPGKAPRLLIYRTSMLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQFFWPHTFGQGTKVEIKR

TAR15-5 (SEQ ID NO:116)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRLYDMVWVRQAPGKGLEWVSYISSGGSGTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGGRASFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-6 (SEQ ID NO:117)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHLYDMMWVRQAPGKGLEWVSFIGGDGLNTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTQFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-7 (SEQ ID NO:118)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGQDTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNPQILSNFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-8 (SEQ ID NO:119)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQWYPMWWVRQAPGKGLEWVSLIEGQGDRTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGDRTAGSRGNSFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-23 (SEQ ID NO:120)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYEMGWVRQAPGKGLEWVSGISPNGGWTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKESISPTPLGFDYWGQGTLVTVSS

FIG. 5B

【図５Ｃ】

TAR15-24 (SEQ ID NO:121)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTGYEMGWVRQAPGKGLEWVSYISRGGRWTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDTMFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-25 (SEQ ID NO:122)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMGWVRQAPGKGLEWVSFISGGGRWTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYSEDFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-26 (SEQ ID NO:123)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSYTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPRKFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-27 (SEQ ID NO:124)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQFYKMGWVRQAPGKGLEWVSSISSVGDATYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGGGPPTYVVYFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-29 (SEQ ID NO:125)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGEYGMYWVRQAPGKGLEWVSSISERGRLTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCAKSALSSEGFSRSFDYWGQGTLVTVSS

TAR15-30 (SEQ ID NO:126)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMYWVRQAPGKGLEWVSSITARGFITYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGFPHKSGSNYFDYWGQGTLVTVSS

FIG. 5C

【図６】

```
                                                
```

【図７Ｂ】

```
TAR15-8          TVSS
TAR15-8-500      TVSS
TAR15-8-501      TVSS
TAR15-8-502      TVSS
TAR15-8-503      TVSS
TAR15-8-505      TVSS
TAR15-8-506      TVSS
TAR15-8-507      TVSS
TAR15-8-508      TVSS
TAR15-8-509      TVSS
TAR15-8-510      TVSS
TAR15-8-511      TVSS
```

FIG. 7B

【図８Ａ】

```
                 ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|....|
                         5         15         25         35         45         55
TAR15-26         EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-500     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFP AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-501     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-502     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-503     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG WYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-504     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG LYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-505     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFL AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-506     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG RYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-507     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG AFPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-508     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG AYPMLWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-509     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS LFPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-510     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFP LFPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-511     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YFPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-512     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFA FAPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-513     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFA PYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-514     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT SHPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-515     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT SHPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-516     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFH AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-517     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-518     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFL AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-519     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFL AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-520     EVQQLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFW AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-521     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFQ AYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-522     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG HYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-523     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG LYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-524     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG WYPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-525     EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG AFPMMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
```

FIG. 8A

【図８Ｂ】

```
TAR15-26-526   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-527   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-528   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-529   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-530   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-531   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-532   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-533   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSHTYY
TAR15-26-534   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPILWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-535   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGKMKYY
TAR15-26-536   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPTGSYTYY
TAR15-26-537   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-538   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-539   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-540   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGQMRYY
TAR15-26-541   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGRSRYY
TAR15-26-542   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGRYSYY
TAR15-26-543   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGRARYY
TAR15-26-544   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGEKRYY
TAR15-26-545   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGEEEYY
TAR15-26-546   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGKKTYY
TAR15-26-547   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGKKKYY
TAR15-26-548   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGGYTYY
TAR15-26-549   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSYTYY
TAR15-26-550   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGHNKYY
TAR15-26-551   EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFK AYPIMWVRQA PGKGLEWVSE ISPSGSETYY
```

FIG. 8B

【図８Ｃ】

```
                 ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|....| ....|.
                         65         75         85         95        105        115
TAR15-26         ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-500     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-501     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-502     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTV
TAR15-26-503     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-504     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTV
TAR15-26-505     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-506     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-507     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-508     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-509     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-510     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-511     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-512     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-513     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-514     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-515     ADSVKGRFTI SRDNSKNALY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-516     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-517     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-518     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-519     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-520     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-521     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTV
TAR15-26-522     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-523     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-524     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
TAR15-26-525     ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDP RKFDYWGQGT LVTVSS
```

FIG. 8C

【図８Ｄ】

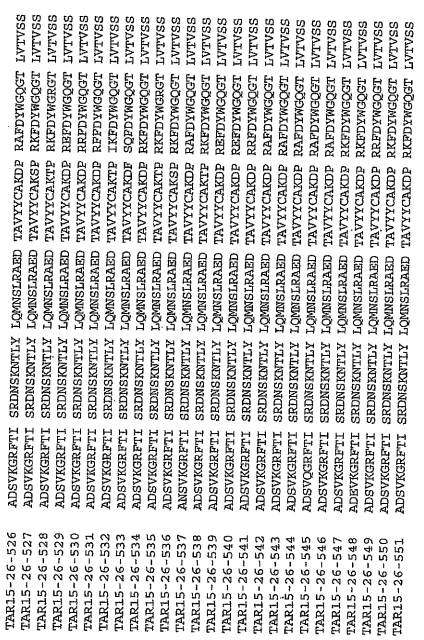

FIG. 8D

【図９Ａ】

```
>DOM16-17 (SEQ ID NO:199)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTGCGGAGTTATCCTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGTAGTAATACTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGGGC
>DOM16-18 (SEQ ID NO:200)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTATTAATTTAATTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGGTGTATGATCCTCCTACGTACGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-19 (SEQ ID NO:201)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTTTTGGTTGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTACGCTCCTGATCTATTCCTACTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATCTTGATCCTCCTACGTTCAGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-20 (SEQ ID NO:202)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTTTATTGGTGTTAATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCATTCTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTATGATATTCCTACTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-21 (SEQ ID NO:203)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGGTATTAATTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCA
AGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATGATACTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-22 (SEQ ID NO:204)
GACATCCAGATGACCCAGTTTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCGAGTCAGCATATTGAGAGGTGGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGTTCGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATGCTATTCTTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-23 (SEQ ID NO:205)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCCGGATCTATTTTAGTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTTTGATTTTCCTCAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-24 (SEQ ID NO:206)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTATTAATTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCA
AGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGTATGATTATCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-25 (SEQ ID NO:207)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAGTATTGGGTCGGGGTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGGTGGTCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
```

FIG. 9A

【図９Ｂ】

```
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGGCAGTGTGTGGGTTTGCCTTGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-26 (SEQ ID NO:208)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTGGAGTTAAGTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGGCGGTTACCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-27 (SEQ ID NO:209)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCATGATATTGGGGTGAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGTGTGGGCGTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCTGCAGGTGGGTGCTGGGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-28 (SEQ ID NO:210)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTATTGATTTAGCGTGGTACCAGCGGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATAAGGCTTCCGCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCGGATTATCCTGCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-29 (SEQ ID NO:211)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGAGCATTATTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCTTTCGTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCC
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGTGCAGCTGCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-30 (SEQ ID NO:212)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGTGTTAGTTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATCATAATTGGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-31 (SEQ ID NO:213)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGCTCTTATTATGGGGGATTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGCGGGGTGTGTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGTCTAGGTCGTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-32 (SEQ ID NO:214)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAAGATGATTGATGAGAATTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTCGGAGTTCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCATCAGGGTCATTCTGCTCCTGGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-33 (SEQ ID NO:215)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCGGTATATTGGGGTGTCTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGGGTTCCGCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTTTGCAGTCTGCGGCGCCGCCTGCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-35 (SEQ ID NO:216)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
```

FIG. 9B

【図９Ｃ】

```
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGTGTGAGTTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCGTCCGCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTTATTTGCCTCCTGATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-37 (SEQ ID NO:217)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGCTAGTGATTTACTTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGGGTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAATGGTTGTGGAGTGAGCCTTTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-38 (SEQ ID NO:218)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGTGATGCGTTATGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGACTTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39 (SEQ ID NO:219)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTATTCGGCGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-40 (SEQ ID NO:220)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
AGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTTATGATTTGCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-41 (SEQ ID NO:221)
GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGTGTTAGTTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTGGTATGGTTGGCCTGATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTAGGAATCAAACGGGC
>DOM16-42 (SEQ ID NO:222)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATTATTGGGATTGAGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTTTATGTTCCTACTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-43 (SEQ ID NO:223)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTAGTGTGGGAGTTAGCTTGGTACCAGCGGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTTCTGATCTATAATGGCTTCCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGATTCTTATCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-44 (SEQ ID NO:224)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTAGTCGTAGTTTAGCTTGGTACCAGCGGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTTCTGATCTATAATGGTCTTCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGATTCTTATCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
```

