

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-127443

(P2018-127443A)

(43) 公開日 平成30年8月16日 (2018.8.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/36 (2006.01)	C 0 7 K 16/36 Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 P	4 H 0 4 5
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 70 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-233837 (P2017-233837)	(71) 出願人	304036754
(22) 出願日	平成29年12月5日 (2017.12.5)		国立大学法人山形大学
(31) 優先権主張番号	特願2017-22519 (P2017-22519)		山形県山形市小白川町1丁目4-12
(32) 優先日	平成29年2月9日 (2017.2.9)	(71) 出願人	305060567
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		国立大学法人富山大学
			富山県富山市五福3190
(出願人による申告) 平成28年度、国立研究開発法人		(74) 代理人	110002572
日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「後天			特許業務法人平木国際特許事務所
性凝固異常症のP. O. C. テストによる迅速診断シス		(72) 発明者	一瀬 白帝
テムの開発」委託研究開発、産業技術力強化法第19条			山形県山形市飯田西2-2-2 国立大学
の適用を受ける特許出願			法人山形大学医学部内
		(72) 発明者	小澤 龍彦
			富山県富山市杉谷2630 国立大学法人
			富山大学杉谷キャンパス内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト抗FXIII (F13、凝固第XIII因子) - Aモノクローナル抗体

(57) 【要約】

【課題】 血栓症の予防または治療薬の提供。

【解決手段】 ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A01L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 4 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 2 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 4 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号 6 9 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号 7 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号 7 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号 7 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) RNDで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号 7 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 2】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A11K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号 7 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号 7 5 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号 7 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号 7 7 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号 7 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 3】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A26K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号 1 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 1 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 1 0 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 1 2 で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

(a) 配列番号 79 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 80 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 81 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 82 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 83 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 4】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A29K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 14 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 16 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 14 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 16 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 84 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 85 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 86 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 87 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 88 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 5】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A35K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 18 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 20 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 18 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 20 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 89 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 90 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 91 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 92 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 93 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 6】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A36K、また

10

20

30

40

50

はヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号22で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号24で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗ヒトFXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号22で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号24で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗ヒトFXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号94で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号95で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号96で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号97で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) DASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号98で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項7】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A39K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号26で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号28で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号26で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号28で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

- (a) 配列番号99で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号100で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号101で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号102で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号103で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項8】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A43K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号30で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号32で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号30で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号32で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号104で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、

(b) 配列番号 105 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH2、
(c) 配列番号 106 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH3、
(d) 配列番号 107 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L1、
(e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L2、および
(f) 配列番号 108 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 9】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A51K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 34 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 36 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 34 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 36 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 109 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH1、
(b) 配列番号 110 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH2、
(c) 配列番号 111 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH3、
(d) 配列番号 112 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L1、
(e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L2、および
(f) 配列番号 113 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 10】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A53L、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 38 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 40 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

配列番号 38 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 40 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 114 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH1、
(b) 配列番号 115 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH2、
(c) 配列番号 116 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 CDRH3、
(d) 配列番号 117 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L1、
(e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L2、および
(f) 配列番号 118 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 CDR L3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 11】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A53K1、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 42 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 44 で表さ

10

20

30

40

50

れるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号42で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号44で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号119で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号120で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号121で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号122で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GAAで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号123で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

10

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項12】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A54K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号46で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号48で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

20

配列番号46で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号48で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号124で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号125で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号126で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号127で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) WAYで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号128で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

30

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項13】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A60G1L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号50で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号52で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

40

配列番号50で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号52で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号129で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号130で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、

50

(c) 配列番号 1 3 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 3 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 3 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 1 4】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A60G4L、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 5 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 5 6 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 5 4 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 5 6 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 1 3 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 1 3 5 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 1 3 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 3 7 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 3 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 1 5】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A69K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 5 8 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 6 0 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 5 8 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 0 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 1 3 9 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 1 4 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 1 4 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 4 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 4 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 1 6】

以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A75K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 6 2 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 6 4 で表さ

れるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号62で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号64で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号144で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号145で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号146で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号147で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号148で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

10

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項17】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A78L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号66で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号68で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

20

配列番号66で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号68で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号149で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号150で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号151で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号152で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号153で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

30

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【請求項18】

以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A39G11K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号26で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号8で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

40

配列番号26で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号8で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号99で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号100で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号101で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、

50

(d) 配列番号 77 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 78 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【請求項 19】

ヒト FXIII-A の全長アミノ酸配列の 79 番目のアミノ酸から 98 番目のアミノ酸からなるペプチド、540 番目のアミノ酸から 559 番目のアミノ酸からなるペプチドおよび 712 番目のアミノ酸から 731 番目のアミノ酸からなるペプチドと結合する抗体。

【請求項 20】

モノクローナル抗体 A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1 または A69K である、請求項 19 記載の抗体。

【請求項 21】

ヒト FXIII-A の全長アミノ酸配列の 79 番目のアミノ酸から 98 番目のアミノ酸からなるペプチド、296 番目のアミノ酸から 313 番目のアミノ酸からなるペプチド、556 番目のアミノ酸から 574 番目のアミノ酸からなるペプチド、596 番目のアミノ酸から 615 番目のアミノ酸からなるペプチドおよび 712 番目のアミノ酸から 731 番目のアミノ酸からなるペプチドと結合する抗体。

【請求項 22】

モノクローナル抗体 A01L、A60G4L または A79L である、請求項 21 記載の抗体。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の抗体のいずれかの H 鎖または L 鎖を含んだシャッフル抗体。

【請求項 24】

請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載のヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片を有効成分として含む、血栓症の予防または治療のための医薬組成物。

【請求項 25】

血栓症としては、心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、脳卒中、腎障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症、経皮経管冠動脈形成術、播種性血管内凝固症候群、敗血症、人工臓器、シャントまたはプロテーゼに関連する血栓症である、請求項 24 記載の医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載のヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片からなる、血漿中の FXIII または FXIII-A に結合した自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる抗原捕捉用抗体の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

【請求項 27】

免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたは ELISA である、請求項 26 記載の免疫学的測定法キットに用いる抗原捕捉用抗体の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

【請求項 28】

請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載のヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片からなる、血漿中の FXIII または FXIII-A に対する遊離の自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる抗体捕捉用抗原の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

【請求項 29】

免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたは ELISA である、請求項 28 記載の免疫学的測定法キットに用いる抗体捕捉用抗原の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

【請求項 30】

請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片の、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに結合した自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットにおける、抗原捕捉用抗体としての使用。

【請求項 31】

免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、請求項 30 記載の使用。

【請求項 32】

請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片の、FXIII-Aタンパク質量を測定するための免疫学的測定法キットにおける、FXIII-Aタンパク質量測定用抗体としての使用。

10

【請求項 33】

免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、請求項 32 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト抗FXIII (F13、凝固第XIII因子)-Aモノクローナル抗体およびその用途に関する。

20

【背景技術】

【0002】

FXIII (F13、凝固第XIII因子) (以下、FXIIIと称する) は、Aサブユニット二量体とBサブユニット二量体からなる異種四量体として血中を循環しており、トロンビンにより活性化されている。FXIIIは、血液凝固の最終段階で作用する因子であり、止血凝固系の最終段階でフィブリン間の架橋を促進し、安定化フィブリン塊を保ち、止血の完了維持と創傷治癒作用に働く (非特許文献 1)。FXIIIをフィブリン安定化因子ともいう。

【0003】

後天性自己免疫性出血病FXIII/13は、FXIIIに対する自己抗体が原因である。この疾患は被験体の血漿中のFXIIIに対する自己抗体の存在を検出することにより診断することができ、後天性自己免疫性出血病FXIII/13の診断キットとして、FXIIIに対する自己抗体の検出キットがある。

30

【0004】

日本においては、今のところがんによる死亡者数と心筋梗塞、脳梗塞、肺梗塞などの血栓症による死亡者数はほぼ拮抗しているが、欧米では血栓症による死亡者数はがんの約 3 倍であり、日本においても、その状態に近づいていくものと思われる。血栓症を起こし易い傾向・素因は栓友病 (thrombophilia) と呼ばれている。これはthrombo (血栓) +philia (傾向) の造語である。血栓症も多因子疾患であるから複数の遺伝要因と環境要因が相まって発症するが、遺伝要因は世代を越えてほぼ不変であるから環境要因の変化が血栓症の頻度やそれによる死亡数の増加の主因である (非特許文献 1)。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】一瀬白帝、日本内科学雑誌、第 99 巻、第 8 号、pp.1934-1943, (2010)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、血栓症の予防または治療薬、あるいは血漿中のFXIIIに対する自己抗体を検出するための免疫学的測定法キット中の自己抗体捕捉用抗原の反応性の管理用抗体として用いるFXIIIのAサブユニット (以下、FXIII-Aと称する) に対するヒト抗体の提供を目的

50

とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、後天性自己免疫性出血病FXIII/13患者から採取したリンパ球から、先に本発明者らが開発したISAAC(ImmunoSpot Array Assay on a Chip)法によりヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を製造した。該ヒト抗体が血栓症の予防または治療に用い得ること、および血漿中のFXIIIに対する自己抗体を検出するための免疫学的測定法キット中の自己抗体捕捉用抗原の反応性の管理用抗体として用い得ることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A01L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号2で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号4で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号2で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号4で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号69で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号70で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号71で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号72で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) RNDで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号73で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[2] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A11K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号6で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号8で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号6で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号8で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号74で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号75で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号76で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号77で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号78で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[3] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A26K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号10で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号12で表さ

10

20

30

40

50

れるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号10で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号12で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

- (a) 配列番号79で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号80で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号81で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号82で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) DASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号83で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

10

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[4] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A29K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号14で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号16で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

20

配列番号14で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号16で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号84で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号85で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号86で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号87で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) DASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号88で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

30

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[5] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A35K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号18で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号20で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

40

配列番号18で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号20で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号89で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号90で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号91で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号92で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および

50

(f) 配列番号 93 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3 を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

[6] 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A36K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 22 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 24 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 22 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 24 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号 94 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 95 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 96 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 97 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 98 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

[7] 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A39K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

(a) 配列番号 99 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 100 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 101 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 102 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 103 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

[8] 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A43K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 30 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 32 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 30 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 32 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；また

は

- (a) 配列番号 104 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 105 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 106 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 107 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 108 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【9】 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A51K、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

10

配列番号 34 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 36 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；

配列番号 34 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 36 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片；または

20

- (a) 配列番号 109 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 110 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 111 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 112 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 113 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【10】 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A53L、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

30

配列番号 38 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 40 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

配列番号 38 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 40 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号 114 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 115 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 116 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 117 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 118 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

40

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0009】

【11】 以下のいずれかのヒト FXIII-A に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 A53K1、またはヒト FXIII-A に特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号 42 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 44 で表さ

50

れるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号42で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号44で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号119で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号120で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号121で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号122で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GAAで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号123で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

10

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[12] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A54K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号46で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号48で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

20

配列番号46で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号48で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号124で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号125で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号126で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号127で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) WAYで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号128で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

30

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[13] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A60G1L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片；

配列番号50で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号52で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

40

配列番号50で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号52で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号129で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号130で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号131で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号132で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、

50

(e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および

(f) 配列番号133で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[14] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A60G4L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号54で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号56で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号54で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号56で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号134で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、

(b) 配列番号135で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、

(c) 配列番号136で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、

(d) 配列番号137で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、

(e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および

(f) 配列番号138で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[15] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A69K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号58で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号60で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号58で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号60で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

(a) 配列番号139で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、

(b) 配列番号140で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、

(c) 配列番号141で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、

(d) 配列番号142で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、

(e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および

(f) 配列番号143で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

[16] 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A75K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号62で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号64で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号62で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号64で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへ

の特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号144で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号145で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号146で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号147で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号148で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【17】 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A78L、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号66で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号68で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号66で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号68で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号149で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号150で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号151で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号152で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号153で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【18】 以下のいずれかのヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体A39G1K、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合する前記ヒトモノクローナル抗体の機能的断片：

配列番号26で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号8で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；

配列番号26で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号8で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片；または

- (a) 配列番号99で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号100で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号101で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号77で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号78で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0010】

【19】 ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列の79番目のアミノ酸から98番目のアミノ酸

10

20

30

40

50

からなるペプチド、540番目のアミノ酸から559番目のアミノ酸からなるペプチドおよび712番目のアミノ酸から731番目のアミノ酸からなるペプチドと結合する抗体。

[20] モノクローナル抗体A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1またはA69Kである、[19]の抗体。

[21] ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列の79番目のアミノ酸から98番目のアミノ酸からなるペプチド、296番目のアミノ酸から313番目のアミノ酸からなるペプチド、556番目のアミノ酸から574番目のアミノ酸からなるペプチド、596番目のアミノ酸から615番目のアミノ酸からなるペプチドおよび712番目のアミノ酸から731番目のアミノ酸からなるペプチドと結合する抗体。

[22] モノクローナル抗体A01L、A60G4LまたはA79Lである、[21]の抗体。

[23] [1]～[22]のいずれかの抗体のいずれかのH鎖またはL鎖を含んだシャッフル抗体。

[24] [1]～[23]のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片を有効成分として含む、血栓症の予防または治療のための医薬組成物。

[25] 血栓症としては、心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、脳卒中、腎障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症、経皮経管冠動脈形成術、播種性血管内凝固症候群、敗血症、人工臓器、シャントまたはプロテーゼに関連する血栓症である、[24]の医薬組成物。

[26] [1]～[23]のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片からなる、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに結合した自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる抗原捕捉用抗体の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

[27] 免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、[26]の免疫学的測定法キットに用いる抗原捕捉用抗体の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

[28] [1]～[23]のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片からなる、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する遊離の自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる抗体捕捉用抗原の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

[29] 免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、[28]の免疫学的測定法キットに用いる抗体捕捉用抗原の反応性管理用抗体、または陽性コントロール抗体。

[30] [1]～[23]のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片の、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに結合した自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットにおける、抗原捕捉用抗体としての使用。

[31] 免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、[30]の使用。

[32] [1]～[23]のいずれかのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片の、FXIII-Aタンパク質量を測定するための免疫学的測定法キットにおける、FXIII-Aタンパク質量測定用抗体としての使用。

[33] 免疫学的測定法キットが、イムノクロマトグラフィーまたはELISAである、[32]の使用。

【発明の効果】

【0011】

本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、完全なヒト抗体であるので、ヒトに対して副作用を起こすことなく、血栓症の予防または治療に用いることができる。

【0012】

さらに、本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、リコンビナント抗体であるため、同一の抗体を安定に作製することができるので、血漿中のFXIII-Aに対する自己また

10

20

30

40

50

は同種抗体を検出するための免疫学的測定法キット中の自己もしくは同種抗体捕捉用抗原、または抗原捕捉用抗体の反応性の管理用抗体、または陽性コントロール抗体として安定に用いることができる。また、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を抗原捕捉用抗体として抗FXIII-A抗体検出またはFXIII-Aタンパク質量測定に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1-1】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の固相におけるFXIII-Aに対する反応性を示す図である。

【図1-2】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の液相におけるFXIII-Aに対する反応性を示す図である。

【図1-3】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の固相におけるnative FXIII-Aおよび変性FXIII-Aに対する反応性を示す図である

【図1-4】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の活性化FXIII-AおよびA₂B₂異種四量体に対する液相での反応性を示す図である。

【図2-1】血漿中でのα₂-プラスミンインヒビターへのアミン取り込み活性に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その1）。

【図2-2】血漿中でのα₂-プラスミンインヒビターへのアミン取り込み活性に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その2）。

【図2-3】血漿中でのα₂-プラスミンインヒビターへのアミン取り込み活性に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その3）。

【図3-1】血漿中でのフィブリン架橋反応に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その1）。

【図3-2】血漿中でのフィブリン架橋反応に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その2）。

【図4】活性化FXIII-Aのアミン取り込み活性に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である。

【図5-1】血漿中でのFXIII-Aの活性化ペプチド切断に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である。

【図5-2】精製FXIII-Aのトロンビンによる活性化ペプチド切断に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である。

【図6-1】トロンビン依存性のA₂B₂異種四量体の解離に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その1）。

【図6-2】トロンビン依存性のA₂B₂異種四量体の解離に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その2）。

【図6-3】トロンビン依存性のA₂B₂異種四量体の解離に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である（その3）。

【図7-1】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響(フィブリン形成後にクロットを取り除いた上清中のFXIII-A(上図)およびFXIII-B(下図)残存量)を示す図である（その1）。

【図7-2】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響(フィブリン形成後にクロットを取り除いた上清中のFXIII-A(上図)およびFXIII-B(下図)残存量)を示す図である（その2）。

【図7-3】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響(フィブリン形成後にクロットを取り除いた上清中のFXIII-A(上図)およびFXIII-B(下図)残存量)を示す図である（その3）。

【図7-4】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響(フィブリン形成後にクロットを取り除いた上清中のFXIII-A(上図)およびFXIII-B(下図)残存量)を示す図である（その4）。

【図7-5】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響(フィブリン形成後にクロットを取り除いた上清中のFXIII-A(上図)およびFXIII-B(下図)残存量)を示す図である（その5）。

10

20

30

40

50

I-B（下図）残存量）を示す図である（その5）。

【図7-6】FXIIIのフィブリン塊への取り込みに対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響（フィブリンに取り込まれたFXIII-BおよびIgGのウェスタンブロット解析）を示す図である。

【図8】 A_2B_2 異種四量体形成に対するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の影響を示す図である。

【図9】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体による A_2B_2 異種四量体からのFXIII-Aの乗っ取りを示す図である。

【図10-1】dissociationインヒビターとして機能するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の作用を示す図である。

【図10-2】assemblyインヒビターとして機能するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の作用を示す図である。

【図11-1】抗FXIII-A自己抗体検出イムノクロマトグラフィーのテスト結果を示す図である。

【図11-2】抗FXIII-A自己抗体検出イムノクロマトグラフィーのテスト結果をライン強度で示した図である。

【図11-3】希釈したモノクローナル抗体を健常者血漿と反応させた後に行った抗FXIII-A自己抗体検出イムノクロマトグラフィーの結果を示す図である。

【図12】各ヒトモノクローナル抗体とマウスモノクローナル抗体の競合阻害を示す図である。

【図13-1】ヒトモノクローナル抗体のエピトープ解析の結果を示す図である（その1）。

【図13-2】ヒトモノクローナル抗体のエピトープ解析の結果を示す図である（その2）。

【図13-3】ヒトモノクローナル抗体のエピトープ解析の結果を示す図である（その3）。

【図14】単離したヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の性質を示す図である。

【図15】ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の $F(ab')_2$ mAbによる免疫沈降の競合阻害の結果を示す図である。

【図16】各種 $F(ab')_2$ mAbによる免疫沈降の競合阻害の結果（相対強度）を示す図である。

【図17】ELISAによりFXIII-Aペプチドと $F(ab')_2$ mAbの結合実験で用いたペプチドの全長FXIII-A上の位置（A）、ELISAのプロトコール（B）、実験の原理（C）、およびFXIII-Aペプチドと $F(ab')_2$ mAbの結合実験の結果（DからF）を示す図である。

【図18】rFXIII-Aによるペプチド・抗体結合の競合阻害実験で用いたペプチドの全長rFXIII-A上の位置（A）、実験のプロトコール（B）、実験の原理（C）、およびrFXIII-Aによるペプチド・抗体結合の競合阻害実験の結果（DおよびE）を示す図である。

【図19】 $F(ab')_2$ mAbと特異的に結合したFXIII-A上のペプチドの位置を立体的に示す図である。

【図20-1】抗FXIII-A mAb存在下でのプロテアーゼによるFXIII-Aの分解を調べる実験プロトコール（図20-1A）および原理（図20-1B）を示す図である。

【図20-2】抗FXIII-A mAb非存在下（非特異的IgG存在下）で行ったプロテアーゼによるFXIII-Aの分解を調べる実験の結果を示す図である。

【図21】FXIII-Aの各切断断片の定量および保護された切断部位の検索において、陰性対照mAb（IgG）存在下での各々の切断断片のピーク面積を求めて、A69K mAb（IgG）存在下での各々の切断断片のピーク面積と比較した結果を示す図である。

【図22】FXIII-Aの各切断断片の定量および保護された切断部位の検索において、各切断部位について断片のピーク面積を積算した結果を示す図である。

【図23】FXIII-Aの各切断断片の定量および保護された切断部位の検索において、陰性対照mAb（IgG）存在下でのピーク面積を1.0として相対値を算出した結果（A69K mAb(IgG)

10

20

30

40

50

を示す図である。

【図 2 4】FXIII-A の各切断断片の定量および保護された切断部位の検索において、A69K mAb (IgG) と A79L mAb (IgG) で保護された切断部位 (相対値 0.1 未満) を示す図である。

【図 2 5】抗ヒト FXIII-A IgG により、プロテアーゼによる切断から保護された部位を示す図である。

【図 2 6】抗ヒト FXIII-A F(ab')₂ mAb により、プロテアーゼによる切断から保護された部位を示す図である。

【図 2 7】A69K の FXIII-A 上の推定結合部位を示す図である。

【図 2 8】A79L の FXIII-A 上の推定結合部位を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0015】

本発明は、リコンビナント抗体であるヒト抗 FXIII-A (FXIII の A サブユニット) モノクローナル抗体とその用途である。

【0016】

1. ヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体の作製法

ヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体は、ISAAC (ImmunoSpot Array Assay on a Chip) 法により作製した。

【0017】

ISAAC 法は、マイクロウェルアレイチップを用いて抗原特異的抗体分泌細胞 (ASC) を迅速かつ網羅的にスクリーニングする方法である。該方法においては、抗体産生細胞が 1 個入る程度の大きさ (直径 10~15 μm 程度) のウェルを多数有するマイクロウェルアレイチップであって、ウェルの周辺のチップ表面を抗免疫グロブリン抗体 (または抗体を得ようとする抗原) で被覆したマイクロウェルアレイチップを用いる。特定の抗原に対する抗体を産生する動物から抗体産生細胞を含む末梢血リンパ球を採取し、マイクロウェルアレイチップのウェルに細胞を 1 個ずつ播種する。培養液中にチップを浸し、分泌された抗体がウェルから前記被覆層に拡散する条件で培養することにより、抗体を産生分泌する細胞から分泌された抗体が、格納されたウェルの周囲の抗免疫グロブリン抗体 (または抗原) に結合する。次いで、蛍光物質で標識した前記抗原 (または抗原に対する抗体) をマイクロウェルアレイチップに添加する。標識した前記抗原 (または抗原に対する抗体) がウェルの周囲の抗免疫グロブリン抗体 (または抗原) に結合し、標識物質から発せられるシグナルにより、どのウェル内に抗原特異的抗体を産生分泌する細胞が格納されているかがわかる。この細胞を蛍光顕微鏡下でマイクロキャピラリーを用いて回収する。細胞から核酸を抽出し、RT-PCR 等により抗体の cDNA を増幅し、抗体遺伝子をクローニングする。該遺伝子を用いて、所望の抗体をリコンビナント抗体として作製することができる。

【0018】

本発明においては、FXIII-A に対する自己抗体を有する自己免疫性出血病 FXIII/13 患者からリンパ球を採取し、前記の ISAAC により、FXIII-A に対するヒト抗体の cDNA を得ることができ、ヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体をリコンビナント抗体として作製することができる。

