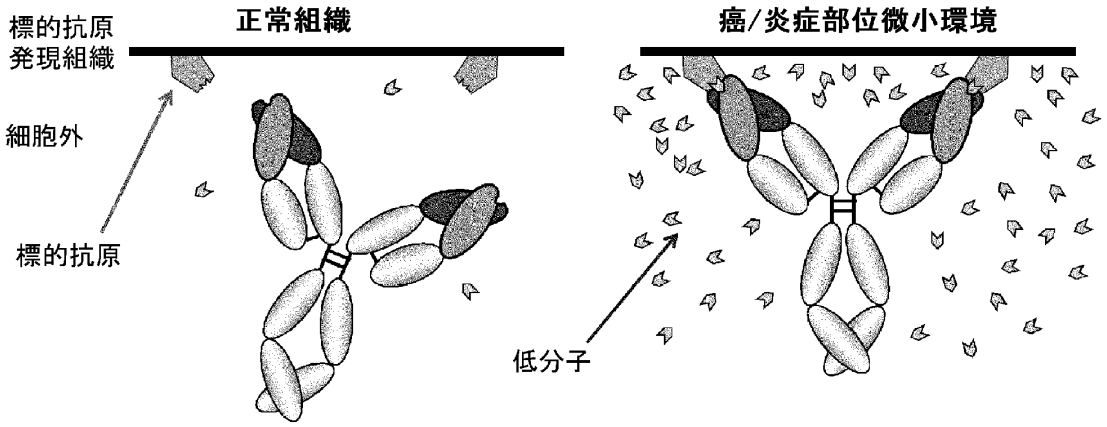
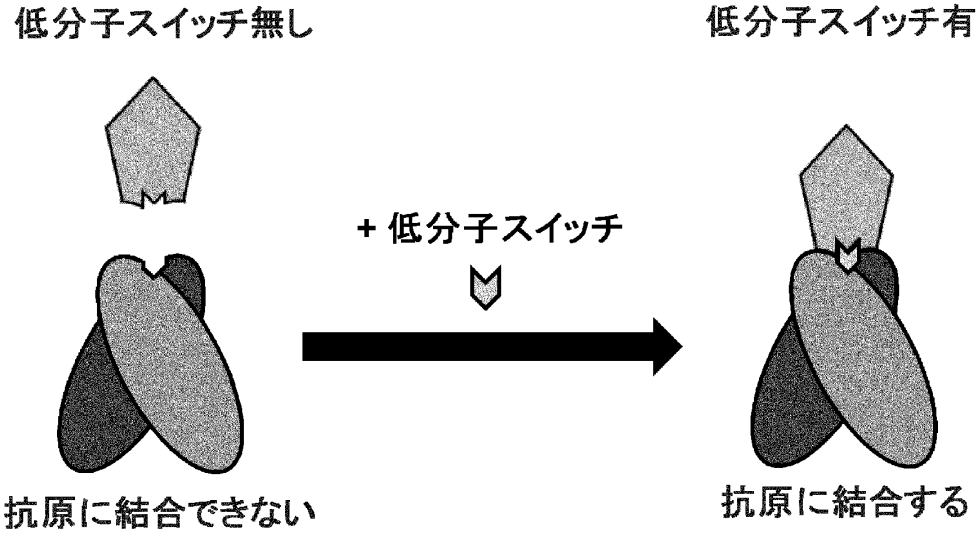
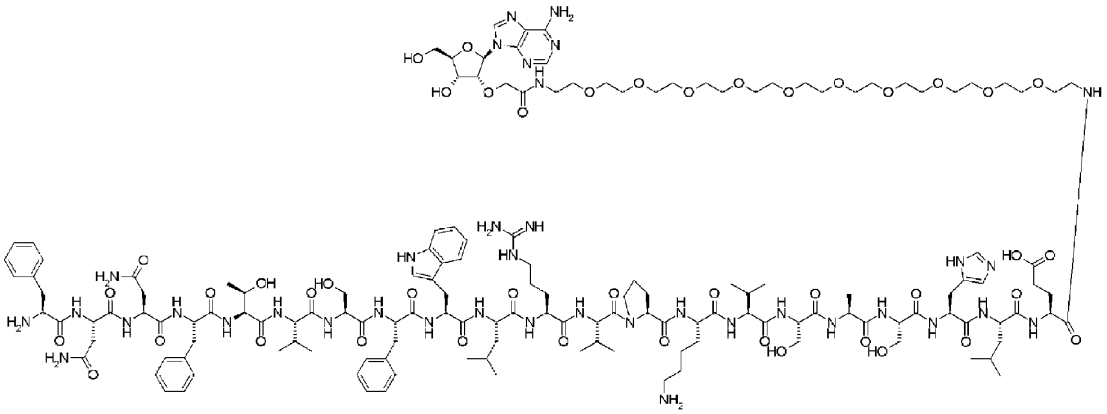
[図1]


標的抗原
発現組織
正常組織
癌/炎症部位微小環境
細胞外
標的抗原
低分子

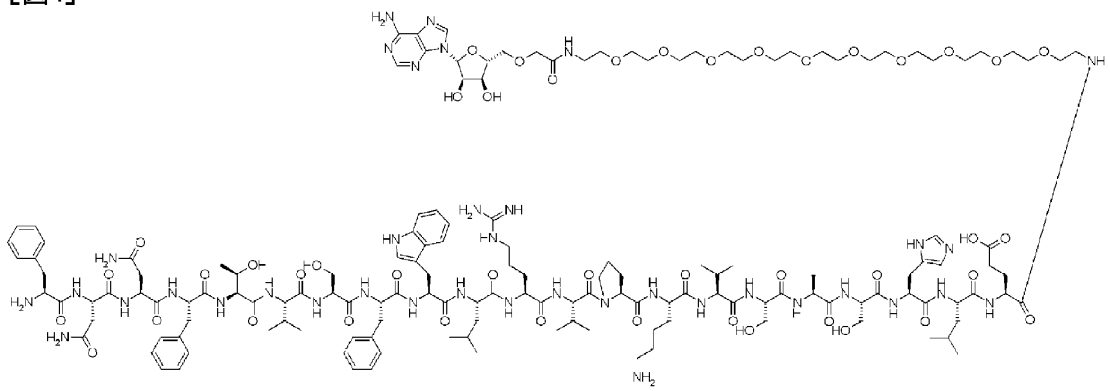
[図2]


低分子スイッチ無し
低分子スイッチ有り
+ 低分子スイッチ
抗原に結合できない
抗原に結合する

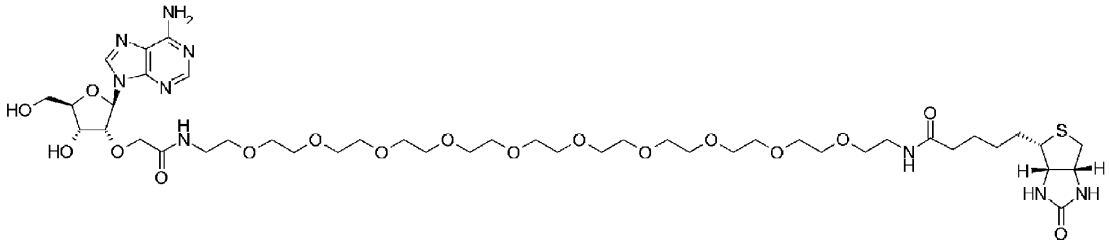
[図3]



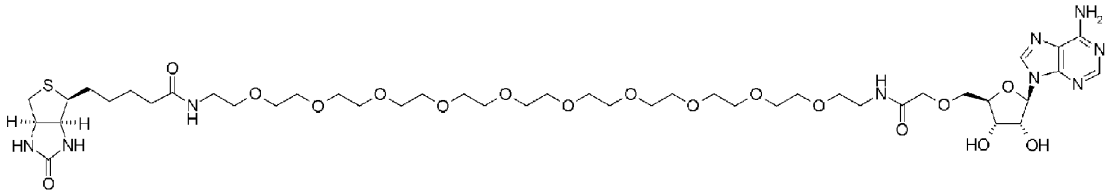
[図4]



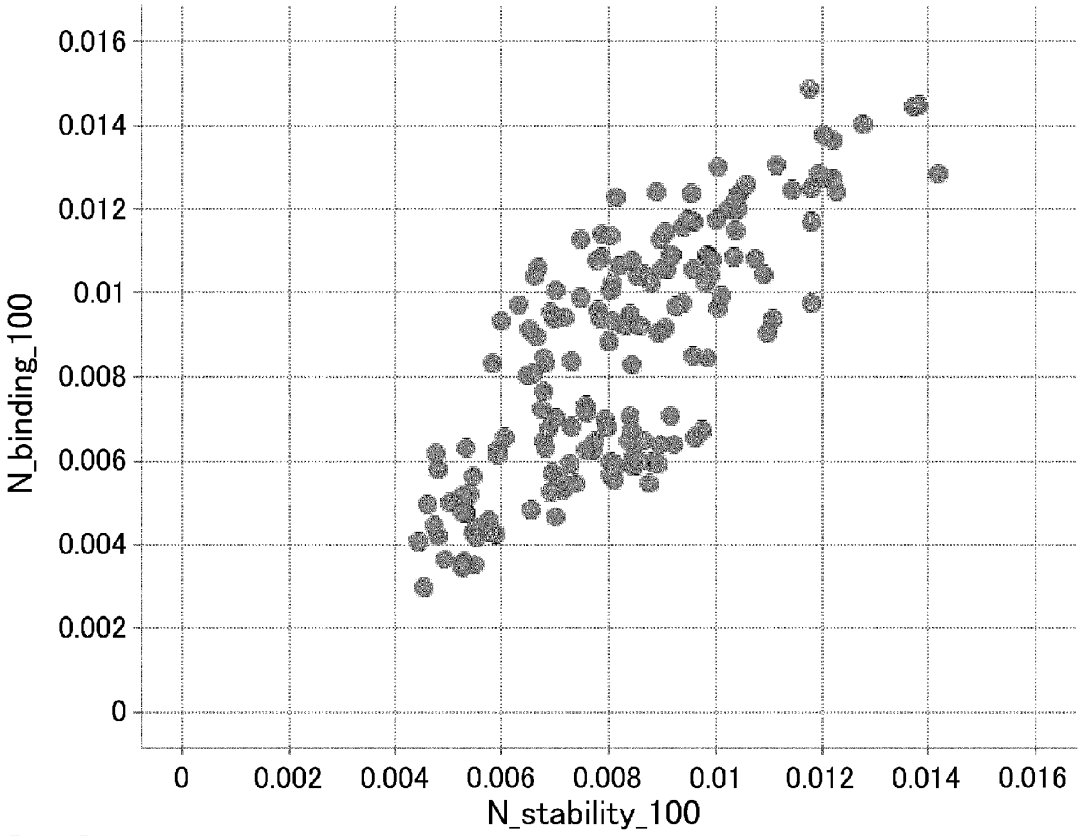
[図5]



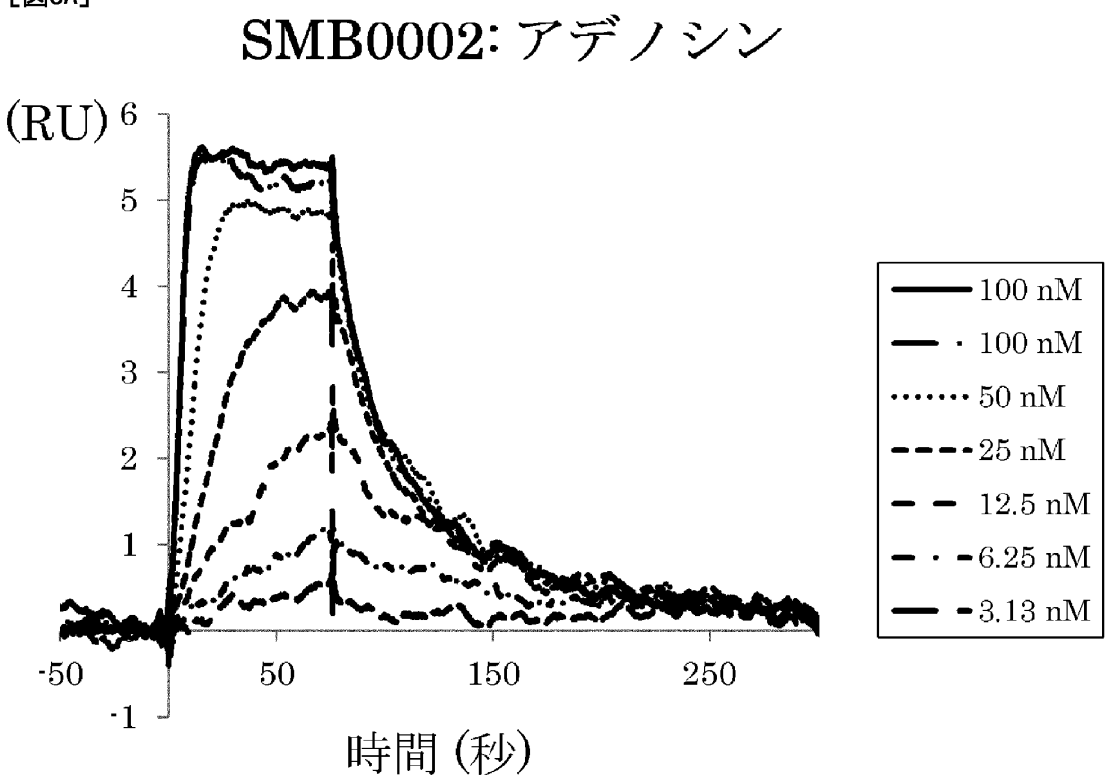
[図6]



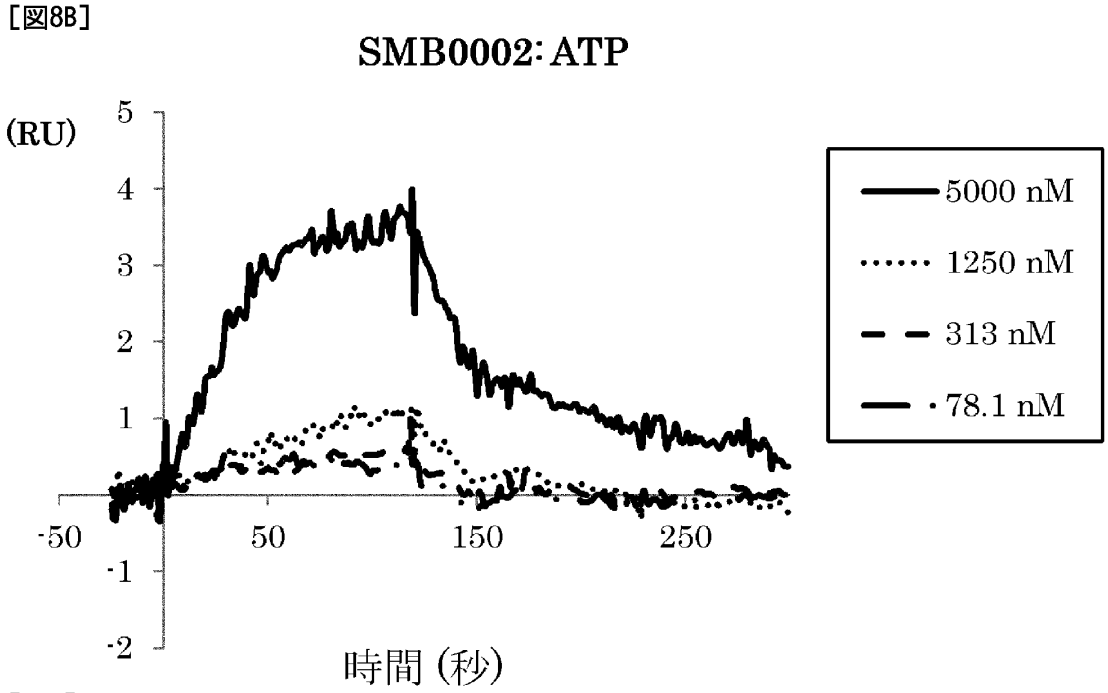
[図7]