FIG. 9C

【図９Ｄ】

>DOM16-45 (SEQ ID NO:225)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGGATGATTGGGGGTATGTTACTTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCACGTATGGGTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGAGTTTGGTGGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-46 (SEQ ID NO:226)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCGGCCTATTGGGGATCGTTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGTGGGTTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGTCAGCTTGGGGGTGGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-47 (SEQ ID NO:227)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGGGTGTCGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCTTCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATCGTGATTGGCCTGCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-48 (SEQ ID NO:228)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGGTGCTATTGGGGATCGTTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTGGGCGTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGTGCAGGGGCCGGGGGTGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-49 (SEQ ID NO:229)
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGATTGCTCGTTGGTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGGGTCCAATTTGCTAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGTTTCGTGGCCTGTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-50 (SEQ ID NO:230)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTGTGTCGTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTATGGGTCCAATTTGCTAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGTTTTCGTGGCCTGTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-51 (SEQ ID NO:231)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCTTCCGATTGATGATGGTTTAGGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGTGGGGTGTCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGGTCAGGGGCAGGTTCAGCCTAGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-60 (SEQ ID NO:232)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTATTAATTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCA
AGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGTCAACAGTCGTATGATGCGCCTACTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-61 (SEQ ID NO:233)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGGTTAATTTAATGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT

FIG. 9D

【図９Ｅ】

GAAGACTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATTATGATATTCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-62 (SEQ ID NO:234)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTCTTTATCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATGTCGTATCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-63 (SEQ ID NO:235)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTGTTAGTTTATCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGATGTCGTATCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-64 (SEQ ID NO:236)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGCCAGGATATTGGTGTTAGTTTAGAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGAGTTCCGCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTGGCTACGTACTACTGTCAACAGGGCATACGTATCCTAGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-65 (SEQ ID NO:237)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTGTTATTTAAGTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCGTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGTGTTAGGGATCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-66 (SEQ ID NO:238)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTTATACTATGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGTGCTTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCTACCT
GAAGATTCTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTTTTCGTATCCTAGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-67 (SEQ ID NO:239)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGGGCGAATTTAAGTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATATTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGCTTTATACTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-68 (SEQ ID NO:240)
GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTGTGACTTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGGTTAGTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-69 (SEQ ID NO:241)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGTGTGAGTTTAACTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGGATATGTCTTATCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-70 (SEQ ID NO:242)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTATCAGTTTAGAGTGGTATCAGCAGAAACCA

FIG. 9E

【図９Ｆ】

GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCTTCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTATGATTTTCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-71 (SEQ ID NO:243)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGTGTGAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGCATACTATTCCTTCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-72 (SEQ ID NO:244)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGGTTTCGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGTTACTCATCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-73 (SEQ ID NO:245)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTGGTATGATGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGGGGTTCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACACCGGGGTTGGTATCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-74 (SEQ ID NO:246)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTGATCGTTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTTCTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCATGGTTTGCGGCCTGATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-75 (SEQ ID NO:247)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCAGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGTAGTTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCG
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGTATAGTTATCCTAGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-76 (SEQ ID NO:248)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTGTTTCGTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCG
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGGTTCCGTGTCGCTAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTCATCTTCCTCCTACTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-77 (SEQ ID NO:249)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTGGAGTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGACGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTTATTAATAGTCCCTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>dom16-78 (SEQ ID NO:250)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTAAGTGGTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGGGGCGACGTCCTGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGTTCAGCAGGGGAGGCGTCCTGGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-79 (SEQ ID NO:251)

FIG. 9F

【図９Ｇ】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACGGTCGGATCTGTCTCCTCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-80 (SEQ ID NO:252)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTTATATGAATTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGTTTTTGGTTCCTGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGGCAGACTGAGGCGCCGCCTTCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-81 (SEQ ID NO:253)
GACATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGTCGTCGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCCTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGTATTCTTGGCCTCCTACGCTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-82 (SEQ ID NO:254)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTCGGACGCTGTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGTCTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGTTTCATGCGCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-83 (SEQ ID NO:255)
GACATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGGAAGTATTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGATCGTTTACCTCTTACGCTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-84 (SEQ ID NO:256)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCAGGCAAGTCAGCTGATTGGGAAATATGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGCTCCTGATCTATATTGGTTCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGTATTTTGATCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-85 (SEQ ID NO:257)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTTATTAATTTAAGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATAGGTGGTACCAGCAGAAACCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTTATGATTCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-87 (SEQ ID NO:258)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTTGGGCTATTGGTGATCGTTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGGCGTGGGGGTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTTCTCAGCTGGGTTCGCGGCCTCGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-88 (SEQ ID NO:259)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGATAATTGGTTAGCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCG
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATTTTTTTCCTTCTACGTTCGGCCAA

FIG. 9G

【図９Ｈ】

GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-89 (SEQ ID NO:260)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTACTTTTATTGGTAATGTGTTACAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTTATGTGTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTTGTCAGTCGTATGATGTGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCCAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-90 (SEQ ID NO:261)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTTAGTTTAGTTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTATGCTTCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAGGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGCATGCAGGGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-91 (SEQ ID NO:262)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTTCTGTGGATCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-92 (SEQ ID NO:263)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTGTGTCGTTAAGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTTTATGATTATCCTCCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-94 (SEQ ID NO:264)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCGTTTTATTGCTTCTGGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCGCGGTTTTCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTAAGCAGGGGTTTGGGGCTCCTGCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-95 (SEQ ID NO:265)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTTCTACGGAGTTAGAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCGAGTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTGCTTCGGCGCTTCCTCTGACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-96 (SEQ ID NO:266)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTGCGTCTTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGCAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATATGTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGGCTTTGACTCCTGCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-97 (SEQ ID NO:267)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTGGGGATTATTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTCGTTTCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATTGGAATTTGCCTGTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-98 (SEQ ID NO:268)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTGTGAATTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGTTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA

FIG. 9H

【図９Ｉ】

CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTATGATATTCCTTCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATTAAACGGGC
>DOM16-99 (SEQ ID NO:269)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGCGTCGTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTATACGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACATACTACTGTCAACAGGAGACGACGTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-100 (SEQ ID NO:270)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGGGCGGAGTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCGATTCTGGCGCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-101 (SEQ ID NO:271)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTGTTAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACTTTGCGTCCGTGTTGCAGAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTGCGTTTTATCCTGATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-102 (SEQ ID NO:272)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTGCGGAGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGATGTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTCTTTTTTTCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-103 (SEQ ID NO:273)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCCTCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTCGGACGCTTTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTCTTTCTTGGCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-104 (SEQ ID NO:274)
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGGGTGAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATAGTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATACTGTTCCTGATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-105 (SEQ ID NO:275)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTTGGCCGATTGGTGATCGTTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGCTTGGGTTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGGGCAGTTGGGGGGTGGGCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-106 (SEQ ID NO:276)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTTTATTGGGTGGGAGTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATTCCGTATTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTGGCTGGTTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-107(SEQ ID NO:277)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC

FIG. 9I

【図９Ｊ】

ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTGATCGTTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGTGTCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTCATCCTAATCCTAAGACGTTTGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-108 (SEQ ID NO:278)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACGGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTGGAGTTAAGTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGGTTCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGGCGTTACCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-109 (SEQ ID NO:279)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATCGGGGCTAGTTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGATGCATCATACTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-110 (SEQ ID NO:280)
GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCCTCCCTGTCCGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGCAGTTTTTAAGTTGGTACCAGCAGAAGCCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGGCTTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTTGATAGGATTCCTGTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-111 (SEQ ID NO:281)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTGATCATTTTTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCGTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGCGAGTATTCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-112 (SEQ ID NO:282)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTACTAATTTAAAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGGGTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATGATTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-113 (SEQ ID NO:283)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGGAGAGTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGTTTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCA
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGATTGCGCGGTATCCTGCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-114 (SEQ ID NO:284)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTGTGAATTTAATTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTTTTCTTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATGATGTTCCTCAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-115 (SEQ ID NO:285)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGGAGTGGGTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGTTTCTTGGTCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGGTCAGGATGTGTTGGGTCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC

FIG. 9J

【図９Ｋ】

>DOM16-116 (SEQ ID NO:286)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGCGTCGTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTATGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATGGTTATCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-117 (SEQ ID NO:287)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTGTTAATTTATTGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATAGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATCATGGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-118 (SEQ ID NO:288)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGACAAGTCAGGATATTGGGTCTCTGTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATATGGTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATCAGTCGTCCTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-119 (SEQ ID NO:289)
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTTTATTTATACTATGTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTATCGCTGCGTCCTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-6 (SEQ ID NO:290)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGCGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-8 (SEQ ID NO:291)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGATAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-34 (SEQ ID NO:292)
GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-48 (SEQ ID NO:293)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTAGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-87 (SEQ ID NO:294)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT

FIG. 9K

【図９Ｌ】

GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGAGGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-90 (SEQ ID NO:295)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-96 (SEQ ID NO:296)
GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-100 (SEQ ID NO:297)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCATCCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-101 (SEQ ID NO:298)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCATCCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTGATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-102 (SEQ ID NO:299)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-103 (SEQ ID NO:300)
GACATCCAGATGACCCAGTATCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCCTCCTTTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGGTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-104 (SEQ ID NO:301)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTATGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-105 (SEQ ID NO:302)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTAATCCGGCACCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-106 (SEQ ID NO:303)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGTCAAGTCGGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA

FIG. 9L

【図９Ｍ】

GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCCTCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATGTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-107 (SEQ ID NO:304)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATCGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTATTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-108 (SEQ ID NO:305)
GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTATTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-109 (SEQ ID NO:306)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAACCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAATTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-110 (SEQ ID NO:307)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-111 (SEQ ID NO:308)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGACCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-112 (SEQ ID NO:309)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAACCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACCTGCAGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-113 (SEQ ID NO:310)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGGTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-114 (SEQ ID NO:311)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGGGC
>DOM16-39-115 (SEQ ID NO:312)

FIG. 9M

【図９Ｎ】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTTTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGCCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-116 (SEQ ID NO:313)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-117 (SEQ ID NO:314)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGACCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGATGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-200 (SEQ ID NO:315
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-201 (SEQ ID NO:316)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-202 (SEQ ID NO:317)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGAGGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-203 (SEQ ID NO:318)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGATAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGAGGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-204 (SEQ ID NO:319)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAATTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-205 (SEQ ID NO:320)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAATTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCCGACGTTCGGCCAA

FIG. 9N

【図９Ｏ】

GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-206 (SEQ ID NO:321)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATCAACTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCG
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-207 (SEQ ID NO:322)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGGCAACTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-39-209 (SEQ ID NO:323)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTACTCAACTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGC
>DOM16-52 (SEQ ID NO:324)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCTGCCTCCGGATTCACCTTTGCTGAGCAGCCGATGACTTGGGCCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTCTACTCTAGTTTTGGTGATCTTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTGTG
TATCGGATTAGTCGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 9O

【図１０Ａ】

DOM16-17 (SEQ ID NO:325)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGAELSWYQQKPGKAPKLLIYW
ISELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSNTPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-18 (SEQ ID NO:326)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGINLWYQQKPGKAPKLLIYW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVYDPPTYGQ
GTKVEIKR
DOM16-19 (SEQ ID NO:327)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFWLLSWYQQKPGKAPTLLIYS
TSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYLDPPTFSQ
GTKVEIKR
DOM16-20 (SEQ ID NO:328)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFIGVNLNWYQQKPGKAPKLLIYL
SSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYDIPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-21 (SEQ ID NO:329)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGINLQWYQQKPRKAPKLLIYY
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYDTPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-22 (SEQ ID NO:330)
DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQHIERWLNWYQQKPGKAPKLLIYR
SSYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDAILPHTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-23 (SEQ ID NO:331)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSQGIGVNLQWYQQKPGKAPKLLIYF
SSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDFDPQTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-24 (SEQ ID NO:332)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGINLQWYQQKPRKAPKLLIYY
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYDYPNTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-25 (SEQ ID NO:333)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSIGSGLEWYQQKPGKAPKLLIVG
WSGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQCVGLPCTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-26 (SEQ ID NO:334)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVELSWYQQKPGKAPKLLIYW
GSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLALPPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-27 (SEQ ID NO:335)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHDIGVSLDWYQQKPGKAPKLLIVW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQVGAGPMTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-28 (SEQ ID NO:336)
DIQMTQSPSSLSASVGDGVTITCRASQYIGIDLAWYQRKPGKAPRLLIYK
ASKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYADYPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-29 (SEQ ID NO:337)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIEHYLSWYQQKPGKAPKLLIYL
SSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNVQLPITFGQ
GTKVEIKR
DOM16-30 (SEQ ID NO:338)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYW
GSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDHNWPMTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-31 (SEQ ID NO:339)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASALIMGDLDWYQQKPGKAPKLLIAG
VSFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQSRSWPYTFGQ

FIG. 10A

【図１０Ｂ】

GTKVEIKR
DOM16-32 (SEQ ID NO:340)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKMIDENLAWYQQKPGKAPKLLILR
SSGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQGHSAPGTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-33 (SEQ ID NO:341)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRYIGVSLDWYQQKPGKAPKLLIMW
GSALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSAAPPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-35 (SEQ ID NO:342)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYW
ASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYLPPDTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-37 (SEQ ID NO:343)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIASDLLWYQQKPGKAPKLLIYN
GSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISRLQPEDFATYYCQWLWSEPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-38 (SEQ ID NO:344)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGDALWWYQQKPGKAPKLLIYW
TSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTIRRPYTFGQ
GTKVKIKR
DOM16-39 (SEQ ID NO:345)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPALTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-40 (SEQ ID NO:346)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGINLQWYQQKPRKAPKLLIYY
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDLPKTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-41 (SEQ ID NO:347)
DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYW
GSELQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWYGWPDTFGQ
GTKVGIKR
DOM16-42 (SEQ ID NO:348)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGIELNWYQQKPGKAPKLLIYW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVYVPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-43 (SEQ ID NO:349)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGAELVWYQQKPGKAPKLLIYW
SSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAAHSPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-44 (SEQ ID NO:350)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISRSLAWYQRKPGKAPRLLIYM
SSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDSYPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-45 (SEQ ID NO:351)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRMIGGMLLWYQQKPGKAPKLLITY
GSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQEFWWPHTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-46 (SEQ ID NO:352)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGDRLTWYQQKPGKAPKLLISW
VSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQLGGGPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-47 (SEQ ID NO:353)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYF
ASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDRDWPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-48 (SEQ ID NO:354)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGAIGDRLKWYQQKPGKAPKLLISW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQGPGVPLTFGQ

FIG. 10B

【図１０Ｃ】

GTKVEIKR
DOM16-49 (SEQ ID NO:355)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIARWLAWYQQKPGKAPKLLIYG
SSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDLRLPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-50 (SEQ ID NO:356)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGVSLSWYQQKPGKAPRLLIYY
GSNLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEFSWPVTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-59 (SEQ ID NO:357)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASLPIDDGLGWYQQKPGKAPKLLICG
VSGLQSGVPLRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQGQVQPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-60 (SEQ ID NO:358)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGINLQWYQQKPRKAPKLLIYY
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDAPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-61 (SEQ ID NO:359)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGVNLMWYQQKPGKAPKLLIYF
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNYDIPKTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-62 (SEQ ID NO:360)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGISLSWYQQKPGKAPKLLIYY
GSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHDLPVTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-63 (SEQ ID NO:361)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYY
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEMSYPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-64 (SEQ ID NO:362)
DIQMTQSPSLSASVGDRVTITCRASQDIGVSLEWYQQKPGKAPKLLIYW
SSALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQGHTYPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-65 (SEQ ID NO:363)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGVYLSWYQQKPGKAPKLLIYW
ASLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVRDPITFGQ
GTKVEIKR
DOM16-66 (SEQ ID NO:364)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQSIYTMLNWYQQKPGKAPKLLIYR
ASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLLPEDSATYYCQQDFSYPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-67 (SEQ ID NO:365)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGANLSWYQQKPGKAPKLLIYY
ISVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQELYTPHTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-68 (SEQ ID NO:366)
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGVTLNWYQQKPGKAPKLLIYY
ASQLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEVSYPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-69 (SEQ ID NO:367)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGVSLTWYQQKPGKAPKLLIYF
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQDMSYPPTFGQ
GTKVGIKR
DOM16-70 (SEQ ID NO:368)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGISLEWYQQKPGKAPKLLIYF
ASQLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDFPNTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-71 (SEQ ID NO:369)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGVSLNWYQQKPGKVPKLLIYW
ASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEHTIPSTFGQ

FIG. 10C

【図１０Ｄ】

GTKVEIKR
DOM16-72 (SEQ ID NO:370)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGVSLDWYQQKPGKAPKLLIYY
GSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYVTHPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-73 (SEQ ID NO:371)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGMMLDWYQQKPGKAPKLLIYG
GSKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHRGWYPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-74 (SEQ ID NO:372)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGDRLSWYQQKPGKAPKLLIYF
SSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHGLRPDTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-75 (SEQ ID NO:373)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSSLMWYQQKPGKAPKLLIYW
ASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYSYPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-76 (SEQ ID NO:374)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGVSLAWYQQKPGKAPKLLIYF
GSVSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHLPPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-77 (SEQ ID NO:375)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVELNWYQQKPGKAPKLLIYW
TSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVINSPYTFGQ
GTKVEIKR
dom16-78 (SEQ ID NO:376)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGKWLEWYQQKPGKAPKLLIGA
TSWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQQGRRPGTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-79 (SEQ ID NO:377)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRSDLSPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-80 (SEQ ID NO:378)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIYMNLEWYQQKPGKAPKLLIVF
GSWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQTEAPPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-81 (SEQ ID NO:379)
DIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGSSLSWYQQKPGKAPKLLIYY
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYSWPPTLGQ
GTKVEIKR
DOM16-82 (SEQ ID NO:380)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRTLLRWYQQKPGKAPKLLIYW
SSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTFHAPNTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-83 (SEQ ID NO:381)
DIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGKYLSWYQQKPGKAPKLLIYL
SSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNDRLPLTLGQ
GTKVEIKR
DOM16-84 (SEQ ID NO:382)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQLIGNMLSWYQQKPGKAPTLLIYI
GSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYFDPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-85 (SEQ ID NO:383)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGINLRWYQQKPGKAPKLLIYY
SSTLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDSFVTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-87 (SEQ ID NO:384)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWAIGDRLEWYQQKPGKAPKLLIAW
GSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQLGSRPRTFGQ

FIG. 10D

【図１０Ｅ】

GTKVEIKR
DOM16-88 (SEQ ID NO:385)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDNWLAWYQQKPGEAPKLLIYG
TSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNFFPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-89 (SEQ ID NO:386)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASTPIGNVLNWYQQKPGKAPKLLISY
VSMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCQSYDVPFTFGQ
GTQVEIKR
DOM16-90 (SEQ ID NO:387)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLVWYQQKPGKAPKLLIYW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTHAGPHTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-91 (SEQ ID NO:388)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSVDPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-92 (SEQ ID NO:389)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGVSLRWYQQKPGKAPKLLIYW
ASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYDYPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-94 (SEQ ID NO:390)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRFIASGLDWYQQKPGKAPKLLISR
FSGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQGPGAPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-95 (SEQ ID NO:391)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISTRLEWYQQKPGKAPKLLIYS
SSMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSASALPLTFG
QGTKVEIKR
DOM16-96 (SEQ ID NO:392)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGASLQWYQQKPGQAPKLLIYY
MSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTALTPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-97 (SEQ ID NO:393)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIGDYLSWYQQKPGKAPKLLIYF
RSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNWNLPVTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-98 (SEQ ID NO:394)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGVNLSWYQQKPGKAPKLLIYY
VSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYDIPSTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-99 (SEQ ID NO:395)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLSWYQQKPGKAPKLLIYY
TSYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQETTWPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-100 (SEQ ID NO:396)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGAELNWYQQKPGKAPKLLIYW
TSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAILAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-101 (SEQ ID NO:397)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLNWYQQKPGKAPKLLIYF
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNAFYPDTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-102 (SEQ ID NO:398)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGAELNWYQQKPGKAPKLLIYW
MSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTSFFFITFGQ
GTKVEIKR
DOM16-103 (SEQ ID NO:399)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQDIRTLLAWYQQKPGKAPMLLIYW
ASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLSWPSTFGQ

FIG. 10E

【図１０Ｆ】

GTKVEIKR
DOM16-104 (SEQ ID NO:400)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGVSLDWYQQKPGKAPKLLIYY
SSMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTVPDTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-105 (SEQ ID NO:401)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASWPIGDRLNWYQQKPGKAPKLLIAW
VSVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQLGGGPRTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-106 (SEQ ID NO:402)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQFIGWELAWYQQKPGKAPMLLIYP
YSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAGFPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-107 (SEQ ID NO:403)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGDRLSWYQQKPGKAPKLLIYF
VSQLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHPNPKTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-108 (SEQ ID NO:404)
DIQMTQSPSSLSASVGDGVTITCRASQWIGVELSWYQQKPGKAPKLLIYW
GSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLALPPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-109 (SEQ ID NO:405)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGASLEWYQQKPGKAPKLLIYW
ASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMHNTPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-110 (SEQ ID NO:406)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGQFLSWYQQKPGKAPKLLIYL
ASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVDRIPVTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-111 (SEQ ID NO:407)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIDHFLSWYQQKPGKAPKLLIYF
ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNASIPITFGQ
GTKVEIKR
DOM16-112 (SEQ ID NO:408)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGTNLKWYQQKPEKAPKLLIYY
GSLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIESLQPEDFATYYCQQDYDFPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-113 (SEQ ID NO:409)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQWIGGELNWYQQKPGKAPKLLIYW
VSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSIARYPATFGQ
GTKVEIKR
DOM16-114 (SEQ ID NO:410)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGVNLIWYQQKPGKAPRLLIYF
SSLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYDVPQTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-115 (SEQ ID NO:411)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGSGLHWYQQKPGKAPKLLIVS
WSGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQDVLGPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-116 (SEQ ID NO:412)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGASLAWYQQKPGKAPKLLIYF
MSELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYGYPTTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-117 (SEQ ID NO:413)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVNLLWYQQKPGKAPKLLIYY
GSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYHGPYTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-118 (SEQ ID NO:414)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQDIGSLLSWYQQKPGKAPKLLIYM
VSMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHNSWYPITFGQ

【図１０Ｇ】

GTKVEIKR
DOM16-119 (SEQ ID NO:415)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFIYTMLNWYQQKPGKAPKLLIYR
TSWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYASPFTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-6 (SEQ ID NO:416)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-8 (SEQ ID NO:417)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILIDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-34 (SEQ ID NO:418)
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-48 (SEQ ID NO:419)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTLGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-87 (SEQ ID NO:420)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILVDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLRFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-90 (SEQ ID NO:421)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-96 (SEQ ID NO:422)
DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-100 (SEQ ID NO:423)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILVDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGFGTDFTLTISSLHPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-101 (SEQ ID NO:424)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQADPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-102 (SEQ ID NO:425)
DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-103 (SEQ ID NO:426)
DIQMTQYPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-104 (SEQ ID NO:427)
DIQMTQSPSSLYASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-105 (SEQ ID NO:428)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-106 (SEQ ID NO:429)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSRWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQANPAPLTFGQ

FIG. 10G

【図１０Ｈ】

GTKVEIKR
DOM16-39-107 (SEQ ID NO:430)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILVDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-108 (SEQ ID NO:431)
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-109 (SEQ ID NO:432)
DIQMTQSPTSLSASVGDRVTITCRASQWIGNLLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-110 (SEQ ID NO:433)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-111 (SEQ ID NO:434)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEDPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-112 (SEQ ID NO:435)
DIQMTQSPTSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-113 (SEQ ID NO:436)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILVDWYQQKPGEAPKLLIYY
GSFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-114 (SEQ ID NO:437)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-115 (SEQ ID NO:438)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-116 (SEQ ID NO:439)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEMKR
DOM16-39-117 (SEQ ID NO:440)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGEDPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLMFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-200 (SEQ ID NO:441)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-201 (SEQ ID NO:442)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILVDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-202 (SEQ ID NO:443)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILLDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLRFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-203 (SEQ ID NO:444)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGILIDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ

FIG. 10H

【図１０Ｉ】

GTKVEIKR
DOM16-39-204 (SEQ ID NO:445)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGNLVDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-205 (SEQ ID NO:446)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGNLVDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPPTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-206 (SEQ ID NO:447)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGINLDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-207 (SEQ ID NO:448)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGNLLDWYQQKPGKAPKLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR
DOM16-39-209 (SEQ ID NO:449)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGINLDWYQQKPGKAPRLLIYY
ASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANPAPLTFGQ
GTKVEIKR1
DOM16-52 (SEQ ID NO:450)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAEQPMTWARQAPGKGLEWVSS
ISSFGDLTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGV
YRISRFDYWGQGTLVTVSS

FIG. 10I

【図１１Ａ】

| 配列番号 | 名称 | 配列 |
|---|---|---|
| 451 | NB1 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYVMGWFRQAPGKEREFVV GIGRSGGDNTYYADSVKGRFTISWDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCA ASTYSRDTIPTKWANYNYWGQGTQVTVSS |
| 452 | NB2 | QVQLQESGGGLVKAGGSLRLSCAASGRTFSSYVMGWFRQAPGKEREFVG AIHWSGGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA SRIIYSYVNYVNPGEYDYWGQGTQVTVSS |
| 453 | NB3 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHYMSWFRQAPGKEREFVA AITSSSRTYYTESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKSEDTAVYYCAAD RTPYGSTWSKYDYRGQGTQVTVSS |
| 454 | NB4 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSKYAMGWFRQAPGKEREFVS AISWSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAFYCAA TYDVDVWAVHVPIRPYEYDYWGQGTQVTVSS |
| 455 | NB5 | QVQLQDSGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSFGGYAMGWFRQAPGKEREFVA AISWSGGSTYYADSLKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTALYYCAA GLRPSPNYNHSRSYDYWGQGTQVTVSS |
| 456 | NB6 | QVQLQESGGGLVQAGGSLLLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVA AINWSGGSTSYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNSLKPEDTAAFYCAA TYNPYSRDHYFPRMTTFDYWGQGTQVTVSS |
| 457 | NB7 | QVQLQESGGRLVQTGGSLRLSCAASGGTFGTYALGWFRQAPGKEREFVA AISRPGSTYYADSVKGRFTISRDNANNTVYLEMNSLKPEDTAVYYCAAR EGVALGLRNDANYWGQGTQVTVSS |
| 458 | NB8 | QVQLQDSGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVA AIGLNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARTS GVVGGTPKNDYWGQGTQVTVSS |
| 459 | NB9 | QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRGFSRYAMGWFRQAPGQDREFVA TISWTNSTDYADSVKGRFAISRDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCAAD KWASSTRSIDYDYWGQGIQVTVSS |
| 460 | NB10 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGKEREFVA AINWGGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA SEWGGSDYDHDYDYWGQGTQVTVSS |
| 461 | NB11 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRSFSSYAMAWFRQAPGKEREFVA AISWGGSSTYYAVSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTARYYCAA DETPHSSAYGEYEYWGQGTQVTVSS |
| 462 | NB12 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTFSSYAMGWFRQTPGKEREFVA AITSSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKSTMYLQMDSLMLDDTSVYYCAA DSSRPQYSDSALRRILSLSNSYPYWGQGTQVTVSS |

FIG. 11A

【図１１Ｂ】

| | | |
|---|---|---|
| 463 | NB13 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFADYAMSWVRQAPGKGLQWVS SISYNGDTTYYAESMKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKSEDTAVYYCAS SGSYYPGHFESWGQGTQVTVSS |
| 464 | NB14 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGYAMGWFRQAPGEEREFVA AISWRGTSTYYGDSAKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA GSHSDYAPDYDYWGQGTQVTVSS |
| 465 | NB15 | QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAIGWFRQAPGKEREFVA AISWGGSNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA GEVSNSDYAYEYDYWGQGTQVTVSS |
| 466 | NB16 | QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGRYIMGWFRQAPGKEREFVAGISR SGASTAYADSVKDRFTISRDSALNTVYLQMNSLKAEDTAVYFCAAALAI RLGIPRGETEYEYWGQGTQVTVSS |
| 467 | NB17 | QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLTFSNYAMAWFRQAPGKEREFVA TISQRGGMRHYLDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPDDTAVYYCAA DLMYGVDRRYDYWGRGTQVTVSS |
| 468 | NB18 | QVKLEESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSFSSITMGWFRQAPGKEREQFVS AINSNGNRYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAV QAYSSSSDYYSQEGAYDYWGQGTQVTVSS |
| 469 | NB19 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSSMGWFRQAPGKEREFVATI NLSGDRTDYADSVKGRFTISRDNFKNTVYLQMDSLEPEDSAVYYCAGTS LYPSWLRYYTLPGTYADWGQGTQVTVSS |
| 470 | NB20 | QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSINAMGWYRQAPGKQRELVA RITGTGTGITGAVSTNYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADRSRTIVVPDYWGQGTQVTVSS |
| 471 | NB21 | QVQLQDSGGGLVQAGGSLRLSCAASRFSSAQYAIGWFRQAPGKEREGVS YITFSGGPTGYADSVKGRFTVSRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RPYTRPGSMWVSSLYDNWGQGTQVTVSS |
| 472 | NB22 | QVQLQESGGRLVQAGGSLRLSCAASEHTFRGYAIGWFRQAPGKEREFVS SITYDGTLTNYADSVTGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYVCAA GYSYRYTTLNQYDSWGQGTQVTVSS |

FIG. 11B

【図１２Ａ】

マウス血清アルブミン(MSA)に対して選択されたVκ

Kabat番号 5 10 15 20 25 30 35
MSA16 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I I K H L K W
MSA 12 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I F R H L K W
MSA 26 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I Y Y H L K W

Kabat番号 40 45 50 55 60 65 70
MSA16 Y Q Q K P G K A P K L L I Y G A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D
MSA 12 Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D
MSA 26 Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D

Kabat番号 75 80 85 90 95 100 105
MSA16 F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q G A R W P Q T F G Q G T K V E
MSA 12 F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V A L Y P K T F G Q G T K V E
MSA 26 F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V R K V P R T F G Q G T K V E

Kabat番号
MSA16 I K R
MSA 12 I K R
MSA 26 I K R

FIG. 12A

【図１２Ｂ】

ラット血清アルブミン(RSA)に対して選択されたVκ

| Kabat番号 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7r-1 | D I Q T T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W | | | | | | |
| DOM7r-3 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W | | | | | | |
| DOM7r-4 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G R Y L R W | | | | | | |
| DOM7r-5 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I S R Q L R W | | | | | | |
| DOM7r-7 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W | | | | | | |
| DOM7r-8 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I H R Q L K W | | | | | | |

| Kabat番号 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7r-1 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-3 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-4 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y N G S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-5 | Y Q Q K P G K A P R L L I Y G A S V L Q S G I P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-7 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-8 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y Y A S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |

| Kabat番号 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7r-1 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y R M P Y T F G Q G T R V E | | | | | | |
| DOM7r-3 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y M Q P F T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-4 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y L Q P Y T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-5 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y I T P Y T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-7 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y S S P Y T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-8 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F S K P S T F G Q G T K V E | | | | | | |

| Kabat番号 | |
|---|---|
| DOM7r-1 | I K R |
| DOM7r-3 | I K R |
| DOM7r-4 | I K R |
| DOM7r-5 | V K R |
| DOM7r-7 | I K R |
| DOM7r-8 | I K R |