【0019】

ISAAC 法は、特開 2009-34047 号公報、特開 2014-73100 号公報、特開 2014-162772 号公報、Aishun Jin et al., Nature Medicine, Vol.15, No. 9, September 2009, pp.1088-1093, および Aishun Jin et al., Nature Protocols, Vol.6, No.5, 2011, pp.668-676 の記載に従って行うことができる。

【0020】

ISAAC 法により、下記の 19 種類のヒトモノクローナル抗体が得られた。

A01L、A26K、A29K、A35K、A36K、A11K、A39K、A43K、A51K、A53L、A54K、A11G39K、A39G11K、A53K1、A60G1L、A60G4L、A69K、A75K、及び A78L。

【0021】

本発明のヒト抗ヒトFXIII-Aモノクローナル抗体は、抗体の重鎖をコードするDNAおよび軽鎖をコードするDNAを発現ベクターに挿入し、該ベクターを用いて宿主細胞を形質転換し、該宿主細胞を培養して産生させることができる。この際、上記の重鎖をコードするDNAおよび軽鎖をコードするDNAを同じ発現ベクターに挿入し、該ベクターを用いて宿主細胞を形質転換してもよいし、重鎖をコードするDNAと軽鎖をコードするDNAを別々のベクターに挿入し、2つのベクターを用いて宿主細胞を形質転換してもよい。この際、特定のアイソタイプの重鎖定常領域および軽鎖定常領域をコードするDNAを予め挿入したベクターに重鎖可変領域および軽鎖可変領域をコードするDNAを挿入してもよい。また、該ベクターは宿主細胞からの抗体の分泌を促進するシグナルペプチドをコードするDNAを含んでいてもよい。この場合、シグナルペプチドをコードするDNAと抗体をコードするDNAをインフレームで連結するようにする。抗体が産生される際にシグナルペプチドが除去されるので、抗体を成熟タンパク質として得ることができる。

10

【0022】

上記の19種類のヒトモノクローナル抗体のうち、A11G39KおよびA39G11Kはシャッフル抗体であり、H鎖とL鎖を本来の組合せとは異なる組合せで作製した抗体である。A11G39K抗体はA11K抗体のH鎖とA39K抗体のL鎖を組合せた抗体であり、A39G11K抗体はA39K抗体のH鎖とA11K抗体のL鎖を組合せた抗体である。例えば、A39G11K抗体はA39K抗体のH鎖をコードするDNAとA11K抗体のL鎖をコードするDNAを宿主細胞に導入することにより作製することができる。

20

【0023】

本発明は、A01L、A11K、A26K、A29K、A35K、A36K、A39K、A43K、A51K、A53L、A53K1、A54K、A60G1L、A60G4L、A69K、A75K、及びA78Lの抗体のいずれかのH鎖またはL鎖を含んだシャッフル抗体も包含する。

【0024】

2. 本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体

本発明のヒト抗FXIIIモノクローナル抗体は、FXIIIインヒビターとして機能する抗体と機能しない抗体が存在する。FXIIIインヒビターとして機能する抗体は、dissociationインヒビターおよびassemblyインヒビターに分類される。ここで、インヒビターとはFXIIIの機能を阻害する抗体をいう。

30

【0025】

これらの反応パターンは、固相化したFXIII-Aに対する反応性の強さおよび液相でのFXIII-Aに対する反応性の強さ、FXIII活性の阻害活性、活性化FXIIIのアミン取り込み活性の阻害活性、FXIIIの活性化の阻害活性、FXIIIのフィブリンへの取り込みの阻害活性、FXIIIのA₂B₂異種四量体形成阻害活性、FXIIIのA₂B₂異種四量体からのFXIII-Aの乗っ取り（取り上げ）活性を測定することにより分類することができる。各活性の測定方法は、実施例に詳述する。

【0026】

dissociationインヒビターは活性化過程でのFXIII-AからFXIII-Bサブユニット（以下、FXIII-Bと称する）の解離をブロックするインヒビターであり（図10-1）、活性化ペプチド（AP）の切断は妨害しないもののFXIII-Bが離れないためにフィブリンγ鎖間を架橋することができず、FXIIIをクロットに留める抗体である。dissociationインヒビターは、活性化の最後の段階である活性型FXIII-AとFXIII-Bの解離を阻害し、活性化を阻害する。dissociationインヒビターをactivationインヒビターとも呼ぶ。

40

【0027】

assemblyインヒビターはFXIIIのFXIII-Aに結合した場合、FXIII-AからFXIII-Bの解離を促すことで、適切なフィブリノーゲン-FXIII複合体を崩壊させ、トロンビンによるフィブリン形成時に同時進行するはずの活性化ペプチド（AP）切断が起こり難くなる抗体である（図10-2）。assemblyインヒビターは、FXIII-AとFXIII-Bの結合（A₂B₂複合体形成）を阻害し、FXIII-Aの安定化を阻害する。これにより、FXIII-Aが減少してフィブリンクロ

50

ットの安定化が阻害され、クロットの除去が促進される。

【0028】

上記の19種類の抗体のうち、A01L、A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1、A60G4L、A69KおよびA79Lは液相でFXIII-Aを認識した。

【0029】

上記の19種類の抗体のうち、A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1およびA69Kは、dissociationインヒビターに分類され、A01L、A60G4LおよびA78Lはassemblyインヒビターに分類される。その他の、A29K、A35K、A39K、A43K、A51K、A54K、A11G39K、A39G11K、A60G1LおよびA75Kは非インヒビターである。

【0030】

dissociationインヒビターである6種類の抗体はカルシウム依存性解離反応を阻害する抗体であり、活性化阻害型抗体ともいう。また、assemblyインヒビターである3種類の抗体は、A₂B₂複合体形成を阻害する抗体であり、複合体形成阻害型抗体ともいう。図14に各抗体の性質を示す。

【0031】

19種類のヒトモノクローナル抗体のうちA01L、A11K、A26K、A29K、A35K、A36K、A39K、A43K、A51K、A53L、A53K1、A54K、A60G1L、A60G4L、A69K、A75KおよびA78Lの17種類のヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のDNA配列およびアミノ酸配列、軽鎖可変領域のDNA配列およびアミノ酸配列、重鎖可変領域のCDR(相補性決定領域)(CDR1、CDR2およびCDR3)のアミノ酸配列、ならびに軽鎖可変領域のCDR(相補性決定領域)(CDR1、CDR2およびCDR3)のアミノ酸配列を示す。

【0032】

1. A01L

重鎖(γ鎖)

重鎖可変領域DNA配列(配列番号1)

ATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCTTGTGCTATTTTAGAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATAGCATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCCCTAGAATGGGTTGCATACATTAGTAGTAGTAGTGGCACCATATATTACGCA
GACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAGCTCACTTTTCTGCACATGAACAACGTGAGAGG
CGAGGACACGGCTCTGTATTACTGTGCGAGAGATATTCGGGCAGCGCGCAAATTGAGCAGCAGCAGGTCCTATCCCTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

重鎖可変領域アミノ酸配列(配列番号2)

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYSMNWVRQAPGRGLEWVAYISSSSGTIYYA
DSVKGRFIIISRDNKSSSLFLHMNNVRGEDTALYYCARDIRAARKLSSSRSPWQGQTLVTVSS

CDRH1(配列番号69)

GFTF

CDRH2(配列番号70)

ISSSSGTI

CDRH3(配列番号71)

CARDIRAARKLSSSRSPW

軽鎖(λ鎖)

軽鎖可変領域DNA配列(配列番号3)

ATGGCCGGCTTCCCTCTCCTCCTCACCTCCTCACTCACTGTGCAGGGTCTGGGCCCAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC
CTCAGCGTCTGAGACCCCCGGGCAGAGGATCAATATCTCTTGTCTGGAAGCAACTCCAGCATCGGACTTGATTATGTAT
ACTGGTATCAGCAGTCCCAGGAGCGGCCCCAACTCCTCATCTATAGGAATGATCAGCGCCCCCAGGGTCCCTGAA
CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACACAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTA
TTGTGCAACATGGGATGACAGTCTGAGTACTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCTTA

10

20

30

40

50

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 4）

MAGFPLLLTLLTHCAGSWAQSVLTQPPSASETPGQRINISCSGSNSSIGLDYVYWYQQLPGAAPKLLIYRNDQRPPGVPE
RFSGSKSGTTASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSTWVFVGGGTKLTVL

C D R L 1（配列番号 7 2）

NSSIGLDY

C D R L 2

RND

C D R L 3（配列番号 7 3）

CATWDDSLSTWVF

【 0 0 3 3 】

2 . A11K

重鎖配列（ γ 鎖）

重鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 5）

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTTGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGG
CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAATAATTATTACTGGA
GCTGGATGCGGCAGCCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCGCCTCTATTACAGCGGGACCATCAACTACAACCCC
TCCCTCAGGAGTCGAGCTATCATATCAGTTAACACATCCAAGAATCAATTTTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCTGC
GGACACGGCCCGATATTACTGTGCGAGAGTCGCCTATTGTTATGCTTCGGGGAATTATGCAGTGGACTGCTTCGATACCT
GGGGCCAGGGAACCCTGGTCATCGTCTCCTCAG

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 6）

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINNYWSWMRQPPGKGLEWIGRLYYSGTINYNP
SLRSRAIISVNTSKNQFSLRLSSVTAADTARYYCARVAYCYASGNYAVDCFDTWGQGTLLVIVSS

C D R H 1（配列番号 7 4）

GG SINNY

C D R H 2（配列番号 7 5）

LYYSGTI

C D R H 3（配列番号 7 6）

CARVAYCYASGNYAVDCFDTW

軽鎖配列（ κ 鎖）

軽鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 7）

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTGCCAAATGTGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCT
ATTTAAATTTGGTATCAGCAGAAAACAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAAC
TTACTACTGTCAAGAGAGTTACAGTACTACCTGGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGACCAAAC

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 8）

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGAKCDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLQSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQESYSTTWYTFGQGTKLETK

C D R L 1（配列番号 7 7）

QSISSY

C D R L 2

AAS

C D R L 3（配列番号 7 8）

CQESYSTTWYTF

【 0 0 3 4 】

3 . A26K

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 9)

ATGGATCTCATGTGCAAGAAAATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCTGTCCCA
GGTGACCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCCGGTGGCT
CCATCAGCAGTACCACGTTCTCCTGGGGCTGGATTTCGCCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGAAGTATGTAT
TATAGTGGGGGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGACGAGTCACCATCTCCGTAGACACGTCCAAGAATCTTGTCTC
TCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGCCTCAGACACGGCTCTTTATTACTGTGCGAGACATGTTCCCGTGGGTTCGGGAATTC
CCAGCACTTCCAAGTACTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 1 0)

MDLMCKKMKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTTFSWGWI RQPPGKLEWIGSMY
YSGGTYYNPSLKRRTISVDTSKNLVSLKLRSVTASDTALYYCARHVPVGRGIPSTSKYFDPWGQGLTVTVSS

C D R H 1 (配列番号 7 9)

GGSISS

C D R H 2 (配列番号 8 0)

MYSGGT

C D R H 3 (配列番号 8 1)

CARHVPVGRGIPSTSKYFDPW

20

軽鎖配列 (κ 鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 1 1)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTCCCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGAC
CCAATCTCCATCTTCCGTGTCTGCGTCTGTTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAGGT
GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAATGCCCTAAGCTCCTGATTTATGATGCATCCACTTTGCAAACTGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGCGCGGGGGGTCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAACCTGCACCCTGAAGATATCGCAAC
TTACTATTGTCAACAGGCTGATAGTTCCCCATTCCTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAG

30

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 1 2)

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQDISRWLAWYQQKPGNAPKLLIYDASTLQTGV
PSRFSGGSGTDFTLTISNLHPEDIATYYCQQADSSPFPFGPGTKVDIK

C D R L 1 (配列番号 8 2)

QDISRW

C D R L 2

DAS

C D R L 3 (配列番号 8 3)

CQQADSSPFPF

40

【 0 0 3 5 】

4 . A29K

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 1 3)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCCCACCTGCAGCTGCAGGAGTCCGG
CTCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATACCAATGTTGGTTACT
CCTGGAGCTGGATCCGGCAGCCACCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGTACATCTCTTACAGTGGGAGCACCAACTAC
AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAGGCCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGTTGACCTCTGTGAC
CGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGAGGGGACCACCGGGGTGGTACGCCTTTGATTGACTACTGGGGCCAGG
GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

50

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 1 4）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSHLQLQESGSLVKPSQTLSTCAVSGGSITNVGYSWSWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTNY
NPSLKSRTVISVDRPKNQFSLRLTSVTAADTAVYYCARGDHRGGTPLIDYWGGQTLVTVSS

C D R H 1（配列番号 8 4）

GGSTITNV

C D R H 2（配列番号 8 5）

ISYSGST

C D R H 3（配列番号 8 6）

CARGDHRGGTPLIDYW

10

軽鎖配列（κ鎖）

軽鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 1 5）

ATGGAAGCCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACACAGGC
TCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACATAG
CCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC
AGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA
CTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

20

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 1 6）

MEAPAQLLFLLLLWLPDITGEIVLTQAPATLSLSPGERATLSRASQSVSRYIAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIK

C D R L 1（配列番号 8 7）

QSVSRY

C D R L 2

DAS

C D R L 3（配列番号 8 8）

CQQRSNWPLTF

30

【 0 0 3 6 】

5 . A35K

重鎖配列（γ鎖）

重鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 1 7）

ATGGAGTTTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCGTGTTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTGTGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAACTAATAAACTACTACGCA
GACTCCGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGGCTGAGAGC
TGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGGTCGGATACAGGTATGGTTCCGGAAGGTACTACTACTACGGTA
TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG

40

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 1 8）

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAVHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTNKYYA
DSVRGRFTISRDNKNTLYLQMRLRAEDTAVYYCARDRVGYRYGSGRYYYYGMDVWGQGTITVTVSS

C D R H 1（配列番号 8 9）

GFTFSSYA

C D R H 2（配列番号 9 0）

ISYDGTNK

C D R H 3（配列番号 9 1）

50

CARDRVGYRYGSGRYYYYGMDVW

軽鎖配列 (κ鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 19)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTCCCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACTATCACTTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGTT
GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC
TTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC

10

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 20)

MDMRVPAQLLGLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

C D R L 1 (配列番号 92)

QGISSW

C D R L 2

AAS

C D R L 3 (配列番号 93)

CQQANSFPFTF

20

【0037】

6. A36K

重鎖配列 (γ鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 21)

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCTTGTCCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGG
CCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAGCAGTGGTCATTACT
CTTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAGCGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATGTTTTATAGTGGGGGCACCTATTAC
AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATGGACACGTCCAAGAATCACTTCTCCGTGAAGCTGAGGTCTGTGAC
CGCCGCAGAGACGGCTATTTATTACTGTGCGAGACAGGCTCCCATGCTTCGGGGAGTTCACGACCTTATAATTGGTTCC
ACCCCTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

30

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 22)

MKHLWFFLLVAAPRWLSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSISSGHYSWGWIQQPPGSGLEWIGSMFYSGGTYY
NPSLSRVITISMDTSKNHFSVKLRSVTAAETAIIYCARQAPMLRGVPSPYNWFDPWGQILVTVSS

C D R H 1 (配列番号 94)

GDSISSGHYS

C D R H 2 (配列番号 95)

MFYSGGT

C D R H 3 (配列番号 96)

CARQAPMLRGVPSPYNWFDPW

40

軽鎖配列 (κ鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 23)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTCCCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTTGGCGACAGAGTCACCATCACTTTGTCGGGCGAATCAGGATATTAGTACCT
GGTTAGCCTGGTATCAGCAGGAACCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTATGATGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCGAC
TTACTATTGTCAACAGGCGAACAATTTCCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC

50

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 24）

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRANQDISTWLAWYQQEPGKAPKLLIYDASTLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFPFTFGPGTKVDIK

C D R L 1（配列番号 97）

QDISTW

C D R L 2

DAS

C D R L 3（配列番号 98）

CQQANFPFTF

10

【0038】

7. A39K

重鎖配列（γ鎖）

重鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 25）

ATGGACTGGACCTGGAGGTTCTCTTTGTGGTGGCAGCAGCTACAGGTGTCCAGTCCCAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGG
GGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATACTATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATTGTTGGTATAAAAAAGTACGCA
CAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGGTTACCGCGGACGAATCCGCGACCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGATAAGAAACCTTTGGTTCGGGGAGTTTACTACTACTACGAGGGTATGG
ACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCGG

20

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 26）

MDWTWRFLFVVAATGVQSQVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSKASGGTFSSYTINWVRQAPQGLEWMGRIIPIVGIKKYA
QKFQGRVTVTADESATTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDKKPLVRGVYYYYEGMDVWGQGTITVTVSS

C D R H 1（配列番号 99）

GGTFSSYT

C D R H 2（配列番号 100）

IIPIVGIK

C D R H 3（配列番号 101）

CARDKKPLVRGVYYYYEGMDVW

30

軽鎖配列（κ鎖）

軽鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 27）

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGACATCCAGTTGAC
CCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGTCATTAGCAATT
ATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTACAAAGTGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC
TTATTACTGTCAACACCTTAATAATTACGCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGC

40

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 28）

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQVISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHLNNYALTFGGGKVEIK

C D R L 1（配列番号 102）

QVISNY

C D R L 2

AAS

C D R L 3（配列番号 103）

CQHLNNYALTF

50

【 0 0 3 9 】

8 . A43K

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 2 9)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCGGCTGCAGCAATGGGG
CGCAGGAGTCTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGAGTCCCTTCGGTAAATACTATTGGA
GTTGGATCCGTCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGAGAAATCAATCATAGTGGAACACCAACTACAATCCC
TCCCTTGAGAGTCGAGTCGCCCTTTCAGTGGACAAGTCGAAGAATCAATTCTCCCTGAGGGTGCACTCTGTTATCGCCAC
GGACACGGCTGTCTATTTCTGTGCGAGGGGCCCCGGGATTTTGTCTGTGATGGTCGCTGCCCCGCGCTACCTCTCGACCTTGT
ATTATTCCTCCCAACCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCACGGTCATCGTCTCCTCAG

10

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 3 0)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVRLQQWGAGVLKPSETLSLTCAVYGESFGKYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGNTNYP
SLESVALSVDKSKNQFSLRVHVSVIATDTAVYFCARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDEVWGQTTIVSS

C D R H 1 (配列番号 1 0 4)

GESFGKYY

C D R H 2 (配列番号 1 0 5)

INHSGNT

C D R H 3 (配列番号 1 0 6)

CARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDEVW

20

軽鎖配列 (κ 鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 3 1)

ATGGTGTTCAGACCCAGGTCTTCATTTCTCTGATGCTCTGGATCTCTGGTGCCTACGGGGACATCGTGATGACCCAGTC
TCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGGTCCG
ACAATAAGAACTACTTAAGTTGGTTTCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCTAAGTTACTCTTTTACTGGGCTTATATCCGG
GAATCCGGGGTCCCTGAGCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGACTTTACTCTCACCATCGACAGCCTGCAGACTGA
TGATGTGGCAGTTTATTATTGTGAGCAATACTATTCTGTCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 3 2)

MVLQTQVFISLMLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSDNKNYLSWFQQRPGQAPKLLFYWAYIR
ESGVPERFSGSGSGTDFTLTIDSLQTDVAVYYCQYYYSAPYTFGQGTKVEIK

30

C D R L 1 (配列番号 1 0 7)

QSVLYRSDNKNY

C D R L 2

WAY

C D R L 3 (配列番号 1 0 8)

CQYYYSAPYTF

【 0 0 4 0 】

9 . A51K

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 3 3)

ATGGACCTCCTGCACAAAGATCTGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCA
GGTGCAGCTGCAGCAATGGGGCGCAGGAGTCTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGAGT
CCTTCGGCAAAATATTATTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCTAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGAGAAATCAATCATAGT
GGAAGTACCAACTACAATCCCGCCCTTGAGAGTCGAGTCGCCATTTTCAGTAGACAAGTCGAAGAATCAAATCTCCCTGAC
GGTGCAGCTGTGCATCGCCACGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGCCCCGGGATTTTGTCTGTGATGGTCGCTGCC
CGCGCTACCTGTGACCTTATATTATTCTTCACAACCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCACGGTCATCGTCTCCTCA
G

50

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 3 4）

MDLLHKNLKLWFFLLLVAAPRWVLSQVRLQQWGAGVLKPSETLSLTCAVYGESFGKYYWSWIRQPLGKGLEWIGEINHS
GSTNYPALSRVAISVDKSKNQISLTVRSVIATDTAVYYCARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVWGQGTTVIVSS
C D R H 1 （配列番号 1 0 9）

GESFGKYY

C D R H 2 （配列番号 1 1 0）

INHSGNT

C D R H 3 （配列番号 1 1 1）

CARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVW

10

軽鎖配列（κ鎖）

軽鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 3 5）

ATGGTGTTCAGACCCAGGTCCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGGTGCCTACGGGGACATCGTGATGACCCAGTC
TCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGGTCCG
ACAATAAGAACTACTTAAGTTGGTTCCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCTAAGTTACTCATTTACTGGGCTTATATGCGG
GACTCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGACTTTACTCTCACCATCGACAGCCTGCAGACTGA
AGATGTGGCAGTTTATTATTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

軽鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 3 6）

MVLQTQVFISLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSDNKNYLSWFQQRPGQAPKLLIYWAYMR
DSGVPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQTEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKVEIK

20

C D R L 1 （配列番号 1 1 2）

QSVLYRSDNKNY

C D R L 2

WAY

C D R L 3 （配列番号 1 1 3）

CQQYYSTPYTF

【 0 0 4 1 】

1 0 . A53L

30

重鎖配列（γ鎖）

重鎖可変領域 D N A 配列（配列番号 3 7）

ATGGAGTTTGGACTGAACTGGGTCTCCTTGTGTCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGTTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCGTGGTTACGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAAGAATTTTGGCATGC
ACTGGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGTCTGGAGTGGGTCTCTCTTATTAGTGGAGATGGTGGTGCACATTCTATGAA
GACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAAAACCTCCCTCTATCTACAAATAGACAGTCTGAAAAT
TGAGGACACCGCCTTATATTTCTGTGCAAAAAGACATTTTCGCCCCGACCAAGGCGGGAGCACCAGTAACATTTATTACTTCG
CTACAGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCAG

重鎖可変領域アミノ酸配列（配列番号 3 8）

MEFGLNWVLLVAIILKGVQCEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFKNFGMHVVRQAPGKGLEWVSLISGDGGDTFYE
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQIDSLKIEDTALYFCAKDISPQGGSTSNIIYFATDVWGQGTITVTVSS

40

C D R H 1 （配列番号 1 1 4）

GTFTKNFG

C D R H 2 （配列番号 1 1 5）

ISGDGGDT

C D R H 3 （配列番号 1 1 6）

CAKDISPQGGSTSNIIYFATDVW

50

軽鎖配列 (λ鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 3 9)

