

明 細 書

発明の名称：

疾患関与細胞を除去するための医薬及び抗 g p N M B 抗体

技術分野

[0001] 本発明は、疾患関与細胞を除去するための新たな医薬、及び、これに利用される新規な抗 g p N M B 抗体に関する。

背景技術

[0002] <免疫グロブリン（抗体）>

ヒト免疫グロブリン（抗体）は、Y字型ユニットの数や重鎖の種類に基づいて、I g G、I g M、I g A、I g D、I g Eの5つのクラスに分けられる。I g G、I g M、I g A、I g D、およびI g Eの重鎖は、それぞれ γ 、 μ 、 α 、 δ 、および ϵ と記される。I g GにはI g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4の4つのサブクラスが存在する。抗体の軽鎖は、ポリペプチド構造のわずかな差異によって、カッパ（ κ ）またはラムダ（ λ ）型のいずれかに分類することができるが、抗体のサブクラスは重鎖によって決まる。

[0003] <貪食細胞>

貪食細胞は、マクロファージ、ミクログリア、樹状細胞、単球、好中球などがあり、組織の常在貪食細胞として、クッパー細胞（Kupffer cells）、ランゲルハンス細胞（Langerhans cells）、破骨細胞（Osteoclasts）等が挙げられる。他にマクロファージとしては、がん浸潤マクロファージ、老化マクロファージ、脂肪蓄積マクロファージ、スフィンゴミエリン蓄積マクロファージ、泡沫細胞、肺泡マクロファージ、腹腔マクロファージ、脾臓マクロファージ、胸腺マクロファージ等が挙げられる。ミクログリアとしては、がん浸潤ミクログリア、老化ミクログリア、脂肪蓄積ミクログリア、スフィンゴミエリン蓄積ミクログリア等が挙げられる。樹状細胞は、標準型1型樹状細胞（c D C 1）、標準型2型樹状細胞（c D C 2）、単球由来の樹状細胞（M o D C）、形質細胞様樹状細胞（p D C）などのサブタイプがある。

[0004] ＜マクロファージ＞

マクロファージには様々なタイプがあり、起源から大きく分けると、組織に常在する常在マクロファージと組織の環境変化に応じて血中などから単球などが移行して分化する浸潤マクロファージに大別される。肝臓の常在マクロファージはクッパー細胞と呼ばれ、脳内の常在マクロファージはミクログリア、骨組織の常在マクロファージは破骨細胞、皮膚の常在マクロファージはランゲルハンス細胞、肺は肺泡マクロファージなどと呼ばれる。

また、性質の観点では炎症や組織修復を誘導するM1マクロファージと抗炎症性のM2マクロファージに大きく分けられていた。しかし近年では、scRNAseq解析などで多様なマクロファージのサブタイプが明らかとなり、様々な疾患において、疾患特異的なマクロファージの存在も多く報告されるようになった。上述のようにマクロファージは環境に応じて様々なタイプに分化する。そして、それぞれのサブタイプが、損傷治癒に働いたり、逆に疾患を誘導したり進行を加速させたりすることが明らかにされている。

[0005] ＜老化細胞＞

老化細胞は、DNA損傷、がん遺伝子の活性化、ストレスなどで持続的な細胞増殖の停止が誘導された細胞を示す。近年、老化細胞がSASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる炎症促進性の表現型を獲得することが明らかにされ、多くの疾患に関与することが示唆されている（非特許文献1）。細胞老化は、損傷を受けた細胞が悪性形質転換し、がん化するのを防ぐ機構であると考えられている一方で、様々な加齢に関わる病態（組織変性、慢性炎症、がんの進行など）に関与するという知見も多数報告されている。

[0006] このように、細胞老化の生物学的な役割は非常に複雑で、有益な効果と有害な効果の両方が報告されており、生理的状況によって異なる。一方で、老化細胞除去薬による難治性疾患治療の臨床試験がいくつか進められている。

[0007] ＜難治性がん＞

分子標的薬が創出されてから、これまで治療が難しかったがん治療に対し

ても一定の治療効果が得られてきた。さらに免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん免疫療法に対する理解が進み、分子標的薬の治療効果がさらに高まった（非特許文献2）。しかしながら未だ十分に薬効が示されない難治性のがん（メラノーマ、TNBC、グリオブラストーマ、多発性骨髄腫など）を患うがん患者が多く存在することから、更なる画期的な治療効果の高い薬剤の創製が必要である。特に脳内へ薬剤を送達しなければならず且つ抗原性が多彩に変化するグリオブラストーマに対する薬剤創出の難易度は依然として高い状況である。

[0008] 近年、T細胞のがん細胞殺傷効果をより高めることを目的とした、T細胞エンゲージメント効果を意図した抗T細胞抗体と抗がん抗原抗体の二重特異性抗体（非特許文献3）や、直接T細胞をがん細胞へ送り込むCAR-T細胞治療（非特許文献4）なども開発され、より高い治療効果が得られている。しかしながら、T細胞の活性が十分に発揮されず、治療抵抗性となる患者も多く未充足ニーズは高い。そのようなことから、NK細胞のエンゲージメント抗体（非特許文献5）やNK細胞を送達するCAR-NK（非特許文献6）や、マクロファージのエンゲージメント抗体（非特許文献7）やマクロファージを送達するCARマクロファージ（chimeric antigen receptor macrophage）なども考案されている（非特許文献8、非特許文献9）。また、腫瘍溶解性ウイルスとT細胞エンゲージメントの併用なども検討されている（非特許文献10）。

[0009] がん治療を困難にしている原因の一つとして、がん微小環境の形成が挙げられる。がん微小環境においては、がん細胞自身から産生されるサイトカイン等やがん組織に浸潤したマクロファージやミクログリア等が液性因子を分泌あるいは直接相互作用することで免疫抑制環境を形成する。更には、老化細胞が免疫抑制環境や慢性炎症環境をつくり、がんの浸潤や増殖をサポートすることも報告されている（非特許文献11）。

[0010] がん微小環境は、がん細胞が宿主免疫による攻撃から逃れたり、がん細胞の増殖や幹細胞化などをサポートしたりする。難治性の腫瘍や予後不良の腫

瘍について、がん免疫抑制環境が関与しているとの報告があり、免疫チェックポイント阻害剤などの治療に耐性となる。よって、がん微小環境を破壊することががん治療において重要である（非特許文献12）。

[0011] これまでがん浸潤マクロファージを除去する試みが幾つか報告されている。例えば、CSF1R阻害剤による非特異的なマクロファージ除去（非特許文献13）や、抗TREM2抗体によるがん浸潤マクロファージ除去（非特許文献14）などである。更に、老化マクロファージに着目し、がん浸潤老化マクロファージを老化細胞除去薬で除去することにより、肺癌の担癌モデルマウスでがん増殖が抑制され、生存率と生存期間が向上することが報告されている（非特許文献15）。

[0012] ＜難治性がんとgpNMB＞

免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が低いがん患者の血中のgpNMBレベルを調べたところ、gpNMBレベルが上昇していることが認められたとの報告があり、メラノーマを移植したモデルマウスにおいて、免疫チェックポイント阻害剤と抗gpNMB抗体の併用効果が示されている（非特許文献16）。

[0013] グリオブラストーマにおいてもグリオブラストーマに浸潤したミクログリア・マクロファージがM1やM2とは異なるプロファイルを示し、gpNMBとSpp1を高発現していること、惹いては、グリオブラストーマ患者におけるgpNMBとSpp1の高発現が予後不良と相関性があることが示されている（非特許文献17）。

[0014] 以上のような報告から、がん微小環境を形成している免疫抑制環境にgpNMBが関与していることが示唆された。

[0015] ＜線維症＞

線維症は、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、血管など、生命活動に重要な臓器が一過的あるいは慢性的にダメージを受けることによって、修復の過程でコラーゲンなどの線維が過剰あるいは異常に集積した場合に、臓器が弾性を失って硬化し正常な役割が出来なくなる疾患であり、この疾患に対する根本

的な治療薬は開発されていない。

[0016] 肺の線維症の一つである特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : I P F) は治療薬の無い難病である。抗がん剤を含む D + Q (Dasatinib and Quercetin) を使用して老化細胞を除去することによる治療効果に対する臨床試験が実施されている (非特許文献 18)。しかし、副作用回避のために投与量が制限されるなどの影響もあり十分な効果を示すに至っていない。また、最近、抗 C T G F 抗体 (非特許文献 19) の第 3 相臨床試験結果が報告されたが、治療効果は示されなかった。

[0017] 慢性腎臓病 (C K D) は、腎臓の構造または機能の異常が 3 カ月を超える状態であり、有効な治療薬は無く、進行すると末期腎不全に至り透析療法や腎移植が必要となる。老化細胞除去薬による糖尿病性腎症に対する臨床試験が行われたが、治療効果は示されていない (非特許文献 20)。

[0018] 肝の線維化が誘導され進行する非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : N A S H) は、治療薬の無い難治性疾患であり、脂肪蓄積マクロファージにより線維化が誘導されることが報告されている (非特許文献 21)。一方、老化細胞除去により、脂肪肝病態が改善することも報告されている (非特許文献 22)。

[0019] 血管炎は、原因不明の自己免疫性血管炎症で、血管壁の破壊を引き起こし線維化が誘導される。高安血管炎や巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis : G C A) 等において、線維芽細胞を刺激して線維化を誘導する単球やマクロファージの病態形成への関与が報告されている (非特許文献 23)。

[0020] デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : D M D) は、進行性の筋萎縮症であるが、骨格筋において線維化が誘導されており、あるタイプのマクロファージが関与していることが報告されている (非特許文献 24)。また、D M D ラットモデルにおいて老化細胞除去薬によって病態や筋力が改善したとの報告もある (非特許文献 25)。

[0021] ＜線維症と g p N M B＞

g p N M B が線維症に関与するという報告がいくつかあるが、線維化を抑

制するのか亢進させるのかについては、両方の報告がある。

- [0022] 肺が線維化する疾患である珪肺症において、g p N M Bが肺胞上皮細胞の上皮間葉変換を誘導し、線維化を亢進させることが、マウスモデルを使用した s c R N A s e q 解析によって示された（非特許文献26）。
- [0023] 肝臓や肺における線維症において線維化を誘導すると考えられているマクロファージのサブセット（Scar-associated macrophage：S A M）において、g p N M Bが発現していることが報告されている（非特許文献27）。
- [0024] 一方で、高脂肪高スクロース（high-fat, high-sucrose：H F H S）食によって誘導した非アルコール性脂肪肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：N A F L D）病態に関して、g p N M Bを過剰発現させることにより、肝臓における脂肪蓄積と線維化が改善されたとの報告がある（非特許文献28）。
- [0025] また、皮膚の損傷の修復がマクロファージ由来 g p N M Bによって亢進したとの報告もある（非特許文献29）。
- [0026] 血管の線維症の1つである高安動脈炎（Takayasu arteritis）において血管壁の線維化が認められ、マクロファージが T G F β と g p N M Bを産生し、線維芽細胞を活性化していることが報告されている（非特許文献30）。
- [0027] D M D 患者の骨格筋組織における発現遺伝子のデータベース解析によって D M D 特異的な遺伝子が報告されており、g p N M Bもそのうちの一つであった（非特許文献31）。
- [0028] <代謝性疾患>
代謝性疾患には、糖尿病、高血圧、脂質異常症（コレステロールが高い、中性脂肪が高いなど）および動脈硬化、脂肪肝、高尿酸血症（痛風）、メタボリックシンドローム、肥満症などがあるが、その疾患の多くは慢性炎症が原因と考えられている。
- [0029] 糖尿病における高血糖によって様々な疾患が誘導される（非特許文献32）。糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害などである。糖尿病性網膜症（D R）は、異常な血管新生を特徴とする微小血管合併症であり不

可逆的な失明の最も一般的な原因である。糖尿病性腎症は、糖尿病によって高血糖状態が持続し、腎臓の内部に張り巡らされている細小血管が障害を受けることで発症する。悪化すると腎不全に移行し、血液透析などが必要となることもある。糖尿病性神経障害は、高血糖が長く続くことで、神経周囲の血管が傷んだりするだけでなく、神経そのものの性質が変わり、神経の働きに様々な障害が起こる。

[0030] 脂質異常症には、LDLコレステロール（いわゆる悪玉コレステロール）、HDLコレステロール（いわゆる善玉コレステロール）、トリグリセリド（中性脂肪）の血中濃度の異常があり、これらはいずれも動脈硬化の促進と関連することが報告されている。アテローム性動脈硬化症では、血管内皮において、マクロファージが酸化LDLを貪食して泡沫細胞（Foam cell）と呼ばれる脂肪蓄積マクロファージに変化（非特許文献33）し、動脈硬化巣（プラーク）の中心となる脂質コアが形成され、血管の内腔が狭くなる。

[0031] 肝臓に脂肪が異常に蓄積すると脂肪肝となる。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、アルコールやウイルスなどを原因としない脂肪肝の総称であり、肥満や糖尿病・メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の肝臓における表現型として発症し、お酒をあまり飲まない人でもアルコール性肝障害の人のように肝疾患が進行する。更にその2～3割は、炎症や線維化を伴い肝硬変や肝がんなどに進行するリスクのある非アルコール性脂肪肝炎（NASH）へ移行する。これらの進行の過程で関与するマクロファージサブセットの研究などが進められている（非特許文献34）。

[0032] ＜代謝性疾患とg p NMB＞

糖尿病および糖尿病の合併症において血中のg p NMBが疾患と相関するバイオマーカーになるとの論文報告がある（非特許文献35）。

[0033] 糖尿病はインスリン抵抗性を改善することが重要であるが、高脂肪食負荷糖尿病モデルマウスにおいて、肝臓から産生された可溶性g p NMBは、白色脂肪細胞の脂質合成を亢進させ、抗g p NMBポリクローナル抗体投与によって肥満やインスリン抵抗性が改善されたことが報告されている（非特許

文献36)。

[0034] また、ヒト網膜微小血管内皮細胞(HRMEC)において、高グルコース処理によりgpNMBとインテグリン $\beta 1$ が増加し、gpNMBがインテグリン $\beta 1$ /VEGFAを介して血管新生因子として機能することが示唆され、shRNA発現レンチウイルスを使用したgpNMBのノックダウンにより、HRMECにおける細胞生存率、遊走、および管形成が阻害されたことから、gpNMBが糖尿病性網膜症の病態進展への関与が示唆されている(非特許文献37)。

[0035] 高脂肪食などを負荷したApoE-KOマウスの動脈硬化に関与するマクロファージがgpNMB陽性であることが報告されている(非特許文献38)。また、泡沫細胞(Foam cell)と呼ばれるアテローム性動脈硬化症に見られる脂肪蓄積マクロファージ(Lipid-laden macrophage)においてgpNMBが発現しているとの報告がある(非特許文献39)。

[0036] <循環器疾患>

循環器疾患とは、血液を全身に循環させる臓器である心臓や血管などが正常に働かなくなる疾患のことで、高血圧・心疾患(急性心筋梗塞などの虚血性心疾患や心不全)・脳血管疾患(脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)・動脈瘤などに分類される。

[0037] 心疾患においては、心筋梗塞後に単球やリンパ球など炎症細胞の浸潤が増加し、慢性炎症を誘導し、心筋リモデリングがおこり、心不全につながる。炎症性細胞の浸潤や炎症性サイトカインの発現亢進および心臓マクロファージを制御することが進行抑制に重要であることが報告されている(非特許文献40)。心疾患に関係する共通のマクロファージサブセットを解析した研究も報告されている(非特許文献41)。

[0038] <循環器疾患とgpNMB>

心筋梗塞後の心筋リモデリングにおいて、マクロファージの関与が示唆されており、そのマクロファージにおいてgpNMBの発現が報告されている(非特許文献42)。

[0039] ＜ライソゾーマルストレス関連疾患＞

ライソゾームが様々なストレスを受けて機能不全となり、毒性蛋白質が体内に蓄積することで様々な疾患が誘導される。中でも遺伝的にライソゾーム内の分解酵素が欠損あるいは活性低下していることにより、ライソゾーム内にムコ多糖や脂質などが蓄積されることでライソゾームひいては細胞が機能不全となり症状が生じる遺伝子疾患がライソゾーム病である。ライソゾーム病としては、ゴーシェ病やポンペ病、ニーマンピック病A型B型およびC型などが挙げられる。

[0040] ＜ライソゾーマルストレス関連疾患と g p N M B＞

g p N M Bはライソゾームにおける蛋白質や脂質などの分解において重要な蛋白質であり、分解しなければならない物質が蓄積してライソゾーマルストレスを受けると発現が上昇する。そのため、過剰なライソゾーマルストレスを受けた細胞の指標となる。さらに機能不全となった老化細胞などにも高い発現が観察される。

[0041] ゴーシェ病やニーマンピック病などのライソゾーム病では、脂肪蓄積 g p N M B 高発現細胞が観察されると報告されている。ゴーシェ病では、ゴーシェ細胞と呼ばれる脂質を溜め込んだマクロファージが観察され、ニーマンピック病A型B型（酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（A S M D））では脾臓や肝臓にスフィンゴミエリン蓄積マクロファージが蓄積する（非特許文献43）。

[0042] ＜神経因性疼痛関連疾患＞

神経障害性疼痛は脳や神経の直接的な障害（脳卒中・脊髄損傷後・手術後やがんの浸潤による神経の圧迫など）により生ずる痛みで、解熱鎮痛剤の効果が乏しく治療が難しく、慢性的に疾患を患う可能性が高く、根本的な治療が望まれている。線維筋痛症の痛みは神経障害性疼痛に分類され、何らかの原因で脳内の神経の炎症が誘導されて、痛みが生じていると考えられている。

[0043] ＜神経因性疼痛関連疾患と g p N M B＞

神経障害性疼痛モデルラットにおいて、g p NMBの発現を抑制する siRNA をくも膜下腔内へ注入することで疼痛が軽減されたとの報告がある（非特許文献97）。

[0044] <g p NMB>

g p NMB (Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) (別名: Osteoactivin、DC-HIL、非特許文献44) 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45）。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46）。g p NMB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47）、KLD (kringle-like domain) が細胞増殖に重要であることや、細胞内ITIM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48）。

[0045] さらに、g p NMBは、ファミリー蛋白質のPMEL (Premelanosome Protein) のCAF (Core Amyloid Fragment) 領域（非特許文献49）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50）。

[0046] g p NMBが相互作用する分子としては、syndecan-4 (SD4, SDC4) やCD44、インテグリン、Na⁺/K⁺-ATPase、EGFRなどが報告されている（非特許文献98）。SD4はg p NMBのPKDドメインとの相互作用が報告されており、g p NMBはT細胞上のSD4を介してT細胞の活性を制御する。CD44は間葉系幹細胞、破骨細胞、アストロサイト（星状細胞）や脂肪細胞などで発現しており、g p NMBは

CD44と相互作用して細胞増殖・接着・移動および活性を制御することが報告されている。また、gpNMBはN末端側にRGD配列を有しており接着分子であるインテグリンと相互作用することで様々な細胞の移動や接着を制御したり、可溶性gpNMBがRGD配列を介して細胞上に結合することによっても様々な生理機能や病態を修飾する。さらにgpNMBはEGFRと細胞内ドメインで相互作用して細胞増殖を制御することも報告されている。また、gpNMBはNa⁺/K⁺-ATPaseのαサブユニットと相互作用して細胞保護作用を示すことも報告されている。

[0047] 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51）、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52）。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53）、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54）。

[0048] 近年のGWAS（Genome-wide association studies）解析によってgpNMBはパーキンソン病のリスク遺伝子として報告されており（非特許文献55）、パーキンソン病の原因物質であるαシヌクレインの伝播に対する関与も示唆されている（非特許文献56）。一方で、gpNMBを欠損してもシヌクレイン関与の病理に変化はないとの報告もある（非特許文献57）。

[0049] 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いる（非特許文献58）。可溶性gpNMBは、様々な生理作用や薬理作用への関与が報告されており、細胞保護（非特許文献59）、神経保護（非特許文献60）や炎症（非特許文献45、非特許文献61、非特許文献62）及び細胞増殖（非特許文献63）などに関与することが報告されている。また、肥満によって誘導される代謝異常に対して、gpNMBが保護的な役割を担っているとの報告もある（非特許文献64）。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65)、レンチウイルスベクターを使用してg p NMB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(A P P / P S 1)の認知機能が上昇したとの報告もある(非特許文献66)。

[0050] 一方で、マウスg p NMBの一部のアミノ酸配列を有するマウスg p NMB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(antibody dependent cellular cytotoxicity: A D C C)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 NMB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67)。また、高脂肪食負荷モデルマウスにおいてマウスg p NMB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 NMB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68)。

[0051] 可溶性g p NMBは、バイオマーカーとしても多くの研究がなされている。血中のg p NMB濃度は、糖尿病関連疾患の進行と相関関係があることが報告されている(非特許文献35)。

[0052] 脳脊髄液中の可溶性g p NMB濃度に関しては、パーキンソン病との関連性に関して報告がある(非特許文献69)。また、A L Sとの関連性も報告されている(非特許文献70)。大脳副腎白質ジストロフィー(cerebral adrenoleukodystrophy)のバイオマーカーとしての報告もある(非特許文献71)。一方で、アルツハイマー病との関係に関しては、アルツハイマー病患者で濃度が上昇しているとの報告(非特許文献72)がある一方で、関連性が無いとする報告(非特許文献73)もある。

[0053] ＜抗g p NMB抗体＞

抗g p NMB抗体としては、抗ヒトg p NMB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) (非特許文献74) 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、本抗体は画像診断用に使用することも試みられている (非特許文献75)。また、癌細胞の表面に発現する gp NMB に結合し、免疫毒素で癌を治療する別の抗 gp NMB 抗体も開示されている (特許文献3)。更には、別の抗ヒト gp NMB 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76)。また、活性化ラットミクログリア特異的な抗ラット gp NMB 特異的抗体も報告されている (非特許文献77)。また、抗マウス DC-HIL 特異的抗体が細胞内ヘシグナルを入れるとの報告もある (非特許文献78)。

[0054] ＜gp NMB 発現細胞＞

gp NMB はいくつものがん組織 (乳がん (非特許文献79)、肺がん (非特許文献80)、肝細胞がん (非特許文献81)、多形神経膠芽腫 (非特許文献82)、中皮腫 (非特許文献83) など) において高い発現が認められることから、gp NMB をターゲットとして抗 gp NMB 抗体により抗がん剤を送達する ADC (抗体薬物複合体) による臨床開発がいくつかの難治性がん種において第II相臨床試験 (非特許文献74) まで進められていた。また、予後不良のがんにおいて gp NMB の発現が高いこと (非特許文献84) やがん幹細胞における発現 (非特許文献85)、がん微小環境を形成する浸潤マクロファージやミクログリア、骨髄由来抑制細胞 (MDSC (Myeloid-derived suppressor cells))、樹状細胞 (DC (Dendritic Cells)) などに gp NMB 発現が高いことが報告されている (非特許文献86)。さらに T 細胞上の syndecan-4 (SD4, SDC4) と gp NMB 発現細胞 (がん微小環境を形成する浸潤マクロファージやミクログリア、骨髄由来抑制細胞 (MDSC (Myeloid-derived suppressor cells))、樹状細胞 (DC (Dendritic Cells)) など) が相互作用することで T 細胞の活性が抑制されるとの報告もある (非特許文献87)。

- [0055] g p NMBは老化細胞のマーカーとしても報告されており、g p NMBの部分ペプチドを老化促進モデルマウスへ投与することでg p NMB発現老化血管内皮細胞やg p NMB発現老化線維芽細胞が除去されて動脈硬化や糖尿病が改善されたとの報告がある（非特許文献71）。更に肥満における白色脂肪組織マクロファージ（adipose-tissue macrophage with crown-like structures）においてもg p NMB発現が観察されている（非特許文献88）。
- [0056] 肝臓や肺における線維症において線維化を誘導すると考えられているマクロファージのサブセット（SAM：scar-associated macrophage）において、g p NMBが発現していることが報告されている（非特許文献27）。
- [0057] 高脂肪食などを負荷したApoE-KOマウスの動脈硬化に関与するマクロファージがg p NMB陽性であることが報告されている（非特許文献38）。また、泡沫細胞（foam cell）と呼ばれるアテローム性動脈硬化症に見られる脂肪蓄積マクロファージ（lipid-laden macrophage）においてg p NMBが発現しているとの報告がある（非特許文献39）。また、同様の脂肪蓄積g p NMB高発現細胞がゴーシェ病やニーマンピック病などのライソゾーム病でも観察されると報告されている。ゴーシェ病では、ゴーシェ細胞と呼ばれる脂質を溜め込んだマクロファージが観察され、ニーマンピック病A型B型（酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD））では脾臓や肝臓にスフィンゴミエリン蓄積マクロファージが蓄積する（非特許文献43）。更に、多発性硬化症における脂質を多く含むミエリンを蓄積したマクロファージ（myelin-laden macrophage, foamy macrophage）においてもg p NMBが高発現していることが報告されている（非特許文献96）。

先行技術文献

特許文献

- [0058] 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

- [0059] 非特許文献1: Zhang et al., J. Clin. Invest., 2022, 132[15]:e158450
非特許文献2: Kurt et al., J. Clin. Invest., 2023, 133[13]:e170762
非特許文献3: Wei et al., Front. Immunol., 2022, 13:1035276
非特許文献4: Geng et al., Front. Cell Dev. Biol., 2023, 11:1158539
非特許文献5: Pinto et al., Trends Immunol., 2022, 43[11]:932-946
非特許文献6: Klaihmon et al., Int. J. Mol. Sci., 2023, 24[13]:10508
非特許文献7: Kaiuchi-Kiyota et al., Leukemia, 2022, 36:1006-1014
非特許文献8: Gatto et al., Immunotherapy, 2021, 13[11]:879-883
非特許文献9: Unver et al., Clin. Exp. Med., 2023, doi 10.1007/s10238-023-01106-0
非特許文献10: Huang et al., Am. J. Cancer Res., 2021, 11[6]:2430-2455
非特許文献11: Malayaperumal et al., Clin. Pract., 2023, 13:838-852
非特許文献12: Zhao et al., Front. Immunol., 2023, 14:1157537
非特許文献13: Jahchan et al., Front. Immunol., 2019, 10:1611
非特許文献14: Binnewies et al., Cell Reports, 2021, 37:109844
非特許文献15: Haston et al., Cancer Cell, 2023, 41:1242-1260
非特許文献16: Chung et al., Clin. Cancer Res., 2020, 26[6]:1449-1459
非特許文献17: Szulzewsky et al., PLoS ONE, 2015, 10[2]:e0116644
非特許文献18: Nambiar et al., eBioMedicine, 2023, 90:104481
非特許文献19: Leask et al., J. Cell Commun. and Signaling, 2019, 13:441-442
非特許文献20: Hickson et al., EBioMedicine, 2019, 47:446-456
非特許文献21: Shimizu et al., Am. J. Pathol., 2022, 192:31-42
非特許文献22: Ogrodnik et al., Nat. Commun., 2017, 8:15691
非特許文献23: Watanabe et al., Front. Immunol., 2022, 13:859502
非特許文献24: Coulis et al., Sci. Adv., 2023, 9:eadd9984
非特許文献25: Sugihara et al., Sci. Rep., 2020, 10:16385
非特許文献26: Yang et al., Part. Fibre Toxicol., 2023, 20:29