0.016
0.014
0.012
0.01
0.008
0.006
0.004
0.002
0
N_binding_100
0
0.002
0.004
0.006
0.008
0.01
0.012
0.014
0.016
N_stability_100

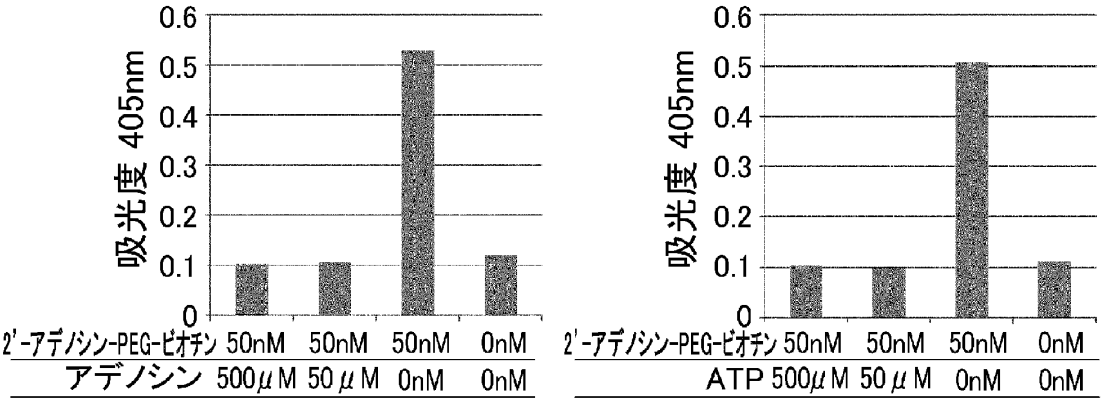
[図8A]


SMB0002: アデノシン
(RU)
6
5
4
3
2
1
-1
-50
50
150
250
時間 (秒)
100 nM
100 nM
50 nM
25 nM
12.5 nM
6.25 nM
3.13 nM

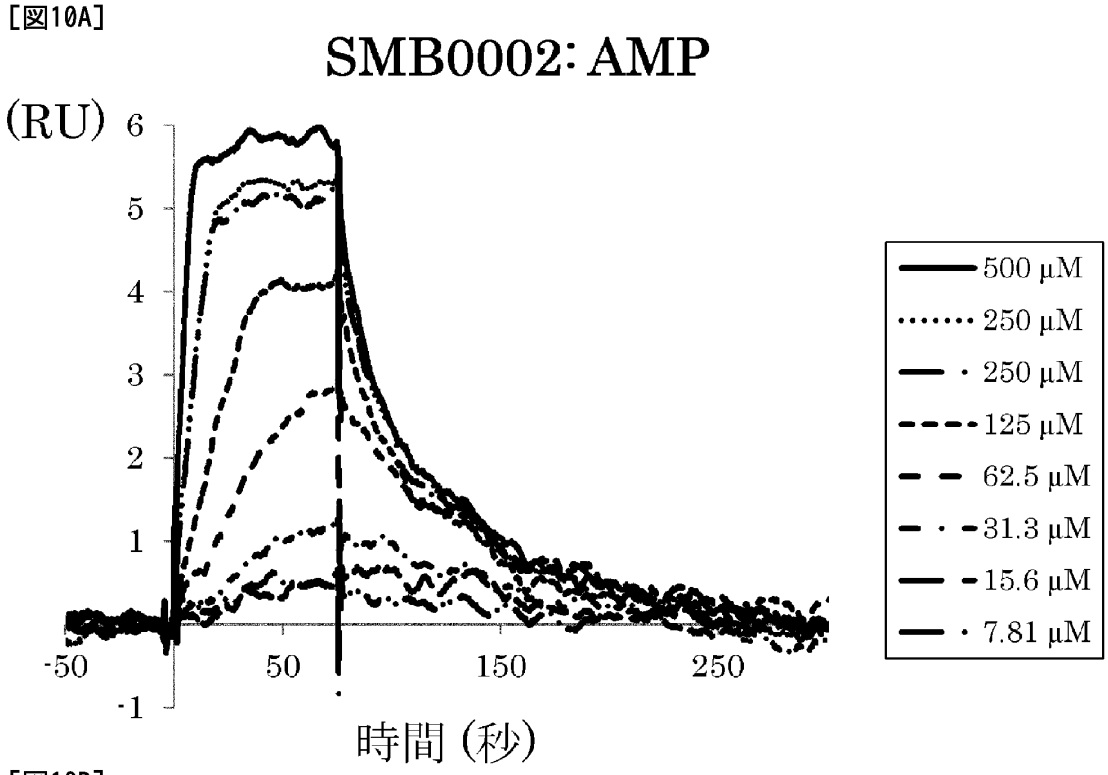
[図8B]


SMB0002: ATP
(RU)
5
4
3
2
1
-50
50
150
250
-1
-2
時間 (秒)
5000 nM
1250 nM
313 nM
78.1 nM

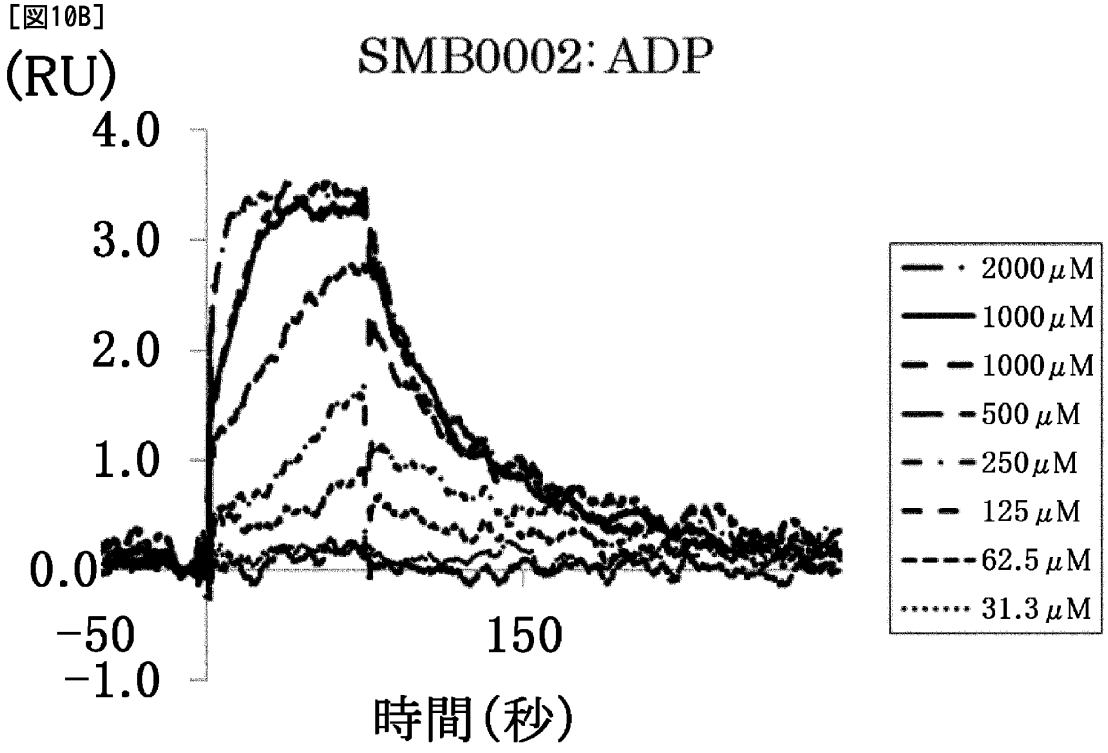
[図9]


吸光度 405nm
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2'-アデノシン-PEG-ビオチン 50nM 50nM 50nM 0nM
アデノシン 500μM 50μM 0nM 0nM
吸光度 405nm
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2'-アデノシン-PEG-ビオチン 50nM 50nM 50nM 0nM
ATP 500μM 50μM 0nM 0nM

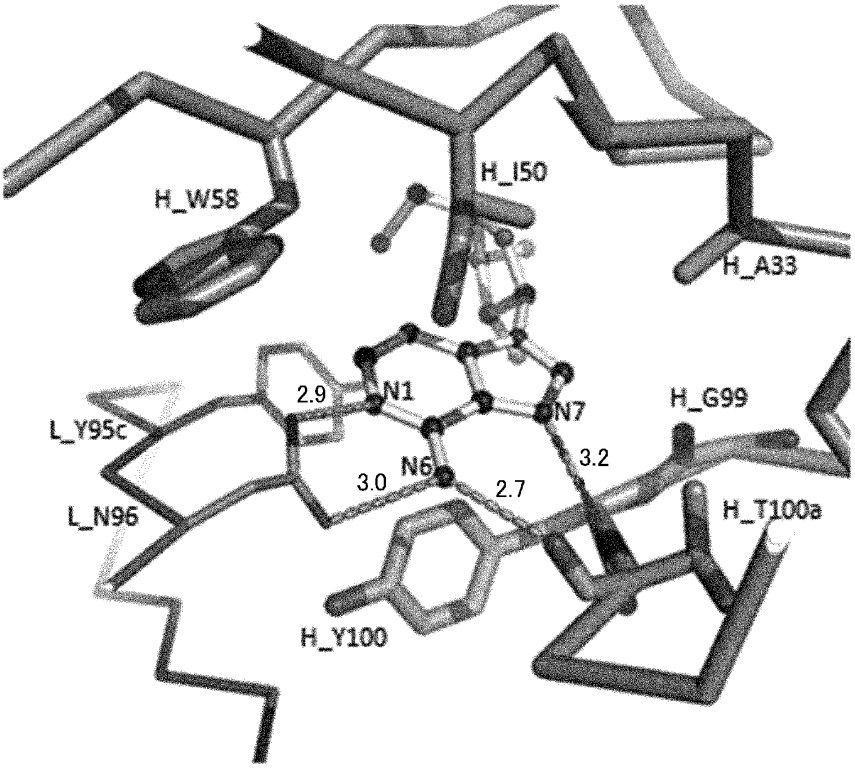
[図10A]


SMB0002: AMP
(RU)
6
5
4
3
2
1
-1
-50
50
150
250
時間 (秒)
500 μM
250 μM
250 μM
125 μM
62.5 μM
31.3 μM
15.6 μM
7.81 μM

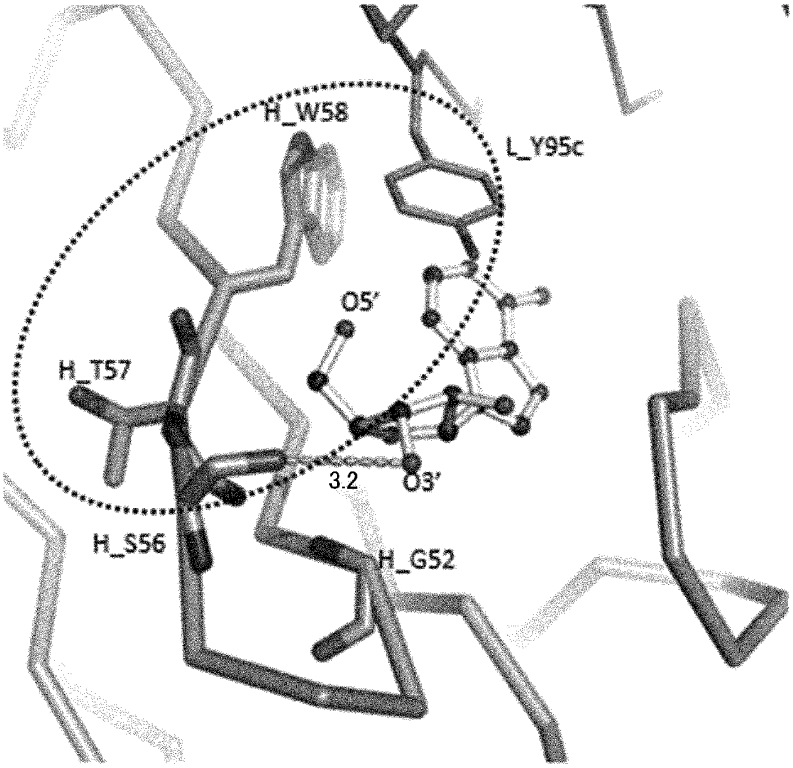
[図10B]


SMB0002: ADP
(RU)
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
−1.0
−50
150
時間 (秒)
2000 μM
1000 μM
1000 μM
500 μM
250 μM
125 μM
62.5 μM
31.3 μM

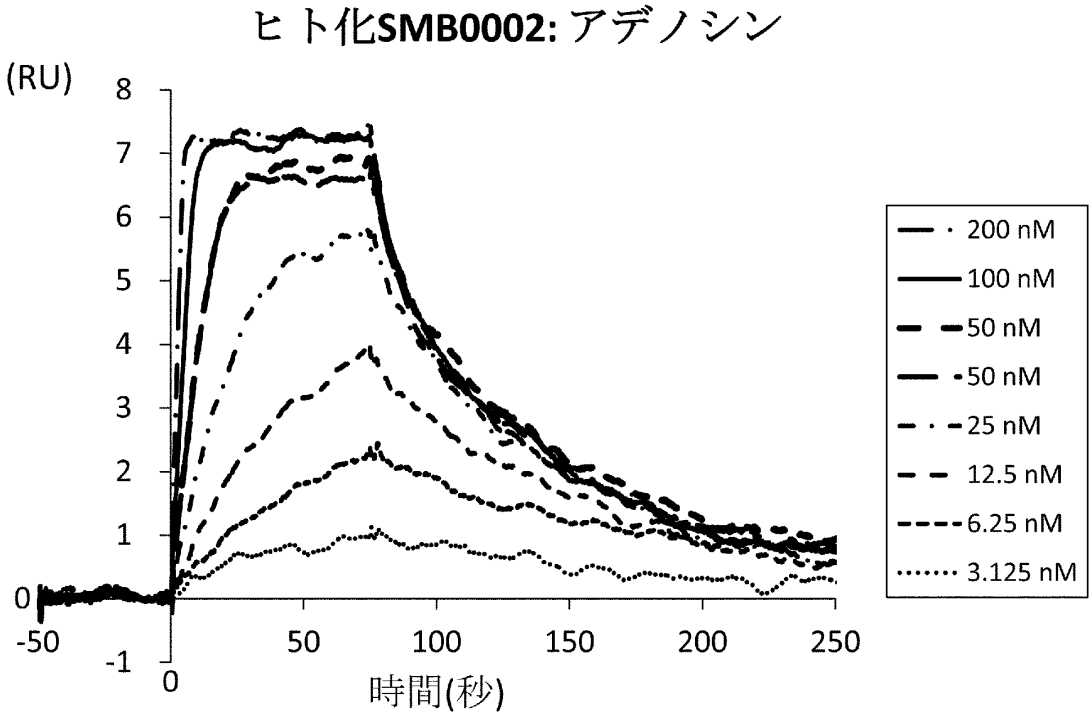
[図11A]