FIG. 12B

【図１２Ｃ】

ヒト血清アルブミン(HSA)に対して選択されたVκ

| Kabat番号 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-2 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I A T Y L N W | | | | | | |
| DOM7h-3 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I D T G L A W | | | | | | |
| DOM7h-4 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q E I Y S W L A W | | | | | | |
| DOM7h-6 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W | | | | | | |
| DOM7h-1 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W | | | | | | |
| DOM7h-7 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W | | | | | | |

| Kabat番号 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-2 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y A S S S L Q S A V P S R F S G S G S G T V | | | | | | |
| DOM7h-3 | Y Q Q K P G K A P R L L I Y N V S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7h-4 | Y Q Q R P G K A P K L L I Y N A S H L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7h-6 | Y Q Q K P G K A P T L L I Y R L S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7h-1 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S F L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7h-7 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |

| Kabat番号 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-2 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y A V P F T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7h-3 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y W G S P T T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7h-4 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V I G D P V T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7h-6 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y N V P P T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7h-1 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y T V P F T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7h-7 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F A V P F T F G Q G T K V E | | | | | | |

| Kabat番号 | |
|---|---|
| DOM7h-2 | I K R |
| DOM7h-3 | I K R |
| DOM7h-4 | I K R |
| DOM7h-6 | I K R |
| DOM7h-1 | I K Q |
| DOM7h-7 | I K R |

FIG. 12C

【図１２Ｄ】

ヒト血清アルブミン(HSA)に対して選択されたVH

| Kabat番号 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-22 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S K Y W M S | | | | | | |
| DOM7h-23 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F Y D Y N M S | | | | | | |
| DOM7h-24 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F H R Y S M S | | | | | | |
| DOM7h-25 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W K Y N M A | | | | | | |
| DOM7h-26 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C T A S G F T F D E Y N M S | | | | | | |
| DOM7h-21 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F D L Y D M S | | | | | | |
| DOM7h-27 | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y R M S | | | | | | |
| コンセンサス | E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F X X Y N M S | | | | | | |

| Kabat番号 | 40 | 45 | 50 | 54 | 59 | 64 | 69 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-22 | W V R Q A P G K G L E W V S S I D F M G P H T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-23 | W V R Q A P G K G L E W V S T I T H T G G V T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-24 | W V R Q A P G K G L E W V S T I L P G G D V T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-25 | W V R Q A P G K G L E W V S T I L G E G N N T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-26 | W V R Q A P G K G L E W V S T I L P H G D R T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-21 | W V R Q A P G K G L E W V S S I V N S G V R T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |
| DOM7h-27 | W V R Q A P G K G L E W V S T I I S N G K F T Y Y A D S V K G R F T I | | | | | | |

| Kabat番号 | 74 | 79 | 82b | 86 | 91 | 96 | 100a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-22 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G R T S M L P | | | | | | |
| DOM7h-23 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K Q N P S Y Q - | | | | | | |
| DOM7h-24 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K Q T P D Y M - | | | | | | |
| DOM7h-25 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K T M D Y K - - | | | | | | |
| DOM7h-26 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K Q D P L Y R - | | | | | | |
| DOM7h-21 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K L N Q S Y H W | | | | | | |
| DOM7h-27 | S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K Q D W M Y M - | | | | | | |

| Kabat番号 | 100c | 105 | 110 |
|---|---|---|---|
| DOM7h-22 | M K G K F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-23 | - - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-24 | - - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-25 | - - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-26 | - - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-21 | D - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |
| DOM7h-27 | - - - - F D Y W G Q G T L V T V S S | | |

FIG. 12D

【図１２Ｅ】

ヒト血清アルブミン(HSA)およびラット血清アルブミン(RSA)に対して選択されたVκ

| Kabat番号 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-8 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W | | | | | | |
| DOM7r-13 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q H I H R E L R W | | | | | | |
| DOM7r-14 | D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q H I H R E L R W | | | | | | |

| Kabat番号 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-8 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S P L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-13 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |
| DOM7r-14 | Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D | | | | | | |

| Kabat番号 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DOM7h-8 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y R V P F T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-13 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q K Y L P F Y T F G Q G T K V E | | | | | | |
| DOM7r-14 | F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y R V P Y T F G Q G T K V E | | | | | | |

| Kabat番号 | |
|---|---|
| DOM7h-8 | I K R |
| DOM7r-13 | I K R |
| DOM7r-14 | I K R |

