

明 細 書

発明の名称：神経変性疾患の治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、機能異常ミクログリア数を低減させる活性、及び／又は、アミロイドβオリゴマーを除去する活性、及び／又は、シナプス数を回復させる活性、及び／又は、認知機能を回復させる活性を有する抗g p N M B抗体、及び、斯かる活性を有する成分を含む医薬に関する。

背景技術

[0002] 1. 神経変性疾患

神経変性疾患とは、毒性を有する蛋白質（構造変化による多量体化や凝集体形成などを起こし、細胞内で分解できなくなった蛋白質）が神経細胞内に蓄積することにより、神経細胞の神経伝達機能や細胞内クリアランスの機能が障害され、さらには神経細胞死が起こり、認知機能低下・記憶障害・精神障害・運動機能低下などを呈する進行性の神経疾患である。神経変性疾患は根本的な治療薬が無く、疾患に伴う症状を緩和する薬剤が使用されている。こうした「神経変性疾患」は、そのほとんどが「中枢神経変性疾患」である。

[0003] 神経変性疾患に分類される疾患は、（１）タウオパチー（タウが蓄積して神経変性を起こす疾患）：具体的には、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症（F T L D - T a u）、前頭側頭型認知症（F T D）、原発性加齢関連タウオパチー（P A R T）、慢性外傷性脳症（C T E）、ピック病、大脳皮質基底核変性症（C B D又はC B S）、進行性核上性麻痺（P S P）、球状グリア性タウオパチー（G G T）、嗜銀顆粒性認知症（A G D）（嗜銀性顆粒病）、加齢性関連タウアストログリオタウオパチー（A R T A G）、家族性英国認知症（F B D）、家族性デンマーク認知症（F D D）、F T D P 1 7、認知症を伴う多系統タウオパチー（M S T D）、神経原線維変化型認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（D N T C）、球状グリア封入

体を伴う白質タウオパチー（WMT-GGI）等が挙げられる。（２）タウオパチー以外の神経変性疾患：具体的には、パーキンソン病（ α Synの蓄積）、ハンチントン病（変異型ハンチンチンの蓄積）、脊髄小脳変性症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、遺伝性脊髄小脳失調症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、球脊髄性筋萎縮症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、レビー小体型認知症（ α Syn蓄積）、クロイツフェルト・ヤコブ病（異常プリオン蛋白質蓄積）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）（SODやTDP43の蓄積）、前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP、FTLD-FUS：TDP43やFUSの蓄積）等が挙げられる。

[0004] ２．アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）

世界的な高齢化の流れの中で、認知症は大きな問題であると認識されている。アルツハイマー病インターナショナルが実施した調査によると、世界中の認知症患者の数は、2030年には約7600万人に、その後2050年には1億3900万人に増加すると予測されている。

[0005] 世界保健機関（WHO）によれば、認知症の約60～70%がアルツハイマー病であると報告されている（<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>）。アルツハイマー病には2大病理が報告されている。

1つは老人斑（アミロイド沈着）であり、もう1つが神経原線維変化（タウ蓄積）である。

[0006] 家族性のアルツハイマー病患者がアミロイドの産生亢進に関わる遺伝子変異を有することから、アミロイドを構成する成分であるアミロイド β （A β ）に対する抗体やワクチンの研究が進められている。既に、アミロイド沈着を除去する様々な抗A β 抗体（非特許文献1）や毒性が強いとされるA β オリゴマーをターゲットとする薬剤（非特許文献2）が臨床開発され、2021年にアデュカヌマブ（Aducanumab）（非特許文献3）がFDAから条件付きの承認を受けている。しかしながら、アミロイドを対象としたこれらの医薬の効果は限定的で、副作用などのリスクも高いことが報じられている。

[0007] 一方、もうひとつの神経原線維変化の構成成分であるタウに関しても、近

年の脳内画像解析によって、タウ蓄積と臨床症状や病態進行との相関が確認され、創薬標的として注目されている。現在、様々なエピトープに対する抗タウ抗体の臨床試験が進行中である（非特許文献4）。

[0008] さらにアルツハイマー病治療を目的とする抗体を脳内へ効率よく移行させる技術としては、トランスフェリン受容体など血液脳関門（BBB）に発現する膜蛋白質に対する抗体や親和性を有するペプチドを定常領域に付加あるいはアミノ酸変異導入で結合性を付与することで効率よくBBBを通過する抗体が創製されている（非特許文献5）。

[0009] しかしながら現在、認知機能の低下抑制又は改善に対する有効な薬剤は未だ存在せず、有効なアルツハイマー病治療薬の創製は、世界的に喫緊の課題である。

[0010] 3. ミクログリア

ミクログリアは、アストロサイトやオリゴデンドロサイトと同じグリア細胞の一つであるが、アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどとは異なり、胎生期卵黄嚢で発生する前駆細胞を起源とする。ミクログリアは脳内のマクrophage様細胞であり、中枢神経の免疫担当細胞として働き、例えば脳内におけるアミロイド β や凝集タウなどの毒性蛋白質を除去する役割を担っていると考えられている。また、神経障害時などにおいて神経修復あるいは保護的に働くことが報告されている。更に、シナプス剪定など神経ネットワークの維持にも重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。一方で活性化されたミクログリアは炎症性サイトカインなどを放出して脳内炎症を誘導する。近年の遺伝子解析技術の進歩により、様々なミクログリアサブタイプの存在が報告され、それぞれの疾患との関りが今後の研究課題となっている。

[0011] ミクログリアとアルツハイマー病理とのかかわりにおいては、アルツハイマー病患者脳を使用した免疫組織染色において、変性ミクログリアがタウ蓄積と相関するとの報告がなされていた（非特許文献6）。さらに、アルツハイマー病における機能不全ミクログリアのサブタイプを免疫組織学的手法（s

ingle cell histology) によって同定した報告もある（非特許文献7）。しかしながら、機能不全ミクログリアがどのように疾患を修飾しているのかは不明であった。また、機能不全ミクログリアであることの判別は一般的にはその形態によりなされているが、研究者によっては機能不全ミクログリア様のミクログリアを「変性ミクログリア」とか「老化ミクログリア」とも呼称しており（非特許文献8）、その意味するところは必ずしも定まっていない。

[0012] また、ミクログリアが活性化された際に発現が上昇するTSPO (translocator protein) に対するリガンドを使用したアルツハイマー病患者の脳の画像解析も行われており、TSPO-PET (Positron Emission Tomography) によって検出されたシグナルがアルツハイマー病患者で高いとの報告（非特許文献9）や、タウやアミロイド病理と相関するとの報告（非特許文献10）もある。しかしながら、これらTSPO-PETリガンドの活性化ミクログリアに対する特異性などに関して、研究は発展途上であり（非特許文献11）、共通見解が得られる状況に至っていない。

[0013] 近年、アルツハイマー病のGWAS (Genome Wide Association Study) 解析（非特許文献12）において疾患関連遺伝子の多くがミクログリアに発現していることが解明された。このため、ミクログリアを標的としたアルツハイマー病治療薬の研究開発が進められている。例えば、TREM2の機能が失われるLOF (Loss of Function) 遺伝子変異(R47H)を有するヒトはアルツハイマー病の発症リスクが高くなる（非特許文献13）。現在、ミクログリア標的の抗体医薬品候補としては、ミクログリアを活性化させることでA β やタウなどの毒性タンパク質のクリアランスを促進させることを期待して、ミクログリアを活性化させる作用を有する抗TREM2アゴニスト抗体（非特許文献14）及び抗CD33阻害抗体（非特許文献15）に対する臨床試験が行われている（NCT04592874、NCT03822208）。一方で、グリオシスの抑制という観点で活性化ミクログリアを抑制する抗Sema4D抗体（非特許文献16）も臨床試験が実施されている。

(NCT04381468)。

[0014] 近年、アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリアの s c R N A s e q (single-cell RNA sequencing) 解析によって、アルツハイマー病態に関連して出現するミクログリアサブタイプが存在することが明らかとなった。斯かるミクログリアサブタイプとしては、D A M (Disease Associated Microglia、非特許文献17)、A R M (Activated Response Microglia、非特許文献18)、及びM G n D (microglial neurodegenerative phenotype、非特許文献19)等が報告されている。しかしながら、これらD A M等の疾患関連ミクログリアを特異的に調節する方法が存在しないことから、これらの疾患関連ミクログリアがアルツハイマー病をどのように修飾しているか、つまりどのように作用しているかは、未だ明らかになっていない。さらに、明らかとなった疾患特異的ミクログリアのうち、どのサブタイプのミクログリアが病態を抑制し、どのサブタイプが病態を亢進させているかも不明である。また、m R N A発現レベルでは、細胞が変性蛋白質を蓄積しているかどうかの情報を直接得ることができないため、機能不全ミクログリアがどのサブタイプに分類されるのか、あるいはどのサブタイプ中に含まれるのかも不明であった。

[0015] 4. g p N M B

g p N M B (Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) (別名: O s t e o a c t i v i n、D C - H I L、非特許文献20)は、1回膜貫通型の糖タンパク質であり、ヒトでは12か所もの糖鎖付加部位を有する。通常は細胞内小器官(小胞体、ライソゾーム、ゴルジ体、メラノソーム)などに発現している(非特許文献21)。しかし、過剰発現すると細胞膜上にも発現することが報告されている(非特許文献22)。g p N M Bは、がん細胞においても発現が報告されており(非特許文献23)、K L D (kringle-like domain)が細胞増殖に重要であることや、細胞内I T I Mモチーフがシグナルを誘導することなどの報告もある(非特許文献24)。

[0016] さらに、g p N M Bは、ファミリー蛋白質のP M E L (Premelanosome Pro

tein) のCAF (Core Amyloid Fragment) 領域 (非特許文献25) と相同性を有する領域 (以下、PMEL-CAF様 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) ドメインと呼ぶ) やPKD (Polycystic Kidney Disease homology) ドメインを有する。PKDドメインは、3つのストランドからなる β シートと4つのストランドから成る β シートとが折り畳まれるように β サンドイッチ構造を形成しているドメインである。多発性嚢胞腎の原因遺伝子であるポリシスチン1 (polycystin-1) が有する特徴的な構造であることから、PKDドメインと命名された (非特許文献26)。

[0017] gpNMBはファゴソームやライソゾームの機能に重要であり (非特許文献27)、gpNMB欠損マウスにおいては、ライソゾームの機能が低下することが報告されている (非特許文献28)。またgpNMBを欠損したマウスにおいて、虹彩の異常や緑内障発症が報告されており (非特許文献29)、gpNMBを欠損したヒトは皮膚アミロイドーシスとなることが報告されている (非特許文献30)。

[0018] gpNMBはADAM10などの膜型プロテアーゼで切断されて可溶性gpNMBとして遊離することが知られており (非特許文献31)、可溶性gpNMBは神経保護 (非特許文献32) や抗炎症 (非特許文献21) 及び細胞増殖 (非特許文献33) に関与することが報告されている。さらに可溶性gpNMB (細胞外領域gpNMB) を過剰発現させたトランスジェニックマウスで神経機能が向上したことが報告され (非特許文献34)、レンチウイルスベクターを使用してgpNMBを発現させることでオートファジーを亢進させると、アルツハイマー病モデルマウス (APP/PS1) の認知機能が上昇したとの報告もある (非特許文献35)。

[0019] 一方で、マウスgpNMBの一部のアミノ酸配列を有するマウスgpNMB特異的ワクチンペプチドの投与によって、老化した血管内皮細胞や線維芽細胞が低減され、高脂肪食負荷モデルマウスにおけるインスリン抵抗性改善や動脈硬化改善、老化促進マウスにおける生存期間延長などが報告されている。また、その際に抗体依存性細胞傷害 (ADCC: antibody dependent ce

llular cytotoxicity) 活性が重要であると報告されており、老化細胞除去に有効な g p N M B 部分ペプチド配列が開示されている（特許文献 1、非特許文献 36）。また、同様に高脂肪食負荷モデルマウスにおいてマウス g p N M B に対するポリクローナル抗体を投与することで、肝臓から産生される可溶性 g p N M B を阻害することによって、肥満やインスリン抵抗性が改善されたとの報告がある（非特許文献 37）。

[0020] 抗 g p N M B 抗体としては、抗ヒト g p N M B 特異的ヒト抗体であるグレンバツムマブ（Glembatumumab）（特許文献 2）が知られている。グレンバツムマブと抗がん剤とのコンジュゲートであるグレンバツムマブ・ベドチン（Glembatumumab Vedotin）は、がん治療薬候補として第 2 相試験まで進んだが、開発中止となった。また、癌細胞の表面に発現する g p N M B に結合し、免疫毒素で癌を治療する別の抗 g p N M B 抗体も開示されている（特許文献 3）。更には、別の抗ヒト g p N M B 特異的抗体の取得に関する報告もあり、ヒト由来がん細胞に対する診断や治療への応用が述べられている（非特許文献 38）。また、活性化ラットミクログリア特異的な抗ラット g p N M B 特異的抗体も報告されている（非特許文献 39）。また、抗マウス D C - H I L 特異的抗体が細胞内へシグナルを入れるとの報告もある（非特許文献 40）。

[0021] アルツハイマー病（A D）における g p N M B 発現に関しては、免疫組織染色と R N A 発現解析及び脳脊髄液中濃度の報告がある。免疫組織染色に関しては、A D 患者脳において、g p N M B 発現ミクログリアの A p o E 陽性 A β プラークへの集積が報告された（非特許文献 41）。

[0022] R N A 発現に関しては、A p p N L - G - F マウスの s c R N A s e q 解析において、ミクログリアのサブタイプ分類を行い、A R M（Activated Response Microglia）が、組織修復遺伝子である g p N M B などを産生しているとの報告があり、T R E M 2 産生亢進、C D 3 3 産生低下が確認されている（非特許文献 18）。また、アルツハイマー病モデルマウス 5 X F A D において、M G n D において g p N M B の発現が上昇するとの報告もあり、神経

保護的に働く役割があるのではないかと記されている（非特許文献19）。一方で、アルツハイマー病モデルマウスの scRNAseq 解析において機能不全ミクログリアに gpNMB が発現しているとの報告もある（非特許文献42）。さらに、アルツハイマー病患者脳のサンプルを使用した snRNAseq (single-nucleus RNA sequencing) において、毒性タンパク質除去に働くと考えられている貪食能を有する活性化ミクログリアにおいて、Apoe4、TREM2、ITGAX、gpNMB、FLT1、SPP1などの発現が報告されている（非特許文献43）。1型ミクログリアとアルツハイマー病の関連性と、gpNMBの2面的機能の可能性についての報告もなされている（非特許文献44）。しかしながら、非特許文献18及び非特許文献43で示しているように、多くのミクログリアサブタイプが存在することが知られている。

[0023] 更に、gpNMBがオートファジー機能に関与し、ADモデルマウス（APP-PS1）のA β 沈着を軽減し、モリス水迷路試験により認知機能を改善することが報告されている（非特許文献44）。

[0024] 脳脊髄液中の可溶性 gpNMB濃度とアルツハイマー病との関係に関しては、ADで濃度が上昇しているとの報告（非特許文献19）がある一方で、関連性が無いとする報告（非特許文献45）もある。

[0025] 5. アルツハイマー病モデルマウス

現在、様々なアルツハイマー病モデルマウスが開発され、研究に使用されている（非特許文献46）。代表的なモデルマウスの一つに5XFADマウス（非特許文献47）がある。これは、アミロイド β の中でも最も毒性が強いとされるA β オリゴマーを産生し、神経細胞内にもA β オリゴマーを蓄積するモデルマウスである。また、APP^{osk}マウス（非特許文献48）は、5XFADモデルマウスと同様に神経細胞内にA β オリゴマーを蓄積するモデルマウスであり、これまでリファンピシンの経鼻投与による病理の改善、シナプス数の回復、及び認知機能の改善が報告されている（非特許文献49）。しかしながら、細胞内に蓄積したA β オリゴマー又はA β を貪食若し

くは蓄積した細胞を、抗A β 抗体などの抗体によってクリアランスした報告は無い。さらに、神経機能や神経伝達の指標となる神経細胞のシナプス数の回復を示した抗体の報告も無かった。

[0026] Tg2576は、APP (Amyloid前駆体蛋白質、アイソフォーム695) 遺伝子のスウェーデン変異 (KM670/671NL) 体遺伝子が過剰発現するTgマウスであり、9か月齢程度でアミロイドプラーク (アルツハイマー病患者脳における老人斑) を呈することが報告されているADモデルマウスであり (非特許文献50)、アミロイド病理の研究に汎用されている。

[0027] Tau264はヒトタウを発現するTgマウスであり、単独ではTau病理を呈さないが、APP Δ skマウスとの掛け合わせにより、リン酸化タウの蓄積が誘導されることが報告されており (非特許文献51)、変異のない野生型Tauのリン酸化と蓄積を呈する点でヒトのアルツハイマー病に近い病理を呈するモデルマウスと考えられる。

[0028] 6. 神経機能評価

神経機能回復の評価として、*in vivo*では、一般的に空間参照機能や記憶などを評価するモリス水迷路試験やY迷路、新規物質探索などの行動試験が行われる。

[0029] また、*in vitro*では、免疫組織染色による評価として、神経細胞の指標となるNeuN染色による神経細胞数の解析、シナプス数の指標となるシナプトフィジン染色によるシナプス数の解析が一般的に行われる。

[0030] 多くのアルツハイマー病モデルマウスでは、神経細胞死にまで至らない状態で評価を行うので、シナプトフィジン染色によるシナプス数の解析による神経機能の評価を行う。

[0031] *In vitro*におけるシナプトフィジン量と*in vivo*神経機能は相関関係にあることが多くの論文で報告されており (非特許文献53、非特許文献54、非特許文献55)、シナプトフィジン染色などによるシナプトフィジン蛋白質の定量化により、神経機能回復を評価することが可能であ

る。

先行技術文献

特許文献

[0032] 特許文献1：国際公開第2021/020047号

特許文献2：特許第6334496号公報

特許文献3：国際公開第2007/053718号

非特許文献

[0033] 非特許文献1：Avgerinos et al., Ageing Res. Rev., (2021), 68:101339

非特許文献2：Tolar et al., Int. J. Mol. Sci. (2021), 22[12]:6355

非特許文献3：Jeremic et al., Ageing Res. Rev., (2021), 72:101496

非特許文献4：Ji et al., Drugs, (2021), 81[10]:1135-1152

非特許文献5：Pardridge et al., Pharmaceuticals (2022), 15[3], Internet <<https://doi.org/10.3390/ph15010003>>

非特許文献6：Streit et al., Acta Neuropathol., (2009), 118[4]:475-85

非特許文献7：Swanson et al., Acta Neuropathol. Commun., (2020), 8:170

非特許文献8：Shahidehpour et al., Neurobiol. Aging., (2021), 99:19-27

非特許文献9：Malpetti et al., Brain, (2020), 143:1588-1602

非特許文献10：Dani et al., Brain, (2018), 141[9]:2740-2754

非特許文献11：Gouilly et al., Eur. J. Neurosci., (2022), doi: 10.1111/ejn.15613

非特許文献12：Jansen et al., Nat. Genet., (2019), 51[3]:404-413

非特許文献13：Wang et al., Cell, (2015), 160[6]:1061-1071

非特許文献14：Wang et al., J. Exp. Med., (2020), .217[9]:e20200785

非特許文献15：Griciuc et al., Curr. Opin. Neurol., (2021), 34[2]:228-236

非特許文献16：Mao et al., Int. J. Mol. Sci., (2021), 22:9465

非特許文献17：Keren-Shaul et al., Cell, (2017), 169:1276-1290

非特許文献18：Frigerio et al., Cell Rep., (2019), .27[4]:1293-1306

- 非特許文献19 : Huettnerrauch et al., *Acta Neuropathol. Commun.*, (2018), 6:108
- 非特許文献20 : Shikano et al., *J. Biol. Chem.*, (2001), 276[11]:8125-8134
- 非特許文献21 : Ripoll et al., *J. Immunol.*, (2007), 178:6557-6566
- 非特許文献22 : Tse et al., *Clin. Cancer Res.*, (2006), 12[4]:1373-1382
- 非特許文献23 : Maric et al., *OncoTargets Ther.*, (2013), 6:839-852
- 非特許文献24 : Xie et al., *Cancer Sci.*, (2019), 110[7]:2237-2246
- 非特許文献25 : Hee et al., *Scientific Reports*, (2017), 7:44064
- 非特許文献26 : Bycroft et al., *EMBO J.*, (1999), 18[2]:297-305
- 非特許文献27 : Li et al., *FASEB J.*, (2010), 24[12]:4767-4781
- 非特許文献28 : Robinet et al., *Scientific Reports*, (2021), 11:10249
- 非特許文献29 : Anderson et al., *Nat. Genet.*, (2002), 30:81-85
- 非特許文献30 : Yang et al., *Am. J. Hum. Genet.*, (2018), 102[2]:219-232
- 非特許文献31 : Rose et al., *PLoS One*, (2010), 5[8]:e12093
- 非特許文献32 : Nakano et al., *Neuroscience*, (2014), 277:123-131
- 非特許文献33 : Wang et al., *Cancer Sci.*, (2021), 112:4187-4197
- 非特許文献34 : Murata et al., *J. Neurochem.*, (2015), 132:583-594
- 非特許文献35 : Zhu et al., *Neurosci. Lett.*, (2022), 767:136300
- 非特許文献36 : Suda et al., *Nat. Aging*, (2021), 1:1117-1126
- 非特許文献37 : Gong et al., *Nat. Metab.*, (2019), 1[5]:570-583
- 非特許文献38 : FBRI LLC, "ALZFORUM: NETWORKING FOR A CURE", "RESEARCH MODELS", [online], (1996), [Searched in 2022], Internet <<https://www.alzforum.org/research-models/alzheimers-disease>>
- 非特許文献39 : Zhang et al., *Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother.*, (2013), 32[4]:265-269
- 非特許文献40 : Kawahara et al., *Glia*, (2016), 64[11]:1938-1961
- 非特許文献41 : Chung et al., *J. Immunol.*, (2019), 183[5]:5190-5198

- 非特許文献42 : Satoh et al., *Intractable Rare Dis. Res.*, (2019), 8[2]: 120-128
- 非特許文献43 : Krasemann et al., *Immunity*, (2017), 47:566-581
- 非特許文献44 : Gerrits et al., *Acta Neuropathol.*, (2021), 141:681-696
- 非特許文献45 : Zhu et al., *Neuroscience Letters*, (2022), 767:136300
- 非特許文献46 : 川原, 月刊「細胞」, (2022), 54[2]:110-114
- 非特許文献47 : Aichholzer et al., *Alzheimers Res. Ther.*, (2021), 13:94
- 非特許文献48 : Oakley et al., *J. Neurosci.*, (2006), 26[40]:10129-10140
- 非特許文献49 : Umeda et al., *J. Neurosci. Res.*, (2011), 89:1031-1042
- 非特許文献50 : Umeda et al., *Front. Neurosci.*, (2021), 15:763476
- 非特許文献51 : Hsiao et al., *Science*, (1996), 274[5284]:99-102
- 非特許文献52 : Umeda et al., *Acta Neuropathol.*, (2014), 127:685-698
- 非特許文献53 : Shi et al., *Front. Pharmacol.*, (2021), 12:794458
- 非特許文献54 : Umeda et al., *Front. Neurosci.*, (2021), 15:763476
- 非特許文献55 : Hafez et al., *Neuroscience*, (2012), 223:465-472
- 非特許文献56 : EMBL-EBI, "AlphaFold Protein Structure Database", "Transmembrane glycoprotein NMB", [online], (2021), [Seached in 2022], Internet <<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q99P91>>
- 非特許文献57 : Woollacott et al., *J. Neuroinflammation*, (2020), 17:234
- 非特許文献58 : Kushwaha et al., *Ann. Neurosci.*, (2018), 25:223-233
- 非特許文献59 : Swanson et al., *Acta Neuropathol. Commun.*, (2020), 8:170
- 非特許文献60 : Quek et al., *J. Neuroinflammation*, (2022), 19:58
- 非特許文献61 : Boi et al., *Int. J. Mol. Sci.*, (2020), 21[22]:8535
- 非特許文献62 : Ishijima et al., *Science Progress*, (2021), 104[4]:1-21
- 非特許文献63 : Cai et al., *Bioengineered*, (2021), 12[2]:11390-11398
- 非特許文献64 : Paasila et al., *Brain Pathology*, (2019), 29:726-740
- 非特許文献65 : Hajj et al., *J. Neuroinflammation*, (2019), 16:87

非特許文献66 : Stratoulis et al., EMBO J., (2019), 38:e101997

非特許文献67 : Anderson et al., Pigment Cell Melanoma Res. (2013), 26[4]:470-486

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0034] 神経変性疾患の症状改善薬はあるが治療薬は無い。一方で、神経変性疾患において、特異的に出現する疾患関与ミクログリアの存在が *scRNAseq* などによって明らかにされてきたが、どれが病態を進行させているミクログリアなのか不明であった。また、病態を進行させている機能異常ミクログリアを特定して特異的に除去することが神経細胞内の毒性蛋白質の除去や神経機能回復などの治療効果につながるかどうか不明であった。
- [0035] そうしたなか、背景技術として記載したように、機能異常ミクログリアで発現する遺伝子のうちオートファゴソームやライソソームの機能に関与する遺伝子の一つとして *gpNMB* が挙げられるものの、*gpNMB* 高発現ミクログリアが病態を進行させるのか保護的に働くのか、病態に関与するか否かすら不明であった。
- [0036] また、上述のようにアルツハイマー病モデルマウスにおいても疾患関与ミクログリアの存在がいくつか報告されていたが、疾患関与ミクログリアを特異的に調節する方法は存在しなかった為、疾患関与ミクログリアがどのように疾患を修飾しているのかが不明であった。
- [0037] 更に、上述のように疾患関与ミクログリアで発現する *gpNMB* は神経保護的に作用するとの報告や機能異常ミクログリアで発現するなどの報告がなされていたが、これまで疾患モデル動物に投与して薬効を評価し得る、生体内の生理的条件下で高い親和性で結合し得る抗 *gpNMB* モノクローナル抗体の報告例は無かった。ましてや、脳内で作用し得る高親和性の抗 *gpNMB* モノクローナル抗体をアルツハイマー病モデルマウスへ投与し、効果を解析した報告は無かった。
- [0038] *gpNMB* は、糖鎖に富む糖タンパク質であり、ヒトでは12か所の糖鎖

付加部位が存在する。そのため、細胞に発現する g p NMB を認識しうるモノクローナル抗体の創生は容易では無く、前述のように、グレンバツムマブと抗がん剤とのコンジュゲートであるグレンバツムマブ・ベドチンについて、g p NMB 高発現のがん種（メラノーマや乳癌など）に関する臨床試験が実施されたのみである。グレンバツムマブはヒト g p NMB 特異的な抗体であるため、疾患モデルマウスや疾患モデルラットにおける内因性の g p NMB への効果を評価することはできなかった。

[0039] 一方で、抗マウス g p NMB ポリクローナル抗体による肝臓発現可溶性 g p NMB の阻害による高脂肪食負荷モデルマウスの肥満やインスリン抵抗性改善（非特許文献 38）やマウス g p NMB 特異的ワクチンペプチドによる老化細胞除去による高脂肪食負荷モデルマウスの動脈硬化・インスリン抵抗性改善及び老化促進モデルマウスの生存期間延長が報告されていた（特許文献 35、非特許文献 36）。

[0040] 一方で、アルツハイマー病の治療薬を創生することを目的としたマウス・ヒト交差反応性を有する抗 g p NMB 抗体の創製は、g p NMB が非常に多くの糖鎖を付加していることとマウス・ヒト相溶性が 70% 程度と相溶性も低く、複雑な立体構造を有している（非特許文献 56）ことから、生体内の立体構造を認識する抗体の取得は非常に難易度が高く、上述のようにこれまで報告が無い。さらに、糖鎖の修飾は発現する細胞や組織によって異なることから、ミクログリアで発現している g p NMB に対して特異的に作用する抗体取得は非常に困難であることが想定され、ましてや、細胞膜上に発現している g p NMB に結合し、マウス・ヒト交差反応性を有する抗 g p NMB 抗体の創製は、極めて困難であると考えられていた。

[0041] 本発明は上記課題に鑑みてなされたもので、機能異常ミクログリアを特異的に調節する手段を提供すると共に、斯かる手段を用いた新たな作用機序に基づく医薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0042] 本発明者等は、アルツハイマー病モデルマウスやパーキンソン病モデルマ

ウスにおいて、 $A\beta$ 、タウ、又は α シヌクレインを細胞内に蓄積、あるいはこれらを貪食したミクログリアが存在することを見出した。

[0043] また、ラミファイド構造に基づいて変性（機能異常）のレベルをスコア化する方法が報告されていたところ（非特許文献57）、これらのミクログリアは、形態においてラミファイド構造が低減しており、変性したものと評価していた。このほか、老化細胞に観察されるLipofuscinの蓄積も観察されていた。これらのことから、これらのミクログリアは凝集蛋白質を分解できない機能異常ミクログリアあるいは凝集蛋白質を異常に貪食する機能亢進ミクログリアであると考えられた。これら凝集蛋白質を蓄積あるいは貪食した機能異常ミクログリアは、神経保護的作用を失い、神経変性病態を導くとの考えも提示されている（非特許文献58、非特許文献59）。