H_W58
H_I50
H_A33
2.9
N1
N7
H_G99
L_Y95c
3.2
N6
3.0
2.7
L_N96
H_T100a
H_Y100

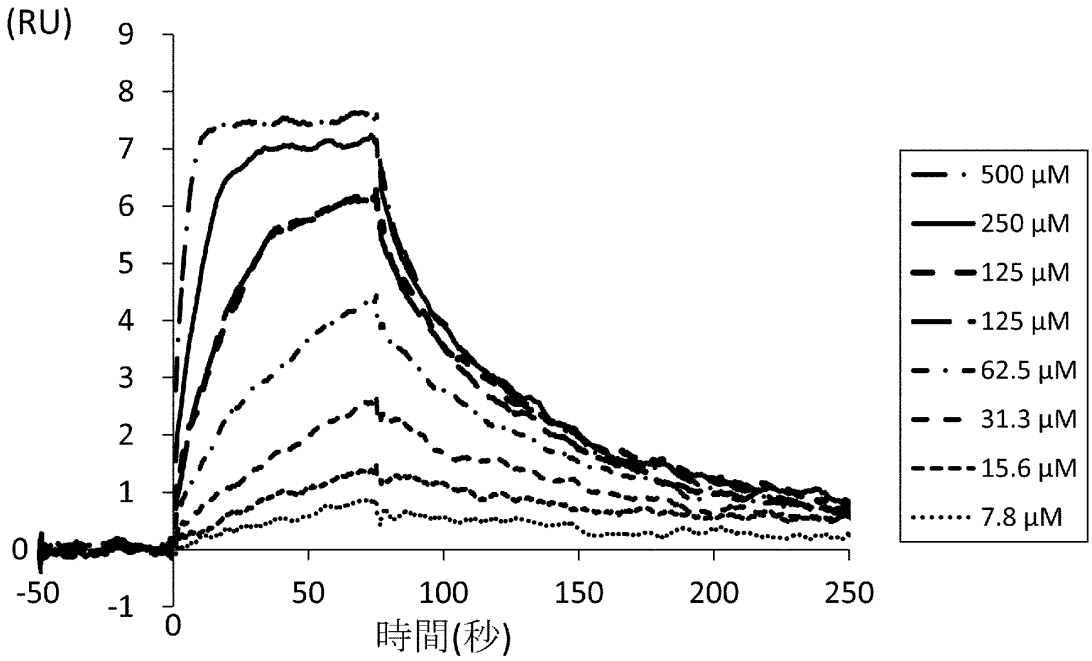
[図11B]


H_W58
L_Y95c
O5'
H_T57
3.2
O3'
H_S56
H_G52

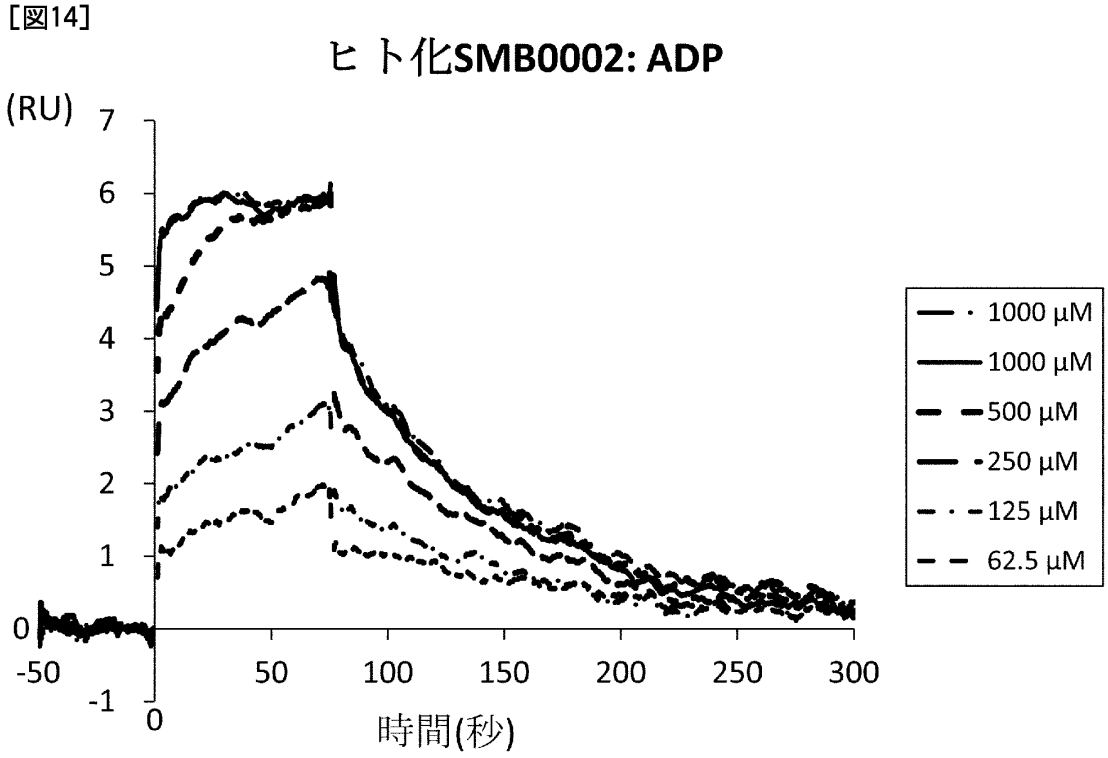
[図12]


ヒト化SMB0002: アデノシン
(RU)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-50
0
50
100
150
200
250
時間(秒)
200 nM
100 nM
50 nM
50 nM
25 nM
12.5 nM
6.25 nM
3.125 nM

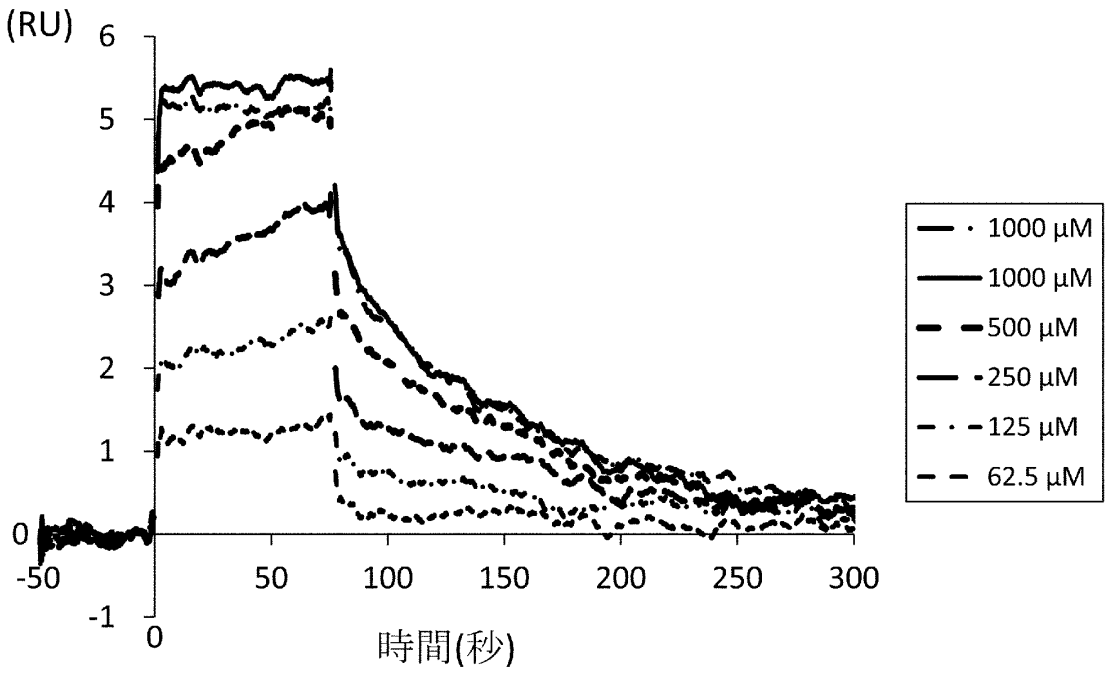
[図13]


ヒト化SMB0002: AMP
(RU)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-50
0
50
100
150
200
250
時間(秒)
500 μM
250 μM
125 μM
125 μM
62.5 μM
31.3 μM
15.6 μM
7.8 μM

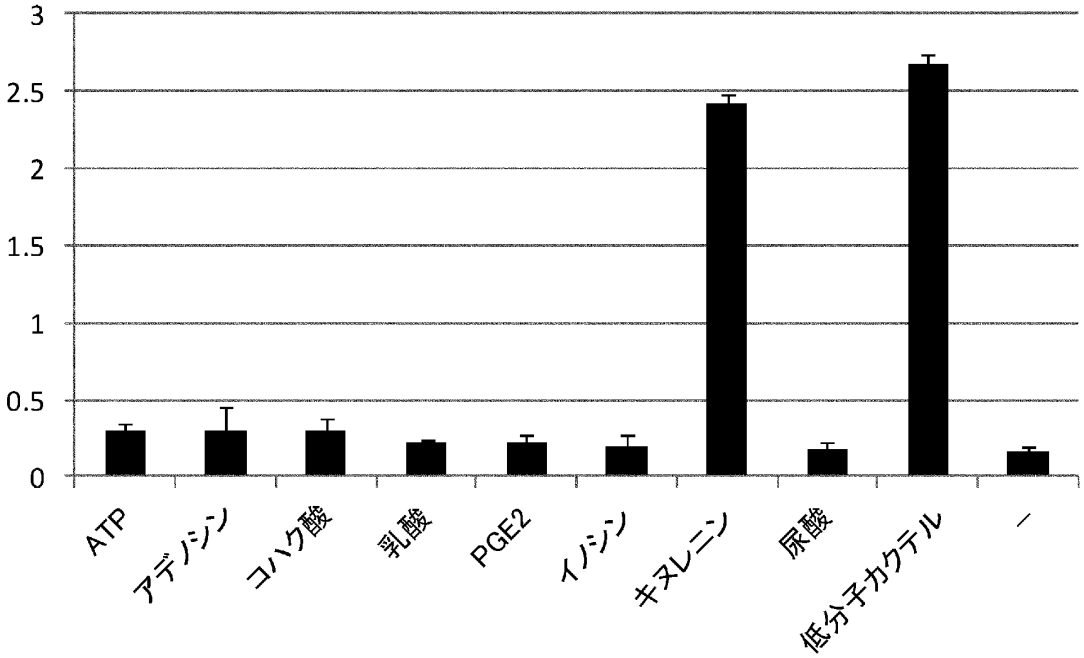
[図14]


ヒト化SMB0002: ADP
(RU)
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-50
0
50
100
150
200
250
300
時間(秒)
1000 μM
1000 μM
500 μM
250 μM
125 μM
62.5 μM

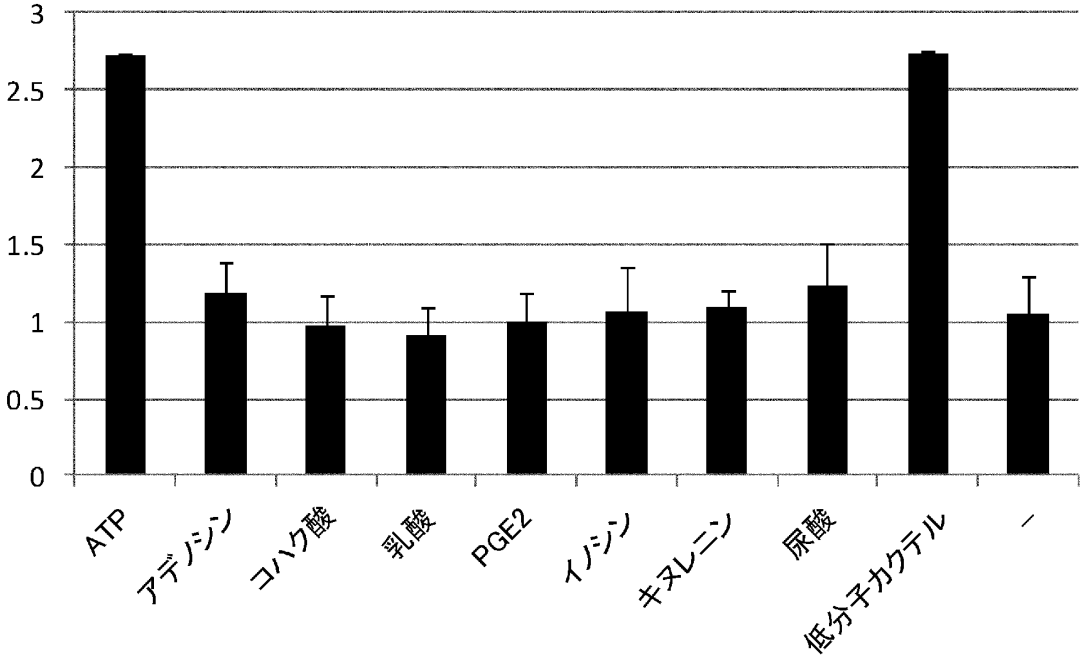
[図15]


ヒト化SMB0002: ATP
(RU)
6
5
4
3
2
1
0
-1
-50
0
50
100
150
200
250
300
時間(秒)
1000 μM
1000 μM
500 μM
250 μM
125 μM
62.5 μM