- 非特許文献27 : Fabre et al., Sci. Immunol., 2023, 8:eadd8945
- 非特許文献28 : Katayama et al., Sci. Rep., 2015, 5:16920
- 非特許文献29 : Silva et al., Exp. Dermatol., 2018, 27:630-635
- 非特許文献30 : Dai et al., Transl. Res., 2023, 255:128-139
- 非特許文献31 : An et al., J. Zhejiang Univ-Sci. G., 2013, 14[11]:973-982
- 非特許文献32 : Reynolds et al., Front. Immunol., 2023, 14:1219598
- 非特許文献33 : Cervantes et al., Front. Cardiovasc. Med., 2023, 10:1213177
- 非特許文献34 : He et al., J. Trans. Med., 2023, 21:448
- 非特許文献35 : Huo et al., Front. Endocrinol., 2023, 14:1110337
- 非特許文献36 : Gong et al., Nat. Metab., 2019, 1[5]:570-583
- 非特許文献37 : Quin et al., Mol. Cell Biochem., 2023, 478:697-706
- 非特許文献38 : Haerdtnr et al., Atherosclerosis, 2023, 371:1-13
- 非特許文献39 : van Eijk et al., Int. J. Mol. Sci., 2021, 22:4039
- 非特許文献40 : Chen et al., Front. Immunol., 2023, 14:1207100
- 非特許文献41 : Li et al., J. Leukoc. Biol., 2023, 113:139-148
- 非特許文献42 : Jarve et al., FASEB J., 2017, 31:556-568
- 非特許文献43 : Eskes et al., Mol. Genet. Metab., 2023, 139:107631
- 非特許文献44 : Shikano et al., J. Biol. Chem., (2001), 276[11]:8125-8134
- 非特許文献45 : Ripoll et al., J. Immunol., (2007), 178:6557-6566
- 非特許文献46 : Tse et al., Clin. Cancer Res., (2006), 12[4]:1373-1382
- 非特許文献47 : Maric et al., OncoTargets Ther., (2013), 6:839-852
- 非特許文献48 : Xie et al., Cancer Sci., (2019), 110[7]:2237-2246
- 非特許文献49 : Hee et al., Scientific Reports, (2017), 7:44064
- 非特許文献50 : Bycroft et al., EMBO J., (1999), 18[2]:297-305
- 非特許文献51 : Li et al., FASEB J., (2010), 24[12]:4767-4781

- 非特許文献52 : Robinet et al., Scientific Reports, (2021), 11:10249
- 非特許文献53 : Anderson et al., Nat. Genet., (2002), 30:81-85
- 非特許文献54 : Yang et al., Am. J. Hum. Genet., (2018), 102[2]:219-232
- 非特許文献55 : Murthy et al., Neurogenetics, 2017, 18:121-133
- 非特許文献56 : Diaz-Ortiz et al., Science, 2022, 377:833
- 非特許文献57 : Grendza et al., Neurobiol. Dis., 2021, 159:105494
- 非特許文献58 : Rose et al., PLoS One, (2010), 5[8]:e12093
- 非特許文献59 : Wang et al., Int. J. Mol. Sci., 2021, 22:10843
- 非特許文献60 : Nakano et al., Neuroscience, (2014), 277:123-131
- 非特許文献61 : Saade et al., Front. Immunol., 2021, 12:674739
- 非特許文献62 : Neal et al., J. Neuroinflammation, 2018, 15:73
- 非特許文献63 : Wang et al., Cancer Sci., (2021), 112:4187-4197
- 非特許文献64 : Prabata et al., J. Biol. Chem., 2021, 297[5]:101232
- 非特許文献65 : Murata et al., J. Neurochem., (2015), 132:583-594
- 非特許文献66 : Zhu et al., Neurosci. Lett., (2022), 767:136300
- 非特許文献67 : Suda et al., Nat. Aging, (2021), 1:1117-1126
- 非特許文献68 : Gong et al., Nat. Metab., (2019), 1[5]:570-583
- 非特許文献69 : Hansson et al., EMBO Mol. Med., 2023, 15:e16359
- 非特許文献70 : Oh et al., Biomedicines, 2023, 11:1250
- 非特許文献71 : Taghizadeh et al., Sci. Rep., 2022, 12:7985
- 非特許文献72 : Huettnerrauch et al., Acta Neuropathol. Commun., 2018, 6:108
- 非特許文献73 : Aichholzer et al., Alzheimers Res. Ther., (2021), 13:94
- 非特許文献74 : Vahdat et al., npj Breast Cancer, 2021, 7:57
- 非特許文献75 : Li et al., Cancers, 2023, 15:1589
- 非特許文献76 : Zhang et al., Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother., (2013), 32[4]:265-269
- 非特許文献77 : Kawahara et al., Glia, (2016), 64[11]:1938-1961

- 非特許文献78 : Chung et al., J. Immunol., (2019), 183[5]:5190-5198
- 非特許文献79 : Huang et al., Sci. Rep. 2021, 11:12171
- 非特許文献80 : Han et al., Cancer Sci., 2021, 112:1911-1923
- 非特許文献81 : Sakano et al., Cancer Sci., 2022, 113[5]:1625-1638
- 非特許文献82 : Kuan et al., Clin. Cancer Res., 2006, 12[7]:1970-1982
- 非特許文献83 : Wu et al., PNAS, 2023, 120[9]:e2210836120
- 非特許文献84 : Feng., Oncol. Lett., 2020, 20[3]:2356-2368
- 非特許文献85 : Okita et al., Oncotarget, 2018, 9[99]:37289-37290
- 非特許文献86 : Lazaratos et al., Oncogene, 2022, 41:4573-4590
- 非特許文献87 : Tomihari et al., Cancer Res., 2010, 70[14]:5778-5787
- 非特許文献88 : Gabriel et al., Diabetes, 2014, 63:3310-3323
- 非特許文献89 : Chrystal et al., Molecules, 2021, 26:3529
- 非特許文献90 : Alexander et al., Pigment Cell Melanoma Res. 2013, 26[4]:470-486
- 非特許文献91 : Strohl et al., Current Opinion in Biotechnology 2009, 20, pp685-691.
- 非特許文献92 : Lee et al., Nat Commun. 2019 Nov 6;10(1), 5031.
- 非特許文献93 : Kouhi et al., Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3108
- 非特許文献94 : C. Spiess et al., Molecular Immunology 2015, Vol.67, pp 95-106.
- 非特許文献95 : Chocarro et al., Biomedicines 2022, 10:3035.
- 非特許文献96 : Hendrickx et al., Front Immunol. 2017, 8:1810
- 非特許文献97 : Hou et al., J Mol Neurosci, 2015, 55:533-540
- 非特許文献98 : Tsou et al., The FASEB Journal., (2020), 34:8810-8823

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0060] 従来、様々な疾患においてその疾患を誘導し、又はその進行を亢進させる種々の細胞（これを適宜「疾患関与細胞」という。）について、これを除去

するための手段の開発が試みられてきた。しかし、斯かる疾患関与細胞を除去する手段の報告は、これまでのところ極めて限られている。特に、疾患を誘導する根源となる悪性度の高い疾患関与細胞の特異的な除去を可能とする手段の開発は、これまで達成されていない。

[0061] 本発明は、斯かる課題に鑑みてなされたものである。即ち、本発明の目的の一つは、様々な疾患関与細胞を有効に除去することが可能な新たな手段を提供することである。

課題を解決するための手段

[0062] 本発明者らは、悪性度の高い疾患関与細胞を特異的に除去することが可能な手段を開発するべく鋭意検討した結果、様々な疾患に関与する疾患関与細胞に共通の抗原として g p NMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) に着目した。その上で、種々の制約条件の下、様々な実験手段や実験方法を駆使して鋭意検討することにより、従来公知の抗体とは異なる g p NMB 上の新たなエピトープに結合する新規な抗 g p NMB 抗体の取得に成功し、本発明を完成させた。

[0063] 即ち、本発明は以下に関する。

[項 1] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、配列番号 209 のアミノ酸配列を有するヒト g p NMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) の V78 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、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含む、医薬組成物。

[項 2] 前記抗 g p NMB 抗体が、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に特異的に結合する、項 1 に記載の医薬組成物。

[項 3] 前記抗 g p NMB 抗体が、配列番号 209 のアミノ酸配列を有するヒト g p NMB の R214 および／または R215 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 に記載の医薬組成物。

[項 4] 前記抗 g p NMB 抗体が、配列番号 209 のアミノ酸配列を有する

ヒト g p NMB 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、K 1 8 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 に記載の医薬組成物。

〔項 5〕前記抗 g p NMB 抗体が、配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を有する
ヒト g p NMB の V 7 8 から S 9 2 にわたる領域の少なくとも 1 箇所に特異
的に結合する、項 1 に記載の医薬組成物。

〔項 6〕前記抗 g p NMB 抗体が、配列番号 2 1 1 のアミノ酸配列を有する
マウス g p NMB の V 7 8 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 ～ 5 の何れか一項に記載の医薬組成物。

〔項 7〕前記抗 g p NMB 抗体が、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医薬組成物。

〔項 8〕前記抗 g p NMB 抗体が、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63.6%以上、72.7%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、

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、あるいは、

(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、あるいは、

(12) CDR-H1として、配列番号255に記載のアミノ酸配列、または、配列番号255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255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257に記載のアミノ酸配列、または、配列番号257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

257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259に記載のアミノ酸配列、または、配列番号259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259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283に記載のアミノ酸配列、または、配列番号283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283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285に記載のアミノ酸配列、または、配列番号285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285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-H3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、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287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、

(14) CDR-H1として、配列番号311に記載のアミノ酸配列、または、配列番号311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311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313に記載のアミノ酸配列、または、配列番号313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313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、

CDR-H3として、配列番号315に記載のアミノ酸配列、または、配列番号315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315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、

(15) CDRグラフティング領域-H1として、配列番号271に記載のアミノ酸配列、または、配列番号271に記載のアミノ酸配列のうち、第27位のチロシン、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、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、

CDRグラフティング領域-H2として、配列番号273に記載のアミノ酸配列、または、配列番号273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、第58位のスレオニン、第59位のアスパラギン、第60位のチロシン、及び第61位のアスパラギン以外のいずれか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グラフティング領域-H3として、配列番号275に記載のアミノ酸

配列、または、配列番号275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、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、あるいは、

(16) CDR グラフティング領域-H1として、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、

CDR グラフティング領域-H2として、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のうち、第52位のアスパラギン酸、第54位のトリプトファン、第58位のアスパラギン酸、及び第63位のプロリン以外のいずれか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 グラフティング領域-H3として、配列番号303に記載のアミノ酸配列、または、配列番号303に記載のアミノ酸配列のうち、第99位のアルギニン、第100位のトレオニン、第102位のチロシン、第105位のチロシン、第107位のチロシン、及び第110位のメチオニン以外のいずれか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、あるいは、

(17) CDR-H1として、配列番号177に記載のアミノ酸配列、または、配列番号177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177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179に記載のアミノ酸配列、または、配列番号179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179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181に記載のアミノ酸配列、または、配列番号181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181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、あるいは、

(18) CDR-H1として、配列番号330に記載のアミノ酸配列、または、配列番号330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330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331に記載のアミノ酸配列、または、配列番号331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331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332に記載のアミノ酸配列、または、配列番号332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332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、あるいは、

(19) CDR-H1として、配列番号337に記載のアミノ酸配列、または、配列番号337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337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338に記載のアミノ酸配列、または、配列番号338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338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339に記載のアミノ酸配列、または、配列番号339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339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、あるいは、

(20) CDR-H1として、配列番号344に記載のアミノ酸配列、または、配列番号344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344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345に記載のアミノ酸配列、または、配列番号345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345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346に記載のアミノ酸配列、または、配列番号346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346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、あるいは、

(21) CDRグラフィング領域-H1として、配列番号327に記載のアミノ酸配列、または、配列番号327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327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グラフィング領域-H2として、配列番号328に記載のアミノ酸配列、または、配列番号328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328に記載のアミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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グラフィング領域-H3として、配列番号329に記載のアミノ酸配列、または、配列番号329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329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、

(22) CDRグラフィング領域-H1として、配列番号334に記載の

アミノ酸配列、または、配列番号 334 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 334 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 グラフティング領域－H2 として、配列番号 335 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 335 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 335 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは 94.1%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 グラフティング領域－H3 として、配列番号 336 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 336 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 336 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、

(23) CDR グラフティング領域－H1 として、配列番号 341 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 341 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 341 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 グラフティング領域－H2 として、配列番号 342 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 342 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 342 に記載のア

ミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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グラフティング領域-H3として、配列番号343に記載のアミノ酸配列、または、配列番号343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343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を有する、項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項9〕前記抗g p NMB抗体が、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267に記載のアミノ酸配列、または、配列番号267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、

、

(13) 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と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

、

(14) 配列番号323に記載のアミノ酸配列、または、配列番号323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、

、

(17) 配列番号189に記載のアミノ酸配列、または、配列番号189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、

、

(18) 配列番号333に記載のアミノ酸配列、または、配列番号333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、

、

(19) 配列番号340に記載のアミノ酸配列、または、配列番号340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、

、

(20) 配列番号347に記載のアミノ酸配列、または、配列番号347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医薬組成物。

〔項 1 0〕 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 に記載の医薬組成物。

〔項 1 1〕 前記抗 g p N M B 抗体が、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 ～ 1 0 の何れか一項に記載の医薬組成物。

〔項 1 2〕 前記抗 g p N M B 抗体が、少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

（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、あるいは、

（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 2 3 に記載のアミノ酸配列と 6 0 . 0 % 以上もしくは 8 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63. 6%以上、72. 7%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、あるいは、

(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 63.6% 以上、72.7% 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、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、あるいは、

（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 63. 6%以上、72. 7%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、あるいは、

（12）CDR-L1として、配列番号 261 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 261 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 261 に記載のアミノ酸配列と 63. 6%以上、72. 7%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 263 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 263 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263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265に記載のアミノ酸配列、または、配列番号265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265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、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293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、

(14) CDR-L1として、配列番号317に記載のアミノ酸配列、または、配列番号317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317に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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319に記載のアミノ酸配列、または、配列番号319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319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321に記載のアミノ酸配列、または、配列番号321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321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、

(15) CDRグラフティング領域-L1として、配列番号277に記載のアミノ酸配列、または、配列番号277に記載のアミノ酸配列のうち、第29位のイソロイシン、第31位のチロシン、及び第33位ヒスチジン以外のいずれか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、

CDRグラフティング領域-L2として、配列番号279に記載のアミノ酸配列、または、配列番号279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、

CDRグラフティング領域-L3として、配列番号281に記載のアミノ酸配列、または、配列番号281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、第93位のチロシン、第94位のプロリン、及び第95位のシステイン以外のいずれか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、あるいは、

(16) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号305に記載のアミノ酸配列、または、配列番号305に記載のアミノ酸配列のうち、第31位のロイシン、第37位のチロシン及び第39位のグルタミン酸以外のいずれか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 グラフティング領域-L2として、配列番号307に記載のアミノ酸配列、または、配列番号307に記載のアミノ酸配列のうち、第55位のリジン以外のいずれか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、

CDR グラフティング領域-L3として、配列番号309に記載のアミノ酸配列、または、配列番号309に記載のアミノ酸配列のうち、第94位のフェニルアラニン以外のいずれか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、あるいは、

(17) CDR-L1として、配列番号183に記載のアミノ酸配列、または、配列番号183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183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185に記載のアミノ酸配列、または、配列番号185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185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、

CDR-L3として、配列番号187に記載のアミノ酸配列、または、配列番号187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187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、

（18）CDR-L1として、配列番号351に記載のアミノ酸配列、または、配列番号351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351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352に記載のアミノ酸配列、または、配列番号352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352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、

CDR-L3として、配列番号353に記載のアミノ酸配列、または、配列番号353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353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、

（19）CDR-L1として、配列番号358に記載のアミノ酸配列、または、配列番号358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358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359に記載のアミノ酸配列、または、配列番号359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359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、

CDR-L3として、配列番号360に記載のアミノ酸配列、または、配列番号360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360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、

(20) CDR-L1として、配列番号365に記載のアミノ酸配列、または、配列番号365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365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366に記載のアミノ酸配列、または、配列番号366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366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、

CDR-L3として、配列番号367に記載のアミノ酸配列、または、配列番号367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367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、

(21) CDRグラフトニング領域-L1として、配列番号348に記載のアミノ酸配列、または、配列番号348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348に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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、

C D R グラフティング領域－L 2として、配列番号349に記載のアミノ酸配列、または、配列番号349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349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、

C D R グラフティング領域－L 3として、配列番号350に記載のアミノ酸配列、または、配列番号350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350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、

(22) C D R グラフティング領域－L 1として、配列番号355に記載のアミノ酸配列、または、配列番号355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355に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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、

C D R グラフティング領域－L 2として、配列番号356に記載のアミノ酸配列、または、配列番号356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356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、

C D R グラフティング領域－L 3として、配列番号357に記載のアミノ酸配列、または、配列番号357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357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、

(23) CDR グラフティング領域-L 1として、配列番号362に記載のアミノ酸配列、または、配列番号362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362に記載のアミノ酸配列と63、6%以上、72、7%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 グラフティング領域-L 2として、配列番号363に記載のアミノ酸配列、または、配列番号363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363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、

CDR グラフティング領域-L 3として、配列番号364に記載のアミノ酸配列、または、配列番号364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364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

を有する、項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項13] 前記抗g p NMB抗体が、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 269 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 269 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、

、

(13) 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と 60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

、

(14) 配列番号 325 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 325 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、

、

(17) 配列番号 191 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 191 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、

、

(18) 配列番号354に記載のアミノ酸配列、または、配列番号354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

、

(19) 配列番号361に記載のアミノ酸配列、または、配列番号361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

、

(20) 配列番号368に記載のアミノ酸配列、または、配列番号368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医薬組成物。

[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に記載の医薬組成物。

[項15] 前記抗gpNMB抗体が、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医薬組成物。

[項16] 前記抗gpNMB抗体が、Fab、scFv、Dibody、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医薬組成物。

[項17] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) のV78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を含む、医薬組成物。

[項18] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、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、及び

／又は、

前記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、及び／又は、

前記ベクターが導入された組換え体細胞を含む、医薬組成物。

[項 19] 疾患関与細胞が、老化細胞、がん関連細胞、及び貪食細胞から選択される、項 1 ～ 18 の何れか一項に記載の医薬組成物。

[項 20] がん関連細胞が、がん細胞、がん幹細胞、がん前駆細胞、及びがん浸潤細胞から選択される、項 19 に記載の医薬組成物。

[項 21] 疾患が、肥満、糖尿病、動脈硬化、線維症、がん、代謝性疾患、循環器系疾患、ライソゾーマルストレス関連疾患（例えばライソゾーム病など）、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症等）、神経因性疼痛、線維筋痛症、及びグリオブラストーマから選択される、項 1 ～ 20 の何れか一項に記載の医薬組成物。

[項 22] 疾患関与細胞を除去することにより疾患を治療または予防するための、項 1 ～ 21 の何れか一項に記載の医薬組成物。

[項 23] 配列番号 209 のアミノ酸配列を有するヒト gpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) の V78 から S92 にわたる領域の少なくとも 1 箇所に特異的に結合する、抗 gpNMB 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。

[項 24] 配列番号 209 のアミノ酸配列を有するヒト gpNMB の K186 のアミノ酸残基を含む領域にも特異的に結合する、項 23 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 25] 前記抗 gpNMB 抗体が、配列番号 211 のアミノ酸配列を有するマウス gpNMB の V78 から S92 にわたる領域の少なくとも 1 箇所に特異的に結合する、項 23 又は 24 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 26] 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23～25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。

[項27] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

(17) CDR-H1として、配列番号177に記載のアミノ酸配列、または、配列番号177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177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179に記載のアミノ酸配列、または、配列番号179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179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181に記載のアミノ酸配列、または、配列番号181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181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、あるいは、

(18) CDR-H1として、配列番号330に記載のアミノ酸配列、または、配列番号330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330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331に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 3 3 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 3 3 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、および、

C D R - H 3 として、配列番号 3 3 2 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 3 2 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 3 2 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、あるいは、

(1 9) C D R - H 1 として、配列番号 3 3 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 3 7 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 3 3 7 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 3 3 8 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 3 8 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 3 8 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 3 3 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 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 3 3 9 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、あるいは、

(20) CDR-H1として、配列番号344に記載のアミノ酸配列、または、配列番号344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344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345に記載のアミノ酸配列、または、配列番号345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345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346に記載のアミノ酸配列、または、配列番号346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346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、あるいは、

(21) CDRグラフィティング領域-H1として、配列番号327に記載のアミノ酸配列、または、配列番号327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327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グラフィティング領域-H2として、配列番号328に記載のアミノ酸配列、または、配列番号328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 328 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは 94.1%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 グラフティング領域-H3として、配列番号 329 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 329 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 329 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、

(22) CDR グラフティング領域-H1として、配列番号 334 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 334 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 334 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 グラフティング領域-H2として、配列番号 335 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 335 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 335 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは 94.1%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 グラフティング領域-H3として、配列番号 336 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 336 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 336 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、

(23) CDR グラフティング領域-H1として、配列番号341に記載のアミノ酸配列、または、配列番号341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341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 グラフティング領域-H2として、配列番号342に記載のアミノ酸配列、または、配列番号342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342に記載のアミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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 グラフティング領域-H3として、配列番号343に記載のアミノ酸配列、または、配列番号343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343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を有する、項26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28] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

(17) 配列番号189に記載のアミノ酸配列、または、配列番号189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、

(18) 配列番号333に記載のアミノ酸配列、または、配列番号333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、

(19) 配列番号340に記載のアミノ酸配列、または、配列番号340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、

(20) 配列番号347に記載のアミノ酸配列、または、配列番号347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26又は27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29] 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25～28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30] 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25～29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31] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

(17) CDR-L1として、配列番号183に記載のアミノ酸配列、または、配列番号183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183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185に記載のアミノ酸配列、または、配列番号185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185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、

CDR-L3として、配列番号187に記載のアミノ酸配列、または、配列番号187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 187 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、

（18）CDR-L1として、配列番号351に記載のアミノ酸配列、または、配列番号351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351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352に記載のアミノ酸配列、または、配列番号352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352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、

CDR-L3として、配列番号353に記載のアミノ酸配列、または、配列番号353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353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、

（19）CDR-L1として、配列番号358に記載のアミノ酸配列、または、配列番号358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358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359に記載のアミノ酸配列、または、配列番号359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359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、

CDR-L3として、配列番号360に記載のアミノ酸配列、または、配列番号360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360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、

(20) CDR-L1として、配列番号365に記載のアミノ酸配列、または、配列番号365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365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366に記載のアミノ酸配列、または、配列番号366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366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、

CDR-L3として、配列番号367に記載のアミノ酸配列、または、配列番号367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367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、

(21) CDRグラフィング領域-L1として、配列番号348に記載のアミノ酸配列、または、配列番号348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348に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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 グラフティング領域－L 2として、配列番号349に記載のアミノ酸配列、または、配列番号349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349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、
CDR グラフティング領域－L 3として、配列番号350に記載のアミノ酸配列、または、配列番号350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350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、

（22）CDR グラフティング領域－L 1として、配列番号355に記載のアミノ酸配列、または、配列番号355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355に記載のアミノ酸配列と63、6%以上、72、7%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 グラフティング領域－L 2として、配列番号356に記載のアミノ酸配列、または、配列番号356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356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、

CDR グラフティング領域－L 3として、配列番号357に記載のアミノ酸配列、または、配列番号357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357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、

（２３）ＣＤＲグラフティング領域－Ｌ１として、配列番号３６２に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３６２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３６２に記載のアミノ酸配列と６３．６％以上、７２．７％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グラフティング領域－Ｌ２として、配列番号３６３に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３６３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３６３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、

ＣＤＲグラフティング領域－Ｌ３として、配列番号３６４に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３６４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３６４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

を有する、項２５～３０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３２] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

（１７）配列番号１９１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号１９１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、

（１８）配列番号３５４に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３５４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、

（１９）配列番号３６１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３６１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、

(20) 配列番号368に記載のアミノ酸配列、または、配列番号368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25～31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33] 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31または32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34] 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25～33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35] 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25～34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。

発明の効果

[0064] 本発明によれば、gpNMB上の特定のエピトープに結合する新規な抗gpNMB抗体を利用することにより、gpNMB陽性の様々な疾患関与細胞を有効に除去することが可能な新たな手段が提供される。

図面の簡単な説明

[0065] [図1]図1は、ヒトgpNMB（アイソタイプa）及びマウスgpNMBのアミノ酸配列のアラインメントを示す図である。図中、アミノ酸残基78位のバリリン（V78）からPKDドメインにわたる領域を一点鎖線で囲んで示す。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172～246位の領域を実線で囲んで示す。

[図2]図2は、抗g p NMB抗体クローンによるヒトg p NMB発現細胞除去能の評価結果を示すグラフである。

[図3]図3は、抗g p NMB抗体クローンによるマウスg p NMB発現細胞除去能の評価結果を示すグラフである。

[図4]図4は、ヒト化変異配列h G P N 0 6 - 1 __ V H 1 ~ V H 5のマウスG P N 0 6 - 1 __ V Hに対するアラインメントを示す図である。

[図5]図5は、ヒト化変異配列h G P N 0 6 - 1 __ V L 1 ~ V L 5のマウスG P N 0 6 - 1 __ V Lに対するアラインメントを示す図である。

[図6]図6は、ヒト化変異配列h G P N 1 8 - 2 __ V H 1 ~ V H 5のマウスG P N 1 8 - 2 __ V Hに対するアラインメントを示す図である。

[図7]図7は、ヒト化変異配列h G P N 1 8 - 2 __ V L 1 ~ V L 5のマウスG P N 1 8 - 2 __ V Lに対するアラインメントを示す図である。

[図8]図8は、ヒト化抗g p NMB抗体バリエントh G P N 1 8 - 5 __ V H 1 ~ V H 3のマウスG P N 1 8 - 5 __ V H 0に対するアラインメントを示す図である。

[図9]図9は、ヒト化抗g p NMB抗体バリエントh G P N 1 8 - 5 __ V L 1 ~ V L 3のマウスG P N 1 8 - 5 __ V L 0に対するアラインメントを示す図である。

[図10]図10は、神経障害性疼痛モデルマウスを用いた抗g p NMB抗体クローンによる疼痛改善作用の評価結果を示すグラフである。

[図11]図11は、肥満モデルマウスに対する抗g p NMB抗体クローンの投与スケジュールを模式的に示す図である。

[図12]図12は、肥満モデルマウスを用いた抗g p NMB抗体クローンの精巢上体脂肪中のg p NMB陽性S A - β - G a l 陽性マクロファージ量の評価結果を示すグラフである。

[図13]図13は、肥満モデルマウスを用いた抗g p NMB抗体クローンの精巢上体脂肪中のT N F - α 遺伝子発現量の評価結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0066] 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。

