

明 細 書

発明の名称：抗ヒトNR1抗体誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物の有効成分として有用な抗ヒトNR1抗体誘導体に関する。

背景技術

[0002] 神経細胞に対する自己抗体と疾患との関連が最近明らかになってきた。神経細胞に対する自己抗体は抗神経抗体と呼ばれ、自己免疫性脳炎などの神経疾患の病因となることが示されている。近年、シナプスに存在する細胞表面抗原に対する新たな抗神経抗体がつぎつぎと発見されており、その多くは神経細胞に発現する受容体やチャネル、あるいはそれらの関連分子に対する抗体である（医学のあゆみ、2015、Vol. 255、pp. 497-503/Neuro-oncol.、2014、Vol. 16、pp. 771-778）。

[0003] 2007年にDalmau等が、卵巣奇形腫を合併し、特異な臨床経過を呈する脳炎において、患者血液及び髄液中に存在する細胞膜表面抗原に対する自己抗体が、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）受容体（以下、「NMDAR」という）のNR1（別名：GluN1）サブユニットに対する抗体であることを突き止め、当該脳炎を抗NMDAR脳炎と名付けた。自己免疫性脳炎の中では、抗NMDAR脳炎の頻度が最も高く、その臨床像も明らかにされている。抗NMDAR脳炎の患者においては、典型的には精神症状がまず発症し、その後、記憶障害、発語障害、意識障害、痙攣発作、自律神経症状、中枢性低換気、不随意運動などの多彩な神経症状が出現する。抗NMDAR脳炎の病態の進行は早く、場合によっては、初期症状の発見から数週間で集中治療を要し、その治療期間が数カ月から1年以上に及ぶなど重篤な経過を辿る。患者の髄液中の抗NR1抗体価は病状の経過を反映する。抗NMDAR脳炎は小児や高齢者、男性でも稀に発症するが、若年女性

に好発する。発症した女性の多くが卵巣奇形腫を合併しているという報告がある（*Lancet Neurol.*、2013、Vol. 12、pp. 157－165）。

[0004] 病理学的には、抗NMDAR脳炎患者の脳内にIgGの沈着とNMDARの発現量の減少が観られることが報告されている（*Acta Neuropathol.*、2009、Vol. 118、pp. 737－743、非特許文献1）。一方、当該患者の脳内に細胞障害性T細胞や補体の沈着は観られないことから（*Acta Neuropathol.*、2009、Vol. 118、pp. 737－743）、抗NR1抗体が単独で病態形成に影響していると推測されている。患者由来の抗NR1抗体はNMDARに架橋結合し、NMDARを内在化させることによりシナプス後膜のNMDARを減少させることが*in vitro*の実験で報告されている（非特許文献1）。さらに、抗NMDAR脳炎で観られる症状が、健常者にNMDAR拮抗薬であるケタミンやフェンシクリジンを投与した時の症状と似ていることから、患者の抗NR1抗体によるNMDARの内在化とそれに因るシナプス後膜におけるNMDARクラスターの減少が、NMDARの機能低下をもたらし、抗NMDAR脳炎症状を引き起こすと考えられている。

[0005] 抗NMDAR脳炎の腫瘍合併例では早期腫瘍切除と免疫療法が推奨される。免疫療法としては、ステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン療法が用いられる。難治の場合は、シクロフォスファミドパルス療法や抗CD20抗体であるリツキシマブの投与が行われる。しかし、重篤でかつ遷延性の経過をたどるため、必ずしも患者の全員が予後良好なわけではない。完全回復あるいはほぼ完全回復は75%に過ぎず、25%はひどい障害が残るか、死亡しているという報告がある（*Lancet Neurol.*、2008、Vol. 7、pp. 1091－1098）。

[0006] このように、抗NMDAR脳炎の現行療法は、病態を引き起こす自己抗体を特異的に抑制あるいは除去するものではない。

[0007] NMDARはグルタミン酸受容体の一種であり、中枢神経系を中心に発現

し、記憶や学習に関わる。NMDARは、リガンドであるグルタミン酸の結合により、ナトリウムイオンやカリウムイオン、カルシウムイオンなどの陽イオンを透過させるイオンチャネル共役型受容体である。NMDARは、NR1とNR2のヘテロ2量体2セットからなる4つのサブユニットで構成されている。NR2にはさらにNR2A、NR2B、NR2C、NR2Dの4種類がある。NR2サブユニットにグルタミン酸の結合部位がある。