[0044] さらに、本発明者らは、こうした機能異常ミクログリアのほとんどが、 $g p N M B$ 陽性であること、すなわち抗 $g p N M B$ 抗体と抗 $I b a 1$ 抗体による免疫組織染色で二重染色される細胞であることを発見した。一例として、 $A P P o s k$ マウスの脳内の免疫組織学的解析において、細胞内に $A\beta$ を蓄積した $g p N M B$ 陽性細胞が、抗 $g p N M B$ 抗体と抗 $I b a 1$ 抗体陽性の細胞すなわち $g p N M B$ 高発現ミクログリアであることを発見した。なお、本明細書において「機能異常ミクログリア」とは、抗 $g p N M B$ 抗体及び抗 $I b a 1$ 抗体による免疫組織染色で二重染色される細胞を意味する。

[0045] ここで、「機能異常ミクログリア」が意味するところについては、前述のように研究者間で必ずしも一致はないが、本明細書における「機能異常ミクログリア」とは、次に挙げる特徴のうちの少なくとも一つを有するミクログリアをいう。

- 1) その貪食機能及び／又は毒性蛋白質分解機能が低下あるいは異常に亢進している。
- 2) （例えば脳内炎症などの）病態を進行させる炎症性サイトカインを放出している。
- 3) 正常ミクログリアと比較してラミファイド構造が減少している。

[0046] このうち1)については、貪食の対象となる例えばA β 、タウ、 α シヌクレイン、Lipofuscin、L-Ferritin、TDP43、SOD、ポリグルタミン酸蛋白質などの疾患によって異なるさまざまな凝集蛋白質が知られており、その蓄積あるいは貪食がミクログリア内に観察されることから確認できる（非特許文献60、非特許文献61）。具体的には、ミクログリアのマーカーであるIba1による染色と同時に、凝集蛋白質に対する抗体（例えば抗A β 抗体や抗タウ抗体など）での検出、あるいは自家蛍光（Lipofuscin）の検出により同定可能である。また、2)については当該サイトカインの検出（非特許文献62、非特許文献63）により確認でき、3)については免疫組織染色（非特許文献64）や電子顕微鏡（Electron Microscopy）（非特許文献65）による形態観察により確認できる（非特許文献66）。

[0047] 一方、本明細書における「正常ミクログリア」とは、前記した機能異常ミクログリアの特徴がいずれもなく、生体内の恒常性維持に働いているミクログリアをいう。

[0048] 本発明者らは、上記の状況に鑑みて鋭意検討を重ねた結果、gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所の特異的に結合する抗gpNMB抗体の取得に成功し、斯かる抗体が、機能異常ミクログリアの数の減少、アミロイド β オリゴマーの除去、シナプス数の増加、及び／又は、認知機能の回復などの予想外の活性を有することを通して、アルツハイマー病の治療又は予防等の各種用途に利用できることを見出した。更には当該抗体のように、機能異常ミクログリアの数を減少させる任意の手段を用いることにより、アミロイド β オリゴマーの除去、シナプス数の増加、及び／又は、認知機能の回復などの効果を得ることが可能となり、各種の神経変性疾患の治療又は予防という予想外の効果が達成される可能性も見出し、本発明を完成させた。

[0049] 即ち、本発明は以下に関する。

[項1] ヒトgpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B

) の P M E L - C A F 様 (P M E L Core Amyloid Fragment-like) ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所の特異的に結合する、抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 2] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の D 2 8 7 および／または H 3 0 1 のアミノ酸残基を含む領域に特異的に結合する、項 1 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 3] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の R 2 1 4 および／または R 2 1 5 のアミノ酸残基を含む領域に特異的に結合する、項 1 又は 2 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 4] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の K 2 5 7 及び／又は D 2 5 8 のアミノ酸残基を含む領域、H 2 6 8 及び／又は D 2 6 9 のアミノ酸残基を含む領域、K 2 8 2 のアミノ酸残基を含む領域、K 3 1 6 のアミノ酸残基を含む領域、並びに、H 2 1 6 および／または R 2 1 8 のアミノ酸残基を含む領域のうち、1 又は 2 以上の領域にも特異的に結合する、項 2 又は 3 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 5] 前記抗 g p N M B 抗体が、マウス g p N M B の P M E L - C A F 様 ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所にも特異的に結合する、項 1 ～ 4 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 6] 機能異常ミクログリアの数を減少させる活性、アミロイド β オリゴマーを除去する活性、シナプス数を増加させる活性、及び、認知機能を回復させる活性から選択される 1 又は 2 以上の活性を有する、項 1 ～ 5 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 7] モノクローナル抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体である、項 1 ～ 6 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項8] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

(1) CDR-H1として、配列番号1に記載のアミノ酸配列、または、配列番号1に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号1に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、CDR-H2として、配列番号3に記載のアミノ酸配列、または、配列番号3に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号3に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号5に記載のアミノ酸配列、または、配列番号5に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号5に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、75.0%以上、83.3%以上、もしくは91.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(2) CDR-H1として、配列番号17に記載のアミノ酸配列、または、配列番号17に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号17に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号19に記載のアミノ酸配列、または、配列番号19に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号19に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もし

くは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号21に記載のアミノ酸配列、または、配列番号21に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号21に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(3) CDR-H1として、配列番号33に記載のアミノ酸配列、または、配列番号33に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号33に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号35に記載のアミノ酸配列、または、配列番号35に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号35に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号37に記載のアミノ酸配列、または、配列番号37に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号37に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(4) CDR-H1として、配列番号49に記載のアミノ酸配列、または、配列番号49に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号49に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号51に記載のアミノ酸配列、または、配列番号51に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号51に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号53に記載のアミノ酸配列、または、配列番号53に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号53に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、68.7%以上、75.0%以上、81.2%以上、87.5%以上、もしくは93.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(5) CDR-H1として、配列番号65に記載のアミノ酸配列、または、配列番号65に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号65に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号67に記載のアミノ酸配列、または、配列番号67に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配

列番号 67 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、75.0%以上、もしくは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、もしくは 5 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列と 64.2%以上、71.4%以上、78.5%以上、85.7%以上、もしくは 92.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) CDR-H1として、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列と 71.4%以上もしくは 85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 85 に記載のアミノ酸配列と 64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは 90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) CDR-H1として、配列番号 97 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 97 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3

か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 97 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、75.0%以上、もしくは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 99 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 99 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 99 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、75.0%以上、もしくは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 101 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 101 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 101 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上もしくは 80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) CDR-H1として、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列と 71.4%以上もしくは 85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か

所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号117に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（9）CDR-H1として、配列番号129に記載のアミノ酸配列、または、配列番号129に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号129に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号131に記載のアミノ酸配列、または、配列番号131に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号131に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号133に記載のアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（10）CDR-H1として、配列番号145に記載のアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有する

アミノ酸配列、

C D R－H 2として、配列番号 1 4 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 4 7 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 4 7 に記載のアミノ酸配列と 6 2. 5 %以上、7 5. 0 %以上、もしくは 8 7. 5 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

C D R－H 3として、配列番号 1 4 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 4 9 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 4 9 に記載のアミノ酸配列と 6 0. 0 %以上、6 6. 6 %以上、7 3. 3 %以上、8 0. 0 %以上、8 6. 6 %以上、もしくは 9 3. 3 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

（1 1）C D R－H 1として、配列番号 1 6 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 1 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 1 に記載のアミノ酸配列と 6 0. 0 %以上、7 0. 0 %以上、8 0. 0 %以上、もしくは 9 0. 0 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

C D R－H 2として、配列番号 1 6 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 3 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 3 に記載のアミノ酸配列と 7 1. 4 %以上もしくは 8 5. 7 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

C D R－H 3として、配列番号 1 6 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 5 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入さ

れたアミノ酸配列、または、配列番号165に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(12) CDR-H1として、配列番号287に記載のアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号289に記載のアミノ酸配列、または、配列番号289に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号289に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号291に記載のアミノ酸配列、または、配列番号291に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号291に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(13) CDR-H1として、配列番号17に記載のアミノ酸配列のうち、第32位のアスパラギン及び第33位のトリプトファン以外のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号19に記載のアミノ酸配列のうち、第55位のアスパラギン酸、第57位のフェニルアラニン、及び第58位のスレオニン以外のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、もしくは5か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号21に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第98位のアルギニン、第100位のグリシン、及び第109位のグリシン以外のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、6か所、7か所、8か所、9か所、10か所、11か所、もしくは12か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項9] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

- (1) 配列番号13に記載のアミノ酸配列、または、配列番号13に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (2) 配列番号29に記載のアミノ酸配列、または、配列番号29に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (3) 配列番号45に記載のアミノ酸配列、または、配列番号45に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (4) 配列番号61に記載のアミノ酸配列、または、配列番号61に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (5) 配列番号77に記載のアミノ酸配列、または、配列番号77に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (6) 配列番号93に記載のアミノ酸配列、または、配列番号93に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (7) 配列番号109に記載のアミノ酸配列、または、配列番号109に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (8) 配列番号125に記載のアミノ酸配列、または、配列番号125に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (9) 配列番号141に記載のアミノ酸配列、または、配列番号141に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、
- (10) 配列番号157に記載のアミノ酸配列、または、配列番号157に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは

、

(11) 配列番号173に記載のアミノ酸配列、または、配列番号173に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは

、

(12) 配列番号299に記載のアミノ酸配列、または、配列番号299に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列

を有する、項1～7の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項10] 前記重鎖可変領域が、フレームワーク配列として、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスのフレームワーク配列を含む、項8または9に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項11] 更に重鎖定常領域を含み、前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスの重鎖定常領域のアミノ酸配列を有する、項8～10の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項12] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

(1) CDR-L1として、配列番号7に記載のアミノ酸配列、または、配列番号7に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号7に記載のアミノ酸配列と66.6%以上もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号9に記載のアミノ酸配列、または、配列番号9に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号9に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号11に記載のアミノ酸配列、または、配列番号11に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所の

アミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 11 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（2）CDR-L1として、配列番号 23 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 23 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 23 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上もしくは 80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号 27 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 27 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 27 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（3）CDR-L1として、配列番号 39 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 39 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 39 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上もしくは 80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 41 に記載のアミノ

酸配列と 66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号43に記載のアミノ酸配列、または、配列番号43に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号43に記載のアミノ酸配列と66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(4) CDR-L1として、配列番号55に記載のアミノ酸配列、または、配列番号55に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号55に記載のアミノ酸配列と66. 6%以上もしくは83. 3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号57に記載のアミノ酸配列、または、配列番号57に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号57に記載のアミノ酸配列と66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号59に記載のアミノ酸配列、または、配列番号59に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号59に記載のアミノ酸配列と66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(5) CDR-L1として、配列番号71に記載のアミノ酸配列、または、配列番号71に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号71に記載のアミノ酸配列と60. 0%以上もしくは80. 0%以上の相

同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号73に記載のアミノ酸配列、または、配列番号73に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号73に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号75に記載のアミノ酸配列、または、配列番号75に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号75に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) CDR-L1として、配列番号87に記載のアミノ酸配列、または、配列番号87に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号87に記載のアミノ酸配列と66.6%以上もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号89に記載のアミノ酸配列、または、配列番号89に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号89に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号91に記載のアミノ酸配列、または、配列番号91に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号91に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) CDR-L1として、配列番号103に記載のアミノ酸配列、または、配列番号103に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号103に記載のアミノ酸配列と66.6%以上もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号105に記載のアミノ酸配列、または、配列番号105に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号105に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号107に記載のアミノ酸配列、または、配列番号107に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号107に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) CDR-L1として、配列番号119に記載のアミノ酸配列、または、配列番号119に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号119に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号121に記載のアミノ酸配列、または、配列番号121に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号121に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号123に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上、7 7. 7 %以上、もしくは 8 8. 8 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（9）CDR-L 1 として、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列と 6 4. 2 %以上、7 1. 4 %以上、8 1. 8 %以上、もしくは 9 0. 9 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L 2 として、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L 3 として、配列番号 1 3 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 9 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 9 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上、7 7. 7 %以上、もしくは 8 8. 8 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（10）CDR-L 1 として、配列番号 1 5 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 5 1 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 5 1 に記載のアミノ酸配列と 6 0. 0 %以上、7 0. 0 %以上、8 0. 0 %以上、もしくは 9 0. 0 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号153に記載のアミノ酸配列、または、配列番号153に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号153に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号155に記載のアミノ酸配列、または、配列番号155に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号155に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(11) CDR-L1として、配列番号167に記載のアミノ酸配列、または、配列番号167に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号167に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号169に記載のアミノ酸配列、または、配列番号169に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号169に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号171に記載のアミノ酸配列、または、配列番号171に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号171に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(12) CDR-L1として、配列番号293に記載のアミノ酸配列、または、配列番号293に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号293に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号295に記載のアミノ酸配列、または、配列番号295に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号295に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号297に記載のアミノ酸配列、または、配列番号297に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号297に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(13) CDR-L1として、配列番号23に記載のアミノ酸配列のうち、第29位のイソロイシン及び第31位のチロシン以外のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号25に記載のアミノ酸配列のうち、第50位のスレオニン以外のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号27に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第88位のヒスチジン、第89位のグルタミン、第90位のトリプトファン、第92位のセリン、及び第93位のチロシン以外のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、も

しくは挿入されたアミノ酸配列

を有する、項1～11のいずれか一項に記載の抗g p N M B抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項13] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

(1) 配列番号15に記載のアミノ酸配列、または、配列番号15に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(2) 配列番号31に記載のアミノ酸配列、または、配列番号31に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(3) 配列番号47に記載のアミノ酸配列、または、配列番号47に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(4) 配列番号63に記載のアミノ酸配列、または、配列番号63に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(5) 配列番号79に記載のアミノ酸配列、または、配列番号79に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) 配列番号95に記載のアミノ酸配列、または、配列番号95に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) 配列番号111に記載のアミノ酸配列、または、配列番号111に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) 配列番号127に記載のアミノ酸配列、または、配列番号127に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(9) 配列番号143に記載のアミノ酸配列、または、配列番号143に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(10) 配列番号159に記載のアミノ酸配列、または、配列番号159に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

、

(11) 配列番号175に記載のアミノ酸配列、または、配列番号175に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

、

(12) 配列番号301に記載のアミノ酸配列、または、配列番号301に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列を有する、項1～11のいずれか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項14] 前記軽鎖可変領域が、フレームワーク配列として、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスのフレームワーク配列を含む、項12または13に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項15] 更に軽鎖定常領域を含み、前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスの軽鎖定常領域のアミノ酸配列を有する、項12～14の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項16] Fab、scFv、Diabody、Nanobody、VHH、二重特異性抗体、もしくは多重特異性抗体、またはそれらの誘導体である、項1～15の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項17] gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所への結合に対して、項1～16の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体と競合結合する、抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項18] 項1～17の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体をコードするポリヌクレオチド配列からなる核酸分子。

[項19] 項18に記載の核酸分子を少なくとも一つ含むクローニングベクターまたは発現ベクター。

[項20] 項19に記載のベクターが導入された組換え体細胞。

[項21] 項1～17の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を製造するための方法であって、項20に記載の組換え体細胞を培養することを含む製造方法。

〔項 2 2〕 項 1 ～ 1 7 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を製造するための方法であって、配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の D 2 8 7 および／または H 3 0 1 のアミノ酸残基を含む領域、および／または、R 2 1 4 および／または R 2 1 5 のアミノ酸残基を含む領域と同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを動物に投与し、当該動物の体内で産生された抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を採取することを含む製造方法。

〔項 2 3〕 項 1 ～ 1 7 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体の産生を促す活性を有するワクチンであって、配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の D 2 8 7 および／または H 3 0 1 のアミノ酸残基を含む領域、および／または、R 2 1 4 および／または R 2 1 5 のアミノ酸残基を含む領域と同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むワクチン。

〔項 2 4〕 項 1 ～ 1 7 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体、項 1 8 に記載の核酸分子、項 1 9 に記載のベクター、および項 2 0 に記載の組換え体細胞からなる群より選択される 1 または 2 以上を有効成分として含む、医薬組成物。

〔項 2 5〕 対象の機能異常ミクログリアの数を低減するための、及び／又は、対象のアミロイドβオリゴマーを除去するための、及び／又は、対象のシナプス数を増加させるための、及び／又は、対象の神経変性疾患を治療又は予防するための、項 2 4 に記載の医薬組成物。

〔項 2 6〕 機能異常ミクログリアの数を減少させる活性を有する薬剤を有効成分として含む、対象のアミロイドβオリゴマーを除去するための、及び／又は、対象のシナプス数を増加させるための、及び／又は、対象の神経変性疾患を治療又は予防するための医薬組成物。

〔項 2 7〕 神経変性疾患がアルツハイマー病である、項 2 5 又は 2 6 に記載の医薬組成物。

〔項 2 8〕 第 2 の活性成分を更に含む、項 2 7 に記載の医薬組成物。

[項29] 第2の活性成分が、抗T a u抗体、抗アミロイド β 抗体、抗CD33抗体、抗セマフォリン4D抗体、抗TNF α 抗体、抗ソルチリン抗体、抗ガラクトース特異的レクチン（ガレクチン）3抗体、および抗TREM2（Triggering receptor expressed on myeloid cells 2）抗体から選択される1種または2種以上である、項28に記載の医薬組成物。

[項30] 第2の活性成分が、T a u、アミロイド β 、CD33、セマフォリン4D、TNF α 、ソルチリン、ガラクトース特異的レクチン（ガレクチン）3、およびTREM2（Triggering receptor expressed on myeloid cells 2）から選択される1種または2種以上のタンパク質の全長もしくは部分長のポリペプチドまたはそれをコードする核酸を含むワクチンである、項28に記載の医薬組成物。

[0050] なお、本発明における「医薬」の語は、文脈上の矛盾がない限り、「治療剤」及び「予防剤」の両概念を包含するものと解釈される。

発明の効果

[0051] 本発明の抗g p NMB抗体は、g p NMBのP M E L－C A F様ドメインからP K Dドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に特異的に結合することにより、対象の機能異常ミクログリアの数の減少、アミロイド β オリゴマーの除去、シナプス数の増加、及び／又は、認知機能の改善という、極めて予想外の活性を発揮する。更には各種の神経変性疾患の治療又は予防のための新たな作用機序に基づく医薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0052] [図1]図1は、ヒトg p NMB（アイソタイプa）及びマウスg p NMBのアミノ酸配列のアラインメントを示す図である。図中、P K Dドメインの例として、アミノ酸残基256～319位の領域を点線で囲んで示す。P M E L－C A F様ドメインの例として、アミノ酸172～246位の領域を実線で囲んで示す。

[図2]図2は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗g p NMB抗体（G P N O 5－1、及びG P N O 6－1）の投与によるg p NMB陽性ミクログ

リアの低減効果を示す免疫染色写真である。(A) コントロール、(B) GPN05-1 投与群、(C) GPN06-1 投与群。L : 左脳、R : 右脳、DG : Dentate Gyrus (歯状回)、CA : cornu ammonis sectors、CA3 : 海馬CA3領域、CA23 : 海馬CA2-CA3領域、Ent : Entorhinal Cortex (嗅内皮質)、PptA : 大脳皮質体性感覚野。

[図3] 図3は、図2の免疫染色写真の統計学的解析結果を示すグラフである。

[図4] 図4は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体(GPN05-1, GPN06-1)の投与によるA β オリゴマーの除去効果を示す免疫染色写真である。(A) コントロール、(B) GPN05-1 投与群、(C) GPN06-1 投与群。

[図5] 図5は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体(GPN05-1, GPN06-1)の投与によるシナプスの回復効果を示す染色写真である。(A) コントロール1 (Non-Tgマウス)、(B) コントロール2 (APP^{osk}マウス)、(C) GPN05-1 投与群、(D) GPN06-1 投与群。

[図6] 図6は、アルツハイマー病モデルマウスに対する抗体投与後の脳切片の免疫染色写真である。(A) コントロール抗体11E10、(B) GPN09-1 投与群、(C) GPN11-10 投与群、(D) GPN15-2 投与群、(E) GPN15-3 投与群、(F) GPN18-2 投与群。

[図7] 図7は、図6の免疫染色写真の統計学的解析結果を示すグラフである。

[図8] 図8は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体(GPN18-2)の投与によるシナプスの回復効果を示す染色写真である。(A) コントロール (Non-Tgマウス)、(B) GPN18-2 投与群。

[図9] 図9は、アルツハイマー病モデルマウスに対する抗体投与後の脳切片の免疫染色写真である。(A) コントロール抗体、(B) GPN18-2 投与群、(C) GPN06-1 投与群、(D) GPN18-5 投与群、(E) 1-5E 投与群。

[図10]図10は、図9の免疫染色写真の統計学的解析結果を示すグラフである。

[図11]図11は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗g p NMB抗体（GPN06-1、GPN18-2）の投与によるモリス水迷路試験（獲得（Acquisition）試験）の結果を示すグラフである。

[図12]図12は、アルツハイマー病モデルマウスにおける抗g p NMB抗体（GPN06-1、GPN18-2）の投与によるモリス水迷路試験（プローブ（Probe）試験）の結果を示すグラフである。

[図13]図13は、ヒト化変異配列VH1～VH5のマウスVH0に対するアラインメントを示す図である。

[図14]図14は、ヒト化変異配列VL1～VL5のマウスVL0に対するアラインメントを示す図である。

発明を実施するための形態

[0053] 以下、本発明を具体的な実施形態に基づき説明するが、本発明はこれらの実施形態に何ら限定されない。なお、本明細書において引用する特許公報、特許出願公開公報、及び非特許公報を含む全ての文献は、あらゆる目的において、その全体が援用により本明細書に組み込まれる。

[0054] 「抗g p NMB抗体」

本発明の一態様は、g p NMBのPMEL-CAF様（PMEL Core Amyloid Fragment-like）ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所の特異的に結合する、抗g p NMB抗体（以下適宜「本発明の抗g p NMB抗体」又は「本発明の抗体」と略称する場合がある。）に関する。g p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所とは、例えば、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトg p NMBの172から319のアミノ酸残基にわたる領域の少なくとも1箇所という意味である。

[0055] ・抗体：

本発明において「抗体」とは、ジスルフィド結合により相互結合された少

なくとも2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖を含む糖タンパク質である。重鎖は、重鎖可変領域(VHと略される)及び重鎖定常領域を含み、重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む。軽鎖は、軽鎖可変領域(VLと略される)及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLを含む。軽鎖の定常領域にはλ鎖及びκ鎖と呼ばれる2種類が存在する。重鎖の定常領域にはγ鎖、μ鎖、α鎖、δ鎖及びε鎖が存在し、その重鎖の違いによって、それぞれIgG、IgM、IgA、IgD及びIgEという抗体のアイソタイプが存在する。VH及びVL領域は、更にフレームワーク領域(FR)と称される、より保存されている4つの領域(FR-1、FR-2、FR-3、FR-4)と、相補性決定領域(CDR)と称される可変性の3つの領域(CDR-1、CDR-2、CDR-3)に細分される。VHは、アミノ末端からカルボキシ末端へ、FR-1、CDR-1(CDR-H1)、FR-2、CDR-2(CDR-H2)、FR-3、CDR-3(CDR-H3)、FR-4の順番で配列された3つのCDR及び4つのFRを含む。VLはアミノ末端からカルボキシ末端へ、FR-1、CDR-1(CDR-L1)、FR-2、CDR-2(CDR-L2)、FR-3、CDR-3(CDR-L3)、FR-4の順番で配列された3つのCDR及び4つのFRを含む。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。

[0056] 本発明の抗体は、gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に特異的に結合する活性を有する限り、抗体の断片(例えば抗原結合フラグメント)及び/又は誘導体であってもよい。抗体の断片としては、F(ab')₂、Fab、Fv等が挙げられる。抗体の誘導体としては、定常領域部分に人工的にアミノ酸変異を導入した抗体、定常領域のドメインの構成を改変した抗体、1分子あたり2つ以上のFcを持つ形の抗体、重鎖のみ又は軽鎖のみで構成される抗体、糖鎖改変抗体、二重特異性抗体、抗体又は抗体の断片化合物や抗体以外のタンパク質と結合させた抗体コンジュゲート、抗体酵素、ナノボディ、タンデムscFv

、二重特異性タンデム s c F v、ダイアボディ (Diabody)、V H H等が挙げられる。なお、本発明において単に「抗体」という場合には、別途明記しない限り、抗体の断片及び／又は誘導体も含むものとする。

[0057] 本発明の抗体は、モノクローナル抗体でもポリクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。モノクローナル抗体とは、古典的には単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗体分子をいうが、特定のアミノ酸配列からなるV HとV Lの組み合わせを含む単一種類の抗体分子のことをいう。モノクローナル抗体は、その抗体のタンパク質のアミノ酸をコードする遺伝子配列を有する核酸分子を得ることも可能であり、そのような核酸分子を用いて遺伝子工学的に抗体を作製することも可能である。また、H鎖、L鎖、それらの可変領域やC D R配列等の遺伝子情報を用いて抗体の結合性や特異性の向上のための改変等を行うことや、マウス等の動物の抗体からヒト型抗体に改変することによって治療剤に用いるために適した構造の抗体を作製することは、この分野での当業者にはよく知られた技術である。また、抗原を感作する動物として、ヒト抗体遺伝子が導入されたトランスジェニック動物を用いることによって、ヒトのモノクローナル抗体を取得することも可能である。それ以外にも、動物への感作を必要としない方法として、ヒト抗体の抗原結合領域又はその一部を発現するファージライブラリー (ヒト抗体ファージディスプレイ) を用いて、対応する抗原と特異的に結合する抗体や特定のアミノ酸配列からなるファージクローンを取得し、その情報からヒト抗体を作製する技術も当業者であれば適宜行うことができる (例えば、Keio J. Med., (2011), 60:37-46のレビュー等を参照。)。また、ヒト以外の動物に投与する抗体をデザインする場合には、ヒト化の技術と同様に、適宜C D Rや可変領域のアミノ酸配列情報を用いて、当業者であればデザインすることが可能である。

[0058] 抗体の特異性とは、抗体がある抗原に対して高い抗原抗体反応を示すことをいう。抗原抗体反応の測定は、当業者であれば固相又は液相の系での結合測定を適宜選択して行うことが可能である。そのような方法としては、酵素

結合免疫吸着法 (enzyme-linked immunosorbent assay : E L I S A)、酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay : E I A)、表面プラズモン共鳴法 (surface plasmon resonance : S P R)、蛍光共鳴エネルギー移動法 (fluorescence resonance energy transfer : F R E T)、発光共鳴エネルギー移動法 (luminescence resonance energy transfer : L R E T) 等が挙げられるが、それらに限定されるものではない。また、そのような抗原抗体結合を測定する際に、抗体及び／又は抗原を酵素、蛍光物質、発光物質、放射性同位元素等で標識を行い、その標識した物質の物理的及び／又は化学的特性に適した測定方法を用いて抗原抗体反応を検出することも可能である。

[0059] ・ g p N M B の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所への特異的結合：

本発明の抗体は、g p N M B の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所に特異的に結合する。本発明において「g p N M B」(glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) (別名：Osteoactivin、D C - H I L) は、前述した 1 回膜貫通型の糖タンパク質である。詳細については前記の各文献 (特に非特許文献 20 等) を参照のこと。

[0060] ヒト g p N M B (アイソタイプ a) の全長タンパク質のアミノ酸配列を配列番号 209 に、当該タンパク質をコードする遺伝子の核酸配列を配列番号 210 にそれぞれ示す。マウス g p N M B の全長タンパク質のアミノ酸配列を配列番号 211 に、当該タンパク質をコードする遺伝子の核酸配列を配列番号 212 にそれぞれ示す。ラット g p N M B の全長タンパク質のアミノ酸配列を配列番号 213 に、当該タンパク質をコードする遺伝子の核酸配列を配列番号 214 にそれぞれ示す。また、ヒト g p N M B (アイソタイプ a) 及びマウス g p N M B のアミノ酸配列のアラインメントを図 1 に示す。

[0061] g p N M B の P K D (Polycystic Kidney Disease homology) ドメインは、3 つのストランドからなる β シートと 4 つのストランドから成る β シートとが折り畳まれるように β サンドイッチ構造を形成しているドメインである

。多発性嚢胞腎の原因遺伝子であるポリシスチン1 (polycystin-1) が有する特徴的な構造であることから、PKDドメインと命名された（非特許文献26）。一態様によれば、配列番号209に示すヒトgpNMB、及び、配列番号211に示すマウスgpNMBの場合、それぞれアミノ酸残基256～319位の領域が、PKDドメインに相当する。一態様によれば、PKDドメインとしてはアミノ酸残基256～316位の領域が好ましく、中でも257～316位の領域が好ましく、とりわけ268～316位の領域が好ましく、更には270～316位の領域が好ましく、更には282～316位の領域が好ましく、特に287～316位の領域が好ましい。一態様によれば、PKDドメインとしてはアミノ酸残基257～319位の領域が好ましく、とりわけ257～316位の領域が好ましく、更には257～301位の領域が好ましい。一態様によれば、PKDドメインとしては特にアミノ酸残基287～301位の領域が好ましい。なお、図1中、ヒトgpNMB及びマウスgpNMBの各々のPKDドメインの例として、アミノ酸残基256～319位の領域を点線で囲んで示す。