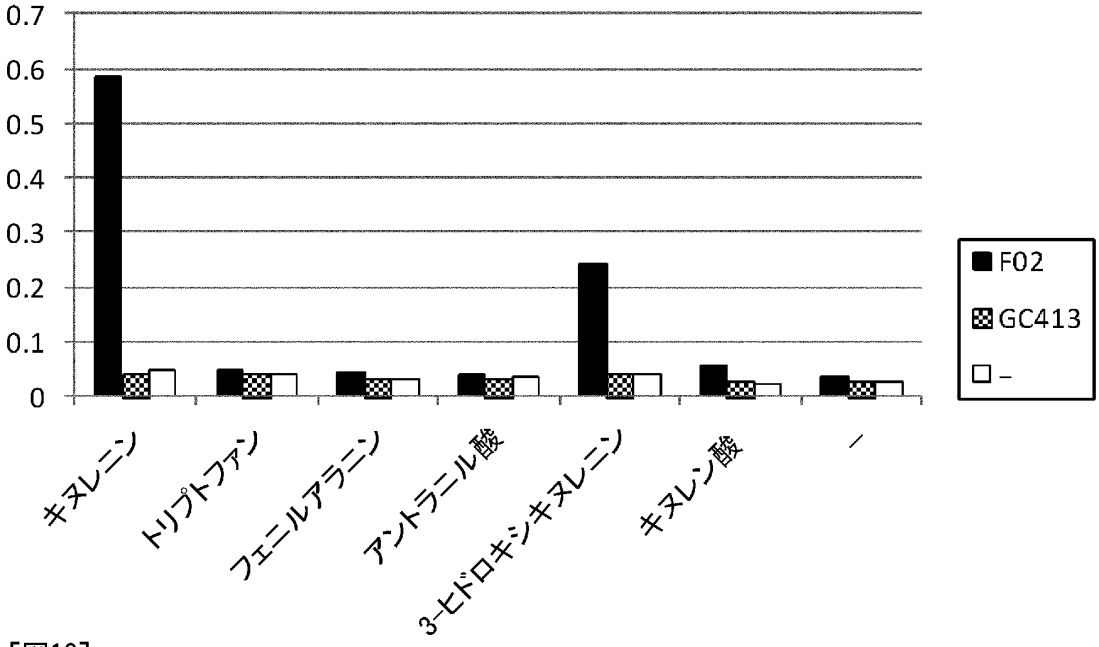
[図16]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
ATP
アデノシン
コハク酸
乳酸
PGE2
イノシン
キヌレニン
尿酸
低分子カクテル
ー

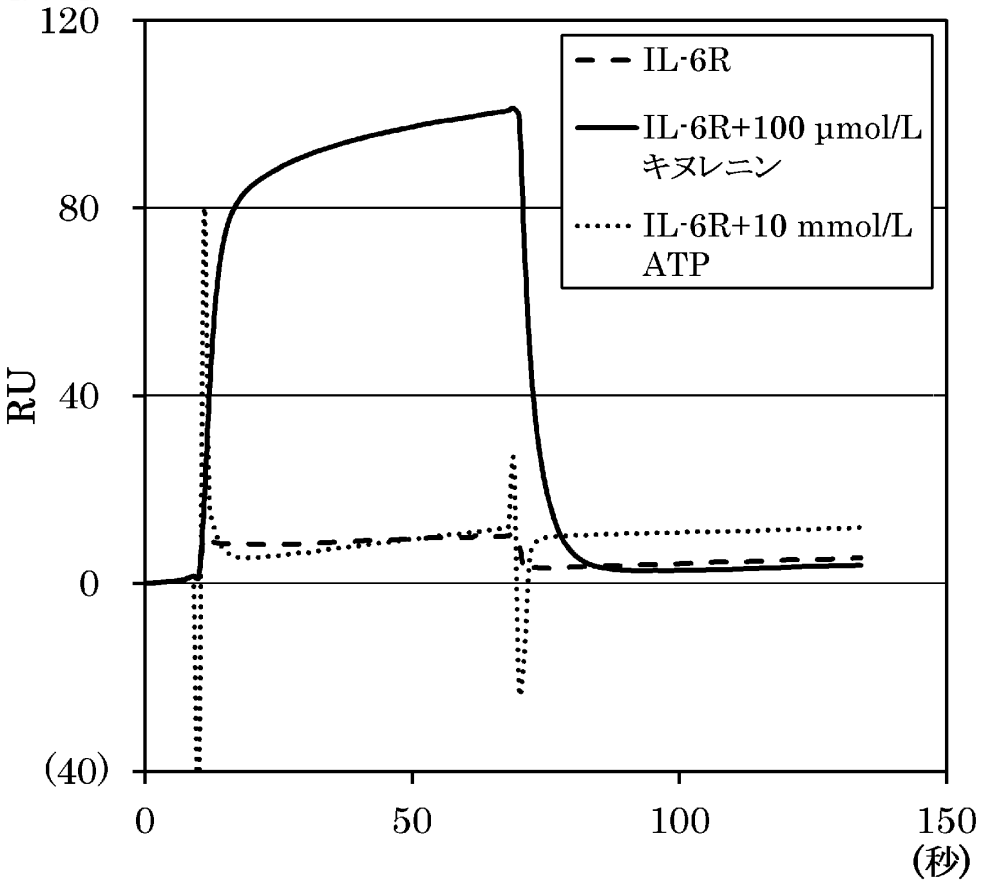
[図17]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
ATP
アデノシン
コハク酸
乳酸
PGE2
イノシン
キヌレニン
尿酸
低分子カクテル
ー

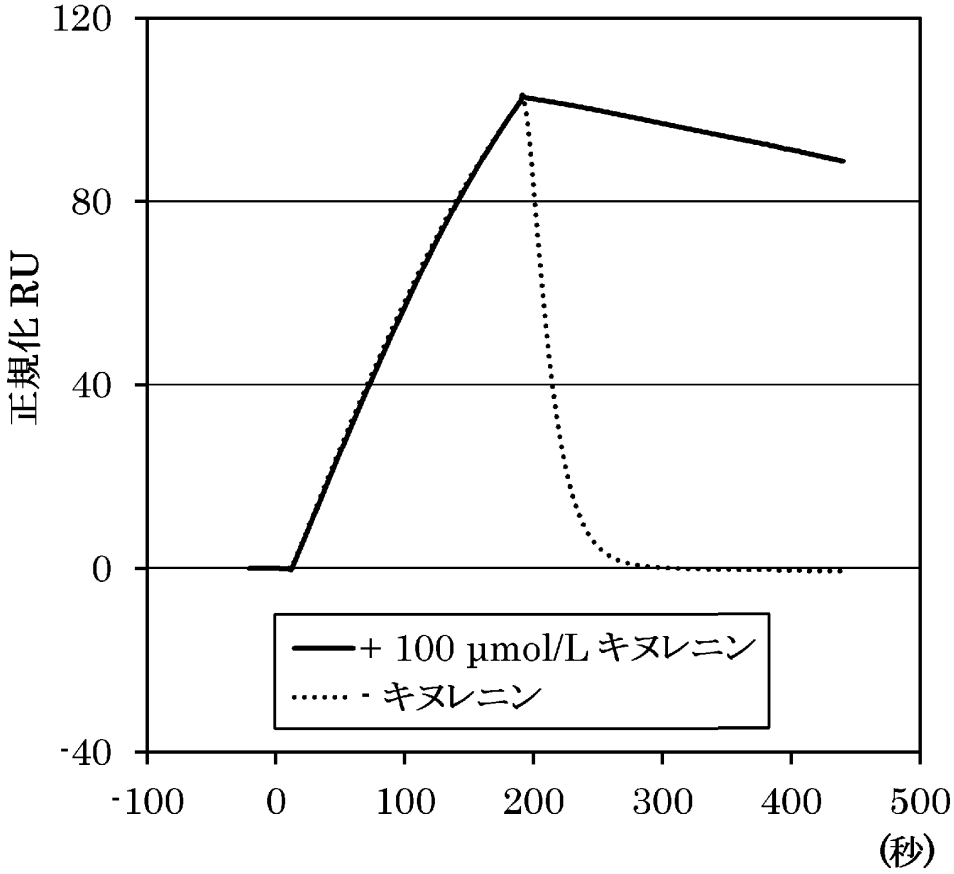
[図18]


0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
F02
GC413
−
キヌレニン
トリプトファン
フェニルアラニン
アントラニル酸
3-ヒドロキシキヌレニン
キヌレン酸
−

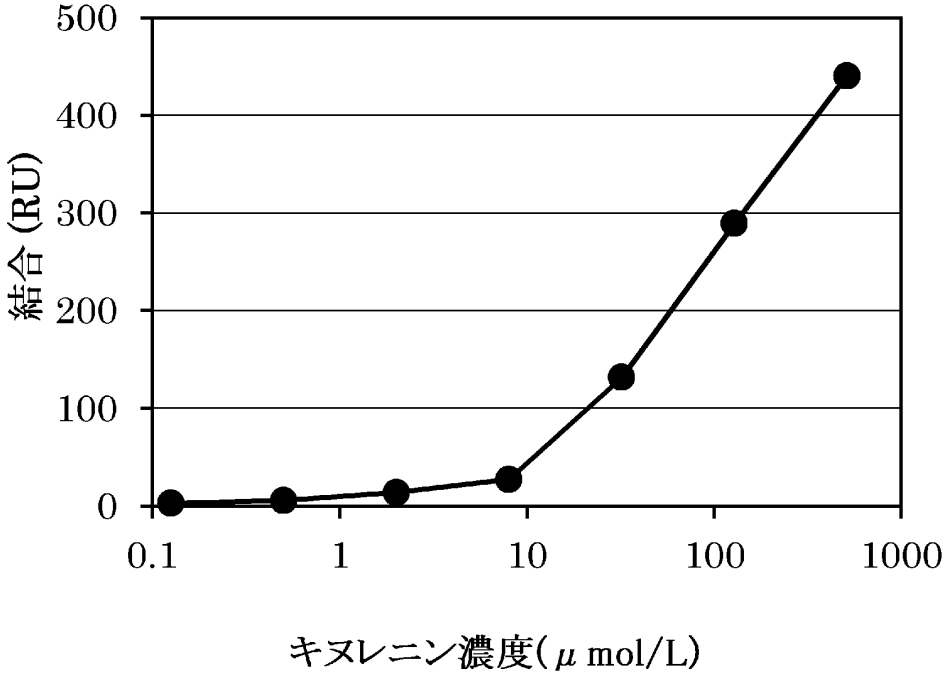
[図19]


120
80
40
0
(40)
RU
0
50
100
150
(秒)
IL-6R
IL-6R+100 μmol/L キヌレニン
IL-6R+10 mmol/L ATP

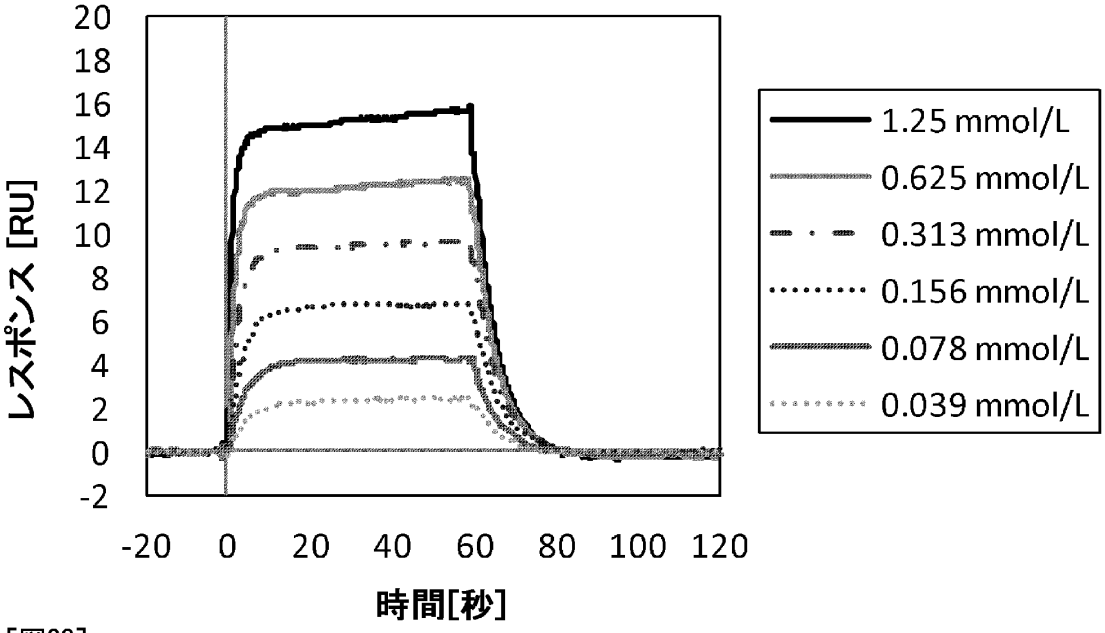
[図20]


120
80
40
0
-40
正規化 RU
-100
0
100
200
300
400
500
(秒)
+ 100 μmol/L キヌレニン
- キヌレニン

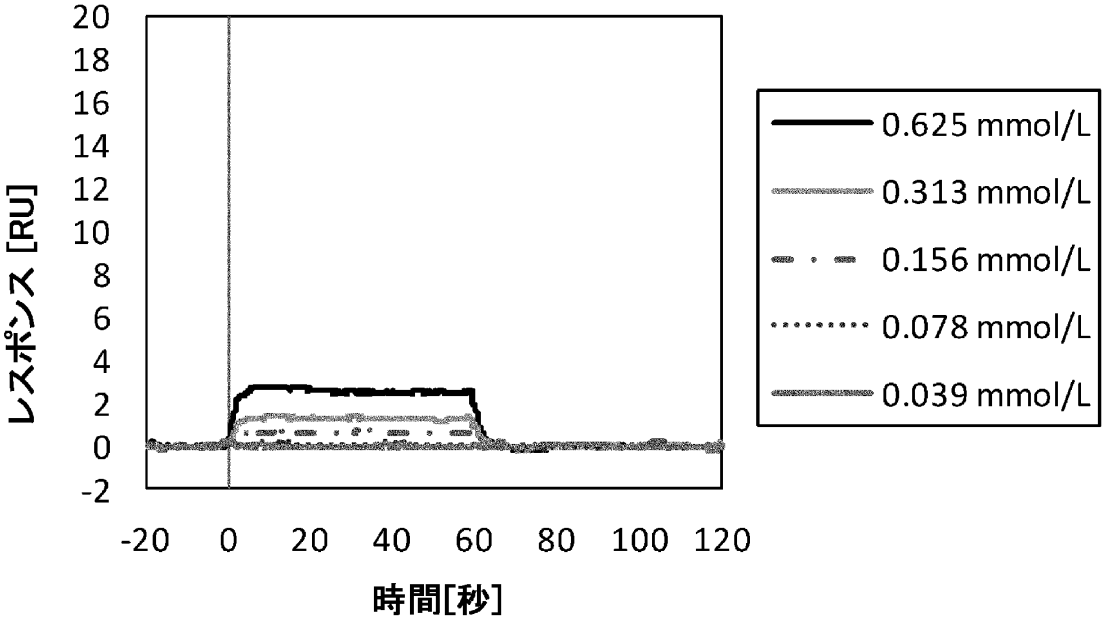
[図21]


500
400
300
200
100
0
結合 (RU)
0.1
1
10
100
1000
キヌレニン濃度(μ mol/L)