[0008] 抗NR1モノクローナル抗体として、M68（非特許文献2）、MAB363（非特許文献3）、R1JHL（非特許文献4）、D65B8（非特許文献5）などが報告されている。また、ヒトNR1のN末端部位に結合し、t-PAとの相互作用を阻害するモノクローナル抗体が報告されている（特許文献1）。さらに、抗NMDAR脳炎患者由来の抗NR1モノクローナル抗体も複数同定されている（非特許文献6、特許文献2）。単離された抗NMDAR脳炎患者由来の抗NR1抗体は、*in vitro*で、マウス海馬由来の初代神経細胞におけるNMDARのクラスターリングを減少させると共に、NMDARの機能を抑制した（非特許文献6）。

[0009] 一方で、抗NMDAR脳炎患者に対して治療効果を示す抗ヒトNR1抗体又はその誘導体は報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第2014/187879号

特許文献2：国際公開第2017/029299号

非特許文献

[0011] 非特許文献1：「ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（J. Neurosci.）」、（米国）、2010；30（17）：5866－5875

非特許文献2：「サイエンス（Science）」、（米国）、2016；352（6288）：982－986

非特許文献3：「ジャーナル・オブ・ニューロディジェネレティブ・ディジェンズ（J. Neurodegener. Dis.）」、（英国）、20

14 ; Article ID : 938530

非特許文献4 : 「ジェーシーアイ・インサイト (JCI Insight)」
、 (米国)、2019 ; 4 (15) : e127736

非特許文献5 : 「エクスペリメンタル ニューロロジー (Exp. Neurol.)」
、 (米国)、2017 ; 289 : 31-45

非特許文献6 : 「ブレイン (Brain)」、 (英国)、2016 ; 139 (10) : 2641-2652

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の課題は、抗NMDAR脳炎患者を治療する新規な治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、抗NMDAR脳炎患者を治療する新規な治療剤の創出において創意検討を重ねた。まず、本発明者らは、NMDARへの結合活性が高い抗NMDAR脳炎患者由来の抗ヒトNR1抗体クローンの配列情報から、片腕化した抗ヒトNR1抗体を作製し、当該片腕化した抗ヒトNR1抗体がヒトNMDARに結合しつつ、*in vitro*で、患者由来の病原性抗体によるヒトNMDARの細胞表面量及び機能の低下を回復させることを見出した（実施例1～4）。さらにこれらの知見に基づき、本発明者らは、病原性抗ヒトNR1抗体より高い結合親和性を示し、かつ病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞表面量及び機能の低下を顕著に回復させる、複数の片腕化した抗ヒトNR1抗体を作製することに成功した（実施例5～10）。さらに、本発明者らは、新規に得られた片腕抗ヒトNR1抗体は、コントロール抗体と比較して、抗NMDAR脳炎動物モデルの症状を有意に改善させることを明らかにした（実施例12）。これらの結果、本発明者らは本発明を完成させた。

[0014] 本発明によれば、医学上、そして産業上も有用な物質又は方法として、例えば、以下の発明が提供される。

[1]

以下の(1)～(5)のいずれかより選択される、片腕抗ヒトNR1抗体
:

(1) 配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からな

るCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[2]

以下の(1)～(5)のいずれかより選択される、[1]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体：

(1) 配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列

番号 16 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

(5) 配列番号 18 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号 20 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[3]

下記 (1) ～ (5) のいずれかより選択される、[1] に記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体：

(1) 配列番号 2 のアミノ酸番号 26 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 2 のアミノ酸番号 52 から 58 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 2 のアミノ酸番号 97 から 109 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 4 のアミノ酸番号 26 から 33 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 4 のアミノ酸番号 51 から 53 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 4 のアミノ酸番号 92 から 100 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

(2) 配列番号 6 のアミノ酸番号 31 から 35 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 6 のアミノ酸番号 50 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 6 のアミノ酸番号 99 から 110 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 8 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 8 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 8 のアミノ酸番号 89 から 98 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

(3) 配列番号 10 のアミノ酸番号 31 から 35 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 10 のアミノ酸番号 50 から 66 までのアミノ酸配列

からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[4]

下記(1)～(5)のいずれかより選択される、[3]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体：

(1) 配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[5]

LALA変異(L234A及びL235A)を含むFc領域を含む、[1]～[4]のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[6]

ノブズ・イントゥー・ホールズ(Knobs into holes)変異を含むFc領域を含む、[1]～[4]のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[7]

LALA変異(L234A及びL235A)及びKnobs into holes変異を含むFc領域を含む、[1]～[4]のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[8]

Knobs into holes変異が、Fc領域を形成する1つのF

c ポリペプチドにおける T 3 6 6 W 変異、及び F c 領域を形成するもう 1 つの F c ポリペプチドにおける T 3 6 6 S、L 3 6 8 A 及び Y 4 0 7 V 変異である、[6] 又は [7] に記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[9]

ヒト抗体又はヒト化抗体である、[1] ~ [8] のいずれか 1 つに記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[10]

配列番号 2 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号 2 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドを含む片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[11]

配列番号 2 6 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号 2 8 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドを含む片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[12]

配列番号 3 0 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号 3 2 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドを含む片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[13]

配列番号 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号 3 6 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドを含む片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[14]

配列番号 3 8 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号 4 0 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドを含む片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[15]

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番

号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体。

[16]

翻訳後修飾された、[1]～[15]のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[17]

翻訳後修飾が、重鎖可変領域N末端のピログルタミル化及び／又は重鎖C末端リジン欠失である、[16]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[18]

下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含む、ポリヌクレオチド：

(a) [1]の(2)～(5)及び[2]の(2)～(5)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列；

(b) [1]の(2)～(5)及び[2]の(2)～(5)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列。

[19]

下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) [3]の(2)～(5)及び[4]の(2)～(5)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列；

(b) [3]の(2)～(5)及び[4]の(2)～(5)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列。

[20]

下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) 配列番号26に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号28に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基

配列。

[2 1]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 3 0 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号 3 2 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[2 2]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号 3 6 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[2 3]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) 配列番号 3 8 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号 4 0 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[2 4]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチド：

(a) [1 5] に記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列；

(b) [1 5] に記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列。

[2 5]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む、発現ベクター：

(a) [1] の (2) ~ (5) 及び [2] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド ;

(b) [1] の (2) ~ (5) 及び [2] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[26]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む、発現ベクター :

(a) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド ;

(b) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR 1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[27]

F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドをさらに含む、[25] 又は [26] に記載の発現ベクター。

[28]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載のポリヌクレオチド、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター :

(a) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド ;

(b) 配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[29]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクタ

ー：

(a) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[30]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター：

(a) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[31]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター：

(a) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[32]

下記 (a) 及び／又は (b) に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター：

(a) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[33]

配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコード

する塩基配列を含むポリヌクレオチドをさらに含む、[29]～[32]のいずれか1つに記載の発現ベクター。

[34]

下記(a)～(f)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター：

(a) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(b) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(c) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(d) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(e) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；

(f) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[35]

下記の(a)～(d)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) [1]の(2)～(5)及び[2]の(2)～(5)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) [1] の (2) ~ (5) 及び [2] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) [1] の (2) ~ (5) 及び [2] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) [1] の (2) ~ (5) 及び [2] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[36]

下記 (a) ~ (d) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) [3] の (2) ~ (5) 及び [4] の (2) ~ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[3 7]

下記 (a) ～ (i) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞 :

(a) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター ;

(b) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター ;

(c) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター ;

(d) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター ;

(e) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター ;

(f) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒト N R 1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレ

オチドを含む発現ベクター；

(g) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) [3] の (1) ～ (5) 及び [4] の (1) ～ (5) のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[38]

下記 (a) ～ (i) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基

配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

(h) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[39]

下記 (a) ~ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(m) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[40]

下記 (a) ~ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む

発現ベクター；

(g) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFc

ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(m) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[4 1]

下記 (a) ~ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列から

なるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを

含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(m) 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[42]

下記(a)～(m)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基

配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号40に示される

アミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(m) 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[43]

下記(a)～(m)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) [15]に記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(m) [15] に記載の片腕抗ヒトNR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[44]