[0062] gpNMBのPMEL-CAF様 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) ドメインは、前述のように、同じファミリー蛋白質のPMELにおけるCAF領域に相同性がある領域であり、PMEL蛋白質においては、アミロイド様の凝集体の形成を誘導する領域である。gpNMBのPMEL-CAF様ドメインは近接するPKD領域にN型糖鎖結合部位が多く存在することで、凝集形成を防いでいると考えられている（非特許文献67）。一態様によれば、配列番号209に示すヒトgpNMB、及び、配列番号211に示すマウスgpNMBの場合、それぞれアミノ酸残基172～246位の領域が、PMEL-CAF様ドメインに相当する。中でも、PMEL-CAF様ドメインとしてはアミノ酸残基178～228位の領域が好ましく、更にはアミノ酸残基186～218位の領域が好ましい。なお、図1中、ヒトgpNMB及びマウスgpNMBの各々のPMEL-CAF様ドメインの例として、アミノ酸残基172～246位の領域を実線で囲んで示す。

- [0063] 本発明において「g p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域」とは、上に定義したPMEL-CAF様ドメイン及びPKDドメインに加えて、PMEL-CAF様ドメインとPKDドメインとの間に介在する領域も含む領域を意味する。一態様によれば、配列番号209に示すヒトg p NMB、及び、配列番号211に示すマウスg p NMBの場合、それぞれアミノ酸残基172～319位の領域が、PMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域に相当する。
- [0064] 本発明の抗体は、任意の脊椎動物のg p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所の特異的に結合すればよいが、ヒト医薬用途を考慮すると、少なくとも配列番号209に示すヒトg p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に特異的に結合することが好ましい。また、疾患モデルマウスや疾患モデルラットにおける内因性のg p NMBへの効果を評価する観点からは、本発明の抗体は、ヒトg p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に加えて、配列番号211に示すマウスg p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所にも特異的に結合することが更により好ましい。なお、本発明において抗体がg p NMBに「特異的」に結合するとは、g p NMB以外のタンパク質（例えばアルブミン）に対する結合に対して、g p NMB結合強度が10倍以上、好ましくは100倍以上、より好ましくは1000倍以上であることを意味する。また、前記「PMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域」とはPMEL-CAF様ドメイン、PKDドメイン、及びPMEL-CAF様ドメインとPKDドメインの間の領域のことである。
- [0065] 本発明の抗体が、ヒトg p NMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に特異的に結合する場合、そのエピトープは特に制限されない。但し、本発明の抗体は、PMEL-CAF様ドメインからPKDドメインの少なくとも1箇所以上に結合することが好

ましく、さらに配列番号209に示すヒトgpNMBの、PKDドメインのK257及び／又はD258のアミノ酸残基を含む領域、PKDドメインのH268及び／又はD269のアミノ酸残基を含む領域、PKDドメインのK282のアミノ酸残基を含む領域、PKDドメインのD287及び／又はH301のアミノ酸残基を含む領域、PKDドメインのK316のアミノ酸残基を含む領域、PMEL-CAF様ドメインのK186のアミノ酸残基を含む領域、PMEL-CAF様ドメインのR214及び／又はR215のアミノ酸残基を含む領域、並びに、PMEL-CAF様ドメインのH216および／またはR218のアミノ酸残基を含む領域のうち、1又は2以上の領域に特異的に結合することが好ましい。中でも、本発明の抗体は少なくとも、配列番号209に示すヒトgpNMBの、D287および／またはH301のアミノ酸残基を含む領域、並びに、R214および／またはR215のアミノ酸残基を含む領域のうち、一方又は両方に特異的に結合することが好ましく、これらの領域に加えて更に、K257及び／又はD258のアミノ酸残基を含む領域、H268及び／又はD269のアミノ酸残基を含む領域、K282のアミノ酸残基を含む領域、K316のアミノ酸残基を含む領域、K186のアミノ酸残基を含む領域、並びに、H216および／またはR218のアミノ酸残基を含む領域のうち1又は2以上の領域にも特異的に結合することがより好ましい。

[0066] 本発明の抗体のgpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域に対する結合強度は、特に限定されるものではないが、組換えgpNMBを用いた抗原ELISA及び／又はgpNMB発現細胞を用いた細胞ELISAにおいて測定される、gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインに対する50%効果濃度（EC₅₀）が、通常 1×10^{-7} M以下、又は 1×10^{-8} M以下、又は 1×10^{-9} M以下であることが好ましい。なお、本明細書において抗体の「50%効果濃度」（EC₅₀）とは、当該抗体が抗原に結合する最大結合親和性の50%の結合親和性を示す抗体濃度を意味する。組換えgpNMBを用いた抗原ELISA及び／又はgpN

MB発現細胞を用いた細胞ELISAによるEC₅₀の具体的な測定条件としては、後述の実施例で採用した条件が挙げられる。

[0067] 本発明の抗体は、gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域に加えて更に、その他の領域内の1箇所又は2箇所以上にも結合するものであってもよい。gpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域以外に本発明の抗体が結合してもよいアミノ酸部位としては、制限されるものではないが、例えば配列番号209に示すヒトgpNMBのE385が挙げられる。

[0068] ・抗体の活性：

一態様によれば、本発明の抗体は、以下に説明する種々の活性を有することが好ましい。

[0069] 本発明の抗体は、ミクログリアに結合する活性を有することが好ましい。中でも、gpNMBは、ストレスを受けて毒性のある蛋白質や不要な蛋白質を分解する機能において機能異常となった機能異常ミクログリアに発現しているとの報告があるところ（非特許文献43）、本発明の抗体は、斯かる機能異常ミクログリアの細胞膜上に発現しているgpNMBのPMEL-CAF様ドメインからPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所に結合する活性を有することが好ましい。

[0070] また、本発明の抗体は、ミクログリアに対する種々の活性を有することが好ましい。具体的には、本発明の抗体は、以下に挙げる活性のうち少なくとも1又は2以上を有することが好ましい。

（a）機能異常ミクログリアを低減又は除去する活性。

（b）正常ミクログリアによる機能異常ミクログリアの貪食作用を促進する活性、或いは機能異常ミクログリアの機能異常を正常化する活性。

（c）機能異常ミクログリア周辺の正常ミクログリアの作用を増大させる活性。

[0071] 本発明の抗体による、前記の（a）機能異常ミクログリアの低減・除去活性、（b）正常ミクログリアによる機能異常ミクログリアの貪食作用を促進

する活性、或いは機能異常ミクログリアの機能異常を正常化する活性、及び
(c) 機能異常ミクログリア周辺の正常ミクログリアの作用の増強活性の関
係は不明である。しかし、必ずしも理論に束縛されるものではないが、以下
のように推測される。即ち、機能異常ミクログリアに抗 g p N M B 抗体が結
合し、それを認識して貪食活性を有する正常な機能のミクログリアが機能異
常ミクログリアを貪食除去し、除去された空間に正常なミクログリアが増生
することで脳内環境の正常化が促進され、神経細胞の毒性蛋白除去やシナプ
ス数回復が誘導される、或いは、抗 g p N M B 抗体がミクログリアの貪食活
性化あるいは増殖を促して、機能異常ミクログリアの貪食が亢進され、脳内
環境が改善され、神経細胞の毒性蛋白除去やシナプス数回復が誘導されるも
のと推測される。

[0072] また、本発明の抗体は、脳内環境又は神経細胞機能を改善又は回復する活
性を有することが好ましい。具体的には、本発明の抗体は、以下に挙げる活
性のうち少なくとも一方又は両方を有することが好ましい。

(x) アミロイド β オリゴマーを除去する活性。

(y) シナプス数を増加させる活性。

[0073] また、本発明の抗体は、(z) 神経変性疾患を治療又は予防する活性を有
することが好ましい。中でも、本発明の抗体は、中枢神経変性疾患を治療又
は予防する活性を有することが好ましい。具体的には、本発明の抗体は、以
下に挙げる神経変性疾患を治療又は予防する活性を有することが好ましい。

[0074] 神経変性疾患に分類される疾患は、タウオパチーと、それ以外の神経変性
疾患とに分けられる。それぞれ具体例を挙げると、以下の通りである。

[0075] タウオパチー（タウが蓄積して神経変性を起こす疾患）の具体例としては
、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症（F T L D - T a u）、前頭側頭型
認知症（F T D）、原発性加齢関連タウオパチー（P A R T）、慢性外傷性
脳症（C T E）、ピック病、大脳皮質基底核変性症（C B D 又は C B S）、
進行性核上性麻痺（P S P）、球状グリア性タウオパチー（G G T）、嗜銀
顆粒性認知症（A G D）（嗜銀性顆粒病）、加齢性関連タウアストログリオ

タウオパチー（ARTAG）、家族性英国認知症（FBD）、家族性デンマーク認知症（FDD）、FTDP17、認知症を伴う多系統タウオパチー（MSTD）、神経原線維変化型認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNLC）、球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー（WMTGGI）等が挙げられる。

[0076] タウオパチー以外の神経変性疾患の具体例としては、パーキンソン病（ α Synの蓄積）、ハンチントン病（変異型ハンチンチンの蓄積）、脊髄小脳変性症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、遺伝性脊髄小脳失調症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、球脊髄性筋萎縮症（ポリグルタミン酸蛋白質の蓄積）、レビー小体型認知症（ α Syn蓄積）、クロイツフェルト・ヤコブ病（異常プリオン蛋白質蓄積）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）（SODやTDP43の蓄積）、前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP、FTLD-FUS：TDP43やFUSの蓄積）等が挙げられる。

[0077] 後述の実施例によれば、本発明の一態様に係る抗体を老齢アルツハイマー病（AD）モデルマウスに投与し、その脳切片を免疫組織染色により評価することで、当該抗体の効果を解析した。その結果、本抗体を投与することで、ADモデルマウスの脳内のgpNMB陽性ミクログリアが低減されることが明らかとなった。さらに驚くべきことに、ADモデルマウス脳内のアミロイド β の中でも最も毒性が強いとされるA β オリゴマーが神経細胞から除去されていることが明らかとなった。さらに驚くべきことは、本発明の抗体の投与によってADモデルマウスの脳内の神経細胞のシナプス数が正常のレベルまで回復していることが確認されたことであった。さらに驚くべきことは、発明者らが新規に構築したAPP/Tau-Tg（ADモデルマウス）を使用したモリス水迷路試験において認知機能を回復させることが示されたことであった。

[0078] なお、本発明の抗体が有する前述の各種の活性は、生体内（in vivo）で発揮されるものであってもよく、生体外（ex vivo）で発揮されるものであってもよく、生体内（in vivo）及び生体外（ex vivo）で発揮されるものであ

てもよい。また、生体内 (in vivo) 及び生体外 (ex vivo) の何れについても、任意の対象で発揮されるものであればよいが、少なくとも脊椎動物で発揮されるものであることが好ましく、少なくとも哺乳動物で発揮されるものであることが好ましく、特にヒト又は非ヒト動物で発揮されるものであることが好ましい。

[0079] ・抗体各鎖各領域のアミノ酸配列及び核酸配列：

本発明の抗体は、前述する g p NMB の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所への特異的結合活性を備えている限り、そのアミノ酸配列は特に限定されない。但し、本発明の抗体は、各 C D R 配列として、特定のアミノ酸配列を有することが好ましい。具体的には以下のとおりである。なお、本明細書において、アミノ酸配列の「同一性」 (identity) とは、一致するアミノ酸残基の割合を意味し、「相同性」 (similarity) とは、一致又は類似するアミノ酸残基の割合を意味する。アミノ酸配列の相同性及び同一性は、例えば B L A S T 法 (N C B I の P B L A S T のデフォルト条件) により決定することができる。また、例えば「80%以上の相同性」と表現するときには、「80%以上の同一性」の場合を含んでいることは明らかである。

[0080] ここで「類似するアミノ酸残基」とは、同様の化学的特質（例えば、電荷又は疎水性）を持つ側鎖を有するアミノ酸残基を意味する。類似するアミノ酸残基としては、例えば以下の組合せが挙げられる。

(1) 脂肪族側鎖を有するアミノ酸残基：グリシン (G l y 又は G)、アラニン (A l a 又は A)、バリン (V a l 又は V)、ロイシン (L e u 又は L)、及びイソロイシン (I l e 又は I) 残基。

(2) 脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸残基：セリン (S e r 又は S) 及びトレオニン (T h r 又は T) 残基。

(3) アミド含有側鎖を有するアミノ酸残基：アスパラギン (A s n 又は N) 及びグルタミン (G l n 又は Q) 残基。

(4) 芳香族側鎖を有するアミノ酸残基：フェニルアラニン (P h e 又は F

）、チロシン（T y r又はY）、及びトリプトファン（T r p又はW）残基。

（５）塩基性側鎖を有するアミノ酸残基：リジン（L y sまたK）、アルギニン（A r g又はR）及びヒスチジン（H i s又はH）残基。

（６）酸性側鎖を有するアミノ酸残基：アスパラギン酸（A s p又はD）及びグルタミン酸（G l u又はE）残基。

（７）硫黄含有側鎖を有するアミノ酸残基：システイン（C y s又はC）、及びメチオニン（M e t又はM）残基。

さらに、（１）とメチオニン（M e t又はM）の組み合わせ、及び、（４）とヒスチジン（H i s又はH）残基の組み合わせも、類似するアミノ酸残基として扱われる。

[0081] また、生殖系列（Germline）の配列を参考に該当する変異体が存在する場合には類似性に関わらず置換をすることが可能な場合がある。生殖系列を参考にした変異体には置換、欠失又は付加が含まれる。置換に関しては、プロリン（P r o又はP）やグリシン（G l y又はG）といった側鎖の方向に影響を及ぼすことが推定されるアミノ酸にも置換可能である場合が含まれる。

[0082] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の（１）～（１２）のC D R－H １～H ３配列を有する重鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。

[0083] （１）C D R－H １として、配列番号１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号１に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、もしくは３か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号１に記載のアミノ酸配列と６２．５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、C D R－H ２として、配列番号３に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、もしくは３か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号３に記載のアミノ酸配列と６２．５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および

、

CDR-H3として、配列番号5に記載のアミノ酸配列、または、配列番号5に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号5に記載のアミノ酸配列と66、6%以上、75、0%以上、83、3%以上、もしくは91、6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0084] (2) CDR-H1として、配列番号17に記載のアミノ酸配列、または、配列番号17に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号17に記載のアミノ酸配列と62、5%以上、75、0%以上、もしくは87、5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号19に記載のアミノ酸配列、または、配列番号19に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号19に記載のアミノ酸配列と62、5%以上、75、0%以上、もしくは87、5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号21に記載のアミノ酸配列、または、配列番号21に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号21に記載のアミノ酸配列と60、0%以上、66、6%以上、73、3%以上、80、0%以上、86、6%以上、もしくは93、3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0085] (3) CDR-H1として、配列番号33に記載のアミノ酸配列、または、配列番号33に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3

か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号33に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号35に記載のアミノ酸配列、または、配列番号35に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号35に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号37に記載のアミノ酸配列、または、配列番号37に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号37に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0086] (4) CDR-H1として、配列番号49に記載のアミノ酸配列、または、配列番号49に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号49に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号51に記載のアミノ酸配列、または、配列番号51に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号51に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

および、

CDR-H3として、配列番号53に記載のアミノ酸配列、または、配列番号53に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号53に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、68.7%以上、75.0%以上、81.2%以上、87.5%以上、もしくは93.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0087] (5) CDR-H1として、配列番号65に記載のアミノ酸配列、または、配列番号65に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号65に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号67に記載のアミノ酸配列、または、配列番号67に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号67に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号69に記載のアミノ酸配列、または、配列番号69に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、もしくは5か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号69に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、78.5%以上、85.7%以上、もしくは92.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0088] (6) CDR-H1として、配列番号81に記載のアミノ酸配列、または、配列番号81に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、も

しくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号81に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号83に記載のアミノ酸配列、または、配列番号83に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号83に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号85に記載のアミノ酸配列、または、配列番号85に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号85に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0089] (7) CDR-H1として、配列番号97に記載のアミノ酸配列、または、配列番号97に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号97に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号99に記載のアミノ酸配列、または、配列番号99に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号99に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号101に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 101 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 101 に記載のアミノ酸配列と 60.0% 以上もしくは 80.0% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0090] (8) CDR-H1 として、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列と 60.0% 以上、70.0% 以上、80.0% 以上、もしくは 90.0% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2 として、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列と 71.4% 以上もしくは 85.7% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3 として、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列と 60.0% 以上、66.6% 以上、73.3% 以上、80.0% 以上、86.6% 以上、もしくは 93.3% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0091] (9) CDR-H1 として、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列と 60.0% 以上、70.0% 以上、80.0% 以上、もしくは 90.0% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号131に記載のアミノ酸配列、または、配列番号131に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号131に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号133に記載のアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0092] (10) CDR-H1として、配列番号145に記載のアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号147に記載のアミノ酸配列、または、配列番号147に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号147に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号149に記載のアミノ酸配列、または、配列番号149に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号149に記載のアミノ酸配列と60.

0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0093] (11) CDR-H1として、配列番号161に記載のアミノ酸配列、または、配列番号161に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号161に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号163に記載のアミノ酸配列、または、配列番号163に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号163に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号165に記載のアミノ酸配列、または、配列番号165に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号165に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0094] (12) CDR-H1として、配列番号287に記載のアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号289に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号289に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号289に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号291に記載のアミノ酸配列、または、配列番号291に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号291に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0095] なお、後述の実施例17に示すように、本発明者等は、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1（クローンGPN06-1）について、その結合維持における各CDRの各アミノ酸残基の重要性を、アラニンスキャニングによって検討した。その結果、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1の重鎖可変領域（配列番号29）の、CDR-H1（配列番号17）における第32位のアスパラギン及び第33位のトリプトファン；CDR-H2（配列番号19）における第55位のアスパラギン酸、第57位のフェニルアラニン、及び第58位のスレオニン；CDR-H3（配列番号21）における第98位のアルギニン、第100位のグリシン、及び第109位のグリシンが、結合維持に重要であることが同定された。一方、上記以外の各CDRのアミノ酸残基については、その結合維持にほとんど影響がないことが同定された。これらの知見から、本発明の抗体の一つの態様として、以下の（13）のCDR-H1～H3配列を有する重鎖可変領域を含む抗体も挙げられる（なお、以下のアミノ酸位置は、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1の重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号29）を基準として示す。）。

（13）CDR-H1として、配列番号17に記載のアミノ酸配列のうち、第32位のアスパラギン及び第33位のトリプトファン以外のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

C D R－H 2として、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列のうち、第 5 5 位のアスパラギン酸、第 5 7 位のフェニルアラニン、及び第 5 8 位のスレオニン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、もしくは 5 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、

C D R－H 3として、配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第 9 8 位のアルギニン、第 1 0 0 位のグリシン、及び第 1 0 9 位のグリシン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、6 か所、7 か所、8 か所、9 か所、1 0 か所、1 1 か所、もしくは 1 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列。

[0096] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の (1) ～ (1 2) の C D R－L 1 ～L 3 配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。

[0097] (1) C D R－L 1 として、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 % 以上もしくは 8 3. 3 % 以上の相同性 (好ましくは同一性) を有するアミノ酸配列、

C D R－L 2 として、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 % 以上の相同性 (好ましくは同一性) を有するアミノ酸配列、および、

C D R－L 3 として、配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 % 以上、7 7. 7 % 以上、もしくは 8 8. 8 % 以上の相同性 (好ましくは同一性) を有するアミノ酸配列。

[0098] (2) C D R－L 1 として、配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミ

ノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号23に記載のアミノ酸配列と60.0%以上もしくは80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号25に記載のアミノ酸配列、または、配列番号25に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号25に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号27に記載のアミノ酸配列、または、配列番号27に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号27に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0099] (3) CDR-L1として、配列番号39に記載のアミノ酸配列、または、配列番号39に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号39に記載のアミノ酸配列と60.0%以上もしくは80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号41に記載のアミノ酸配列、または、配列番号41に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号41に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号43に記載のアミノ酸配列、または、配列番号43に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号43に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

- [0100] (4) CDR-L1として、配列番号55に記載のアミノ酸配列、または、配列番号55に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号55に記載のアミノ酸配列と66、6%以上もしくは83、3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、
- CDR-L2として、配列番号57に記載のアミノ酸配列、または、配列番号57に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号57に記載のアミノ酸配列と66、6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、
- CDR-L3として、配列番号59に記載のアミノ酸配列、または、配列番号59に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号59に記載のアミノ酸配列と66、6%以上、77、7%以上、もしくは88、8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。
- [0101] (5) CDR-L1として、配列番号71に記載のアミノ酸配列、または、配列番号71に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号71に記載のアミノ酸配列と60、0%以上もしくは80、0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、
- CDR-L2として、配列番号73に記載のアミノ酸配列、または、配列番号73に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号73に記載のアミノ酸配列と66、6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、
- CDR-L3として、配列番号75に記載のアミノ酸配列、または、配列番号75に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、ま

たは、配列番号 75 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0102] (6) CDR-L1 として、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上もしくは 83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0103] (7) CDR-L1 として、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上もしくは 83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号107に記載のアミノ酸配列、または、配列番号107に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号107に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

- [0104] (8) CDR-L1として、配列番号119に記載のアミノ酸配列、または、配列番号119に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号119に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号121に記載のアミノ酸配列、または、配列番号121に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号121に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号123に記載のアミノ酸配列、または、配列番号123に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号123に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

- [0105] (9) CDR-L1として、配列番号135に記載のアミノ酸配列、または、配列番号135に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号135に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ま

しくは同一性)を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号137に記載のアミノ酸配列、または、配列番号137に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号137に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号139に記載のアミノ酸配列、または、配列番号139に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号139に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸配列。

[0106] (10) CDR-L1として、配列番号151に記載のアミノ酸配列、または、配列番号151に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号151に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号153に記載のアミノ酸配列、または、配列番号153に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号153に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号155に記載のアミノ酸配列、または、配列番号155に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号155に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸

配列。

[0107] (11) CDR-L1として、配列番号167に記載のアミノ酸配列、または、配列番号167に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号167に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号169に記載のアミノ酸配列、または、配列番号169に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号169に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号171に記載のアミノ酸配列、または、配列番号171に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号171に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0108] (12) CDR-L1として、配列番号293に記載のアミノ酸配列、または、配列番号293に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号293に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号295に記載のアミノ酸配列、または、配列番号295に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号295に記載のアミノ酸配列と66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミ

ノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号297に記載のアミノ酸配列、または、配列番号297に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号297に記載のアミノ酸配列と66.6%以上、77.7%以上、もしくは88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0109] なお、後述の実施例17に示すように、本発明者等は、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1（クローンGPNO6-1）について、その結合維持における各CDRの各アミノ酸残基の重要性を、アラニンスキャニングによって検討した。その結果、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1の軽鎖可変領域（配列番号31）の、CDR-L1（配列番号23）における第29位のイソロイシン及び第31位のチロシン；CDR-L2（配列番号25）における第50位のスレオニン；CDR-L3（配列番号27）における第88位のアスパラギン、第89位のグルタミン、第90位のトリプトファン、第92位のセリン、及び第93位のチロシンが、結合維持に重要であることが同定された。一方、上記以外の各CDRのアミノ酸残基については、その結合維持にほとんど影響がないことが同定された。これらの知見から、本発明の抗体の一つの態様として、以下の(13)のCDR-L1～L3配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体も挙げられる（なお、以下のアミノ酸位置は、ヒト化抗gpNMB抗体H1L1の軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号31）を基準として示す。）。

(13) CDR-L1として、配列番号23に記載のアミノ酸配列のうち、第29位のイソロイシン及び第31位のチロシン以外のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号25に記載のアミノ酸配列のうち、第50位のスレオニン以外のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、

欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、
CDR-L3として、配列番号27に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第88位のアミノ酸、第89位のアミノ酸、第90位のアミノ酸、第91位のアミノ酸、第92位のアミノ酸、及び第93位のアミノ酸以外のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列。

[0110] 本発明の抗体の一つの態様としては、前記の何れかのCDR-H1～H3配列を有する重鎖可変領域と、前記の何れかのCDR-L1～L3配列を有する軽鎖可変領域とをそれぞれ組み合わせた抗体が挙げられる。

[0111] 本発明の抗体の一つの態様としては、重鎖可変領域の配列として、以下の
(a)～(c)の何れかのアミノ酸配列を有する抗体が挙げられる。

[0112] (a) 配列番号13、配列番号29、配列番号45、配列番号61、配列番号77、配列番号93、配列番号109、配列番号125、配列番号141、配列番号157、配列番号173、及び配列番号299から選択される何れか1つのアミノ酸配列。

[0113] (b) 前記(a)のアミノ酸配列と少なくとも60%以上、又は65%以上、又は70%以上、又は75%以上、又は80%以上、又は85%以上、又は90%以上、又は95%以上、又は96%以上、又は97%以上、又は98%以上、又は99%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0114] (c) 前記(a)のアミノ酸配列において1～12（好ましくは1～11、より好ましくは1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、又は1）個のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは付加されたアミノ酸配列。

[0115] 本発明の抗体の一つの態様としては、軽鎖可変領域の配列として、以下の
(a)～(c)の何れかを有する抗体が挙げられる。

[0116] (a) 配列番号15、配列番号31、配列番号47、配列番号63、配列番号79、配列番号95、配列番号111、配列番号127、配列番号143

、配列番号 159、配列番号 175、及び配列番号 301 から選択される何れか 1 つのアミノ酸配列。

[0117] (b) 前記 (a) のアミノ酸配列と少なくとも 60%以上、又は 65%以上、又は 70%以上、又は 75%以上、又は 80%以上、又は 85%以上、又は 90%以上、又は 95%以上、又は 96%以上、又は 97%以上、又は 98%以上、又は 99%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列。

[0118] (c) 前記 (a) のアミノ酸配列において 1～10（好ましくは 1～9、より好ましくは 1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、又は 1）個のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは付加されたアミノ酸配列。

[0119] 本発明の抗体の一つの態様としては、前記の何れかの重鎖可変領域と前記の何れかの軽鎖可変領域とをそれぞれ組み合わせた抗体が挙げられる。

[0120] なお、抗体における CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、又は CDR-L3 の各配列を同定する方法としては、例えば Kabat 法 (NIH Publication, (1991), No. 91-3242) や Chothia 法 (J. Mol. Biol., (1997), 273[4]:927-48) が挙げられる。これらの方法は、この分野の当業者にとっては技術常識であるが、たとえば Dr. Andrew C.R. Martin 's Group のインターネットホームページ (<http://www.bioinf.org.uk/abs/>) から概要を知ることにも可能である。なお、本発明における CDR は Kabat の CDR として記載をした。

[0121] 本発明の抗体である免疫グロブリンの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の各フレームワーク配列は、脊椎動物の免疫グロブリンの各クラスにおけるフレームワーク配列であることが好ましい。特に、ヒト、又はマウスもしくはラットを含む非ヒト動物の免疫グロブリンの各クラスにおけるフレームワーク配列であることが好ましい。

[0122] 以上の重鎖及び軽鎖の各 CDR 及び／又は各鎖可変領域のアミノ酸配列に、ヒト、又はマウスもしくはラットを含む非ヒト動物の抗体の重鎖及び軽鎖

の各フレームワーク領域及び／又は各定常領域のアミノ酸配列を適宜組み合わせることにより、当業者であれば本発明の抗 g p N M B 特異的抗体を設計することが可能である。特に、ヒト抗体の重鎖及び軽鎖の各フレームワーク領域及び／又は各定常領域のアミノ酸配列を用いることで、ヒト化抗 g p N M B 特異的抗体とすることができる。ヒト化抗体の重鎖及び軽鎖の各フレームワーク領域及び／又は各定常領域のアミノ酸配列は、例えばヒトの I g G、I g A、I g M、I g E、I g D の各クラス又はその変異体から選択することが可能である。

[0123] 本発明の抗体は、好ましくは I g G クラス又はその変異体であり、より好ましくは、ヒト I g G クラスもしくはその変異体、ヒト I g G 4 サブクラスもしくはその変異体、又は、ヒト I g G 1 サブクラスもしくはそれらの変異体である。1つの例では、安定化 I g G 4 定常領域は、K a b a t の系により、ヒンジ領域の位置 2 4 1 においてプロリンを含む。この位置は、E U 付番方式 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1969), 63[1]:78-85)、免疫学的に関心のあるタンパク質の配列 (Washington DC United States Department of Health and Human Services, 2001及びNIH Publication, (1991), No. 91-3242) により、ヒンジ領域の位置 2 2 8 に対応する。ヒト I g G 4 では、この残基は一般的にセリンであり、セリンのプロリンへの置換で安定化を誘導することができる。1つの例では、I g G 1 の定常領域に N 2 9 7 A 変異を組み入れて F c 受容体への結合及び／又は補体を固定する能力をできるだけ抑えることができる。

[0124] ・競合結合：

本発明の一態様として、g p N M B の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所への結合自体に対して本発明の抗体と競合結合する抗体も挙げられる。斯かる競合結合する抗体も、本発明の範囲に含まれる。本発明において「競合結合」とは、複数種のモノクローナル抗体が抗原と共存する際に、一方の抗体の抗原への結合が、他方の抗体の抗原への結合により阻害される現象を意味する。一般的には、一定量（