ATGGCCAGCTTCCCTCTCCTCCTCACCTCCTCACTCACTGTGCAGGGTCCTGGGCCCAGTCTGTGTTGACTCAGCCACC
CTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCATCATCTCTTGTTCCTGGAAGTAACTCCAATATCGGGCGTAATGCTGTAG
GTTGGTACCAGCAGGTCCTCAGGAAGGGCCCCAACTCCTCGTTTATGGTAATAATCGTCGGCCCTCAGGAGTCCCTGAC
CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTATTA
CTGTGCAACTTGGGATGACAGCATGCGTGGTCATATGGTGTTCGGCGGAGGGACCACTGACCGTCCTA

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 4 0)

MASFPLLLTLLTHCAGSWAQSVLTQPPSASGTPGQRV I I SCSGSNSNIGRNAVGWYQQVPGRAPKLLVYGNNRRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATWDDSMRGHVMVFGGGTTTLTVL

C D R L 1 (配列番号 1 1 7)

NSNIGRNA

C D R L 2

GNN

C D R L 3 (配列番号 1 1 8)

CATWDDSMRGHMF

【 0 0 4 2 】

1 1 . A53K1

重鎖配列 (γ鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 4 1)

ATGGAGTTTGGACTGAACTGGGTTCTCCTTGTGCTATTTTAAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGTTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCGTGGTTACAGCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAAGAATTTTGGCATGC
ACTGGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCTCTTATTAGTGGAGATGGTGGTGACACATTCTATGAA
GACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAAAACTCCCTCTATCTACAAATAGACAGTCTGAAAAT
TGAGGACACCGCTTATATTTCTGTGCAAAAAGACATTTGCCCCGACCAAGGCGGGAGCACCAGTAACATTTATTACTTCG
CTACAGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCAG

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 4 2)

MEFGLNWVLLVAILKGVQCEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFKNFGMHVVRQAPGKGLEWVSLISGDGGDTFYE
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQIDSLKIEDTALYFCAKDIPDQGGSTSNIIYFATDVWGQGTITVTVSS

C D R H 1 (配列番号 1 1 9)

GFTFKNFG

C D R H 2 (配列番号 1 2 0)

ISGDGGDT

C D R H 3 (配列番号 1 2 1)

CAKDIPDQGGSTSNIIYFATDVW

軽鎖配列 (κ鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 4 3)

ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGATAACACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTC
TCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGAGAAAGAGCCACCTCTCCTGTAGGGCCAGCCAGACTATTAGGAGTACCTACT
TAGCCTGGTATCAGCAAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGTGCCAGCAGGGCCGCTGGCATCCCA
GACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTA
TTACTGTCAGGAGTATGGTACCTCACCTCGGGTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGACATCAAAC

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 4 4)

METPAQLLFLLLLWLPDNTGEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTIRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIFGAASRAAGIP

DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQEYGTSPRVTFGPGTKVDIK

C D R L 1 (配列番号 1 2 2)

QTIRSTY

C D R L 2

GAA

C D R L 3 (配列番号 1 2 3)

CQEYGTSPRVTF

【 0 0 4 3 】

1 2 . A54K

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 4 5)

ATGGACCTCCTGCACAAGAATCTGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCCCA
GGTGGCGGTGCAGCAATGGGGCGCAGGAGTCTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGAGT
CCTTCGGCAAATATTATTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCTAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGAGAAATCAATCATAGT
GGAAGTACCAACTACAATCCCGCCCTTGAGAGTCGAGTCGCCATTTTCAGTAGACAAGTCGAAGAATCAAATCTCCCTGAC
GGTGGCTCTGTTCATCGCCACGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGCCCCGGGATTTTGTCTGTATGGTGGCTGCC
CGCGCTACCTGTGCGACCTTATATTATTCTTCACAACCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCACGGTCATCGTCTCCTCA
G

10

20

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 4 6)

MDLLHKNLKLWFFLLLVAAPRWVLSQVRLQQWGAGVLKPSETLSLTCVYGESFGKYYWSWIRQPLGKGLEWIGEINHS
GSTNYPALSRVAISVDKSKNQISLTVRSVIATDTAVYYCARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVWGQGTIVVSS

C D R H 1 (配列番号 1 2 4)

GESFGKYY

C D R H 2 (配列番号 1 2 5)

INHSGNT

C D R H 3 (配列番号 1 2 6)

CARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVW

30

軽鎖配列 (κ 鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 4 7)

ATGGTGTTCAGACCCAGGTCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGGTGCCTACGGGGACATCGTGATGACCCAGTC
TCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGGTCCG
ACAATAAGAACTACTTAAGTTGGTTCCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCTAAGTTACTCATTTACTGGGCTTATATCCGG
GACTCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGACTTTACTCTCACCATCGACAGCCTGCAGACTGA
AGATGTGGCAGTTTATTATTGTCAGCAATATTATACTACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 4 8)

MVLQTQVFISLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSDNKNYLSWFQQRPGQAPKLLIYWAYIR
DSGVPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQTEDVAVYYCQQYYTTPYTFGQGTKVEIK

40

C D R L 1 (配列番号 1 2 7)

QSVLYRSD

C D R L 2

WAY

C D R L 3 (配列番号 1 2 8)

CQQYYTTPYTF

【 0 0 4 4 】

1 3 . A60G1L

重鎖配列 (γ 鎖)

50

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 4 9)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCCCAGGTGCGGCTGCAGCAATGGGG
CGCAGGAGTCTTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGAGTCCTTCGGTAAATACTATTGGA
GTTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGGAAGTGGAGTGGATTGGAGAAATCAATCATAGTGGAACACCAACTACAATCCC
TCCCTTGAGAGTCGAGTCGCCCTTTCAGTGGACAAGTCAAGAATCAATTCTCCCTGAGGGTGCACTCTGTTATCGCCAC
GGACACGGCTGTCTATTTCTGTGCGAGGGGCCCCGGGATTTTGTCTGTATGGTCTGCTGCCCCGCGCTACCTCTCGACCTTGT
ATTATTCCTCCCAACCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCACGGTCATCGTCTCCTCAG

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 5 0)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVRLQQWGAGVLKPSETLSLTCVYGESFGKYYWSWIRQPPGKLEWIGEINHSGNTNYP
SLESRVALSVDKSKNQFSLRVHVSIVATDTAVYFCARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVWQGTTIVSS

C D R H 1 (配列番号 1 2 9)

GESFGKYY

C D R H 2 (配列番号 1 3 0)

INHSGNT

C D R H 3 (配列番号 1 3 1)

CARGPGFCRDGRCPRYLSTLYYSSQPMDVW

軽鎖配列 (λ 鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 5 1)

ATGGCCAGCTTCCCTCTCCTCCTCACCTCCTCACTCACTGTGCAGGGTCTGGGCCCAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC
CTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAAAACTGTAA
AGTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC
CGATTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGTCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCGGGACTGCGACCAAGGTCACCGTCTCTA

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 5 2)

MASFPLLLTLLTHCAGSWAQSVLTQPPSASGTPGQRVITSCSGSSSNIGGKTVKWWYQQLPGTAPKLLIYGNNQRPSGVPD
RFSASKSGTSASLSISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTATKVTVL

C D R L 1 (配列番号 1 3 2)

SSNIGGKT

C D R L 2

GNN

C D R L 3 (配列番号 1 3 3)

CAAWDDSLNGYVF

【 0 0 4 5 】

1 4 . A60G4L

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 5 3)

ATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCCTTGTGCTATTTTAGAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATAGCATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTAGAAATGGGTTGCATACATTAGTAGTAGTAGTGGCACCATATATTACGCA
GACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAGCTCACTTTTTCTGCACATGAACAACGTGAGAGG
CGAGGACACGGCTCTGTATTACTGTGCGAGAGATATTCGGGCAGCGCGCAAATTGAGCAGCAGCAGGTCTATCCCTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 5 4)

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYSMNWVRQAPGRGLEWVAYISSSSGTIYYA

DSVKGRFIIISRDNAKSSSLFLHMNNVRGEDTALYYCARDIRAARKLSSSRSYPWGQGLVTVSS

C D R H 1 (配列番号 1 3 4)

GFTF

C D R H 2 (配列番号 1 3 5)

ISSSSGTI

C D R H 3 (配列番号 1 3 6)

CARDIRAARKLSSSRSYPW

軽鎖配列 (λ 鎖)

10

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 5 5)

ATGGCCAGCTTCCCTCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCACTGTGCAGGGTCCTGGGCCCAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC
CTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTGAAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAAAACTGTAA
AGTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC
CGATTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGTCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGATTATTA
CTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCGGGACTGCGACCAAGGTCACCGTCTCTA

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 5 6)

MASFPLLLTLLTHCAGSWAQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGGKTVKWWYQQLPGTAPKLLIYGNNQRPSGVPD
RFSASKSGTSASLSISGLQSEADYYCAAWDDSLNGYVFGTATKVTVL

20

C D R L 1 (配列番号 1 3 7)

SSNIGGKT

C D R L 2

GNN

C D R L 3 (配列番号 1 3 8)

CAAWDDSLNGYVF

【 0 0 4 6 】

1 5 . A69K

重鎖配列 (γ 鎖)

30

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 5 7)

ATGGAACCTGGGGTCCGCTGGGTTTTCTTTGTTGGCTTTTTTGGAGGTGTCCAGTGTGAGGTTCAACTCATGGAGTCTGG
AGGAGGCCTGGTCAAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTCATCTTCAGTAGATATAACATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAAGTAGTAGTCGTTACATATACTACGCA
GACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCGAAAATTCAGTATATCTGCAAATGCACAGCCTGAGAGT
CGAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAGAGATCTTGGCTATGATAATCGTGTTATGTGCTCGACTACTACTACGGGA
TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAC

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 5 8)

MELGLRWVFLVGFFGGVQCEVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFIFSRYNMNVWRQAPGKGLEWVSSIKSSSRYIYYA
DSVKGRFTISRDNAENSVYLMHSLRVEDTAVYYCARDLGYDNRGYVVDYGGMDVWGQGTITVTVSS

40

C D R H 1 (配列番号 1 3 9)

GFIFSRYN

C D R H 2 (配列番号 1 4 0)

IKSSSRYI

C D R H 3 (配列番号 1 4 1)

CARDLGYDNRGYVVDYGGMDVW

軽鎖配列 (κ 鎖)

50

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 59)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTCCCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATATGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCGGGATATTAGCGGCT
GGTTAGCCTGGTATCAGCACAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTCTGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGATC
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGAATCTGAGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGCGAC
TTACTATTGTCAACAGTCTGACAGTTTCCCTATCGCCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAAATTAGGC

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 60)

MDMRVPAQLLGLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSAYVGRVTITCRASRDISGWLAWYQHKPGKAPKLLISAASLTQSGI
PSRFSGSESETDFTLTITNLQPEDFATYYCQQSDSFPIAFGQGRLEIR

10

C D R L 1 (配列番号 142)

RDISGW

C D R L 2

AAS

C D R L 3 (配列番号 143)

CQQSDSFPIAF

【0047】

16. A75K

重鎖配列 (γ鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 61)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGCCTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGATTCAACTTCATTAGTTATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAAAAATACTATGCA
GACTTCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGG
CGACGACACGGCTGTGTTTTACTGTGCGAAAGATAGGGGTTTCTATGGTTTCGGGGAGTTCTGACTACTACTACGTGATGG
ATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCATCAG

20

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 62)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQGRSLSLSCAASGFNFISYGMHWVRQSPGKGLEWVAVISYDGSKKYYA
DFVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRGDDTAVFYCAKDRGFYSGSSDYVVMVWVGQTTVTVSS

30

C D R H 1 (配列番号 144)

GFNFISYG

C D R H 2 (配列番号 145)

ISYDGSKK

C D R H 3 (配列番号 146)

CAKDRGFYSGSSDYVVMVW

軽鎖配列 (κ鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 63)

ATGGACATGAGAGTCCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGTTTTCCCAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGCATTACCAATT
ATTTAGCCTGGTTTCAGCACAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCCTCCACTTTGCACCGTGGGGTC
TCATCAAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC
TTATTATTGCCAACAAATATAAACTTACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGACATTAAAC

40

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 64)

MDMRVLAQLLGLLLCFPGARCDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGITNYLAWFQHKPGKAPKSLIYAASLTLRGV
SSKFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQYKTYPIITFGQGRLDIK

50

C D R L 1 (配列番号 1 4 7)

QGITNY

C D R L 2

AAS

C D R L 3 (配列番号 1 4 8)

CQQYKTYPI TF

【 0 0 4 8 】

1 7 . A78L

重鎖配列 (γ 鎖)

重鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 6 5)

ATGGAGTTGGGACTGTGCTGGGTTTTCTTGTGCTATTTTAGACGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGCTCTGAGACTCTCTTGTGCAGCCTCTGGATTTATGTTTCAGTACCTATAGCATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTGGAGTGGGTTGCATACATCAGCAGTAGCAGTGGGAGCATTTACTATGCA
GACTCTGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGACAATGTCAAGAGCTCAGTGTCTCTGCGAATGAACAGCCTGAGGGC
CGAGGACACGGCTATTTATTACTGTGCGAGAGACATGAGGGGACGAATGACGACGGAAGACAGGTCTCTTGACTACTGGG
GCCAGGGAACCCCAAGTCACCGTCTCCTCAG

重鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 6 6)

MELGLCWVFLVAI LDGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFMFSTYSMNWVRQAPGRGLEWVAYISSSSGSIYYA
DSVKGRFTISRDNVKS SVSLRMNSLRAEDTAIYYCARDMRGRMTTEDRSLDYWGQGPVTVSS

C D R H 1 (配列番号 1 4 9)

GFMFSTYS

C D R H 2 (配列番号 1 5 0)

ISSSSGSI

C D R H 3 (配列番号 1 5 1)

CARDMRGRMTTEDRSLDYW

軽鎖配列 (λ 鎖)

軽鎖可変領域 D N A 配列 (配列番号 6 7)

ATGGCCTGGTCTCCTCTCCTCCTCACTCTCCTCGCTCACTGCACAGGGTCTGGGCCCAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCC
CTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGTAGCTCCAACATCGGGGCGCCTTATGATG
TACACTGGTACCAGCAACTTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTACGGTAACAACAATCGGCCCTCAGGGGTCCCT
GACCGCTTCTCTGGGTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTA
TTACTGCCAGTCATATGACAACAGCCTGAGTGGCCGGGTGTTTCGGCGGGGGACCAAACCTGGCCGTTCTA

軽鎖可変領域 アミノ酸配列 (配列番号 6 8)

MAWSPLLLTLLAHCTGSWAQSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAPYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNRPSGVP
DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDNSLSGRVFGGGTKLAVL

C D R L 1 (配列番号 1 5 2)

SSNIGAPYD

C D R L 2

GNN

C D R L 3 (配列番号 1 5 3)

CQSYDNSLSGRVF

【 0 0 4 9 】

本発明の 1 7 種類のモノクローナル抗体は以下のとおりである。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

A01L抗体

配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 4 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0051】

配列番号 2 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A0 への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 4 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

10

(a) 配列番号 69 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 70 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) RND で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0052】

A11K抗体

20

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0053】

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A0 への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

30

(a) 配列番号 74 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 75 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 76 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 77 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 78 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するそのモノクローナル抗体の機能的断片。

【0054】

A26K抗体

40

配列番号 10 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 12 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0055】

配列番号 10 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 12 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 79 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 80 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

50

(c) 配列番号 8 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 8 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 8 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0056】

A29K 抗体

配列番号 1 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 1 6 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 F XIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。 10

【0057】

配列番号 1 4 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 1 6 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 F XIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 8 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 8 5 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 8 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 8 7 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 8 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。 20

【0058】

A35K 抗体

配列番号 1 8 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 2 0 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 F XIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。 30

【0059】

配列番号 1 8 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 2 0 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 F XIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 8 9 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 9 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 9 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 9 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 9 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。 40

【0060】

A36K 抗体

配列番号 2 2 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 2 4 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0061】

配列番号 22 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 24 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗ヒト FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号 94 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 95 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 96 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 97 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) DAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 98 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

10

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0062】

A39K 抗体

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0063】

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

20

- (a) 配列番号 99 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 100 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 101 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 102 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 103 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

30

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0064】

A43K 抗体

配列番号 30 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 32 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0065】

配列番号 30 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 32 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

40

- (a) 配列番号 104 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 105 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 106 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 107 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 108 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異

50

的に結合するその機能的断片。

【0066】

A51K抗体

配列番号34で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号36で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0067】

配列番号34で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号36で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号109で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号110で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号111で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号112で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) WAYで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号113で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0068】

A53L抗体

配列番号38で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号40で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0069】

配列番号38で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号40で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号114で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号115で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号116で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号117で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号118で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0070】

A53K1抗体

配列番号42で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号44で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0071】

配列番号42で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号44で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 1 1 9 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 1 2 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 1 2 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 2 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) GAA で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 2 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0072】

A54K 抗体

配列番号 4 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 4 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0073】

配列番号 4 6 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 4 8 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 1 2 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 1 2 5 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 1 2 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 2 7 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) WAY で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 2 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0074】

A60G1L 抗体

配列番号 5 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 5 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0075】

配列番号 5 0 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 5 2 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 1 2 9 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
(b) 配列番号 1 3 0 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
(c) 配列番号 1 3 1 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
(d) 配列番号 1 3 2 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
(e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
(f) 配列番号 1 3 3 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3
を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0076】

A60G4L 抗体

配列番号 5 4 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 5 6 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A

XIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0077】

配列番号54で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号56で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号134で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号135で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号136で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号137で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) GNNで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号138で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

10

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0078】

A69K抗体

配列番号58で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号60で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

20

【0079】

配列番号58で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号60で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号139で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号140で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号141で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号142で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および
- (f) 配列番号143で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3

30

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0080】

A75K抗体

配列番号62で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号64で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

【0081】

40

配列番号62で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号64で表されるアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトFXIII-Aへの特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号144で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、
- (b) 配列番号145で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、
- (c) 配列番号146で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3、
- (d) 配列番号147で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、
- (e) AASで表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、および

50

(f) 配列番号 148 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3 を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0082】

A78L 抗体

配列番号 66 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 68 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0083】

配列番号 66 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 68 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 149 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 150 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 151 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 152 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) GNN で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 153 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0084】

A39G11K 抗体

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0085】

配列番号 26 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 8 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

(a) 配列番号 99 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、

(b) 配列番号 100 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、

(c) 配列番号 101 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、

(d) 配列番号 77 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、

(e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および

(f) 配列番号 78 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0086】

A11G39K 抗体

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒト FXIII-A に特異的に結合するヒト抗 FXIII-A モノクローナル抗体またはヒト FXIII-A に特異的に結合するその機能的断片。

【0087】

配列番号 6 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への結合活性を有する重鎖可変領域、および配列番号 28 で表されるアミノ酸配列と 90% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒト FXIII-A への

特異的結合活性を有する軽鎖可変領域を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

- (a) 配列番号 74 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 1、
- (b) 配列番号 75 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 2、
- (c) 配列番号 76 で表されるアミノ酸配列からなる重鎖 C D R H 3、
- (d) 配列番号 102 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 1、
- (e) AAS で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 2、および
- (f) 配列番号 103 で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖 C D R L 3

を含む、ヒトFXIII-Aに特異的に結合するモノクローナル抗体、またはヒトFXIII-Aに特異的に結合するその機能的断片。

10

【0088】

また、抗体のエピトープ解析により判明した、一部の抗体のFXIII-Aの認識反応部位は以下のとおりである。[]内は、アミノ酸の位置を示す。

A53K1抗体：主にFXIII-A [540-559]に反応

A75K抗体：主にFXIII-A [79-98], FXIII-A [158-177], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], FXIII-A [596-615], およびFXIII-A [712-731]に反応

A01L抗体：主にFXIII-A [79-98]と反応し、次いでFXIII-A [596-615], FXIII-A [712-731]と反応

A60G1L抗体：主にFXIII-A [79-98]と反応し、次いでFXIII-A [136-151], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], FXIII-A [712-731]と反応

20

A60G4L抗体：FXIII-A [79-98], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], [596-615], FXIII-A [712-731]と反応

A78L抗体：主にFXIII-A [79-98], FXIII-A [556-574], FXIII-A [712-731]と反応

【0089】

各抗体のF(ab')₂mAbを用いた免疫沈降の競合阻害実験の結果より、A11K, A26K, A36K, A53L, A53K1, A69K (活性化阻害型抗体) のエピトープは各々共通あるいは近接していることが判明し、A01L, A60G4L, A79L (複合体形成阻害型抗体) のエピトープは各々共通あるいは近接していることが判明した。すなわち、A11K, A26K, A36K, A53L, A53K1, A69K (活性化阻害型抗体) は、ヒトFXIII-Aのペプチドである、FXIII-A [79-98] (ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列の79番目のアミノ酸から98番目のアミノ酸からなるペプチド)、FXIII-A [540-559]およびFXIII-A [712-731]と特異的に結合する。A11K, A26K, A36K, A53L, A53K1およびA69K(活性化阻害型抗体) は、これらのペプチドに含まれるエピトープを認識するか、あるいは、FXIII-Aが立体構造をとったときに、これのペプチドにより形成されるエピトープを認識する。また、A01L, A60G4L, A79L(複合体形成阻害型抗体) は、ヒトFXIII-Aのペプチドである、FXIII-A [79-98]、FXIII-A [296-313]、FXIII-A [556-574]、FXIII-A [596-615]、FXIII-A [712-731]と特異的に結合する。A01L、A60G4LおよびA79L(複合体形成阻害型抗体) は、これらのペプチドに含まれるエピトープを認識するか、あるいは、FXIII-Aが立体構造をとったときに、これのペプチドにより形成されるエピトープを認識する。ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列を配列番号54に示す。

30

【0090】

すなわち、本発明の抗体は、ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列の79番目のアミノ酸から98番目のアミノ酸からなるペプチド、540番目のアミノ酸から559番目のアミノ酸からなるペプチドおよび712番目のアミノ酸から731番目のアミノ酸からなるペプチドの少なくとも1つもしくは2つに特異的に結合する抗体、あるいはこれら3つのペプチドのすべてに結合する抗体を含む。該抗体はA11K、A26K、A36K、A53L、A53K1およびA69K(活性化阻害型抗体)を含む。

40

【0091】

さらに、本発明の抗体は、ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列の79番目のアミノ酸から98番目のアミノ酸からなるペプチド、296番目のアミノ酸から313番目のアミノ酸からなるペプチド、556番目のアミノ酸から574番目のアミノ酸からなるペプチド、

50

596番目のアミノ酸から615番目のアミノ酸からなるペプチドおよび712番目のアミノ酸から731番目のアミノ酸からなるペプチドの少なくとも1つ、2つ、3つもしくは4つに特異的に結合する抗体、あるいはこれら5つのペプチドのすべてに結合する抗体を含む。該抗体はA01L、A60G4LおよびA79L(複合体形成阻害型抗体)を含む。

【0092】

A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1およびA69K(活性化阻害型抗体)とA01L、A60G4LおよびA79L(複合体形成阻害型抗体)は、共通する数種類のペプチドを認識する一方で、A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1およびA69K(活性化阻害型抗体)はβサンドウィッチおよびバレル2に、A01L、A60G4LおよびA79L(複合体形成阻害型抗体)はコアドメインおよびバレル1に立体的配向の異なる認識部位を示す。