[35] ~ [43] のいずれか1つに記載の宿主細胞を培養し、片腕抗ヒトNR1抗体を構成するポリペプチドを発現させる工程を含有する、片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法。

[45]

[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[46]

抗NMDAR脳炎の治療用医薬組成物である、[45]に記載の医薬組成物。

[47]

[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の治療有効量を投与する工程を包含する、抗NMDAR脳炎を治療する方法。

[48]

抗NMDAR脳炎の治療に使用するための、[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体。

[49]

抗NMDAR脳炎の治療用医薬組成物の製造における、[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の使用。

[50]

以下の(1) ~ (4) のいずれかより選択される、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

(1) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含

む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(2) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(3) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(4) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[51]

以下の(1)～(4)のいずれかより選択される、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

(1) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(2) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(3) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(4) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[52]

配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞内在化を阻害する、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[53]

[50]～[52]のいずれか1つに記載の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

[54]

[53]に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[55]

[54]に記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

[56]

[55]に記載の宿主細胞を培養し、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体を構成するポリペプチドを発現させる工程を含有する、一価の抗ヒトNR1抗体

誘導体を生産する方法。

[57]

[50]～[52]のいずれか1つに記載の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[58]

抗NMDAR脳炎の治療用医薬組成物である、[57]に記載の医薬組成物。

[59]

[50]～[52]のいずれか1つに記載の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体の治療有効量を投与する工程を包含する、抗NMDAR脳炎を治療する方法。

[60]

抗NMDAR脳炎の治療に使用するための、[50]～[52]のいずれか1つに記載の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[61]

抗NMDAR脳炎の治療用医薬組成物の製造における、[50]～[52]のいずれか1つに記載の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体の使用。

発明の効果

[0015] 本発明の一価のヒトNR1抗体誘導体は、NMDARに対して、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体と競合的に結合し、NMDARの内在化を抑制することで、抗NMDAR脳炎の治療剤として使用できる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]NMDAR発現HEK細胞に対する病原性抗ヒトNR1抗体P003-102、及びP003-102由来の片腕抗ヒトNR1抗体(ABN-5)の結合活性を示す。縦軸は結合活性($\Delta G_{\text{e o M F I}}$:被験抗体添加時の幾何平均蛍光強度から被験抗体非添加時(蛍光標識2次抗体のみ)の幾何平均蛍光強度の差)、横軸は抗体濃度を示す。

[図2]病原性抗ヒトNR1抗体P003-102のヒトNR1への結合に対す

る実施例5で単離した新規マウス抗ヒトNR1抗体の阻害活性を示す。縦軸は、ビオチン標識P003-102のヒトNR1タンパク質への結合に対する当該マウス抗ヒトNR1抗体の阻害活性（阻害率）を表す。横軸は抗体濃度を示す。

[図3]NMDAR発現HEK細胞に対するヒト化片腕抗ヒトNR1抗体の結合活性を示す。縦軸は幾何平均蛍光強度（GeoMFI）、横軸は抗体濃度を示す。

[図4]病原性抗ヒトNR1抗体P003-102に対するABN-2、ABN-4及びABN-5の阻害活性を示す。縦軸はビオチン標識P003-102のヒトNR1タンパク質への結合に対する阻害活性（阻害率）、横軸は抗体濃度を示す。

[図5]病原性抗ヒトNR1抗体混合液が引き起こした細胞表面NMDAR発現量の低下に対するABN-2の回復作用を示す。縦軸はNMDAR発現HEK細胞の細胞表面NR1の発現率（%）を、横軸は抗体濃度を示す。

[図6]病原性抗ヒトNR1抗体P003-102が引き起こしたNMDARのイオンチャネル機能の低下に対するABN-2の回復作用を示す。縦軸はNMDA刺激によって引き起こされるカルシウムイオンの流入量、横軸は抗体濃度を示す。

[図7]病原性抗ヒトNR1抗体P003-102を脳室内持続投与することで抗NMDAR脳炎様症状を誘導したコモンマーモセット（以下、「マーモセット」という）に対するABN-2の治療効果を示す。コントロール抗体投与群（P003-102+コントロール抗体、n=3）及びABN-2投与群（P003-102+ABN-2、n=9）に割り付けたマーモセットに対してP003-102の投与を開始した日をday0とする。その後、コントロール抗体又はABN-2を、P003-102投与開始後14日目（day14）からP003-102投与開始後28日目（day28）まで14日間持続的に脳室内に投与した。図7左、中央、及び右のそれぞれの縦軸は、パーキンソン病統一スケール（UPDRS, Behav Brain