濃度)のモノクローナル抗体に対して、別のモノクローナル抗体の量(濃度)を変えて加えていった場合に、前者の一定量のモノクローナル抗体の抗原への結合量が低下する添加量(濃度)を測定することによって測定可能である。その阻害の程度は、 IC_{50} 又は K_i という値で表すことができる。本発明の抗体と競合結合するモノクローナル抗体とは、たとえば、本発明の抗体を 10 nM で用いて $g\text{ p NMB}$ の $PME L-C A F$ 様ドメインから $P K D$ ドメインにわたる領域の少なくとも1箇所への競合的な抗原抗体結合を検出した際に、 IC_{50} が通常 1000 nM 以下、中でも 100 nM 以下、更には 10 nM 以下である抗体をいう。競合結合の測定を行う場合、用いる抗体を酵素、蛍光物質、発光物質、放射性同位元素等で標識を行い、その標識した物質の物理的及び/又は化学的特性に適した測定方法を用いて検出することでその測定を行うことも可能であるし、表面プラズモン共鳴法(Surface Plasmon Resonance: SPR)やバイオレイヤー干渉法(Bio-Layer Interferometry: BLI)をはじめとしたバイオセンサーを用いることもできる。

[0125] 「抗 $g\text{ p NMB}$ 抗体の製造方法」

本発明における抗体は、当業者に周知の技法を用いて得ることができる。本発明における抗体は、ポリクローナル抗体、又はモノクローナル抗体(Nature, (1983), 305(5934): 537-40)である。例えば、ポリクローナル抗体は、配列番号209に示すアミノ酸配列を有するヒト $g\text{ p NMB}$ タンパク質、又は、その一部のアミノ酸配列を有する $g\text{ p NMB}$ 部分ペプチド(例えば、アミノ酸残基256~319からなる $P K D$ ドメインを含むペプチド等)を抗原として、あるいは、斯かるヒト $g\text{ p NMB}$ タンパク質又は $g\text{ p NMB}$ 部分ペプチドのアミノ酸配列をコードする抗原発現ポリヌクレオチド等を用いて、哺乳動物の筋肉内又は皮下に投与し、動物体内で抗原を発現させて動物を感作することにより、当該動物の血清等から回収することができる。また、ペプチドを抗原として用いる場合には、BSAやKLH等のキャリアタンパク質やポリリジン等に結合させた形態での抗原を用いることができる。

[0126] 当該発明におけるモノクローナル抗体は、前述のようにヒト $g\text{ p NMB}$ タ

ンパク質又はg p NMB部分ペプチド、あるいは斯かるヒトg p NMBタンパク質又はg p NMB部分ペプチドをコードする抗原発現ポリヌクレオチド等を哺乳動物に投与して感作し、当該哺乳動物から免疫細胞を取り出して骨髓腫細胞等と細胞融合させることにより得られたハイブリドーマをクローニングして、その培養物から回収することができる。そのようなモノクローナル抗体の取得方法 (Nature, (1992), 356[6365]:152-4) や細胞融合の手法 (Nature, (1975), 256[5517]:495-7) は既に報告され、一般化されており、免疫賦活物質の投与により更に取得効率を高めることができる (Cancer Gene Ther., (2007), 14[11]:904-17)。斯かる方法によって得られたモノクローナル抗体としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる。

- [0127] ・配列番号13のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号15のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN05-1)。
- ・配列番号29のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号31のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN06-1)。
- ・配列番号45のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号47のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN07-1)。
- ・配列番号61のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号63のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN11-10)。
- ・配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN15-2)。
- ・配列番号93のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号95のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN15-3)。
- ・配列番号109のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号111のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN18-4)。
- 。
- ・配列番号125のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号127のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体 (GPN18-1)。
- 。

- ・ 配列番号 141 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 143 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（GPN18-2）
- 。
- ・ 配列番号 157 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 159 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（GPN18-6）
- 。
- ・ 配列番号 173 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 175 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（GPN18-7）
- 。
- ・ 配列番号 299 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 301 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（GPN09-1）
- 。

[0128] また、別の製造方法としては、取得したい抗体を産生するハイブリドーマやヒト抗体ファージディスプレイで得られたファージクローン等から、抗体の重鎖及び／又は軽鎖をコードする遺伝子、より詳細には免疫グロブリンの重鎖及び／又は軽鎖をコードする核酸分子を作製する。ここで、斯かる核酸分子を各種のベクター又はプラスミドに導入することにより、当該核酸分子を含むベクター又はプラスミドを作製してもよい。次いで、前記の核酸分子、ベクター、又はプラスミドで宿主細胞を形質転換する。宿主細胞としては、例えば哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞、もしくは植物細胞等の真核細胞、又は細菌細胞が挙げられる。次に、この形質転換された宿主細胞を、本発明の抗 gp NMB 特異的抗体を産生するための適切な条件下で培養する。ここで、必要に応じ、得られた本発明の抗 gp NMB 特異的抗体を宿主細胞から単離してもよい。これらの手順に用いられる各種の手法は、何れも当業者には周知である。

[0129] ここで、免疫グロブリンの重鎖及び／又は軽鎖をコードする遺伝子について、望む形質を導入するための遺伝子改変を行ったり、免疫グロブリンの重鎖及び／又は軽鎖の可変領域又は CDR 領域の構造情報を用いたりすること

により、抗体キメラタンパク質、低分子抗体、スキャフォールド抗体等を作製することは、当業者であれば公知の技術を用いて実施可能である。また、抗体の性能の向上や副作用の回避を目的に、抗体の定常領域の構造に改変を入れることや、糖鎖の部分での改変を行うことも、当業者によく知られた技術によって適宜行うことができる。

[0130] 〔医薬組成物〕

本発明の抗 g p NMB 特異的抗体は、医薬組成物の活性成分として使用することが好ましい。即ち、本発明の一態様は、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体を活性成分として含む医薬組成物（以下適宜「本発明の第 1 の医薬組成物」と総称する）に関する。

[0131] 前述のように、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体は、ヒト等の対象に投与した場合に、以下の活性（a）～（c）及び（w）～（z）のうち 1 又は 2 以上の活性が期待される。従って、本発明の第 1 の医薬組成物は、以下の活性（a）～（c）及び（w）～（z）のうち 1 又は 2 以上の活性を目的とする医薬組成物であることが好ましい。

（a）機能異常ミクログリアを低減又は除去する活性。

（b）正常ミクログリアによる機能異常ミクログリアの貪食作用を促進する活性、或いは機能異常ミクログリアを正常化する活性。

（c）機能異常ミクログリア周辺の正常ミクログリアの作用を増大させる活性。

（w）認知機能を回復させる活性

（x）アミロイド β オリゴマーを除去する活性。

（y）シナプス数を増加させる活性。

（z）神経変性疾患を治療又は予防する活性。

[0132] 中でも、前述のように、一態様に係る本発明の抗 g p NMB 特異的抗体は、前記活性（a）～（c）のうち 1 又は 2 以上の活性を有する結果として、前記活性（w）～（z）のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮するものと推測される。従って、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体が、前記活性（a）～（c）

）のうち1又は2以上の活性を有する抗体である場合には、本発明の第1の医薬組成物は、前記活性（w）～（z）のうち1又は2以上の活性を目的とする医薬組成物であることが好ましい。特に前記活性（a）～（c）においては（a）を有することが好ましい。

[0133] また、本述の実施例の結果に基づけば、前記活性（a）～（c）のうち1又は2以上の活性の結果として、前記活性（w）～（z）のうち1又は2以上の活性が発揮されている蓋然性が極めて高いところ、斯かる知見は本発明者等が見出した新たな知見である。本知見に基づけば、本発明の抗g p NMB特異的抗体でなくとも、前記活性（a）～（c）のうち1又は2以上の活性を有する任意の薬剤（例えば低分子化合物でもよく、抗体等の高分子医薬でもよい）を用いれば、前記活性（w）～（z）のうち1又は2以上の活性を発揮する医薬組成物を調製することが可能である。従って、本発明の一態様は、前記活性（a）～（c）のうち1又は2以上の活性を有する任意の薬剤（例えば低分子化合物でもよく、抗体等の高分子医薬でもよい）を活性成分として含む、前記活性（w）～（z）のうち1又は2以上の活性を目的とする医薬組成物（以下適宜「本発明の第2の医薬組成物」と総称する）に関する。特に前記活性（a）～（c）においては（a）を有することが好ましい。

[0134] 以下、本発明の第1の医薬組成物及び本発明の第2の医薬組成物（これらを適宜「本発明の医薬組成物」と総称する）の詳細は、限定されるものではないが、例えば以下の通りである。

[0135] 本発明の医薬組成物は、活性成分（本発明の第1の医薬組成物の場合は、本発明の抗g p NMB特異的抗体、本発明の第2の医薬組成物の場合は、前記活性（a）～（c）のうち1又は2以上の活性を有する任意の薬剤）の他に、医薬的に許容される担体及び／又はその他の添加剤を含有する、医薬組成物の形態として製剤化してもよい。医薬的に許容される担体及び／又はその他の添加剤を用いての製剤は、例えばUniversity of the Sciences in Philadelphia, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th EDI

TION”, Lippincott Williams & Wilkins, (2000)に記載の方法で実施することが可能である。

[0136] このような治療剤又は予防剤の一つの形態としては、無菌の水性液又は油性液に溶解、懸濁、又は乳化することによって調製された液剤あるいは凍結乾燥剤として供される。このような溶剤又は溶解液として、水性液としては注射用蒸留水、生理食塩水等が挙げられ、それに加えて浸透圧調節剤（例えば、D-グルコース、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム等）が添加される場合、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50）等が併用される場合もある。また、溶剤又は溶解液としては油性液が用いられる場合もあり、該油性液の例としてはゴマ油、大豆油等があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等が併用される場合もある。このような製剤においては、適宜、緩衝剤（例えば、リン酸塩類緩衝剤、酢酸塩類緩衝剤）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン等）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、アスコルビン酸、エリスルビン酸及びそれらの塩等）、着色剤（例えば、銅クロロフィル、 β -カロチン、赤色2号、青色1号等）、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル、フェノール、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム等）、増粘剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びそれらの塩等）、安定化剤（例えば、人血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール等）、矯臭剤（例えば、メントール、柑橘香料等）の添加剤が用いられる場合がある。

[0137] また、別の治療剤又は予防剤の形態としては、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、坐剤、トローチ剤等の固形剤があげられる。経口用製剤の形で投与する固形剤の場合には、添加剤として、賦形剤（例えば、結晶性セルロース、ラクトース、デンプン等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネ

シウム、タルク等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール等)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)等が用いられる。また、必要に応じて、防腐剤(例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加剤を用いることができる。更に別の形態として、粘膜適用用治療剤又は予防剤もあげられ、この製剤においては粘膜への吸着性、滞留性等を付与することを主な目的として、添加剤として粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤等(例えば、ムチン、カンテン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ローカストビングム、キサンタンガム、トラガントガム、アラビアゴム、キトサン、プルラン、ワキシースターチ、スクラルフェート、セルロース、及びそれらの誘導体)が含有される場合もある。しかしながら、生体に供与される治療剤又は予防剤の形態及び溶剤や添加剤はこれらに限定されるものではなく、当業者であれば適宜選択できる。

[0138] 本発明の医薬組成物は、活性成分(本発明の第1の医薬組成物の場合は、本発明の抗g p NMB特異的抗体、本発明の第2の医薬組成物の場合は、前記活性(a)～(c)のうち1又は2以上の活性を有する任意の薬剤)の他に、既存の他の薬物(活性成分)を含んでいてもよい。斯かる既存の他の薬物(活性成分)としては、制限されるものではないが、各種の中樞神経疾患治療薬、神経変性疾患治療薬、神経機能回復薬、アルツハイマー病治療薬、等が挙げられる。その具体例としては、抗Tau抗体、抗アミロイドβ抗体、抗CD33抗体、抗セマフォリン4D抗体、抗TNFα抗体、抗ソルチリン抗体、抗ガラクトース特異的レクチン(ガレクチン)3抗体、抗TREM2(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2)抗体等が挙げられる。これらは一種単独で使用してもよく、二種以上を併用してもよい。

[0139] また、本発明の医薬組成物を、既存の他の薬物と組み合わせ、キットの形態としてもよい。本発明の抗g p NMB特異的抗体と組み合わせる活性成分

としても、配合剤について前述した薬物（活性成分）が挙げられる。これら配合剤又はキットの形態で用いられる抗 g p N M B 特異的抗体以外の薬物の用量としては、通常の治療に用いられる用量で行うことができるが、状況に応じて増減することも可能である。

[0140] 本発明の医薬組成物は、症状の改善を目的として、非経口的に投与することができる。非経口投与の場合には、例えば経鼻剤とすることができ、液剤、懸濁剤、固形製剤等を選択できる。また別の非経口投与の形態としては、注射剤とすることができ、注射剤としては、皮下注射剤、静脈注射剤、点滴注射剤、筋肉注射剤、脳室内注射剤又は腹腔内注射剤等を選択することができる。またその他の非経口投与に用いる製剤としては、坐剤、舌下剤、経皮剤、経鼻剤以外の経粘膜投与剤等も挙げられる。更に、ステントや血管内栓塞剤に含有もしくは塗布する態様で、血管内局所投与することもできる。場合によっては本抗体をコードする D N A や R N A 更には本抗体を産生する細胞や常在菌の形態で投与することも可能である。

[0141] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間、又は該医薬組成物に含有される活性成分の種類等により異なるが、通常成人 1 人あたり、1 回につき主剤を 0. 1 m g から 1 g の範囲で、好ましくは 0. 5 m g から 3 0 0 m g の範囲で、1 週から 4 週間に 1 回、もしくは 1 か月から 6 か月に 1 回投与することができる。しかし、投与量及び投与回数は種々の条件により変動するため、前記投与量及び回数よりも少ない量及び回数で十分な場合もあり、また前記の範囲を超える投与量及び投与回数が必要な場合もある。また、本発明における治療剤又は予防剤は、副作用を軽減することにより、短い投与期間で効果を得ることや長期投与が可能である。

[0142] 〔その他〕

前述のように、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体は、ヒト等の対象に投与した場合に、以下の活性（a）～（c）及び（w）～（z）のうち 1 又は 2 以上の活性が期待される。

(a) 機能異常ミクログリアを低減又は除去する活性。

(b) 正常ミクログリアによる機能異常ミクログリアの貪食作用を促進する活性、或いは機能異常ミクログリアを正常化する活性。

(c) 機能異常ミクログリア周辺の正常ミクログリアの作用を増大させる活性。

(w) 認知機能を回復させる活性

(x) アミロイド β オリゴマーを除去する活性。

(y) シナプス数を増加させる活性。

(z) 神経変性疾患を治療又は予防する活性。

[0143] よって、本発明の対象として、前記の本発明の医薬組成物の他にも、例えば以下の幾つかの態様を挙げることが出来る。

[0144] 即ち、本発明の一態様は、対象において前記活性(a)～(c)及び(w)～(z)のうち1又は2以上の活性を発揮させることを目的とする方法であって、それを必要とする対象に、本発明の抗gpNMB特異的抗体の有効量を投与する方法に関する。中でも、本発明の抗gpNMB特異的抗体が、前記活性(a)～(c)のうち1又は2以上の活性を有する抗体である場合には、前記の方法は、対象において前記活性(w)～(z)のうち1又は2以上の活性を発揮させることを目的とする方法であることが好ましい。その他の詳細は、前述のとおりである。特に前記活性(a)～(c)においては少なくとも(a)を有することが好ましい。

[0145] また、本発明の一態様は、対象において前記活性(w)～(z)のうち1又は2以上の活性を発揮させることを目的として、それを必要とする対象に、前記活性(a)～(c)のうち1又は2以上の活性を有する任意の薬剤（例えば低分子化合物でもよく、抗体等の高分子医薬でもよい）の有効量を投与する方法に関する。その詳細は、前述のとおりである。特に前記活性(a)～(c)においては少なくとも(a)を有することが好ましい。

[0146] また、本発明の一態様は、対象において前記活性(a)～(c)及び(w)～(z)のうち1又は2以上の活性を発揮させる目的で使用するための、

本発明の抗 g p NMB 特異的抗体に関する。中でも、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体が、前記活性 (a) ~ (c) のうち 1 又は 2 以上の活性を有する抗体である場合には、前記の抗体は、対象において前記活性 (w) ~ (z) のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮させるために使用される抗体であることが好ましい。その他の詳細は、前述のとおりである。特に前記活性 (a) ~ (c) においては少なくとも (a) を有することが好ましい。

[0147] また、本発明の一態様は、対象において前記活性 (w) ~ (z) のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮させる目的で使用するための、前記活性 (a) ~ (c) のうち 1 又は 2 以上の活性を有する任意の薬剤（例えば低分子化合物でもよく、抗体等の高分子医薬でもよい）に関する。その詳細は、前述のとおりである。特に前記活性 (a) ~ (c) においては少なくとも (a) を有することが好ましい。

[0148] 即ち、本発明の一態様は、対象において前記活性 (a) ~ (c) 及び (w) ~ (z) のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮させることを目的とする医薬の製造における、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体の使用に関する。中でも、本発明の抗 g p NMB 特異的抗体が、前記活性 (a) ~ (c) のうち 1 又は 2 以上の活性を有する抗体である場合には、前記の医薬は、対象において前記活性 (w) ~ (z) のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮させることを目的とする医薬であることが好ましい。その他の詳細は、前述のとおりである。特に前記活性 (a) ~ (c) においては少なくとも (a) を有することが好ましい。

[0149] また、本発明の一態様は、対象において前記活性 (w) ~ (z) のうち 1 又は 2 以上の活性を発揮させることを目的とする医薬の製造における、前記活性 (a) ~ (c) のうち 1 又は 2 以上の活性を有する任意の薬剤（例えば低分子化合物でもよく、抗体等の高分子医薬でもよい）の使用に関する。その詳細は、前述のとおりである。特に前記活性 (a) ~ (c) においては少なくとも (a) を有することが好ましい。

実施例

[0150] 以下、本発明を実施例に則してさらに詳細に説明する。但し、これらの実施例はあくまでも説明のために便宜的に示す例に過ぎず、本発明は如何なる意味でもこれらの実施例に限定されるものではない。

[0151] 「標準的な操作」

・ 抗原ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

組換え可溶性ヒト又はマウスgpNMBをPBSにより希釈して $2\mu\text{g}/\text{mL}$ に調整し、96ウェルプレート(Nunc、Maxisorp)に $50\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し、 4°C で一晩静置した。この96ウェルプレートを3%BSA/PBSでブロッキングしたものを、組換え可溶性gpNMB固定96ウェルプレートとしてELISAに使用した。

[0152] 抗gpNMB抗体含有ハイブリドーマ培養上清又は3%BSA/PBS溶液を、上記組換え可溶性gpNMB固定96ウェルプレートに $30\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し、室温で1時間反応させた。洗浄液(TBS-T: Tris Buffered Saline, 0.025% Tween (登録商標) 20)にて洗浄した後、マウスIgGの全てのアイソタイプに反応する抗体、抗マウスIgG抗体-ALPコンジュゲート(SBA、1050-04)を、3%BSA/PBSにて1000倍希釈した溶液を $30\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し、室温にて1時間反応させた。基質(PNPP (p-nitrophenyl phosphate)、 $1\text{mg}/\text{mL}$)溶液を $100\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し、室温にて1時間反応させ、405~550nmの吸光度を算出した。得られた吸光度の値を結合活性として評価した。

[0153] ・細胞ELISA (Cell-based ELISA) :

gpNMB発現細胞をポリリジンコート96ウェルプレートに播種し、接着させた後、培養上清を除去して、10%ホルマリン含有液で室温で10分間固定化した。その後、上清を除去して3%BSA/PBS溶液でブロッキングを行い、冷蔵保存した。

[0154] 得られた上記細胞固定プレートのブロッキング液を除去して、抗体含有培地又は溶液を $30\mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し、室温で1時間~1時間30分程度インキュベーションした。その後、洗浄液(TBS-T)で2~4回洗浄を

行い、抗マウス IgG-HRP ラベル 2 次抗体の 10000 倍希釈溶液を添加し、室温で 1 時間インキュベートした。その後、洗浄液 (TBS-T) で 2~4 回洗浄を行い、基質 TMB 溶液を 50 μ L / ウェル添加し、30 分間室温でインキュベートした。その後、1 N 硫酸を 50 μ L / ウェルで添加して反応を停止させ、450~650 nm の吸光度を算出した。得られた吸光度の値を結合活性として評価した。

[0155] 〔実施例 1〕マウス又はラットモノクローナル抗体の作製及びスクリーニング (抗原 ELISA 及び細胞 ELISA) :

マウス又はラットモノクローナル抗体は、Koehler et al., Nature, (1975), 256:495-497 等に記載のハイブリドーマ法により作製し得る。抗 gpNMB 抗体は、ヒト gpNMB (アイソタイプ a) のアミノ酸配列 (配列番号 209) 若しくは核酸配列 (配列番号 210)、又は、マウス gpNMB のアミノ酸 (配列番号 211) 若しくは核酸配列 (配列番号 212) の全長又は一部を含む、核酸、タンパク質、又はペプチドを使用して、マウス又はラットに免疫を誘導し、抗体価の上昇したマウス又はラットからリンパ球細胞を採取した。全ての動物実験は、施設の規則に従って実施した。マウス又はラットから採取したリンパ球細胞とマウスミエローマ細胞株 (P3U1 (P3X63Ag8U.1) 又は SP2/O (SP2/O-Ag14)) との融合によるハイブリドーマ作製は標準的なハイブリドーマ技術を使用して実施した。ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジンを含むいわゆる HAT 培地を使用してハイブリドーマを選択した。なお、ヒト gpNMB (アイソタイプ a) (配列番号 209) 及びマウス gpNMB (配列番号 211) のアミノ酸配列のアラインメントを図 1 に示す。図中、PKD ドメインの例として、アミノ酸残基 256~319 位の領域を点線で囲んで示す。PMEL-CAF 様ドメインの例として、アミノ酸残基 172~246 位の領域を実線で囲んで示す。

[0156] 得られたハイブリドーマの培養液を用いて、組換えヒト可溶性 gpNMB (配列番号 221) 又はマウス可溶性 gpNMB (配列番号 223) を固定

した抗原ELISA、及び、ヒトgpNMB（配列番号209）を含むタンパク質を発現させた細胞を用いた細胞ELISAによる結合性評価を実施し、陽性ハイブリドーマ含有ウェルを選択した。このウェルに含まれるハイブリドーマを限界希釈法によってシングルクローン化した。このシングルクローン化した陽性ハイブリドーマを培養して、培養液中からプロテインAカラム（Ab-Catcher、プロテノバ）を使用してモノクローナル抗体を精製し、複数の抗gpNMB抗体を取得した。

[0157] 〔実施例2〕抗体の配列の決定：

実施例1で取得した各抗gpNMB抗体クローンの軽鎖及び重鎖の遺伝子配列を決定するために、SMARTer[®] RACE法を実施した。抗体を産生するハイブリドーマ由来のRNAから開始及び終止コドンを含む抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子断片をSMARTer[®] RACE法により取得し、その塩基配列を決定した。ハイブリドーマ由来のTotal RNAを鋳型としてSMARTer[®] RACE 5' / 3' Kit（634859、Clontech）を用いて、1st strand cDNAを合成した後、PCR反応によりcDNAを増幅させた。そのcDNAを鋳型として、キットに付属のユニバーサル配列に対するプライマーと、抗体の重鎖及び軽鎖にそれぞれ特異的なプライマーを用いてPCR反応を行った。得られたPCR産物は5' RACE PCR産物としてTAクローニングに用いた。

[0158] なお、ラットモノクローナル抗体遺伝子の配列決定に関しては、ラット抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域に対するPCR反応を行い、得られたPCRフラグメントをマウス定常領域と結合させてマウスキメラ抗体として配列決定を行った。

[0159] TAクローニングでは、5' RACE PCR産物を電気泳動して目的とする分子量を含むcDNA断片をQIAEX II Gel Extraction Kit（20021、Qiagen）を用いて精製した。精製後のcDNAはTaKaRa-Taq（R001A、Takara）を用いて72℃、5分間反応させることにより3'末端にアデニンを付加させた。そのcDN

A断片をMighty TA-cloning Kit (6028、Takara)を用いて添付のプロトコールに従い、pMD20-Tベクター（以下、MD20ベクター）にクローニングした。目的のcDNAがクローニングされたMD20ベクターを大腸菌TOP10に形質転換させ、アンピシリン100 μ g/mL含有の寒天培地で培養した。MD20ベクターへの目的とするcDNA断片の挿入はコロニーPCRにより確認した。クローニングしたcDNA断片の塩基配列を同定した。同様に3' RACE PCR産物の塩基配列を同定し、各抗体の遺伝子の全長配列を決定した。

[0160] 実施例1で取得した抗gpNMB抗体クローンのうち、GPN05-1、GPN06-1、GPN07-1、GPN09-1、GPN11-10、GPN15-2、GPN15-3、GPN18-1、GPN18-2、GPN18-4、GPN18-5、GPN18-6、GPN18-7、及び1-5Eについて、以上の手順により決定された重鎖及び軽鎖各可変領域（それぞれVH及びVL）ならびにそれらに含まれる相補性決定領域（それぞれCDR-H1～H3及びCDR-L1～L3）の各々のアミノ酸配列及び塩基配列の配列番号を表1-1～1-5に示した。

[0161]

[表1-1]

抗体クローン	説明	アミノ酸配列		核酸配列	
GPN05-1	CDR-H1	配列番号	1	配列番号	2
	CDR-H2	配列番号	3	配列番号	4
	CDR-H3	配列番号	5	配列番号	6
	CDR-L1	配列番号	7	配列番号	8
	CDR-L2	配列番号	9	配列番号	10
	CDR-L3	配列番号	11	配列番号	12
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	13	配列番号	14
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	15	配列番号	16
GPN06-1	CDR-H1	配列番号	17	配列番号	18
	CDR-H2	配列番号	19	配列番号	20
	CDR-H3	配列番号	21	配列番号	22
	CDR-L1	配列番号	23	配列番号	24
	CDR-L2	配列番号	25	配列番号	26
	CDR-L3	配列番号	27	配列番号	28
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	29	配列番号	30
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	31	配列番号	32
GPN07-1	CDR-H1	配列番号	33	配列番号	34
	CDR-H2	配列番号	35	配列番号	36
	CDR-H3	配列番号	37	配列番号	38
	CDR-L1	配列番号	39	配列番号	40
	CDR-L2	配列番号	41	配列番号	42
	CDR-L3	配列番号	43	配列番号	44
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	45	配列番号	46
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	47	配列番号	48

[表1-2]

抗体クローン	説明	アミノ酸配列		核酸配列	
GPN11-10	CDR-H1	配列番号	49	配列番号	50
	CDR-H2	配列番号	51	配列番号	52
	CDR-H3	配列番号	53	配列番号	54
	CDR-L1	配列番号	55	配列番号	56
	CDR-L2	配列番号	57	配列番号	58
	CDR-L3	配列番号	59	配列番号	60
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	61	配列番号	62
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	63	配列番号	64
GPN15-2	CDR-H1	配列番号	65	配列番号	66
	CDR-H2	配列番号	67	配列番号	68
	CDR-H3	配列番号	69	配列番号	70
	CDR-L1	配列番号	71	配列番号	72
	CDR-L2	配列番号	73	配列番号	74
	CDR-L3	配列番号	75	配列番号	76
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	77	配列番号	78
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	79	配列番号	80
GPN15-3	CDR-H1	配列番号	81	配列番号	82
	CDR-H2	配列番号	83	配列番号	84
	CDR-H3	配列番号	85	配列番号	86
	CDR-L1	配列番号	87	配列番号	88
	CDR-L2	配列番号	89	配列番号	90
	CDR-L3	配列番号	91	配列番号	92
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	93	配列番号	94
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	95	配列番号	96

[表1-3]

抗体クローン	説明	アミノ酸配列		核酸配列	
GPN18-4	CDR-H1	配列番号	97	配列番号	98
	CDR-H2	配列番号	99	配列番号	100
	CDR-H3	配列番号	101	配列番号	102
	CDR-L1	配列番号	103	配列番号	104
	CDR-L2	配列番号	105	配列番号	106
	CDR-L3	配列番号	107	配列番号	108
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	109	配列番号	110
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	111	配列番号	112
GPN18-1	CDR-H1	配列番号	113	配列番号	114
	CDR-H2	配列番号	115	配列番号	116
	CDR-H3	配列番号	117	配列番号	118
	CDR-L1	配列番号	119	配列番号	120
	CDR-L2	配列番号	121	配列番号	122
	CDR-L3	配列番号	123	配列番号	124
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	125	配列番号	126
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	127	配列番号	128
GPN18-2	CDR-H1	配列番号	129	配列番号	130
	CDR-H2	配列番号	131	配列番号	132
	CDR-H3	配列番号	133	配列番号	134
	CDR-L1	配列番号	135	配列番号	136
	CDR-L2	配列番号	137	配列番号	138
	CDR-L3	配列番号	139	配列番号	140
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	141	配列番号	142
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	143	配列番号	144

[表1-4]