10

【0093】

上記の19種類のモノクローナル抗体において、重鎖可変領域はそれぞれの配列番号で表わされるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域のみならず、該アミノ酸配列において、1若しくは数個、例えば、1～10個、好ましくは1～5個、さらに好ましくは1若しくは2個、さらに好ましくは1個のアミノ酸が欠失、置換、付加されたアミノ酸配列からなり、抗体の重鎖可変領域の活性、すなわちヒトFXIII-Aへの結合活性を有するタンパク質からなる重鎖可変領域も含む。同様に、軽鎖可変領域はそれぞれの配列番号で表わされるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域のみならず、該アミノ酸配列において1若しくは数個、例えば、1～10個、好ましくは1～5個、さらに好ましくは1若しくは2個、さらに好ましくは1個のアミノ酸が欠失、置換、付加されたアミノ酸配列からなり、抗体の軽鎖可変領域の活性、すなわちヒトFXIII-Aへの結合活性を有するタンパク質からなる軽鎖可変領域も含む。

20

【0094】

このようなアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列として、それぞれの配列番号のアミノ酸配列と、BLAST (Basic Local Alignment Search Tool at the National Center for Biological Information (米国国立生物学情報センターの基本ローカルアラインメント検索ツール)) 等(例えば、デフォルトすなわち初期設定のパラメータ)を用いて計算したときに、少なくとも85%以上、好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上、特に好ましくは97%以上、98%以上または99%以上の配列同一性を有しているものが挙げられる。

30

【0095】

このようなアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を有するタンパク質はそれぞれの配列番号のアミノ酸配列を有するタンパク質と実質的に同一である。

【0096】

また、上記のそれぞれの配列番号で表される配列からなるDNA配列とBLAST (Basic Local Alignment Search Tool at the National Center for Biological Information (米国国立生物学情報センターの基本ローカルアラインメント検索ツール)) 等(例えば、デフォルトすなわち初期設定のパラメータ)を用いて計算したときに、少なくとも85%以上、好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上、特に好ましくは97%以上の配列同一性を有している塩基配列からなるDNAであって、抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域の活性、すなわちヒトFXIII-Aへの結合活性を有するタンパク質をコードするDNAも本発明の抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域をコードするDNAに含まれる。

40

【0097】

また、上記のそれぞれの配列番号で表される配列からなるDNAと相補的な配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるDNAであって抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域の活性、すなわちヒトFXIII-Aへの結合活性を有するタンパク質をコードするDNAも本発明の重鎖可変領域または軽鎖可変領域をコードするDNAに含まれる。ここで、当業者ならば、ストリンジェントな条件を適宜決定することができる。

【0098】

50

また、前記の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むヒトFXIII-Aに特異的に結合するヒト抗ヒトFXIII-Aモノクローナル抗体は、上記の重鎖可変領域および重鎖定常領域並びに上記の軽鎖可変領域および軽鎖定常領域とから構成される。重鎖定常領域は、3個のドメイン C_H1 、 C_H2 および C_H3 から構成されている。重鎖定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgMまたはIgD定常領域であってもよいが、最も好適には、IgG1またはIgG4定常領域である。軽鎖定常領域は、1個のドメイン C_L で構成されている。軽鎖定常領域は、 κ または λ 定常領域である。

【0099】

抗体をコードするDNAは、重鎖可変領域をコードするDNAと重鎖定常領域をコードするDNAを連結し、さらに軽鎖可変領域をコードするDNAと軽鎖定常領域をコードするDNAを連結することにより重鎖をコードするDNAおよび軽鎖をコードするDNAとして得られる。

10

【0100】

本発明の抗体は、抗体の機能的断片またはその修飾物も包含する。例えば、抗体の機能的断片は、抗体の断片であって抗原に特異的に結合し得る断片である。機能的断片としては、Fab、F(ab')₂、Fv、1個のFabと完全なFcを有するFab/c、H鎖若しくはL鎖のFvを適当なリンカーで連結させたシングルチェーンFv(scFv)等が挙げられる。ポリヌクレオチドは、DNAもRNAも包含する。

【0101】

3. 本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の用途

(1) 治療薬

20

本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体のうちdissociationインヒビターに分類されるモノクローナル抗体は、FXIIIの活性化を阻害し、assemblyインヒビターに分類されるモノクローナル抗体はFXIII-AがFXIII-Bと結合するのを防止し、FXIIIの活性を阻害し、フィブリンの架橋結合を阻害し、クロットが安定化するのを防止し、あるいはクロットの除去を促進することができる。また、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体のうち非インヒビターに分類されるモノクローナル抗体もFXIII-Aに結合し、免疫複合体として除去を促進する。そのため、本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は安定化血栓の形成を防止し、または血栓を早期に除去することができ、血栓症の予防または治療に用いることができる。

【0102】

30

すなわち、本発明はヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を有効成分として含む、安定化血栓の形成を防止し、もしくは血栓を早期に除去するための、あるいは血栓症を予防もしくは治療するための医薬組成物を包含する。

【0103】

本発明の19種類のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体のいずれの抗体も血栓の形成を防止し、もしくは血栓を除去するための、あるいは血栓症を予防もしくは治療するための医薬組成物として用いることができる。この中でも、dissociationインヒビターに分類されるA11K、A26K、A36K、A53L、A53K1およびA69K抗体、ならびにassemblyインヒビターに分類されるA01L、A60G4LおよびA78L抗体が好ましい。

【0104】

40

該医薬組成物は、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体に加えて、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤、賦形剤を含む。たとえば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、ステアリン酸マグネシウムなどが使用される。注射用の水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが使用され、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、プロピレングリコールなどのポリアルコール、非イオン界面活性剤などと併用しても良い。油性液としては、ゴマ油、大豆油などが使用され、溶解補助剤としては安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用しても良い。本発明の医薬組成物は、種々の形態で投与することができ、それらの投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、又は、注射剤、点滴剤、坐薬等による非経口投与を挙げることができる。

50

【0105】

その投与量は、症状、年齢、体重などによって異なるが、通常、経口投与では、成人に対して、1日約0.01mg～1000mgであり、これらを1回、又は数回に分けて投与することができる。また、非経口投与では、1回約0.01mg～1000mgを皮下注射、筋肉注射又は静脈注射によって投与することができる。

【0106】

抑制し得る血栓症としては、心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、脳卒中、腎障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症、経皮経管冠動脈形成術、播種性血管内凝固症候群、敗血症、人工臓器、シャントまたはプロテーゼに関連する血栓症が挙げられる。

【0107】

(2) 血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる抗原捕捉用抗体の反応性管理用抗体、または免疫学的測定法キットに用いる陽性コントロール抗体

本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、リコンビナント抗体として容易に作製することができ、血漿中のFXIIIまたはそのAサブユニットに対する自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットに用いる自己または同種抗体捕捉用抗原、または抗原捕捉用抗体の反応性を管理するための管理用抗体や免疫学的測定法キットに用いる陽性コントロール抗体として用いることができる。ここで、自己抗体とは自己のFXIII-Aに対する抗体をいい、同種抗体とは非自己のFXIII-A、例えば血漿由来FXIII濃縮製剤中のFXIII-Aに対する抗体をいう。

【0108】

免疫学的測定法キットは、FXIII-Aを固相化（塗布）した担体を用いるキットならば限定されず、担体として毛細管作用を有する多孔性薄膜（メンブレン）、マイクロタイタープレート、粒子状物質、試験管、樹脂平板など公知のものを用いるキットが挙げられるが、好ましくは、メンブレンを用いるイムノクロマトグラフィーやマイクロタイタープレートを用いるELISA法が挙げられる。

【0109】

血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体には遊離型の自己または同種抗体とFXIII-Aと結合した結合型（自己または同種）抗体（FXIII-A免疫複合体）が存在する。

【0110】

遊離型の自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットにおいては、FXIII-Aを担体に固相化し抗体捕捉用抗原として使用し、該担体に血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体を結合させ、自己または同種抗体に、例えば、発色酵素、蛍光色素、着色粒子等で標識した抗ヒト免疫グロブリン抗体を結合させ、蛍光や発色により自己または同種抗体を検出する（遊離型抗体検出法）。

【0111】

担体に固相化したFXIII-Aは保存中に免疫活性が低下し、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体の捕捉能力が低下する可能性があり、その場合は、血漿中のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットの品質は低下してしまう。

【0112】

本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、遊離型抗体検出法において、固相化する抗原としてのFXIII-Aの反応性を検定するための反応性管理用抗体として用いることができる。また、臨床現場で検体を検査する時に陽性コントロールとしても使用できる。遊離型抗体検出法においては、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を単独で陽性コントロールとして用いることができる。

【0113】

固相化したFXIII-Aの反応性を検定するためには、血漿中の遊離のFXIIIまたはFXIII-Aに対する自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットを用いて、検体とし

10

20

30

40

50

て抗体陽性血漿検体の代りに、本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を用いてアッセイを行えばよい。

【0114】

ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の濃度を段階的に変えてアッセイを行い、標準曲線を作成し、あらかじめ作成した標準曲線と比較し、アッセイの測定値が低下していなければ、担体に固相化したFXIII-Aの反応性は低下していないと判定することができ、同じ条件で保存していた同一ロットのキットは品質を保持していると結論することができる。

【0115】

また、結合型の自己または同種抗体を検出するための免疫学的測定法キットにおいては、抗ヒトFXIII-A抗体を担体に固相化し抗原捕捉用抗体として使用し、該担体に血漿中のFXIII-Aと自己または同種抗体の結合体を結合させ、自己または同種抗体に、例えば、発色酵素、蛍光色素、着色粒子等で標識した抗ヒト免疫グロブリン抗体を結合させ、蛍光や発色により自己または同種抗体を検出する（結合型抗体検出法）。

【0116】

本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、結合型抗体検出法において、固相化する抗ヒトFXIII-A抗体の反応性を検定するための反応性管理用抗体として用いることができる。また、臨床現場で検体を検査する時に陽性コントロールとしても使用できる。結合型抗体検出法においてはヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を（FXIII-A含有）健常血漿と混合し、FXIII-Aと自己抗体の免疫複合体を形成させて陽性コントロールとして用いることができる。

【0117】

固相化した抗ヒトFXIII-A抗体の反応性を検定するためには、血漿中の自己または同種抗体と結合したFXIIIまたはFXIII-A免疫複合体を検出するための免疫学的測定法キットを用いて、検体として血漿検体の代りに、本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を用いてアッセイを行えばよい。

【0118】

ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の濃度を段階的に変えてアッセイを行い、標準曲線を作成し、あらかじめ作成した標準曲線と比較し、アッセイの測定値が低下していなければ、担体に固相化した抗ヒトFXIII-A抗体の反応性は低下していないと判定することができ、同じ条件で保存していた同一ロットのキットは品質を保持していると結論することができる。

【0119】

さらに、結合型抗体検出法においてはヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を固相化し、血漿中のFXIII-Aと自己または同種抗体の免疫複合体を捕捉するための抗体として用いることもできる。本発明は、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を担体に固相化した免疫学的測定法キットを用いて、血漿中のFXIII-Aと自己または同種抗体の免疫複合体を検出する方法も包含する。

【0120】

さらに、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を固相化し、FXIII-Aタンパク質量測定用抗体として用いることもできる。本発明はヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体を担体に固相化した免疫学的測定法キットを用いて、FXIII-Aタンパク質量を測定する方法も包含する。

【実施例】

【0121】

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0122】

以下の実施例において、％は、特に断らない場合はw/v％を示す。

【0123】

ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の解析

10

20

30

40

50

本実施例で用いた材料は以下のとおりである。

【0124】

組換え体FXIII-A (rFXIII-A)はZymogenetics (Seattle, WA, USA)より供与いただいた。

【0125】

組換え体FXIII-B (rFXIII-B)はバキュロウイルス発現系で発現させ、精製した。

マウス抗FXIII-Aモノクローナル抗体 (mAb)は G. Reed博士 (Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA) から供与いただいた。

【0126】

ペルオキシダーゼ (PO) 標識抗ヒトIgGはMP Biomedicals社 (Solon, OH, USA) より入手した。 10

【0127】

ウサギ抗FXIII-A抗体はin-houseで作製し、rFXIII-Aを用いてアフィニティ精製した。

ウサギ抗FXIII-B抗血清はNordic Immunological Laboratories社 (AX Eindhoven, The Netherlands) より購入した。

【0128】

5-biotinamidopentylamine (BAPA)(EZ-link pentylamine-biotin, Cat. No. 21345)は Thermo Scientific社 (Rockford, IL, USA) より購入した。

【0129】

西洋わさび由来ペルオキシダーゼ(HRP)標識ストレプトアビジン (Cat. No. RPN1231) およびHRP標識抗ウサギIgG (Cat. No. NA934V) は、GE Healthcare社 (Bioscience AB, Uppsala, Sweden) から購入した。 20

【0130】

Tetramethylbinzidine (TMB)パーオキシダーゼEIA複合体基質キット (Cat. No. 1721067) は、Bio-Rad社 (Hercules, CA, USA) より購入した。

Gly-Pro-Arg-Pro amide (GPRP, Cat. No. G5779)、ウシ血漿由来トロンビン (Cat. No. T4648)、ヘパリン (Cat. No. H3393)、N,N-dimethylcasein (Cat. No. C9801), monodansylcadaverine (MDC, Cat. No. D4008)は Sigma-Aldrich社 (St. Louis, MO, USA) より購入した。

【0131】

アンチトロンビンはCSL Behring社 (東京、日本) より供与いただいた。 30

HRP化学発光基質 (Cat. No. WBKLS0500) はメルクミリポア社 (Billerica, MA, USA) より購入した。

【0132】

[実施例1] ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の作製

ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の作成は、ISAAC法 [Nature Protocols 6, 668-676 (2011)] を用いて行った。具体的には、10 µg/mLのFXIII-Aを4℃で一晩置くことで固相化した細胞チップに、自己免疫性出血病FXIII/13患者由来リンパ球からCD138陽性細胞を抗CD138抗体マイクロビーズ (ミルテニー) により濃縮し、得られた細胞播種し、3時間培養させた。その後リン酸食塩生理液 (PBS) で洗浄後、1 µg/mLのCy3標識の抗ヒトIgG抗体 (ミリポア) を反応させ、FXIII特異的スポットを作成した。 40

【0133】

また0.5 µg/mLのCellTrace Oregon Green (Life Technologies)で細胞を蛍光ラベルした。その後蛍光顕微鏡 (BX51WI, Olympus) 下でスポットを観察し、該当細胞を1つずつ回収した。

【0134】

抗体遺伝子の取得はJinらの方法 [Nature Medicine 15, 1088-1092 (2009)] で行った。ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、A01L、A26K、A29K、A35K、A36K、A11K、A39K、A43K、A51K、A53L、A54K、A11G39K、A39G11K、A53K1、A60G1L、A60G4L、A69K、A75K、及びA78Lの19種類得られた。 50

【0135】

これらのうちA01L、A11K、A26K、A29K、A35K、A36K、A39K、A43K、A51K、A53L、A53K1、A54K、A60G1L、A60G4L、A69K、A75KおよびA78Lの全17種類のヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のDNA配列およびアミノ酸配列、軽鎖可変領域のDNA配列およびアミノ酸配列、重鎖可変領域のCDR(相補性決定領域)(CDRH1、CDRH2およびCDRH3)のアミノ酸配列、ならびに軽鎖可変領域のCDR(相補性決定領域)(CDRL1、CDRL2およびCDRL3)のアミノ酸配列を決定した(配列番号1~153)。CDRL2はアミノ酸3個からなる配列であった。

【0136】

抗体タンパク質は、Expi293F Expression System(サーモフィッシャー)を用いて産生させ、Protein G Sepharose 4 Fast Flow(GEヘルスケア)を用いて精製し、抗FXIII-A抗体を得た。

【0137】

[実施例2] ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体の反応性の検討

[方法]

固相でのヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体(mAb)の反応性

1 mg/mLのrFXIII-Aを0.1% SDS, 0.1% Triton X-100, 150 mM NaCl, 20 mM Tris (pH 8.0)中で煮沸し、変性させた。50 mM Na₂CO₃で10 µg/mLに希釈した未変性もしくは変性rFXIII-A 10 µLを96穴EIAプレートに入れ、固相化した。2% 牛血清アルブミン(BSA)を含む20 mM Tris (pH 7.5), 150 mM NaCl (TBS)で10 µg/mLに希釈したヒト抗FXIII-A mAb 0.1 mLをrFXIII-A固相化プレートに入れて、37°Cで2時間インキュベートした。0.1% Tween 20を含むTBS (TBS-T) 0.15 mLで5回洗浄後、1% BSA-TBSで2,000倍希釈したPO標識抗ヒトIgG 0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、0.1 mL TMB基質液を入れて37°Cで5分間発色した。50 µLの0.3 M 硫酸を加えて反応停止後、450 nmの吸光度を測定した。

【0138】

活性化FXIII-A (rFXIIIa)およびA₂B₂異種四量体(rA₂B₂)の調製

0.02% BSA-TBSで25 µg/mLに調製したrFXIII-Aを5 mM CaCl₂、10 U/mL トロンビンと37°Cで15分間インキュベート後、20 U/mL アンチトロンビンと20 U/mL ヘパリンを加えて反応を停止し、rFXIIIa標品とした。rA₂B₂は、等量のrFXIII-AとrFXIII-Bを混合して調製した。

【0139】

液相でのヒト抗FXIII-A mAbの反応性

FXIII-A換算で10 µg/mLのrFXIII-A, rFXIIIa, rA₂B₂ 5 µLと、1 mg/mL ヒト抗FXIII-A mAb 5 µLを混合し、37°Cで1時間インキュベートした。2% BSA-TBSで100倍希釈した混合液0.1 mLをマウス抗FXIII-A mAbを固相化したプレートに入れて、37°Cで1時間インキュベートした。TBS-T 0.15 mLで5回洗浄後、1% BSA-TBSで2,000倍希釈したPO標識抗ヒトIgG 0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、0.1 mL TMB基質液を入れて37°Cで5分間発色した。50 µLの0.3 M 硫酸を加えて反応停止後、450 nmの吸光度を測定した。

【0140】

血漿内α₂-PIへのアミン取り込み反応(PI-BAPA反応)

5 µLの健常者血漿プール(n=17)に1, 2, 5 µLのヒト抗FXIII-A mAbを混合し、37°Cで1時間インキュベートした後、0.5 µL 0.1 M BAPA(5-ビオチンアミドペンチルアミン(5-biotinamidopentylamine)(終濃度2 mM)、0.5 µL 0.1 M dithiothreitol (DTT、終濃度2 mM)、1.25 µL 0.1 M CaCl₂(終濃度5 mM)、2.5 µL 11 mM GPRP(終濃度1.1 mM)、0.25 µL 1kU/mL トロンビン(終濃度10 U/mL)を加え、TBSで全量25 µLの反応液を調製した。37°Cで5分間反応後、0.5 mLの10 mM EDTAを含むTBSを添加して停止させた。PI-BAPA反応終了液10 µLを、90 µLの2%牛血清アルブミン(BSA)を含むTBSとともに抗α₂-PI抗体塗布プレートに入れ、37°Cで1時間インキュベートした。0.1% Tween 20を含むTBS

10

20

30

40

50

(TBS-T) 0.15 mLで5回洗浄後、2% BSA-TBSで2,000倍に希釈したHRP標識ストレプトアビジン0.1 mLを入れて、室温で1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、0.1 mL TMB基質液と37°Cで5分間反応させた。50 μ Lの0.3 M 硫酸を入れて反応を停止後、450 nmの吸光度を測定した。

【0141】

フィブリン架橋反応

25 μ Lの健常者血漿プールと25 μ L ヒト抗FXIII-A mAbを混合し、37°Cで1時間インキュベートした。混合液を15 μ Lずつ分注し、10 μ Lの20 U/mL トロンビン、20 mM CaCl_2 を含むTBSを加えて室温で1, 2, 5分間反応した。50 mM EDTA-TBS 0.1 mLを加えて反応を停止後、10,000xgで5分間遠心してフィブリンを回収した。1 mL TBSで洗浄後、40 μ LのUSTバッファ[8 M 尿素、1% SDS、50 mM Tris (pH 8.0)]にフィブリンを溶解し、さらに40 μ LのSDSサンプルバッファ[2% SDS, 0.125 M Tris (pH 6.8), 15% グリセロール、5% メルカプトエタノール、0.02% ブロムフェノールブルー]を加えて煮沸した。8 μ Lのサンプルを、0.1% SDSを含む10% ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動し、CBB染色した。

10

【0142】

rFXIIIaのMDC取り込み反応 (MDC assay)

25 μ g/mLのrFXIIIa 5 μ Lにヒト抗FXIII-A mAb 5 μ Lを混合し、37°Cで1時間インキュベートした。50 μ Lの0.4% N,N-dimethylcasein (終濃度 0.2%)、25 μ L 2 mM MDC (終濃度 0.5 mM)、0.2 μ L 1 M DTT (終濃度 2 mM)、0.5 μ L 1 M CaCl_2 (終濃度 5 mM)、1 μ L 1k U/mL トロンビン (終濃度 10 U/mL) を加え、TBSで全量0.1 mLの反応液とした。37°Cで30分間反応し、0.1 mL 10% トリクロロ酢酸を加えて反応を停止した。10,000xgで5分間遠心して沈殿を回収し、0.3 mLのエタノール・エーテル1:1混合液で3回洗浄後、0.3 mLの8 M 尿素、1% SDS、50 mM Tris (pH 8.0)に溶解して、360 nmの励起光における520 nmの蛍光を測定した。

20

【0143】

血漿中での活性化ペプチド (AP) の切断

健常者血漿プール2.5 μ Lにヒト抗FXIII-A mAb 2.5 μ Lを混合し、37°Cで1時間インキュベートした。

【0144】

10 μ Lの20 U/mLトロンビン、20 mM CaCl_2 を含むTBSを加えて室温で1, 2, 5分間反応し、40 μ LのUSTバッファを加えて反応を停止した。40 μ LのSDSサンプルバッファを加えて煮沸し、8 μ Lを8%ポリアクリルアミドゲル (0.1% SDS含む) に電気泳動した。分離したタンパク質をニトロセルロース膜に転写し、ウサギ抗FXIII-A抗体(2,000倍希釈液)と室温で一昼夜反応した。TBS-Tで3回洗浄後、HRP標識抗ウサギIgG (5,000倍希釈液) と1時間室温でインキュベートした。TBS-Tで3回洗浄後、HRP化学発光基質と5分間反応し、Light Capture (ATTO社、東京、日本)にて発光を検出した。

30

【0145】

rFXIII-AのAP切断

10 μ g/mLのrFXIII-A 10 μ Lに、1, 2, 5 μ Lのヒト抗FXIII-A mAbを混合して、37°Cで1時間インキュベートした後、10 μ Lの20 U/mL トロンビン、20 mM CaCl_2 を含むTBSを加えて37°Cで15分間反応した。40 μ LのUSTバッファを加えて反応を停止後、40 μ LのSDSサンプルバッファを加えて煮沸し、8 μ Lを8%ポリアクリルアミドゲル (0.1% SDS含む) に電気泳動した。分離したタンパク質をニトロセルロース膜に転写し、ウサギ抗FXIII-A抗体(2,000倍希釈液)と室温で一昼夜反応した。TBS-Tで3回洗浄後、HRP標識抗ウサギIgG (5,000倍希釈液) と1時間室温でインキュベートした。TBS-Tで3回洗浄後、HRP化学発光基質と5分間反応し、Light Captureにて発光を検出した。