Res.、2008、Vol. 194、pp. 152-161)を改良した異常行動評価スケール (Abnormal Rating Scale: ARS)を示す。図7左はday 0、図7中央はday 14、図7右はday 28の時点における、コントロール抗体投与群およびABN-2投与群のARSを示す。

[図8]病原性抗ヒトNR1抗体P003-102を脳室内持続投与することで抗NMDAR脳炎様症状を誘導したマーマセットに対するABN-2の治療効果を、ABN-2投与群 (P003-102+ABN-2) に割り付けた個体毎のARSの経時変化として示す。縦軸はARS、横軸のday 0、day 14、day 28は、P003-102投与開始後の日数を示す。

[図9]片腕抗体の模式図を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 以下に、本発明について詳述する。

[0018] 抗体 (又は免疫グロブリン) 分子は複数ユニットで構成される糖たんぱく質である。抗体にはIgG、IgM、IgA、IgD及びIgEの5つのクラスが存在する。抗体分子の基本構造は、各クラス共通で、分子量5万~7万の重鎖2本と2万~3万の軽鎖2本から構成されるY字型の4本鎖構造をとる。重鎖は、通常約440個のアミノ酸を含むポリペプチド鎖からなり、クラスごとに特徴的な構造をもち、IgG、IgM、IgA、IgD、IgEに対応してそれぞれ、Ig γ 、Ig μ 、Ig α 、Ig δ 、Ig ϵ とよばれる。さらにIgGには、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4のサブクラスが存在し、それぞれに対応する重鎖はIg γ 1、Ig γ 2、Ig γ 3、Ig γ 4とよばれる。軽鎖は、通常約220個のアミノ酸を含むポリペプチド鎖からなり、L型とK型の2種が知られており、それぞれIg λ 、Ig κ とよばれる。前記2種の軽鎖は、いずれの種類の重鎖とも対をなすことができる。抗体分子の基本構造のペプチド構成は、それぞれ同一の重鎖2本と軽鎖2本が、ジスルフィド結合及び非共有結合によって結合され、抗体分子の分子量としては15万~19万である。

[0019] 抗体分子の鎖内ジスルフィド結合は、重鎖には4つ（ $I g \mu$ 、 $I g \epsilon$ には5つ）、軽鎖には2つあって、アミノ酸100～110残基ごとに1つのループを成し、それらの立体構造は各ループ間で類似していて、構造単位又はドメインとよばれる。重鎖、軽鎖ともにN末端に位置するドメインは、同種動物の同一クラス（サブクラス）からの標品であっても、そのアミノ酸配列は多様で、可変領域とよばれる。重鎖と軽鎖のN末端の各ドメインは、それぞれ、「重鎖可変領域（VH）」及び「軽鎖可変領域（VL）」とよばれている。可変領域よりも下流のC末端側のドメインのアミノ酸配列は、各クラス又はサブクラスごとにほぼ一定で、「定常領域」とよばれている。重鎖定常領域は「CH」とよばれ、CHはさらにN末端側から「CH1」、「CH2」、及び「CH3」の3つのドメインに分けられる。軽鎖定常領域は「CL」とよばれる。

[0020] 抗体のY字構造において、前記Y字の下半分の縦棒に当たる部分を「Fc（結晶化可能断片、Fragment, crystallizable）領域」とよぶ。Fc領域は、2つの「Fcポリペプチド」からなる複合体である。Fcポリペプチドは、重鎖のCH2ドメイン及びCH3ドメインからなる。一方、抗体のY字構造において、前記Y字の上半分のV字部分を構成する斜め棒に当たる部分を「Fab（抗原結合断片、Fragment, antigen binding）領域」とよぶ。Fab領域は重鎖のVHとCH1ドメイン及び軽鎖（VLとCL）からなる。抗体は、2つのFab領域が構成するV字の先端部分（抗原結合部位）で抗原と結合する。重鎖のFab領域とFc領域はヒンジ領域とよばれる部分で繋がっている。また、抗体の2本の重鎖はヒンジ領域でジスルフィド結合している。