抗体クローン	説明	アミノ酸配列		核酸配列	
GPN18-6	CDR-H1	配列番号	145	配列番号	146
	CDR-H2	配列番号	147	配列番号	148
	CDR-H3	配列番号	149	配列番号	150
	CDR-L1	配列番号	151	配列番号	152
	CDR-L2	配列番号	153	配列番号	154
	CDR-L3	配列番号	155	配列番号	156
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	157	配列番号	158
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	159	配列番号	160
GPN18-7	CDR-H1	配列番号	161	配列番号	162
	CDR-H2	配列番号	163	配列番号	164
	CDR-H3	配列番号	165	配列番号	166
	CDR-L1	配列番号	167	配列番号	168
	CDR-L2	配列番号	169	配列番号	170
	CDR-L3	配列番号	171	配列番号	172
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	173	配列番号	174
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	175	配列番号	176
GPN18-5	CDR-H1	配列番号	177	配列番号	178
	CDR-H2	配列番号	179	配列番号	180
	CDR-H3	配列番号	181	配列番号	182
	CDR-L1	配列番号	183	配列番号	184
	CDR-L2	配列番号	185	配列番号	186
	CDR-L3	配列番号	187	配列番号	188
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	189	配列番号	190
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	191	配列番号	192

[表1-5]

抗体クローン	説明	アミノ酸配列		核酸配列	
1-5E	CDR-H1	配列番号	193	配列番号	194
	CDR-H2	配列番号	195	配列番号	196
	CDR-H3	配列番号	197	配列番号	198
	CDR-L1	配列番号	199	配列番号	200
	CDR-L2	配列番号	201	配列番号	202
	CDR-L3	配列番号	203	配列番号	204
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	205	配列番号	206
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	207	配列番号	208
GPN09-1	CDR-H1	配列番号	287	配列番号	288
	CDR-H2	配列番号	289	配列番号	290
	CDR-H3	配列番号	291	配列番号	292
	CDR-L1	配列番号	293	配列番号	294
	CDR-L2	配列番号	295	配列番号	296
	CDR-L3	配列番号	297	配列番号	298
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	299	配列番号	300
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	301	配列番号	302

[0162] [実施例3] ミクログリアに対する結合活性の解析（細胞ELISA）：

実施例1で取得した各抗g p NMB抗体のミクログリアに対する結合性を評価するため、1日から2日齢のマウス又はラット脳から脳細胞を採取後、1週間程度培養し、接着細胞を1時間ほど振とうすることによって剥離した細胞を集めマウス又はラットミクログリアを採取した。採取したマウス又はラットミクログリアを20%FBS/DMEM-Glutamaxで懸濁し、 2×10^4 細胞/ウェルで96ウェルプレートへ播種し、37℃のCO₂インキュベータで1日から2日間程度培養して接着させてから、マイルドホルムで固定化し、その後3%BSA/PBSでブロッキングを行い、細胞ELISAプレートを作製した。

[0163] マウス又はラットミクログリア固定ELISAプレートのブロッキング液を除去して、抗g p NMB抗体希釈液（3%BSA/PBS溶液）を30 μ

L／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。その後、洗浄液にて洗浄した後、マウスIgGに特異的に反応する抗体、抗マウスIgG抗体－HRPコンジュゲート（MBL、Code No. 330）を50μL／ウェルあるいは抗マウスIgG抗体－ALPコンジュゲート（SBA、1050-04）を30μL／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。HRP用基質（ELISA-Star™ ペルオキシダーゼ化学発光基質、富士フイルム和光純薬（株））を100μL／ウェルで添加し、直ちに1～10秒間の発光量を測定し、得られた発光強度の値を結合活性として評価した。あるいはALP用基質（PNPP）を100μL／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させ、405～550nmの吸光度を測定し、得られた吸光度の値を結合活性として評価した。その結果、抗gpNMB抗体のマウスミクログリアとラットミクログリアに対する結合性を確認した。

[0164] 〔実施例4〕抗gpNMB抗体の結合部位の解析（抗原ELISA）：

実施例1で取得した各抗gpNMB抗体のヒトgpNMBタンパク質に対する結合部位を解析するため、以下の実験を実施した。

[0165] まず、ヒトgpNMB細胞外ドメインのアミノ酸配列（配列番号215；なお、当該アミノ酸配列中、第1～21位のアミノ酸残基はシグナルペプチドを構成し、第22位以降のアミノ酸残基がヒトgpNMB細胞外ドメインの単離ペプチドを構成する。）を基準として、下記表2に示すヒトgpNMB細胞外ドメインのN末端欠失変異体（hgpnmb__d07__76-498）及びC末端欠失変異体（hgpnmb__d03__1-251、hgpnmb__d04__1-321、hgpnmb__d05__1-375、hgpnmb__d06__1-418、hgpnmb__d13__1-412、hgpnmb__d14__1-406、hgpnmb__d15__1-400、hgpnmb__d16__1-394、hgpnmb__d17__1-388、hgpnmb__d18__1-382、及びhgpnmb__d19__1-234）を作製した。精製gpNMBタンパク質は、gpNMB遺伝子を挿入した一過性動物細胞発現ベクターを作製し、Expi293 Expression S

system (A14635、Thermo Fisher Scientific) で培地中に発現させた。その後、C末端に付加したヒスチジンタグを用いて、Ni-NTAアガロース (143-09763、FUJIFILM Wako) でアフィニティ精製し、精製タンパク質を得た。

[0166] [表2]

表 2: ヒト gpNMB 細胞外ドメインの N 末端又は C 末端欠失変異体

変異体番号	説明
hgpNMB_d03_1-251	hgpNMB の 1~251 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d04_1-321	hgpNMB の 1~321 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d05_1-375	hgpNMB の 1~375 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d06_1-418	hgpNMB の 1~418 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d07_76-498	hgpNMB の 76~498 からなる N 末端欠失変異体
hgpNMB_d13_1-412	hgpNMB の 1~412 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d14_1-406	hgpNMB の 1~406 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d15_1-400	hgpNMB の 1~400 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d16_1-394	hgpNMB の 1~394 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d17_1-388	hgpNMB の 1~388 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d18_1-382	hgpNMB の 1~382 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB の 1~234 からなる C 末端欠失変異体

[0167] 次に、ELISA用96ウェルプレートに17nmol/Lの精製組換えヒト可溶性gpNMB (配列番号221)、上記の表2に示したヒトgpNMB細胞外ドメインのN末端欠失変異体 (hgpNMB__d07__76-498) 及びC末端欠失変異体 (hgpNMB__d03__1-251、hgpNMB__d04__1-321、hgpNMB__d05__1-375、hgpNMB__d06__1-418、hgpNMB__d13__1-412、hgpNMB__d14__1-406、hgpNMB__d15__1-400、hgpNMB__d16__1-394、hgpNMB__d17__1-388、hgpNMB__d18__1-382、及びhgpNMB__d19__1-234)、並びに精製組換えマウス可溶性gpNMB (配列番号223) をそれぞれ1

00 μ L/ウェルで添加し、室温で90分静置した。その後3%BSA/PBSでブロッキングを行い、抗原ELISAプレートを作製した。

- [0168] 抗原ELISAプレートのブロッキング液を除去して、抗gpNMB抗体希釈液（3%BSA/PBS溶液）を50 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。その後、洗浄液にて洗浄した後、マウスIgGに特異的に反応する抗体、抗マウスIgG抗体-ALPコンジュゲート（SBA、1050-04）を50 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。基質（PNPP）を100 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させ、405～550 nmの吸光度を算出した。得られた吸光度の値を結合活性として評価した。

- [0169] 〔実施例5〕抗gpNMB抗体のエピトープの決定（抗原ELISA）：

実施例1で取得した各抗gpNMB抗体のgpNMBに対するエピトープを決定するため、以下の実験を実施した。

- [0170] まず、下記表3に示すヒトgpNMB細胞外ドメインのC末端欠失変異体（hg pNMB__d19__1-234）及び点突然変異体（hg pNMB__d22__K245A、hg pNMB__d23__D252A、hg pNMB__d24__E253A、hg pNMB__d25__D264A、hg pNMB__d26__H272A、hg pNMB__d28__H297A、hg pNMB__d30__H376A、hg pNMBd31__D247A_R248A、hg pNMB__d34__D287A、hg pNMB__d35__H301A、hg pNMB__d36__R331A_K334A、hg pNMB__d37__K344A__D347A、hg pNMB__d38__D356A、hg pNMB__d39__E360A、hg pNMB__d40__E367A、及びhg pNMB__d41__R373A）を作製した。精製gpNMBタンパク質は、gpNMB遺伝子を挿入した一過性動物細胞発現ベクターを作製し、Exp i 2 93 Expression System（A14635、Thermo F i s h e r S c i e n t i f i c）で培地中に発現させた。その後、C末端に付加したヒスチンタグを用いて、Ni-NTAアガロース（143-0

9763、FUJIFILM Wako) でアフィニティ精製し、精製タンパク質を得た。なお、これらのヒト gpNMB 細胞外ドメインの C 末端欠失変異体及び点突然変異体の概要を表 3 に示した。

[0171] [表3]

表 3: ヒト gpNMB 細胞外ドメインの C 末端欠失変異体及び点突然変異体

変異体番号	説明
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB の 1~234 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d22_K245A	hgpNMB の K245A 点変異体
hgpNMB_d23_D252A	hgpNMB の D252A 点変異体
hgpNMB_d24_E253A	hgpNMB の E253A 点変異体
hgpNMB_d25_D264A	hgpNMB の D264A 点変異体
hgpNMB_d26_H272A	hgpNMB の H272A 点変異体
hgpNMB_d28_H297A	hgpNMB の H297A 点変異体
hgpNMB_d30_H376A	hgpNMB の H376A 点変異体
hgpNMBd31_D247A_R248A	hgpNMB の D247A 及び R248A 点変異体
hgpNMB_d34_D287A	hgpNMB の D287A 点変異体
hgpNMB_d35_H301A	hgpNMB の H301A 点変異体
hgpNMB_d36_R331A_K334A	hgpNMB の R331A 及び K334A 点変異体
hgpNMB_d37_K344A_D347A	hgpNMB の K344A 及び D347A 点変異体
hgpNMB_d38_D356A	hgpNMB の D356A 点変異体
hgpNMB_d39_E360A	hgpNMB の E360A 点変異体
hgpNMB_d40_E367A	hgpNMB の E367A 点変異体
hgpNMB_d41_R373A	hgpNMB の R373A 点変異体

[0172] これらのヒト gpNMB 細胞外ドメインアラニン点変異体を用いて、実施例 4 で示した手順と同様の手順で抗原 ELISA 解析を行い、各抗 gpNMB 抗体の結合性を評価した。具体的には、上記の表 2 に示したヒト gpNMB 細胞外ドメインの C 末端欠失変異体及びアラニン点変異体の各々を ELISA 用 96 ウェルプレートに 17 nmol/L の濃度で 100 μ L/ウェルで添加し、室温で 90 分静置した。その後 3% BSA/PBS でブロッキングを行い、抗原 ELISA プレートを作製した。

[0173] 抗原ELISAプレートのブロッキング液を除去して、抗gpNMB抗体希釈液（3%BSA/PBS溶液）を50 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。その後、洗浄液にて洗浄した後、マウスIgGに特異的に反応する抗体、抗マウスIgG抗体-ALPコンジュゲート（SBA、1050-04）を50 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。基質（PNPP）を100 μ L/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させ、405～550nmの吸光度を算出した。得られた吸光度の値を結合活性として評価した。2nM濃度における吸光度において、最大吸光度を示した変異体と比較して50%以上吸光度が低下した変異体を+と記載し、50%以上の吸光度を示した変異体を-と記載した。結果を表4に示した。

[0174]

[表4]

表 4: ヒトgpNMB細胞外ドメイン変異体に対する
各抗gpNMB抗体クローンの ELISA 結合解析結果

	GPN 05-1	GPN 06-1	GPN 07-1	GPN 09-1	GPN 11-10	GPN 15-2	GPN 15-3	GPN 18-4
22-234_N 末	-	-	-	-	-	-	-	-
K245A	-	-	-	-	-	-	-	-
D252A	-	-	-	-	-	-	-	-
E253A	-	-	-	-	-	-	-	-
K257A,D258A	-	-	-	+	+	-	-	-
D264A	-	-	-	-	-	-	-	-
H268A,D269A	-	-	+	-	-	-	-	-
H272A	-	-	-	-	-	-	-	-
K282A	-	+	+	-	-	-	-	-
H297A	-	-	-	-	-	-	-	-
H376A	-	-	-	-	-	-	-	-
D247A,R248A	-	-	-	-	-	-	-	-
D287A	+	+	+	+	+	+	+	+
H301A	+	+	+	+	+	+	+	+
K316A	-	+	+	-	-	-	-	-
R331A,K334A	-	-	-	-	-	-	-	-
K344A,D347A	-	-	-	-	-	-	-	-
D356A	-	-	-	-	-	-	-	-
E360A	-	-	-	-	-	-	-	-
E367A	-	-	-	-	-	-	-	-
R373A	-	-	-	-	-	-	-	-
E385A	-	-	-	+	+	-	-	-

[0175] さらに、ヒト g p N M B 細胞外ドメインの C 末端欠失変異体（h g p N M B __ d 1 9 __ 1 - 2 3 4）に結合した抗 g p N M B 抗体を使用して、N 末端側のヒト g p N M B 細胞外ドメインアラニン点変異体に対する結合性を抗原 E L I S A で同様に解析した。

[0176] まず、下記表 5 に示すヒト g p N M B 細胞外ドメインの C 末端欠失変異体（h g p N M B __ d 1 9 __ 1 - 2 3 4）及び点突然変異体（h g p N M B __

d19__1-234、hgpNMB__d43__1-234__R77A、hgpNMB__d44__1-234__D85A、hgpNMB__d45__1-234__R104A、hgpNMB__d47__1-234__E117A、K118A、hgpNMB__d48__1-234__R121A、E123A、hgpNMB__d49__1-234__D129A、hgpNMB__d50__1-234__E140A、D141A、hgpNMB__d51__1-234__D143A、E145A、hgpNMB__d52__1-234__H152A、H153A、hgpNMB__d53__1-234__D158A、K160A、hgpNMB__d54__1-234__H164A、H165A、hgpNMB__d55__1-234__R169A、hgpNMB__d58__1-234__R189A、hgpNMB__d59__1-234__R193A、hgpNMB__d61__1-234__R214A、R215A、及びhgpNMB__d64__1-234__D109A)を作製した。精製gpNMBタンパク質は、gpNMB遺伝子を挿入した一過性動物細胞発現ベクターを作製し、Expi293 Expression System (A14635、Thermo Fisher Scientific)で培地中に発現させた。その後、C末端に付加したヒスチジンタグを用いて、Ni-NTAアガロース(143-09763、FUJIFILM Wako)でアフィニティ精製し、精製タンパク質を得た。なお、これらのヒトgpNMB細胞外ドメインのC末端欠失変異体及び点突然変異体の概要を表5に示した。

[0177]

[表5]

表 5: ヒトgpNMB細胞外ドメインのC末端欠失変異体及び点突然変異体

変異体番号	説明
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB の 1～234 からなる C 末端欠失変異体
hgpNMB_d43_1-234_R77A	hgpNMB の 1～234 の R77A 点変異体
hgpNMB_d44_1-234_D85A	hgpNMB の 1～234 の D85A 点変異体
hgpNMB_d45_1-234_R104A	hgpNMB の 1～234 の R104A 点変異体
hgpNMB_d47_1-234_E117A,K118A	hgpNMB の 1～234 の E117A 及び K118A 点変異体
hgpNMB_d48_1-234_R121A,E123A	hgpNMB の 1～234 の R121A 及び E123A 点変異体
hgpNMB_d49_1-234_D129A	hgpNMB の 1～234 の D129A 点変異体
hgpNMB_d50_1-234_E140A,D141A	hgpNMB の 1～234 の E140A 及び D141A 点変異体
hgpNMB_d51_1-234_D143A,E145A	hgpNMB の 1～234 の D143A 及び E145A 点変異体
hgpNMB_d52_1-234_H152A,H153A	hgpNMB の 1～234 の H152A 及び H153A 点変異体
hgpNMB_d53_1-234_D158A,K160A	hgpNMB の 1～234 の D158A 及び K160A 点変異体
hgpNMB_d54_1-234_H164A,H165A	hgpNMB の 1～234 の H164A 及び H165A 点変異体
hgpNMB_d55_1-234_R169A	hgpNMB の 1～234 の R169A 点変異体
hgpNMB_d58_1-234_R189A	hgpNMB の 1～234 の R189A 点変異体
hgpNMB_d59_1-234_R193A	hgpNMB の 1～234 の R193A 点変異体
hgpNMB_d61_1-234_R214A,R215A	hgpNMB の 1～234 の R214A 及び R215A 点変異体
hgpNMB_d64_1-234_D109A	hgpNMB の 1～234 の D109A 点変異体

[0178] これらのヒト g p N M B細胞外ドメインアラニン点変異体を用いて、実施例 4 で示した手順と同様の手順で抗原 E L I S A解析を行い、各抗 g p N M B抗体の結合性を評価した。具体的には、表 5 に示した C末端欠失変異体及び各 g p N M Bアラニン点変異体を E L I S A用 9 6 ウェルプレートに 1 7 n m o l / L の濃度で 1 0 0 μ L / ウェルで添加し、室温で 9 0 分静置した。その後 3 % B S A / P B S でブロッキングを行い、抗原 E L I S A プレートを作製した。

[0179] 抗原 E L I S A プレートのブロッキング液を除去して、抗 g p N M B抗体希釈液（3 % B S A / P B S 溶液）を 5 0 μ L / ウェルで添加し、室温にて 1 時間反応させた。その後、洗浄液にて洗浄した後、マウス I g G に特異的に反応する抗体、抗マウス I g G 抗体－A L P コンジュゲート（S B A、1

050-04)を50 μ L／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。基質(PNPP)を100 μ L／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させ、405～550nmの吸光度を算出した。得られた吸光度の値を結合活性として評価した。結果を下記の表6に示した(なお、前述のように、配列番号215に示すアミノ酸配列中、第1～21位のアミノ酸残基はシグナルペプチドを構成し、第22位以降のアミノ酸残基がヒトgpNMB細胞外ドメインの単離ペプチドを構成する。これに伴い、表6に示す各変異体タンパク質も第22位のアミノ酸残基から開始している。)。上記のC末端欠失変異体(hgpNMB__d19__22-234)に対する結合性を100%として、結合活性が50%以下となった場合に+を表記した。50%以上の結合活性を維持した場合は-を表記した。

[0180]

[表6]

表 6: ヒトgpNMB細胞外ドメイン変異体に対する
各抗gpNMB抗体クローンの ELISA 結合解析結果

gpNMB 変異体 タンパク質	GPN 18-1	GPN 18-2	GPN 18-5	GPN 18-6	GPN 18-7
22-234_N 末	-	-	-	-	-
22-234_R77A	-	-	-	-	-
22-234_D85A	-	-	+	-	-
22-234_R104A	-	-	-	-	-
22-234_D109A	-	-	-	-	-
22-234_E117A,K118A	-	-	-	-	-
22-234_R121A,E123A	-	-	-	-	-
22-234_D129A	-	-	-	-	-
22-234_E140A,D141A	-	-	-	-	-
22-234_D143A,E145A	-	-	-	-	-
22-234_H152A,H153A	-	-	-	-	-
22-234_D158A,K160A	-	-	-	-	-
22-234_H164A,H165A	-	-	-	-	-
22-234_R169A	-	-	-	-	-
22-234_K186A	-	-	-	+	-
22-234_R189A	-	-	-	-	-
22-234_R193A	-	-	-	-	-
22-234_R214A,R215A	+	+	-	+	+
22-234_H216A, R218A	+	+	-	-	+

[0181] 精製 g p N M B 変異体の安定性と、結合性に影響を与えた変異部位を考慮して、各抗 g p N M B 抗体のエピトープを決定した。

その結果、抗体クローン G P N 1 8 - 1、G P N 1 8 - 2、G P N 1 8 - 6、及び G P N 1 8 - 7 は、P M E L - C A F 様領域に存在するアミノ酸（R 2 1 4 及び／又は R 2 1 5）と相互作用することが明らかとなった。一方、抗体クローン G P N 1 8 - 5 は、さらに N 末端部分を認識することが判明した。抗体クローン 1 - 5 E は、論文報告（非特許文献 3 6）で明らかにされているワクチンペプチドを免疫して得られた抗 g p N M B 抗体であり、認

識エピトープはN末端のアミノ酸残基63-71位の「RRGDGRWKD」である。

[0182] 〔実施例6〕組換え抗gpNMB抗体の製造：

実施例2で得られた抗gpNMB抗体のH鎖をコードする遺伝子配列及びL鎖をコードする遺伝子配列それぞれにシグナル配列をコードする遺伝子配列を5'末端に付加した遺伝子配列を動物細胞発現ベクターpcDNA3.4に挿入したプラスミドを作製し、ExpicoCHO Expression System (A29133、Thermo Fisher Scientific) を使用して一過性発現させ、培地中に抗体を分泌させた。その後、培養上清を回収し、プロテインAカラム (Ab-Catcher、プロテノバ)、ゲル濾過カラム (Superdex 200 Increase、Cytiva) を用いて精製した。

[0183] 〔実施例7(1)〕表面プラズモン共鳴法による抗gpNMB抗体の相互作用解析1：

実施例1で取得した各抗gpNMB抗体クローンのgpNMBに対する結合特性 (結合速度及び解離速度) の比較検討のため、に表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により測定した。具体的には以下に記載する条件により実施した。

[0184] 測定システムとしては、BIAcore T200システムを使用した。センサーチップCM5 (BR-1005-30、Cytiva) の全フローセルに、抗Hisモノクローナル抗体を、Amine Coupling Kit (BR-1000-50、GE) 及びHis Capture Kit (28-9950-56、Cytiva) で、約5000RU前後固定し、使用した。ランニングバッファーはHBS-EP+ (BR-1006-69、Cytiva) を使用した。

[0185] リガンドとしては、組換えヒトgpNMB-FLAG-His (配列番号221) 又は組換えマウスgpNMB-FLAG-His (配列番号223) を測定システムに捕捉し使用した。アナライトとしては、100nmol

／L濃度の抗g p NMB抗体クローンを使用した。アナライト陰性対照としては、志賀毒素2 (Shiga toxin 2) 抗体 (1 1 E 1 0) 又は対照マウスIg G 1 (I e i n c o : P r o # M 1 4 1 1) を使用した。

[0186] 測定システムの温度は25℃に設定した。リガンドとして、フローセル (2) の抗H i sモノクローナル抗体に組換えヒトg p NMB-FLAG-H i sを100RU以下となることを目標として反応させた。フローセル (4) の抗H i sモノクローナル抗体に組換えマウスg p NMB-FLAG-H i sを100RU以下となることを目標として反応させた。流速20μL／分とし、10nmol／Lの精製マウスIg G 2 a、κ、I s o t y p e C t r l、C l o n e : M G 2 a - 5 3 (401502、BioLegend、以下c t r l I g G 2 a) を1分間反応させ、HBS-EP+を10分以上流した。アナライトをHBS-EP+で希釈し(100nmol／L)とし、全フローセルに600秒ずつ反応させ結合曲線を得た後、HBS-EP+を600秒反応させ解離曲線を得た。

[0187] 反応終了後、再生用バッファー1 (0.2%SDS)、再生用バッファー2 (100mmol／L T r i s - H C l (pH8.5)、1mol／L N a C l、15mmol／L M g C l₂) 及び再生用バッファー3 (10mmol／L グリシン-HC l (pH1.5)) を各1分間反応させ、測定システムのg p NMB-FLAG-H i sを除去し洗浄した。B i a c o r e T 2 0 0 E v a l u a t i o n s o f t w a r e (v e r 2.0) を使用して、1 : 1 B i n d i n gのM o d e lで解析し、序数として、結合速度値 (A s s : 1 / M s)、結合安定値 (D i s s : 1 / s) 及び平衡解離値 (D i s s / A s s : M) を数値化した。結果を表7に示す。

[0188]

[表7]

表7: ヒトgpNMB及びマウスgpNMBに対する
各抗gpNMB抗体クローンのSPR相互作用解析結果1

抗体クローン		ヒトgpNMB			マウスgpNMB		
サンプル	認識部位	Ass. (1/Ms)	Diss (1/s)	Diss/Ass (M)	Ass (1/Ms)	Diss (1/s)	Diss/Ass (M)
GPN05-1	PKD	4.8.E+04	1.6.E-04	3.3.E-09	6.1.E+04	1.3.E-03	2.0.E-08
GPN06-1	PKD	3.4.E+05	4.9.E-04	1.4.E-09	1.5.E+05	1.8.E-03	1.2.E-08
GPN09-1	PKD	—	—	—	1.6.E+05	4.2.E-04	2.6.E-09
GPN11-10	PKD	8.1.E+04	1.0.E-03	1.3.E-08	7.5.E+04	3.7.E-04	4.9.E-09
GPN15-2	PKD	1.7.E+05	6.0.E-07	3.5.E-12	1.4.E+05	2.8.E-04	2.0.E-09
GPN15-3	PKD	1.3.E+05	3.7.E-04	2.9.E-09	1.3.E+05	3.6.E-04	2.9.E-09
GPN18-4	PKD	4.7.E+04	1.5.E-05	3.2.E-10	3.0.E+04	1.2.E-04	3.8.E-09
GPN18-1	PMEL -CAF様	3.8.E+04	5.4.E-04	1.4.E-08	3.8.E+04	9.1.E-04	2.4.E-08
GPN18-2	PMEL -CAF様	3.1.E+04	6.8.E-05	2.2.E-09	2.4.E+04	7.9.E-05	3.3.E-09
GPN18-6	PMEL -CAF様	2.7.E+04	6.5.E-04	2.4.E-08	3.2.E+04	9.8.E-04	3.1.E-08
GPN18-7	PMEL -CAF様	2.6.E+04	5.9.E-04	2.3.E-08	2.0.E+04	9.9.E-04	4.9.E-08
GPN18-5	N-frg.	1.5.E+05	3.0.E-04	2.0.E-09	9.1.E+04	7.0.E-04	7.7.E-09
1-5E	N末端 ワクチン	—	—	—	6.7.E+05	6.1.E-03	9.1.E-09

[0189] [実施例7(2)] 表面プラズモン共鳴法による抗gpNMB抗体の相互作用解析2:

実施例1で取得した抗gpNMB抗体クローンのうち、GPN05-1及びGPN06-1について、gpNMBに対する濃度依存的な結合特性（結合速度及び解離速度）を、検討のために表面プラズモン共鳴（SPR）法により測定した。具体的には、以下に記載する条件の他は、実施例7(1)と同様の条件により実施した。

[0190] センサーチップCM3（BR-1005-36、Cytiva）を使用し、

アナライトとしては、抗gpNMB抗体クローンGPN05-1及びGPN06-1を各々種々の濃度で使用した。測定条件は、シングルサイクルカインेटィクス法を使用した。各濃度のアナライトを450秒ずつ反応させ結合曲線を得た後、HBS-EP+を600秒反応させ解離曲線を得た。反応終了後、再生用バッファー1（0.2%SDS）、再生用バッファー2（100mmol/L Tris-HCl（pH8.5）、1mol/L NaCl、15mmol/L MgCl₂）及び再生用バッファー3（10mmol/L グリシン-HCl（pH1.5））を各1分間反応させ、測定システムのgpNMB-FLAG-Hisを除去し洗浄した。Biacore T200 Evaluation software（ver2.0）を使用して、1:1 BindingのModelで解析し、解離速度定数（k_a、1/Ms）、結合速度定数（k_d、1/s）及び解離定数（K_D、M）を算出した。結果を表8に示す。

[0191] [表8]

表8:ヒトgpNMB及びマウスgpNMBに対する
各抗gpNMB抗体クローンの SPR 相互作用解析結果 2

リガンド	クローン	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
ヒト gpNMB	GPN05-1	9.69E+04	3.55E-05	3.66E-10
	GPN06-1	5.19E+05	2.53E-04	4.88E-10
マウス gpNMB	GPN05-1	3.61E+04	3.07E-04	8.50E-09
	GPN06-1	1.74E+05	8.79E-04	5.05E-09

[0192] 〔実施例8〕アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体（市販ポリクローナル抗体）の結合解析：

21～25ヶ月齢のAPP^{osk}マウスを還流固定し、脳を取り出して、5μm厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片をクエン酸緩衝液（pH6）中で30分間ボイルして抗原を賦活化したのち、市販の抗gpNMBポリクローナル抗体AF2330（2μg/mL）+FITC-ロバ抗ヤギIgG抗体（Jackson Lab）とIba1抗体（WAKO、5μg/mL）+Rhodamine-ロバ抗ウサギIgG抗体（Jac

ackson Lab) で二重染色した。リボフスチン消光剤 True Black plus (Biotium) で室温 10 分間処理後、DAPI 含有封入剤 (Vector) で封入した。

[0193] その結果、21～25ヶ月齢の APP^{osk}マウスの脳切片では、Iba1 陽性のミクログリアの中に抗 gpNMB 抗体 (AF2330、R&D 社) で染まる細胞が存在し、gpNMB 陽性細胞のほぼすべてが Iba1 陽性のミクログリアであった。また、形態変化を起こしたミクログリアが gpNMB 陽性ミクログリアであった。以上のことからアルツハイマー病モデルマウス (APP^{osk}マウス) において gpNMB 陽性ミクログリアが出現することが確認された。

[0194] 〔実施例 9〕アルツハイマー病モデルマウスにおける抗 gpNMB 抗体 (GPNO5-1, GPNO6-1) の投与による gpNMB 陽性ミクログリアの低減:

19～20ヶ月齢の APP^{osk}マウスを 2 群 (各群とも雄 2 匹、雌 3 匹) に分け、それぞれの群に実施例 1 で取得した異なる抗 gpNMB 抗体クローン (GPNO5-1, GPNO6-1) を週 1 回、計 5 回腹腔内投与 (各回 1 mg / 400 μ L、PBS 中) した。最終投与の 4 日後にマウスを還流固定し、脳を取り出して、5 μ m 厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片をクエン酸緩衝液 (pH 6) 中で 30 分間ボイルして抗原を賦活化したのち、抗マウス gpNMB ヤギポリクローナル抗体 (R&D systems、#AF2330、2 μ g / mL) + FITC-ロバ抗ヤギ IgG 抗体 (Jackson Lab) と Iba1 抗体 (WAKO、5 μ g / mL) + Rhodamine-ロバ抗ウサギ IgG 抗体 (Jackson Lab) で二重染色した。リボフスチン消光剤 True Black plus (Biotium) で室温 10 分間処理後、DAPI 含有封入剤 (Vector) で封入した。なお、GPNO6-1 投与群の雄 1 匹は 4 回目の投与の翌週に死亡した。また、コントロールとして、21～25ヶ月齢の APP^{osk}マウスの脳切片 (3 匹分) を同様に染色した。得られた染色写真を図 2 に示し

た。図2 (A) はコントロール、図2 (B) はGPN05-1投与群、図2 (C) はGPN06-1投与群をそれぞれ示す。

[0195] その結果、コントロールのAPP^{o/sk}マウスでは、海馬 (CA2-CA3)、嗅内皮質 (Ent)、歯状回 (DG) に抗マウスgpNMBヤギポリクローナル抗体に検出されたgpNMB陽性のミクログリア (Iba1陽性) が数多く見られた。一方でGPN05-1投与群ではgpNMB陽性のミクログリアが減少し、GPN06-1投与群ではほとんど見られなくなった。以上の結果から、抗gpNMBモノクローナル抗体GPN05-1、GPN06-1投与によって脳内のgpNMB陽性ミクログリアが低減されたことが確認された。

[0196] さらに、上記免疫染色結果に関して、統計学的な解析を実施した。具体的には、Iba1の染色シグナルと、gpNMBとIba1の共染色シグナルをそれぞれ抽出し、画像処理ソフトウェアImageJを使用して、それぞれの染色領域の面積を定量した。得られた数値をもとにグラフ化を行った。得られたグラフを図3に示した。なお、有意差検定はStatViewを用いて、3群のANOVAにて解析した。Fisher's PLSDによるp値0.05を下回ったもののみを「有意差あり」として、グラフ中にそのp値を記載した。

[0197] 以上の解析結果から、抗gpNMBモノクローナル抗体GPN05-1、GPN06-1投与によって、統計学的な有意差をもって脳内のgpNMB陽性ミクログリアが低減されたことが確認された。このことは、gpNMB陽性ミクログリアの少なくとも一部をなす機能異常ミクログリアが低減されたことを意味する。また、こうした機能異常ミクログリアの低減効果は、実施例10に示すようにA β オリゴマーが除去され、実施例11に示すようにシナプス数が回復した結果からも支持される。

[0198] 〔実施例10〕アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体 (GPN05-1, GPN06-1) の投与によるA β オリゴマーの除去:

19~20ヶ月齢のAPP^{o/sk}マウスを2群 (各群とも雄2匹、雌3匹

）に分け、それぞれの群に実施例1で取得した異なる抗g p NMB抗体（G P N O 5 - 1, G P N O 6 - 1）を週1回、計5回腹腔内投与（各回1 m g / 4 0 0 μ L、P B S中）した。最終投与の4日後にマウスを還流固定し、脳を取り出して、5 μ m厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片を塩酸（p H 2）中で1 0分間ボイル後、A β オリゴマー抗体1 1 A 1（I B L、1 μ g / m L）+ B i o t i n - ウマ抗マウスI g G抗体（V e c t o r）+ A B C e l i t e（V e c t o r）+ D A Bで染色した。また、コントロールとして、2 1 ~ 2 5ヶ月齢のA P P o s kマウスの脳切片（3匹分）を同様に染色した。結果を図4に示した。図4（A）はコントロール、図4（B）はG P N O 5 - 1投与群、図4（C）はG P N O 6 - 1投与群をそれぞれ示す。

[0199] その結果、コントロールのA P P o s kマウスでは、海馬、歯状回にA β オリゴマー陽性細胞が見られた。G P N O 5 - 1投与群では1 1 A 1陽性の細胞が減少し、G P N O 6 - 1投与群ではほとんど見られなくなった。以上の結果から、抗g p NMB抗体投与によって脳内のA β オリゴマーが除去されたことが確認された。

[0200] 「実施例11」アルツハイマー病モデルマウスにおける抗g p NMB抗体（G P N O 5 - 1, G P N O 6 - 1）の投与によるシナプスの回復：

1 9 ~ 2 0ヶ月齢のA P P o s kマウスを2群（各群とも雄2匹、雌3匹）に分け、それぞれの群に実施例1で取得した異なる抗g p NMB抗体（G P N O 5 - 1, G P N O 6 - 1）を週1回、計5回腹腔内投与（各回1 m g / 4 0 0 μ L、P B S中）した。最終投与の4日後にマウスを還流固定し、脳を取り出して、5 μ m厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片をクエン酸緩衝液（p H 6）中で3 0分間ボイル後、シナプトフィジン抗体S V P - 3 8（S i g m a、2 0 0倍希釈）+ F I T C - ヤギ抗マウスI g G抗体（J a c k s o n L a b）で染色した。また、コントロール1として、2 0ヶ月齢の非遺伝子組換え（N o n - T g）マウスの脳切片（2匹分）、及び、コントロール2として、2 1 ~ 2 5ヶ月齢のA P P o s kマ

ウスの脳切片（3 匹分）を同様に染色した。得られた染色写真を図 5 に示した。図 5（A）はコントロール 1（Non-Tg マウス）、図 5（B）はコントロール 2（APP^{osk} マウス）、図 5（C）は GPN05-1 投与群、図 5（D）は GPN06-1 投与群をそれぞれ示す。

[0201] その結果、コントロール 1 の非遺伝子組換え（Non-Tg）マウスと比較して、コントロール 2 の APP^{osk} マウスでは、海馬苔状線維のシナプトフィジンの減少が見られた。GPN05-1 投与群ではシナプトフィジンは僅かながら回復し、GPN06-1 投与群では顕著に回復した。シナプトフィジンの回復は A β オリゴマーの除去と相関しているように見えた。以上の結果から、抗 gpNMB 抗体投与によってアルツハイマー病モデルマウスの脳内の神経細胞のシナプス数が増加し、神経機能が回復していることが示唆された。

[0202] 〔実施例 12-1〕アルツハイマー病モデルマウスにおける抗 gpNMB 抗体（GPN09-1、GPN11-10、GPN15-2、GPN15-3、GPN18-2、11E10）の投与による薬効評価（A β オリゴマーの除去）：

19～20 ヶ月齢の APP^{osk} マウスを 6 群（各群とも 4 匹）に分け、それぞれの群に実施例 1 で取得した異なる抗 gpNMB 抗体（GPN09-1、GPN11-10、GPN15-2、GPN15-3、GPN18-2）及びコントロール抗体 11E10（抗シガ毒素マウスモノクローナル抗体）を週 1 回、計 5 回腹腔内投与（各回 1 mg / 400 μ L、PBS 中）した。最終投与の 4 日後にマウスを還流固定し、脳を取り出して、5 μ m 厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片を塩酸（pH 2）中で 10 分間ボイル後、A β オリゴマー抗体 11A1（IBL、1 μ g / mL）+ Biotin-ウマ抗マウス IgG 抗体（Vector）+ ABC elite（Vector）+ DAB で染色した。

[0203] 得られた染色写真を図 6 に示す。図 6（A）はコントロール抗体 11E10、図 6（B）は GPN09-1 投与群、図 6（C）は GPN11-10 投

与群、図6 (D) はGPN15-2投与群、図6 (E) はGPN15-3投与群、図6 (F) はGPN18-2投与群をそれぞれ示す。

[0204] さらに図6の免疫染色写真について、細胞内A β オリゴマー染色の定量化を行い、有意差検定はStatViewを用いて、3群のANOVAにて解析した。結果を図7のグラフに示す。Fisher's PLSDによるp値0.05を下回ったもののみを「有意差あり」として、グラフ中にそのp値を記載した。その結果、コントロール抗体投与群のAPP^{osk}マウスでは、大脳皮質に11A1染色陽性細胞が見られた。一方、GPN09-1、GPN11-10、GPN15-2、GPN15-3投与群では11A1染色陽性の細胞が減少し、GPN18-2投与群ではほとんど見られなくなった。以上の結果から、抗gpNMB抗体投与によって脳内のA β オリゴマーが除去されたことが確認された。

[0205] さらに、GPN18-2投与APP^{osk}マウスおよび同月齢付近のNon-Tgマウスの海馬切片を使用して、実施例11の方法に従って、シナプトフィジン染色を行った。得られた染色写真を図8に示す。図8 (A) はコントロール (Non-Tgマウス)、図8 (B) はGPN18-2投与群をそれぞれ示す。その結果、GPN18-2投与APP^{osk}マウスの海馬においてシナプス数がNon-Tgレベルまで回復していることが観察された。

[0206] 〔実施例12-2〕アルツハイマー病モデルマウスにおける抗gpNMB抗体 (GPN18-2、GPN06-1、GPN18-5、1-5E、抗BTVマウスモノクローナル抗体) の投与による薬効評価 (A β オリゴマーの除去) :

18~20ヶ月齢のAPP^{osk}マウスを5群 (各群5匹) に分け、それぞれの群に実施例1で取得した異なる抗gpNMB抗体 (GPN18-2、GPN06-1、GPN18-5、1-5E) 及びコントロール抗体 (抗BTVマウスモノクローナル抗体 (Leinco Technologies, Inc.)) を週1回、計5回腹腔内投与 (各回1mg/400 μ L、PBS中) した。最終投与の

4日後にマウスを還流固定し、脳を取り出して、5 μ m厚のパラフィン切片を作製した。脱パラフィン後、脳切片を塩酸 (pH 2) 中で10分間ボイル後、A β オリゴマー抗体11A1 (IBL、1 μ g/mL) + Biotin-ウマ抗マウスIgG抗体 (Vector) + ABC elite (Vector) + DABで染色した。

[0207] 得られた染色写真を図9に示す。図9 (A) はコントロール抗体、図9 (B) はGPN18-2投与群、図9 (C) はGPN06-1投与群、図9 (D) はGPN18-5投与群、図9 (E) は1-5E投与群をそれぞれ示す。

[0208] さらに図9の免疫染色写真について、細胞内A β オリゴマー染色の定量化を行い、有意差検定はStatViewを用いて、3群のANOVAにて解析した。結果を図10のグラフに示す。Fisher's PLSDによるp値0.05を下回ったもののみを「有意差あり」として、グラフ中にそのp値を記載した。

[0209] その結果、コントロール抗体投与群のAPP^{osk}マウスでは、大脳皮質に11A1染色陽性細胞が多数観察された。一方、GPN18-2およびGPN06-1投与群では11A1染色陽性の細胞が統計学的有意に減少した。その減少は、GPN18-5および1-5E投与群と比較しても統計学的有意に減少させた。以上の結果から、PMEL-CAF領域を認識するGPN18-2抗体とPKD領域を認識するGPN06-1抗体は、N末端領域を認識するGPN18-5およびN末端領域のワクチンペプチドを認識する1-5E抗体と比較して脳内のA β オリゴマー除去の薬効が強いことが示された。

以上の比較実験から、脳内のA β オリゴマー除去に関して、N末端領域認識抗体よりもPMEL-CAF領域およびPKD領域を認識する抗体が有効であることが示された。

[0210] 〔参考例〕新規アルツハイマー病モデルマウスの作製：

アミロイドプラークを呈するTg2576マウス (スウェーデン変異AP

P導入マウス)とヒトタウ(野生型)を発現するT a u 2 6 4を掛け合わせ新規のアルツハイマー病モデルマウス(T g 2 5 7 6 / T a u 2 6 4マウス(A P P / T a u - T g))を作製した。

[0211] 9か月齢のA P P / T a u - T gにおける病理解析を行ったところ、抗A β 抗体によるアミロイドプラーク形成とA T 8抗体によるリン酸化タウの蓄積が観察された。さらに抗g p N M B抗体(R & D社、ヤギポリクローナル抗体)とミクログリアを検出するI b a 1抗体によってg p N M B陽性ミクログリアの出現も確認された。

[0212] [実施例13] 抗g p N M B抗体のアルツハイマー病モデルマウスの認知機能改善評価:

参考例に記載したアルツハイマー病モデルマウスA P P / T a u - T gの14か月齢を使用して、本発明の抗g p N M B抗体の認知機能改善作用をモリス水迷路試験によって解析した。比較対象として同腹で生まれた14か月齢のN o n - T g(野生型マウス)を使用した。

[0213] <群構成>

- ・評価抗体群1: 抗g p N M Bマウスモノクローナル抗体G P N 0 6 - 1、0.2Mヒスチジンを含む150mM N a C lバッファー(pH6.5)中2.5mg/mL(n=8)
- ・評価抗体群2: 抗g p N M Bマウスモノクローナル抗体G P N 1 8 - 2、0.2Mヒスチジンを含む150mM N a C lバッファー(pH6.5)中2.5mg/mL(n=8)※n=8で試験を開始したが、モリス水迷路試験までに1匹脱落したため、データ構成要素はn=7であった。
- ・コントロール抗体群: 抗B T Vマウスモノクローナル抗体(Leinco Technologies, Inc.)、0.2Mヒスチジンを含む150mM N a C lバッファー(pH6.5)中2.5mg/mL(n=9)※n=9で試験を開始したが、モリス水迷路試験までに1匹脱落したため、データ構成要素はn=8であった。
- ・N o n - T g群: 0.2Mヒスチジンを含む150mM N a C lバッファ

— (pH 6.5) (n = 12)

[0214] <水迷路試験>

・準備：内径100cm、高さ45cmの黒色プール内に16cm深の水をはった。水温は21～23℃に調整し、無色透明に保った。毎試行日 (trial day) 後に、糞の排除と、水の入替えを約10Lずつ行った。

[0215] ・獲得 (Acquisition) 試験：15cm高の透明なプラットフォームを壁から20cm (中心より30cm) の位置に沈めた。プラットフォームを沈めた場所を含め4象限に区切り、マウスはプラットフォームのない3象限のいずれかからのみランダムに投入した。1試行60秒を限度とし、5試行/日で行った。1試行の間隔は約5分。プラットフォームへ辿り着くまでの脱出時間 (escape time) をデータとして記録した。60秒以内に逃避しないマウスについては、オペレーターの手によってプラットフォームへ誘導し、脱出時間は60秒として扱った。プラットフォーム上のマウスは10秒後にプールから取り除き、次の試行まで自由に行動させ、体を乾燥させた。日毎のマウスの成績には、5試行の脱出時間の平均秒数を用いた。試験は4日間実施した。

[0216] コントロール群 (Non-Tg) の成績が安定した時点で獲得試験を終了し、翌日プローブ (probe) 試験を行った。

・プローブ (probe) 試験：獲得 (Acquisition) 試験の最終日の翌日、プラットフォームをプールから取り除き、60秒間の自由遊泳をビデオカメラで撮影した。撮影されたビデオを観察し、自由遊泳中のマウスが4象限のうち、プラットフォームの存在した象限 (target quadrant) 内を泳いでいる時間を測定し、60秒間におけるパーセンテージで表した。この時、プール投入後30秒までの泳ぎについても同様に解析した。

[0217] 各試験の有意差検定は、反復測定 (repeated measure)、フィッシャーの制約付最小有意差検定 (Fisher's PLSD)、プローブ (probe) 試験の有意差検定はフィッシャーの制約付最小有意差検定 (Fisher's PLSD) により行った。

[0218] 獲得 (Acquisition) 試験の結果を図 11 のグラフに示す。解析の結果、A P P / T a u - T g へのコントロール抗体群は、N o n - T g (野生型) と比較して、モリス水迷路試験において隠し踏み台へ到達する時間 (Escape Latency) が有意に長かった。一方、A P P / T a u - T g へ本発明の抗 g p N M B 抗体 : G P N 0 6 - 1 あるいは G P N 1 8 - 2 を投与した群では、統計学的有意に隠し踏み台への到達時間が短縮されることが示された。一方、A P P / T a u - T g へアイソタイプコントロール抗体 (Leinco Technologies, Inc) を投与した群では、隠し踏み台への到達時間は媒体投与群と同じであった。

[0219] プローブ (probe) 試験の結果を図 12 のグラフに示す。プローブ (probe) 試験においても獲得 (Acquisition) 試験と同様の結果であった。具体的には、A P P / T a u - T g へのコントロール抗体投与群は、N o n - T g (野生型) と比較して、隠し踏み台が存在した象限を泳ぎ回る時間が統計学的有意に少なく、G P N 0 6 - 1 あるいは G P N 1 8 - 2 を投与した群は、コントロール抗体投与群と比べて統計学的有意に隠し踏み台が存在した象限を泳ぎ回る時間が長かった。

[0220] これらの結果から、抗 g p N M B 抗体 : G P N 0 6 - 1、G P N 1 8 - 2 が統計学的な有意差をもって A P P / T a u - T g マウスの認知機能を回復させることが示された。

[0221] 〔実施例 14〕マウス抗 g p N M B 抗体のヒト化デザイン：

抗 g p N M B 抗体 : G P N 0 6 - 1 のアミノ酸配列を基にして、I M G T (Lefranc, M.-P., Pommie, C., Ruiz, M., Giudicelli, V., Foulquier, E., Truong, L., Thouvenin-Contet, V. and Lefranc, G. "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains". Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) PMID: 12477501 LIGM:268.) と Kabat のナンバリングを参考にして C D R 領域を同定した。I M G T / K a b a t を組み合わせた方法によって C D R ループ構造を最適に保つようにした。

[0222] <重鎖ヒト化デザイン>

マウス重鎖可変領域のアミノ酸配列（VH0）（配列番号283）と最も近似しているヒト生殖系列（germline）遺伝子はIGHV1-46*01であった。一方でBLASTサーチを使用して、VH0と相同性の高い200種のヒトIgG配列を候補として選び出した。その後、フレームワークのホモロジーやフレームワークでキーとなるアミノ酸の保持やループ構造などの観点から最終的に4種のフレームワーク配列を選択した。それらにCDRグラフティングを行い、ヒト化変異配列VH1、VH2、VH3、VH4とした。また、IGHV1-46*01の配列をフレームワークとしてCDRグラフティングしたものをヒト化変異配列VH5とした。これらのヒト化変異配列VH1～VH5のマウスVH0に対するアラインメントを図13に示した。下線部分が同定されたCDR領域である。また、表9にこれらのヒト化変異配列VH1～VH5のマウス配列VH0に対する同一性及び相同性を示した。ヒト化変異配列VH1～VH5をマウスVH0に対する同一性及び相同性の高い順に並べると、VH3＝VH5＞VH2＞VH1＞VH4であった。

[0223] [表9]

表 9: マウス配列 VH0 に対するヒト化変異配列 VH1～VH5 の
同一性・相同性

	アミノ酸配列 同一性	アミノ酸配列 相同性
VH1	86.9%	92.6%
VH2	86.9%	94.3%
VH3	88.5%	93.4%
VH4	85.2%	92.6%
VH5	88.5%	93.4%

[0224] <軽鎖ヒト化デザイン>

マウス軽鎖可変領域のアミノ酸配列（VL0）（配列番号285）と最も近似しているヒト生殖系列（germline）遺伝子はIGKV1-9*01であ

った。一方でBLASTサーチを使用して、VL0と相同性の高い200種のヒトIgK配列を候補として選び出した。その後、フレームワークのホモロジーやフレームワークでキーとなるアミノ酸の保持やループ構造などの観点から最終的に4種のフレームワーク配列を選択した。それらにCDRグラフトリングを行い、ヒト化変異配列VL1、VL2、VL3、VL4配列とした。また、IGKV1-9*01の配列をフレームワークとしてCDRグラフトリングしたものをヒト化変異配列VL5とした。これらのヒト化変異配列VL1～VL5のマウスVL0に対するアラインメントを図14に示した。下線部分が同定されたCDR領域である。また、表10にこれらのヒト化変異配列VL1～VL5のマウス配列VL0に対する同一性及び相同性を示した。ヒト化変異配列VL1～VL5をマウスVL0に対する同一性及び相同性の高い順に並べると、VL5>VL4>VL1>VL3>VL2であった。

[0225] [表10]

表 10: マウス配列 VL0 に対するヒト化変異配列 VL1～VL5 の
同一性・相同性

	アミノ酸配列 同一性	アミノ酸配列 相同性
VL1	83.0%	92.5%
VL2	82.1%	90.6%
VL3	82.1%	91.5%
VL4	83.0%	93.4%
VL5	84.9%	93.4%

[0226] [実施例15] ヒト化抗体の選択

実施例14でデザインされた抗gpNMB抗体：GPN06-1のヒト化重鎖配列5種、ヒト化軽鎖配列5種を組み合わせる25種のヒト化抗体を作製した。これらのヒト化抗体を抗原ELISAで結合性を評価して、結合活性がヒトキメラ抗体に近いヒト化抗体を選んだ。

[0227] 具体的には、実施例14でデザインされたヒト化抗gpNMB抗体のH鎖

をコードする遺伝子配列及びL鎖をコードする遺伝子配列それぞれにシグナル配列をコードする遺伝子配列を5'末端に付加した遺伝子配列を動物細胞発現ベクターpcDNA3.4に挿入したプラスミドを作製し、ExpicoHO Expression System (A29133、ThermoFisher Scientific) を使用して一過性発現させ、培地中に抗体を分泌させた。その後、培養上清を回収し、プロテインAカラム (Ab-Capcher、プロテノバ)、ゲル濾過カラム (Superdex 200 Increase、Cytiva) を用いて精製した。

[0228] 組換えヒト可溶性gpNMB (配列番号221) を固定したプレートに段階希釈した精製ヒト化抗体溶液を添加して、抗原ELISAを実施した。結果を表11に示す。その結果、H1L1、H1L2、H2L1、H2L2、H3L1、H3L2、H4L1、H5L2、H5L4、及びH5L5が、キメラ抗体 (HOL0) と同等レベルの結合性を有する (EC_{50} 値がキメラ抗体HOL0と比較して3倍以内である) ことがわかった。

[0229]

[表11]

抗体名	EC50 (M)	相対結合活性
H0L0	3.83E-10	1
H1L1	5.75E-10	0.92
H1L2	5.18E-10	0.88
H1L3	1.58E-09	0.83
H1L4	1.64E-09	0.86
H1L5	2.32E-09	0.81
H2L1	5.57E-10	0.91
H2L2	4.44E-10	0.89
H2L3	3.50E-09	0.68
H2L4	1.38E-09	0.82
H2L5	1.15E-09	0.79
H3L1	6.74E-10	0.85
H3L2	7.99E-10	0.85
H3L3	1.48E-09	0.7
H3L4	1.45E-09	0.69
H3L5	1.32E-08	0.68
H4L1	4.31E-10	0.87
H4L2	5.04E-09	0.71
H4L3	1.42E-08	0.37
H4L4	1.69E-08	0.49
H4L5	1.90E-09	0.57
H5L1	1.76E-09	0.65
H5L2	5.94E-10	0.84
H5L3	1.87E-09	0.7
H5L4	8.60E-10	0.77
H5L5	5.00E-10	0.78

[0230] 〔実施例 1 6〕 表面プラズモン共鳴法によるヒト化抗 g p N M B 抗体の相互作用解析 3 :

実施例 1 5 で取得したヒト化 G P N O 6 抗体バリエントのうち、H 1 L 1、H 1 L 2、H 1 L 4、H 2 L 1、H 2 L 2、H 3 L 1、H 3 L 2、H 4 L

1、H5L2について、ヒトgpNMBに対する結合特性（結合速度及び解離速度）の比較検討のため、表面プラズモン共鳴（SPR）法により測定した。具体的には、以下に記載する条件の他は、実施例7と同様の測定解析条件により実施した。

[0231] アナライトとしては、ヒト化GPN06抗体バリエーションのうち、H0L0、H1L1、H1L2、H1L4、H2L1、H2L2、H3L1、H3L2、H4L1、H5L2を使用した。各濃度のアナライトを600秒ずつ反応させ結合曲線を得た後、HBS-EP+を1200秒反応させ解離曲線を得た。反応終了後、再生用バッファー1（0.2%SDS）、再生用バッファー2（100mmol/L Tris-HCl（pH8.5）、1mol/L NaCl、15mmol/L MgCl₂）及び再生用バッファー3（10mmol/L グリシン-HCl（pH1.5））を各1分間反応させ、測定システムのgpNMB-FLAG-Hisを除去し洗浄した。BIACORE T200 Evaluation software（ver2.0）を使用して、1:1 BindingのModelで解析し、解離速度定数（ k_a 、1/Ms）、結合速度定数（ k_d 、1/s）及び解離定数（KD、M）を算出した。結果を表12に示す。

[0232]

[表12]

表12 ヒト gpNMB に対する各抗 gpNMB 抗体の
SPR 法による速度論的解析結果

クローン	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
H0L0	7.89E+05	2.09E-04	2.65E-10
H1L1	9.16E+05	5.67E-04	6.20E-10
H1L2	3.24E+06	8.08E-04	2.49E-10
H1L4	4.98E+05	2.13E-04	4.28E-10
H2L1	4.79E+05	3.30E-04	6.89E-10
H2L2	5.06E+05	3.54E-04	7.00E-10
H3L1	3.51E+06	1.54E-03	4.38E-10
H3L2	9.83E+05	6.36E-04	6.46E-10
H4L1	7.29E+05	4.15E-04	5.70E-10
H5L2	6.02E+05	3.54E-04	5.87E-10

[0233] 〔実施例 17〕 ヒト化抗体のアラニン置換による結合に重要な CDR 領域アミノ酸同定

実施例 15 で作製したヒト化抗 gpNMB 抗体 H1L1 の CDR 領域のアミノ酸をアラニンに置換したヒト化抗 gpNMB 抗体 H1L1 の CDR 置換体を 48 種作製した。これらのアラニン置換体抗体の組換えヒト可溶性 gpNMB (配列番号 221) に対する結合性を抗原 ELISA で評価して、結合に重要な CDR 領域内のアミノ酸を決定した。作製したヒト化抗 gpNMB 抗体 H1L1 の CDR 置換体と結合活性の測定結果を以下の表 13 及び表 14 に示す。

[0234] 得られた結果から、各 CDR 領域においてアラニン置換する事で結合活性が低下したアミノ酸、すなわち、ヒト化抗 gpNMB 抗体 H1L1 の軽鎖可変領域 (配列番号 31) の、CDR-L1 (配列番号 23) における第 29 位のイソロイシン及び第 31 位のチロシン；CDR-L2 (配列番号 25) における第 50 位のスレオニン；CDR-L3 (配列番号 27) における第 88 位のヒスチジン、第 89 位のグルタミン、第 90 位のトリプトファン、

第92位のセリン、及び第93位のチロシン；並びに、ヒト化抗g p NMB抗体H1L1の重鎖可変領域（配列番号29）の、CDR-H1（配列番号17）における第32位のアスパラギン及び第33位のトリプトファン；CDR-H2（配列番号19）における第55位のアスパラギン酸、第57位のフェニルアラニン、及び第58位のスレオニン；CDR-H3（配列番号21）における第98位のアルギニン、第100位のグリシン、及び第109位のグリシンが、結合維持に極めて重要であることが同定された。

[0235] [表13]

表13: 軽鎖CDR領域のアラニン置換体の結合活性評価結果

	アラニン 置換位置	置換前 アミノ酸	EC ₅₀ (M)	相対結合 活性
H1L1	—	—	1.98E-09	1.00
CDR-L1	27	S	1.56E-09	0.99
	28	S	1.27E-09	1.18
	29	I	2.30E-08	0.27
	30	S	8.63E-09	0.58
	31	Y	1.49E-08	0.36
CDR-L2	49	S	7.00E-10	0.79
	50	T	3.19E-09	0.30
	51	S	9.27E-10	0.82
CDR-L3	88	H	1.47E-07	0.08
	89	Q	2.75E-08	0.06
	90	W	1.22E-07	0.13
	91	N	1.84E-09	0.58
	92	S	1.86E-09	0.19
	93	Y	2.53E-08	0.00
	94	P	2.64E-08	0.05
	95	C	3.15E-09	0.45
	96	T	1.03E-09	0.83

[0236]

[表14-1]

表14: 重鎖CDR領域のアラニン置換体の結合活性評価結果

	アラニン 置換位置	置換前 アミノ酸	EC ₅₀ (M)	相対結合 活性
H1L1	–	–	1.98E-09	1.00
CDR-H1	26	G	1.21E-09	1.08
	27	Y	6.99E-08	0.02
	28	T	1.98E-09	1.49
	29	F	4.80E-09	0.54
	30	T	2.02E-09	1.23
	31	D	5.15E-10	1.26
	32	N	7.83E-09	0.35
	33	W	2.81E-08	0.06
CDR-H2	51	I	9.93E-10	0.89
	52	D	2.79E-09	0.51
	53	P	8.01E-10	0.85
	54	S	6.52E-10	0.92
	55	D	3.15E-08	0.00
	56	S	4.29E-10	1.14
	57	F	3.25E-08	0.09
	58	T	2.80E-08	0.04

[表14-2]

表14: 重鎖CDR領域のアラニン置換体の結合活性評価結果(続き)