[0067] 〔概要〕

従来、様々な疾患においてその疾患を誘導し、又はその進行を亢進させる種々の細胞（疾患関与細胞）について、これを除去するための手段の開発が試みられてきた。例としては、老化細胞を標的とした老化細胞除去薬、特定のがん細胞を標的とした抗がん剤（がん標的薬）、がん浸潤マクロファージの除去を標的とした抗がん剤、非特異的なマクロファージやミクログリアを標的とした医薬等である。

[0068] しかし、斯かる疾患関与細胞を除去する手段の報告は、これまでのところ極めて限られている。特に、疾患を誘導する根源となる悪性度の高い疾患関与細胞の特異的な除去を可能とする手段の開発は、これまで達成されていない。斯かる悪性度の高い疾患関与細胞の例としては、周囲の細胞や組織に大きな影響を与えて病態を形成又は進行させる老化浸潤細胞又は老化常在細胞、あるいは、極めて性質の悪いがん細胞やがん幹細胞が挙げられる。

[0069] 本発明者らは、疾患関与細胞を効率的に除去することが可能な手段を開発するべく鋭意検討した結果、悪性度の高い様々な疾患に関与する細胞に共通の抗原として g p NMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) に着目した。g p NMBを高発現する細胞（g p NMB陽性細胞）は、様々な疾患において観察されることから、その疾患の病態形成や進行に大きく関与している可能性がある。斯かる g p NMBを高発現し得る疾患関与細胞の具体例としては、老化細胞、がん関連細胞（例えばがん細胞、がん前駆細胞、がん浸潤細胞（例えばがん浸潤免疫細胞等）等）、組織浸潤貪食細胞や慢性又は異常活性化（常在）貪食細胞等の貪食細胞（例えばマクロファージやミクログリア等）などである。

[0070] 一方で、g p NMBは様々な疾患への関与が示唆される一方で、様々な疾

患に対して保護的に働くのか増悪しているのかが不明であり、治療ターゲットとして相応しいかどうか不明であった。即ち、様々な細胞から分泌される可溶性 g p N M B が、様々な病態で保護的な役割を果たしていることも予想された。そこで、こうした保護的な役割を果たしている（と予想される）g p N M B 分泌細胞には悪影響を与えることなく、慢性的に g p N M B を過剰発現している疾患関与細胞のみを除去することにより、その疾患に対する治療効果が得られるであろうとの仮説を立てた。

[0071] 仮説を立証するためには、まず g p N M B 過剰発現細胞を除去する方法を考案する必要がある。g p N M B 過剰発現細胞を除去するための手段として、最も特異性を確保しうる手段である抗体を選択した。抗 g p N M B 抗体を取得するにあたっては、モデル動物において薬効を検証できると共に、ヒトでの臨床試験にもそのまま利用できるマウス・ヒト交差反応性を有する抗体の取得を目指した。

[0072] これまでマウスとヒトに交差反応性を有する抗 g p N M B 抗体を取得した例は知られていない。臨床試験まで進んだ唯一の抗 g p N M B 抗体であるグレンバツムマブ (Glembatumumab) (特許文献 2) は、抗がん剤をがん細胞へ送達するためのヒト g p N M B 特異的なヒト抗体であった。前述のように、グレンバツムマブを使用したグレンバツムマブベドチンと呼ばれる抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate (ADC)) はがん治療薬候補として第 2 相試験まで進んだが、その後開発中止となった。

[0073] また、斯かる疾患関与細胞を除去する手段として、T 細胞や N K 細胞による除去活性を利用した場合、炎症が誘導される可能性がある。そこで、T 細胞や N K 細胞による除去活性ではなく、マクロファージなどの貪食細胞による除去活性を誘導しうる抗体を取得することを目指した。

[0074] 本発明者らは、斯かる種々の制約条件の下、様々な実験手段や実験方法を駆使して鋭意検討することにより、生体内で作用を示し得るレベルのマウス・ヒト交差反応性を有する抗 g p N M B 抗体の取得に成功した。斯かる抗 g p N M B 抗体のエピトープを解析したところ、細胞除去の報告のあった従来

のワクチンペプチド（特許文献1、非特許文献67）とは異なるエピトープを認識する、新規な抗体であることが確認された。

[0075] 更に本発明者らは、取得した抗g p NMB抗体の代表的なエピトープを認識する抗体を幾つか選択して、貪食細胞による除去活性を評価する系を構築した。具体的には、マクロファージ由来細胞株によるg p NMB発現細胞の除去効果を評価し、除去能の高い抗体を選択した。その結果、従来のワクチンエピトープとは異なるエピトープ領域を認識するいくつかの抗体で、g p NMB発現細胞の除去能が確認され、本発明に至った。

[0076] 本発明の抗g p NMB抗体によれば、様々な疾患進行に關与するg p NMB陽性細胞を、貪食細胞による除去作用を介して、炎症を誘導することなく効果的に除去することが可能となる。これにより、これまで治療が難しかった様々な疾患に対して、効果的な治療を提供することが可能となる。

[0077] 以下の説明ではまず、本発明において疾患關与細胞を除去するために使用される抗g p NMB抗体（本発明の抗g p NMB抗体）の詳細及びその製造方法について説明した上で、斯かる抗体を用いて疾患關与細胞を除去する医薬組成物（本発明の医薬組成物）や治療方法（本発明の治療方法）等について説明するものとする。

[0078] なお、以下に説明する本発明の抗g p NMB抗体の中には、従来文献において開示も示唆もされておらず、特許性を有する抗g p NMB抗体が存在するところ、これらの新規な抗g p NMB抗体そのものも、本発明の対象に含まれるものとする。

[0079] 〔抗g p NMB抗体〕

本発明の一態様は、抗g p NMB抗体であるが、そのなかでも、g p NMBのV78からPMEL-CAF様（PMEL Core Amyloid Fragment-like）ドメインを経て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、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。）が好ましい。g p NMBのV78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gpNMBの78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。

[0080] ・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。

[0081] 本発明の抗体は、gpNMBのV78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scFv、ダイアボディ (Diabody)、VHH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。

[0082] 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VHとVL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CDR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CDR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。

- [0083] 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。

- [0084] ・ g p N M B の V 7 8 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、ヒト g p N M B の 7 8 位のバリン (V 7 8) 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。斯かる領域には、7 8 位のバリン (V 7 8) から 9 2 位のセリン (S 9 2) にわたる領域、P M E L - C A F 様ドメイン、及び P K D ドメインと、これらの領域の間に介在する領域とが含まれる。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 2 0 等) を参照のこと。

- [0085] 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 2 0 9 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 2 1 0 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 2 1 1 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 2 1 2 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 2 1 3 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 2 1 4 にそれぞれ示す。また、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図 1 に示す。

[0086] g p NMB の V 7 8 から S 9 2 にわたる領域は、g p NMB の 8 5 位のアスパラギン酸（D 8 5）を中心として前後 7 アミノ酸残基を含む領域を意味する。なお、図 1 中、ヒト g p NMB 及びマウス g p NMB の各々の V 7 8 から S 9 2 にわたる領域を一点鎖線で囲んで示す。

[0087] g p NMB 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、P K D ドメインと命名された（非特許文献 2 6）。一態様によれば、配列番号 2 0 9 に示すヒト g p NMB、及び、配列番号 2 1 1 に示すマウス g p NMB の場合、それぞれアミノ酸残基 2 5 6 ～ 3 1 9 位の領域が、P K D ドメインに相当する。一態様によれば、P K D ドメインとしてはアミノ酸残基 2 5 6 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、中でも 2 5 7 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、とりわけ 2 6 8 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、更には 2 7 0 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、更には 2 8 2 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、特に 2 8 7 ～ 3 1 6 位の領域が好ましい。一態様によれば、P K D ドメインとしてはアミノ酸残基 2 5 7 ～ 3 1 9 位の領域が好ましく、とりわけ 2 5 7 ～ 3 1 6 位の領域が好ましく、更には 2 5 7 ～ 3 0 1 位の領域が好ましい。一態様によれば、P K D ドメインとしては特にアミノ酸残基 2 8 7 ～ 3 0 1 位の領域が好ましい。なお、図 1 中、ヒト g p NMB 及びマウス g p NMB の各々の P K D ドメインの例として、アミノ酸残基 2 5 6 ～ 3 1 9 位の領域を点線で囲んで示す。

[0088] g p NMB の P M E L - C A F 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 P M E L における C A F 領域に相同性がある領域であり、P M E L 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（非特許文献89）。g p NMBのPME L－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90）。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172～246位の領域が、PME L－CAF様ドメインに相当する。中でも、PME L－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g p NMB及びマウスg p NMBの各々のPME L－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。

[0089] 前述のように、本発明において「g p NMBのV78からPKDドメインにわたる領域」とは、V78からS92にわたる領域、PME L－CAF様ドメイン、及びPKDドメインに加えて、V78からS92にわたる領域とPME L－CAF様ドメインとの間に介在する領域、および、PME L－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78～319位の領域が、V78からPKDドメインにわたる領域に相当する。

[0090] 本発明の抗体は、任意の脊椎動物のg p NMBのV78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V78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V78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V78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「V 7 8 から P K D ドメインにわたる領域」とは、V 7 8 から S 9 2 にわたる領域、P M E L - C A F 様ドメイン、P K D ドメイン、V 7 8 から S 9 2 にわたる領域と P M E L - C A F 様ドメインとの間の領域、及び P M E L - C A F 様ドメインと P K D ドメインの間の領域のことである。

[0091] 別の態様によれば、本発明の抗体は、配列番号 209 に示すヒト g p NMB の、V 7 8 から S 9 2 にわたる領域、即ち D 8 5 を中心として前後 7 アミノ酸残基を含む領域の少なくとも 1 箇所以上に結合することが好ましく、D 8 5 を中心として前後 4 アミノ酸残基を含む領域の少なくとも 1 箇所以上に特異的に結合することがより好ましく、D 8 5 を中心として前後 2 アミノ酸残基を含む領域の少なくとも 1 箇所以上に特異的に結合することが更に好ましく、少なくとも D 8 5 に特異的に結合することがとりわけ好ましい。

[0092] 本発明の抗体が、ヒト g p NMB の V 7 8 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場合、そのエピトープは特に制限されない。但し、一態様によれば、本発明の抗体は、P M E L - C A F 様ドメインから P K D 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 g p NMB の、P K D ドメインの K 2 5 7 及び／又は D 2 5 8 のアミノ酸残基を含む領域、P K D ドメインの H 2 6 8 及び／又は D 2 6 9 のアミノ酸残基を含む領域、P K D ドメインの K 2 8 2 のアミノ酸残基を含む領域、P K D ドメインの D 2 8 7 及び／又は H 3 0 1 のアミノ酸残基を含む領域、P K D ドメインの K 3 1 6 のアミノ酸残基を含む領域、P M E L - C A F 様ドメインの K 1 8 6 のアミノ酸残基を含む領域、P M E L - C A F 様ドメインの R 2 1 4 及び／又は R 2 1 5 のアミノ酸残基を含む領域、並びに、P M E L - C A F 様ドメインの 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

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。

[0093] なお、本発明の抗体が結合するヒトgpNMBのエピトープは、V78からPKDドメインにわたる領域の少なくとも1箇所を含むエピトープであれば、ヒトgpNMBの一次構造（配列番号209に示すアミノ酸配列）上の連続する領域から構成される線状エピトープであってもよく、一次構造上の離散する二以上の部分領域が立体構造上で構成する立体エピトープであってもよい。線状エピトープを構成する領域、及び、立体エピトープを構成する各部分領域は、V78からS92にわたる領域、V78からS92にわたる領域とPMEL-CAF様ドメインとの間の領域、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うち、何れか1つの領域内に存在するものであってもよく、2以上の領域に跨がるものであってもよい。また、V78からPKDドメインにわたる領域内のみに存在するものであってもよく、それ以外の領域にも跨がるものであってもよい。また、立体エピトープを構成する複数の部分領域のうち、少なくとも一つの部分領域の一部分又は全体がV78からPKDドメインにわたる領域内に存在するものであれば、他の部分領域はV78からPKDドメインにわたる領域の外に存在していてもよい。

[0094] 本発明の抗体のgpNMBのV78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V78からPKDドメインにわたる領域に対する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gpNMB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。

[0095] 本発明の抗体は、gpNMBのV78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V78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。

[0096] ・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gpNMBのV78からPKD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CDR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BLAST法（NCBIのPBLAST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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の(1)～(14)のCDRH1～H3配列を有する重鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。なお、本明

細書において「CDR グラフティング領域」とは、本明細書で定義するCDRのアミノ酸配列と同一又は重複するアミノ酸配列を有する抗体のアミノ酸配列の領域であって、CDRと同様に抗原と接して抗原特異性を決定する、抗原との結合に重要な抗体のアミノ酸配列の領域を意味する。

[0100] (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。

[0101] (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。

[0102] (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。

[0103] (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。

[0104] (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。

[0105] (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63.6%以上、72.7%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。

[0106] (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。

[0107] (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。

[0108] (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。

[0109] (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。

[0110] (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。

[0111] (12) CDR-H1として、配列番号255に記載のアミノ酸配列、または、配列番号255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255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257に記載のアミノ酸配列、または、配列番号257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257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259に記載のアミノ酸配列、または、配列番号259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259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。

[0112] (13) CDR-H1として、配列番号283に記載のアミノ酸配列、または、配列番号283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283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285に記載のアミノ酸配列、または、配列番号285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285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 3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、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287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。

[0113] (14) C D R－H 1として、配列番号311に記載のアミノ酸配列、または、配列番号311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311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、

C D R－H 2として、配列番号313に記載のアミノ酸配列、または、配列番号313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313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、

C D R－H 3として、配列番号315に記載のアミノ酸配列、または、配列番号315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 315 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。

[0114] なお、後述の実施例 11 に示すように、本発明者等は、ヒト化抗 g p N M B 抗体 H 1 L 1（クローン h G P N O 6 - 1 __ H 1 L 1）について、その結合維持における各 C D R グラフティング領域配列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 g p N M B 抗体 h G P N O 6 - 1 __ H 1 L 1 の重鎖可変領域（配列番号 295）の、C D R グラフティング領域-H 1（配列番号 271）における第 27 位のチロシン、第 32 位のアスパラギン、及び第 33 位のトリプトファン；C D R グラフティング領域-H 2（配列番号 273）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、第 58 位のスレオニン、第 59 位のアスパラギン、第 60 位のチロシン、及び第 61 位のアスパラギン；C D R グラフティング領域-H 3（配列番号 275）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 C D R グラフティング領域配列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（15）の C D R グラフティング領域-H 1 ~ H 3 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 g p N M B 抗体 h G P N O 6 - 1 __ H 1 L 1 の重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号 295）を基準として示す。）。

[0115] （15）C D R グラフティング領域-H 1 として、配列番号 271 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 271 に記載のアミノ酸配列のうち、第 27 位のチロシン、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、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、

C D R グラフティング領域－H 2 として、配列番号 2 7 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2 7 3 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、第 5 8 位のスレオニン、第 5 9 位のアスパラギン、第 6 0 位のチロシン、及び第 6 1 位のアスパラギン以外のいずれか 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 グラフティング領域－H 3 として、配列番号 2 7 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2 7 5 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、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。

[0116] また、後述の実施例 1 5 に示すように、本発明者等は、ヒト化抗 g p N M B 抗体 H 2 L 3 (クローン h G P N 1 8 - 2 _ _ H 2 L 3) について、その結合維持における各 C D R グラフティング領域配列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 g p N M B 抗体 H 2 L 3 の重鎖可変領域 (配列番号 3 2 3) の、C D R グラフティング領域－H 2 (配列番号 3 0 1) における第 5 2 位のアスパラギン酸、第 5 4 位のトリプトファン、第 5 8 位のアスパラギン酸、及び第 6 3 位のプロリン；C D R グラフティング領域－H 3 (配列番号 3 0 3) における第 9 9 位のアルギニン、第 1 0 0 位のトレオニン、第 1 0 2 位のチロシン、第 1 0 5 位のチロシン、第 1 0 7 位のチロシン、及び第 1 1 0 位のメチオニンが、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 C D R グラフティング領域配列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 (1 6) の C D R グラフティング領域－H 1 ～H 3 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 g p N M B 抗体 H 2 L 3 の重鎖可変領域のアミノ酸配列 (配列番号 3 2 3) を基準として示す。) 。

[0117] (16) CDR グラフティング領域-H1として、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、

CDR グラフティング領域-H2として、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のうち、第52位のアスパラギン酸、第54位のトリプトファン、第58位のアスパラギン酸、及び第63位のプロリン以外のいずれか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 グラフティング領域-H3として、配列番号303に記載のアミノ酸配列、または、配列番号303に記載のアミノ酸配列のうち、第99位のアルギニン、第100位のトレオニン、第102位のチロシン、第105位のチロシン、第107位のチロシン、及び第110位のメチオニン以外のいずれか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。

[0118] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の(17)～(23)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(17)～(23)のCDR-H1～H3配列を有する重鎖可変領域を含む抗体は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗gpNMB抗体に該当する。

[0119] (17) CDR-H1として、配列番号177に記載のアミノ酸配列、または、配列番号177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177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179に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 179 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 179 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 181 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 181 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 181 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。

[0120] (18) CDR-H1 として、配列番号 330 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 330 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 330 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 331 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 331 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 331 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 332 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 332 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 332 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。

[0121] (19) CDR-H1として、配列番号337に記載のアミノ酸配列、または、配列番号337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337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338に記載のアミノ酸配列、または、配列番号338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338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339に記載のアミノ酸配列、または、配列番号339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339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。

[0122] (20) CDR-H1として、配列番号344に記載のアミノ酸配列、または、配列番号344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344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345に記載のアミノ酸配列、または、配列番号345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345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346に記載のアミノ酸配列、または、配列番号346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346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。

[0123] (21) CDRグラフティング領域-H1として、配列番号327に記載のアミノ酸配列、または、配列番号327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327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グラフティング領域-H2として、配列番号328に記載のアミノ酸配列、または、配列番号328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328に記載のアミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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グラフティング領域-H3として、配列番号329に記載のアミノ酸配列、または、配列番号329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329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。

[0124] (22) CDRグラフティング領域-H1として、配列番号334に記載の

アミノ酸配列、または、配列番号 334 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 334 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 グラフティング領域－H2 として、配列番号 335 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 335 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 335 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは 94.1%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 グラフティング領域－H3 として、配列番号 336 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 336 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 336 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。

[0125] (23) CDR グラフティング領域－H1 として、配列番号 341 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 341 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 341 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 グラフティング領域－H2 として、配列番号 342 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 342 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 342 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%

%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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 グラフティング領域-H3として、配列番号343に記載のアミノ酸配列、または、配列番号343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343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。

[0126] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の(1)～(14)のCDR-L1～L3配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。

[0127] (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。

[0128] (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、

C D R－L 2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、

C D R－L 3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。

[0129] (3) C D R－L 1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、

C D R－L 2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、

C D R－L 3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。

[0130] (4) C D R－L 1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。

[0131] (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。

[0132] (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。

[0133] (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。

[0134] (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 63.6%以上、72.7%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。

[0135] (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 63.6%以上、72.7%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。

[0136] (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。

[0137] (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 1 6 7 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 7 に記載のアミノ酸配列と 6 3. 6 % 以上、7 2. 7 % 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、

C D R - L 2 として、配列番号 1 6 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 6 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 1 6 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 7 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 7 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 7 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。

[0138] (1 2) C D R - L 1 として、配列番号 2 6 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2 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 2 6 1 に記載のアミノ酸配列と 6 3. 6 % 以上、7 2. 7 % 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、

C D R - L 2 として、配列番号 2 6 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2 6 3 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 2 6 3 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 2 6 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 265 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 265 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。

[0139] (13) CDR-L1 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 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 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 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、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 293 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。

[0140] (14) CDR-L1 として、配列番号 317 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 317 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 317 に記載のアミノ酸配列と 63. 6%以上、72. 7%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 319 に記載のアミノ酸配列、または、配列

番号 3 1 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 3 1 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 3 2 1 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 2 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 3 2 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。

[0141] なお、後述の実施例 1 1 に示すように、本発明者等は、ヒト化抗 g p N M B 抗体 H 1 L 1（クローン h G P N O 6 - 1 _ _ H 1 L 1）について、その結合維持における各 C D R グラフティング領域配列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、h G P N O 6 - 1 _ _ H 1 L 1 の軽鎖可変領域（配列番号 2 9 7）の、C D R グラフティング領域 - L 1（配列番号 2 7 7）における第 2 9 位のイソロイシン、第 3 1 位のチロシン及び第 3 3 位ヒスチジン；C D R グラフティング領域 - L 2（配列番号 2 7 9）における第 5 0 位のスレオニン；C D R グラフティング領域 - L 3（配列番号 2 8 1）における第 8 8 位のヒスチジン、第 8 9 位のグルタミン、第 9 0 位のトリプトファン、第 9 2 位のセリン、第 9 3 位のチロシン、第 9 4 位のプロリン、及び第 9 5 位のシステインが、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 C D R グラフティング領域配列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（1 5）の C D R グラフティング領域 - L 1 ~ L 3 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 g p N M B 抗体 H 1 L 1 の軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号 2 9 7）を基準として示す。）。

- [0142] (15) CDRグラフティング領域-L1として、配列番号277に記載のアミノ酸配列、または、配列番号277に記載のアミノ酸配列のうち、第29位のイソロイシン、第31位のチロシン、及び第33位ヒスチジン以外のいずれか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、
- CDRグラフティング領域-L2として、配列番号279に記載のアミノ酸配列、または、配列番号279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、
- CDRグラフティング領域-L3として、配列番号281に記載のアミノ酸配列、または、配列番号281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、第93位のチロシン、第94位のプロリン、及び第95位のシステイン以外のいずれか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。
- [0143] また、後述の実施例15に示すように、本発明者等は、ヒト化抗gpNMB抗体H2L3（クローンhGPN18-2__H2L3）について、その結合維持における各CDRグラフティング領域配列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H2L3の軽鎖可変領域（配列番号325）の、CDRグラフティング領域-L1（配列番号305）における第31位のロイシン及び第37位のチロシン；CDRグラフティング領域-L2（配列番号307）における第55位のリジン；CDRグラフティング領域-L3（配列番号309）における第94位のフェニルアラニンが、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グラフティング領域配列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(16)のCDRグラフティング領域-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 g p N M B 抗体 H 2 L 3 の軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号 3 2 5）を基準として示す。）。

[0144] (16) C D R グラフティング領域－L 1 として、配列番号 3 0 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 0 5 に記載のアミノ酸配列のうち、第 3 1 位のロイシン、第 3 7 位のチロシン及び第 3 9 位のグルタミン酸以外のいずれか 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 グラフティング領域－L 2 として、配列番号 3 0 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 0 7 に記載のアミノ酸配列のうち、第 5 5 位のリジン以外のいずれか 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、

C D R グラフティング領域－L 3 として、配列番号 3 0 9 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 0 9 に記載のアミノ酸配列のうち、第 9 4 位のフェニルアラニン以外のいずれか 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。

[0145] 本発明の抗体の一つの態様としては、以下の (17) ～ (23) の C D R －H 1 ～H 3 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 (17) ～ (23) の C D R －L 1 ～L 3 配列を有する重鎖可変領域を含む抗体は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗 g p N M B 抗体に該当する。

[0146] (17) C D R －L 1 として、配列番号 1 8 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 8 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 8 3 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 1 8 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 8 5 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 8 5 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、

CDR-L3として、配列番号187に記載のアミノ酸配列、または、配列番号187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187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。

[0147] (18) CDR-L1として、配列番号351に記載のアミノ酸配列、または、配列番号351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351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352に記載のアミノ酸配列、または、配列番号352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352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、

CDR-L3として、配列番号353に記載のアミノ酸配列、または、配列番号353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353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。

[0148] (19) CDR-L1として、配列番号358に記載のアミノ酸配列、または、配列番号358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358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359に記載のアミノ酸配列、または、配列番号359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359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、

CDR-L3として、配列番号360に記載のアミノ酸配列、または、配列番号360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360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。

[0149] (20) CDR-L1として、配列番号365に記載のアミノ酸配列、または、配列番号365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365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366に記載のアミノ酸配列、または、配列番号366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366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、

CDR-L3として、配列番号367に記載のアミノ酸配列、または、配列番号367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367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。

- [0150] (21) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号348に記載のアミノ酸配列、または、配列番号348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348に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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 グラフティング領域-L2として、配列番号349に記載のアミノ酸配列、または、配列番号349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349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、
- CDR グラフティング領域-L3として、配列番号350に記載のアミノ酸配列、または、配列番号350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350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。
- [0151] (22) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号355に記載のアミノ酸配列、または、配列番号355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355に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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 グラフティング領域-L2として、配列番号356に記載のアミノ酸配列、または、配列番号356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356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、

C D R グラフティング領域－L 3として、配列番号357に記載のアミノ酸配列、または、配列番号357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357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。

[0152] (23) C D R グラフティング領域－L 1として、配列番号362に記載のアミノ酸配列、または、配列番号362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362に記載のアミノ酸配列と63、6%以上、72、7%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、

C D R グラフティング領域－L 2として、配列番号363に記載のアミノ酸配列、または、配列番号363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363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、

C D R グラフティング領域－L 3として、配列番号364に記載のアミノ酸配列、または、配列番号364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364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。

[0153] 本発明の抗体の一つの態様としては、前記の何れかのC D R－H 1～H 3配列を有する重鎖可変領域と、前記の何れかのC D R－L 1～L 3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。

[0154] 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。なお、

以下の（a）のアミノ酸配列のうち配列番号189のアミノ酸配列、又はそれに対応する以下の（b）若しくは（c）のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗g p NMB抗体に該当する。

- [0155] （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、配列番号189、及び配列番号267から選択される何れか1つのアミノ酸配列。
- [0156] （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。
- [0157] （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。
- [0158] 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（中でもヒト化抗体）が挙げられる。なお、以下の（a）のアミノ酸配列のうち配列番号333、配列番号340、若しくは配列番号347のアミノ酸配列、又はそれに対応する以下の（b）若しくは（c）のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体（中でもヒト化抗体）は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗g p NMB抗体（中でもヒト化抗体）に該当する。
- [0159] （a）配列番号295、配列番号323、配列番号333、配列番号340、及び配列番号347から選択される何れか1つのアミノ酸配列。
- [0160] （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。

[0161] (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。

[0162] 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。なお、以下の(a)のアミノ酸配列のうち配列番号191のアミノ酸配列、又はそれに対応する以下の(b)若しくは(c)のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗gpNMB抗体に該当する。

[0163] (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、配列番号191、及び配列番号269から選択される何れか1つのアミノ酸配列。

[0164] (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。

[0165] (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。

[0166] 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)の何れかのアミノ酸配列を有する抗体（中でもヒト化抗体）

が挙げられる。なお、以下の（a）のアミノ酸配列のうち配列番号354、配列番号361、及び配列番号368のアミノ酸配列、又はそれに対応する以下の（b）若しくは（c）のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体（中でもヒト化抗体）は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗g p NMB抗体（中でもヒト化抗体）に該当する。