40

【0146】

トロンビン依存性 A_2B_2 の解離

1 μ g/mLの rA_2B_2 20 μ Lに5 μ Lのヒト抗FXIII-A mAbを混合して、37°Cで1時間インキュベートした。TBS 175 μ L を加えて希釈し、50 μ Lずつ分注した。1.25, 2.5, 5 U/mL トロ

50

ンピンおよび20 mM CaCl_2 を含むTBS 50 μL を加えて、37°Cで20分間反応した。反応液10 μL をマウス抗FXIII-A mAb固相化プレートに入れて37°Cで1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、rFXIII-Aと結合したrFXIII-Bを検出するために、抗FXIII-B抗血清 2,000倍希釈液0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、HRP標識抗ウサギIgG 2,000倍希釈液0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、0.1 mL TMB基質液と37°Cで5分間反応させた。50 μL の0.3 M 硫酸を入れて反応を停止後、450 nmの吸光度を測定した。

【0147】

FXIIIのフィブリンへの取り込み

フィブリン架橋反応後の上清に残ったFXIII-A、FXIII-BをELISAで測定した。上清を2 %BSA-TBSで100倍希釈し、0.1 mLをマウス抗FXIII-A mAbもしくは抗FXIII-B抗体固相化プレートに入れて、37°Cで1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、ウサギ抗FXIII-A抗体2,000倍希釈液もしくはビオチン化抗FXIII-B抗体200倍希釈液0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、HRP標識抗ウサギIgGもしくはHRP標識ストレプトアビジン2,000倍希釈液0.1 mLを入れて1時間インキュベートした。0.15 mL TBS-Tで5回洗浄後、0.1 mL TMB基質液と37°Cで5分間反応させた。50 μL の0.3 M 硫酸を入れて反応を停止後、450 nmの吸光度を測定した。

【0148】

A_2B_2 異種四量体形成

1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のrFXIII-A 5 μL と5 μL のヒト抗FXIII-A mAbを混合して37°Cで1時間インキュベートした後、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のrFXIII-B 5 μL を加えてさらに30分間インキュベートした。85 μL の2% BSA-TBSを加えた後、20 μL をマウス抗FXIII-A mAb固相化プレートに入れて37°Cで1時間インキュベートした。FXIII-Aに結合したFXIII-Bを、マウス抗FXIII-A mAb固相化プレートを用いてELISAにて測定した。

【0149】

A_2B_2 異種四量体からのFXIII-A乗っ取り

0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の rA_2B_2 95 μL に5 μL のヒト抗FXIII-A mAbを混合して、37°Cで24時間インキュベートした。FXIII-Aに結合したFXIII-Bを、マウス抗FXIII-A mAb固相化プレートを用いてELISAにて測定した。

【0150】

[結果]

ヒト抗FXIII-A mAbクローン間の反応性の比較

固相化したrFXIII-Aに対し、最も強い反応性を示したのはA01Lで、A78L、A75K、A60G4L、A53K1、A60G1Lの順に、反応性が認められた(図1-1)。一方、液相でrFXIII-Aと最も強く結合したのはA53K1で、固相ではほとんど反応性が認められなかったA26K、A36K、A11K、A53L、A69Kは、液相では高い結合性を示した(図1-2)。A01L、A78Lは液相でrFXIII-Aと中程度の反応性が認められ、A60G1L、A60G4L、A75Kは固相に比べその反応性は減弱であった。

【0151】

FXIII-Aの変性による反応性の変化について固相で検討したところ、A01L、A53K1は変性により大きく結合が低下した(図1-3)。A60G1L、A60G4L、A78Lは変性・未変性で反応性に大きな違いは認められず、A75Kはむしろ変性により2倍程度に結合が高くなった。FXIII-Aと液相で反応性を示したクローンについて、いずれも活性化したFXIII-Aに対して大きく反応性が低下し、 A_2B_2 異種四量体に対しても反応性が弱まる傾向が認められた(図1-4)。

【0152】

ヒト抗FXIII-A mAbクローンのFXIII活性への影響

血漿中のPI-BAPA反応(血漿中の $\alpha 2$ -プラスミンインヒビターへのアミン(BAPA)の取り込み反応)に対して、A69Kが最も強い阻害を示し、液相でFXIII-Aと高い反応性を示したA26K、A36K、A11K、A53L、A53K1も強くPI-BAPA反応を阻害した(図2-1, 2-2および

10

20

30

40

50

び2-3)。A29K、A78Lでは中程度のPI-BAPA抑制が認められた。PI-BAPA反応と同様に、A69Kはフィブリン架橋反応も強く阻害し、架橋の遅延はA26K、A36K、A11K、A53L、A53K1、A78Lで確認された(図3-1および3-2)。活性化FXIII (rFXIIIa)のアミン取り込み活性に対しては、A01LとA60G4L、A78Kに強い阻害が観察され、A35K、A53L、A53K1、A60G1L、A69Kにも中程度の阻害が認められた(図4)。

【0153】

ヒト抗FXIII-A mAbクローンの活性化への影響

トロンビンによるFXIII-A N末端のAPの切断について、血漿中でのmAbでの影響を調べたところ、A78Kに最も強い阻害がみられ、A01L、A60G4Lにも強い抑制が、A26K、A36K、A11K、A53L、A53K1、A69Kでは中程度の阻害が観察された(図5-1)。これらのmAbクローンについて、精製rFXIII-Aとトロンビンのみでの反応(血漿外での反応)で検討したところ、いずれのクローンとも、AP切断を妨害しなかった(図5-2)。そこで、トロンビンとカルシウムに依存したFXIII-Bの A_2B_2 異種四量体(rA_2B_2)からの解離について検討したところ(図6-1、6-2および6-3)、A69Kによる強いFXIII-B解離の妨害が認められた(図6-3のA69K)。FXIII-Bの解離は、A26K、A36K、A11K、A53Lにも抑制傾向が見られた。

【0154】

フィブリンはFXIII活性化の場であることから、FXIIIのフィブリン塊(クロット)への取り込みについて調べた。FXIII-Aのフィブリンへの取り込みは、A78Lで明白な妨害が認められ、A01L、A60G4Lにも弱いながら抑制傾向が見られた(図7-1、7-2、7-3、7-4、および7-5)。逆に、A26K、A36K、A11K、A53L、A53K1、A69Kでは、FXIII-AがFXIII-Bとともにフィブリンに留まる傾向が観察された。mAb (A69K)を伴ったFXIII-Bのフィブリンへの滞留はウエスタンブロット解析でも確認された(図7-6)。

【0155】

ヒト抗FXIII-A mAbクローンの A_2B_2 異種四量体への影響

症例血漿にみられるAa型FXIIIインヒビターの特徴として、 A_2B_2 異種四量体形成阻害と A_2B_2 からのFXIII-Aの乗っ取りが挙げられる。そこで、rFXIII-AおよびrFXIII-Bを用いて A_2B_2 異種四量体形成へのmAbの影響を検討したところ、A01L、A60G4L、A78Lにきわめて強い四量体形成阻害が観察され(図8)、また、これらのmAbクローンについて、 rA_2B_2 と24時間インキュベーションした場合に、FXIII-AからFXIII-Bを取り去る効果も確認された(図9)。

【0156】

以上をまとめると、今回解析したmAbクローンは大きく3つのグループ(dissociationインヒビター、assemblyインヒビター、非インヒビター)に分けられる。A11K、A26K、A36K、A53L、A53K1、A69Kは、活性化過程でのFXIII-AからFXIII-Bの解離をブロックする dissociationインヒビターであり、APの切断は妨害しないもののFXIII-Bが離れないためにフィブリン γ 鎖間を架橋することができず、FXIIIをクロットに留めるものである(図10-1)。A01L、A60G4L、A78LはAssemblyインヒビターであり、 A_2B_2 に結合した場合FXIII-AからFXIII-Bの解離を促すことで、適切なフィブリノーゲン-FXIII複合体を崩壊させ、トロンビンによるフィブリン形成時に同時進行するはずのAP切断が起こり難くなるものである(図10-2)。その他の、A29K、A35K、A39K、A43K、A51K、A54K、A11G39K、A39G11K、A60G1LおよびA75Kは非インヒビターである。

【0157】

[実施例3] ヒト抗FXIII-A mAbの検出およびエピトープ解析

材料と方法

抗FXIII-A抗体検出イムノクロマトグラフィーによるヒト抗FXIII-A mAbの検出

19種類のヒト抗FXIII-A mAb (A01L、A26K、A29K、A35K、A36K、A11K、A39K、A43K、A51K、A53L、A54K、A11G39K、A39G11K、A53K1、A60G1L、A60G4L、A69K、A75K、A78L)を解析に用いた。2種類のマウスmAb(8C4C、2H7F)をテストラインに、ヒトIgGをコントロールラインに塗布したストリップを使用した。ヒト抗FXIII-A mAb(183 ng/10 μ L)を健常血漿(1

10

20

30

40

50

0 μ L)と37℃で2時間反応後、10倍希釈した検体(40 μ L)をストリップに展開した(5分)。洗浄(10分)後、5倍希釈した金コロイド感作抗ヒトIgGポリクローナル抗体(50 μ L)を展開した(10分)。ストリップのライン強度は自動濃度読み取り装置を用いて測定した。AH13症例の血漿を健常者血漿で2 BUに希釈した検体のライン強度を1 AUとしてテストライン吸光度を算出した。また、テストラインとコントロールラインのライン強度の比も算出した。

【0158】

テストラインが検出されたモノクローナル抗体についてはさらに希釈(0.3~18.3 μ g/mL)して、ライン強度を測定した。

【0159】

ヒトモノクローナル抗体とマウスmAbの競合阻害の検討

10

2種類のマウスmAb(8C4C, 2H7F) 200 ngずつを4℃で一晩プレートにコートし、2%BSA/PBSでブロッキングした。血漿(50倍希釈)、あるいは組み換えFXIII-A (rFXIII-A, 50 ng)とヒトmAb(100 ng)を37℃1時間反応させた後、ブロッキング済みのプレート中で37℃1時間反応させた。抗ヒトIgGポリクローナル抗体(2,000倍希釈)と37℃1時間反応後、TMBで検出を行った。

【0160】

FXIII-Aペプチドをコートしたプレートを用いたヒトmAbのエピトープ解析

FXIII-AペプチドはFXIII-Aの配列を基に以下37種合成した(Sigma Aldrich PEPscreen)。

【0161】

20

[5-24]等の記載は、FXIII-Aのアミノ酸配列の5番目のアミノ酸から24番目のアミノ酸からなるペプチドであることを示す。ヒトFXIII-Aの全長アミノ酸配列を配列番号154に示す。

【0162】

1: FXIII-A [5-24], 2: FXIII-A [20-39], 3: FXIII-A [36-55], 4: FXIII-A [53-72], 5: FXIII-A [79-98], 6: FXIII-A [100-119], 7: FXIII-A [121-140], 8: FXIII-A [136-151], 9: FXIII-A [158-177], 10: FXIII-A [173-192], 11: FXIII-A [187-206], 12: FXIII-A [205-224], 13: FXIII-A [228-247], 14: FXIII-A [257-274], 15: FXIII-A [270-289], 16: FXIII-A [296-313], 17: FXIII-A [333-352], 18: FXIII-A [350-369], 19: FXIII-A [377-393], 20: FXIII-A [410-422], 21: FXIII-A [427-446], 22: FXIII-A [445-464], 23: FXIII-A [462-481], 24: FXIII-A [477-496], 25: FXIII-A [492-511], 26: FXIII-A [516-535], 27: FXIII-A [540-559], 28: FXIII-A [556-574], 29: FXIII-A [571-582], 30: FXIII-A [580-599], 31: FXIII-A [596-615], 32: FXIII-A [616-635], 33: FXIII-A [631-647], 34: FXIII-A [649-668], 35: FXIII-A [674-693], 36: FXIII-A [685-704], 37: FXIII-A [712-731]

30

【0163】

FXIII-Aペプチドを4℃で一晩プレートにコートし、2%BSA/PBSでブロッキングした。次いで各種ヒトmAb(200 ng)を37℃1時間反応させた後、抗ヒトIgGポリクローナル抗体(1,000倍希釈)と37℃1時間反応後、TMBで検出を行った。

【0164】

40

[結果]

抗FXIII-A抗体検出イムノクロマトグラフィーによる各種ヒト抗FXIII-A mAbの検出

今回作製した19種のヒト抗FXIII-A mAbがヒト抗FXIII-A抗体検出イムノクロマトグラフィーで検出されるか調べたところ、A26K, A36K, A11K, A53L, A53K1, A60G4L, A69Kの7種類でテストライン吸光度がカットオフ値の0.18超で検出された(図11-1A~D)。またテストラインとコントロールラインの強度比はA26K, A36K, A11K, A53L, A53K1, A69Kの6種類で0.5超だった(図11-1A~D、および11-2A、B)。

【0165】

A26K, A36K, A11K, A53L, A53K1, A69Kの6種類について希釈を行い、感度の検討を行った。A53Lは9.2 μ g/mLで飽和に達し、A26K, A36K, A11K, A53K1, A69Kの5種類は4.6 μ g/mL

50

で飽和に達した(図 1 1 - 3 AおよびB)。A36K, A53Lは2.3 $\mu\text{g/mL}$ まで検出可能で、A26Kは1.1 $\mu\text{g/mL}$ 、A11K, A53K1, A69Kは0.6 $\mu\text{g/mL}$ まで検出可能だった(図 1 1 - 3 A)。

【0166】

ヒトmAbとマウスmAbの競合阻害の検討

イムノクロマトグラフィーの捕捉抗体に用いた2種類のマウスmAbとヒトmAbが競合阻害してテストラインが検出されなかった可能性があるため、液相のELISAでrFXIII-Aと結合した9種類のヒトmAb(A01L, A26K, A36K, A11K, A53L, A53K1, A60G4L, A69K, A78G)とマウスmAbが競合阻害しないか検討した。その結果、rFXIII-AはA60G4Lを除く、8種類のヒトmAb(A01L, A26K, A36K, A11K, A53L, A53K1, A60G4L, A69K, A78L)で検出された(図 1 2)。したがって、少なくともこの8種類に関しては、競合阻害は認められないと考えられる。しかし、血漿中のFXIII-Aの検出がA01LとA78Lで極端に低下していた(図 1 2)。

10

【0167】

FXIII-Aペプチドをコートしたプレートを用いたヒトmAbのエピトープ解析

固相のELISAでrFXIII-Aと結合した6種類のヒトmAb(A01L, A53K1, A60G1L, A60G4L, A75K, A78L)について合成ペプチドとの反応性を調べた。陰性コントロールに用いたNP κ (NPK), NP λ (NPL)は合成ペプチドとほとんど反応しなかった(図 1 3 - 1 Aおよび1 3 - 2 A)。一方、A53K1は主にFXIII-A [540-559]と反応した(図 1 3 - 1 B)。A75Kは主にFXIII-A [79-98], FXIII-A [158-177], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], FXIII-A [596-615], FXIII-A [712-731]と反応した(図 1 3 - 1 C)。A01Lは主にFXIII-A [79-98]と反応し、次いでFXIII-A [596-615], FXIII-A [712-731]と反応した(図 1 3 - 2 B)。A60G1Lは主にFXIII-A [79-98]と反応し、次いでFXIII-A [136-151], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], FXIII-A [712-731]と反応した(図 1 3 - 2 C)。A60G4LはFXIII-A [79-98], FXIII-A [296-313], FXIII-A [540-559], [596-615], FXIII-A [712-731]と反応した(図 1 3 - 3 A)。A78Lは主にFXIII-A [79-98], FXIII-A [556-574], FXIII-A [712-731]と反応した(図 1 3 - 3 B)。

20

【0168】

[実施例 4] ヒト抗FXIII-A mAb F(ab')₂を用いたエピトープ解析

単離した19種類のヒト抗FXIII-A単クローン抗体の性質を比較すると、図 1 4 に示すようにカルシウム依存性解離反応を阻害する抗体とA₂B₂複合体形成を阻害する抗体に大別された。

30

【0169】

これらの内、特に強くFXIII-Aと反応したA11K, A26K, A36K, A53L, A53K1, A69K, A75K, A79LのF(ab')₂断片(F(ab')₂mAb)を作製し、更にエピトープ解析を行った。

【0170】

1. ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体のF(ab')₂mAbによる免疫沈降の競合阻害

組換えヒトFXIII-A (rFXIIIA) 1 μg とヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体F(ab')₂mAb 5 μg を混合し、37°Cで1時間インキュベートした。次いで、ヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体(IgG)を添加し、37°Cで1時間インキュベートし、その後、プロテインA (50%(v/v)) 20 μL を添加し、室温で1時間インキュベートし、SDS-PAGEに供した。

40

【0171】

SDS-PAGEの結果を図 1 5 に示す。図 1 5 AおよびBに競合阻害の原理を示す。図 1 5 CにSDS-PAGE像を示す。また、F(ab')₂mAb無添加(-)でのrFXIII-1のバンド強度を1.0として相対強度を算出した。図 1 5 Dに相対強度を示す。

【0172】

図に示すように、A11K, A26K, A36K, A53L, A53K1, A69K, A75K, A79LのF(ab')₂断片は、A11K(IgG)を用いた免疫沈降反応を種々の程度に競合阻害した。

【0173】

図 1 6 に各種F(ab')₂mAbによる免疫沈降の競合阻害の結果(相対強度)を示す。図 1 6 に示すように、A11K, A26K, A36K, A53K1, A69KのF(ab')₂断片は、A11K, A26K, A36K, A5

50

3L, A53K1, A69Kの各IgGとrFXIII-Aとの免疫沈降反応を強く阻害した。この結果は、A11K, A26K, A36K, A53L, A53K1, A69K (活性化阻害型抗体)のエピトープは各々共通あるいは近接する可能性があることを示す。

【0174】

一方、A79LのF(ab')₂mAbはA01L, A60G4L, A79L各IgGとrFXIII-Aとの免疫沈降反応を阻害した。この結果は、A01L, A60G4L, A79L (複合体形成阻害型抗体)のエピトープは各々共通あるいは近接する可能性があることを示す。

【0175】

2. FXIII-AペプチドとF(ab')₂mAbの結合

(1) FXIII-AペプチドとF(ab')₂mAbの結合

A69Kを活性化 (解離反応) 阻害型抗体の代表、A79Lを複合体形成阻害型抗体の代表として選び、実施例3に示す37種類の合成FXIIIAペプチドとF(ab')₂mAbとの結合をELISAにより確認した。図17Aに各ペプチドの全長FXIII-A上の位置、図17BにELISAのプロトコール、図17Cに測定原理を示す。図18Aの下に1～37の線がペプチドの位置を示す。図17D～Fに結合実験の結果を示す。図17D～Fに示すように、A69Kは5, 27, 37番ペプチドと、A79Lは5, 16, 27, 28, 31, 37番ペプチドと結合した。

【0176】

(2) rFXIII-Aによるペプチド・抗体結合の競合阻害

ペプチド・抗体結合の特異性を検証するために、rFXIIIAを用いて競合阻害を調べた。図18Aに各ペプチドの全長FXIII-A上の位置、図18Bに競合阻害実験のAのプロトコール、図18Cに測定原理を示す。図18Aの下に1～37の線がペプチドの位置を示す。図18DとEに競合阻害実験の結果を示す。図18DとEに示すように、A69Kは5, 27, 37番ペプチドと、A79Lは5, 16, 28, 31, 37番ペプチドと特異的に結合していた。

【0177】

図19にF(ab')₂mAbと特異的に結合したFXIII-A上のペプチドの位置を立体的に示す。図19Aは各ペプチドの全長FXIII-A上の位置を示し、図19BはA69が特異的に結合したペプチドの位置、図19CはA79Lが特異的に結合したペプチドの位置を示す。図19Aの下に1～37の線がペプチドの位置を示す。

【0178】

3. 抗FXIII-A mAb存在下でのプロテアーゼによるFXIII-Aの分解 (Protection Assay)

抗FXIII-A mAbがプロテアーゼによるFXIIIAの分解を阻害するか否かを調べた。(Protection Assay)。実験のプロトコールを図20-1Aに示し、測定原理を図20-1Bに示す。

【0179】

(i) 最初に抗FXIII-A mAb存在下各々のプロテアーゼの切断断片のピーク面積を調べ、(ii) 次に、切断部位について、各断片のピーク面積を積算し、(iii) 陰性対照mAb (IgG) 存在下でのピーク面積を1.0として相対値を算出し、(iv) 相対値0.1未満の保護された切断部位を検索する。

【0180】

図20-2に、抗FXIII-A mAb非存在下 (非特異的IgG存在下) で実験した結果を示す。図20-2Aは切断断片の平均ピーク面積を示し、図20-2Bは切断部位および得られた断片の位置を示す。図20-2Bの矢印がキモトリプシンによる切断部位 (上の矢印) およびトリプシンによる切断部位 (下の矢印) を示し、図20-2Bの下に線は切断により得られた断片の位置を示す。上がキモトリプシンによる切断により得られた断片、下がトリプシンによる切断により得られた断片を示す。20-2に示すように、キモトリプシン切断では35断片 (切断部位48箇所)、トリプシン切断では21断片 (切断部位 30箇所) が検出された。複数回測定で変動係数10未満の切断断片を選択した。

【0181】

図21～24に各切断断片の定量および保護された切断部位の検索の結果を示す。

(i) 図21は、陰性対照mAb (IgG) 存在下での各々の切断断片のピーク面積を求めて、

A69K mAb (IgG)存在下での各々の切断断片のピーク面積と比較した結果を示す。

(ii) 図22は、酵素による切断から保護された切断部位を検索する為に、各切断部位について断片のピーク面積を積算した結果を示す。

(iii) 図23は、陰性対照mAb (IgG) 存在下でのピーク面積を1.0として相対値を算出した結果 (A69K mAb(IgG))を示す。

(iv) 図24は、保護された切断部位の検索の結果を示す。図24においては、A69K mAb (IgG)とA79L mAb (IgG)で保護された切断部位 (相対値0.1未満) を矢印で表示した。

【0182】

図25に、抗FXIII-A mAbにより、プロテアーゼによる切断から保護された部位を示す。図25中、A69Kが結合して保護されたアミノ酸とA79Lが結合して保護されたアミノ酸をFXIII Aの立体構造中表示した。

【0183】

図26に、A69KのF(ab')₂が結合して保護されたアミノ酸とA79LのF(ab')₂が結合して保護されたアミノ酸をFXIII Aの立体構造中表示した。

【0184】

4. A69KおよびA79Lの結合部位の推定

上記の結果より、A69KおよびA79Lの結合部位を推定した。図27AにA69Kの結合部位の推定の結果を示す。図28AにA79Lの結合部位の推定の結果を示す。

【産業上の利用可能性】

【0185】

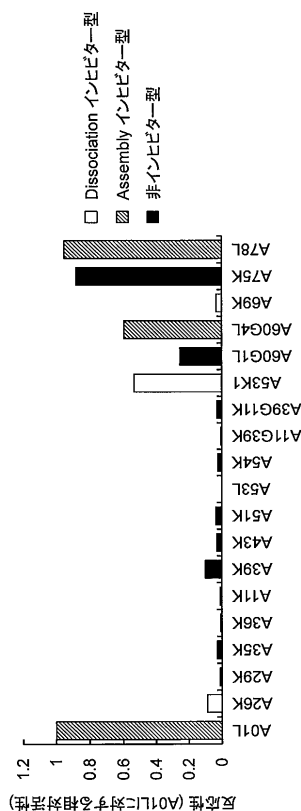
本発明のヒト抗FXIII-Aモノクローナル抗体は、血栓症の予防または治療薬として用いることができる。