[0021] 「抗原結合部位」はVH及びVLによって構成され、抗原との結合特異性はこの部位のアミノ酸配列によって決まっている。一方、補体や各種Fc受容体発現細胞との結合といった生物学的活性は各クラスIgの定常領域の構造の差を反映している。軽鎖と重鎖の可変領域の可変性は、どちらの鎖にも存在する3つの小さな超可変領域にほぼ限られることがわかっており、アミ

ノ酸配列の変化が非常に大きく、これらの領域は「相補性決定領域（CDR）」とよばれている。一方、可変領域の残りの部分はフレームワーク領域（FR）とよばれ、FR 1～4 からなり、アミノ酸配列の変化は比較的少ない。

[0022] CDRは、重鎖と軽鎖のN末端それぞれに「CDR 1」、「CDR 2」、「CDR 3」の順番で3つずつ存在し、それらは、5～10アミノ酸残基程度からなる領域である。特に重鎖のCDRが抗原への結合に寄与していることが知られている。また、CDR 1～3の中では、CDR 3の寄与が最も高いことが知られている。

[0023] 本明細書中で使用される抗体のアミノ酸残基番号はKabatナンバリング又はEUインデックス（Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed, 1991, NIH Publication No. 91-3242）を指定することで、それらのナンバリングシステムに従って規定することができる。

[0024] 本明細書における「抗体誘導体」とは、完全長の免疫グロブリン分子に由来する、抗原結合活性を有する、少なくとも1つのポリペプチド鎖を含む分子である。代表的な抗体誘導体としては、一本鎖可変領域フラグメント（scFv）、Fabフラグメント、Fab' フラグメント、F(ab')₂フラグメントが挙げられる。「scFv」は、リンカーで連結されたVHとVLから構成される、一価の抗体誘導体である。「Fabフラグメント」は、軽鎖と、VH、CH1ドメインとヒンジ領域の一部とを含む重鎖フラグメントから構成される、一価の抗体誘導体である。「Fab' フラグメント」は、軽鎖と、VH、CH1ドメインとヒンジ領域の一部とを含む重鎖フラグメントから構成される、一価の抗体誘導体であり、このヒンジ領域の部分には重鎖間S-S結合を構成していたシステイン残基が含まれる。「一価」とは、抗原結合部位を1つ含むことを意味する。

[0025] 「片腕（One-armed）抗体」も抗体誘導体の一種である。本明細

書において、「片腕抗体」とは、1つのF a b領域及び1つのF c領域を含む、一価の抗体誘導体であって、該F a b領域は、該F c領域の2つのF cポリペプチドのうちの1つにつながっている。該F a b領域と1つのF cポリペプチドは、ヒンジ領域又はペプチドリンカーを介してつながっていてもよい。1つの実施形態において、片腕抗体は、1つの重鎖（VH、CH1ドメイン、ヒンジ領域、F cポリペプチド（CH2ドメイン及びCH3ドメイン））、1つの軽鎖（VL及びCL）、及びF cポリペプチドを含む（図9）。1つの実施形態において、片腕抗体は、1つの重鎖、1つの軽鎖、及びF cポリペプチドを含み、該F cポリペプチドにヒンジ領域が付加されている、片腕抗体である（図9左）。1つの実施形態において、片腕抗体は、1つの重鎖、1つの軽鎖、並びにF cポリペプチドを含み、該F cポリペプチドにヒンジ領域を介してCH1ドメインがつながっている、片腕抗体である（図9中央）。1つの実施形態において、片腕抗体は、1つの重鎖、1つの軽鎖、及びF cポリペプチドからなる片腕抗体である（図9右）。1つの実施形態において、片腕抗体は、2つのF cポリペプチドがヒンジ領域の部分の重鎖間S-S結合により結合されてもよく（図9左及び中央）、或いは、2つのF cポリペプチドが、互いに結合できるよう一方又は両方のF cポリペプチドに改変された残基又は付加されたシステイン残基を含んでいてもよい（図9右）。