- [0167] （a）配列番号297、配列番号325、配列番号354、配列番号361、及び配列番号368から選択される何れか1つのアミノ酸配列。
- [0168] （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。
- [0169] （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。
- [0170] 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。
- [0171] 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が可能である。なお、本発明におけるCDRはKabatのCDRとして記載をした。
- [0172] 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。

[0173] 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gpNMB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gpNMB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IgG、IgA、IgM、IgE、IgD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。IgGには、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4という4種のサブクラスが存在する。本発明の抗gpNMB特異的抗体が、ヒトIgGクラスの重鎖及び軽鎖の各フレームワーク領域及び／又は各定常領域を含むヒト化抗体である場合、斯かるヒトIgG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、ヒトIgG1サブクラス、ヒトIgG2サブクラス、ヒトIgG3サブクラス、及びヒトIgG4サブクラスの何れに由来するものであってもよい。

[0174] 本発明の抗体は、好ましくはIgGクラス又はその変異体である。本発明の抗体は、より好ましくは、ヒトIgGクラスもしくはその変異体、ヒトIgG4サブクラスもしくはその変異体、又は、ヒトIgG1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IgG4定常領域は、Kababの系により、ヒンジ領域の位置241においてプロリンを含む。この位置は、EU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228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。

[0175] ・競合結合：

本発明の一態様として、g p NMB の V 7 8 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 p NMB の V 7 8 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。

[0176] ・疾患関与細胞除去活性：

本発明の抗 g p NMB 抗体は、後述するように、g p NMB を高発現する各種の疾患関与細胞を除去する活性を有する。従って、斯かる本発明の抗 g

p N M B抗体を利用することにより、後述するように、各種の疾患関与細胞を効率的に除去し、惹いては斯かる疾患関与細胞と関連する各種の疾患の予防や治療が可能となる。なお、斯かる疾患関与細胞の除去及びそれを介した疾患の治療・予防を想定した場合における、本発明の抗体の好適な特徴を例示するが、本発明の抗体はこれらの特徴を有するものに限定されるものではない。なお、本発明の実施例では、一部の抗 g p N M B抗体において、E R K 1 / 2（細胞外シグナル制御キナーゼ）、S 6（リボソーム蛋白質）及びA k t（セリンスレオニンキナーゼ）のリン酸化の上昇をもたらす g p N M B経路のシグナル誘導活性を有する抗体があることも確認している。即ち、一態様によれば、本発明の抗 g p N M B抗体として、g p N M B経路のシグナル誘導活性を有する抗 g p N M B抗体が提供される。また、一態様によれば、本発明の抗 g p N M B抗体として、g p N M B経路のシグナル誘導活性を有しない抗 g p N M B抗体が提供される。

[0177] なお、本発明の抗 g p N M B抗体が有する疾患関与細胞除去活性は、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ってもよい。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。

[0178] 斯かる疾患関与細胞の除去及びそれを介した疾患の治療・予防を想定した場合における、本発明の抗体の好適な態様を以下に例示するが、本発明の抗体はこれらの特徴を有するものに限定されるものではない。

[0179] ・抗体のE f f e c t o r機能

一態様によれば、本発明の抗体は、病態関与細胞除去能を有することが好ましい。中でも、病態関与細胞を除去するための貪食細胞による貪食能を付与するF c構造を有する抗体が望ましい。一方で、炎症を誘導する機能を付

与しないあるいは抑制するサブクラスあるいは変異体が望ましい。しかしながら、病態や除去する細胞および存在する組織によってE f f e c t o r機能の発揮のされ方は異なることも想定され、必ずしも上記に限定されるものではなく、それぞれの疾患治療に相応しい、E f f e c t o r機能と強度を付与することが望ましい（非特許文献91）。

[0180] ・抗体の半減期

一態様によれば、本発明の抗体は、Y T E変異等の既報のF c変異体を使用することで、血中半減期を延長することが出来る。抗体の血中半減期を長くすることで、投与回数を減らすことが出来る（非特許文献92）。

[0181] ・抗体の血液組織関門の通過

一態様によれば、本発明の抗体は、抗トランスフェリン抗体などと融合させることで血液組織関門（B B B）など血中から隔離された組織中への移行性を高めることが出来る（非特許文献93）。

[0182] ・二重特異性抗体、多価抗体

本発明者らは、治療効果の高い二重特異性抗体や多価抗体を作製するための特異性と結合親和性を有し、g p N M B陽性細胞を除去し得る抗g p N M B抗体を創製した。即ち、一態様によれば、本発明の抗体を使用することで様々なg p N M B陽性疾患関与細胞（機能異常マクロファージ、老化細胞、がん細胞、がん浸潤細胞など）へT細胞やNK細胞、マクロファージなどをエンゲージメントして引き寄せて、疾患関与細胞を除去することが出来る（非特許文献94）。

[0183] ・C A R細胞

本発明者らは、治療効果の高いC A R（Chimeric Antigen Receptor）細胞を作製するための特異性と結合親和性を有し、g p N M B陽性細胞を除去し得る抗g p N M B抗体の単鎖可変領域フラグメント（single chain Fv：s c F v）などの低分子抗体を創製した。即ち、一態様によれば、本発明の抗体を使用したC A R細胞を作製することで様々なg p N M B陽性疾患関与細胞（機能異常マクロファージ、老化細胞、がん細胞、がん浸潤細胞など）へT

細胞やNK細胞、マクロファージなどを送達して、疾患関与細胞を除去することが出来る（非特許文献95）。また、事前に本発明の抗gpNMB抗体を投与して治療前処置をすることでCAR細胞療法のより高い治療効果が得られる。

[0184] 〔抗gpNMB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gpNMBタンパク質、又は、その一部のアミノ酸配列を有するgpNMB部分ペプチド（例えば、アミノ酸残基256～319からなるPKD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gpNMBタンパク質又はgpNMB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。

[0185] 当該発明における非ヒト化モノクローナル抗体は、前述のようにヒトgpNMBタンパク質又はgpNMB部分ペプチド、あるいは斯かるヒトgpNMBタンパク質又はgpNMB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。

なお、以下の抗体のうち、配列番号 189 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 191 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗 gp NMB モノクローナル抗体 (GPN18-5) は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗 gp NMB 抗体 (中でもヒト化抗体) に該当する。

- [0186] ・ 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 189 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 191 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（GPN18-5）
- 。
- ・ 配列番号 267 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 269 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）
- 。

[0187] 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 gpNMB 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 gpNMB 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。

[0188] 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。

[0189] 「ヒト化抗体」

一態様によれば、本発明の抗 g p N M B 抗体は、ヒト化された抗体である。以下、ヒト化された本発明の抗 g p N M B 抗体を適宜「本発明の抗 g p N M B ヒト化抗体」又は単に「本発明のヒト化抗体」という場合がある。また、「本発明の抗 g p N M B 抗体」には、当然ながら「本発明の抗 g p N M B ヒト化抗体」も含まれる。

[0190] 本発明の非ヒト化抗 g p N M B 抗体のヒト化、即ち本発明の抗 g p N M B ヒト化抗体の製造は、例えば以下の手順で行うことができる。

[0191] 即ち、前記の各種の手法で得られた非ヒト化（例えばマウス）抗 g p N M B 抗体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-Conte t, 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 K a b a t のナンバリングを参考にして C D R 領域を同定する。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する。次に C D R グラフティング法により、C D R ループ構造を保つようにヒト抗体フレームを選定し、抗体のバリエーションを得る。得られた抗体バリエーションの中から、所望の結合親和性（例えば、g p N M B の P M E L - C A F 様領域から P K D 領域にいたる領域の少なくとも 1 箇所に対する結合親和性）を有するものを選択することにより、ヒト化抗体を得ることが出来る。

[0192] 具体的には、前記の各種の手法で得られた非ヒト化（例えばマウス）抗 g p N M B 抗体の重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列と最も近似しているヒト生殖系列 (germline) 遺伝子を 1 種選択する。一方、B L A S T サーチを使用して、重鎖および軽鎖可変領域と相同性の高い 2 0 0 種程度のヒト I

g G配列を候補として選び出す。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、例えば4種のフレームワーク配列を選択する。それらにCDRグラフトを行い、4種のヒト化バリエーションを得る。また、ヒト生殖系列の配列をフレームワークとしてCDRグラフトし、1種のヒト化バリエーションを得る。得られた5種の重鎖軽鎖のヒト化バリエーションを組み合わせることで25種のヒト化抗体バリエーションを発見精製して、その結合活性を評価する。親抗体のマウス重鎖軽鎖を有するヒトキメラ抗体とのSPRによる活性比較で、所定の（例えば3倍乃至は3分の1の）結合親和性を有するものを選択することにより、ヒト化抗体を得ることが出来る。

[0193] 他の例としては、本明細書に開示されている抗gpNMB抗体が認識するPMEL-CAF様領域からPKD領域にいたる領域の少なくとも1箇所を認識する抗gpNMB抗体を、ヒト抗体産生マウスやヒト抗体ファージミドブラブラリーなどから直接得ることも出来る。

[0194] 斯かる方法によって得られたヒト化抗gpNMB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。なお、以下の抗体のうち、配列番号333、配列番号340、又は配列番号347のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号354、配列番号361、又は配列番号368のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化抗gpNMBモノクローナル抗体（hGPN18-5__H1~H3・L1~L3）は、従来文献において開示も示唆もされておらず、新規な抗gpNMB抗体（中でもヒト化抗体）に該当する。

- ・配列番号295のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号297のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（hGPN06-1__H1L1）。

- ・配列番号323のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号325のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（hGPN18-2__H2L3）。

- ・ 配列番号 333 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 354 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 1 L 1）。
- ・ 配列番号 333 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 361 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 1 L 2）。
- ・ 配列番号 333 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 368 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 1 L 3）。
- ・ 配列番号 340 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 354 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 2 L 1）。
- ・ 配列番号 340 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 361 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 2 L 2）。
- ・ 配列番号 340 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 368 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 2 L 3）。
- ・ 配列番号 347 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 354 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 3 L 1）。
- ・ 配列番号 347 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 361 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 3 L 2）。
- ・ 配列番号 347 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び、配列番号 368 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有する抗体（h G P N 18-5__H 3 L 3）。

[0195] 〔医薬組成物〕

本発明の一態様は、疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体を活性成分として含む医薬組成物（以下適宜「本発明の医薬組成物」と総称する）に関する。即ち、本発明の抗 g p N M B 抗体を活性成分として利用することにより、本発明の医薬組成物は、各種の疾患関与細胞を除去することができる。従って、本発明の医薬組成物は、各種の疾患の治療や予防に利用することが可能である。

[0196] 本発明の抗 g p N M B 抗体により除去することが可能な疾患関与細胞としては、限定されるものではないが、例えば老化細胞、がん関連細胞、貪食細胞等が挙げられる。

[0197] 老化細胞とは、前述のように、D N A 損傷、がん遺伝子の活性化、ストレスなどで持続的な細胞増殖の停止が誘導された細胞を示す。近年、老化細胞が S A S P (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる炎症促進性の表現型を獲得することが明らかにされ、多くの疾患に関与することが示唆されている（非特許文献 1）。細胞老化は、損傷を受けた細胞が悪性形質転換し、がん化するのを防ぐ機構であると考えられている一方で、様々な加齢に関わる病態（組織変性、慢性炎症、がんの進行など）に関与するという知見も多数報告されている。また、特に悪性度の高い老化細胞として、周囲の細胞や組織に大きな影響を与えて病態を形成又は進行させる老化浸潤細胞又は老化常在細胞等も挙げられる。

[0198] がん関連細胞としては、がん細胞、がん幹細胞、がん前駆細胞、がん浸潤細胞等が挙げられる。がん浸潤細胞としては、がん浸潤マクロファージ、がん浸潤ミクログリア、骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cell; MDSC)、がん浸潤樹状細胞等が挙げられる。

[0199] 貪食細胞としては、これらに限定されるものではないが、マクロファージ、ミクログリア、樹状細胞、単球、クッパー細胞 (Kupffer cells)、ランゲルハンス細胞 (Langerhans cells)、破骨細胞 (Osteoclasts) 等が挙げられる。マクロファージとしては、がん浸潤マクロファージ、老化マクロファージ、脂肪蓄積マクロファージ、スフィンゴミエリン蓄積マクロファージ、泡

沫細胞、肺泡マクロファージ、腹腔マクロファージ、脾臓マクロファージ、胸腺マクロファージ等が挙げられる。ミクログリアとしては、がん浸潤ミクログリア、老化ミクログリア、脂肪蓄積ミクログリア、スフィンゴミエリン蓄積ミクログリア等が挙げられる。樹状細胞は、標準型1型樹状細胞（cDC1）、標準型2型樹状細胞（cDC2）、単球由来の樹状細胞（MoDC）、形質細胞様樹状細胞（pDC）などのサブタイプがある。

[0200] 本発明の医薬組成物により除去される疾患関与細胞が関与する疾患としては、これらに限定されるものではないが、肥満・代謝性疾患（例えば糖尿病、線維症など）、循環器系疾患（例えば心筋症、動脈硬化症など）、ライソゾーマルストレス関連疾患（例えばライソゾーム病など）、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症など）がん（TNBC（Triple Negative Breast Cancer）、メラノーマ、非小細胞肺癌、グリオブラストーマなど）等が挙げられる。

[0201] 本発明の医薬組成物は、活性成分である本発明の抗gpNMB特異的抗体の他に、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 EDITION", Lippincott Williams & Wilkins, (2000)に記載の方法で実施することが可能である。

[0202] このような治療剤又は予防剤の一つの形態としては、無菌の水溶性又は油性液に溶解、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。

[0203] 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、ローカストベングム、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。

[0204] 本発明の医薬組成物は、活性成分である本発明の抗 g p N M B 特異的抗体の他に、既存の他の薬物（活性成分）を含んでもよい。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 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、抗 T R E M 2 (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。

[0205] 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 N M B 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。

[0206] 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DNAやRNA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。

[0207] 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0.1mgから1gの範囲で、好ましくは0.5mgから300mg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。

[0208] 本発明の医薬組成物の投与対象は、限定されるものではないが、通常はヒトまたは非ヒト動物（例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ等）が挙げられる。中でもヒトに投与することが好ましい。

[0209] 「疾患の治療・予防」

本発明の医薬組成物によれば、本発明の抗gpNMB抗体の作用を介して各種疾患に關与する疾患關与細胞を除去することにより、各種疾患を治療または予防することが可能となる。以下、幾つかの具体的な疾患についてその治療・予防の例を記載するが、本発明の医薬組成物により治療・予防可能な疾患はこれらに限定されるものではなく、上記例示した各種の疾患の治療・予防に適用することが可能である。

[0210] ・肥満、糖尿病、及び動脈硬化の治療・予防：

本発明の抗gpNMB抗体を使用することにより、肥満、糖尿病および動脈硬化を治療することが出来る。具体的には、高脂肪食などを負荷した野生型マウスあるいはApoe-KOマウスなどへ本発明の抗体を投与することで、gpNMB陽性の脂肪蓄積マクロファージを減少させ、動脈硬化を改善

させることが出来る。さらにインスリン抵抗性を改善させ、体重増加を抑制し、脂肪蓄積を減少させることが出来る。同様に脂肪肝を改善することも出来る。

[0211] ・線維症の治療・予防：

線維症病態組織に存在する g p N M B 陽性マクロファージが、コラーゲン産生亢進あるいはコラーゲン産生亢進細胞を誘導すると考えられ、g p N M B 陽性細胞を除去し得る活性を有する本発明の抗 g p N M B 抗体を線維症モデルマウス投与することで、組織中の g p N M B 陽性マクロファージを除去し、様々な臓器における線維症病態を改善させることが出来る。具体的には、線維症モデルである、ブレオマイシンモデルやシリカモデル、UUO腎線維化モデル、肝線維化モデルなどに抗 g p N M B 抗体を投与することで臓器の線維化を抑制することが出来る。また、DMDモデル動物において、本発明の抗体を投与することによって、骨格筋組織中の g p N M B 陽性細胞を除去し、筋線維化の抑制や筋質の改善をすることが出来る。

[0212] ・がんの治療・予防：

本発明の抗体を投与することで、がん細胞へ浸潤した免疫抑制的に働くマクロファージやミクログリア、樹状細胞、骨髄由来免疫抑制細胞（Myeloid-derived suppressor cell ; M D S C）等を除去し、がん細胞の増殖抑制と生存期間および生存率を向上させることが出来る。また、本抗体の治療前投与や併用によって、従来の様々ながん治療法である抗がん剤やがん標的治療薬および免疫チェックポイント阻害薬、C A R 細胞治療などによる治療効果を高めることも出来る。

[0213] 例えば、メラノーマ移植マウスモデルにおいて、本発明の抗体を投与することで、がん細胞へ浸潤したマクロファージを除去し、がん細胞の増殖抑制および生存期間・生存率を向上させることが出来る。更に抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤と本発明の抗体を併用することにより、更に生存期間および生存率を向上させることが出来る。

[0214] ・グリオブラストーマの治療：

グリオブラストーマを脳内に移植したシンジェニックマウスモデルにおいて、本発明の抗体を投与することで、グリオブラストーマへ浸潤した免疫抑制的に働くミクログリアやマクロファージ等を除去し、グリオブラストーマの増殖を抑制し、生存期間および生存率を向上させることが出来る。更にテモゾロミドなどの抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤と本発明の抗体を併用することにより、更に生存期間および生存率を向上させることが出来る。

[0215] ・加齢関連疾患 (Age-related Disease) の治療:

老化細胞が蓄積することにより様々な疾患が誘導され、その病態の進行を加速させている。本発明の抗 g p N M B 抗体を使用することで、その主たる原因である老化細胞を特異的に除去することが可能となり、副作用が少ない老化細胞除去薬として様々な疾患の治療および進行抑制が出来る。例えば、具体的には、老化が加速し老化細胞が蓄積した高脂肪食負荷モデルマウスなどへ本抗体を投与することで、慢性炎症病態が改善し、インスリン抵抗性や脂肪の蓄積や臓器の線維化や動脈硬化などが抑制される。その他、様々な慢性炎症を伴う疾患の治療において、本抗体の前投与や併用によって、本来の薬剤の治療効果を高めることができる。

[0216] ・ライソゾーマルストレス病の治療:

様々なライソゾーム酵素などの欠損や活性低下によりライソゾームに糖や糖脂質や蛋白質などが蓄積してストレスを受けることで細胞機能が低下して病態が発症するライソゾームストレス病などにおいて、機能不全となった老化細胞を除去することで一定の治療効果が期待される。具体的には、ライソゾーム酵素活性低下あるいは欠損モデルマウスを使用して、本抗体を投与することにより、老化細胞が除去され、炎症が低減され病状の改善が期待される。

[0217] 〔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、各種の疾患関与細胞を除去する活性を有する。斯かる活性に基

づき、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体は、各種疾患の治療または予防に利用することができる。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。

[0218] 即ち、本発明の一態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去す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 g p N M B 特異的抗体の有効量を投与する方法に関する。また、本発明の別の態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去することにより、各種の疾患を治療または予防す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 g p N M B 特異的抗体の有効量を投与する方法に関する。斯かる本発明の抗体を用いた方法の詳細は、前述のとおりである。

[0219] また、本発明の一態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去する目的で使用するための、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体に関する。また、本発明の別の態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去することにより、各種の疾患を治療または予防する目的で使用するための、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体に関する。斯かる特定用途に使用される本発明の抗体の詳細は、前述のとおりである。

[0220] また、本発明の一態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去す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 N M B 特異的抗体の使用に関する。また、本発明の別の態様は、対象において各種の疾患関与細胞を除去することにより、各種の疾患を治療または予防す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 N M B 特異的抗体の使用に関する。斯かる特定用途の医薬の製造に使用される抗体の詳細は、前述のとおりである。

[0221] その他にも、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体は、各種の用途に使用することが可能である。例えば、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体は、g p N M B 陽性疾患関与細胞が体内の何処にどれだけ存在するかの画像診断のための I m m u n o - P E T プローブとして使用することが出来る。また、本発明の抗 g p N M B 特異的抗体を一種単独で、あるいは二種以上組み合わせて、

特定の g p N M B フラグメントの測定に使用することで、抗体の治療に適した患者層を選択することや、治療効果判定などに使用することが出来る。

実施例

[0222] 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。

[0223] 「標準的な操作」

・ 抗原 E L I S A (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

組換え可溶性ヒト又はマウス g p N M B を P B S 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 (N u n c、M a x i S o r p) 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 % B S A / P B S でブロッキングしたものを、組換え可溶性 g p N M B 固定96 ウェルプレートとして E L I S A に使用した。

[0224] 抗 g p N M B 抗体含有ハイブリドーマ培養上清又は3 % B S A / P B S 溶液を、上記組換え可溶性 g p N M B 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 (T B S - T : Tris Buffered Saline, 0. 0 2 5 % T w e e n (登録商標) 20) にて洗浄した後、マウス I g G の全てのアイソタイプに反応する抗体、抗マウス I g G 抗体 - A L P コンジュゲート (S B A、1050-04) を、3 % B S A / P B S 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 (P N P P (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、 $405 \sim 550 \text{nm}$ 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。

[0225] ・ 細胞 E L I S A (C e l l - b a s e d E L I S A) :

g p N M B 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 % B S A / P B S 溶液でブロッキングを行い、冷蔵保存した。

[0226] 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 μ L/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、1N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。

[0227] ・抗体依存的細胞貪食(ADCP)アッセイ：

AZAMI-GREEN融合マウスgpNMB発現細胞またはAZAMI-GREEN融合ヒトgpNMB発現細胞を、96ウェルプレート(IWAKI、EZ-VIEW)に播種し、抗gpNMB抗体含有培地と懸濁、計80 μ L/ウェルで37℃、5%CO₂にて2時間反応させた。さらに貪食細胞を20 μ L加え、37℃、5%CO₂にて0～12日反応させた。蛍光顕微鏡下で、AZAMI-GREENの蛍光強度を測定し、蛍光の減少を細胞除去効果として評価した。

[0228] 〔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(P3

X63Ag8U.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、及びチミジンを含有するいわゆる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、アミノ酸残基78位のバリニン(V78)からPKDドメインにわたる領域を一点鎖線で囲んで示す。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。

[0229] 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。

[0230] 〔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^(登録商標) 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^(登録商標) 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^(登録商標) 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。

[0231] 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。

[0232] 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cDNA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100μg/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。

[0233] 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。

[0234] [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	255	配列番号	256
	CDR-H2	配列番号	257	配列番号	258
	CDR-H3	配列番号	259	配列番号	260
	CDR-L1	配列番号	261	配列番号	262
	CDR-L2	配列番号	263	配列番号	264
	CDR-L3	配列番号	265	配列番号	266
	重鎖可変領域(VH)	配列番号	267	配列番号	268
	軽鎖可変領域(VL)	配列番号	269	配列番号	270

[0235] 〔実施例3〕抗g p NMB抗体の結合部位の解析（抗原ELISA）：

実施例1で取得した各抗g p NMB抗体のヒトg p NMB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。

[0236] まず、ヒトg p NMB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g p NMB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g p NMB細胞外ドメインのN末端欠失変異体（hg p NMB__d07__76-498）及びC末端欠失変異体（hg p NMB__d03__1-251、hg p NMB__d04__1-321、hg p NMB__d05__1-375、hg p NMB__d06__1-418、hg p NMB__d13__1-412、hg p NMB__d14__1-406、hg p NMB__d15__1-400、hg p NMB__d16__1-394、hg p NMB__d17__1-388、hg p NMB__d18__1-382、及びhg p NMB__d19__1-234）を作

製した。精製 g p NMB タンパク質は、g p NMB 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、E x p i 2 9 3 E x p r e s s i o n S y s t e m (A 1 4 6 3 5、T h e r m o 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ジンタグを用いて、N i - N T A アガロース (1 4 3 - 0 9 7 6 3、F U J I F I L M W a k o) でアフィニティ精製し、精製タンパク質を得た。

[0237] [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

[0238] 次に、E L I S A 用 9 6 ウェルプレートに 1 7 n m o l / L の精製組換えヒト可溶性 g p NMB (配列番号 2 2 1)、上記の表 2 に示したヒト g p NMB細胞外ドメインのN末端欠失変異体 (h g p NMB__d 0 7__7 6 - 4 9 8) 及びC末端欠失変異体 (h g p NMB__d 0 3__1 - 2 5 1、h g p NMB__d 0 4__1 - 3 2 1、h g p NMB__d 0 5__1 - 3 7 5、h g p NMB__d 0 6__1 - 4 1 8、h g p NMB__d 1 3__1 - 4 1 2、h g p NMB__d 1 4__1 - 4 0 6、h g p NMB__d 1 5__1 - 4 0 0、h g p NMB__d 1 6__1 - 3 9 4、h g p NMB__d 1 7__1 - 3 8 8、h g p NMB__d 1 8__1 - 3 8 2、及びh g p NMB__d 1 9__1 - 2 3 4)、並びに精製組換えマウス可溶性 g p NMB (配列番号 2 2 3) 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。

[0239] 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。

[0240] [実施例4] 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。

[0241] 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(hgpNMB__d19__1-234)及び点突然変異体(hgpNMB__d22__K245A、hgpNMB__d23__D252A、hgpNMB__d24__E253A、hgpNMB__d25__D264A、hgpNMB__d26__H272A、hgpNMB__d28__H297A、hgpNMB__d30__H376A、hgpNMBd31__D247A_R248A、hgpNMB__d34__D287A、hgpNMB__d35__H301A、hgpNMB__d36__R331A_K334A、hgpNMB__d37__K344A__D347A、hgpNMB__d38__D356A、hgpNMB__d39__E360A、hgpNMB__d40__E367A、及びhgpNMB__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、Exp293 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。

[0242] [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

[0243] 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17nmol/Lの濃度で100μL/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。

[0244] 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50μL/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50μL／ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。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。結果を下記の表4に示した。

[0245] [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	-	-	-	+	+	-	-	-

[0246] さらに、ヒトgpNMB細胞外ドメインのC末端欠失変異体（hg p NMB__d19__1-234）に結合した抗gpNMB抗体を使用して、N末端側のヒトgpNMB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。

[0247] まず、下記の表5に示すヒトgpNMB細胞外ドメインのC末端欠失変異体(hgpNMB__d19__1-234)及び点突然変異体(hgpNMB__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下記の表5に示した。

[0248]

[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

[0249] 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5に示したC末端欠失変異体及び各gpNMBアラニン点変異体をELISA用96ウェルプレートに17nmol/Lの濃度で100μL/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。

[0250] 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50μL/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50μL/ウェルで添加し、室温にて1時間反応させた。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、下記の表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（hg p NMB__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。

[0251] [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	+	+	-	-	+

[0252] 精製gpNMB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gpNMB抗体のエピトープを決定した。

その結果、抗体クローンGPN18-1、GPN18-2、GPN18-

6、及びGPN18-7は、PMEL-CAF様領域に存在するアミノ酸（R214及び／又はR215）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GPN18-5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1-5Eは、論文報告（非特許文献36）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gpNMB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。

[0253] 「実施例5」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、ExpichO 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-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。