FIG. 12E

【図１３】

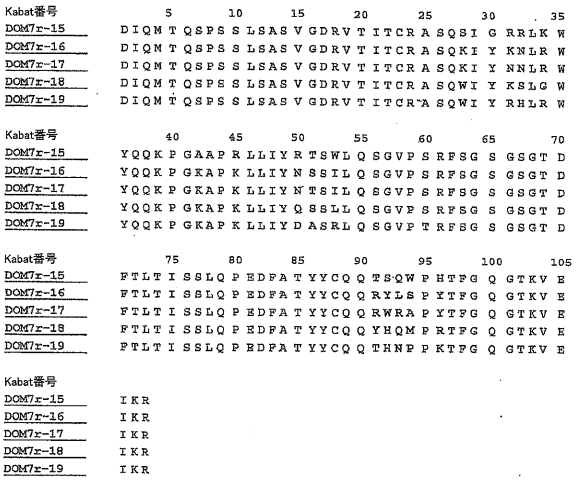


FIG. 13

【図１４Ａ】

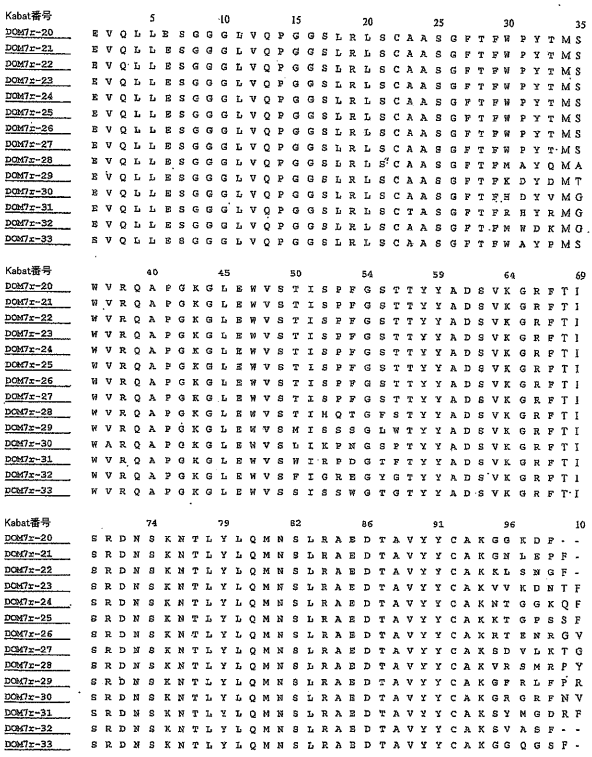


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

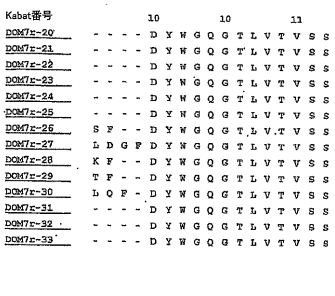


FIG. 14B

【図１５】

FIG.15

| | 配列 |
|---|---|
| | 抗マウス血清アルブミン |
| A | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCRASGFTFSRFGMTWVRQAPGKGVEWV SGISSLGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLNPGQGTQVTVSS |
| B | QVQLQESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFRNFGMSWVRQAPGKGPEWV SSISGSGSNTIYADSVKDRFTISRDNAKSTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLGRSSQGTQVTVSS |
| C | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SAISSDSGTYNIADSVKGRFTISRDNAKKMLFLQMNSLRPEDTAVYYC VIGRGSPSSQGTQVTVSS |
| D | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTFRSYGMSWVRQAPGKGLEWV SAIHADGSDKRYADSVKGRFTISRDNGKKMLYLDMNNLKPEDTAVYYC VIGRGSPAAQGTQVTVSS |
| E | AVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVVSGTTFSSAAMGWFRQAPGKEREFV GAIKWSGTSTYYTDSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNNLKPEDTGVYYC AADRDRYDRMGPWGTTDPRFWGQGTQVTVSS |
| F | QVTLKESGGGLVQTGGSLRLSCAASGRETFSSFAMGWFRQAPGRERDFV ASIGSSGITTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGLCYC AVNRYDIPYRSGTQVDNWGQGTQVTVSS |
| G | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFNDYAMGWYRQAPGKERDMV ATISIGGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCV AHRQTVVRGFYLLNGQGTQVTVSS |
| H | QVQLVESGGKLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGKEREFV AGSGRSNSTNYYSDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AASTNLNRPEDRNLYAYWGQGTQVTVSS |
| I | EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSLGIYRMGWFRQVPGKEREFV AAISWSGGTTRYLDSVKGRFTISRDSTKNAVYLQMNSLKPEDTAVYYC AVDSSGRLYWTLSTSDYWGQGTQVTVSS |
| J | QVQLVESGGKLVQAGDSLRLSCAASGRSLGTYKMGWFRQVPGKEREFV AAISWSGGTTRYLDSVKGRFTLSRDNTKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYC AVDSSGRLAYTLSTSDYWGQGTQVTVSS |
| K | EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAASGRTFSFYTMGWFRQAPGKERFL AGVTWSGSSTFYGDSVKGRFTASRDSAKNTVTLEMNSLNPEDTAVYYC AAAYGGGLYRDPRSYDYWGRGTQVTVSS |
| L | AVQLVESGGGLVQRGGSLRLSCAASGFTLDAWTAWFRQAPGKEREGV SCIRDGTTYYADSVKGRFTISRDNANNTVVLQTNSLKPEDTAVYYCAA PSGPATGSSETFGIYWNLRDYTDNWGQGTQVTVSS |
| M | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDEYTIGWFRQVPGKEREGV SCISSSDGSTYYADSVKGRFTLSSDNAKNTVYLQMNTLEPDDTAVYYC AAGGLLLKVEHLQASDYDYWGQGIQVTVSS |
| N | AVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCTASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGV ACISNSDGSTYYGDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVIYC AVTADRHYSASHEFPADPAFPSWGQGTQVTVSS |
| O | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAYGLTFSFRAAMSNFRRAPGKEREFLV VARNWGDGSTRYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMNSLKPEDTAVIYC AAVRTYGSNTYDYWSQGTQVTVSS |
| P | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCITSGGTTASYAMGWFRQAPGKEREFV AAINRNGGTTNYADALKGRFTISRDNTKNTAFLQMNSLKPDDTAVYYC AARERWFPSTIPSGWRYWGQGTQVTVSS |
| Q | DVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGFTASSHAIGWFRQAPGKEREFV VGINRGGVTRDYADSVKGRFAVSRDNVKNTVYLQMNRLKPEDSAIYIC AARPEYSFTAMSKSDMDYWGKGTLVTVSS |

【図１６】

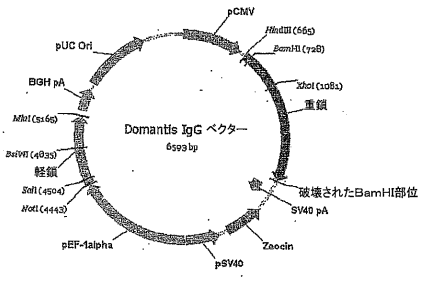


FIG. 16

【図１７Ａ】

>DOM16-39-210
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPRLLIY-~-YASFLRE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-211
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLAE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-212
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLNK
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-213
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLRP
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-214
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-215
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPTT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-216
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPHPTT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-217
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-218
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPHPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-219
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPTPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-220
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPLPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-221
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPIPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-222
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QPANPTPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-223
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGEAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPVT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-224
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLNN
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

FIG. 17A

【図１７Ｂ】

>DOM16-39-225
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLAP
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-226
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLNS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-227
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPELLIY-~-YASFLKQ
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-228
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLNN
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-229
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLSP
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-230
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGEAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPTPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-231
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGEAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QPANPTPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-232
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGEAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYC-~-~QQANPYPTT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-233
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGEAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPYPTT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-234
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLAP
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-235
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QPANPHPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-503
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILVD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-504
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILVD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-505
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILID-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-506
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILID-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

FIG. 17B

【図１７Ｃ】

>DOM16-39-507
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-508
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-509
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-510
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILVD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-511
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILID-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-512
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLPE
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-521
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-522
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~LQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-523
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-524
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPPG-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-527
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPVT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-525
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPVPTT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-526
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPTPPT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-540
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-541
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~-YASFLQS
G-~VPSRFSGSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~-~QQANPAPLT-~-FGQGTKVEIKR

FIG. 17C

【図１７Ｄ】

```
>DOM16-39-542
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-543
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGWGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-544
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGRGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-545
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGEGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-550
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-551
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-552
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-553
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGWGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-554
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGRGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-555
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGEGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-561
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-562
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQHIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-563
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQQIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-564
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQNIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-571
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR
```

FIG. 17D

【図１７Ｅ】

```
>DOM16-39-572
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQHIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-573
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQQIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-574
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQNIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-580
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNNLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-591
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGTLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-592
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGIQLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-593
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGITLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-601
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-602
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-603
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQHIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-604
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-605
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-607
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNNLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-611
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-612
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR
```

FIG. 17E

【図１７Ｆ】

```
>DOM16-39-613
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQHIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-614
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-615
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-616
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQHIGINLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-617
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNNLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPTPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-618
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-619
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLPE
G~~VPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPVPPT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-500
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQWIGILVD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGFGTDFTLTISSLHPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR

>DOM16-39-502
DIQMTQSPTSLSASVGDRVTITC-RASQWIGNLLD-WYQQKPGKAPKLLIY-~YASFLQS
G~~VPSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC-~~~QQANPAPLT-~~FGQGTKVEIKR
```

FIG. 17F

【図１８Ａ】

```
>DOM16-39-210
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCTAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGAGGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-211
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGGCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-218
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCCACCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-219
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCACCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-212
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGAACAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGAACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-213
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGAGGCCCGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-214
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG
```

FIG. 18A

【図１８Ｂ】

>DOM16-39-216
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGCACCCTACCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-215
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCGTCCCTACCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-217
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-220
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGCTGCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-221
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCATCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-222
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTAATCCCACCCCTCCCAGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-223
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCGTCCCTGTCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 18B

【図１８Ｃ】

>DOM16-39-224
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-225
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGCCCGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-226
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAGC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGAACCACGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-227
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTGAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGAAGCAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-228
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-229
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGTCGCCCGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-230
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCACCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 18C

【図１８Ｄ】

>DOM16-39-231
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTAATCCCACCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-503
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-505
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTGATAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-232
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCTACCCTACCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-233
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCCTACCCTACCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-234
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGGCGCCCGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-235
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTAATCCCCACCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 18D

【図１８Ｅ】

>DOM16-39-506
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGATAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-507
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-508
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATCAACTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-509
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATCAACTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-510
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-511
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGATAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-512
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATCAACTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTCTTGCCGGAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGTCCCTCCCACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 18E

【図１８Ｆ】

>DOM16-39-521
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-522
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-523
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCGGGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-524
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTGGCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-525
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCACCACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-526
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTTACCCCACCACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-527
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCGTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

FIG. 18F

【図１８Ｇ】

>DOM16-39-540
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-541
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-542
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-543
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-544
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-545
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-550
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

FIG. 18G

【図１８Ｈ】

>DOM16-39-551
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-552
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-553
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTGGGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-554
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCCGGGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-555
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCGAGGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-561
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-562
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

FIG. 18H

【図１８Ｉ】

>DOM16-39-563
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCAGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-564
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-571
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-572
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-573
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCAGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-574
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGAACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-580
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