[0026] 本明細書における「抗ヒトNR1抗体」とは、ヒトNR1に結合する抗体を意味する。ヒトNR1に結合するか否かは、公知の結合活性測定方法を用いて確認することができる。結合活性を測定する方法としては、例えば、Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（ELISA）等の方法が挙げられる。ELISAを用いる場合は、例えば、GenBank accession# NP_015566.1に示されるアミノ酸配列を参照して製造できるヒトNR1タンパク質の全長、又は部分ポリペプチドをELISAプレートに固相化し、これに対して被験抗体を添加して反応させた後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）等

の酵素で標識した抗 I g G 抗体等の二次抗体を反応させる。反応後に洗浄操作を行い、その活性を検出する試薬等を用いた活性測定により、二次抗体の結合を同定することで、被験抗体がヒト NR 1 に結合するか否かを確認することができる。具体的な評価方法としては、例えば後記実施例 5 に記載される方法を用いることができる。

[0027] 本発明の抗ヒト NR 1 抗体には、ヒト NR 1 に結合する抗体であれば、ヒト NR 1 への結合に加え、他の動物由来の NR 1（例えば、サル NR 1）にも結合する抗体も含まれる。

[0028] <本発明の片腕抗ヒト NR 1 抗体>

[0029] 本明細書において、「片腕抗ヒト NR 1 抗体」とは、ヒト NR 1 に結合する片腕抗体である。

[0030] 本発明の片腕抗ヒト NR 1 抗体には、下記、（１）～（５）から選ばれる片腕抗ヒト NR 1 抗体が含まれる：

（１）配列番号 2 のアミノ酸番号 26 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 2 のアミノ酸番号 52 から 58 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 2 のアミノ酸番号 97 から 109 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号 4 のアミノ酸番号 26 から 33 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 4 のアミノ酸番号 51 から 53 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 4 のアミノ酸番号 92 から 100 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

（２）配列番号 6 のアミノ酸番号 31 から 35 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 6 のアミノ酸番号 50 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 6 のアミノ酸番号 99 から 110 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号 8 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 8 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 8 のアミノ酸番号 89 から 98 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含

む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0031] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、下記(6)～(10)から選ばれる片腕抗ヒトNR1抗体である：

(6) 配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配

列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(7) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(8) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(9) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(10) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0032] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体には、下記(1)～(5)から選ばれる片腕抗ヒトNR1抗体である：

(1) 配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ

酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号2

0のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0033] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、下記(6)～(10)から選ばれる片腕抗ヒトNR1抗体である：

(6) 配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(7) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(8) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(9) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(10) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0034] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体のCH1ドメイン及びFcポリペプチドが由来する重鎖定常領域としては、Ig γ 、Ig μ 、Ig α 、Ig δ 又はIg ϵ のいずれの定常領域も選択可能である。Ig γ としては、例えば、Ig γ 1、Ig γ 2、Ig γ 3又はIg γ 4から選択することが可能である。1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、Ig γ 1定常領域に由来するCH1ドメイン及びFcポリペプチドを含む。1つの実施形態に

において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、ヒトIg γ 1定常領域に由来するCH1ドメイン及びFcポリペプチドを含む。

[0035] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体のCLとしては、Ig λ 又はIg κ のいずれの定常領域も選択可能である。1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、Ig κ 定常領域であるCLを含む。1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、ヒトIg κ 定常領域であるCLを含む。

[0036] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖定常領域は、抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性傷害活性を低下させる変異を有していてもよい。L234Aとは、ヒトIg γ 1定常領域におけるEUインデックスに従うアミノ酸234位のロイシンのアラニンへの置換である。L235Aとは、ヒトIg γ 1定常領域におけるEUインデックスに従うアミノ酸235位のロイシンのアラニンへの置換である。L234A及びL235Aのアミノ酸変異（以下「LALA変異」という）を有するヒトIg γ 1定常領域としては、例えば、配列番号22のアミノ酸番号121から450までのアミノ酸配列からなるヒトIg γ 1定常領域が挙げられる。当該変異は、抗体の抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性傷害活性を低下させることが知られている（Mol. Immunol.、1992、Vol. 29、pp. 633-639/J. Immunol.、2000、Vol. 164、pp. 4178-4184）。また、マウス抗体においては、IgG1のD265Aのアミノ酸変異が抗体の抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性傷害活性を低下させることが知られている（J. Immunol.、2008、Vol. 181、pp. 6664-6669/Nat. Med.、2000、Vol. 6、pp. 443-446）。抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性傷害活性を低下させた抗体の作用をマウスモデルで確認する場合において、D265Aのアミノ酸変異を有するマウス抗体が、LALA変異を有するヒト抗体の代わりに使用し得る。