[0254] 「実施例6」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。

[0255] 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。

- [0256] 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gpNMB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 (11E10) 又は対照マウスIgG1 (leinco:Pro#M1411) を使用した。
- [0257] 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Hisモノクローナル抗体に組換えヒトgpNMB-FLAG-His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Hisモノクローナル抗体に組換えマウスgpNMB-FLAG-His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IgG2a、κ、Isotype Control、Clone:MG2a-53 (401502、BioLegend、以下ctrl IgG2a) 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。
- [0258] 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、序数として、結合速度値 (Ass:1/Ms)、結合安定値 (Diss:1/s) 及び平衡解離値 (Diss/Ass:M) を数値化した。結果を表7に示す。

[0259] [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

[0260] [実施例7(1)] 抗gpNMB抗体添加によるヒトgpNMB発現細胞除去能(細胞除去誘導活性)の評価:

実施例1で取得した各抗gpNMB抗体クローン(GPN15-2、GPN15-3、GPN18-2、GPN18-5)によるヒトgpNMB発現細胞除去能を評価した。具体的には、AZAMI-GREEN融合ヒトgpNMB発現細胞を、96ウェルプレート(IWAKI、EZ-VIEW)に 7×10^5 細胞/ウェルで播種し、抗gpNMB抗体含有培地に懸濁させ、計 $80 \mu\text{L}$ /ウェルで 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ にて2時間反応させた。さらに貪食細胞を 8×10^3 細胞/ウェルで $20 \mu\text{L}$ 加え、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ にて6~7日間培養を行った。抗体濃度は最終濃度 100nM で評価した。蛍光顕微鏡下でAZAMI-GREENの蛍光強度(a.u. = arbitrary unit)を測定し、

蛍光の減少を細胞除去誘導活性として評価した。なお、非A z a m i - G r e e n融合ヒトg p N M B発現細胞群（N o n）及びコントロールマウスI g G添加群（N C I g G）と比較した。

[0261] 得られた結果を図2のグラフに示す。その結果、P K D領域を認識する抗体G P N 1 5 - 2およびG P N 1 5 - 3、P M E L - C A F様領域を認識する抗体G P N 1 8 - 2、並びにV 7 8からS 9 2にわたる領域を認識する抗体G P N 1 8 - 5について、ヒトg p N M B発現細胞除去誘導活性が確認された。

[0262] 〔実施例7（2）〕抗g p N M B抗体添加によるマウスg p N M B発現細胞除去能（細胞除去誘導活性）の評価：

実施例1で取得したN末端領域を認識する2種の抗g p N M B抗体クローン（G P N 1 8 - 5、1 - 5 E）によるマウスg p N M B発現細胞除去能を評価した。具体的には、A Z A M I - G R E E N融合マウスg p N M B発現細胞を、96ウェルプレート（I W A K I、E Z - V I E W）に 7×10^5 細胞／ウェルで播種し、抗g p N M B抗体含有培地に懸濁させ、計 $80 \mu\text{L}$ ／ウェルで 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ にて2時間反応させた。さらに貪食細胞を 8×10^3 細胞／ウェルで $20 \mu\text{L}$ 加え、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ にて6～7日間培養を行った。抗体濃度は最終濃度 100nM で評価した。蛍光顕微鏡下でA Z A M I - G R E E Nの蛍光強度（a.u. = arbitrary unit）を測定し、蛍光の減少を細胞除去誘導活性として評価した。なお、コントロールマウスI g G添加群（N C I g G）と比較した。

[0263] 得られた結果を図3のグラフに示す。その結果、N末端領域を認識する2種の抗g p N M B抗体のうち、ワクチンペプチド抗体である抗体1 - 5 Eと比較して、V 7 8からS 9 2にわたる領域を認識する抗体G P N 1 8 - 5の方が、より強いマウスg p N M B発現細胞除去誘導活性を示した。

[0264] 〔実施例8〕マウス抗g p N M B抗体：G P N 0 6 - 1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CDR領域を同定した。IMGT/Kabatを組み合わせた方法によってCDRループ構造を最適に保つようにした。

[0265] <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 (GPN06-1__VH) (配列番号29) 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、GPN06-1__VHと相溶性の高い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グラフトングを行い、ヒト化変異配列hGPN06-1__VH1、hGPN06-1__VH2、hGPN06-1__VH3、hGPN06-1__VH4とした。また、IGHV1-46*01の配列をフレームワークとしてCDRグラフトングしたものをヒト化変異配列hGPN06-1__VH5とした。これらのヒト化変異配列hGPN06-1__VH1~VH5のマウスGPN06-1__VHに対するアラインメントを図4に示した。下線部分が同定されたCDR領域である。また、表8にこれらのヒト化変異配列hGPN06-1__VH1~VH5のマウス配列GPN06-1__VHに対する同一性及び相同性を示した。ヒト化変異配列hGPN06-1__VH1~VH5をマウスGPN06-1__VH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。

[0266]

[表8]

表8: マウス配列 GPN06-1_VH1 に対するヒト化変異配列
hGPN06-1_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
hGPN06-1_VH1	86.9%	92.6%
hGPN06-1_VH2	86.9%	94.3%
hGPN06-1_VH3	88.5%	93.4%
hGPN06-1_VH4	85.2%	92.6%
hGPN06-1_VH5	88.5%	93.4%

[0267] <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 (GPN06-1__VL) (配列番号 31) 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、GPN06-1__VL 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グラフトングを行い、ヒト化変異配列hGPN06-1__VL1、hGPN06-1__VL2、hGPN06-1__VL3、hGPN06-1__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グラフトングしたものをヒト化変異配列hGPN06-1__VL5とした。これらのヒト化変異配列hGPN06-1__VL1~VL5のマウスGPN06-1__VLに対するアラインメントを図5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hGPN06-1__VL1~VL5のマウス配列GPN06-1__VLに対する同一性及び相同性を示した。ヒト化変異配列hGPN06-1__VL1~VL5をマウスGPN06-1__VL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。

[0268]

[表9]

表9: マウス配列 GPN06-1_VL に対するヒト化変異配列
hGPN06-1_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
hGPN06-1_VL1	83.0%	92.5%
hGPN06-1_VL2	82.1%	90.6%
hGPN06-1_VL3	82.1%	91.5%
hGPN06-1_VL4	83.0%	93.4%
hGPN06-1_VL5	84.9%	93.4%

[0269] 〔実施例 9〕ヒト化抗体の選択

実施例 8 でデザインされた抗 g p N M B 抗体：G P N O 6 − 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 2 5 種のヒト化抗体を作製した。これらのヒト化抗体を抗原 E L I S A 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。

[0270] 具体的には、実施例 8 でデザインされたヒト化抗 g p N M B 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 p c D N A 3. 4 に挿入したプラスミドを作製し、E x p i C H O E x p r e s s i o n S y s t e m (A 2 9 1 3 3、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) 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 (A b − C a p c h e r、プロテノバ)、ゲル濾過カラム (S u p e r d e x 2 0 0 I n c r e a s e、C y t i v a) を用いて精製した。

[0271] 組換えヒト可溶性 g p N M B (配列番号 2 2 1) 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 E L I S A を実施した。結果を表 1 0 に示す。その結果、h G P N O 6 − 1 _ H 1 L 1、h G P N O 6 − 1 _ H 1 L 2、h G P N O 6 − 1 _ H 2 L 1、h G P N O 6 − 1 _ H 2 L 2、h G P N O 6 − 1 _ H 3 L 1、h G P N O 6 − 1 _ H 3 L 2、h G P N O 6 − 1 _ H 4 L 1、h G P N O 6 − 1 _ H 5 L 2、h G P N O 6 − 1 _ H

5 L 4、及び h G P N 0 6 - 1 _ H 5 L 5 が、ヒトキメラ抗体（h G P N 0 6 - 1 _ H O L 0）と同等レベルの結合性を有する（E C ₅₀ 値がキメラ抗体 h G P N 0 6 - 1 _ H O L 0 と比較して 3 倍以内である）ことがわかった。

[0272] [表10]

表 10 ヒトgpNMBに対する各抗gpNMB抗体の
抗原ELISAによる結合性評価結果

抗体名	EC50 (M)	相対結合活性
hGPN06-1_H0L0	3.83E-10	1
hGPN06-1_H1L1	5.75E-10	0.92
hGPN06-1_H1L2	5.18E-10	0.88
hGPN06-1_H1L3	1.58E-09	0.83
hGPN06-1_H1L4	1.64E-09	0.86
hGPN06-1_H1L5	2.32E-09	0.81
hGPN06-1_H2L1	5.57E-10	0.91
hGPN06-1_H2L2	4.44E-10	0.89
hGPN06-1_H2L3	3.50E-09	0.68
hGPN06-1_H2L4	1.38E-09	0.82
hGPN06-1_H2L5	1.15E-09	0.79
hGPN06-1_H3L1	6.74E-10	0.85
hGPN06-1_H3L2	7.99E-10	0.85
hGPN06-1_H3L3	1.48E-09	0.7
hGPN06-1_H3L4	1.45E-09	0.69
hGPN06-1_H3L5	1.32E-08	0.68
hGPN06-1_H4L1	4.31E-10	0.87
hGPN06-1_H4L2	5.04E-09	0.71
hGPN06-1_H4L3	1.42E-08	0.37
hGPN06-1_H4L4	1.69E-08	0.49
hGPN06-1_H4L5	1.90E-09	0.57
hGPN06-1_H5L1	1.76E-09	0.65
hGPN06-1_H5L2	5.94E-10	0.84
hGPN06-1_H5L3	1.87E-09	0.7
hGPN06-1_H5L4	8.60E-10	0.77
hGPN06-1_H5L5	5.00E-10	0.78

[0273] 〔実施例 1 0〕 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 2 :

実施例 9 で取得したヒト化 G P N 0 6 抗体バリエントのうち、 h G P N 0

6-1__H1L1、hGPN06-1__H1L2、hGPN06-1__H1L4、hGPN06-1__H2L1、hGPN06-1__H2L2、hGPN06-1__H3L1、hGPN06-1__H3L2、hGPN06-1__H4L1、hGPN06-1__H5L2について、ヒト可溶性gpNMB（配列番号221）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6と同様の測定解析条件により実施した。

[0274] アナライトとしては、ヒトキメラ抗体hGPN06-1__H0L0、ヒト化GPN06抗体バリエーションのうち、hGPN06-1__H1L1、hGPN06-1__H1L2、hGPN06-1__H1L4、hGPN06-1__H2L1、hGPN06-1__H2L2、hGPN06-1__H3L1、hGPN06-1__H3L2、hGPN06-1__H4L1、hGPN06-1__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（ K_D 、M）を算出した。結果を表11に示す。

[0275]

[表11]

表11 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)
hGPN06-1_H0L0	7.89E+05	2.09E-04	2.65E-10
hGPN06-1_H1L1	9.16E+05	5.67E-04	6.20E-10
hGPN06-1_H1L2	3.24E+06	8.08E-04	2.49E-10
hGPN06-1_H1L4	4.98E+05	2.13E-04	4.28E-10
hGPN06-1_H2L1	4.79E+05	3.30E-04	6.89E-10
hGPN06-1_H2L2	5.06E+05	3.54E-04	7.00E-10
hGPN06-1_H3L1	3.51E+06	1.54E-03	4.38E-10
hGPN06-1_H3L2	9.83E+05	6.36E-04	6.46E-10
hGPN06-1_H4L1	7.29E+05	4.15E-04	5.70E-10
hGPN06-1_H5L2	6.02E+05	3.54E-04	5.87E-10

[0276] 〔実施例11〕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9で作製したヒト化抗gpNMB抗体hGPN06-1_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hGPN06-1_H1L1のCDR置換体を65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グラフトニング領域内のアミノ酸を決定した。作製したヒト化抗gpNMB抗体hGPN06-1_H1L1のアラニン置換体と結合活性の測定結果を以下の表12及び表13に示す。

[0277] 得られた結果から、各CDR領域においてアラニン置換すること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hGPN06-1_H1L1の軽鎖可変領域（配列番号297）の、CDRグラフトニング領域-L1（配列番号277）における第29位のイソロイシン、第31位のチロシン及び第33位ヒスチジン；CDRグラフトニング領域-L2（配列番号279）における第50位のスレオニン；CDRグラフトニング領域

ーL 3（配列番号281）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、第93位のチロシン、第94位のプロリン、及び第95位のシステイン；並びに、ヒト化抗gpNMB抗体hGPN06-1__H1L1の重鎖可変領域（配列番号295）の、CDRグラフティング領域-H1（配列番号271）における第27位のチロシン、第32位のアスパラギン、及び第33位のトリプトファン；CDRグラフティング領域-H2（配列番号273）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、第58位のスレオニン、第59位のアスパラギン、第60位のチロシン、及び第61位のアスパラギン；CDRグラフティング領域-H3（配列番号275）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。

[0278]

[表12]

表12: 軽鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN06-1 _H1L1	-	-	1.98E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-L1	24	S	1.99E-09	0.98
	25	A	No data	No data
	26	S	1.09E-09	0.75
	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
	32	M	6.40E-09	0.65
	33	H	4.29E-08	0.28
CDR グラフ ティング 領域-L2	49	S	7.00E-10	0.79
	50	T	3.19E-09	0.30
	51	S	9.27E-10	0.82
	52	N	8.50E-10	0.74
	53	L	5.64E-10	0.98
	54	A	No data	No data
	55	S	6.03E-10	1.00
CDR グラフ ティング 領域-L3	88	H	1.47E-07	0.08
	89	Q	2.75E-08	0.08
	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

[0279]

[表13-1]

表13-1: 重鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN06-1 _H1L1	-	-	1.98E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-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
	34	M	3.55E-09	1.06
	35	G	3.55E-09	1.40
CDR グラフ ティング 領域-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
	59	N	2.94E-08	0.04
	60	Y	1.28E-07	0.04
	61	N	2.61E-08	0.04
	62	Q	4.06E-10	1.14
	63	N	4.39E-10	1.07
	64	F	4.48E-10	1.11
	65	K	4.06E-10	1.10
	66	G	3.73E-10	1.09

[表13-2]

表13-2: 重鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN06-1 _HIL1	--	--	1.98E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-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

[0280] [実施例12] マウス抗gpNMB抗体：GPN18-2のヒト化デザイン

：

抗gpNMB抗体：GPN18-2のアミノ酸配列を基にして、IMGT (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CDR領域を同定した。IMGT/Kabatを組み合わせた方法によってCDRループ構造を最適に保つようにした。

[0281] <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 (GPN18-2__VH) (配列番号

141)と最も近似しているヒト生殖系列(germline)遺伝子はIGHV2-05*09であった。一方でBLASTサーチを使用して、GPN18-2__VH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hGPN18-2__VH1、hGPN18-2__VH2、hGPN18-2__VH3、hGPN18-2__VH4とした。また、IGHV2-05*09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hGPN18-2__VH5とした。これらのヒト化変異配列VH1~VH5のマウスGPN18-2__VHに対するアラインメントを図6に示した。下線部分が同定されたCDRグラフティング領域である。また、下記の表14にこれらのヒト化変異配列hGPN18-2__VH1~VH5のマウス配列GPN18-2__VHに対する同一性及び相同性を示す。ヒト化変異配列hGPN18-2__VH1~VH5をマウスGPN18-2__VHに対する同一性及び相同性の高い順に並べると、VH5>VH3>VH1>VH2>VH4であった。

[0282] [表14]

表14: マウス配列GPN18-2_VHに対するヒト化変異配列hGPN18-2_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
hGPN18-2_VH1	88.6%	96.7%
hGPN18-2_VH2	87.8%	94.3%
hGPN18-2_VH3	89.4%	96.7%
hGPN18-2_VH4	82.1%	89.4%
hGPN18-2_VH5	91.1%	97.6%

[0283] <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(GPN18-2__VL)(配列番号143)と最も近似しているヒト生殖系列(germline)遺伝子はIGKV2

−30＊01であった。一方でBLASTサーチを使用して、GPN18−2__VL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グラフティングを行い、ヒト化変異配列hGPN18−2__VL1、hGPN18−2__VL2、hGPN18−2__VL3、hGPN18−2__VL4配列とした。また、IGKV2−30＊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hGPN18−2__VL5とした。これらのヒト化変異配列hGPN18−2__VL1〜VL5のマウスGPN18−2__VLに対するアラインメントを図7に示した。下線部分が同定されたCDRグラフティング領域である。また、下記の表15にこれらのヒト化変異配列hGPN18−2__VL1〜VL5のマウス配列GPN18−2__VLに対する同一性及び相同性を示した。ヒト化変異配列hGPN18−2__VL1〜VL5をマウスGPN18−2__VLに対する同一性及び相同性の高い順に並べると、VL5＞VL1＞VL2＞VL3＞VL4であった。

[0284] [表15]

表15: マウス配列GPN18-2_VLに対するヒト化変異配列
hGPN18-2_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
hGPN18-2_VL1	88.4%	95.5%
hGPN18-2_VL2	86.6%	96.4%
hGPN18-2_VL3	84.8%	93.8%
hGPN18-2_VL4	82.1%	90.2%
hGPN18-2_VL5	92.0%	97.3%

[0285] [実施例13] ヒト化抗体の選択

実施例12でデザインされた抗gpNMB抗体：GPN18−2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 h G P N 1 8 - 2 _ _ H O L O に近いヒト化抗体を選んだ。

- [0286] 具体的には、実施例 1 2 でデザインされたヒト化抗 g p N M B 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 p c D N A 3. 4 に挿入したプラスミドを作製し、E x p i C H O E x p r e s s i o n S y s t e m (A 2 9 1 3 3、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) 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 (A b - C a p c h e r、プロテノバ)、ゲル濾過カラム (S u p e r d e x 2 0 0 I n c r e a s e、C y t t i v a) を用いて精製した。
- [0287] 組換えヒト可溶性 g p N M B (配列番号 2 2 1) 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 E L I S A を実施した。結果を下記の表 1 6 に示す。その結果、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 1 L 3、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 1 L 4、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 2 L 3、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 2 L 4、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 2 L 5、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 3 L 3、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 3 L 4、h G P N 1 8 - 2 _ _ H 5 L 3、及び h G P N 1 8 - 2 _ _ H 5 L 4 が、ヒトキメラ抗体 (h G P N 1 8 - 2 _ _ H O L O) と同等レベルの結合性を有する (E C₅₀ 値がヒトキメラ抗体 h G P N 1 8 - 2 _ _ H O L O と比較して 3 倍以内である) ことがわかった。

[0288]

[表16]

表16: GPN18-2ヒト化抗体のヒトgpNMBに対する
抗原ELISA結果

抗体名	EC ₅₀ (M)	相対結合活性
hGPN18-2_H0L0	1.21E-09	1
hGPN18-2_H1L1	4.95E-09	0.59
hGPN18-2_H1L2	1.62E-08	0.25
hGPN18-2_H1L3	1.93E-09	0.77
hGPN18-2_H1L4	3.07E-09	0.68
hGPN18-2_H1L5	9.55E-09	0.36
hGPN18-2_H2L1	9.12E-09	0.41
hGPN18-2_H2L2	6.91E-09	0.46
hGPN18-2_H2L3	1.84E-09	0.84
hGPN18-2_H2L4	2.00E-09	0.81
hGPN18-2_H2L5	3.35E-09	0.61
hGPN18-2_H3L1	5.50E-09	0.55
hGPN18-2_H3L2	2.35E-08	0.23
hGPN18-2_H3L3	2.11E-09	0.79
hGPN18-2_H3L4	2.59E-09	0.73
hGPN18-2_H3L5	1.01E-08	0.35
hGPN18-2_H4L1	4.54E-08	0.05
hGPN18-2_H4L2	2.99E-08	0.20
hGPN18-2_H4L3	6.09E-09	0.46
hGPN18-2_H4L4	5.54E-09	0.50
hGPN18-2_H4L5	2.54E-08	0.15
hGPN18-2_H5L1	9.25E-09	0.46
hGPN18-2_H5L2	1.76E-08	0.23
hGPN18-2_H5L3	2.41E-09	0.79
hGPN18-2_H5L4	3.10E-09	0.72
hGPN18-2_H5L5	1.10E-08	0.35

[0289] [実施例14] 表面プラズモン共鳴法によるヒト化抗gpNMB抗体の相互作用解析:

実施例13で取得したヒト化GPN18-2抗体25種について、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6と同様の測定解析条件により実施した。

[0290] 測定システムの温度は36℃に設定した。アナライトとしては、実施例20にて調製されたヒト化GPN18-2抗体を使用した。アナライトをHBS-EP+で希釈し(100nmol/L)とし、全フローセルに300秒ずつ反応させ結合曲線を得た後、HBS-EP+を300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。BLACORE T200 Evaluation software (ver2.0)を使用して、1:1 BindingのModelで解析し序数として、結合速度値(Ass:1/Ms)、結合安定値(Diss:1/s)及び平衡解離値(Diss/Ass:M)を数値化した。結果を表17に示す。

[0291]

[表17]

表17 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

抗体名	Ass (1/Ms)	Diss (1/s)	Diss/Ass (M)
hGPN18-2_H0L0	1.41E+05	4.71E-07	3.46E-12
hGPN18-2_H1L1	8.79E+04	6.01E-07	6.84E-12
hGPN18-2_H1L2	3.19E+04	3.50E-08	1.10E-12
hGPN18-2_H1L3	9.15E+04	8.15E-08	8.91E-13
hGPN18-2_H1L4	7.67E+04	5.59E-07	7.30E-12
hGPN18-2_H1L5	4.63E+04	4.37E-08	9.43E-13
hGPN18-2_H2L1	2.84E+04	3.92E-06	1.38E-10
hGPN18-2_H2L2	8.02E+04	5.20E-07	6.48E-12
hGPN18-2_H2L3	9.62E+04	7.49E-07	7.78E-12
hGPN18-2_H2L4	8.90E+04	1.47E-07	1.65E-12
hGPN18-2_H2L5	5.65E+04	8.61E-08	1.52E-12
hGPN18-2_H3L1	5.04E+04	2.53E-08	5.01E-13
hGPN18-2_H3L2	6.31E+04	1.69E-04	2.68E-09
hGPN18-2_H3L3	3.04E+04	1.48E-08	4.87E-13
hGPN18-2_H3L4	7.79E+04	3.70E-10	4.74E-15
hGPN18-2_H3L5	4.45E+04	2.49E-08	5.60E-13
hGPN18-2_H4L1	1.66E+04	3.51E-04	2.11E-08
hGPN18-2_H4L2	9.08E+04	9.93E-08	1.09E-12
hGPN18-2_H4L3	1.03E+05	8.11E-07	7.91E-12
hGPN18-2_H4L4	9.14E+04	2.06E-07	2.26E-12
hGPN18-2_H4L5	9.63E+04	2.68E-05	2.78E-10
hGPN18-2_H5L1	not measured	not measured	not measured
hGPN18-2_H5L2	2.91E+04	2.16E-08	7.40E-13
hGPN18-2_H5L3	7.45E+04	1.68E-07	2.25E-12
hGPN18-2_H5L4	7.20E+04	5.19E-09	7.21E-14
hGPN18-2_H5L5	2.68E+04	3.40E-07	1.27E-11

[0292] 〔実施例15〕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 13 で作製したヒト化抗 g p NMB 抗体 h G P N 18-2__H2L3 の CDR 領域のアミノ酸をアラニンに置換したヒト化抗 g p NMB 抗体 h G P N 18-2__H2L3 の CDR 置換体を 74 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 g p NMB (配列番号 221) に対する結合性を抗原 E L I S A で評価して、結合に重要な CDR グラフティング領域内のアミノ酸を決定した。作製したヒト化抗 g p NMB 抗体 h G P N 18-2__H2L3 のアラニン置換体と結合活性の測定結果を以下の表 18 及び表 19 に示す。

[0293] 得られた結果から、各 CDR 領域においてアラニン置換することで結合活性が低下したアミノ酸、すなわち、ヒト化抗 g p NMB 抗体 h G P N 18-2__H2L3 の軽鎖可変領域 (配列番号 325) の、CDR グラフティング領域-L1 (配列番号 305) における第 31 位のロイシン、第 37 位のチロシン、及び第 39 位のグルタミン酸; CDR グラフティング領域-L2 (配列番号 307) における第 55 位のリジン; CDR グラフティング領域-L3 (配列番号 309) における第 94 位のフェニルアラニン; 並びに、ヒト化抗 g p NMB 抗体 h G P N 18-2__H2L3 の重鎖可変領域 (配列番号 323) の、CDR グラフティング領域-H2 (配列番号 301) における第 52 位のアスパラギン酸、第 54 位のトリプトファン、第 58 位のアスパラギン酸、及び第 63 位のプロリン; CDR グラフティング領域-H3 (配列番号 303) における第 99 位のアルギニン、第 100 位のトレオニン、第 102 位のチロシン、第 105 位のチロシン、第 107 位のチロシン、及び第 110 位のメチオニンが、結合維持に極めて重要であることが同定された。

[0294]

[表18-1]

表18-1：軽鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN18-2 _H2L3	-	-	4.39E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-L1	24	R	4.73E-09	1.04
	25	S	3.76E-09	1.01
	26	S	3.14E-09	1.03
	27	Q	4.00E-09	1.04
	28	T	2.91E-09	1.05
	29	I	6.04E-09	0.75
	30	I	4.10E-09	1.00
	31	L	2.07E-08	0.41
	32	S	8.67E-09	0.92
	33	N	3.66E-09	0.82
	34	G	3.94E-09	1.00
	35	N	3.08E-09	1.11
	36	T	4.74E-09	1.06
	37	Y	2.71E-08	0.37
	38	L	4.15E-09	1.06
	39	E	8.48E-08	0.10

[表18-2]

表18-2: 軽鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN18-2 _H2L3	-	-	4.39E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-L2	55	K	4.83E-08	0.31
	56	V	2.99E-09	1.07
	57	S	3.14E-09	1.05
	58	N	2.86E-09	1.04
	59	R	2.36E-09	1.11
	60	F	2.28E-09	1.12
	61	S	3.63E-09	0.94
CDR グラフ ティング 領域-L3	94	F	1.80E-08	0.07
	95	Q	5.49E-09	0.79
	96	G	1.08E-08	0.91
	97	S	3.29E-09	1.04
	98	H	5.69E-09	0.80
	99	V	9.93E-09	0.81
	100	P	4.22E-09	0.84
	101	F	7.66E-09	0.69
	102	T	4.73E-09	0.81

[0295]

[表19-1]

表19-1: 重鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN18-2 _H2L3	--	--	4.39E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-H1	26	G	3.92E-09	0.84
	27	F	5.47E-09	0.69
	28	S	3.22E-09	0.88
	29	L	4.41E-09	0.82
	30	S	6.60E-09	0.97
	31	T	3.12E-09	0.97
	32	S	4.31E-09	0.78
	33	V	8.88E-09	0.55
	34	M	3.58E-09	0.91
	35	G	5.16E-09	0.68
	36	V	3.43E-09	0.92
	37	G	3.32E-09	0.87
CDR グラフ ティング 領域-H2	52	D	1.00E-07	0.05
	53	I	6.94E-09	0.60
	54	W	3.80E-08	0.20
	55	W	8.36E-09	0.66
	56	D	8.98E-09	0.63
	57	D	5.61E-09	0.86
	58	D	1.02E-08	0.50
	59	K	4.42E-09	0.78
	60	D	3.13E-09	0.98