	アラニン 置換位置	置換前 アミノ酸	EC ₅₀ (M)	相対結合 活性
H1L1	–	–	1.98E-09	1.00
CDR-H3	97	T	3.60E-10	0.98
	98	R	5.32E-08	0.05
	99	S	5.87E-10	0.92
	100	G	6.58E-08	0.06
	101	Y	5.02E-10	1.04
	102	Y	2.21E-09	0.68
	103	G	7.62E-10	1.14
	104	S	7.12E-10	0.88
	105	P	1.18E-09	1.09
	106	K	4.41E-10	1.00
	107	L	1.05E-09	0.71
	108	G	4.76E-10	0.96
	109	G	4.89E-09	0.34
	110	D	9.56E-10	0.79
	111	Y	5.84E-10	0.99

産業上の利用可能性

[0237] 本発明は、脊椎動物の g p NMB を発現したミクログリアに特異的に結合することにより、機能異常ミクログリアを除去し、毒性タンパク質である A β オリゴマーの除去を促進し、シナプス数を回復させ、及び／又は、認知機能を回復させる抗体を提供することができるため、アルツハイマー病を始めとするミクログリアが関与する神経変性疾患の治療、予防又は診断等に利用可能である。

配列表フリーテキスト

[0238] < 1 - Antibody GPN05-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYAFSNHL

< 2 - Antibody GPN05-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACGCCTTCAGCAACCACCTG

< 3 - Antibody GPN05-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPGSGGT

< 4 - Antibody GPN05-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCAACCCTGGCAGCGGCGGCACC

< 5 - Antibody GPN05-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARGANWDVGFAY

< 6 - Antibody GPN05-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTAGAGGCGCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTAT

< 7 - Antibody GPN05-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QDIVKN

< 8 - Antibody GPN05-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGACATCGTGAAGAAC

< 9 - Antibody GPN05-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

YAT

< 10 - Antibody GPN05-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TACGCCACC

< 11 - Antibody GPN05-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LQFHEFPRT

< 12 - Antibody GPN05-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTGCAGTTCACGAGTTCCTAGAACC

< 13 - Antibody GPN05-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFSNHLIEWVKQRPQGLEWIGVINPGSGGTNYIEKFKGKAT

LTADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCARGANWDVGFAYWQGTLTVSA

< 14 - Antibody GPN05-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGTGCAGCTGCAGCAATCTGGCGCCGAGCTGGTGAGACCTGGCACAAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG

GCTAGCGGCTACGCCTTCAGCAACCACCTGATCGAGTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG

TGGATCGGCGTGATCAACCCTGGCAGCGGCGGCACCAACTACATCGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACC

CTGACCGCCGACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGACGACAGCGCC

GTGTACTTCTGCGCTAGAGGCGCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG
ACCGTGAGCGCC

< 15 - Antibody GPN05-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

EIQMTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKLNWYQQKPKPPSFLIYYATELAEGVPSRFSGSGSGS
DFSILTISNLESEDFADYYCLQFHEFPRTFGGGTKLEIK

< 16 - Antibody GPN05-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GAGATTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCATGAGCGCTAGCCTGGGCGACAGAATCACCATCACCTGC
CAAGCCACCCAAGACATCGTGAAGAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGCCTCCTAGCTTC
CTGATCTACTACGCCACCGAGCTGGCCGAGGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGC
GACTTCAGCCTGACCATCAGCAACCTGGAGAGCGAGGACTTCGCCGACTACTACTGCCTGCAGTTCAC
GAGTTCCCTAGAACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 17 - Antibody GPN06-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDNW

< 18 - Antibody GPN06-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACCTTACCGACAACCTGG

< 19 - Antibody GPN06-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IDPSDSFT

< 20 - Antibody GPN06-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCGACCCTAGCGACAGCTTCACC

< 21 - Antibody GPN06-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

TRSGYYGSPKLGGDY

< 22 - Antibody GPN06-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

ACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTAC

< 23 - Antibody GPN06-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SSISY

< 24 - Antibody GPN06-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCAGCATCAGCTAC

< 25 - Antibody GPN06-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

STS

< 26 - Antibody GPN06-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCACAAAGC

< 27 - Antibody GPN06-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

HQWNSYPCT

< 28 - Antibody GPN06-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CATCAGTGGAAACAGCTACCCTTGCACC

< 29 - Antibody GPN06-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAIEIVRPGASVKLSCKASGYTFTDNWMGWVKQRPGQGLEWIGAIIDPSDSFTNYNQNFKGKAT
LTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRSGYYGSPKLGDDYWGQGTTLTVSS

< 30 - Antibody GPN06-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACAACCTGGATGGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG
TGGATCGGCGCCATCGACCCTAGCGACAGCTTCACCAACTACAATCAGAACTTCAAGGGCAAGGCGACG
TTAACCGTCGACACAAGCAGCAGCACC GCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTTCTGCACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACACTGACGGTTAGCTCC

< 31 - Antibody GPN06-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAIMASASLGEEITLTCSASSSISYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 32 - Antibody GPN06-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGGCGTGCCTAGCAGATTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAACAGC
TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 33 - Antibody GPN07-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDYW

< 34 - Antibody GPN07-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACCTTCACCGACTACTGG

< 35 - Antibody GPN07-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IDPSDSYT

< 36 - Antibody GPN07-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCGACCCTAGCGACAGCTACACC

< 37 - Antibody GPN07-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARSGYYGSPKLGGDY

< 38 - Antibody GPN07-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTAC

< 39 - Antibody GPN07-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SSISY

< 40 - Antibody GPN07-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCAGCATCAGCTAC

< 41 - Antibody GPN07-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

STS

< 42 - Antibody GPN07-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCACAAGC

< 43 - Antibody GPN07-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

HQWNSYPCT

< 44 - Antibody GPN07-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CATCAGTGGAACAGCTACCCTTGCACC

< 45 - Antibody GPN07-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYTFDYWMNVKQRPQGQLEWIGAIDPSDSYTNYNQEFNGKAT
LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGYYGSPKLGGDYWGQGTTLTVSS

< 46 - Antibody GPN07-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG

TGGATCGGCGCCATCGACCCTAGCGACAGCTACACCAACTACAACCAAGAGTTCAACGGCAAGGCGACG
TTAACCGTCGACACAAGCAGCAGCACCGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTTCTGCGCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACACTGACGGTTAGCTCC

< 47 - Antibody GPN07-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTCSASSSISYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 48 - Antibody GPN07-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAACAGC
TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 49 - Antibody GPN11-10 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDCY

< 50 - Antibody GPN11-10 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTACACCTTTACCGACTGCTAC

< 51 - Antibody GPN11-10 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPNSGYT

< 52 - Antibody GPN11-10 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCAACCCCAACAGTGGCTACAG

< 53 - Antibody GPN11-10 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

TRGDYYTSNLYDWFAY

< 54 - Antibody GPN11-10 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

ACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGGTTTGCATAC

< 55 - Antibody GPN11-10 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QTVGTV

< 56 - Antibody GPN11-10 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGACCGTAGGGACTGTG

< 57 - Antibody GPN11-10 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

WAT

< 58 - Antibody GPN11-10 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TGGGCAACG

< 59 - Antibody GPN11-10 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LQYGSVPPT

< 60 - Antibody GPN11-10 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTGCAGTATGGCAGCGTTCCACCCACC

< 61 - Antibody GPN11-10 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVNLQSGAALVKPGASVRLSCKTSGYFTDCYIHWWVRQSHGKSLEWIGFINPNSGYTFYNEKFKSKAT
LTVAKSTNTAYMELSRLTSEDSATYFCTRGDYYTSNLYDWFAYWQQGTLVTVSS

< 62 - Antibody GPN11-10 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCAATCTGCTGCAGTCCGGAGCTGCATTGGTCAAACCCGGAGCCAGCGTACGGCTTTCCTGTAAG
ACATCTGGGTACACCTTTACCGACTGCTACATTCAGTGGGTAAGGCAGTCACATGGGAAGAGCCTTGAG
TGGATTGGCTTCATCAACCCCAACAGTGGCTACACGTTCTACAACGAGAAGTTCAAGTCCAAAGCTACA
CTGACAGTGGCCAAAAGCACCAACACTGCCTATATGGAGCTGTCACGCTTGACATCCGAAGATAGTGCC
ACATATTTCTGCACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGGTTTGCATACTGGGGTCAA
GGCACCTGGTTACCGTGTCTCT

< 63 - Antibody GPN11-10 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DTVMTQSPASMSTSVGERVTVNCKASQTVGTVVAVWFQQKPGQSPKRLIYWATNRHTGVPDRFTGSGFGR
DFSLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSVPPTFGGGTKLELK

< 64 - Antibody GPN11-10 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACACAGTCATGACCCAATCACCAGCATCCATGAGCACTTCAGTTGGCGAGAGGTGACCGTGAAGTGT
AAGGCCTCTCAGACCGTAGGGACTGTGGTTGCCTGGTTCAGCAGAAACCAGGGCAAAGCCCCAAACGG
CTGATATACTGGGCAACGAATCGACACACTGGTGTACCTGACCGCTTTACCGGCAGTGGGTTCGGAAGG
GACTTCTCCCTCACCATTTCACGTCGAAGCCGAAGATCTTGCCGTGTACTATTGCCTGCAGTATGGC
AGCGTTCCACCCACCTTTGGAGGAGGCACAAAGTTGGAGCTGAAG

< 65 - Antibody GPN15-2 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTNHN

< 66 - Antibody GPN15-2 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACATTTACCAATCACAAT

< 67 - Antibody GPN15-2 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FYTGNGDT

< 68 - Antibody GPN15-2 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTATACAGGAAATGGTGATACT

< 69 - Antibody GPN15-2 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARERYDGYIAMDY

< 70 - Antibody GPN15-2 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTAC

< 71 - Antibody GPN15-2 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SSVYY

< 72 - Antibody GPN15-2 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

TCGAGTGTGTATTAC

< 73 - Antibody GPN15-2 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LTS

< 74 - Antibody GPN15-2 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTCACATCC

< 75 - Antibody GPN15-2 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQWSSNPQWT

< 76 - Antibody GPN15-2 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAGTGGAGTAGTAACCCACAGTGGACG

< 77 - Antibody GPN15-2 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYFTNHNMHVKQTPGQGLEWIGAFYTGNGDTSYNQKFKGKAT

LTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARERYDGYIAMDYWGQGTSTVTVSS

< 78 - Antibody GPN15-2 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTACAACGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACATTTACCAATCACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA
TGGATTGGAGCTTTTTATACAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATACAACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCG
GTCTATTACTGTGCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACC
TCAGTCACCGTCTCCTCA

< 79 - Antibody GPN15-2 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAFMSVSPGEKVTMTCSASSSVYMFYQQKPRSSPKWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTS
YSVTISSMEAEDAATYYCQWSSNPQWTFGGGTKLEIK

< 80 - Antibody GPN15-2 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAATTGTTCTACCCAGTCTCCAGCATTGCTGTCTGTATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCGAGTGTGTATTACATGTTCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGATCCTCCCCAAACCCTGG
ATTTATCTCACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCT
TACTCTGTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGT
AACCACAGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

< 81 - Antibody GPN15-3 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLTTSGMG

< 82 - Antibody GPN15-3 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGT

< 83 - Antibody GPN15-3 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MWWDDDK

< 84 - Antibody GPN15-3 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGTGGTGGGATGACGATAAG

< 85 - Antibody GPN15-3 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARRVYSSWFAY

< 86 - Antibody GPN15-3 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTAC

< 87 - Antibody GPN15-3 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QNVGAN

< 88 - Antibody GPN15-3 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAATGTGGGTGCTAAT

< 89 - Antibody GPN15-3 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SAS

< 90 - Antibody GPN15-3 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TCGGCATCC

< 91 - Antibody GPN15-3 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQYNNYPLT

< 92 - Antibody GPN15-3 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAATATAACAACATCCTCTCACG

< 93 - Antibody GPN15-3 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLTSGMGVGWIRQPSGKLEWLADMWWDDKNYNPSLKSRL
TISKDNSKKQVFLKIASVDTADTATYYCARRVYSSWFAYWGQGLVTVSA

< 94 - Antibody GPN15-3 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGTGTAGGCTGGATTGCTCAGCCTTCAGGAAAGGGT
CTAGAGTGGCTGGCAGACATGTGGTGGGATGACGATAAGAATTATAATCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC
ACAACTCTCCAAGGATAACTCCAAAAAGCAGGTATTCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC
ACTGTCTCTGCA

< 95 - Antibody GPN15-3 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DGDIVMTQSQKFMSTSVGDRSVTCKASQNVGANVAWYQQKPGQSPKTLIYSASYRYGGVPDRFTGSGS
GTDFTFTITNVQSEDLAEYFCQQYNNYPLTFGAGTKLDLK

< 96 - Antibody GPN15-3 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTC
ACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTGCTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCT
AAAACACTGATTTATTCGGCATCCTACCGGTACGGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCT

GGGACAGATTTCACTTTACCATCACTAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAA
TATAACAACATATCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGTTGGACCTGAAA

< 97 - Antibody GPN18-4 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
GYTLSSYW

< 98 - Antibody GPN18-4 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
GGCTACACTTTAAGTAGTTATTGG

< 99 - Antibody GPN18-4 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
INPSNNYT

< 100 - Antibody GPN18-4 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
ATTAATCCTAGCAATAATTATACT

< 101 - Antibody GPN18-4 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
ATWGY

< 102 - Antibody GPN18-4 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
GCAACATGGGGCTAC

< 103 - Antibody GPN18-4 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QDVSTA

< 104 - Antibody GPN18-4 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
CAGGATGTGAGTACTGCT

< 105 - Antibody GPN18-4 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
SAS

< 106 - Antibody GPN18-4 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
TCGGCATCT

< 107 - Antibody GPN18-4 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QHHYTTWT

< 108 - Antibody GPN18-4 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
CAGCACCATTATACTACTACGTGGACG

< 109 - Antibody GPN18-4 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QVQLQQSGAELTKPGTSVKMSCKASGYTLSSYWMNWIKQRPQGQLEWIGTINPSNNYTAYNLKFKDKAM

LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCATWGYWGQGTTLTVSS

< 110 - Antibody GPN18-4 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGACAAAACCTGGGACCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCCTCTGGCTACACTTTAAGTAGTTATTGGATGAACTGGATAAACAGAGGCCTGGACAAGGTCTGGAA
TGGATTGGGACTATTAATCCTAGCAATAATTATACTGCATACAATCTGAAGTTTAAGGACAAGGCCATG
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
GTCTATTACTGTGCAACATGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

< 111 - Antibody GPN18-4 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWHQKPGQPPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQTEDLAIYYCQHHTTTWTFGGGTKLEIR

< 112 - Antibody GPN18-4 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGGCATCAACAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTA
CTGATTTACTCGGCATCTTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACG
GATTTCACTTTACCATCAGCAGTGTGCAGACTGAAGACCTGGCAATTTATTACTGTCAGCACCATTAT
ACTACTACGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAGA

< 113 - Antibody GPN18-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLSTSVMG

< 114 - Antibody GPN18-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTTCTCTCTGTCCACATCTGTGATGGGC

< 115 - Antibody GPN18-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IWWDDDK

< 116 - Antibody GPN18-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCTGGTGGGACGACGATAAG

< 117 - Antibody GPN18-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARAYYSNYEYYGMDY

< 118 - Antibody GPN18-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CCCCGCGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTAC

< 119 - Antibody GPN18-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QSIVHSNGNTY

< 120 - Antibody GPN18-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTAT

< 121 - Antibody GPN18-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

KVS

< 122 - Antibody GPN18-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AAGGTTTCC

< 123 - Antibody GPN18-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FQGSHVPFT

< 124 - Antibody GPN18-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTCAAGGTTTCATGTTCCATTACG

< 125 - Antibody GPN18-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNYEYYGMDYWQQGTSVTVSS

< 126 - Antibody GPN18-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCACACTGAAAGAGTCTGGTCCCGGCATCCTGCAGCCTTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTAGC
TTCTCCGGCTTCTCTCTGTCCACATCTGTGATGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTTCTGGCAAGGGC
CTGGAGTGGCTGGCTGACATCTGGTGGGACGACGATAAGGATTACAACCTTCCCTGAAGTCTCGGCTG
ACCATCAGCAAGGATACATCCAAGAATCAGGTGTTCCCTGAAGATCGCTTCTGTGGACACCGCCGACACC
GCCACATATTACTGTGCCCGCGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTACTGGGGCCAG
GGCACATCTGTGACAGTGTCTTCC

< 127 - Antibody GPN18-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

< 128 - Antibody GPN18-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC

CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAGGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGC
AGTGGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTGCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

< 129 - Antibody GPN18-2 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLSTVMG

< 130 - Antibody GPN18-2 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTT

< 131 - Antibody GPN18-2 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IWWDDDK

< 132 - Antibody GPN18-2 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTTGGTGGGATGACGATAAG

< 133 - Antibody GPN18-2 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARTYYSNYEYYGMDY

< 134 - Antibody GPN18-2 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTCGAACCTACTATAGTAACTACGAATACTATGGTATGGACTAC

< 135 - Antibody GPN18-2 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QTIILSNGNTY

< 136 - Antibody GPN18-2 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGACCATTATACTTAGTAATGGAAACACCTAT

< 137 - Antibody GPN18-2 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

KVS

< 138 - Antibody GPN18-2 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AAAGTTTCC

< 139 - Antibody GPN18-2 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FQGSHVPFT

< 140 - Antibody GPN18-2 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTACG

< 141 - Antibody GPN18-2 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARTYYSNYEYYGMDYWGQGTSTVTVSS

< 142 - Antibody GPN18-2 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTCTGCAGCCTTCAGGAAAGGGT
CTAGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC
ACAACTCTCCAAGGATACCTCCAAAACCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAACCTACTATAGTAAGTACGAATACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA
GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

< 143 - Antibody GPN18-2 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIILSNQNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

< 144 - Antibody GPN18-2 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTATACTTAGTAATGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCGGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGTTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTCTGGCTCGGGGACAAAGTTAGAAATAAAA

< 145 - Antibody GPN18-6 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFDYY

< 146 - Antibody GPN18-6 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGATACACATTCAGTACTACTAC

< 147 - Antibody GPN18-6 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPINGDI

< 148 - Antibody GPN18-6 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTAATCCGATCAATGGTGATATT

< 149 - Antibody GPN18-6 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

AREAFFGYKGNFYDY

< 150 - Antibody GPN18-6 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAAGTACTTTGACTAC

< 151 - Antibody GPN18-6 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ESVDNYGISF

< 152 - Antibody GPN18-6 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTT

< 153 - Antibody GPN18-6 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

AAS

< 154 - Antibody GPN18-6 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTGCATCC

< 155 - Antibody GPN18-6 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQTKEVPYT

< 156 - Antibody GPN18-6 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAAATAAGGAGGTTCCGTACACG

< 157 - Antibody GPN18-6 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

EVQLQQSGPELVMPGSSVKISCKASGYTFDYYMNWVRQSHGKSLEWIGDINPINGDITYNQKFKGKAT

LTVDKSSSTDYMELRGLTSEDSAVYYCAREAFFGYKGNFYFDYWGGTTLTVSS

< 158 - Antibody GPN18-6 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGGCCTGAGCTGGTGATGCCTGGGTCTTCAGTGAAGATATCATGTAAG

GCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAG

TGGATTGGAGATATTAATCCGATCAATGGTGATATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA

TTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGACTACATGGAGCTCCGCGGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA

GTCTATTACTGTGCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAAGTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGC

ACCACTCTCACAGTCTCCTCA

< 159 - Antibody GPN18-6 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMSWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPAKFSGS

GSGETDFSLNIHPMEEDDPAMYFCQQTKEVPYTFGGGTKLEIK

< 160 - Antibody GPN18-6 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAGCTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAG
CCACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAAGTTTAGTGGCAGT
GGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATCCTGCAATGTATTTCTGT
CAGCAAATAAGGAGGTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

< 161 - Antibody GPN18-7 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLSLSTVMG

< 162 - Antibody GPN18-7 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGT

< 163 - Antibody GPN18-7 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IWWDDDK

< 164 - Antibody GPN18-7 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTTGGTGGGATGACGATAAG

< 165 - Antibody GPN18-7 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARAYYSNFEYYGMDY

< 166 - Antibody GPN18-7 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTCGAGCCTACTATAGTAACTTCGAATACTATGGTATGGACTAC

< 167 - Antibody GPN18-7 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QTIVHSNGNTY

< 168 - Antibody GPN18-7 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGACCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTAT

< 169 - Antibody GPN18-7 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

KVS

< 170 - Antibody GPN18-7 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AAAGTTTCC

< 171 - Antibody GPN18-7 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FQGSHVPFT

< 172 - Antibody GPN18-7 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTCACG

< 173 - Antibody GPN18-7 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNFEYYGMDYWGGQTSVTVSS

< 174 - Antibody GPN18-7 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTCTGCAGCCTTCAGGAAAGGGT
CTTGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCTCTGAAGAGCCGGCTC
ACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAACCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAGCCTACTATAGTAACCTCGAATACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA
GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

< 175 - Antibody GPN18-7 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK

< 176 - Antibody GPN18-7 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTTTGATGACCCAAATCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTGTACATAGTAATGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCGGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

< 177 - Antibody GPN18-5 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTTYWMN

< 178 - Antibody GPN18-5 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAAC

< 179 - Antibody GPN18-5 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPSNDYT

< 180 - Antibody GPN18-5 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTAATCCTAGCAATGATTATACT

< 181 - Antibody GPN18-5 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GRSYSPDY

< 182 - Antibody GPN18-5 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGAAGGAGTTACTCCCCTGACTAC

< 183 - Antibody GPN18-5 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QNVDNH

< 184 - Antibody GPN18-5 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAATGTGGATAATCAT

< 185 - Antibody GPN18-5 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SAS

< 186 - Antibody GPN18-5 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TCGGCATCC

< 187 - Antibody GPN18-5 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQYKSYPT

< 188 - Antibody GPN18-5 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAATATAAAAGCTATCCATTCACG

< 189 - Antibody GPN18-5 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQSGAELAKPGTSVKMSCKASGYFTFTYWMNVKQRPQDLEWIGAINPSNDYTEYNQKFQDKAI

LTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCGRSYSPDYWGQGTTLVSS

< 190 - Antibody GPN18-5 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGGCAAAACCTGGGACCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG

GCTTCTGGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGATCTGGAA

TGGATTGGGGCTATTAATCCTAGCAATGATTATACTGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCATA

TTGACTGCAGACAAATCCTCCAACACAGCCTACATGCAACTGAGTAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA

GTCTATTACTGTGGAAGGAGTTACTCCCCTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCATCA

< 191 - Antibody GPN18-5 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVNHNVAWHQKPGQSPKALIYSASYRYSYGVDPDRFTGSGSGT

DFTLTIRDVQSEDLADYFCQQYKSYPTFGSGTELEIK

< 192 - Antibody GPN18-5 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAATGTGGATAATCATGTAGCCTGGCATCAACAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAGGCA
CTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTCACCATCCGCGATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAGCAATATAAA
AGCTATCCATTACGTTTCGGCTCGGGACAGAGTTGGAATAAAA

< 193 - Antibody 1-5E CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFNIKDY

< 194 - Antibody 1-5E CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTTCAACATTAAAGACTACTAT

< 195 - Antibody 1-5E CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IDPENGDT

< 196 - Antibody 1-5E CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTGATCCTGAGAATGGTGATACT

< 197 - Antibody 1-5E CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

NGVYYGSRGFFDY

< 198 - Antibody 1-5E CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

AATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGGTTCTTTGACTAC

< 199 - Antibody 1-5E CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QSLDSDGKTY

< 200 - Antibody 1-5E CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATAT

< 201 - Antibody 1-5E CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LVS

< 202 - Antibody 1-5E CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTGGTGTCT

< 203 - Antibody 1-5E CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

CQITHFPFT

< 204 - Antibody 1-5E CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TGCCAAATTACACATTTTCATTACAG

< 205 - Antibody 1-5E VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIKDYMHVVKQRPDQGLEWIGWIDPENGDTEYAPKFQ GKAT
MTADTSPNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCNGVYYGSRGFFDYWGQGTTLTVSS

< 206 - Antibody 1-5E VH ; DNA ; Artificial Sequence >

GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGCGAGAGCTTGTGAGGTCAGGGGCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
GCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCTGATCAGGGCCTGGAG
TGGATTGGATGGATTGATCCTGAGAATGGTGATACTGAATACGCCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACT
ATGACTGCAGACACATCCCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCC
GTCTATTACTGTAATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT
CTCACAGTCTCCTCA

< 207 - Antibody 1-5E VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTG
SGSGDFTLTKISRVEAEDLGVIYCCQITHFPFTFGSGTKLEIK

< 208 - Antibody 1-5E VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC
AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGC
CAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCAGGGACAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTAT
TGCTGCCAAATTACACATTTTCCATTCACGTTGCGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

< 209 - h_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Homo sapiens >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVS VNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPI MF DVL IHDPSHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPES SLIDFVV

TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANSALISVGCLAIFVTVISLLVYKKHKEYNPIENSPGNVVRSGLSVFLNRAKAVF
FPGNQEKDPLLKNQEFKGV

< 210 - h_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Homo sapiens >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCTGATTTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACAGCGCCCTGATCTCCGTTGGCTGC
TTGGCCATATTTGCTACTGTGATCTCCCTCTTGGTGTACAAAAACACAAGGAATACAACCCAATAGAA
AATAGTCCTGGGAATGTGGTCAGAAGCAAAGGCCTGAGTGTCTTTCTCAACCGTCAAAAGCCGTGTTT

TTCCCGGGAACCCAGGAAAAGGATCCGCTACTCAAAAACCAAGAATTTAAAGGAGTTTCTTAA

< 211 - m_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Mus musculus >

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKFRDVLGHEQYPNHMREHNQLRGWSSDENWEHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPKQKEDANGNIVYEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPTPQPANSLM
DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDPLRAVNGVLISIGCLAVLVTMTILLYKKHKAYKPIGNCPRNTVKGKGLSVLLSHA
KAPFFRGDQEKDPLLQDKPRTL

< 212 - m_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Mus musculus >

ATGGAAGTCTCTGCGGGGTCCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGTATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCAATCACATGAGAGAGCACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTTGTGGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACCTCTGACCTGCATGTCTACAACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGAAGTGGCAGGAGCCGAGCCAGCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAAGTGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGAAGTGTCTTTTGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGAATGACAGGAAGTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCTCATTATGATCCAGCCACTTCCTCAACGAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT

TCCAATGAAACTGCCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCCTCTGAGAGCAGTGAATGGTGTCTGATC
TCCATTGGCTGCCTGGCTGTGCTTGTACCATGGTTACCATCTTGCTGTACAAAAACACAAGGCGTAC
AAGCCAATAGGAACTGCCCCAGGAACACGGTCAAGGGCAAAGGCCTGAGTGTTCCTCAGCCACGCG
AAAGCCCCGTTCTTCCGAGGAGACCAGGAGAAGGATCCATTGCTCCAGGACAAGCCAAGGACACTCTAA
< 213 - r_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Rattus norvegicus >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWEQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNLVFPQCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
ADDEDWEDSTSQQQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPFFDVLIHDP SHFLNY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNFLTQTA VPGPCSPSPSPSSSTSPSPASSPSPT
LSTPSPSLMPTGHKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIIQVADVPIPTPQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
LISIPGKDLGSPLRTVNGVLISIGCLAMFVTMTILLYKKHKTYKPIGNCTRN VVKGKLSVFLSHAKA
PFSRGDREKDPLLQDKPWML

< 214 - r_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Rattus norvegicus >

ATGGAAAGTCTCTGCGGGTCTCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCAAG
CGGTTCCGTGATGTGCTGGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTATTACCGGCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAACTGCAGAAGTATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAGCACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTCGTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT

CAAAAGCTGGGTGGTGTTTCAGCACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTTGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACCTCGTCTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCCTCATTACGATCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCCACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAACTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCCAATCCCCACACCGCAGCCTGACAACCTACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC
CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAATGGTGTCTGATCTCCATT
GGCTGCCTGGCCATGTTTGTACCATGGTTACCATCTTGCTGTACAAAAACACAAGACGTACAAGCCA
ATAGGAAACTGCACCAGGAACGTGGTCAAGGGCAAAGGCCTGAGTGTTTTTCTCAGCCATGCAAAAGCC
CCGTTCTCCCAGGAGACCGGGAGAAGGATCCACTGCTCCAGGACAAGCCATGGATGCTCTAA

< 215 - h_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Homo sapiens >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGDNRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMAN

< 216 - h_gpNMB ECD ; DNA ; Homo sapiens >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA

CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGA CTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGAGCACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAAC

< 217 - m_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Mus musculus >

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRHNQLRGWSSDENWEHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPQCQKEDANGNIVYEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHTLNHTYVLNGTFNLNLTVQTA VPGPCPPSPSTPPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEV SIMQIADVPMP TPQPANSLM

DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVN

< 218 - m_gpNMB ECD ; DNA ; Mus musculus >

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGGATTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCGATCACATGAGAGAGCACAAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGTTCC
AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACAACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGAAGTGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAAGTGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGACTGTCTTTGGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGAATGACAGGAACCTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCTCATTGATCCCAGCCACTTCCTCAACGAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAAAGTGGCAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCTCTGAGAGCAGTGAAT

< 219 - r_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Rattus norvegicus >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNLVFPQCQKEDANGNIVERNCRSDLELASDPYVYNWTTG

ADDEDWEDNTSQGQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGQCSARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDP SHFLNY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNNHTLNHTYVLNGTFNFLTQTAVPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT
LSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
LISIPGKDLGSPLRTVN

< 220 - r_gpNMB ECD ; DNA ; Rattus norvegicus >

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCCAAG
CGGTTCCGTGATGTGCTGGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTATTACCGGCCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAAGTGCAGAAGTATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTCGTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAAAAGCTGGGTCAGTGTTACGACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTGGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACCTCGTCTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCTCATTACGATCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTCACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAACTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCCAATCCCCACACTGCAGCCTGACAACTCACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC

CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAAT

< 221 - h_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGDNRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPRESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 222 - h_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCGTCTCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCACTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC

ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 223 - m_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRHNQLRGWSSDENWEHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIFVDVLIHDPHFLLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNTLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPTPQPANSLM
DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVNEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 224 - m_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAAGTCTCTGCGGGGTCCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGTATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCGATCACATGAGAGAGCACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGGTTCC
AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACAACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGACTGGGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAAGTGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGACTGTCTTTGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGAATGACAGGAAGTTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCATCGTCTTCGATGTCCTCATTGATCCCAGCCACTTCCTCAACGAC

TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAAACCTGCCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCCTCTGAGAGCAGTGAATGAATTCGATTAT
AAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCAACCATCACCACTAA

< 225 - r_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTS DSPALVGSNITFVNLVFP RCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
ADDEDWEDNTSQQQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGC SARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDP SHFLNY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNFLT VQTAVPGPCSPPTSPSSSTSPSPASSPSPT
LSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
LISIPGKDLGSPLRTVNEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 226 - r_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCCAAG
CGGTTCCGTGATGTGCTGGGCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAGTGATTCACCGGCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAAGTGCAGAAGTATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC

TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTCGTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAAAAGCTGGGTCAGTGTTTCAGCACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTTGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACTCGTCTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCCTCATTACGATCCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTCACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAAGTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCCACACTGCAGCCTGACAACTCACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCAGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC
CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAATGAATTCGATTATAAGGAT
GACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 227 - hgpNMBd03_1-251 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 228 - hgpNMBd03_1-251 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG

TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGAATTC
GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

< 229 - hgpNMBd04_1-321 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 230 - hgpNMBd04_1-321 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGAGAA
TTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 231 - hgpNMBd05_1-375 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPI MFVDLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 232 - hgpNMBd05_1-375 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTTCCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCAT
CACCCTAA

< 233 - hgpNMBd06_1-418 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW

KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHNVFPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 234 - hgpNMBd06_1-418 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 235 - hgpNMBd07_76-498 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAGSGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNC

RNEAGLSADPYVYNWTAWSESDGNGTGQSHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGR
CSVRVSVNTANVTLGQLMVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFDKD
LPIMFDVLIHDP SHFLNYSTINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPP
PPRPSKPTPSLATTLSYDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMT
DVLMPVPWPESLIDFVVTCCGSIPTVECTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYC
VNLT LGDDTSLALTSTLISVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 236 - hgpNMBd07_76-498 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGCGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCGGA
TCCGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCCAGCCCTCGTGGGCTCAAATATAACATTTGCG
GTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTCTATGAGAAGAACTGC
AGAAATGAGGCTGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGGTCAGAGGACAGTGAC
GGGGAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCTTTTCTCACCACCCC
GGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTCCAGAAATTGGGACGA
TGTT CAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTCATGGAAGTGA CTGTC
TACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTACGTGGTAACAGATCAG
ATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAAACCTTCTCAAAGAT
CTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTATTCTACCATTA ACTAC
AAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTGAATCACACGTATGTG
CTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCTTGTCCGCCACCGCCA
CCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCTTATGATTCAAACACC
CCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAACCTGCCAGATTAA CAGA
TATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAACATCATCCAGATGACA
GACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTGCTGACCTGCCAAGGGAGC
ATTCCACGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAGAACACAGTCTGCAGC
CCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGGTCTGGGACATACTGT
GTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATTTCTGTTCTGACAGA
GACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCAT
CACCACCATCACCCTAA

< 237 - hgpNMBd13_1-412 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFKDLPIMFDLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFEF
DYKDDDDKLEHHHHH

< 238 - hgpNMBd13_1-412 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATAGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGAATTC
GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 239 - hgpNMBd14_1-406 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIMFVDLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPEEFDYKDDD
DKLEHHHHHH

< 240 - hgpNMBd14_1-406 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 241 - hgpNMBd15_1-400 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIMFVDLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMEFDYKDDDDKLEHH
HHHH

< 242 - hgpNMBd15_1-400 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATAGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCAC
CACCATCACCCTAA

< 243 - hgpNMBd16_1-394 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPI MFVDLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 244 - hgpNMBd16_1-394 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 245 - hgpNMBd17_1-388 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW

KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 246 - hgpNMBd17_1-388 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAATTCGAT
TATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 247 - hgpNMBd18_1-382 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL

MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 248 - hgpNMBd18_1-382 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGCGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAGAATTCGATTATAAGGATGACGATGAC
AAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 249 - hgpNMBd19_1-234 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTDEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 250 - hgpNMBd19_1-234 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACA ACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCA GTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA
< 251 - hgpNMBd22_K245A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQANDRNSSDETFLKDLPI MFVDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLAT TLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPES SLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNL TLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 252 - hgpNMBd22_K245A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACA ACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT

TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGGCGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGCCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 253 - hgpNMBd23_D252A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRSSAETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 254 - hgpNMBd23_D252A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC

TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGCCGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 255 - hgpNMBd24_E253A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHNVFPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDATFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV

TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 256 - hgpNMBd24_E253A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGCA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTTCCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 257 - hgpNMBd25_D264A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW

KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIMFAVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 258 - hgpNMBd25_D264A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGCTGTCTGATTGATGCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG

TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 259 - hgpNMBd26_H272A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPFAFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 260 - hgpNMBd26_H272A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCGCCTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT

TATGATTCAAACACCCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 261 - hgpNMBd28_H297A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVP I AQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPI MF DVL I HDPSHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNATVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 262 - hgpNMBd28_H297A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACA ACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT C
CAGAAATTGGGACGATGTT CAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC

GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATGCTACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 263 - hgpNMBd30_H376A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFLLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRSPKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGAFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 264 - hgpNMBd30_H376A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGAATCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC

TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACCTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCGCCTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 265 - hgpNMBd31_D247A_R248A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVTDQIPVFVTMFQKNAANSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 266 - hgpNMBd31_D247A_R248A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAACGCTGCAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 267 - hgpNMBd34_D287A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY

STINYKWSFGANTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 268 - hgpNMBd34_D287A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAGTGGAGCTTCGGGGCTAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGCCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 269 - hgpNMBd35_H301A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETF LKDLPI MF DVL IHDPSHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTV NATYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNL TLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 270 - hgpNMBd35_H301A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACA ACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT C
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTTCCACCAATCATACTGTG
AATGCCACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG

ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 271 - hgpNMBd36_R331A_K334A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPAPSAPTSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQM TDVLMVPWPWPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 272 - hgpNMBd36_R331A_K334A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACA ACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCA GTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGA CTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG

AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCGCACCTTCAGCACCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 273 - hgpNMBd37_K344A_D347A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLAS
YASNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 274 - hgpNMBd37_K344A_D347A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC

CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAGCATCT
TATGCTTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 275 - hgpNMBd38_D356A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFVTMFQKNDNRSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGANPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 276 - hgpNMBd38_D356A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG

AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGATGGAGAAGATGGAATTT CATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT C
CAGAAATTGGGACGATGTT CAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAA AACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCC CAGGACCTGCTGGTGCCAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAA CAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCC CACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACC ACTAA

< 277 - hgpNMBd39_E360A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLALSRI PDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPES SLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI

SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 278 - hgpNMBd39_E360A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGA CTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGCGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 279 - hgpNMBd40_E367A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW

SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDANCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 280 - hgpNMBd40_E367A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCGTCTCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCACTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAGTGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGCAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT

TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 281 - hgpNMBd41_R373A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINAYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 282 - hgpNMBd41_R373A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACCTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC

TGCCAGATTAACGCATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCAGCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 283 - Antibody H0L0 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYTFDNDWMGVKQRPQGQLEWIGAIIDPSDFTNYNQNFKGKAT
LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRSGYYGSPKLGQDYWGQGTTLTVSS

< 284 - Antibody H0L0 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCCGAAATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGTCTTGAAG
GCCAGCGGCTACACCTTCACAGACAAGTGGATGGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAGGGCCTGGAG
TGGATCGGCGCCATCGATCCCTCCGACAGCTTACCAATTACAATCAGAACTTTAAGGGCAAGGCCACC
CTGACAGTGGATACCTCTTCCAGCACAGCTTACATGCAGCTGTCTAGCCTGACAAGCGAGGATTCTGCC
GTGTATTTTTGTACAAGAAGCGGCTATTACGGCAGCCCTAAGCTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAGGGC
ACCACACTGACAGTGTCTTCC

< 285 - Antibody H0L0 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAISASLGEEITLTCSASSISYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 286 - Antibody H0L0 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATTGTGCTGACTCAGTCACCCGCTATCATGTCCGCTTCTCTGGGCGAGGAGATCACACTGACCTGT
TCTGCCTCCAGCTCTATCTCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGTCTGGCACCTCTCCAAGCTGCTG
ATCTACTCCACCTCTAACCTGGCTTCTGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCTTC
TATTCCTGACAATCTCCAGCGTGGAGGCTGAGGATGCCGCTGACTACTATTGCCACCAGTGGAAGTCT
TACCCATGCACATTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

< 287 - Antibody GPN9-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GLSLTSIN

< 288 - Antibody GPN9-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCCTTCCCTGACGAGCATCAAC

< 289 - Antibody GPN9-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IWSDGDT

< 290 - Antibody GPN9-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTGAGGTGATGGGGATACT

< 291 - Antibody GPN9-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARGIRD

< 292 - Antibody GPN9-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTAGAGGCATAAGGGAC

< 293 - Antibody GPN9-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QSLKYSDGKTY

< 294 - Antibody GPN9-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGTCCCTGAAGTATAGCGATGGGAAAACCTAC

< 295 - Antibody GPN9-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVS

< 296 - Antibody GPN9-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCAGC

< 297 - Antibody GPN9-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

CQGSYSPHT

< 298 - Antibody GPN9-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TGTC AAGGTCCTATTCACCCCATACC

< 299 - Antibody GPN9-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLKASGPGLVQPSQTLSTCTVSGLSLT SININWIRQPPGKGLEWMGVIWSDGDTDFNSAVKSRLSI
SRDTSK SQVFLNMNSLQTEDTAMYFCARGIRDWGQGMVTVSS

< 300 - Antibody GPN9-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGAAAGCCAGTGGTCCTGGACTGGTTCAGCCAAGCCAGACCCTCTCACTCACATGCACC
GTTTCTGGCCTTTCCTGACGAGCATCAACATCAATTGGATTCGGCAACCACCTGGCAAAGGATTGGAG

TGGATGGGCGTGATTTGGAGTGATGGGGATACTGACTTCAACTCCGCTGTGAAGTCCCGACTGTCCATT
TCACGCGATACCAGCAAGTCTCAGGTGTTCTGAACATGAATAGCCTGCAGACTGAGGACACTGCCATG
TACTTCTGTGCTAGAGGCATAAGGGACTGGGGTCAAGGAGTCATGGTTACCGTGTCTATCT

< 301 - Antibody GPN9-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DIVMTQTPLSLLSVAIGQSASISCKSSQSLKYSDGKTYLNWVFQSPGQSPKRLIYQVSKLDSGVPDRFSG
TGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCCQGSYSPHTFGSGTKLEIK

< 302 - Antibody GPN9-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACATAGTGATGACCCAGACACCCCTTGAGTCTGAGTGTTGCCATTGGCCAAAGTGCCTCTATCTCCTGC
AAGTCAAGTCAGTCCCTGAAGTATAGCGATGGGAAAACCTACCTGAACTGGGTCTTTCAGAGCCCAGGT
CAGTCACCCAAACGGCTGATTTACCAGGTCAGCAAACCTCGACTCTGGAGTACCAGACCGCTTTTCCGGA
ACAGGTAGCGAGACTGACTTCACCCTCAAGATCTCTAGGGTGGAAGCCGAGGATCTTGGCGTGTATTAC
TGCTGTCAAGGGTCTATTACCCCATACCTTTGGTCCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

請求の範囲

- [請求項1] ヒト g p N M B (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) の P M E L - C A F 様 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所の特異的に結合する、抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項2] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の D 2 8 7 および／または H 3 0 1 のアミノ酸残基を含む領域に特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項3] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の R 2 1 4 および／または R 2 1 5 のアミノ酸残基を含む領域に特異的に結合する、請求項 1 又は 2 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項4] 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有するヒト g p N M B の K 2 5 7 及び／又は D 2 5 8 のアミノ酸残基を含む領域、H 2 6 8 及び／又は D 2 6 9 のアミノ酸残基を含む領域、K 2 8 2 のアミノ酸残基を含む領域、K 3 1 6 のアミノ酸残基を含む領域、並びに、H 2 1 6 および／または R 2 1 8 のアミノ酸残基を含む領域のうち、1 又は 2 以上の領域にも特異的に結合する、請求項 2 又は 3 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項5] 前記抗 g p N M B 抗体が、マウス g p N M B の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所にも特異的に結合する、請求項 1 ～ 4 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項6] 機能異常ミクログリアの数を減少させる活性、アミロイド β オリゴマーを除去する活性、シナプス数を増加させる活性、及び、認知機能を回復させる活性から選択される 1 又は 2 以上の活性を有する、請求

項 1 ～ 5 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項7] モノクローナル抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体である、請求項 1 ～ 6 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項8] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、
(1) C D R - H 1 として、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と 6 2. 5 % 以上、7 5. 0 % 以上、もしくは 8 7. 5 % 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、
C D R - H 2 として、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列と 6 2. 5 % 以上、7 5. 0 % 以上、もしくは 8 7. 5 % 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、
C D R - H 3 として、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 % 以上、7 5. 0 % 以上、8 3. 3 % 以上、もしくは 9 1. 6 % 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、
(2) C D R - H 1 として、配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列と 6 2.

５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

ＣＤＲ－Ｈ２として、配列番号１９に記載のアミノ酸配列、または、配列番号１９に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、もしくは３か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号１９に記載のアミノ酸配列と６２．５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

ＣＤＲ－Ｈ３として、配列番号２１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号２１に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、３か所、４か所、５か所、もしくは６か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号２１に記載のアミノ酸配列と６０．０％以上、６６．６％以上、７３．３％以上、８０．０％以上、８６．６％以上、もしくは９３．３％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（３）ＣＤＲ－Ｈ１として、配列番号３３に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、もしくは３か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号３３に記載のアミノ酸配列と６２．５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

ＣＤＲ－Ｈ２として、配列番号３５に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３５に記載のアミノ酸配列のいずれか１か所、２か所、もしくは３か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号３５に記載のアミノ酸配列と６２．５％以上、７５．０％以上、もしくは８７．５％以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

ＣＤＲ－Ｈ３として、配列番号３７に記載のアミノ酸配列、または、

配列番号 37 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 37 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは 93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（4）CDR-H1として、配列番号 49 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 49 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 49 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、75.0%以上、もしくは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 51 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 51 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 51 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、75.0%以上、もしくは 87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 53 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 53 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 53 に記載のアミノ酸配列と 62.5%以上、68.7%以上、75.0%以上、81.2%以上、87.5%以上、もしくは 93.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（5）CDR-H1として、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入された

アミノ酸配列、または、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列と 62、5%以上、75、0%以上、もしくは 87、5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 67 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 67 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 67 に記載のアミノ酸配列と 62、5%以上、75、0%以上、もしくは 87、5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、もしくは 5 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 69 に記載のアミノ酸配列と 64、2%以上、71、4%以上、78、5%以上、85、7%以上、もしくは 92、8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) CDR-H1として、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と 60、0%以上、70、0%以上、80、0%以上、もしくは 90、0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 83 に記載のアミノ酸配列と 71、4%以上もしくは 85、7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号85に記載のアミノ酸配列、または、配列番号85に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号85に記載のアミノ酸配列と64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（7）CDR-H1として、配列番号97に記載のアミノ酸配列、または、配列番号97に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号97に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号99に記載のアミノ酸配列、または、配列番号99に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号99に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号101に記載のアミノ酸配列、または、配列番号101に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号101に記載のアミノ酸配列と60.0%以上もしくは80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（8）CDR-H1として、配列番号113に記載のアミノ酸配列、または、配列番号113に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは

は挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 113 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 115 に記載のアミノ酸配列と 71.4%以上もしくは 85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 117 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは 93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(9) CDR-H1として、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 129 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号 131 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 131 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 131 に記載のアミノ酸配列と 71.4%以上も

しくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号133に記載のアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号133に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(10) CDR-H1として、配列番号145に記載のアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号145に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号147に記載のアミノ酸配列、または、配列番号147に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号147に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号149に記載のアミノ酸配列、または、配列番号149に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号149に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(11) CDR-H1として、配列番号161に記載のアミノ酸配列、または、配列番号161に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号161に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号163に記載のアミノ酸配列、または、配列番号163に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号163に記載のアミノ酸配列と71.4%以上もしくは85.7%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3として、配列番号165に記載のアミノ酸配列、または、配列番号165に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、3か所、4か所、5か所、もしくは6か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号165に記載のアミノ酸配列と60.0%以上、66.6%以上、73.3%以上、80.0%以上、86.6%以上、もしくは93.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(12) CDR-H1として、配列番号287に記載のアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号287に記載のアミノ酸配列と62.5%以上、75.0%以上、もしくは87.5%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-H2として、配列番号289に記載のアミノ酸配列、または、配列番号289に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2

か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 289 に記載のアミノ酸配列と 71.4% 以上もしくは 85.7% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-H3 として、配列番号 291 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 291 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 291 に記載のアミノ酸配列と 66.6% 以上、もしくは 83.3% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(13) CDR-H1 として、配列番号 17 に記載のアミノ酸配列のうち、第 32 位のアスパラギン及び第 33 位のトリプトファン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、もしくは 6 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

CDR-H2 として、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列のうち、第 55 位のアスパラギン酸、第 57 位のフェニルアラニン、及び第 58 位のスレオニン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、もしくは 5 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、

CDR-H3 として、配列番号 21 に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第 98 位のアルギニン、第 100 位のグリシン、及び第 109 位のグリシン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、4 か所、5 か所、6 か所、7 か所、8 か所、9 か所、10 か所、11 か所、もしくは 12 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列

を有する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の抗 gpNMB 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項9]

少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

(1) 配列番号 13 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(2) 配列番号 29 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 29 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(3) 配列番号 45 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 45 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(4) 配列番号 61 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 61 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(5) 配列番号 77 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 77 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) 配列番号 93 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 93 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) 配列番号 109 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 109 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) 配列番号 125 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 125 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(9) 配列番号 141 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 141 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(10) 配列番号 157 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1

57に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(11) 配列番号173に記載のアミノ酸配列、または、配列番号173に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(12) 配列番号299に記載のアミノ酸配列、または、配列番号299に記載のアミノ酸配列と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列

を有する、請求項1～7の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項10] 前記重鎖可変領域が、フレームワーク配列として、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスのフレームワーク配列を含む、請求項8または9に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項11] 更に重鎖定常領域を含み、前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスの重鎖定常領域のアミノ酸配列を有する、請求項8～10の何れか一項に記載の抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項12] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、
(1) CDR-L1として、配列番号7に記載のアミノ酸配列、または、配列番号7に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号7に記載のアミノ酸配列と66.6%以上もしくは83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、
CDR-L2として、配列番号9に記載のアミノ酸配列、または、配列番号9に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号9に

記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号11に記載のアミノ酸配列、または、配列番号11に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号11に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(2) CDR-L1として、配列番号23に記載のアミノ酸配列、または、配列番号23に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号23に記載のアミノ酸配列と 60. 0%以上もしくは80. 0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号25に記載のアミノ酸配列、または、配列番号25に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号25に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号27に記載のアミノ酸配列、または、配列番号27に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号27に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(3) CDR-L1として、配列番号39に記載のアミノ酸配列、または、配列番号39に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所もしくは2か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配

列、または、配列番号 39 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上もしくは 80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(4) CDR-L1 として、配列番号 55 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 55 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 55 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上もしくは 83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 59 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 59 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ

酸配列、または、配列番号 59 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（5）CDR-L1として、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上もしくは 80.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 73 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 73 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 73 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号 75 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 75 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 75 に記載のアミノ酸配列と 60.0%以上、70.0%以上、80.0%以上、もしくは 90.0%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（6）CDR-L1として、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 87 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上もしくは 83.3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列、または、

配列番号 89 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 89 に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 91 に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは 88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) CDR-L1 として、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 103 に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上もしくは 83. 3%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 105 に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 107 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 107 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 107 に記載のアミノ酸配列と 66. 6%以上、77. 7%以上、もしくは 88. 8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) CDR-L1 として、配列番号 119 に記載のアミノ酸配列、

または、配列番号 1 1 9 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 1 9 に記載のアミノ酸配列と 6 4. 2 %以上、7 1. 4 %以上、8 1. 8 %以上、もしくは 9 0. 9 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L 2 として、配列番号 1 2 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 2 1 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 2 1 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L 3 として、配列番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 2 3 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上、7 7. 7 %以上、もしくは 8 8. 8 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

(9) CDR-L 1 として、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 5 に記載のアミノ酸配列と 6 4. 2 %以上、7 1. 4 %以上、8 1. 8 %以上、もしくは 9 0. 9 %以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L 2 として、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 1 3 7 に記載のアミノ酸配列と 6 6. 6 %以上の相同性（好ましく

くは同一性)を有するアミノ酸配列、および、
CDR-L3として、配列番号139に記載のアミノ酸配列、または、
配列番号139に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、
もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたア
ミノ酸配列、または、配列番号139に記載のアミノ酸配列と66、
6%以上、77、7%以上、もしくは88、8%以上の相同性(好ま
しくは同一性)を有するアミノ酸配列、あるいは、

(10) CDR-L1として、配列番号151に記載のアミノ酸配列
、または、配列番号151に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、
2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もし
くは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号151に記載のアミ
ノ酸配列と60、0%以上、70、0%以上、80、0%以上、もし
くは90、0%以上の相同性(好ましくは同一性)を有するアミノ酸
配列、

CDR-L2として、配列番号153に記載のアミノ酸配列、または
、配列番号153に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所のアミノ酸
残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列
番号153に記載のアミノ酸配列と66、6%以上の相同性(好まし
くは同一性)を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号155に記載のアミノ酸配列、または
、配列番号155に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、2か所、
もしくは3か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたア
ミノ酸配列、または、配列番号155に記載のアミノ酸配列と66、
6%以上、77、7%以上、もしくは88、8%以上の相同性(好ま
しくは同一性)を有するアミノ酸配列、

(11) CDR-L1として、配列番号167に記載のアミノ酸配列
、または、配列番号167に記載のアミノ酸配列のいずれか1か所、
2か所、3か所、もしくは4か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もし

くは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 167 に記載のアミノ酸配列と 64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは 90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 169 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 169 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 169 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号 171 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 171 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 171 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上、77.7%以上、もしくは 88.8%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

(12) CDR-L1として、配列番号 293 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 293 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 293 に記載のアミノ酸配列と 64.2%以上、71.4%以上、81.8%以上、もしくは 90.9%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、

CDR-L2として、配列番号 295 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 295 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 295 に記載のアミノ酸配列と 66.6%以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、および、

CDR-L3として、配列番号 297 に記載のアミノ酸配列、または

、配列番号 297 に記載のアミノ酸配列のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、または、配列番号 297 に記載のアミノ酸配列と 66.6% 以上、77.7% 以上、もしくは 88.8% 以上の相同性（好ましくは同一性）を有するアミノ酸配列、あるいは、

（13）CDR-L1 として、配列番号 23 に記載のアミノ酸配列のうち、第 29 位のイソロイシン及び第 31 位のチロシン以外のいずれか 1 か所、2 か所、もしくは 3 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、

CDR-L2 として、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列のうち、第 50 位のスレオニン以外のいずれか 1 か所もしくは 2 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列、および、

CDR-L3 として、配列番号 27 に記載のアミノ酸配列に記載のアミノ酸配列のうち、第 88 位のヒスチジン、第 89 位のグルタミン、第 90 位のトリプトファン、第 92 位のセリン、及び第 93 位のチロシン以外のいずれか 1 か所、2 か所、3 か所、もしくは 4 か所のアミノ酸残基が置換、欠失、もしくは挿入されたアミノ酸配列

を有する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の抗 gpNMB 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項13]

少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

（1）配列番号 15 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 15 に記載のアミノ酸配列と 60% 以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

（2）配列番号 31 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 31 に記載のアミノ酸配列と 60% 以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

（3）配列番号 47 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 47 に記載のアミノ酸配列と 60% 以上の相同性を有するアミノ酸配列、あ

るいは、

(4) 配列番号 63 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 63 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(5) 配列番号 79 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 79 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(6) 配列番号 95 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 95 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(7) 配列番号 111 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 111 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(8) 配列番号 127 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 127 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(9) 配列番号 143 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 143 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(10) 配列番号 159 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 159 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(11) 配列番号 175 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 175 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(12) 配列番号 301 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 301 に記載のアミノ酸配列と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列

を有する、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項14] 前記軽鎖可変領域が、フレームワーク配列として、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスのフレームワーク配列を含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項15] 更に軽鎖定常領域を含み、前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスの軽鎖定常領域のアミノ酸配列を有する、請求項 1 2 ～ 1 4 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項16] F a b、s c F v、D i a b o d y、N a n o b o d y、V H H、二重特異性抗体、もしくは多重特異性抗体、またはそれらの誘導体である、請求項 1 ～ 1 5 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項17] g p N M B の P M E L - C A F 様ドメインから P K D ドメインにわたる領域の少なくとも 1 箇所への結合に対して、請求項 1 ～ 1 6 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体と競合結合する、抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[請求項18] 請求項 1 ～ 1 7 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体をコードするポリヌクレオチド配列からなる核酸分子。

[請求項19] 請求項 1 8 に記載の核酸分子を少なくとも一つ含むクローニングベクターまたは発現ベクター。

[請求項20] 請求項 1 9 に記載のベクターが導入された組換え体細胞。

[請求項21] 請求項 1 ～ 1 7 の何れか一項に記載の抗 g p N M B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を製造するための方法であって、請求項 2 0 に記載の組換え体細胞を培養することを含む製造方法。

- [請求項22] 請求項1～17の何れか一項に記載の抗g p NMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を製造するための方法であって、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトg p NMBのD287および／またはH301のアミノ酸残基を含む領域、および／または、R214および／またはR215のアミノ酸残基を含む領域と同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを動物に投与し、当該動物の体内で産生された抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を採取することを含む製造方法。
- [請求項23] 請求項1～17の何れか一項に記載の抗g p NMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体の産生を促す活性を有するワクチンであって、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトg p NMBのD287および／またはH301のアミノ酸残基を含む領域、および／または、R214および／またはR215のアミノ酸残基を含む領域と同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むワクチン。
- [請求項24] 請求項1～17の何れか一項に記載の抗g p NMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体、請求項18に記載の核酸分子、請求項19に記載のベクター、および請求項20に記載の組換え体細胞からなる群より選択される1または2以上を有効成分として含む、医薬組成物。
- [請求項25] 対象の機能異常ミクログリアの数を低減するための、及び／又は、対象のアミロイドβオリゴマーを除去するための、及び／又は、対象のシナプス数を増加させるための、及び／又は、対象の神経変性疾患を治療又は予防するための、請求項24に記載の医薬組成物。
- [請求項26] 機能異常ミクログリアの数を減少させる活性を有する薬剤を有効成分として含む、対象のアミロイドβオリゴマーを除去するための、及び／又は、対象のシナプス数を増加させるための、及び／又は、対象の神経変性疾患を治療又は予防するための医薬組成物。
- [請求項27] 神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項25又は26に記

載の医薬組成物。

[請求項28] 第2の活性成分を更に含む、請求項27に記載の医薬組成物。

[請求項29] 第2の活性成分が、抗T a u抗体、抗アミロイド β 抗体、抗C D 3 3抗体、抗セマフォリン4 D抗体、抗T N F α 抗体、抗ソルチリン抗体、抗ガラクトース特異的レクチン（ガレクチン）3抗体、および抗T R E M 2（Triggering receptor expressed on myeloid cells 2）抗体から選択される1種または2種以上である、請求項28に記載の医薬組成物。

[請求項30] 第2の活性成分が、T a u、アミロイド β 、C D 3 3、セマフォリン4 D、T N F α 、ソルチリン、ガラクトース特異的レクチン（ガレクチン）3、およびT R E M 2（Triggering receptor expressed on myeloid cells 2）から選択される1種または2種以上のタンパク質の全長もしくは部分長のポリペプチドまたはそれをコードする核酸を含むワクチンである、請求項28に記載の医薬組成物。