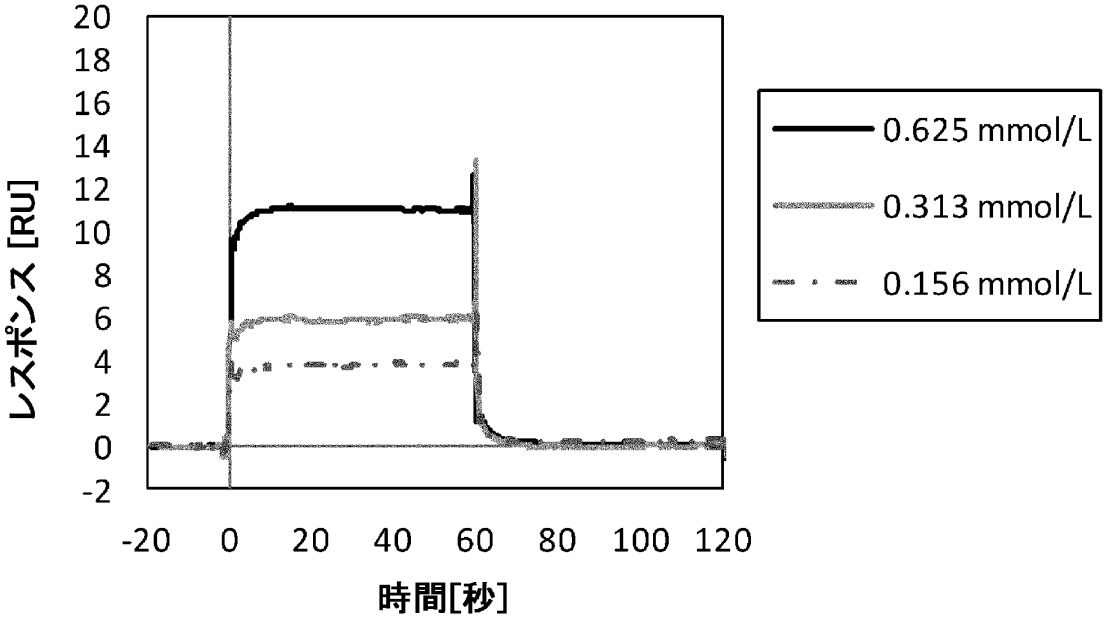
[図22]


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
レスポンス [RU]
-20
0
20
40
60
80
100
120
時間[秒]
1.25 mmol/L
0.625 mmol/L
0.313 mmol/L
0.156 mmol/L
0.078 mmol/L
0.039 mmol/L

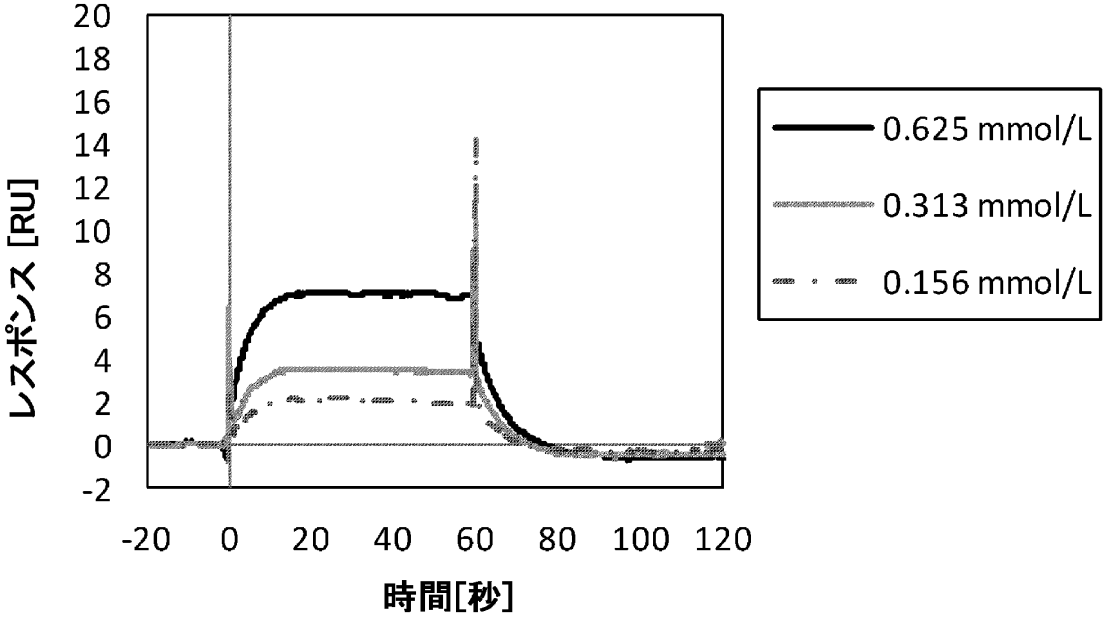
[図23]


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
レスポンス [RU]
-20
0
20
40
60
80
100
120
時間[秒]
0.625 mmol/L
0.313 mmol/L
0.156 mmol/L
0.078 mmol/L
0.039 mmol/L

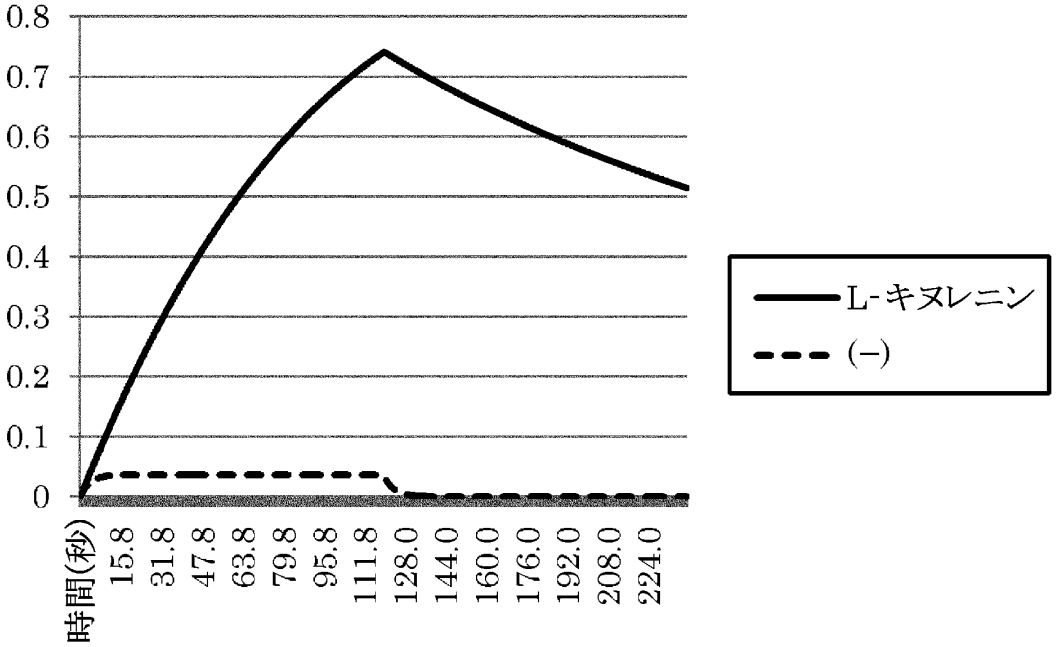
[図24]


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
レスポンス [RU]
-20
0
20
40
60
80
100
120
時間[秒]
0.625 mmol/L
0.313 mmol/L
0.156 mmol/L

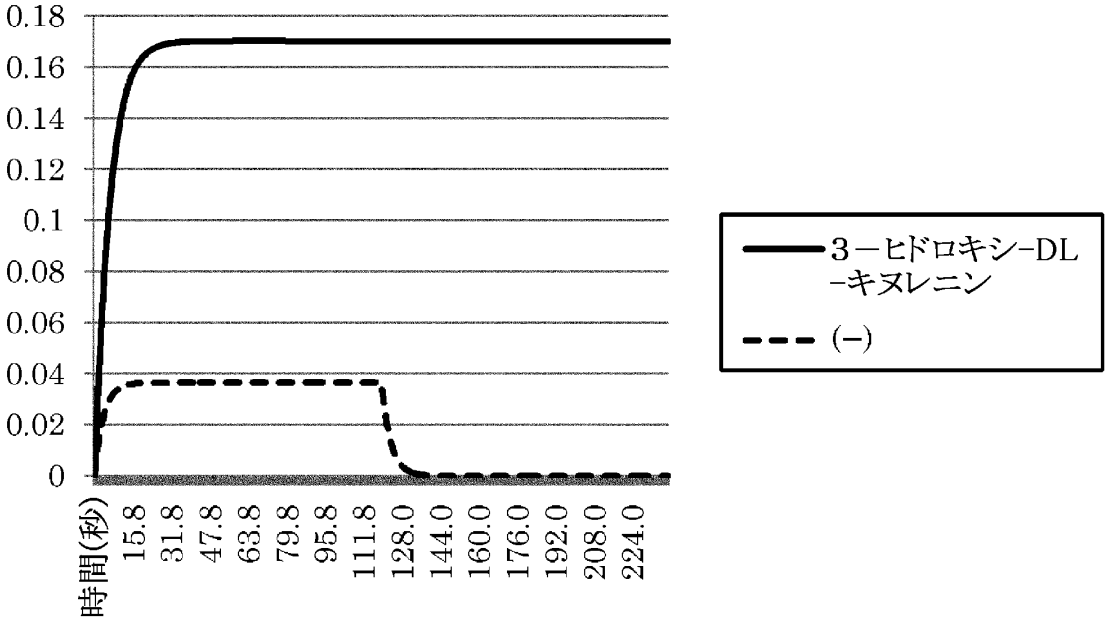
[図25]


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
レスポンス [RU]
-20
0
20
40
60
80
100
120
時間[秒]
0.625 mmol/L
0.313 mmol/L
0.156 mmol/L

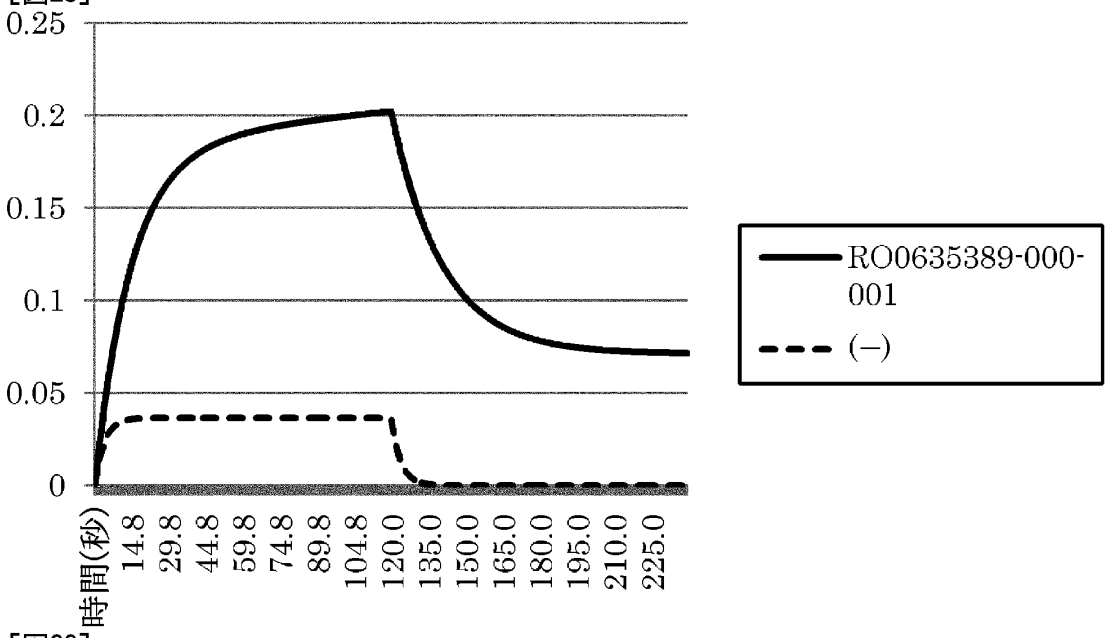
[図26]


0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
時間(秒)
15.8
31.8
47.8
63.8
79.8
95.8
111.8
128.0
144.0
160.0
176.0
192.0
208.0
224.0
L-キヌレニン
(−)

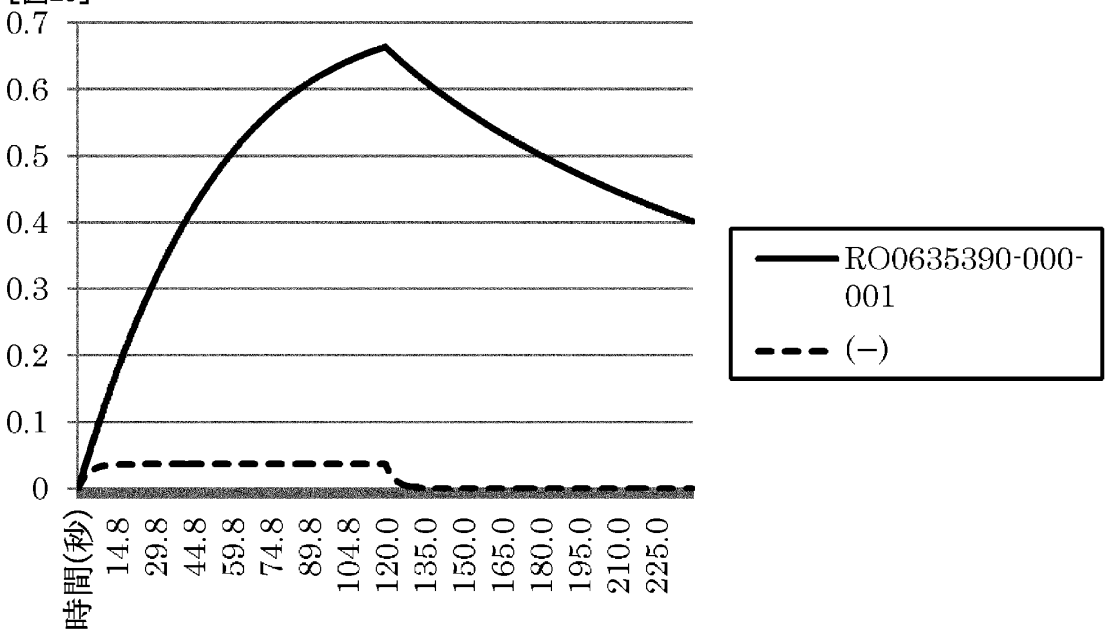
[図27]


0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
時間(秒)
15.8
31.8
47.8
63.8
79.8
95.8
111.8
128.0
144.0
160.0
176.0
192.0
208.0
224.0
3−ヒドロキシ−DL−キヌレニン
(−)