[表19-2]

表19-2: 重鎖CDRグラフティング領域の
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
hGPN18-2 H2L3	-	-	4.39E-09	1.00
CDR グラフ ティング 領域-H2 (続き)	61	Y	7.55E-09	0.70
	62	N	4.58E-09	0.97
	63	P	1.20E-08	0.43
	64	S	3.59E-09	1.09
	65	L	5.04E-09	0.94
	66	K	4.96E-09	0.96
	67	S	4.25E-09	1.01
CDR グラフ ティング 領域-H3	99	R	1.06E-08	0.37
	100	T	8.44E-09	0.47
	101	Y	7.68E-09	0.61
	102	Y	4.91E-08	0.07
	103	S	4.04E-09	0.94
	104	N	5.62E-09	0.80
	105	Y	1.56E-08	0.47
	106	E	1.08E-08	0.64
	107	Y	6.09E-08	0.08
	108	Y	4.70E-09	0.91
	109	G	1.05E-08	0.61
	110	M	2.34E-08	0.41
	111	D	1.13E-08	0.62
	112	Y	3.73E-09	1.05

[0296] 〔実施例16〕マウス抗g p NMB抗体：GPN18-5のヒト化デザイン

：

抗g p NMB抗体：GPN18-5のアミノ酸配列を基にして、Kabatのナンバリングを参考にしてCDR領域を同定した。

[0297] ＜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（GPN18-5__VH）（配列番号189）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。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hGPN18-5__VH1とした。ヒト化変異配列hGPN18-5__VH1をマウス重鎖可変配列GPN18-5__VHに近づけた変異配列をそれぞれヒト化変異配列hGPN18-5__VH2、hGPN18-5__VH3とした。hGPN18-5__VH1～VH3のマウスGPN18-5__VHに対するアラインメントを図8に示した。下線部分が同定されたCDR領域である。また、下記の表20にこれらのヒト化変異配列hGPN18-5__VH1～VH3のマウス配列GPN18-5__VHに対する同一性及び相同性を示した。

[0298] [表20]

表20: マウス配列GPN18-5_VH0に対するヒト化変異配列hGPN18-5_VH1～VH3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
hGPN18-5_VH1	82%	96%
hGPN18-5_VH2	83%	96%
hGPN18-5_VH3	85%	96%

[0299] <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（GPN18-5__VL）（配列番号191）と最も近似しているヒト生殖系列（germline）遺伝子はIGKV1-16*01であった。IGKV1-16*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配列をヒト化変異配列hGPN18-5__VL1とした。ヒト化変異配列hGPN18-5__VL1をマウス軽鎖可変配列GPN18-5__VLに近づけた変異配列をそれぞれヒト化変異配列hGPN18-5__VL2、hGPN18-5__VL3とした。hGPN18-5__VL1～VL3のマウスGPN18-5__VLに対するアラインメントを図9に示した。下線部分が同定されたCDR領域である。また、表21にこれらのヒト化変異配列hGPN18-5__VL1～VL3のマウス配列G

PN18-5_VLに対する同一性及び相同性を示した。

[0300] [表21]

表21: マウス配列GPN18-5_VLに対するヒト化変異配列
hGPN18-5_VL1～VL3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
hGPN18-5_VL1	80%	97%
hGPN18-5_VL2	81%	97%
hGPN18-5_VL3	84%	98%

[0301] [実施例17] 表面プラズモン共鳴（SPR）法によるGPN18-5ヒト化抗体バリエーションの選択1：

実施例16でデザインされた抗gpNMB抗体：GPN18-5のヒト化重鎖可変領域配列3種、ヒト化軽鎖可変領域配列3種を組み合わせ、9種のヒト化重鎖可変領域+ヒト化軽鎖可変領域の組み合わせによる抗体バリエーションを作製した。これらのヒト化抗体バリエーションのヒトgpNMBに対する結合性を、表面プラズモン共鳴法（SPR）により評価した。比較対照としてヒト化キメラ抗体hGPN18-5_VH0+VL0を使用した。具体的に、SPR測定装置としてはBiacore 8Kを使用した。抗体バリエーションはリガンドとしてプロテインAセンサーチップ上に捕捉し、ヒトgpNMB（Human Osteoactivin、His-tag、AcroBioSystems）を検体（Analyte）としてセンサーチップ表面上を流れるようにした。抗体濃度は800nMとした。解離速度（kd）および結合定数（ka）の速度定数は、評価ソフトウェアを使用して取得した。平衡解離定数（KD）は、kaに対するkdの比から計算した。結果を以下の表22に示した。これらの結果から、3つのヒト化抗体バリエーションGPN18-5-VH1+VL3、GPN18-5-VH2+VL3、及びGPN18-5-VH3+VL3を選択した。

[0302]

[表22]

表22: GPN18-5ヒト化抗体バリエーションのヒトgpNMBに対する結合性のSPR解析結果

抗体バリエーション	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
hGPN18-5_VH0+VL0	8.44E+03	2.00E-03	2.37E-07
hGPN18-5_VH1+VL1	6.64E+03	4.32E-03	6.51E-07
hGPN18-5_VH1+VL2	9.38E+03	3.96E-03	4.23E-07
hGPN18-5_VH1+VL3	7.15E+03	1.53E-03	2.14E-07
hGPN18-5_VH2+VL1	6.87E+03	4.54E-03	6.61E-07
hGPN18-5_VH2+VL2	5.28E+03	4.03E-03	7.63E-07
hGPN18-5_VH2+VL3	7.78E+03	1.48E-03	1.90E-07
hGPN18-5_VH3+VL1	6.81E+03	4.84E-03	7.11E-07
hGPN18-5_VH3+VL2	7.95E+03	4.36E-03	5.48E-07
hGPN18-5_VH3+VL3	5.72E+03	2.01E-03	3.52E-07

[0303] [実施例18] SPRによるGPN18-5ヒト化抗体バリエーションの選択2

:

抗gpNMB抗体のうち3バリエーション: GPN18-5__H1L1、GPN18-5__H3L1及びGPN18-5__H3L3について、ヒトgpNMBおよびマウスgpNMBに対する濃度依存的な結合特性をSPRにより評価し、ヒト・マウス交差反応性を評価した。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CM3 (BR-1005-36、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。アナライトとしては、100nmol/L濃度以下の抗gpNMB抗体クローンを使用した。測定条件は、シングルサイクルカインेटクス法を使用した。測定システムの温度は36℃に設定した。リガンドとして、フローセル(2)の抗Hisモノクローナル抗体に組換えヒトgpNMB-FLAG-Hisを100RU以下となることを目標として捕捉させた。フローセル(4)の

抗Hisモノクローナル抗体に組換えマウスgpNMB-FLAG-Hisを100RU以下となることを目標として反応させた。解析ではフローセル（2）のレスポンス値よりレファレンスであるフローセル（1）のレスポンス値を減算して組換えヒトgpNMB-FLAG-Hisへの抗gpNMB抗体結合によるSPR変化量を求めた。また、フローセル（4）のレスポンス値よりレファレンスであるフローセル（3）のレスポンス値を減算して組換えヒトgpNMB-FLAG-Hisへの抗gpNMB抗体結合によるSPR変化量を求めた。測定は2回行い、各々のクローンの解離速度定数（ k_a 、 $1/Ms$ ）、結合速度定数（ k_d 、 $1/s$ ）及び解離定数（ KD 、 M ）を平均した。結果を表23に示す。

[0304] [表23]

表23: GPN18-5ヒト化抗体バリエントのヒトおよびマウスgpNMBに対する結合親和性のSPR解析結果

クローン	ヒトgpNMB			マウスgpNMB		
	k_a ($1/Ms$)	k_d ($1/s$)	KD (M)	k_a ($1/Ms$)	k_d ($1/s$)	KD (M)
hGPN18-5_H0L0	2.37E+05	7.27E-04	3.08E-09	1.42E+05	7.50E-04	5.31E-09
hGPN18-5_H1L1	3.08E+05	3.07E-03	1.62E-08	7.38E+04	1.43E-03	2.19E-08
hGPN18-5_H3L1	1.42E+05	1.38E-03	1.13E-08	5.29E+04	8.62E-04	1.78E-08
hGPN18-5_H3L3	1.76E+05	1.21E-03	6.98E-09	1.11E+05	7.11E-04	6.39E-09

[0305] [実施例19] 神経障害性疼痛に対する抗gpNMB抗体の疼痛改善作用評価

神経障害性疼痛の病態モデルとしてマウス坐骨神経部分結紮モデル（PSNLモデル）を作製し、各抗gpNMB抗体の疼痛改善作用をvon Freyテストにより評価した。

[0306] ・マウスPSNLモデルの作成

C57BL/6Jマウスを用い、Selzerらの方法（Selzer et al., Pain, 1990, 43[2]:205-218）に準じて神経障害性疼痛モデルを作製した。マウスをイソフルラン吸入麻酔による全身麻酔下、左大腿上部の皮膚及び大腿二頭筋の筋頭付近を切開して坐骨神経を露出させた後、近位側の坐骨神経束の横幅が $1/3 \sim 1/2$ になるように7-0ナイロン糸できつく結紮し、切

開部の筋肉と皮膚を縫合した。偽手術（S h a m）群については神経結紮を行わず、その他の操作は同様に行った。

[0307] ・ v o n F r e yテスト

C h a p l a nらの方法（Chaplan et al., J. Neurosci. Methods, 1994, 53[1]:55-63）に従い、u p - d o w n法により50%後肢逃避閾値（P W T : paw withdrawal threshold）を算出した。具体的には、測定台に乗せたマウスの後肢にv o n F r e yフィラメント（North Coast Medical）を接触させ、逃避行動の有無を観察した。0.16gのフィラメントから開始し、フィラメント刺激で逃避反応が認められたらその一つ下の太さのフィラメントで刺激し、反応が認められない時は一つ上の太さのフィラメントの刺激を行った。刺激に対して陽性から陰性、あるいは陰性から陽性へと変化した前後の2反応を最初の反応とし、その後同様のu p - d o w n刺激を4回（計6回）繰り返し、得られた成績から以下の計算式をもとに50%PWTを求めた。ただし、2.0gのフィラメントまで反応しなかった場合は2.0gを50%PWTとした。

[0308] $50\%PWT(g) = (10^{(Xf + k \times d)}) / 10000$

X f : 最後の刺激で用いたフィラメントのl o g値

k : 反応パターンによって得られた定数

d : 各フィラメント間の刺激の差（g）の平均l o g値

[0309] モデル作製日をDay0として、Day7にv o n F r e yテストを行い、50%PWTを指標に群分けを行った。S h a m群（n=4）、C o n t r o l群（n=5）、G P N 0 6 - 1群（n=5）、G P N 1 8 - 2群（n=5）、G P N 1 8 - 5群（n=5）及びP r e g a b a l i n群（n=5）に割り付けた。Day8、Day15、及びDay22に、S h a m群及びC o n t r o l群にはマウスコントロールI g G 1（30mg/kg）を、G P N 0 6 - 1群にはG P N 0 6 - 1（30mg/kg）を、G P N 1 8 - 2群にはG P N 1 8 - 2（30mg/kg）を、G P N 1 8 - 5群にはG P N 1 8 - 5（30mg/kg）を皮下投与した。P r e g a b a l i n群

にはDay 14、Day 21及びDay 23のvon Freyテストの30分前にPregabalin (20mg/kg、東京化成工業)を皮下投与した。Day 23にvon Freyテストを行い、50%PWTを算出した。

[0310] 結果のグラフを図10に示す。GPN06-1、GPN18-2、又はGPN18-5の投与によって50%PWTは有意に上昇した。したがって、本発明の抗gpNMB抗体GPN06-1、GPN18-2、及びGPN18-5が神経障害性疼痛に対して疼痛改善作用を示すことが確認された。

[0311] [実施例20] 抗gpNMB抗体投与による肥満モデルマウスの脂肪組織中のgpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージ量及び炎症マーカー量の評価

マウスは、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン (Kanagawa, Japan) からC57BL/6マウスを購入した。図11に肥満モデル (DIO: Diet Induced Obesity) マウスの作製方法と抗体の投与タイミングを示す。6週齢から高脂肪食 (HFD, CLEA Japan)を8週間与えて飼育したDIOマウスにGPN18-5及びGPN18-2を静脈注射により投与した。

[0312] 投与1回目から1週間後に解剖を実施し、精巢上体脂肪中のgpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージ量を解析した。摘出した精巢上体脂肪より、Adipose Tissue Dissociation Kit (Miltenyi Biotec) を用いて間質血管細胞群 (SVF) を単離した。このSVFについて、Cellular Senescence Detection Kit - SPiDER-βGal (同仁化学研究所) を用いてSA-β-Gal染色 (一般的に老化細胞を検出する目的で使用されている染色) し、Fcブロッキング後CD11b抗体及びGPN15-3抗体を用いて染色した。染色したSVFについて、FACS Canto II (BD Biosciences) を用いてgpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージを検出した。用いた抗体を以下の表24に示す。

[0313]

[表24]

略称	製品名又は製品情報	製造元
Fcブロッキング	TruStain FcX™ (Anti-mouse CD16/32) Antibody	BioLegend
CD11b抗体	Pacific Blue™ anti-mouse/human CD11b Antibody	BioLegend
GPN15-3抗体	GPN15-3にAllophycocyanin Labeling Kit (同仁化学研究所) を用いてAPCラベルしたものをゲルろ過精製した抗体	—

- [0314] 結果を図12に示す。その結果、HFD負荷により精巣上体脂肪のSVF中のgpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージの割合が増加することが確認された。そして、本発明の抗gpNMB抗体であるGPN18-5あるいはGPN18-2投与によりgpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージの割合が減少した。
- [0315] また、投与5回目から1週間後に解剖を実施し、精巣上体脂肪の遺伝子発現解析を実施した。RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (QIAGEN) を用いて、マウスより摘出した精巣上体脂肪から全RNAを精製した。精製した全RNAに対し、SuperScript VIL0 MasterMix (Thermo Fisher Scientific Inc.) を使用して逆転写しcDNAを調製した。このcDNAに対してFast SYBR™ Green Master Mix (Thermo Fisher Scientific Inc.) 及びStepOnePlus (Applied Biosystems) を使用してリアルタイムPCRによる遺伝子発現解析を行った。TNF-αの遺伝子発現レベルは内部標準に18SのrRNAの発現量を使用して、相対的な発現量を算出して比較した。
- [0316] 結果を図13に示す。その結果、NCに比較してHFD負荷条件では精巣上体脂肪におけるTNF-α遺伝子発現が明確に上昇していた。そして、本発明の抗gpNMB抗体であるGPN18-5又はGPN18-2投与条件ではTNF-α遺伝子の発現低下が見られた。これらの結果から、本発明の抗gpNMB抗体投与により、gpNMB陽性SA-β-Gal陽性マクロファージが除去され、炎症マーカーが減少したことが示唆された。
- [0317] なお、試験データの統計解析は、GraphPad Prism (Version 8.4.3) を用いて行った。対照群と病態群との差異 (Lean+Vehicle vs DI0+Vehicle) を両側スチューデントT検定を用いて検定した。病態群間の差異 (DI0+Vehicle vs

DI0+18-5 vs DI0+18-2) は、1 元配置分散分析 (one-way ANOVA) 後、Dunnett 多重比較検定を用いて検定した。図中「*」は、 $P < 0.05$ を示す。

産業上の利用可能性

[0318] 本発明によれば、疾患関与細胞を除去する新たな手段として、抗 gpNM B 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を含む医薬等が提供される。よって本発明は、医薬分野、特に疾患関与細胞が知られている各種疾患の治療・予防の分野で極めて有用である。

配列表フリーテキスト

[0319] SEQ ID NO: 1

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYAFSNHL

SEQ ID NO: 2

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACGCCTTCAGCAACCACCTG

SEQ ID NO: 3

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

INPGSGGT

SEQ ID NO: 4

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCAACCCTGGCAGCGGCGGCACC

SEQ ID NO: 5

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARGANWDVGFAY

SEQ ID NO: 6

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTAGAGGCGCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTAT

SEQ ID NO: 7

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QDIVKN

SEQ ID NO: 8

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAGACATCGTGAAGAAC

SEQ ID NO: 9

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

YAT

SEQ ID NO: 10

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TACGCCACC

SEQ ID NO: 11

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

LQFHEFPRT

SEQ ID NO: 12

Sequence Name: Antibody GPN05-1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CTGCAGTTCCACGAGTTCCTAGAACC

SEQ ID NO: 13

Sequence Name: Antibody GPN05-1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGYAFSNHLIEWVKQRPQGLEWIGVINPGSGGTNYIEKFKGKAT

LTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARGANWDVGFAYWGQGLTVTVSA

SEQ ID NO: 14

Sequence Name: Antibody GPN05-1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAGTGCGCTGCAGCAATCTGGCGCCGAGCTGGTGAGACCTGGCACAAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG

GCTAGCGGCTACGCCTTCAGCAACCACCTGATCGAGTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG

TGGATCGGCGTGATCAACCCTGGCAGCGGCGGCACCACTACATCGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACC

CTGACCGCCGACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGACGACAGCGCC

GTGTACTTCTGCGCTAGAGGCGCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG

ACCGTGAGCGCC

SEQ ID NO: 15

Sequence Name: Antibody GPN05-1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

EQMTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKLNWYQQKPKPPSFLIYYATELAEGVPSRFSGSGSGS
DFSLTISNLESEDFADYYCLQFHEFPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 16

Sequence Name: Antibody GPN05-1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GAGATTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCATGAGCGCTAGCCTGGGCGACAGAATCACCATCACCTGC
CAAGCCACCCAAGACATCGTGAAGAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGCCTCCTAGCTTC
CTGATCTACTACGCCACCGAGCTGGCCGAGGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGC
GACTTCAGCCTGACCATCAGCAACCTGGAGAGCGAGGACTTCGCCGACTACTACTGCCTGCAGTTCAC
GAGTTCCCTAGAACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 17

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFTDNW

SEQ ID NO: 18

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACCTTCACCGACAACTGG

SEQ ID NO: 19

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IDPSDSFT

SEQ ID NO: 20

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCGACCCTAGCGACAGCTTCACC

SEQ ID NO: 21

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

TRSGYYGSPKLGGDY

SEQ ID NO: 22

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGCGGCGACTAC

SEQ ID NO: 23

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SSISY

SEQ ID NO: 24

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AGCAGCATCAGCTAC

SEQ ID NO: 25

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

STS

SEQ ID NO: 26

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AGCACAAGC

SEQ ID NO: 27

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

HQWNSYPCT

SEQ ID NO: 28

Sequence Name: Antibody GPN06-1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CATCAGTGGAACAGCTACCCTTGCACC

SEQ ID NO: 29

Sequence Name: Antibody GPN06-1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQPGAIEIVRPGASVKLSCKASGYTFITDNWGMVVKQRPGGLEWIGAIIDPSDSFTNYNQNFKGKAT

LTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRSGYYGSPKLGSDYWGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO: 30

Sequence Name: Antibody GPN06-1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACAACCTGGATGGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG
TGGATCGGCGCCATCGACCCTAGCGACAGCTTCACCAACTACAATCAGAACTTCAAGGGCAAGGCGACG
TTAACCGTCGACACAAGCAGCAGCACC GCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTTCTGCACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACACTGACGGTTAGCTCC

SEQ ID NO: 31

Sequence Name: Antibody GPN06-1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTCSASSSISYMHYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 32

Sequence Name: Antibody GPN06-1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAACAGC
TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 33

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFTDYW

SEQ ID NO: 34

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACCTTCACCGACTACTGG

SEQ ID NO: 35

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IDPSDSYT

SEQ ID NO: 36

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCGACCCTAGCGACAGCTACACC

SEQ ID NO: 37

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARSGYYGSPKLGGDY

SEQ ID NO: 38

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTAC

SEQ ID NO: 39

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SSISY

SEQ ID NO: 40

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AGCAGCATCAGCTAC

SEQ ID NO: 41

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

STS

SEQ ID NO: 42

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AGCACAAGC

SEQ ID NO: 43

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

HQWNSYPCT

SEQ ID NO: 44

Sequence Name: Antibody GPN07-1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CATCAGTGGAACAGCTACCCTTGCACC

SEQ ID NO: 45

Sequence Name: Antibody GPN07-1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQPGAIEIVRPGASVKLSCKASGYTFTDYWMNVKQRPQGQLEWIGAIDPSDSYTNYNQEFNGKAT
LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGYYGSPKLGGDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 46

Sequence Name: Antibody GPN07-1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTGGATGAAGTGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAG
TGGATCGGCGCCATCGACCCTAGCGACAGCTACACCAACTACAACCAAGAGTTCAACGGCAAGGCGACG
TTAACCGTCGACACAAGCAGCAGCACCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTTCTGCGCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACACTGACGGTTAGCTCC

SEQ ID NO: 47

Sequence Name: Antibody GPN07-1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QIVLTQSPAISASLGEIITLCSASSSISYMHYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 48

Sequence Name: Antibody GPN07-1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAACAGC

TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 49

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFTDCY

SEQ ID NO: 50

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGGTACACCTTTACCGACTGCTAC

SEQ ID NO: 51

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

INPNSGYT

SEQ ID NO: 52

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCAACCCCAACAGTGGCTACACG

SEQ ID NO: 53

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

TRGDYYTSNLYDWFAY

SEQ ID NO: 54

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGGTTTGCATAC

SEQ ID NO: 55

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QTVGTV

SEQ ID NO: 56

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGACCGTAGGGACTGTG

SEQ ID NO: 57

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

WAT

SEQ ID NO: 58

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TGGGCAACG

SEQ ID NO: 59

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

LQYGSVPPT

SEQ ID NO: 60

Sequence Name: Antibody GPN11-10 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CTGCAGTATGGCAGCGTTCCACCCACC

SEQ ID NO: 61

Sequence Name: Antibody GPN11-10 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVNLLQSGAALVKPGASVRLSCKTSGYTFITDCYIHWVRQSHGKSLEWIGFINPNSGYTFYNEKFKSKAT

LTVAKSTNTAYMELSRLTSEDSATYFCTRGDYITSNLYDWFAYWQQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 62

Sequence Name: Antibody GPN11-10 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCAATCTGCTGCAGTCCGGAGCTGCATTGGTCAAACCCGGAGCCAGCGTACGGCTTTCCTGTAAG

ACATCTGGGTACACCTTTACCGACTGCTACATTCCTGGGTAAGGCAGTCACATGGGAAGAGCCTTGAG

TGGATTGGCTTCATCAACCCCAACAGTGGCTACACGTTCTACAACGAGAAGTTCAAGTCCAAAGCTACA

CTGACAGTGGCCAAAAGCACCAACACTGCCTATATGGAGCTGTCACGCTTGACATCCGAAGATAGTGCC

ACATATTTCTGCACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGGTTTGCACTACTGGGGTCAA

GGCACCTGGTTACCGTGTCTCT

SEQ ID NO: 63

Sequence Name: Antibody GPN11-10 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DTVMTQSPASMSTSVGERVTVNCKASQTVGTVVAWFQQKPGQSPKRLIYWATNRHTGVPDRFTGSGFGR

DFSLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSVPPTFGGGTKLELK

SEQ ID NO: 64

Sequence Name: Antibody GPN11-10 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACACAGTCATGACCCAATCACCAGCATCCATGAGCACTTCAGTTGGCGAGAGAGTGACCGTGAAGTGT
AAGGCCTCTCAGACCGTAGGGACTGTGGTTGCCTGGTTCCAGCAGAAACCAGGGCAAAGCCCCAAACGG
CTGATATACTGGGCAACGAATCGACACACTGGTGTACCTGACCGCTTTACCGGCAGTGGGTTCGGAAGG
GACTTCTCCCTCACCATTTC AACGTGCGAAGCCGAAGATCTTGCCGTGTACTATTGCCTGCAGTATGGC
AGCGTTCCACCCACCTTTGGAGGAGGCACAAAGTTGGAGCTGAAG

SEQ ID NO: 65

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFTNHN

SEQ ID NO: 66

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACATTTACCAATCACAAT

SEQ ID NO: 67

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

FYTGNGDT

SEQ ID NO: 68

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTTATACAGGAAATGGTGATACT

SEQ ID NO: 69

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARERYDGYIAMDY

SEQ ID NO: 70

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTAC

SEQ ID NO: 71

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SSVYY

SEQ ID NO: 72

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCGAGTGTGTATTAC

SEQ ID NO: 73

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

LTS

SEQ ID NO: 74

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CTCACATCC

SEQ ID NO: 75

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QQWSSNPQWT

SEQ ID NO: 76

Sequence Name: Antibody GPN15-2 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGCAGTGGAGTAGTAACCCACAGTGGACG

SEQ ID NO: 77

Sequence Name: Antibody GPN15-2 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTNHNMHVVKQTPGQGLEWIGAFYTGNGDTSYNQKFKGKAT

LTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARERYDGYIAMDYWGQGTSTVTVSS

SEQ ID NO: 78

Sequence Name: Antibody GPN15-2 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTACAACGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG

GCTTCTGGCTACACATTTACCAATCACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA

TGGATTGGAGCTTTTTATACAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA

TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCG

GTCTATTACTGTGCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACC

TCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 79

Sequence Name: Antibody GPN15-2 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QIVLTQSPAFMSVSPGEKVTMTCSASSSVYMFYQQKPRSSPKWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTS
YSVTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPQWTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 80

Sequence Name: Antibody GPN15-2 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCATTGCTGTATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCGAGTGTGTATTACATGTTCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGATCCTCCCCAAACCCTGG
ATTATCTCACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCT
TACTCTGTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGT
AACCACAGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

SEQ ID NO: 81

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GFSLTTSGMG

SEQ ID NO: 82

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGT

SEQ ID NO: 83

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

MWWDDDK

SEQ ID NO: 84

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGTGGTGGGATGACGATAAG

SEQ ID NO: 85

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARRVYSSWFAY

SEQ ID NO: 86

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTAC

SEQ ID NO: 87

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QNVGAN

SEQ ID NO: 88

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGAAATGTGGGTGCTAAT

SEQ ID NO: 89

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SAS

SEQ ID NO: 90

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCGGCATCC

SEQ ID NO: 91

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QQYNNYPLT

SEQ ID NO: 92

Sequence Name: Antibody GPN15-3 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGCAATATAACAACCTATCCTCTCAG

SEQ ID NO: 93

Sequence Name: Antibody GPN15-3 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLTTSGMGVGWIRQPSGKGLEWLADMWWDDDKNYNPSLKSRL

TISKDNSKKQVFLKIASVDTADTATYYCARRVYSSWFAYWGQGLVTVSA

SEQ ID NO: 94

Sequence Name: Antibody GPN15-3 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCTGCAGCCTTCAGGAAAGGGT
CTAGAGTGGCTGGCAGACATGTGGTGGGATGACGATAAGAATTATAATCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC
ACAATCTCCAAGGATAACTCCAAAAAGCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC
ACTGTCTCTGCA