【配列表フリーテキスト】

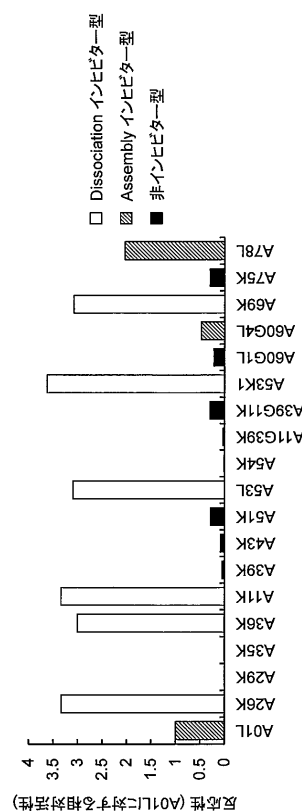
【0186】

配列番号1～153 合成

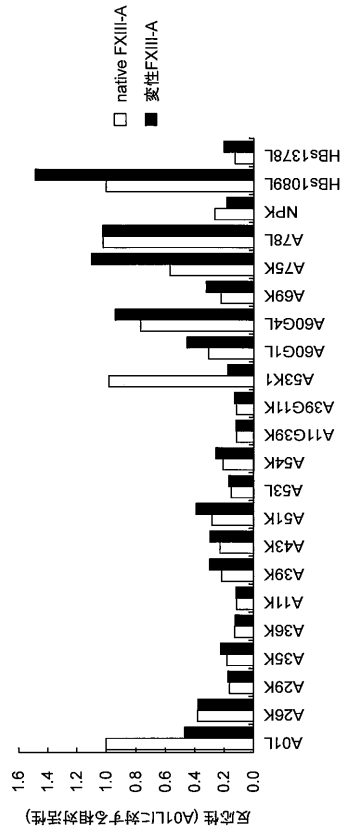
【図1-1】



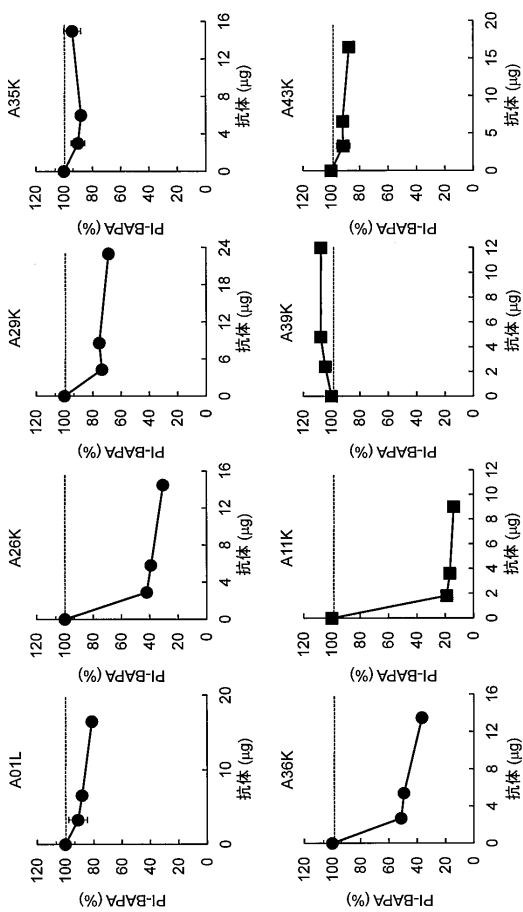
【図1-2】



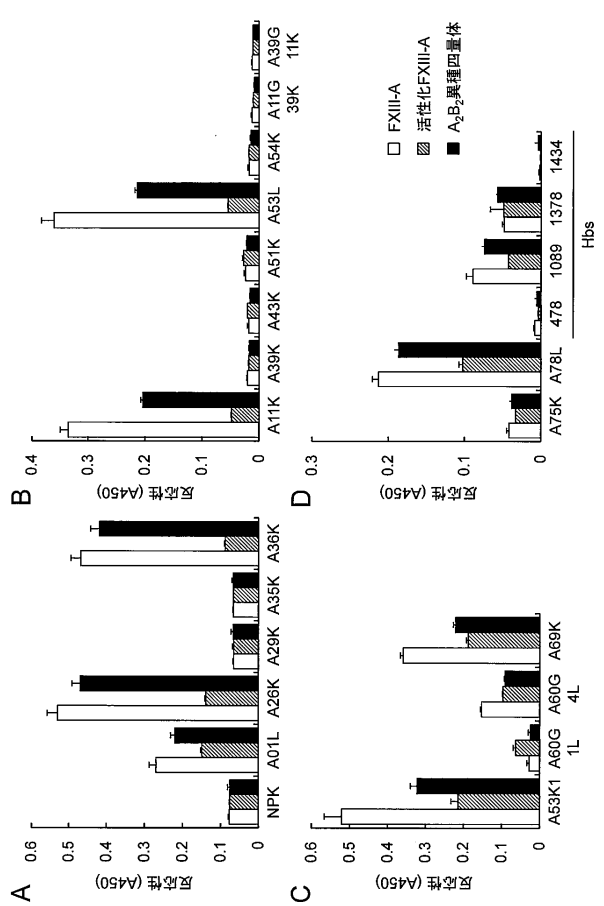
【図 1 - 3】



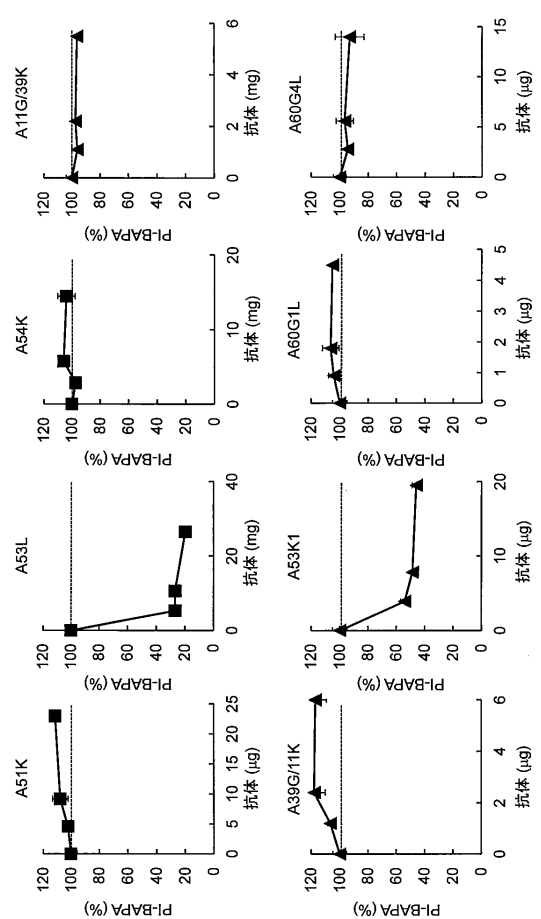
【図 2 - 1】



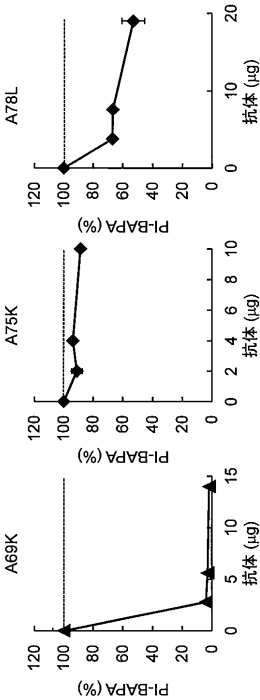
【図 1 - 4】



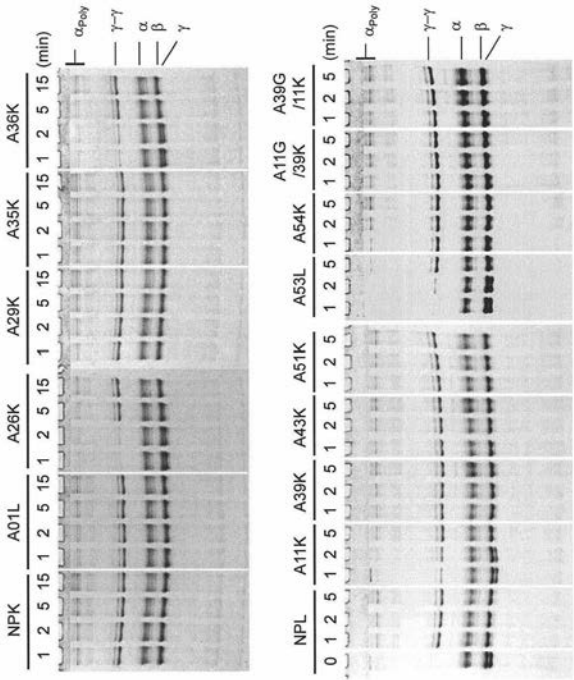
【図 2 - 2】



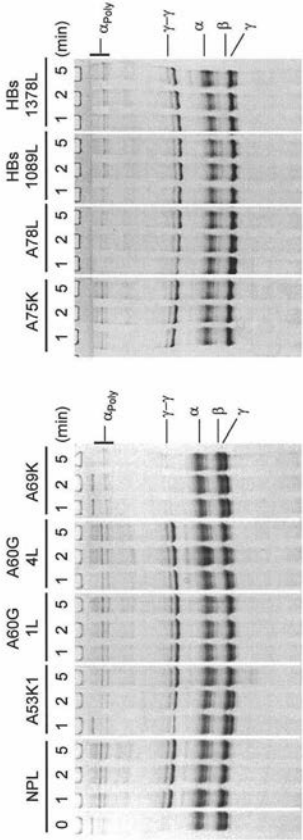
【図 2 - 3】



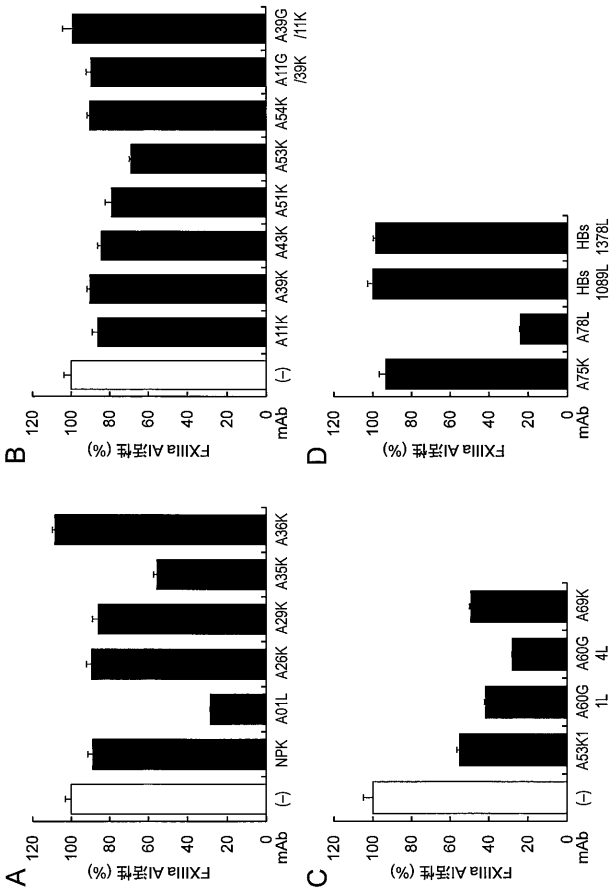
【図 3 - 1】



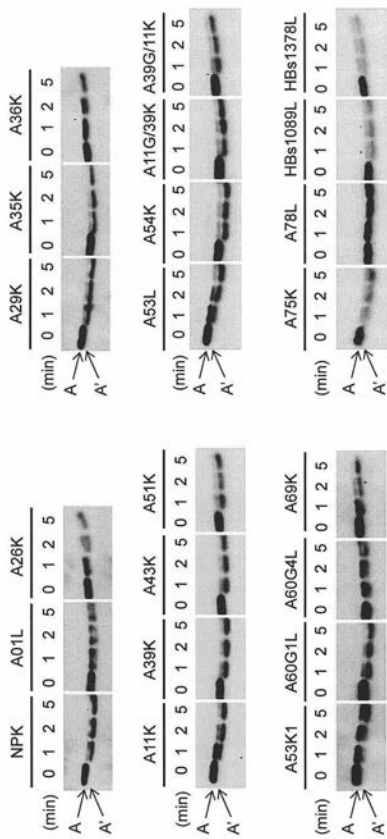
【図 3 - 2】



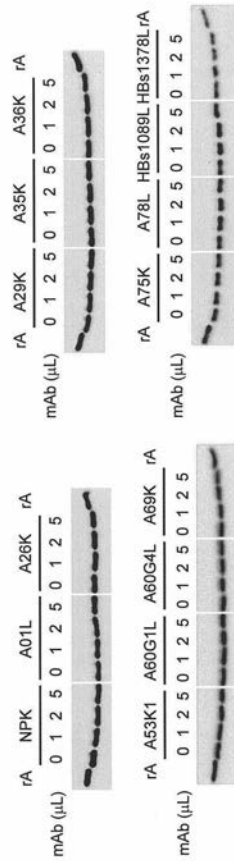
【図 4】



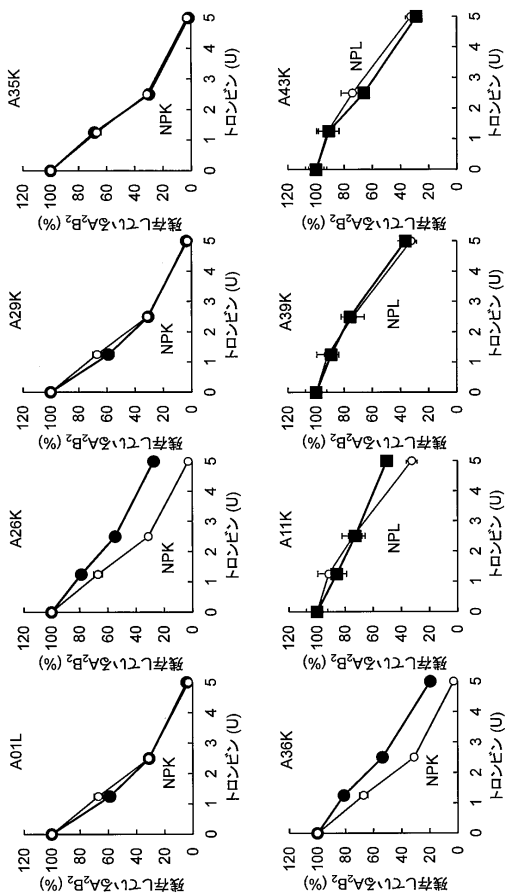
【図 5 - 1】



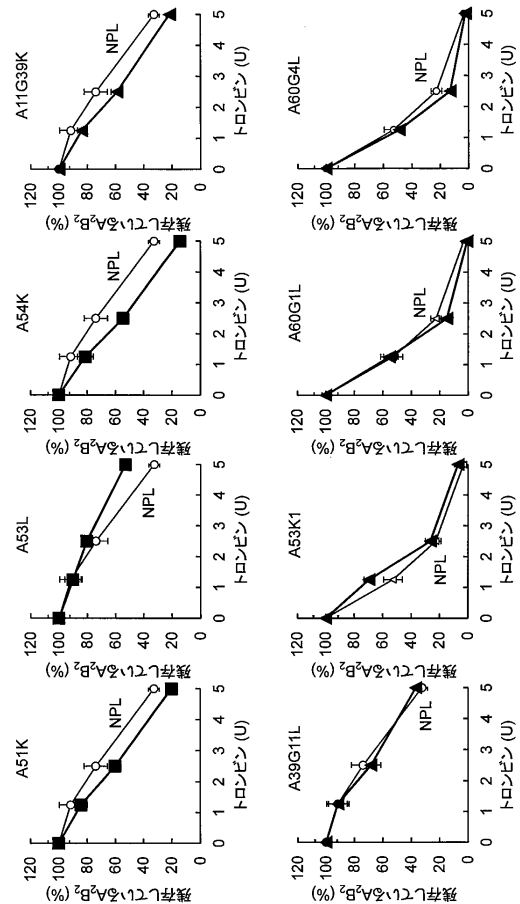
【図 5 - 2】



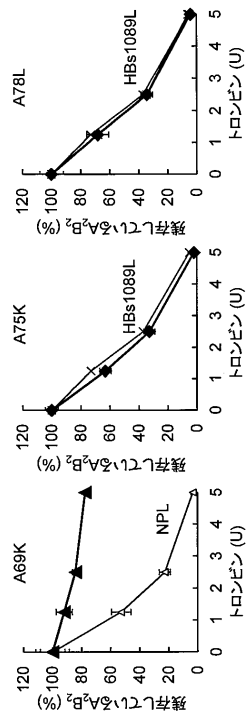
【図 6 - 1】



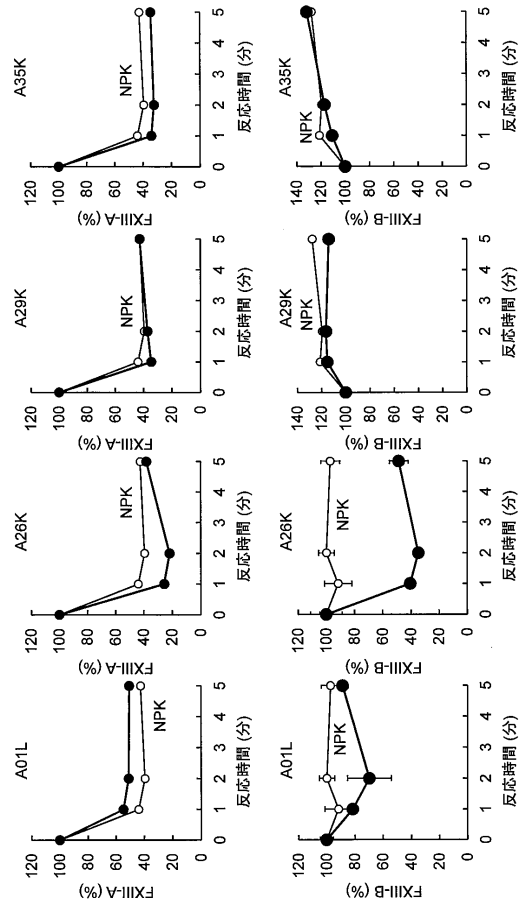
【図 6 - 2】



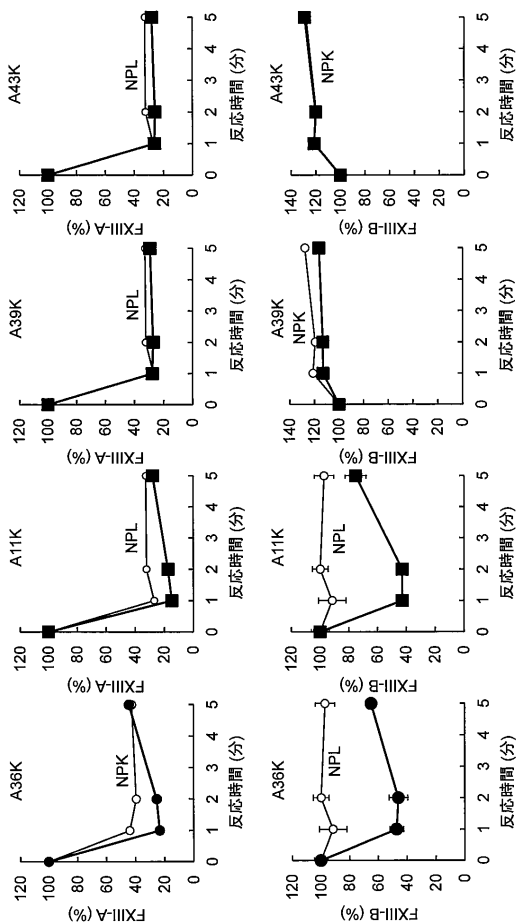
【図 6 - 3】



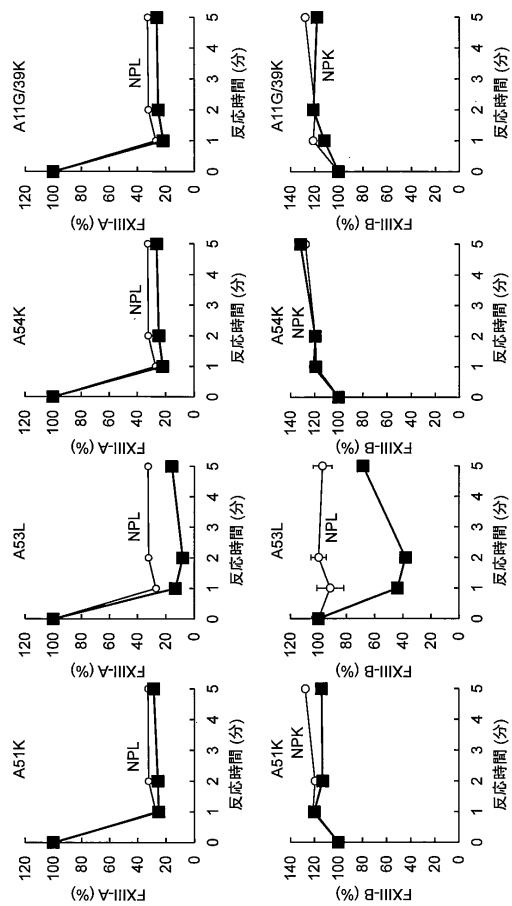
【図 7 - 1】



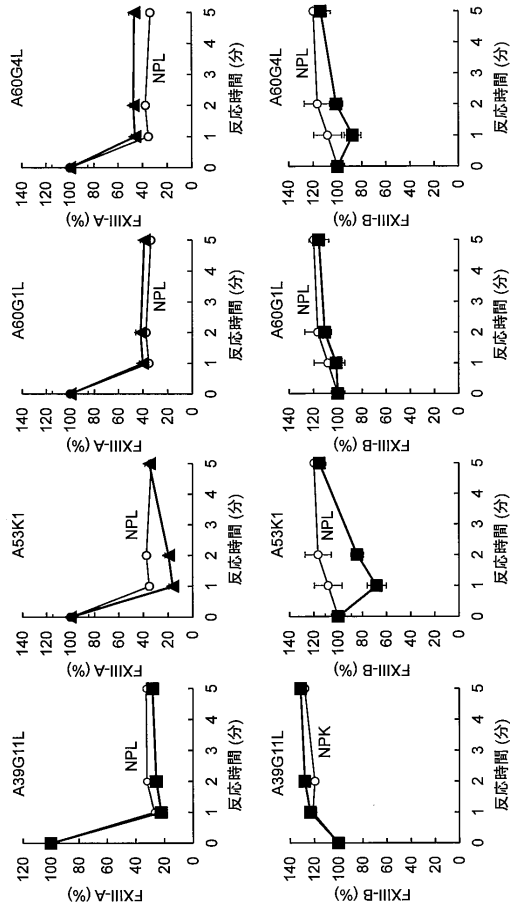
【図 7 - 2】



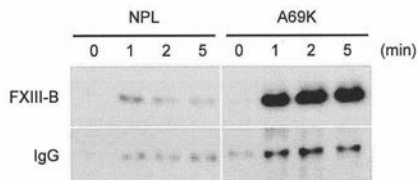
【図 7 - 3】



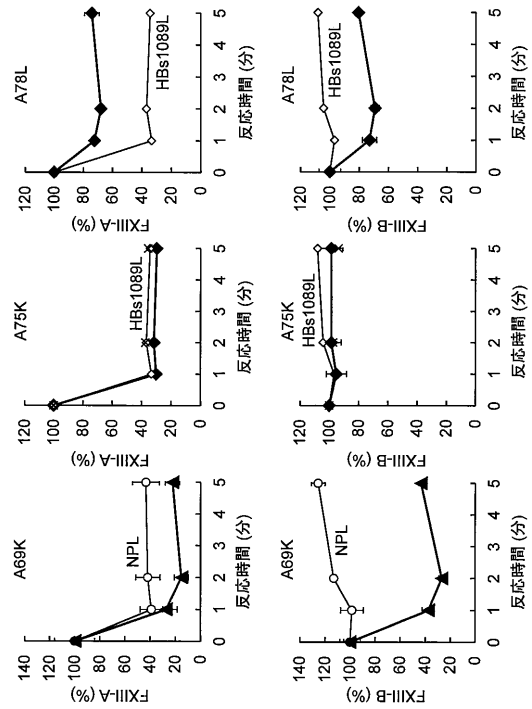
【図 7 - 4】



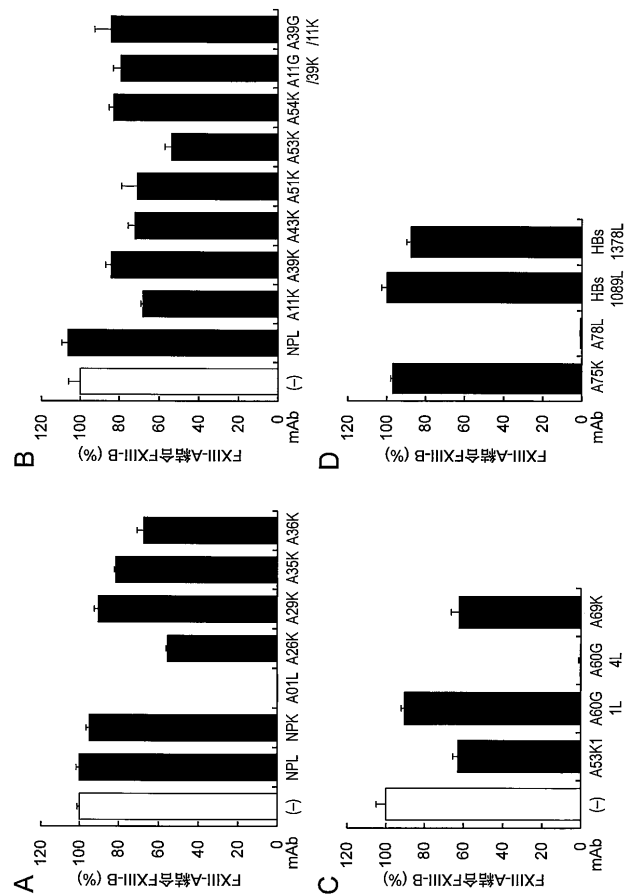
【図 7 - 6】



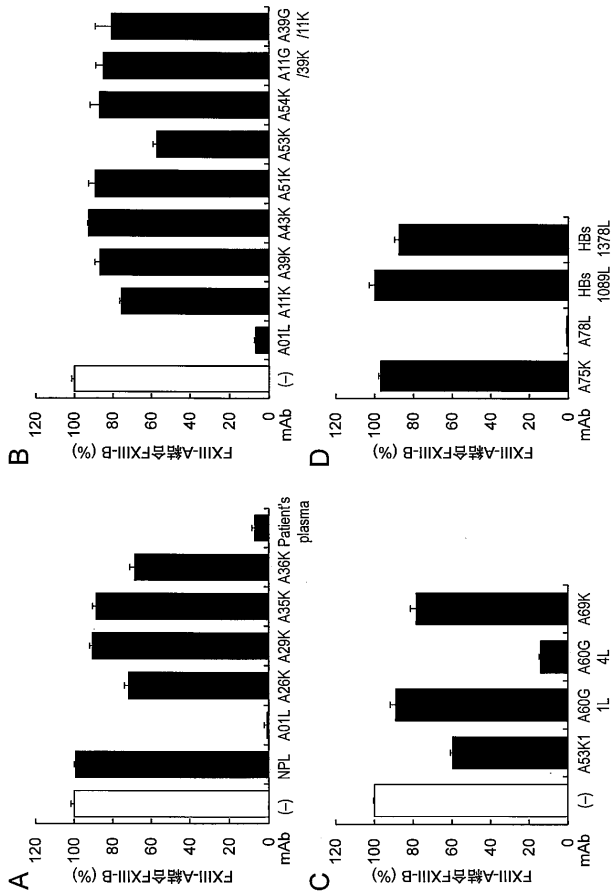
【図 7 - 5】



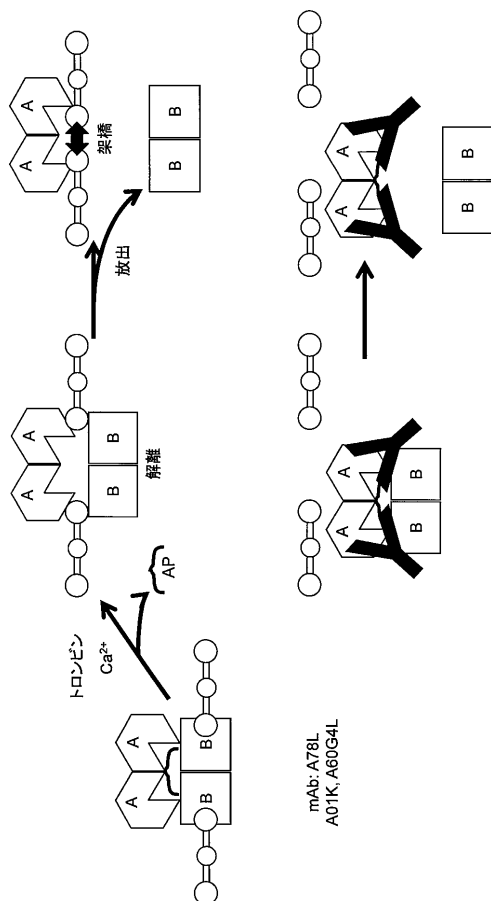
【図 8】



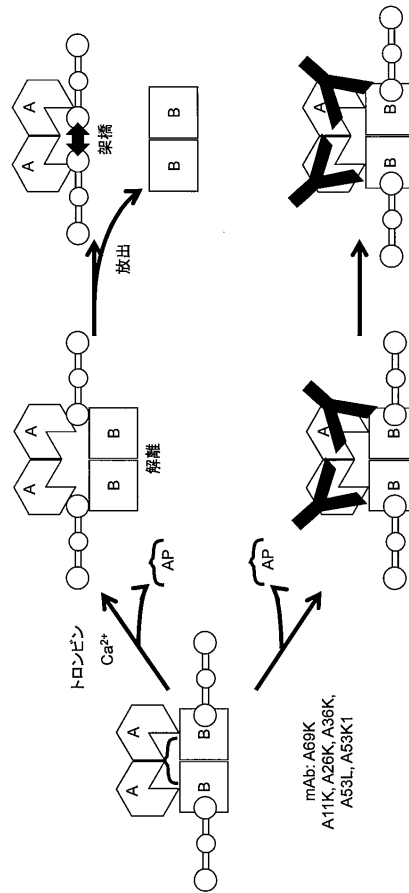
【図 9】



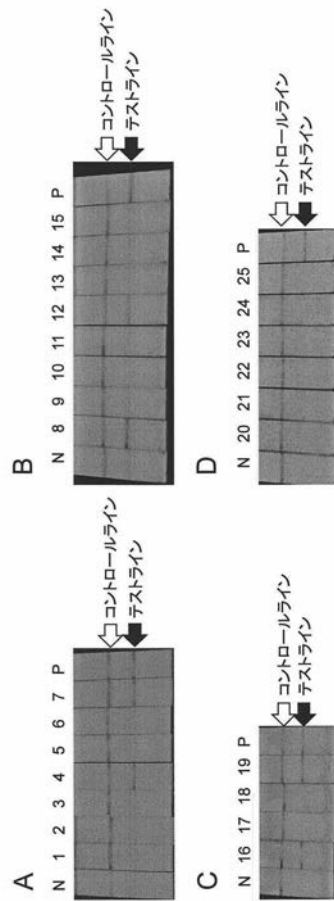
【図 10 - 2】



【図 10 - 1】

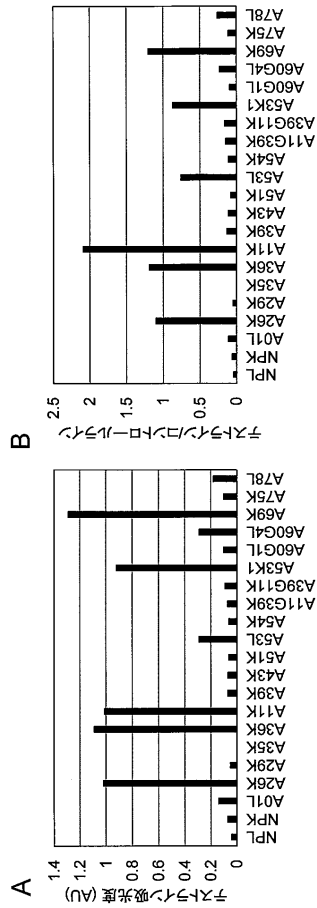


【図 11 - 1】



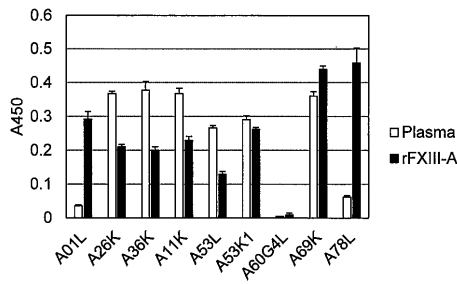
N: negative control (normal plasma, coagulant N), P: positive control (2 Bethesda units of patient plasma diluted with normal plasma), 1: NPL, 2: NPK, 3: FXIII-A01L, 4: FXIII-A26K, 5: FXIII-A29K, 6: FXIII-A35K, 7: FXIII-A38K, 8: FXIII-A11K, 9: FXIII-A39K, 10: FXIII-A43K, 11: FXIII-A51K, 12: FXIII-A53L, 13: FXIII-A54K, 14: FXIII-A11G39K, 15: FXIII-A-39G11K, 16: FXIII-A-53K1, 17: FXIII-A60G1L, 18: FXIII-A-60G4L, 19: FXIII-A69K, 20: FXIII-A75K, 21: FXIII-A78L, 22: HBs478K, 23: HBs1089L, 24: HBs1378L, 25: HBs1434K

【図 1 1 - 2】

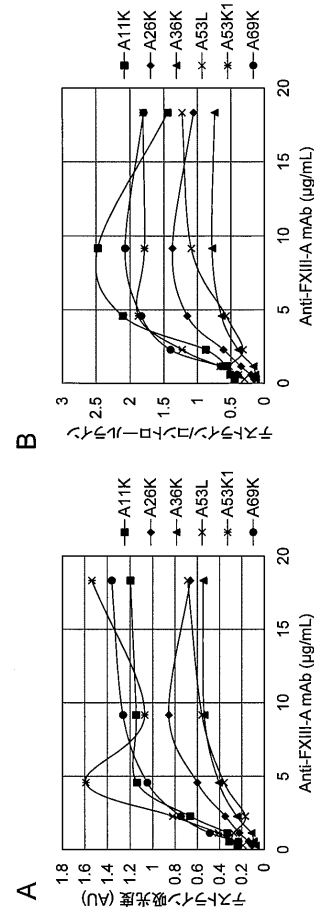


A, AH13症例の血漿を健康者血漿で2 BUに希釈した後のライソリン強度を1 AUとして算出した。
B, テストライソリンのライソリン強度とコントロールライソリンのライソリン強度の比を縦軸に示した。

【図 1 2】

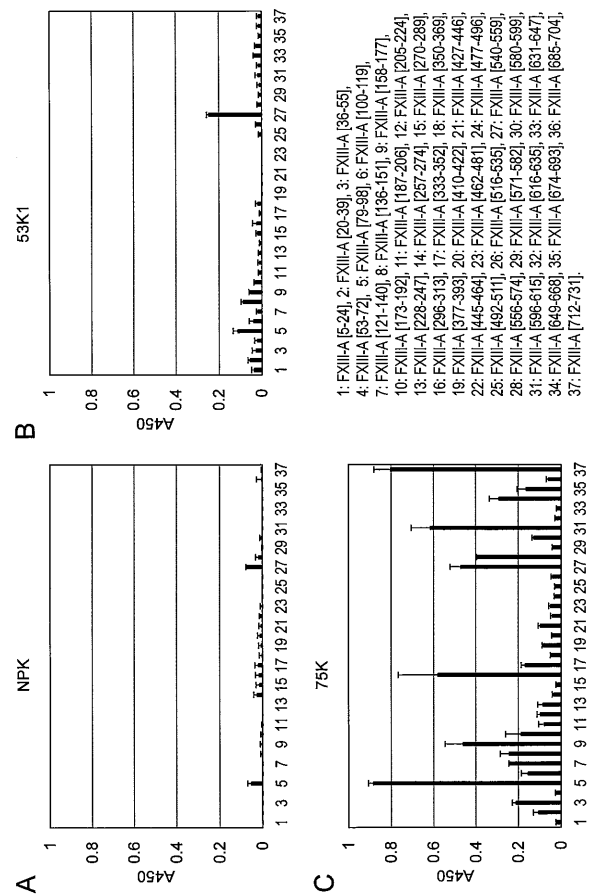


【図 1 1 - 3】



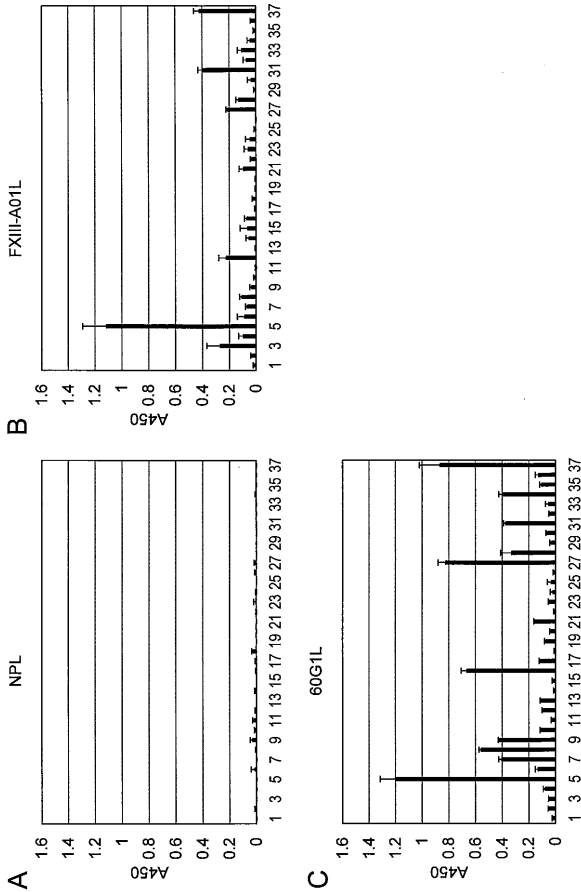