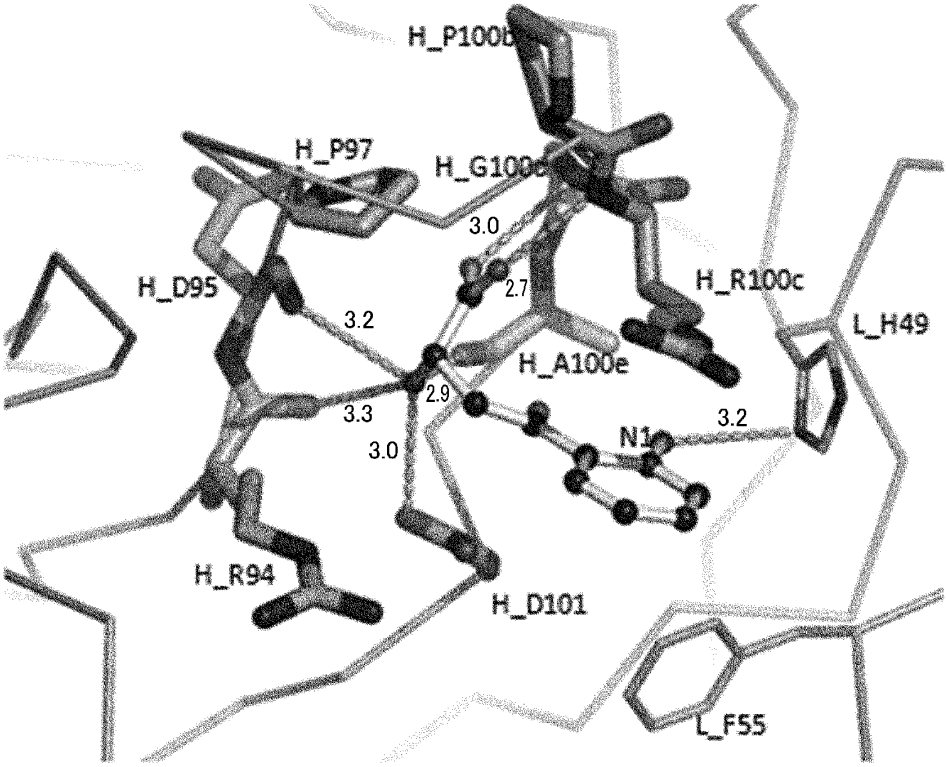
[図28]


0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
時間(秒)
14.8
29.8
44.8
59.8
74.8
89.8
104.8
120.0
135.0
150.0
165.0
180.0
195.0
210.0
225.0
RO0635389-000-001
(−)

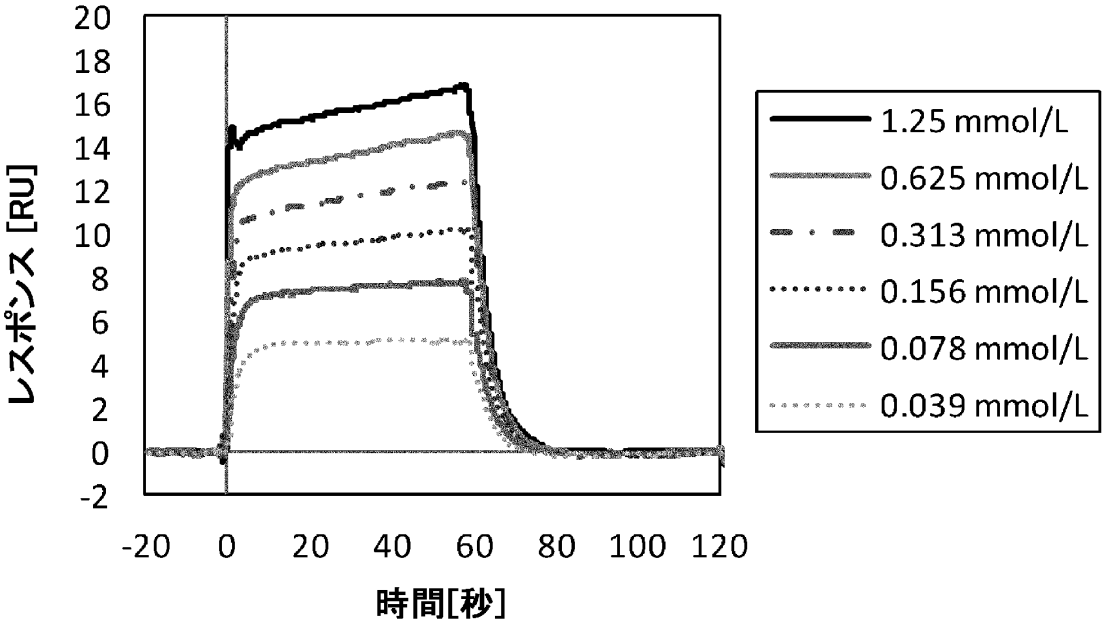
[図29]


0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
時間(秒)
14.8
29.8
44.8
59.8
74.8
89.8
104.8
120.0
135.0
150.0
165.0
180.0
195.0
210.0
225.0
RO0635390-000-001
(−)

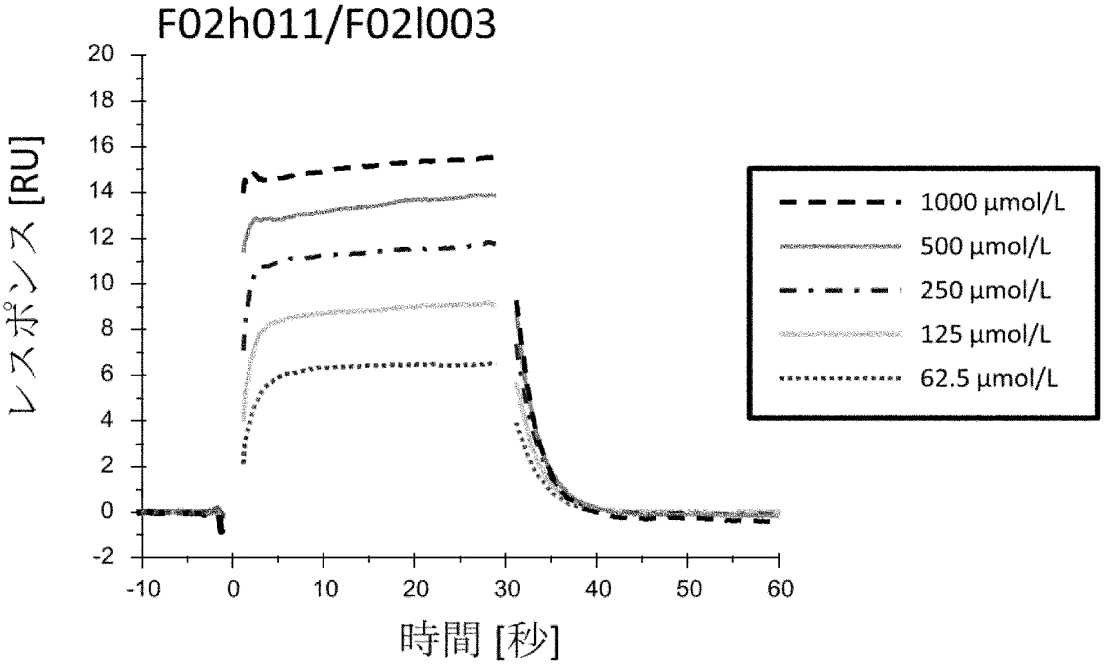
[図30]


H_P100b
H_P97
H_G100d
3.0
2.7
H_D95
H_R100c
3.2
L_H49
H_A100e
2.9
3.3
3.2
N1
3.0
H_R94
H_D101
L_F55

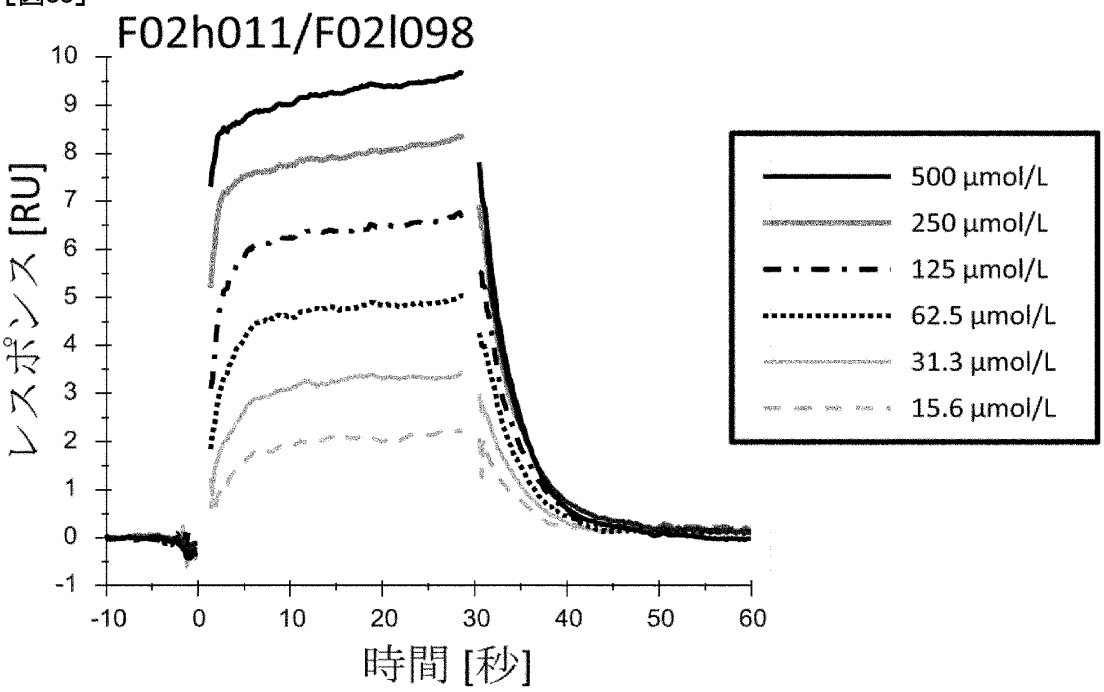
[図31]


レスポンス [RU]
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-20
0
20
40
60
80
100
120
時間[秒]
1.25 mmol/L
0.625 mmol/L
0.313 mmol/L
0.156 mmol/L
0.078 mmol/L
0.039 mmol/L

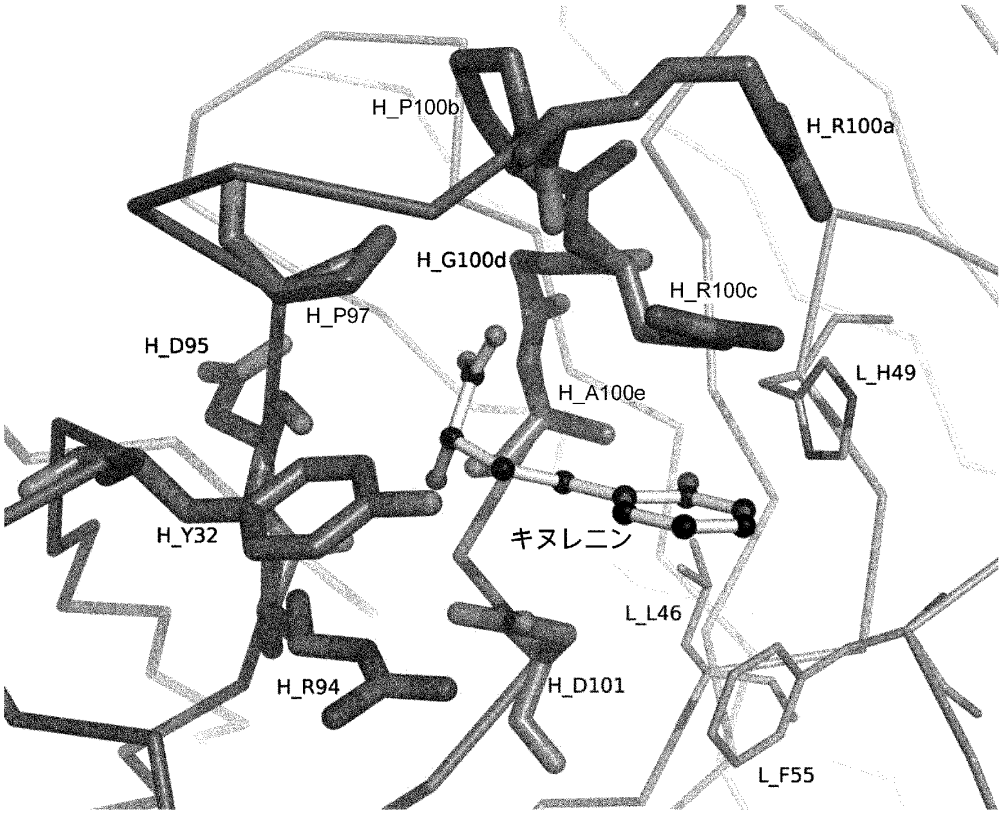
[図32]


F02h011/F02l003
レスポンス [RU]
時間 [秒]
1000 μmol/L
500 μmol/L
250 μmol/L
125 μmol/L
62.5 μmol/L

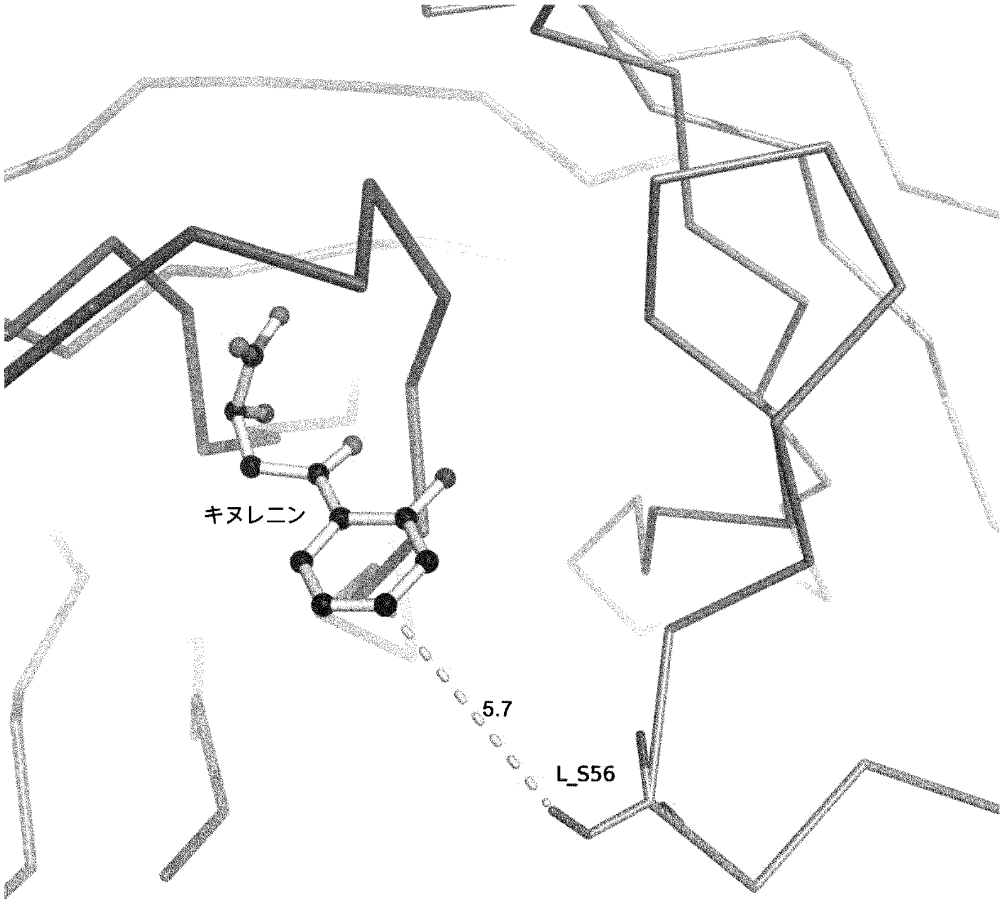
[図33]