SEQ ID NO: 95

Sequence Name: Antibody GPN15-3 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DGDIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTKASQNVGANVAWYQQKPGQSPKTLIYSASYRYGGVPDRFTGSGS
GTDFTFTITNVQSEDLAEYFCQQYNNYPLTFGAGTKLDLK

SEQ ID NO: 96

Sequence Name: Antibody GPN15-3 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GATGGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTC
ACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTGCTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCT
AAAACACTGATTTATTCGGCATCCTACCGGTACGGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTTTACCATCACTAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAA
TATAACAACATATCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGTTGGACCTGAAA

SEQ ID NO: 97

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTLSSYW

SEQ ID NO: 98

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACTTTAAGTAGTTATTGG

SEQ ID NO: 99

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

INPSNNYT

SEQ ID NO: 100

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTAATCCTAGCAATAATTATACT

SEQ ID NO: 101

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ATWGY

SEQ ID NO: 102

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCAACATGGGGCTAC

SEQ ID NO: 103

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QDVSTA

SEQ ID NO: 104

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGATGTGAGTACTGCT

SEQ ID NO: 105

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SAS

SEQ ID NO: 106

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCGGCATCT

SEQ ID NO: 107

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QHHYTTTWT

SEQ ID NO: 108

Sequence Name: Antibody GPN18-4 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGCACCATTATACTACTACGTGGACG

SEQ ID NO: 109

Sequence Name: Antibody GPN18-4 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQSGAELTKPGTSVKMSCKASGYTLSSYWMNWIKQRPQGQLEWIGTINPSNNYTAYNLKFKDKAM
LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCATWGYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 110

Sequence Name: Antibody GPN18-4 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGACAAAACCTGGGACCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCCTCTGGCTACACTTTAAGTAGTTATTGGATGAACTGGATAAACAGAGGCCTGGACAAGGTCTGGAA
TGGATTGGACTATTAATCCTAGCAATAATTATACTGCATACAATCTGAAGTTTAAGGACAAGGCCATG
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
GTCTATTACTGTGCAACATGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 111

Sequence Name: Antibody GPN18-4 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWHQKPGQPPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQTEDLAIYYCQHYYTTTWTFGGKLEIR

SEQ ID NO: 112

Sequence Name: Antibody GPN18-4 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGGCATCAACAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTA
CTGATTTACTCGGCATCTTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACG
GATTTCACTTTACCATCAGCAGTGTGCAGACTGAAGACCTGGCAATTTATTACTGTCAGCACCATTAT
ACTACTACGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAGA

SEQ ID NO: 113

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GFSLSTSVMG

SEQ ID NO: 114

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTTCTCTGTCCACATCTGTGATGGGC

SEQ ID NO: 115

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IWWDDDK

SEQ ID NO: 116

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCTGGTGGGACGACGATAAG

SEQ ID NO: 117

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARAYYSNYEYYGMDY

SEQ ID NO: 118

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CCCCGCGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTAC

SEQ ID NO: 119

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QSIVHSNGNTY

SEQ ID NO: 120

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTAT

SEQ ID NO: 121

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

KVS

SEQ ID NO: 122

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AAGGTTTCC

SEQ ID NO: 123

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

FQGSHVPFT

SEQ ID NO: 124

Sequence Name: Antibody GPN18-1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTACG

SEQ ID NO: 125

Sequence Name: Antibody GPN18-1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNYEYYGMDYWGQGTSTVTVSS

SEQ ID NO: 126

Sequence Name: Antibody GPN18-1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCACACTGAAAGAGTCTGGTCCCGGCATCCTGCAGCCTTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTAGC
TTCTCCGGCTTCTCTCTGTCCACATCTGTGATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTTCTGGCAAGGGC
CTGGAGTGGCTGGCTGACATCTGGTGGGACGACGATAAGGATTACAACCCTTCCCTGAAGTCTCGGCTG
ACCATCAGCAAGGATACATCCAAGAATCAGGTGTTCTGAAGATCGCTTCTGTGGACACCGCCGACACC
GCCACATATTACTGTGCCCGCGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTACTGGGGCCAG
GGCACATCTGTGACAGTGTCTTCC

SEQ ID NO: 127

Sequence Name: Antibody GPN18-1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGVYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 128

Sequence Name: Antibody GPN18-1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAGGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGC
AGTGGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

SEQ ID NO: 129

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GFSLSTVMG

SEQ ID NO: 130

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTT

SEQ ID NO: 131

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IWWDDDK

SEQ ID NO: 132

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTTGGTGGGATGACGATAAG

SEQ ID NO: 133

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARTYYSNYEYGYMDY

SEQ ID NO: 134

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTCGAACCTACTATAGTAACTACGAATACTATGGTATGGACTAC

SEQ ID NO: 135

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QTIILSNGNTY

SEQ ID NO: 136

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGACCATTATACTTAGTAATGGAAACACCTAT

SEQ ID NO: 137

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

KVS

SEQ ID NO: 138

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AAAGTTTCC

SEQ ID NO: 139

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

FQGSHVPFT

SEQ ID NO: 140

Sequence Name: Antibody GPN18-2 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTCACG

SEQ ID NO: 141

Sequence Name: Antibody GPN18-2 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL

TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARTYYSNYEYYGMDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 142

Sequence Name: Antibody GPN18-2 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCT

TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTGCTCAGCCTTCAGGAAAGGGT

CTAGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC

ACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT

GCCACTTACTACTGTGCTCGAACCTACTATAGTAACGAACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA

GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 143

Sequence Name: Antibody GPN18-2 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIILSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGVIYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 144

Sequence Name: Antibody GPN18-2 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTATACTTAGTAATGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGC
AGTGGATCGGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGTTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTAGAAATAAAA

SEQ ID NO: 145

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFDY

SEQ ID NO: 146

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGATACACATTCACTGACTACTAC

SEQ ID NO: 147

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

INPINGDI

SEQ ID NO: 148

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTAATCCGATCAATGGTGATATT

SEQ ID NO: 149

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

AREAFFGYKGNFYDY

SEQ ID NO: 150

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAAGTACTTTGACTAC

SEQ ID NO: 151

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ESVDNYGISF

SEQ ID NO: 152

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GAAAGTGTGATAATTATGGCATTAGTTTT

SEQ ID NO: 153

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

AAS

SEQ ID NO: 154

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTGCATCC

SEQ ID NO: 155

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QQTKEVPYT

SEQ ID NO: 156

Sequence Name: Antibody GPN18-6 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGCAAACCTAAGGAGGTTCCGTACACG

SEQ ID NO: 157

Sequence Name: Antibody GPN18-6 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

EVQLQQSGPELVMPGSSVKISCKASGYTFTDYMNWVRQSHGKSLEWIGDINPINGDITYNQKFKGKAT

LTVDKSSSTDYME LRGLTSEDSAVYYCAREAFFGYKGN YFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 158

Sequence Name: Antibody GPN18-6 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGGCCTGAGCTGGTGATGCCTGGGTCTTCAGTGAAGATATCATGTAAG
GCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAGGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAG
TGGATTGGAGATATTAATCCGATCAATGGTGATATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA
TTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGACTACATGGAGCTCCGCGGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
GTCTATTACTGTGCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 159

Sequence Name: Antibody GPN18-6 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMSWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPAKFSGS
GSGTDFSLNIHPMEEDDPAMYFCQQTKEVPYTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 160

Sequence Name: Antibody GPN18-6 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAGCTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAG
CCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAAGTTTAGTGGCAGT
GGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATCCTGCAATGTATTTCTGT
CAGCAAATAAGGAGGTTCCGTACACGTTGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

SEQ ID NO: 161

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GFSLSTVMG

SEQ ID NO: 162

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGT

SEQ ID NO: 163

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IWWDDDK

SEQ ID NO: 164

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTGGTGGGATGACGATAAG

SEQ ID NO: 165

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARAYYSNFEYYGMDY

SEQ ID NO: 166

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTCGAGCCTACTATAGTAACTTCGAATACTATGGTATGGACTAC

SEQ ID NO: 167

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QTIVHSNGNTY

SEQ ID NO: 168

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGACCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTAT

SEQ ID NO: 169

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

KVS

SEQ ID NO: 170

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AAAGTTTCC

SEQ ID NO: 171

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

FQGSHVPFT

SEQ ID NO: 172

Sequence Name: Antibody GPN18-7 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTACG

SEQ ID NO: 173

Sequence Name: Antibody GPN18-7 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVTLKESGPILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNFEYYGMDYWQQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 174

Sequence Name: Antibody GPN18-7 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTGTCAGCCTTCAGGAAAGGT
CTTGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCTCTGAAGAGCCGGCTC
ACAACTCTCCAAGGATACCTCCAAAACCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAGCCTACTATAGTAACCTCGAATACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA
GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 175

Sequence Name: Antibody GPN18-7 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 176

Sequence Name: Antibody GPN18-7 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GATGTTTTGATGACCCAAATCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTGTACATAGTAATGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCGGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

SEQ ID NO: 177

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 178

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAAC

SEQ ID NO: 179

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

INPSNDYT

SEQ ID NO: 180

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTAATCCTAGCAATGATTATACT

SEQ ID NO: 181

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GRSYSPDY

SEQ ID NO: 182

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGAAGGAGTTACTCCCCTGACTAC

SEQ ID NO: 183

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QNVDNH

SEQ ID NO: 184

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGAATGTGGATAATCAT

SEQ ID NO: 185

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

SAS

SEQ ID NO: 186

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCGGCATCC

SEQ ID NO: 187

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 188

Sequence Name: Antibody GPN18-5 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGCAATATAAAAGCTATCCATTCACG

SEQ ID NO: 189

Sequence Name: Antibody GPN18-5 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLQQSGAELAKPGTSVKMSCKASGYTFTTYWMNVKQRPQDLEWIGAINPSNDYTEYNQKFKDKAI
LTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCGRSPDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 190

Sequence Name: Antibody GPN18-5 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGGCAAAACCTGGGACCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGATCTGGAA
TGGATTGGGGCTATTAATCCTAGCAATGATTATACTGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCATA
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAACACAGCCTACATGCAACTGAGTAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
GTCTATTACTGTGGAAGGAGTTACTCCCCTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCATCA

SEQ ID NO: 191

Sequence Name: Antibody GPN18-5 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVNHNVAWHQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDPDRFTGSGSGT
DFTLTIRDVQSEDLADYFCQQYKSYPTFTGSGTELEIK

SEQ ID NO: 192

Sequence Name: Antibody GPN18-5 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAATGTGGATAATCATGTAGCCTGGCATCAACAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAGGCA
CTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTACCATCCGCGATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAGCAATATAAA
AGCTATCCATTACGTTTCGGCTCGGGACAGAGTTGGAATAAAA

SEQ ID NO: 193

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GFNIKDY

SEQ ID NO: 194

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTTCAACATTAAAGACTACTAT

SEQ ID NO: 195

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IDPENGDT

SEQ ID NO: 196

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTGATCCTGAGAATGGTGATACT

SEQ ID NO: 197

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

NGVYYGSRGFFDY

SEQ ID NO: 198

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGGTTCTTTGACTAC

SEQ ID NO: 199

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QSLDSDGKTY

SEQ ID NO: 200

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATAT

SEQ ID NO: 201

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

LVS

SEQ ID NO: 202

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CTGGTGTCT

SEQ ID NO: 203

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

CQITHFPFT

SEQ ID NO: 204

Sequence Name: Antibody 1-5E CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TGCCAAATTACACATTTTCATTCACG

SEQ ID NO: 205

Sequence Name: Antibody 1-5E VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIKDYMHVVKQRPDQGLEWIGWIDPENGDEYAPKFQ GKAT

MTADTSPNTAYLQLSSLTSED TAVYYCNGVYYGSRGFFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 206

Sequence Name: Antibody 1-5E VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAGGTCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA

GCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGATCAGGGCCTGGAG

TGGATTGGATGGATTGATCCTGAGAATGGTGATACTGAATACGCCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACT

ATGACTGCAGACACATCCCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCC

GTCTATTACTGTAATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGGTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT

CTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 207

Sequence Name: Antibody 1-5E VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCCQITHFPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 208

Sequence Name: Antibody 1-5E VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC
AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGC
CAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCAGGGACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTAT
TGCTGCCAAATTACACATTTTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

SEQ ID NO: 209

Sequence Name: h_gpNMB FL (NP_001005340)

Sequence Type: AA

Organism Name: Homo sapiens

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVTDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANSALISVGCLAIFVTVISLLVYKKHKEYNPIENSPGNVVRKGLSVFLNRAKAVF
FPGNQEKDPLLKNQEFKGS

SEQ ID NO: 210

Sequence Name: h_gpNMB FL (NM_001005340)

Sequence Type: DNA

Organism Name: Homo sapiens

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGA CTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCCTCAACTC
ATGGAAGTGA CTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTTCCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACAGCGCCCTGATCTCCGTTGGCTGC
TTGGCCATATTTGTCAGTGTGATCTCCCTCTTGGTGTACAAAAACACAAGGAATACAACCAATAGAA
AATAGTCCTGGGAATGTGGTCAGAAGCAAAGGCCTGAGTGTCTTTCTCAACCGTGCAAAGCCGTGTTT
TTCCCGGGAACCAAGGATCCGCTACTCAAAACCAAGAATTTAAAGGAGTTTCT

SEQ ID NO: 211

Sequence Name: m_gpNMB FL (NP_444340)

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPNHMREHNQLRGWSSDENWEHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVVNLVFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNTLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPTPQPANSLM
DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVNGVLISIGCLAVLVTMTILLYKKHKAYKPIGNCPRNTVKGKGLSVLLSHA
KAPFFRGDQEKDPLLQDKPRTL

SEQ ID NO: 212

Sequence Name: m_gpNMB FL (NM_053110)

Sequence Type: DNA

Organism Name: Mus musculus

ATGGAAGTCTCTGCGGGGTCCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGTATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCAATCACATGAGAGAGCACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTTGTGGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACCTCTGACCTGCATGTCTACAACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAAGTGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGACTGTCTTTTGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCTGTGACCATGTCCCAGAAGAATGACAGGAAGTTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCTCATTTCATGATCCCAGCCACTTCCTCAACGAC

TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAAAGTCCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCCTCTGAGAGCAGTGAATGGTGTCTGATC
TCCATTGGCTGCCTGGCTGTGCTTGTACCATGTTACCATCTTGCTGTACAAAAACACAAGGGGTAC
AAGCCAATAGGAAAGTGGCCAGGAACACGGTCAAGGGCAAAGGCCTGAGTGTCTCTCAGCCACGCG
AAAGCCCCGTTCTTCCGAGGAGACCAGGAGAAGGATCCATTGCTCCAGGACAAGCCAAGGACACTC

SEQ ID NO: 213

Sequence Name: r_gpNMB FL (NP_579832)

Sequence Type: AA

Organism Name: Rattus norvegicus

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNLVFPKQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
ADDEDWEDSTSQQQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDPHFHLY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNFLTQAVPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT
LSTPSPSLMPTGHKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIQVADVPIPTPQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALTS
LISIPGKDLGSPLRTVNGVLISIGCLAMFVTMTILLYKKHKTYKPIGNCTRNVVKGKGLSVFLSHAKA
PFSRGDREKDPLLQDKPWML

SEQ ID NO: 214

Sequence Name: r_gpNMB FL (NM_133298)

Sequence Type: DNA

Organism Name: *Rattus norvegicus*

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGTATTTCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCCAAG
CGTTCCGTGATGTGCTGGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTGATTACCGGCCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAACTGCAGAAGTGATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAGCACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
TTCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTTCGTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAAAAGCTGGGTGGTGTTCAGCACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTGGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACCTCGTCTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCTCATTACGATCCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTCACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCCACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAACCTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCCACACCGCAGCCTGACAACCTACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAAGCGCC
CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAATGGTGTCTGATCTCCATT
GGCTGCCTGGCCATGTTTGTACCATGGTTACCATCTTGCTGTACAAAAACACAAGACGTACAAGCCA
ATAGGAAACTGCACCAGGAACGTGGTCAAGGGCAAAGGCCTGAGTGTTTTTCTCAGCCATGCAAAGCC
CCGTTCTCCCGAGGAGACCGGGAGAAGGATCCACTGCTCCAGGACAAGCCATGGATGCTC

SEQ ID NO: 215

Sequence Name: h_gpNMB ECD

Sequence Type: AA

Organism Name: Homo sapiens

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLT LGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMAN

SEQ ID NO: 216

Sequence Name: h_gpNMB ECD

Sequence Type: DNA

Organism Name: Homo sapiens

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG

AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAAC

SEQ ID NO: 217

Sequence Name: m_gpNMB ECD

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMREHNQLRGWSSDENWDEHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVVNLVFPQCQKEDANGNIVYEKNCNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRCSARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHTLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPTPQPANSLM
DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVN

SEQ ID NO: 218

Sequence Name: m_gpNMB ECD

Sequence Type: DNA

Organism Name: Mus musculus

ATGGAAAGTCTCTGCGGGGTCCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCGATCACATGAGAGAGCACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGACGGCAGGTGG

AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCCTGACCAGTGA CTACCGGCTCTGGTGGGTTCC
AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACA ACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGA CTGGGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAACTGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGA CTGTCTTTGGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGAA TGACAGGAAC TTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCCTCATT CATGATCCCAGCCACTTCCTCAACGAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACC GTGCAA ACTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAA ACTGCCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCCAGAACCGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCCTCTGAGAGCAGTGAAT

SEQ ID NO: 219

Sequence Name: r_gpNMB ECD

Sequence Type: AA

Organism Name: Rattus norvegicus

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRNNQLRGWSSDENEDQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVVNLVFPRCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
ADDEDWEDNTSQGQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGC SARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDP SHFLNY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNTLNHTYVLNGTFNFLT VQTAVPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT

LSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
LISIPGKDLGSPLRTVN

SEQ ID NO: 220

Sequence Name: r_gpNMB ECD

Sequence Type: DNA

Organism Name: Rattus norvegicus

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCCAAG
CGGTTCCGTGATGTGCTGGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTGATTCACCGGCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAAGTGCAGAAGTGATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTCGTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAAAAGCTGGGTCAGTGTTGAGCAGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTGGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAAGTCTGTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCTCATTACAGTCCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTCACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAAGTCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCCACACTGCAGCCTGACAACTCACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC

CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAAT

SEQ ID NO: 221

Sequence Name: h_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENG TGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPES SLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNL TLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 222

Sequence Name: h_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAAC TGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT C
CAGAAATTGGGACGATGTTCA GTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA

ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 223

Sequence Name: m_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRHNQLRGWSSDENEDHLYPVWRRGDGRW
KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRC SARVSINTVNLTAGPQV
MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPSTPPSPPPSPL
PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPTPQPANSLM
DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVNEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 224

Sequence Name: m_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGTATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCGATCACATGAGAGAGCACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGTCCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGGTTCC
AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACAACTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAACTGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGACTGTCTTTGGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCTGTGACCATGTCCAGAAGAATGACAGGAAGTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCATCGTCTTCGATGTCTCATTGATCCCAGCCACTTCCTCAACGAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGAAGTGGGTTTGGGACAACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAAAGTGGCAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCTCTGAGAGCAGTGAATGAATTCGATTAT
AAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 225

Sequence Name: r_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW

KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNLVFPRCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
ADDEDWEDNTSQGQHLRFPDGKPFPRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLQCSARVSINTVNLTVGPQV
MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDPHFNLNY
SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNFLTQTAVPGPCSPSTPSPSSSTSPSPASSPSPT
LSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
LISIPGKDLGSPLRTVNEFDYKDDDDKLEHHHHH

SEQ ID NO: 226

Sequence Name: r_gpNMB ECD-FH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCCTGGTATTTCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCCAAG
CGGTTCCGTGATGTGCTGGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGAGGGCAGATGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTGATTACCGGCCCTTGGTGGGTTCC
AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTTCCTCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
TATGAGAGGAAGTGCAGAAGTGATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACTGGACCACAGGG
GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTTCGTCTACGTCTTCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAAAAGCTGGGTCAGTGTTACGACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTTGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACCTCGTCTGATGAA
ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCCTCATTACGATCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCCCTACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAACCTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA

GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCCAATCCCCACACTGCAGCCTGACAACTCACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC
CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAATGAATTCGATTATAAGGAT
GACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 227

Sequence Name: hgpNMBd03_1-251

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 228

Sequence Name: hgpNMBd03_1-251

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGAATCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTGAAAGATGTGTAC

GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGAATTC
GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 229

Sequence Name: hgpNMBd04_1-321

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVT DQIPVFVTMFQKNDRNSSDETF LKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGT FSLNLTVKAAAPGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 230

Sequence Name: hgpNMBd04_1-321

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTTCCACCAATCATACTGTG

AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGAGAA
TTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 231

Sequence Name: hgpNMBd05_1-375

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 232

Sequence Name: hgpNMBd05_1-375

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT

TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCAT
CACCAC

SEQ ID NO: 233

Sequence Name: hgpNMBd06_1-418

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVT DQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPES SLIDFVV
TCQGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 234

Sequence Name: hgpNMBd06_1-418

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAAC TGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT

TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 235

Sequence Name: hgpNMBd07_76-498

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAGSGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNC
RNEAGLSADPYVYNWTAWSESDGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGR
CSVRVSVNTANVTLGQLMVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKD
LPIMFDVLIHDP SHFLNYSTINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPP
PPRPSKPTPSLATTLSYDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMT
DVLMPVPWPESLIDFVVTCCGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYC
VNLTLGDDTSLALTSTLISVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 236

Sequence Name: hgpNMBd07_76-498

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCGGA

TCCGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGA CTCACCAGCCCTCGTGGGCTCAAATATAACATTTGCG
GTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTCTATGAGAAGAACTGC
AGAAATGAGGCTGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAAC TGGACAGCATGGTCAGAGGACAGTGAC
GGGGAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCTTTTCTCACCACCCC
GGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTCCAGAAATTGGGACGA
TGTT CAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTCATGGAAGTGACTGTC
TACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTACGTGGTAACAGATCAG
ATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAAACCTTCTCAAAGAT
CTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTATTCTACCATTA ACTAC
AAGTGGAGCTTCGGGGATAACTG GCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTGAATCACACGTATGTG
CTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCTTGTCCGCCACCGCCA
CCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCTTATGATTCAAACACC
CCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAA ACTGCCAGATTAACAGA
TATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAACATCATCCAGATGACA
GACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTGACCTGCCAAGGGAGC
ATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAGAACACAGTCTGCAGC
CCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGGTCTGGGACATACTGT
GTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGAGCACCTGATTTCTGTTCTGACAGA
GACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCAT
CACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 237

Sequence Name: hgpNMBd13_1-412

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDNRNSSDETFLKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY

STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFEF
DYKDDDDKLEHHHHH

SEQ ID NO: 238

Sequence Name: hgpNMBd13_1-412

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGAATTC
GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 239

Sequence Name: hgpNMBd14_1-406

Sequence Type: AA
Organism Name: synthetic construct
MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVT DQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPPEEFDYKDD D
DKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 240
Sequence Name: hgpNMBd14_1-406
Sequence Type: DNA
Organism Name: synthetic construct
ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATAGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTCT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAC TACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT

TATGATTCAAACACCCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAGAATTGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 241

Sequence Name: hgpNMBd15_1-400

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVT LGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMEFDYKDDDDKLEHH
HHHH

SEQ ID NO: 242

Sequence Name: hgpNMBd15_1-400

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC

ATGGAAGTGA CTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTA ACTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAA CAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTAAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCAC
CACCATCACCAC

SEQ ID NO: 243

Sequence Name: hgpNMBd16_1-394

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 244

Sequence Name: hgpNMBd16_1-394

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA

AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 245

Sequence Name: hgpNMBd17_1-388

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGDMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGSQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFLLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVGILEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 246

Sequence Name: hgpNMBd17_1-388

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAAGTACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAATTCGAT
TATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 247

Sequence Name: hgpNMBd18_1-382

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRSPKPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 248

Sequence Name: hgpNMBd18_1-382

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAGAATTCGATTATAAGGATGACGATGAC
AAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 249

Sequence Name: hgpNMBd19_1-234

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW

SESDSGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVTDEFDYKDDDDKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 250

Sequence Name: hgpNMBd19_1-234

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCGTCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

SEQ ID NO: 251

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H0L0 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLQQPGAIEIVRPGASVKLSCKASGYTFDNDWMGVKQRPQGQLEWIGAIIDPSDFTNYNQNFKGKAT
LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRSGYYGSPKLGQDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 252

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H0L0 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCCGAAATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGTCTTGAAG

GCCAGCGGCTACACCTTCACAGACAACTGGATGGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAGGGCCTGGAG
TGGATCGGCGCCATCGATCCCTCCGACAGCTTACCAATTACAATCAGAACTTTAAGGGCAAGGCCACC
CTGACAGTGGATACCTCTTCCAGCACAGCTTACATGCAGCTGTCTAGCCTGACAAGCGAGGATTCTGCC
GTGTATTTTTGTACAAGAAGCGGCTATTACGGCAGCCCTAAGCTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAGGGC
ACCACACTGACAGTGTCTTCC

SEQ ID NO: 253

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H0L0 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTCSASSSISYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTNLASGVPSRFSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 254

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H0L0 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGATTGTGCTGACTCAGTCACCCGCTATCATGTCCGCTTCTCTGGGCGAGGAGATCACACTGACCTGT
TCTGCCTCCAGCTCTATCTCCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGTCTGGCACCTCTCCAAAGCTGCTG
ATCTACTCCACCTCTAACCTGGCTTCTGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCTTC
TATTCCTGACAATCTCCAGCGTGGAGGCTGAGGATGCCGCTGACTACTATTGCCACCAGTGGAAGTCT
TACCCATGCACATTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 255

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

GLSLTSIN

SEQ ID NO: 256

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCCTTCCCTGACGAGCATCAAC

SEQ ID NO: 257

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

IWSDGDT

SEQ ID NO: 258

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATTGGAGTGATGGGGATACT

SEQ ID NO: 259

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

ARGIRD

SEQ ID NO: 260

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCTAGAGGCATAAGGGAC

SEQ ID NO: 261

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QSLKYSDGKTY

SEQ ID NO: 262

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGTCCCTGAAGTATAGCGATGGGAAAACCTAC

SEQ ID NO: 263

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVS

SEQ ID NO: 264

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCAGC

SEQ ID NO: 265

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

CQGSYSPT

SEQ ID NO: 266

Sequence Name: Antibody GPN09-1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TGTCAAGGGTCCTATTACCCCATACC

SEQ ID NO: 267

Sequence Name: Antibody GPN09-1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

QVQLKASGPGLVQPSQTLSTCTVSGLSLTSININWIRQPPGKGLEWMGVIWSDGDTDFNSAVKSRLSI
SRDTSKSQVFLNMNSLQTEDTAMYFCARGIRDWGGQVMVTVSS

SEQ ID NO: 268

Sequence Name: Antibody GPN09-1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTCCAGCTGAAAGCCAGTGGTCCTGGACTGGTTCAGCCAAGCCAGACCCTCTCACTCACATGCACC
GTTTCTGGCCTTTCCTGACGAGCATCAACATCAATTGGATTCGGCAACCACCTGGCAAAGGATTGGAG
TGATGGGCGTGATTTGGAGTGATGGGGATACTGACTTCAACTCCGCTGTGAAGTCCCGACTGTCCATT
TCACGCGATACCAGCAAGTCTCAGGTGTTCTGAACATGAATAGCCTGCAGACTGAGGACACTGCCATG
TACTTCTGTGCTAGAGGCATAAGGGACTGGGGTCAAGGAGTCATGGTTACCGTGTCTCT