A, B, 希釈した各モノクローナル抗体 (10 μL) を健康者血漿 (10 μL) と37°Cで2 h反応後、イムノクロマトグラフィーを実施した。

【図 1 3 - 1】



1: FXIII-A [5-24], 2: FXIII-A [20-39], 3: FXIII-A [36-55],
4: FXIII-A [53-72], 5: FXIII-A [79-98], 6: FXIII-A [100-119],
7: FXIII-A [121-140], 8: FXIII-A [136-151], 9: FXIII-A [168-177],
10: FXIII-A [173-192], 11: FXIII-A [187-206], 12: FXIII-A [205-224],
13: FXIII-A [228-247], 14: FXIII-A [257-274], 15: FXIII-A [270-289],
16: FXIII-A [296-313], 17: FXIII-A [333-352], 18: FXIII-A [350-369],
19: FXIII-A [377-393], 20: FXIII-A [410-422], 21: FXIII-A [427-446],
22: FXIII-A [445-464], 23: FXIII-A [462-481], 24: FXIII-A [477-496],
25: FXIII-A [492-511], 26: FXIII-A [516-535], 27: FXIII-A [540-559],
28: FXIII-A [566-574], 29: FXIII-A [571-582], 30: FXIII-A [590-599],
31: FXIII-A [598-615], 32: FXIII-A [616-635], 33: FXIII-A [631-647],
34: FXIII-A [649-668], 35: FXIII-A [674-693], 36: FXIII-A [695-704],
37: FXIII-A [712-731].

【図 1 3 - 2】

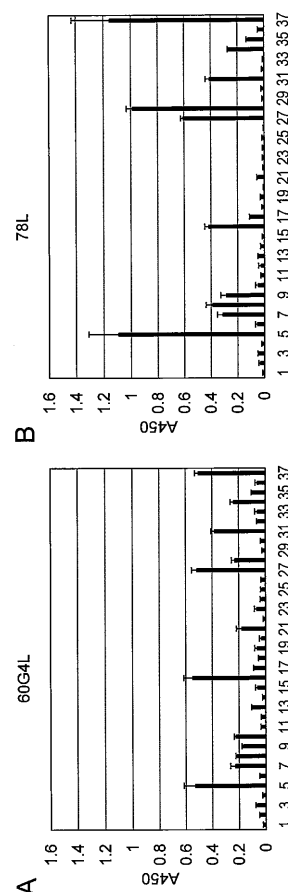


【図 1 4】

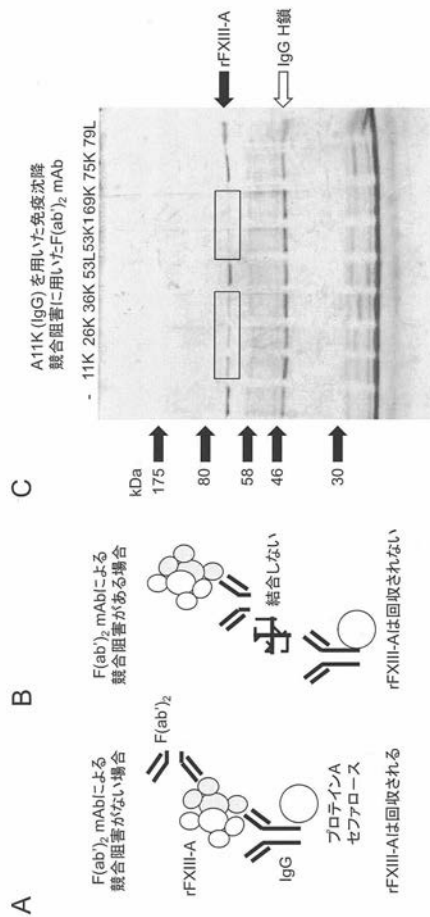
mAb	IgG	F(ab) ₂	反応性 (ELISA: *A01Lを1.0) 固相	反応性 (ELISA: *A01Lを1.0) 液相	フィブリン 架橋反応	カルシウム 依存性凝集反応	A ₂ B ₂ 複合体 形成
A01L	○	○	7.00	7.00	阻害なし	阻害なし	強く阻害
A11K	○	○	0.01	3.34	阻害あり	弱く阻害	弱く阻害
A11KG39K	○	○	0.01	0.03	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A26K	○	○	0.09	3.33	阻害あり	阻害あり	阻害あり
A29K	○	○	0.01	0.01	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A35K	○	○	0.03	0.01	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A36K	○	○	0.01	3.00	阻害あり	阻害あり	阻害あり
A39K	○	○	0.10	0.05	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A39G11K	○	○	0.03	0.30	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A43K	○	○	0.03	0.09	阻害なし	阻害なし	弱く阻害
A51K	○	○	0.04	0.29	阻害なし	阻害なし	弱く阻害
A53L	○	○	0.00	3.10	阻害あり	阻害あり	阻害あり
A53K1	○	○	0.53	3.62	阻害あり	阻害なし	阻害あり
A54K	○	○	0.02	0.01	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A60G1L	○	○	0.25	0.22	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A60G4L	○	○	0.60	0.48	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A69K	○	○	0.03	3.07	強く阻害	強く阻害	阻害あり
A75K	○	○	0.88	0.30	阻害なし	阻害なし	阻害なし
A79L	○	○	0.95	2.03	阻害あり	阻害なし	強く阻害

太字: トロンビン依存性凝集反応阻害型抗体
斜体: A₂B₂複合体形成阻害型抗体

【図 1 3 - 3】



【図 1 5】



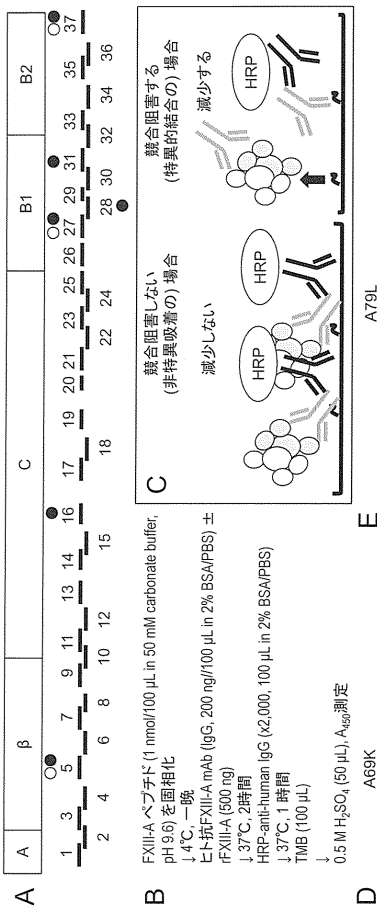
D F(ab)₂ mAb無添加 (-) でのrFXIII-Aのバンド強度を1.0として
相対強度を算出。