FIG. 18I

【図１８Ｊ】

>DOM16-39-591
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCACCCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-592
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTCAGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-593
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTACCCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGCCCCCCTGACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-601
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-602
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-603
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-604
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

【図１８Ｋ】

>DOM16-39-605
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-607
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-611
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-612
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-613
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCACATCGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-614
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-615
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

FIG. 18J

FIG. 18K

【図１８Ｌ】

>DOM16-39-616
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGCACATCGGCATTAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-617
GATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATCGGCAACAACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTACCCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGT

>DOM16-39-618
GATATTCAAATGACCCAGAGCCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATTGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-619
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCAAGCTTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACC
ATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTGGATTGGCAACCTGCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACGCCAGCTTCCTGCCGGAGGGCGTGCCCAGC
CGGTTTAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCAACCCTGTGCCCCCTACCTTCGGCCAG
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM16-39-500
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTATTTTGGTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCATCCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

>DOM16-39-502
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAACCTCCTTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAATTTGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTAATCCGGCGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

FIG. 18L

【図１９】

>DOM15-26-555
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK-AYPMM-WVRQAPGKGLEWVS~~EISPSGSYTY
YADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~DPRKPDY~~~WGQGTLVTV
SS

>DOM15-26-555
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAAGGCTTATCCGATGATGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGAGATTTCGCCTTCGGGTTCTTATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCCT
CGGAAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 19

【配列表】
2009518024000001.app

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/22 C07K16/28 C07K16/46 A61K39/395 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2004/041867 A (ABLYNX N V [BE]; SILENCE KAREN [BE]; VAECK MARK [BE]; VAN BERGEN EN HE) 21 May 2004 (2004-05-21) example 39 | 1-196 |
| X | WO 2005/044858 A (ABLYNX N V [BE]; LAEREMANS TOON [BE]) 19 May 2005 (2005-05-19) page 56 | 1-196 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 14 March 2007 | 25/04/2007 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Wagner, René |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004559

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | US NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH: "Bevacizumab adn Cetuximab with or without Irinotecan in treating patients with Irinotecan-refractory metastatic colon cancer" CLINICALTRIALS, [Online] no. NCT00077298, 10 February 2004 (2004-02-10), - 10 February 2004 (2004-02-10) pages 1-6, XP002424711 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov> [retrieved on 2007-03-13] abstract | 1-196 |
| X | HOANG ET AL: "PD-144 Tumor response augmentation with combination cetuximab(Erbitux(R)) and bevacizumab (Avastin(R))" LUNG CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 49, July 2005 (2005-07), pages S108-S109, XP005048925 ISSN: 0169-5002 abstract | 1-196 |
| X | WO 2004/081026 A (DOMANTIS LTD [GB]; BASRAN AMRIK [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) page 114 | 1-196 |
| P,X | WO 2006/003388 A (DOMANTIS LTD [GB]; IGNATOVICH OLGA [GB]; DE WILDT RUDOLF [GB]; WOOLVEN) 12 January 2006 (2006-01-12) page 248 | 164 |
| A | US 2002/058033 A1 (RAISCH KEVIN PAUL [US] ET AL) 16 May 2002 (2002-05-16) the whole document | 1-196 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/004559

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2004041867 A | 21-05-2004 | AU 2003283137 A1 | 07-06-2004 |
| | | AU 2003286002 A1 | 07-06-2004 |
| | | AU 2003286003 A1 | 07-06-2004 |
| | | AU 2003286004 A1 | 07-06-2004 |
| | | BR 0316092 A | 27-09-2005 |
| | | KR 20050072814 A | 12-07-2005 |
| WO 2005044858 A | 19-05-2005 | AU 2003283136 A1 | 26-05-2005 |
| | | US 2006228355 A1 | 12-10-2006 |
| WO 2004081026 A | 23-09-2004 | CA 2529819 A1 | 23-09-2004 |
| | | EP 1639011 A2 | 29-03-2006 |
| WO 2006003388 A | 12-01-2006 | AU 2005259006 A1 | 12-01-2006 |
| | | CA 2571536 A1 | 12-01-2006 |
| | | US 2007003549 A1 | 04-01-2007 |
| US 2002058033 A1 | 16-05-2002 | US 2004071698 A1 | 15-04-2004 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C12N 5/10* | *(2006.01)* | C12N 5/00 | | A | 4H045 |
| *C07K 16/22* | *(2006.01)* | C07K 16/22 | | | |
| *C07K 16/28* | *(2006.01)* | C07K 16/28 | | | |
| *C07K 16/46* | *(2006.01)* | C07K 16/46 | | | |
| *A61K 39/395* | *(2006.01)* | A61K 39/395 | | V | |
| *A61K 38/00* | *(2006.01)* | A61K 37/02 | | | |
| *A61P 35/00* | *(2006.01)* | A61P 35/00 | | | |
| *G01N 33/53* | *(2006.01)* | G01N 33/53 | | D | |
| *G01N 33/566* | *(2006.01)* | G01N 33/566 | | | |
| *G01N 33/543* | *(2006.01)* | G01N 33/543 | 595 | | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 イグナトヴィッチ，オルガ
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 ホームズ，スティーブ
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 ベックマン，ローランド
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 リュー，ハイクン
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 デ ウィルト，ルドルフ，エム．ティー．
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 ジェスパース，ローレント，エス．
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 スチュワード，マイケル
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー，ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 セップ，アルミン
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５
(72)発明者 プペッカ，マルゴーザタ
イギリス国 シービー４ ０ダブリュジー ケンブリッジ，ケンブリッジ サイエンス パーク ３１５

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA58 CA02 EA04 HA01 HA15
4B064 AG27 CA19 CC24 DA05 DA14

4B065 AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44 CA46
4C084 AA02 BA01 BA22 BA23 DA39 NA14 ZB26
4C085 AA13 BB31 CC22 CC31 DD62
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA57 BA72 CA40 DA75 EA22 EA50
EA54 FA74

| | | | |
|---|---|---|---|
| 专利名称(译) | <无法获取翻译> | | |
| 公开(公告)号 | JP2009518024A5 | 公开(公告)日 | 2009-12-24 |
| 申请号 | JP2008543892 | 申请日 | 2006-12-05 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 多曼提斯有限公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 德螳螂有限公司 | | |
| [标]发明人 | イグナトヴィッチオルガ<br>ホームズスティーブ<br>ベックマンローランド<br>リューハイクン<br>デウィルトルドルフエムティー<br>ジェスパースローレントエス<br>スチュワードマイケル<br>セップアルミン<br>プペッカマルゴーザタ | | |
| 发明人 | イグナトヴィッチ,オルガ<br>ホームズ,スティーブ<br>ベックマン,ローランド<br>リュー,ハイクン<br>デ ウィルト,ルドルフ,エム.ティー.<br>ジェスパース,ローレント,エス.<br>スチュワード,マイケル<br>セップ,アルミン<br>プペッカ,マルゴーザタ | | |
| IPC分类号 | C12N15/09 C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/22 C07K16/28 C07K16/46 A61K39/395 A61K38/00 A61P35/00 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/543 | | |
| CPC分类号 | A61K2039/505 A61P35/00 C07K16/22 C07K16/2863 C07K2317/31 C07K2317/569 | | |
| FI分类号 | C12N15/00.ZNA.A C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.A C07K16/22 C07K16/28 C07K16/46 A61K39/395.V A61K37/02 A61P35/00 G01N33/53.D G01N33/566 G01N33/543.595 | | |
| F-TERM分类号 | 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA58 4B024/CA02 4B024/EA04 4B024/HA01 4B024/HA15 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/DA39 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/BB31 4C085/CC22 4C085/CC31 4C085/DD62 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA57 4H045/BA72 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA22 4H045/EA50 4H045/EA54 4H045/FA74 | | |
| 优先权 | 60/742992 2005-12-06 US<br>60/758355 2006-01-11 US | | |
| 其他公开文献 | JP2009518024A | | |


摘要(译)

公开了血管内皮生长因子（VEGF），表皮生长因子受体（EGFR）或对VEGF和EGFR具有结合特异性的配体。还公开了这些配体的用途。特别地，描述了这些配体在癌症治疗中的用途。 【选择图】无