SEQ ID NO: 269

Sequence Name: Antibody GPN09-1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: Mus musculus

DIVMTQTPLSLSLVAIGQSASISCKSSQSLKYSQDGYLNWVFQSPGQSPKRLIYQVSKLDSGVPDRFSG
TGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCCQGSYSPHTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 270

Sequence Name: Antibody GPN09-1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACATAGTGATGACCCAGACACCCCTTGAGTCTGAGTGTGCCATTGGCCAAAGTGCCTCTATCTCCTGC
AAGTCAAGTCAGTCCCTGAAGTATAGCGATGGGAAAACCTACCTGAACTGGGTCTTTCAGAGCCCAGGT
CAGTCACCCAAACGGCTGATTTACCAGGTCAGCAAACCTCGACTCTGGAGTACCAGACCGCTTTTCCGGA
ACAGGTAGCGAGACTGACTTCACCCTCAAGATCTCTAGGGTGGAAGCCGAGGATCTTGGCGTGATTAC
TGCTGTCAAGGGTCTATTACCCCATACCTTTGGTTCGGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

SEQ ID NO: 271

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTDNWVG

SEQ ID NO: 272

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACCTTCACCGATAATTGGATGGGC

SEQ ID NO: 273

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

AIDPSDSFTNYNQNFKG

SEQ ID NO: 274

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCCATCGACCCTTCTGACTCCTTTACCAACTACAACCAGAACTTCAAGGGC

SEQ ID NO: 275

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

TRSGYYGSPKLGGDY

SEQ ID NO: 276

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ACCAGATCTGGATACTACGGCTCTCCCAAGCTGGGAGGCGACTAC

SEQ ID NO: 277

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SASSSISYMH

SEQ ID NO: 278

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCCGCCTCCTCCTCAATCTCCTACATGCAC

SEQ ID NO: 279

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

STSNLAS

SEQ ID NO: 280

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCCACCTCCAACCTGGCCTCT

SEQ ID NO: 281

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

HQWNSYPCT

SEQ ID NO: 282

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 graft-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CACCAGTGGAATTCTTACCCCTGCACC

SEQ ID NO: 283

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTDNW

SEQ ID NO: 284

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTACACCTTCACCGATAATTGG

SEQ ID NO: 285

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

IDPSDSFT

SEQ ID NO: 286

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCGACCCTTCTGACTCCTTTACC

SEQ ID NO: 287

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

TRSGYYGSPKLGGDY

SEQ ID NO: 288

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ACCAGATCTGGATACTACGGCTCTCCCAAGCTGGGAGGCGACTAC

SEQ ID NO: 289

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SSISY

SEQ ID NO: 290

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCCTCAATCTCCTAC

SEQ ID NO: 291

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

STS

SEQ ID NO: 292

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TCCACCTCC

SEQ ID NO: 293

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

HQWNSYPCT

SEQ ID NO: 294

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CACCAGTGGAAATTCTTACCCCTGCACC

SEQ ID NO: 295

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDNDWMGVKQRPQGQLEWIGAIDPSDSFTNYNQNFKGRVT
MTVDTISISTAYMELSRSRDSDSAVYFCTRSGYYGSPKLGGDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 296

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCTAGCGTGAAAGTGTCTGCAAG
GCCTCTGGCTACACCTTCACCGATAATTGGATGGGCTGGGTCAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCCTGGAA
TGGATCGGCGCCATCGACCCTTCTGACTCCTTTACCAACTACAACCAGAACTTCAAGGGCCGGGTGACC
ATGACAGTGGATACCTCCATCAGCACCGCTACATGGAAGTGTCCAGACTGAGATCCGACGACAGCGCT
GTGTACTTCTGCACCAGATCTGGATACTACGGCTCTCCCAAGCTGGGAGGCGACTACTGGGGCCAGGGC
ACCCTGGTGACCGTGTCTCTCC

SEQ ID NO: 297

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

EIVLTQSPSSLSASVGDRTITCSASSISYMHYQQKSGTAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTD
FTFTISLQPEDAATYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 298

Sequence Name: Antibody hGPN06-1_H1L1 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GAGATCGTGCTGACCCAATCTCCTTCTTCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGC
TCCGCCTCCTCCTCAATCTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGTCTGGAACAGCTCCTAACTTCTG
ATCTACTCCACCTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCATCTCGCTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGAACCGAC
TTTACATTTACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGACGCCGCTACATACTACTGCCACCAGTGGAATTCT
TACCCCTGCACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAATCAAG

SEQ ID NO: 299

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GFSLSTSVMGVG

SEQ ID NO: 300

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTTCAGCCTGTCTACCTCCGTGATGGGCGTGGGC

SEQ ID NO: 301

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

DIWWDDDKDYNPSLKS

SEQ ID NO: 302

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GACATCTGGTGGGACGACGACAAGGACTACAATCCCTCTCTGAAGTCC

SEQ ID NO: 303

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

ARTYYSNYEYYGMDY

SEQ ID NO: 304

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCCAGAACCTACTACTCCAACCTACGAGTACTACGGCATGGATTAC

SEQ ID NO: 305

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

RSSQTIILSNGNTYLE

SEQ ID NO: 306

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AGATCCTCTCAGACCATCATCCTGTCCAACGGCAACACCTACCTGGAA

SEQ ID NO: 307

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

KVSNRFS

SEQ ID NO: 308

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AAGGTGTCCAATCGGTTCTCT

SEQ ID NO: 309

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

FQGSHVPFT

SEQ ID NO: 310

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 graft-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTCCAAGGCTCTCACGTGCCCTTTACC

SEQ ID NO: 311

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GFSLSTSVMG

SEQ ID NO: 312

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GGCTTCAGCCTGTCTACCTCCGTGATGGGC

SEQ ID NO: 313

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

IWWDDDK

SEQ ID NO: 314

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

ATCTGGTGGGACGACGACAAG

SEQ ID NO: 315

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

ARTYYSNYEYYGMDY

SEQ ID NO: 316

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-H3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GCCAGAACCTACTACTCCAACTACGAGTACTACGGCATGGATTAC

SEQ ID NO: 317

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QTIILSNGNTY

SEQ ID NO: 318

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L1

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAGACCATCATCCTGAGCAACGGCAACACCTAC

SEQ ID NO: 319

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

KVS

SEQ ID NO: 320

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L2

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

AAGGTGTCC

SEQ ID NO: 321

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

FQGSHVPFT

SEQ ID NO: 322

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 CDR-L3

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

TTCCAGGGCTCTCACGTGCCCTTCACC

SEQ ID NO: 323

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLVQSGPGLVQPTQTLTLTCSFSGFSLSTSVMGVGVIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL

TISKDTSKNQVVLMTNMDTVDTATYYCARTYYSNYEYYGMDYWQQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 324

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 VH

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

CAAGTGCAACTAGTGCAAAGTGGTCCAGGTCTGGTGCAGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGTAGC

TTCTCCGGCTTCAGCCTGTCTACCTCCGTGATGGGCGTGGGCTGGATCCGGCAACCTTCTGGCAAGGGC
CTGGAATGGCTGGCCGACATCTGGTGGGACGACGACAAGGACTACAATCCCTCTCTGAAGTCCAGACTG
ACCATCTCCAAAGATACCTCTAAGAACCAGGTCGTGCTGACCATGACCAACATGGATACCGTGGACACC
GCTACATATTACTGCGCCAGAACCTACTACTCCAACCTACGAGTACTACGGCATGGATTACTGGGGCCAG
GGAACACTCGTGACCGTGTCTCT

SEQ ID NO: 325

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIILSNGNTYLEWYQKPGQPPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFLTITSSLQAEDVAVYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIKR

SEQ ID NO: 326

Sequence Name: Antibody hGPN18-2_H2L3 VL

Sequence Type: DNA

Organism Name: synthetic construct

GATATTGTGATGACTCAAAGTCCAGATAGTCTGGCTGTCTCTCTGGGCGAGAGAGCTACAATCAACTGT
AGATCCTCTCAGACCATCATCCTGTCCAACGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCAGCAGAAACCAGGC
CAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAATCGGTTCTCTGGCGTGCCTGATAGATTCTCCGGC
TCTGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTAC
TGCTTCCAAGGCTCTCACGTGCCCTTTACCTTCGGCTCCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGG

SEQ ID NO: 327

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 graft-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 328

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 graft-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

AINPSNDYTEYNQKFKD

SEQ ID NO: 329

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 graft-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SYSPDY

SEQ ID NO: 330

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 331

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

INPSNDYT

SEQ ID NO: 332

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GRSYSPDY

SEQ ID NO: 333

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH1 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMNWRQAPGGGLEWIGAINPSNDYTEYNQKFKDRV

MTADTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCGRSYSPDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 334

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 graft-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 335

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 graft-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

AINPSNDYTEYNQKFKD

SEQ ID NO: 336

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 graft-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SYSPDY

SEQ ID NO: 337

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 338

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

INPSNDYT

SEQ ID NO: 339

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GRSYSPDY

SEQ ID NO: 340

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH2 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMNWVRQAPGGLEWIGAINPSNDYTEYNQKFKDRAT

MTADTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCGRSYSPDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 341

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 graft-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 342

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 graft-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

AINPSNDYTEYNQKFKD

SEQ ID NO: 343

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 graft-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SYSPDY

SEQ ID NO: 344

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 CDR-H1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GYTFTTYWMN

SEQ ID NO: 345

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 CDR-H2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

INPSNDYT

SEQ ID NO: 346

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 CDR-H3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

GRSYSPDY

SEQ ID NO: 347

Sequence Name: Antibody hGPN18-5_VH3 VH

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMNWVRQAPGQGLEWIGAINPSNDYTEYNQKFKDRAI

MTADKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCGRSYSPDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 348

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 graft-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

KASQNVDNHVA

SEQ ID NO: 349

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 graft-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SASYRYS

SEQ ID NO: 350

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 graft-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 351

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QNVNDNH

SEQ ID NO: 352

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SAS

SEQ ID NO: 353

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 354

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL1 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVNDNHVAWFQQKPGKAPKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGT

DFTLTISLQPEDFATYFCQQYKSYPTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 355

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 graft-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

KASQNVNDNHVA

SEQ ID NO: 356

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 graft-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SASYRYS

SEQ ID NO: 357

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 graft-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 358

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QNVNDNH

SEQ ID NO: 359

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SAS

SEQ ID NO: 360

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 361

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL2 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVNDNHVAFQKPKGKAPKALIYSASYRYSVGPDRFSGSGSGT

DFTLTISLQPEDFATYFCQQYKSYPTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 362

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 graft-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

KASQNVNDNHVA

SEQ ID NO: 363

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 graft-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SASYRYS

SEQ ID NO: 364

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 graft-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 365

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 CDR-L1

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QNVNDNH

SEQ ID NO: 366

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 CDR-L2

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

SAS

SEQ ID NO: 367

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 CDR-L3

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

QQYKSYPT

SEQ ID NO: 368

Sequence Name: : Antibody hGPN18-5_VL3 VL

Sequence Type: AA

Organism Name: synthetic construct

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVNHNVAWHQQKPGKAPKALIYSASYRYSQVDRFTGSGSGT

DFTLTISLQPEDFADYFCQQYKSYPTFGGGTKLEIK

請求の範囲

- [請求項1] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、
配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) のV78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、抗gpNMB抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体を含む、医薬組成物。
- [請求項2] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMBのD287および／またはH301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に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMBのR214および／またはR215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に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMBの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、請求項2又は3に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMBのV78からS92にわたる領域の少なくとも1箇所に特異的に結合する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号211のアミノ酸配列を有するマウスgpNMBのV78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、請求項1～5の何れか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記抗gpNMB抗体が、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医薬

組成物。

[請求項8] 前記抗 g p N M B 抗体が、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、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 1 9 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 63 . 6 % 以上、72 . 7 % 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 1 3 3 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 3 3 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、あるいは、

（1 0）C D R－H 1 として、配列番号 1 4 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 1 4 5 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 5 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 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、あるいは、

（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 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、あるいは、

(12) CDR-H1として、配列番号 255 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 255 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 255 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 257 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 257 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 257 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、

C D R－H 3として、配列番号259に記載のアミノ酸配列、または、配列番号259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259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) C D R－H 1として、配列番号283に記載のアミノ酸配列、または、配列番号283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283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285に記載のアミノ酸配列、または、配列番号285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285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 3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、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287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、

(14) C D R－H 1として、配列番号311に記載のアミノ酸配列、または、配列番号311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311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313に記載のアミノ酸配列、または、配列番号313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313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、

CDR-H3として、配列番号315に記載のアミノ酸配列、または、配列番号315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315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、

(15) CDRグラフトリング領域-H1として、配列番号271に記載のアミノ酸配列、または、配列番号271に記載のアミノ酸配列のうち、第27位のチロシン、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、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、

CDRグラフトリング領域-H2として、配列番号273に記載のアミノ酸配列、または、配列番号273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、第58位のスレオニン、第59位のアスパラギン、第60位のチロシン、及び

第61位のアスパラギン以外のいずれか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グラフティング領域-H3として、配列番号275に記載のアミノ酸配列、または、配列番号275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、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、あるいは、

(16) CDRグラフティング領域-H1として、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、

CDRグラフティング領域-H2として、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のうち、第52位のアスパラギン酸、第54位のトリプトファン、第58位のアスパラギン酸、及び第63位のプロリン以外のいずれか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グラフティング領域-H3として、配列番号303に記載のアミノ酸配列、または、配列番号303に記載のアミノ酸配列のうち、第99位のアルギニン、第100位のトレオニン、第102位のチロシン、第105位のチロシン、第107位のチロシン、及び第110位のメチオニン以外のいずれか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、あるいは、

(17) CDR-H1として、配列番号177に記載のアミノ酸配列、または、配列番号177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177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179に記載のアミノ酸配列、または、配列番号179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179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181に記載のアミノ酸配列、または、配列番号181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181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、あるいは、

(18) CDR-H1として、配列番号330に記載のアミノ酸配列、または、配列番号330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330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331に記載のアミノ酸配列、または、配列番号331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331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３３２に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３２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３３２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、あるいは、

（１９）ＣＤＲ－Ｈ１として、配列番号３３７に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３７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３３７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３３８に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３８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３３８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３３９に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３９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３３９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、あるいは、

（２０）ＣＤＲ－Ｈ１として、配列番号３４４に記載のアミノ酸配列

、または、配列番号 3 4 4 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 3 4 4 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 3 4 5 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 4 5 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 4 5 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 3 4 6 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 4 6 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 4 6 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、あるいは、

（2 1）C D R グラフティング領域 - H 1 として、配列番号 3 2 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 2 7 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 3 2 7 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 グラフティング領域 - H 2 として、配列番号 3 2 8 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 2 8 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 328 に記載のアミノ酸配列と 64.7% 以上、70.5% 以上、76.4% 以上、82.3% 以上、88.2% 以上、もしくは 94.1% 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 グラフティング領域－H3 として、配列番号 329 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 329 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 329 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、

（22）CDR グラフティング領域－H1 として、配列番号 334 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 334 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 334 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 グラフティング領域－H2 として、配列番号 335 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 335 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 335 に記載のアミノ酸配列と 64.7% 以上、70.5% 以上、76.4% 以上、82.3% 以上、88.2% 以上、もしくは 94.1% 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 グラフティング領域－H3 として、配列番号 336 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 336 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336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、

（23）CDRグラフティング領域－H1として、配列番号341に記載のアミノ酸配列、または、配列番号341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341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グラフティング領域－H2として、配列番号342に記載のアミノ酸配列、または、配列番号342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342に記載のアミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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グラフティング領域－H3として、配列番号343に記載のアミノ酸配列、または、配列番号343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343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

を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9]

前記抗g p NMB抗体が、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 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267に記載のアミノ酸配列、または、配列番号267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、

(13) 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と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(14) 配列番号323に記載のアミノ酸配列、または、配列番号323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、

(17) 配列番号189に記載のアミノ酸配列、または、配列番号189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、

(18) 配列番号333に記載のアミノ酸配列、または、配列番号333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、

(19) 配列番号340に記載のアミノ酸配列、または、配列番号340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、

(20) 配列番号347に記載のアミノ酸配列、または、配列番号347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医薬組成物。

[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に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記抗g p NMB抗体が、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医薬組成物。

[請求項12] 前記抗g p NMB抗体が、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 63.6% 以上、72.7% 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、

C D R - 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) C D R - 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 3 . 6 % 以上、7 2 . 7 % 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、

C D R - 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、

C D R - 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、

(1 0) C D R - 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、あるいは、

(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63.6%以上、72.7%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、あるいは、

（12）CDR-L1として、配列番号261に記載のアミノ酸配列、または、配列番号261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261に記載のアミノ酸配列と63、6%以上、72、7%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263に記載のアミノ酸配列、または、配列番号263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263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265に記載のアミノ酸配列、または、配列番号265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265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、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293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、

(14) CDR-L1として、配列番号317に記載のアミノ酸配列、または、配列番号317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317に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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319に記載のアミノ酸配列、または、配列番号319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319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321に記載のアミノ酸配列、または、配列番号321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321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、

(15) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号277に記載のアミノ酸配列、または、配列番号277に記載のアミノ酸配列のうち、第29位のイソロイシン、第31位のチロシン、及び第33位ヒスチジン以外のいずれか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、CDR グラフティング領域-L2として、配列番号279に記載のアミノ酸配列、または、配列番号279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、CDR グラフティング領域-L3として、配列番号281に記載のアミノ酸配列、または、配列番号281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、第93位のチロシン、第94位のプロリン、及び第95位のシステイン以外のいずれか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、あるいは、

(16) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号305に記載のアミノ酸配列、または、配列番号305に記載のアミノ酸配列のうち、第31位のロイシン、第37位のチロシン及び第39位のグルタミン酸以外のいずれか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 グラフティング領域-L2として、配列番号307に記載のアミノ酸配列、または、配列番号307に記載のアミノ酸配列のうち、第55位のリジン以外のいずれか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、

CDR グラフティング領域-L3として、配列番号309に記載のア

ミノ酸配列、または、配列番号 309 に記載のアミノ酸配列のうち、第 94 位のフェニルアラニン以外のいずれか 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、あるいは、

(17) CDR-L1 として、配列番号 183 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 183 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 183 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 185 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 185 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 185 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、

CDR-L3 として、配列番号 187 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 187 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 187 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、

(18) CDR-L1 として、配列番号 351 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 351 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 351 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 352 に記載のアミノ酸配列、または

、配列番号 352 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 352 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、

CDR-L3 として、配列番号 353 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 353 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 353 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、

(19) CDR-L1 として、配列番号 358 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 358 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 358 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 359 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 359 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 359 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、

CDR-L3 として、配列番号 360 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 360 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 360 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、

(20) CDR-L1 として、配列番号 365 に記載のアミノ酸配列

、または、配列番号 365 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 365 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 366 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 366 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 366 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、

CDR-L3 として、配列番号 367 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 367 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 367 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、

（21）CDR グラフティング領域-L1 として、配列番号 348 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 348 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 348 に記載のアミノ酸配列と 63. 6%以上、72. 7%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 グラフティング領域-L2 として、配列番号 349 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 349 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 349 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、

C D R グラフティング領域-L 3として、配列番号350に記載のアミノ酸配列、または、配列番号350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350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、

(22) C D R グラフティング領域-L 1として、配列番号355に記載のアミノ酸配列、または、配列番号355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355に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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、

C D R グラフティング領域-L 2として、配列番号356に記載のアミノ酸配列、または、配列番号356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356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、

C D R グラフティング領域-L 3として、配列番号357に記載のアミノ酸配列、または、配列番号357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357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、

(23) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号362に記載のアミノ酸配列、または、配列番号362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362に記載のアミノ酸配列と63、6%以上、72、7%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 グラフティング領域-L2として、配列番号363に記載のアミノ酸配列、または、配列番号363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363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、

CDR グラフティング領域-L3として、配列番号364に記載のアミノ酸配列、または、配列番号364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364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を有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項13]

前記抗g p NMB抗体が、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 269 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 2

69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、

(13) 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と60%以上の相同性を有するアミノ酸配列、あるいは、

(14) 配列番号325に記載のアミノ酸配列、または、配列番号325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、

(17) 配列番号191に記載のアミノ酸配列、または、配列番号191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、

(18) 配列番号354に記載のアミノ酸配列、または、配列番号354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、

(19) 配列番号361に記載のアミノ酸配列、または、配列番号361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、

(20) 配列番号368に記載のアミノ酸配列、または、配列番号368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1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[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12または13に記載の医薬組成物。

[請求項15] 前記抗g p NMB抗体が、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12～14の何れか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項16] 前記抗 g p N M B 抗体が、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医薬組成物。
- [請求項17] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、
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 (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) の V 7 8 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を含む、医薬組成物。
- [請求項18] 疾患関与細胞を除去するための医薬組成物であって、
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、及び／又は、
前記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、及び／又は、
前記ベクターが導入された組換え体細胞を含む、医薬組成物。
- [請求項19] 疾患関与細胞が、老化細胞、がん関連細胞、及び貪食細胞から選択される、請求項 1 ～ 1 8 の何れか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項20] がん関連細胞が、がん細胞、がん幹細胞、がん前駆細胞、及びがん浸潤細胞から選択される、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 疾患が、肥満、糖尿病、動脈硬化、線維症、がん、代謝性疾患、循環器系疾患、ライソゾーマルストレス関連疾患（例えばライソゾーム病など）、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症等）、神経因性疼痛、線維筋痛症、及びグリオブラストーマから選択される、請求項 1 ～ 2 0 の何れか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項22] 疾患関与細胞を除去することにより疾患を治療または予防するための、請求項1～21の何れか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) のV78からS92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抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。
- [請求項24] 配列番号209のアミノ酸配列を有するヒトgpNMBのK186のアミノ酸残基を含む領域にも特異的に結合する、請求項23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25] 前記抗gpNMB抗体が、配列番号211のアミノ酸配列を有するマウスgpNMBのV78からS92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23又は24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26] 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23～25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27] 少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、
(17) CDR-H1として、配列番号177に記載のアミノ酸配列、または、配列番号177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177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179に記載のアミノ酸配列、または、配列番号179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179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１８１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号１８１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１８１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、あるいは、

（１８）ＣＤＲ－Ｈ１として、配列番号３３０に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３０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３３０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３３１に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３１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３３１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３３２に記載のアミノ酸配列、または、配列番号３３２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３３２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、あるいは、

（１９）ＣＤＲ－Ｈ１として、配列番号３３７に記載のアミノ酸配列

、または、配列番号 337 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 337 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 338 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 338 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 338 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 339 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 339 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 339 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、あるいは、

(20) CDR-H1として、配列番号 344 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 344 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 344 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 345 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 345 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 345 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 346 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 346 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 346 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、あるいは、

(21) CDR グラフティング領域-H1として、配列番号 327 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 327 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 327 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 グラフティング領域-H2として、配列番号 328 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 328 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 328 に記載のアミノ酸配列と 64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは 94.1%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 グラフティング領域-H3として、配列番号 329 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 329 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 329 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、

（22）CDR グラフティング領域－H1として、配列番号334に記載のアミノ酸配列、または、配列番号334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334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 グラフティング領域－H2として、配列番号335に記載のアミノ酸配列、または、配列番号335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335に記載のアミノ酸配列と64. 7%以上、70. 5%以上、76. 4%以上、82. 3%以上、88. 2%以上、もしくは94. 1%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 グラフティング領域－H3として、配列番号336に記載のアミノ酸配列、または、配列番号336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336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、

（23）CDR グラフティング領域－H1として、配列番号341に記載のアミノ酸配列、または、配列番号341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341に記載のアミノ酸配列と60. 0%以上、70. 0%以上、8

0.0%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グラフティング領域－H2として、配列番号342に記載のアミノ酸配列、または、配列番号342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342に記載のアミノ酸配列と64.7%以上、70.5%以上、76.4%以上、82.3%以上、88.2%以上、もしくは94.1%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グラフティング領域－H3として、配列番号343に記載のアミノ酸配列、または、配列番号343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343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

を有する、請求項26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28]

少なくとも重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、

(17) 配列番号189に記載のアミノ酸配列、または、配列番号189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、

(18) 配列番号333に記載のアミノ酸配列、または、配列番号333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、

(19) 配列番号340に記載のアミノ酸配列、または、配列番号340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、

(20) 配列番号347に記載のアミノ酸配列、または、配列番号347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26又は27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29] 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25～28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30] 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25～29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31] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、
(17) CDR-L1として、配列番号183に記載のアミノ酸配列、または、配列番号183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183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185に記載のアミノ酸配列、または、配列番号185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185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、
CDR-L3として、配列番号187に記載のアミノ酸配列、または、配列番号187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 187 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、

(18) CDR-L1として、配列番号 351 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 351 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 351 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 352 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 352 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 352 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、

CDR-L3として、配列番号 353 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 353 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 353 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、

(19) CDR-L1として、配列番号 358 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 358 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 358 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 359 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 359 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 359 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、

CDR-L3として、配列番号 360 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 360 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 360 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、

(20) CDR-L1として、配列番号 365 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 365 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 365 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 366 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 366 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 366 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、

CDR-L3として、配列番号 367 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 367 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 367 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、

(21) CDR グラフティング領域-L1として、配列番号 348 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 348 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348に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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グラフティング領域-L2として、配列番号349に記載のアミノ酸配列、または、配列番号349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349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、

CDRグラフティング領域-L3として、配列番号350に記載のアミノ酸配列、または、配列番号350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350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、

（22）CDRグラフティング領域-L1として、配列番号355に記載のアミノ酸配列、または、配列番号355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355に記載のアミノ酸配列と63.6%以上、72.7%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グラフティング領域-L2として、配列番号356に記載のアミノ酸配列、または、配列番号356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 3 5 6 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、

C D R グラフティング領域－L 3 として、配列番号 3 5 7 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 5 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 3 5 7 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、

（2 3）C D R グラフティング領域－L 1 として、配列番号 3 6 2 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 6 2 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 3 6 2 に記載のアミノ酸配列と 6 3. 6 %以上、7 2. 7 %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、

C D R グラフティング領域－L 2 として、配列番号 3 6 3 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 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 3 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、

C D R グラフティング領域－L 3 として、配列番号 3 6 4 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 3 6 4 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 6 4 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を有する、請求項 25～30 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32] 少なくとも軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、
（17）配列番号 191 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 191 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、
（18）配列番号 354 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 354 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、
（19）配列番号 361 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 361 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、
（20）配列番号 368 に記載のアミノ酸配列、または、配列番号 368 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 25～31 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33] 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 31 または 32 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34] 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 25～33 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35] 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 25～34 の何れか一項に記載の抗 α 7 NMB 抗体もしくはその断片またはそれらの誘導体。