F02h011/F02l098
レスポンス [RU]
時間 [秒]
500 μmol/L
250 μmol/L
125 μmol/L
62.5 μmol/L
31.3 μmol/L
15.6 μmol/L

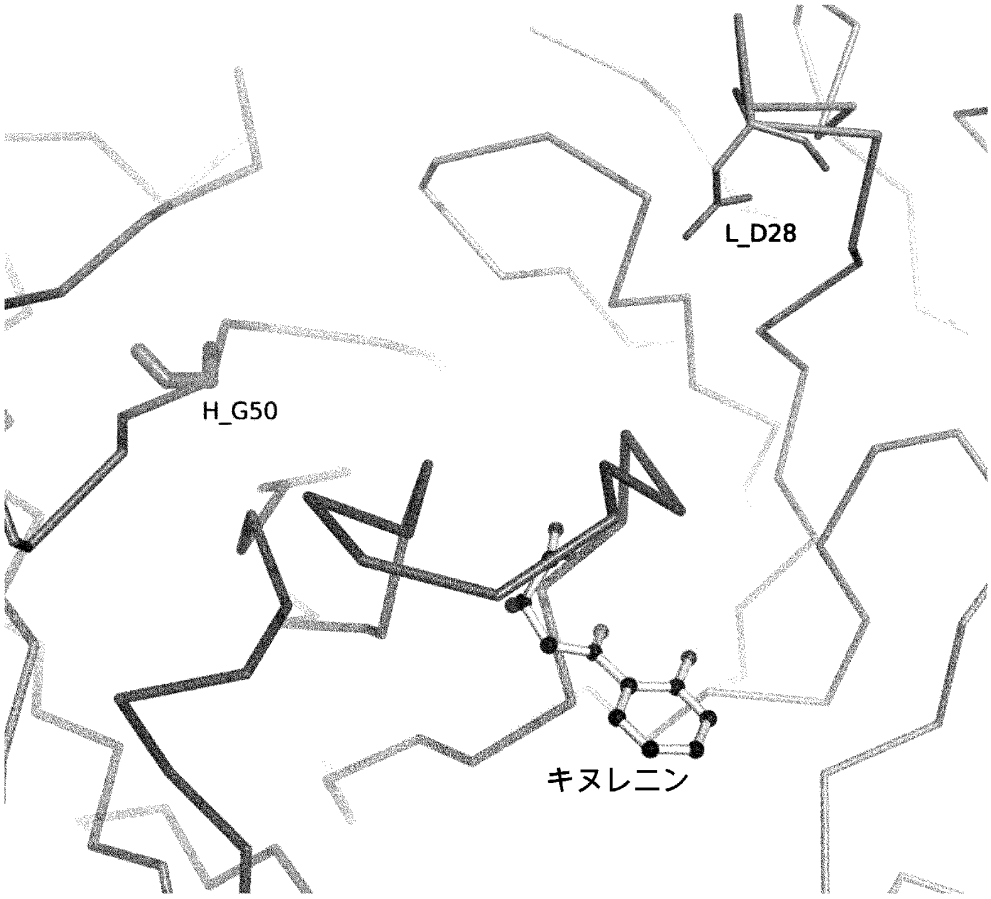
[図34]


H_P100b
H_R100a
H_G100d
H_R100c
H_P97
H_D95
L_H49
H_A100e
H_Y32
キヌレニン
L_L46
H_R94
H_D101
L_F55

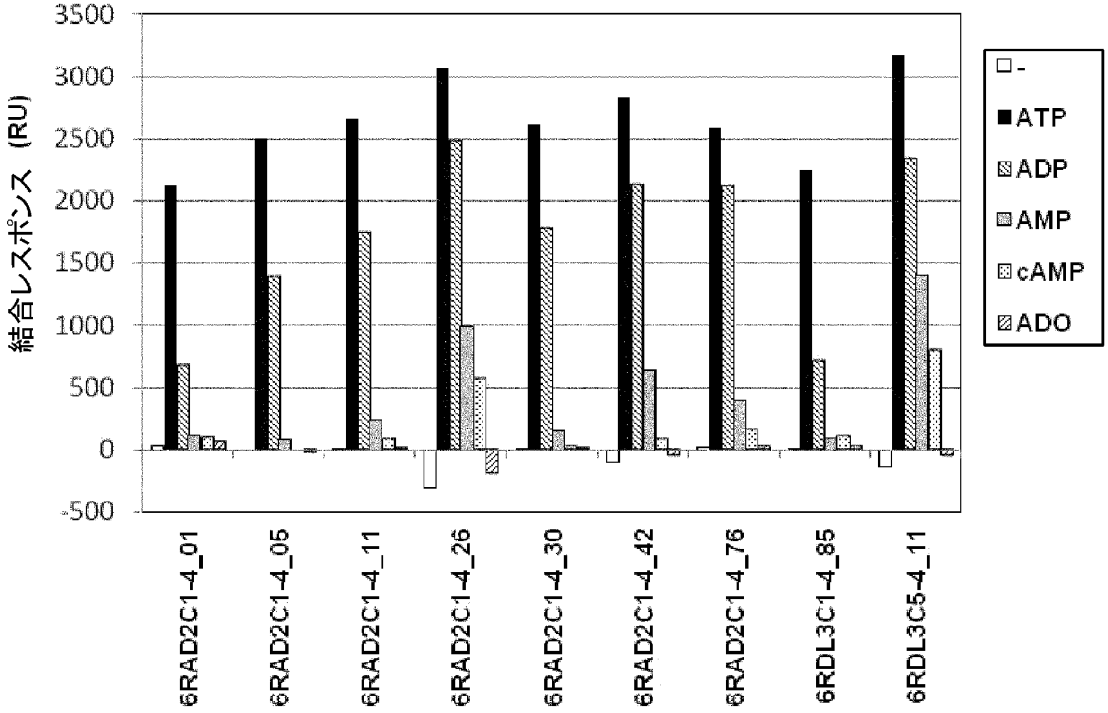
[図35]



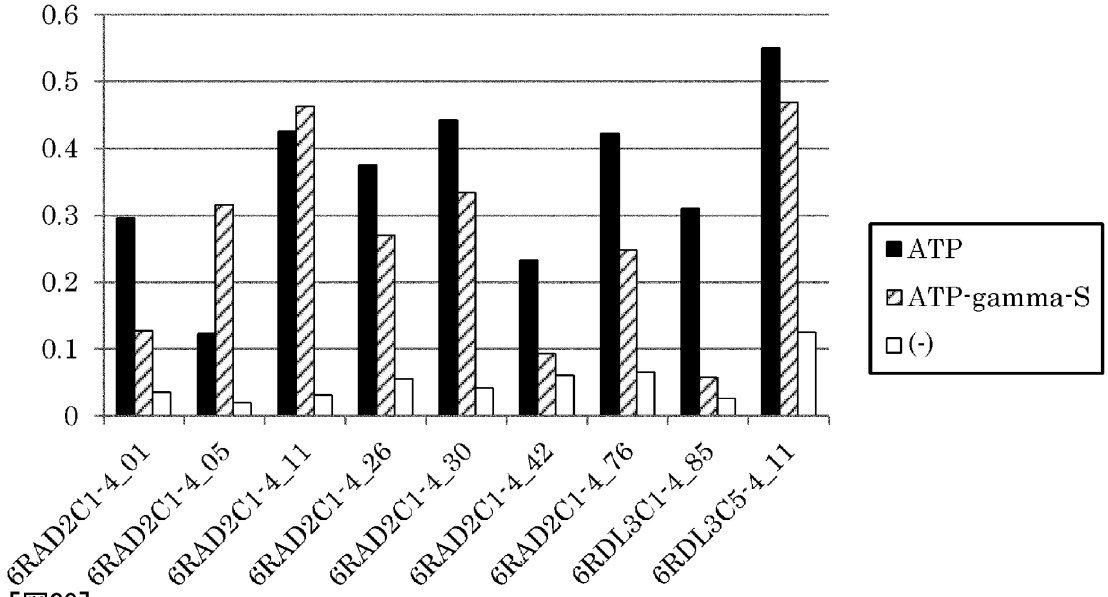
[図36]


L_D28
H_G50
キヌレニン

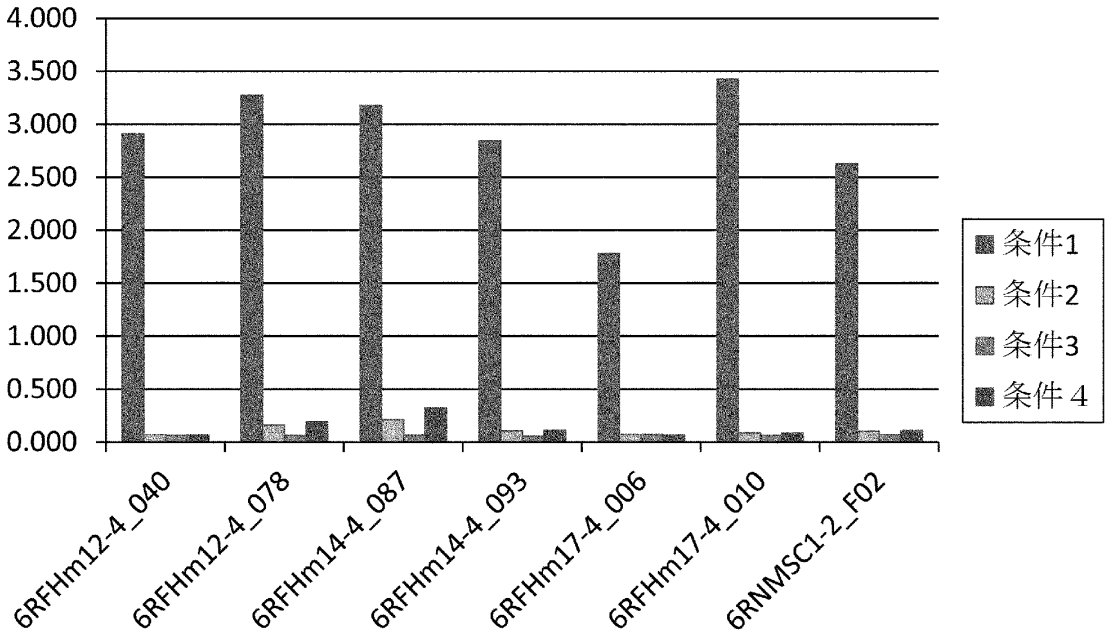
[図37]


結合レスポンス (RU)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
-
ATP
ADP
AMP
cAMP
ADO
6RAD2C1-4_01
6RAD2C1-4_05
6RAD2C1-4_11
6RAD2C1-4_26
6RAD2C1-4_30
6RAD2C1-4_42
6RAD2C1-4_76
6RDL3C1-4_85
6RDL3C5-4_11

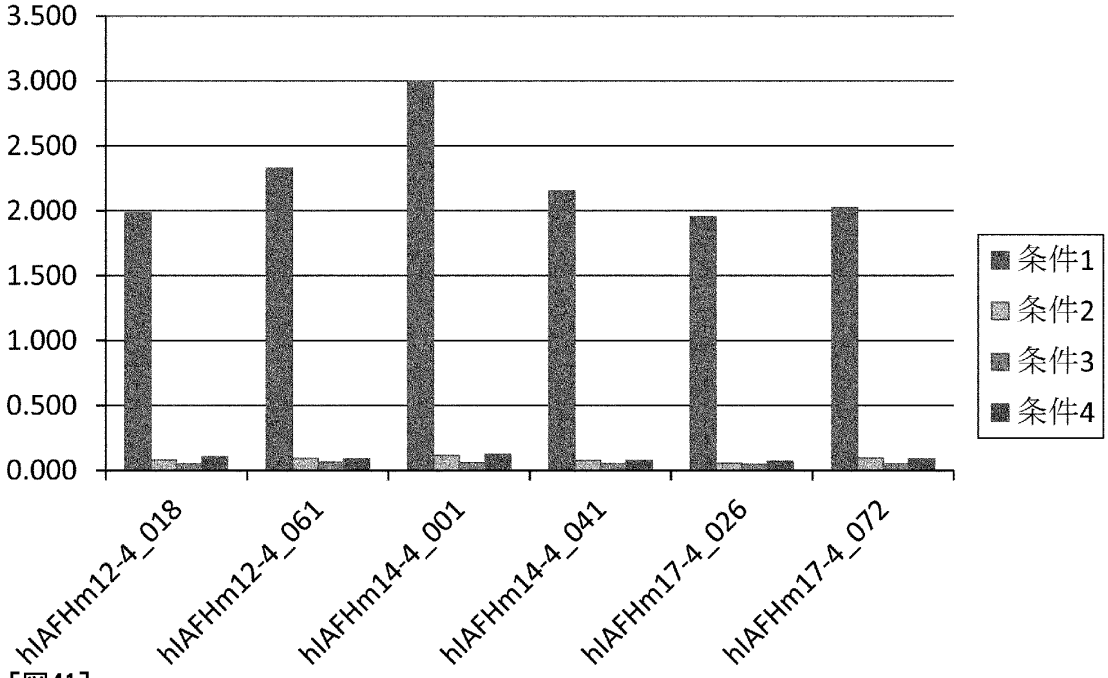
[図38]


0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
ATP
ATP-gamma-S
(-)
6RAD2C1-4_01
6RAD2C1-4_05
6RAD2C1-4_11
6RAD2C1-4_26
6RAD2C1-4_30
6RAD2C1-4_42
6RAD2C1-4_76
6RDL3C1-4_85
6RDL3C5-4_11