【図 16】

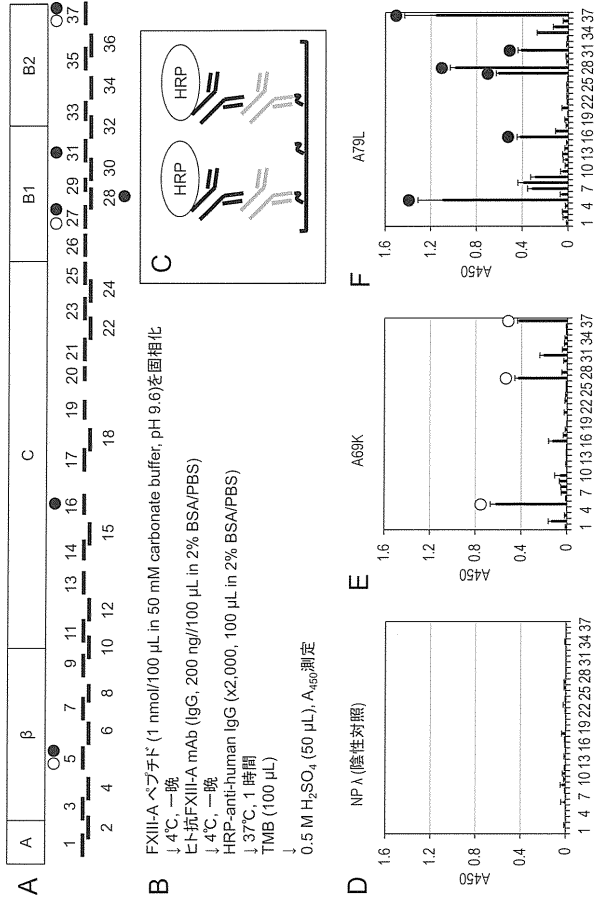
	F(ab) ₂ /mAb		IgG		A07L		A11K	A26K	A36K	A53L	A53K1	A69K	A75K	A79L
	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.6
A07L	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A11K	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A26K	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A36K	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A53L	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A53K1	1.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.9
A60G4L	1.5	0.9	1.1	1.1	1.2	1.3	0.7	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
A69K	0.5	0.4	0.4	0.4	0.7	0.3	0.1	1.3	2.0	1.3	2.0	1.3	2.0	2.0
A79L	2.1	1.4	1.6	1.6	1.0	1.2	1.3	1.5	0.2	1.5	0.2	1.5	0.2	0.2

太字: 活性化阻害型抗体
斜体: 複合体形成阻害型抗体
網掛け: 相対強度0.6以下

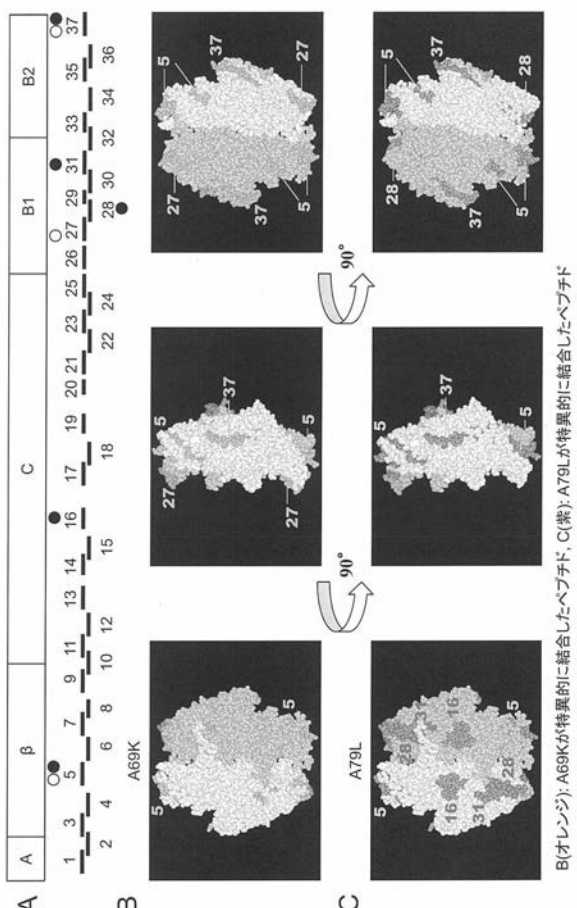
【図 18】



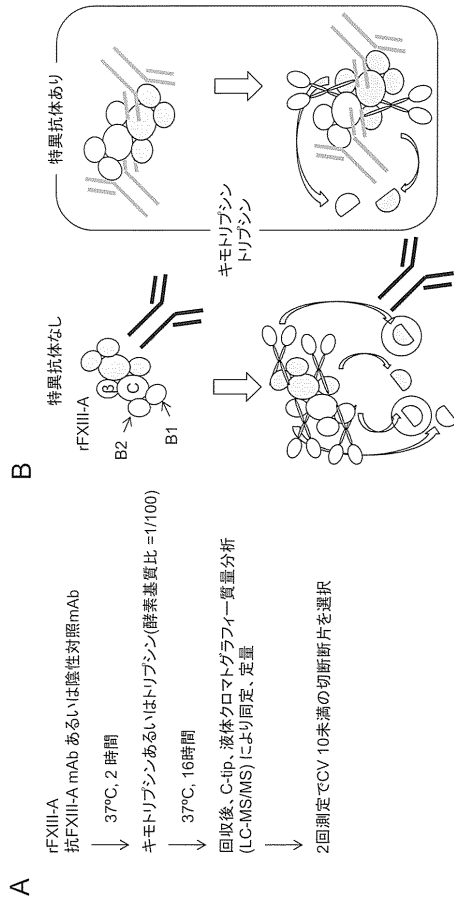
【図 17】



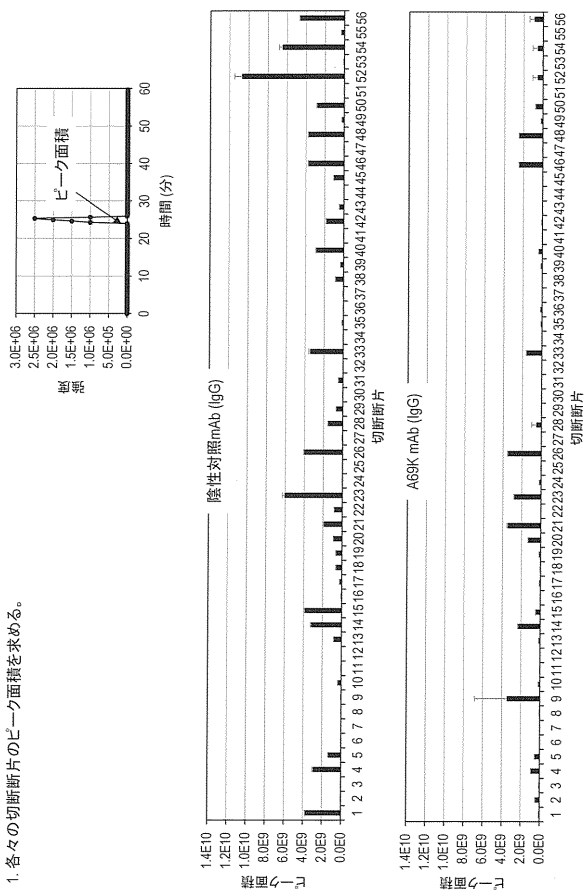
【図 19】



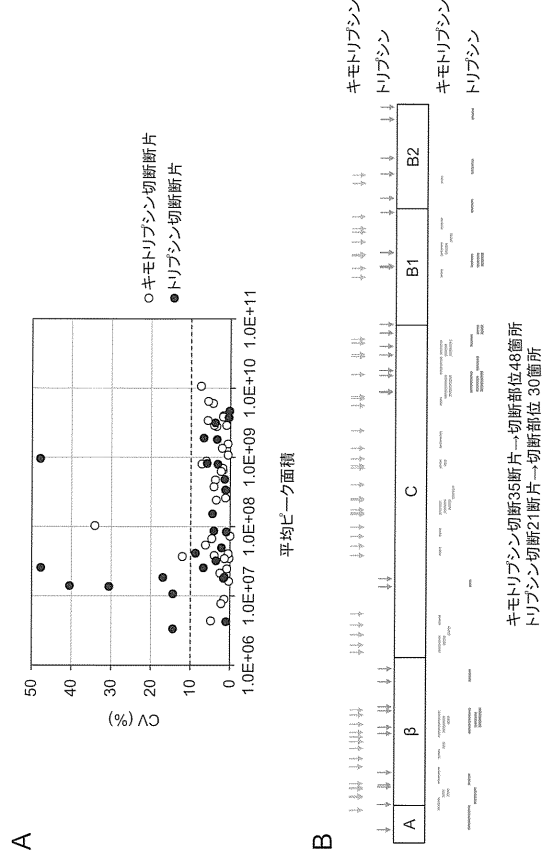
【図 20-1】



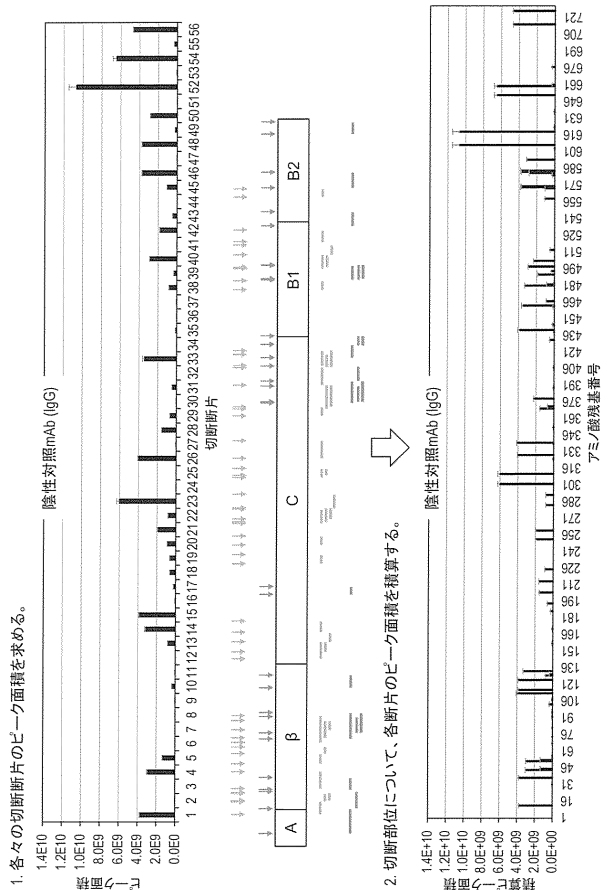
【図 21】



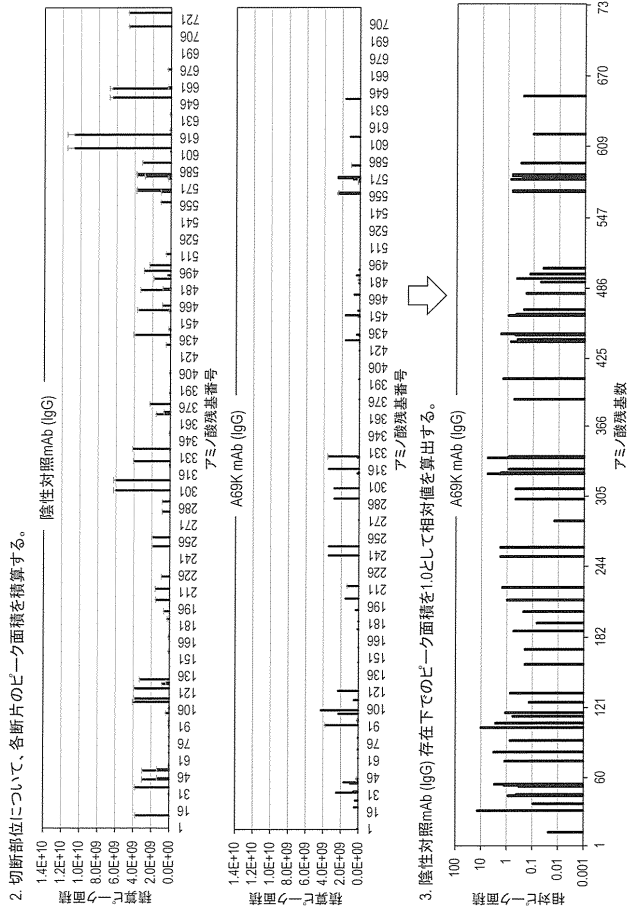
【図 20-2】



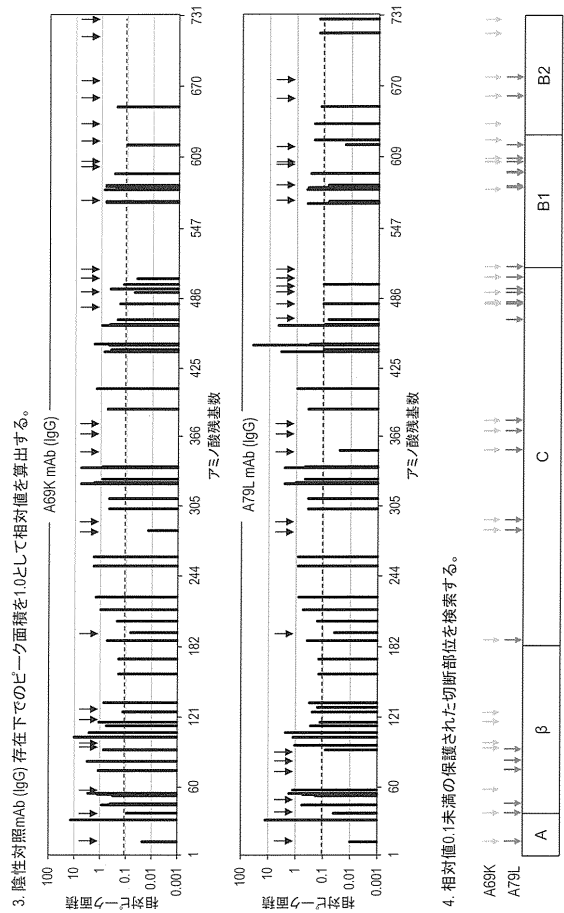
【図 22】



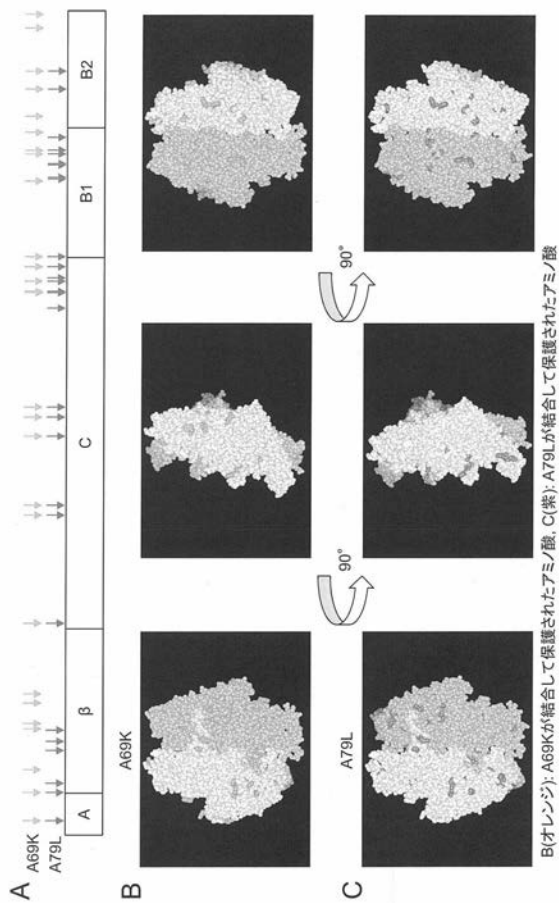
【図 23】



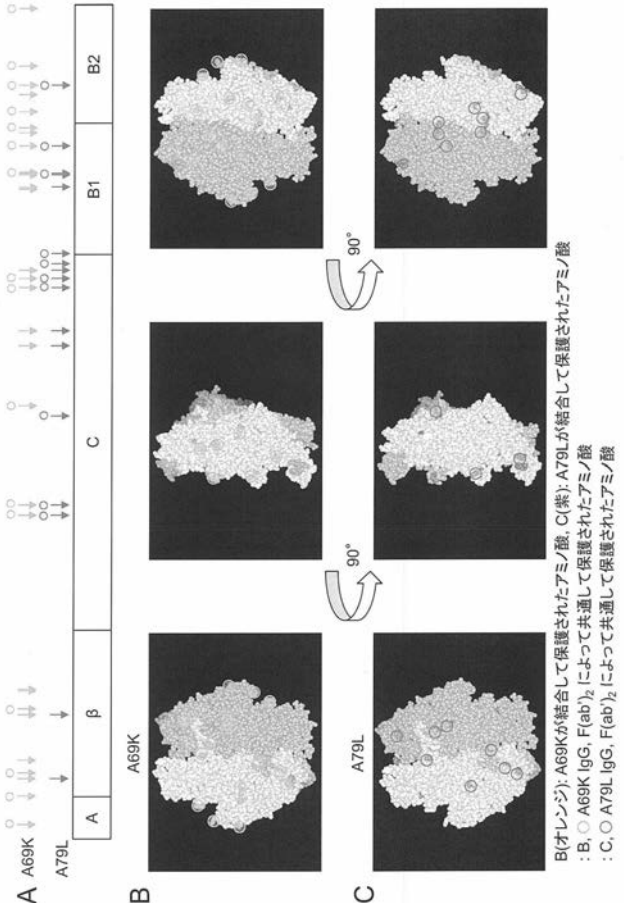
【図 24】



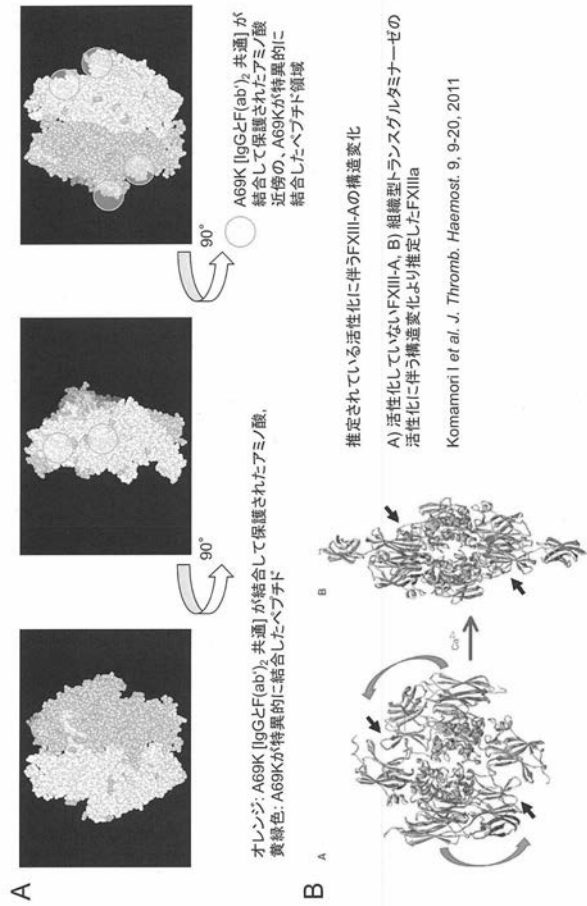
【図 25】



【図 26】



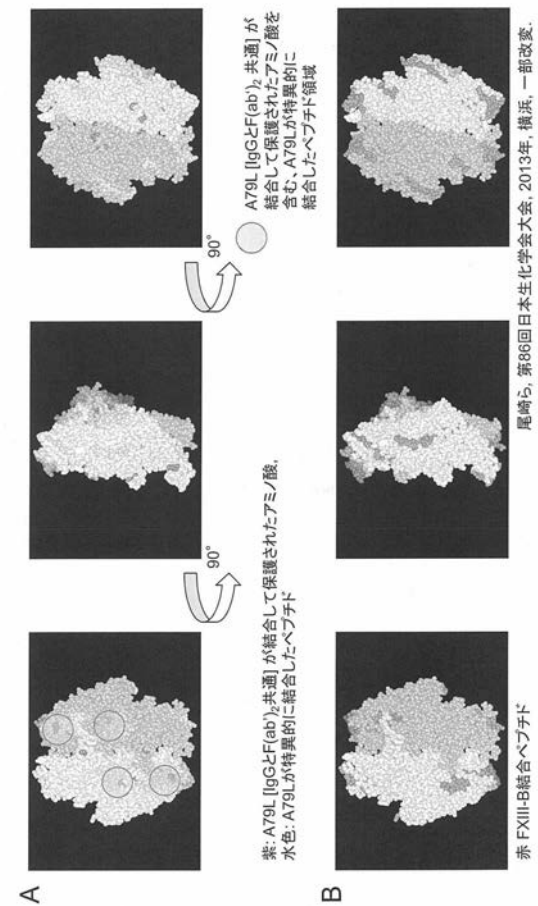
【図 27】



【配列表】

2018127443000001.app

【図 28】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/53 L
G 0 1 N	33/543	(2006.01)	G 0 1 N	33/543 5 2 1
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N	15/00 A

(72)発明者 村口 篤

富山県富山市杉谷 2 6 3 0 国立大学法人富山大学杉谷キャンパス内

F ターム (参考) 4C085 AA14 BB14 CC23 DD62 EE01

4H045 AA11 AA30 DA76 EA24 EA50 FA74

专利名称(译)	人抗FXIII (F13 , 凝血因子XIII) -A单克隆抗体		
公开(公告)号	JP2018127443A	公开(公告)日	2018-08-16
申请号	JP2017233837	申请日	2017-12-05
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人山形大学 国立大学法人富山大学		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人山形大学 国立大学法人富山大学		
[标]发明人	一瀬白帝 小澤龍彦 村口篤		
发明人	一瀬 白帝 小澤 龍彦 村口 篤		
IPC分类号	C07K16/36 A61K39/395 A61P7/02 A61P9/10 A61P9/06 A61P13/12 G01N33/53 G01N33/543 C12N15/09		
FI分类号	C07K16/36.ZNA A61K39/395.P A61P7/02 A61P9/10 A61P9/06 A61P13/12 G01N33/53.L G01N33/543.521 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4C085/AA14 4C085/BB14 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA24 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2017022519 2017-02-09 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：为血栓形成提供预防或治疗剂。 特异性结合人FXIII-A的人单克隆抗体或特异性结合人FXIII-A的所述人单克隆抗体的功能片段。
【选择图】无

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公 開 特 許 公 報 (A)	(11) 特許出願公開番号 特開2018-127443 (P2018-127443A) (43) 公開日 平成30年8月16日 (2018. 8. 16)
(51) Int. Cl. C 0 7 K 1 6 / 3 6 (2006. 01) A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2006. 01) A 6 1 P 7 / 0 2 (2006. 01) A 6 1 P 9 / 1 0 (2006. 01) A 6 1 P 9 / 0 6 (2006. 01)	F I C 0 7 K 1 6 / 3 6 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 A 6 1 P 7 / 0 2 A 6 1 P 9 / 1 0 A 6 1 P 9 / 0 6 審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 70 頁) 最終頁に続く	ターマコード (参考) 4 C 0 8 5 4 H 0 4 5
(21) 出願番号 特願2017-233837 (P2017-233837) (22) 出願日 平成29年12月5日 (2017. 12. 5) (31) 優先権主張番号 特願2017-22519 (P2017-22519) (32) 優先日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9) (33) 優先権主張国 日本国 (JP) (出願人による申告) 平成28年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「後天性凝固異常症のP、O、C、テストによる迅速診断システムの開発」委託研究開発、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願	(71) 出願人 304036754 国立大学法人山形大学 山形県山形市小白川町1丁目4-1 2 (71) 出願人 305060567 国立大学法人富山大学 富山県富山市五福3190 110002572 (74) 代理人 特許業務法人平木国際特許事務所 (72) 発明者 一瀬 白帝 山形県山形市飯田西2-2-2 国立大学法人山形大学医学部内 (72) 発明者 小澤 龍彦 富山県富山市杉谷2630 国立大学法人富山大学杉谷キャンパス内	最終頁に続く
(54) 【発明の名称】 ヒト抗F X I I I (F 1 3、凝固第X I I I 因子) - Aモノクローナル抗体		