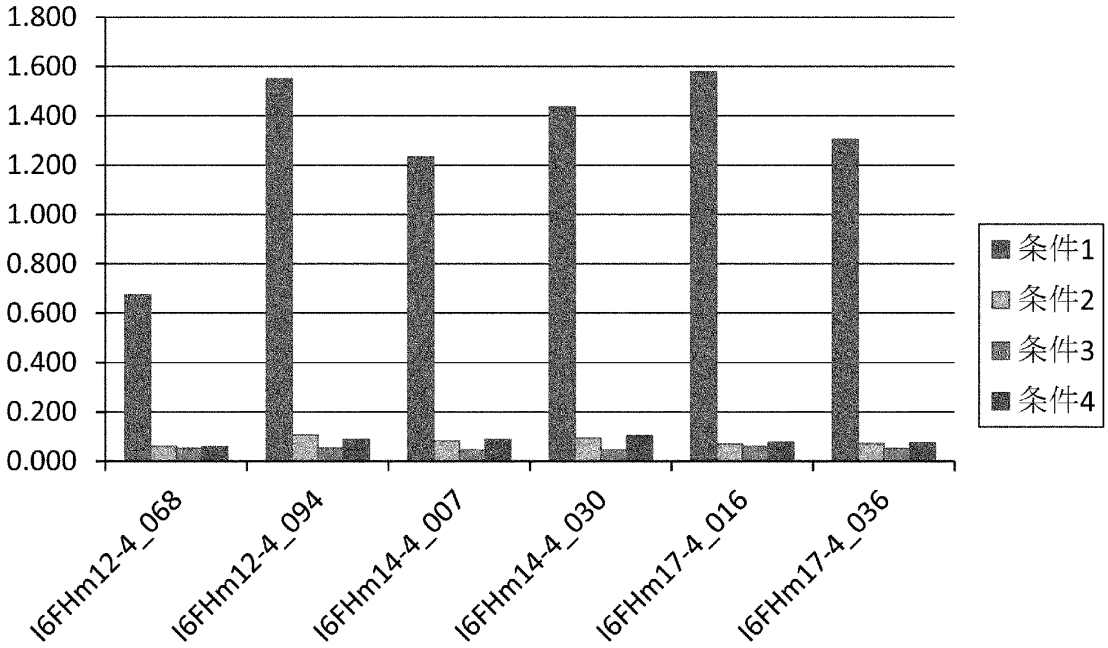
[図39]


4.000
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
条件1
条件2
条件3
条件4
6RFHm12-4_040
6RFHm12-4_078
6RFHm14-4_087
6RFHm14-4_093
6RFHm17-4_006
6RFHm17-4_010
6RNMSC1-2_F02

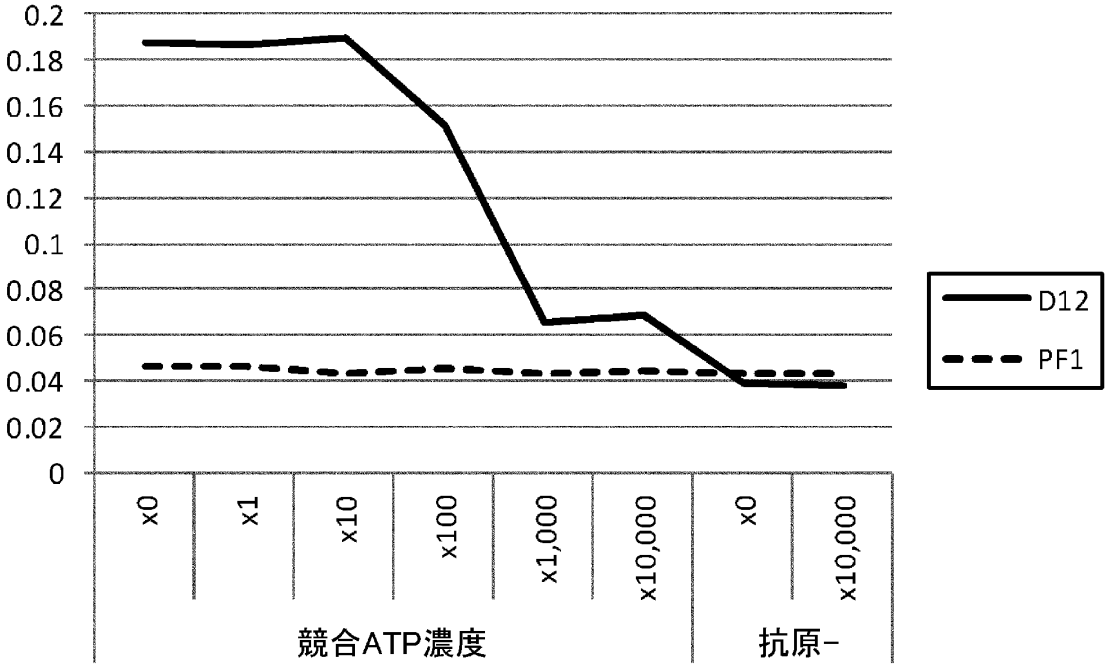
[図40]


3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
hIAFHm12-4_018
hIAFHm12-4_061
hIAFHm14-4_001
hIAFHm14-4_041
hIAFHm17-4_026
hIAFHm17-4_072
条件1
条件2
条件3
条件4

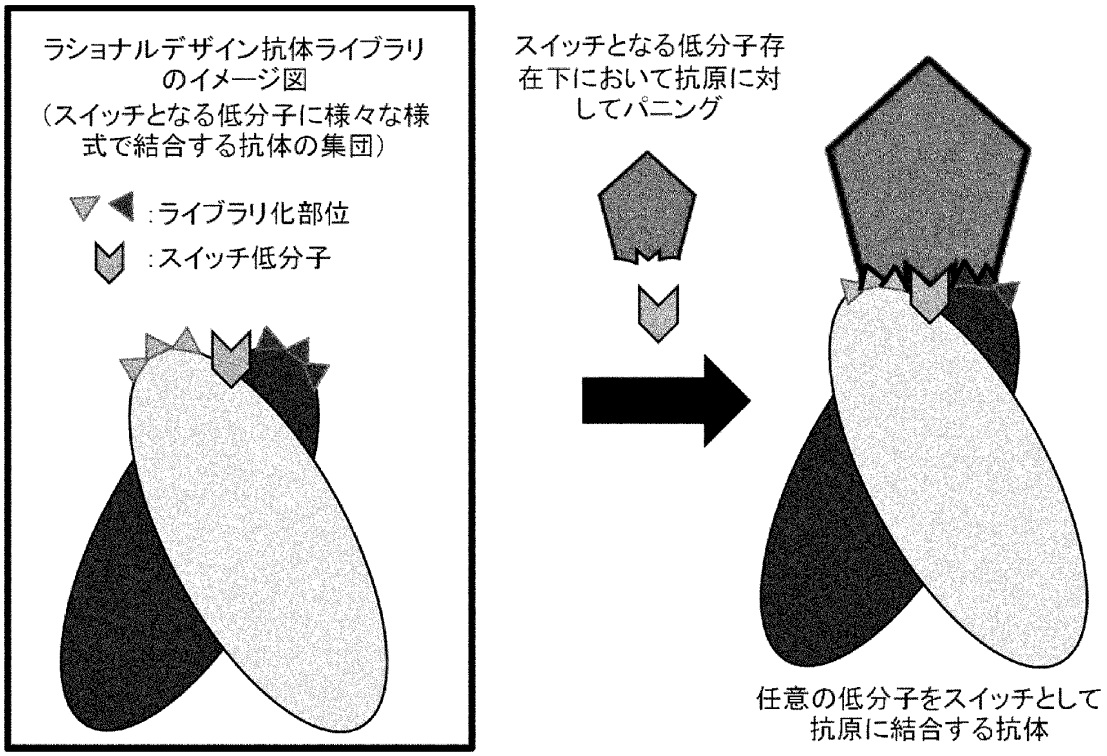
[図41]


1.800
1.600
1.400
1.200
1.000
0.800
0.600
0.400
0.200
0.000
I6FHm12-4_068
I6FHm12-4_094
I6FHm14-4_007
I6FHm14-4_030
I6FHm17-4_016
I6FHm17-4_036
条件1
条件2
条件3
条件4

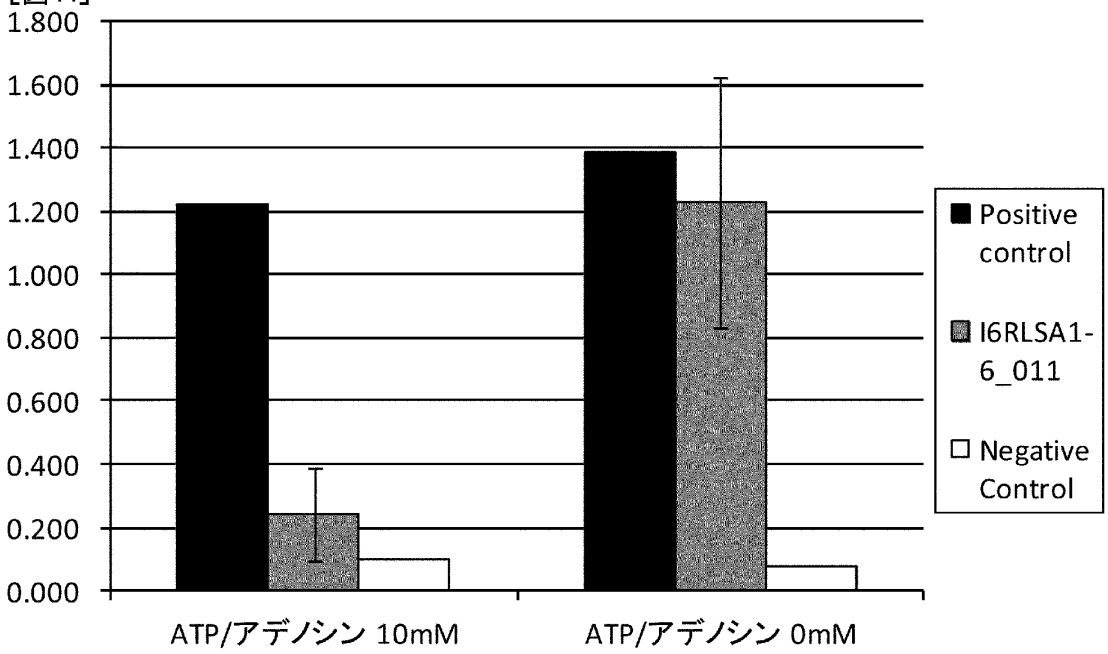
[図42]


0.2
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
x0
x1
x10
x100
x1,000
x10,000
x0
x10,000
競合ATP濃度
抗原−
D12
PF1

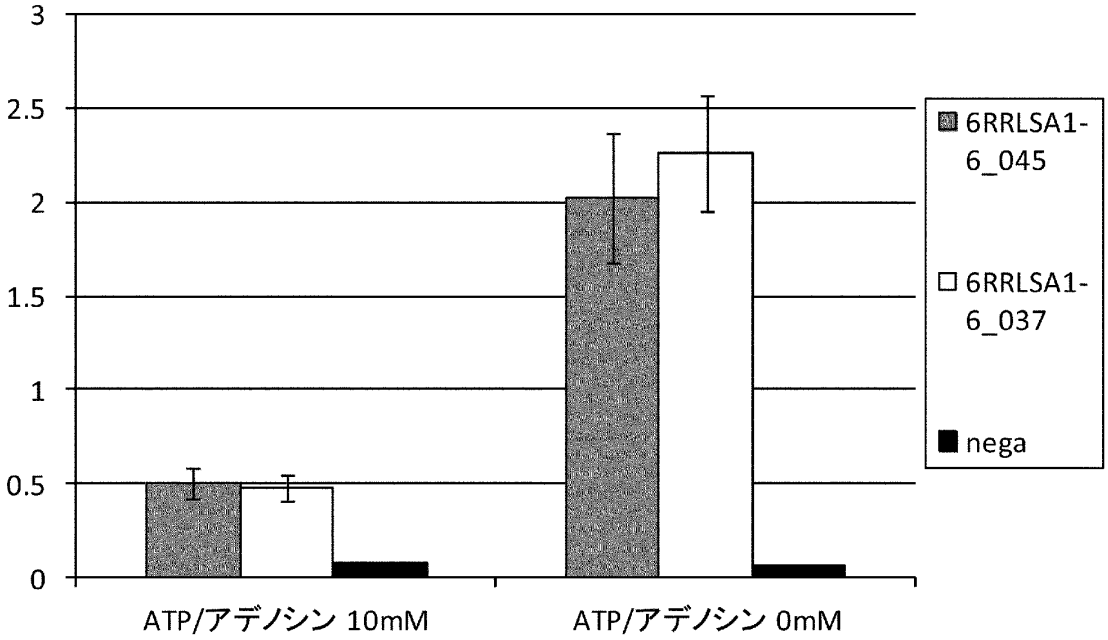
[図43]


ラショナルデザイン抗体ライブラリのイメージ図
（スイッチとなる低分子に様々な様式で結合する抗体の集団）
:ライブラリ化部位
:スイッチ低分子
スイッチとなる低分子存在下において抗原に対してパニング
任意の低分子をスイッチとして抗原に結合する抗体

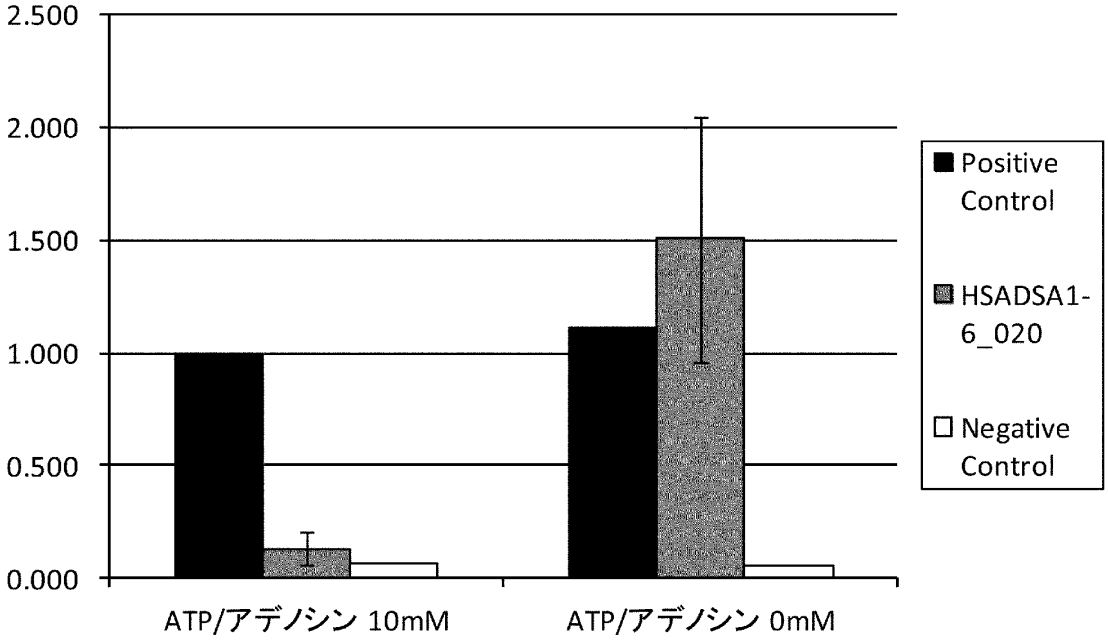
[図44]


1.800
1.600
1.400
1.200
1.000
0.800
0.600
0.400
0.200
0.000
ATP/アデノシン 10mM
ATP/アデノシン 0mM
Positive control
I6RLSA1-6_011
Negative Control

[図45]


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
ATP/アデノシン 10mM
ATP/アデノシン 0mM
6RRLSA1-6_045
6RRLSA1-6_037
nega

[図46]


2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
ATP/アデノシン 10mM
ATP/アデノシン 0mM
Positive Control
HSADSA1-6_020
Negative Control