[0037] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖定常領域に対して、さらに他の公知

技術に基づく変異を導入することができる。例えば、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体はノブズ・イントゥー・ホールズ (Knobs into holes) 技術に基づく変異 (以下「Knobs into holes 変異」という) を有していてもいい。Knobs into holes 技術は、一方の重鎖のCH3領域に存在するアミノ酸側鎖をより大きい側鎖 (knob; 突起) に置換し、もう一方の重鎖のCH3領域に存在するアミノ酸側鎖をより小さい側鎖 (hole; 空隙) に置換することにより、突起が空隙内に配置されるようにして、重鎖のヘテロ二量体化を促進し、目的のヘテロ二量体化抗体分子を効率的に取得できる技術である (Nature、1994、Vol. 372、pp. 379-383/Nature Biotech., 1998、Vol. 16、pp. 677-681/J. Mol. Biol., 1997、Vol. 270、pp. 26-35/Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2013、Vol. 110、pp. E2987-E2996)。

[0038] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、L234A及びL235Aのアミノ酸変異 (LALA変異) を有するFc領域を含む。

[0039] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、Knobs into holes 変異を有するFc領域を含む。

[0040] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、L234A及びL235Aのアミノ酸変異 (LALA変異) 及びKnobs into holes 変異を有するFc領域を含む。

[0041] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体が有するKnobs into holes 変異は、そのFc領域を形成する1つのFcポリペプチドにおけるT366W変異、及びそのFc領域を形成するもう1つのFcポリペプチドにおけるT366S、L368A及びY407V変異 (WO1998/050431を参照) である。

[0042] 本明細書において「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンアミノ酸配列を有する抗体を表す。本明細書において「ヒト化抗体」は、CDR以外のアミノ

酸残基の一部、大部分、又は全部が、ヒト免疫グロブリン分子に由来するアミノ酸残基で置換された抗体を表す。ヒト化の方法としては、特に制限されないが、例えば、米国特許第5 2 2 5 5 3 9号、米国特許第6 1 8 0 3 7 0号等を参照してヒト化抗体を作製することができる。

[0043] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体はヒト抗体又はヒト化抗体である。

[0044] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体である。

[0045] 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖はLALA変異を有しており、当該変異の箇所は、配列番号22のアミノ酸番号237、及び238のアラニン残基である。

[0046] 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖はKnobs into holes変異(T366S、L368A及びY407V)を有しており、当該変異の箇所は、配列番号22のアミノ酸番号369のセリン残基、アミノ酸番号371のアラニン残基、及びアミノ酸番号410のバリン残基である。

[0047] 配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドはLALA変異を有しており、当該変異の箇所は、配列番号42のアミノ酸番号9、及び10のアラニン残基である。配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドはKnobs into holes変異(T366W)も有しており、当該変異の箇所は、アミノ酸番号141のトリプトファン残基である。

[0048] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号26に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号28に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体である。

- [0049] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体である。
- [0050] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体である。
- [0051] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体である。
- [0052] 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖と同様、配列番号26、30、34及び38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖も、LALA変異及びKnobs into holes変異(T366S、L368A及びY407V)を有している。
- [0053] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDA受容体の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体である。
- [0054] 本明細書において、2つの抗体が同じ抗原タンパク質に「競合的」に結合するとは、前記2つの抗体のそれぞれが結合する前記抗原タンパク質上のエピトープが同一、若しくは前記2つの抗体のそれぞれが結合する前記抗原タンパク質上のエピトープの一部が共通である、又は一方の抗体が、その抗原タンパク質上のエピトープに結合することで、前記抗原タンパク質上のもう一方の抗体が結合するエピトープ部分を含む前記抗原タンパク質の立体構造

が変化し、その結果、もう一方の抗体が、その当該抗原タンパク質上のエピトープ部分に結合できなくなることを意味する。

[0055] 例えば、当業者であれば、マウスやラットなどにヒトNR1ポリペプチドを免疫して取得した抗体に基づき作製した片腕抗ヒトNR1抗体を複数取得することができる。次に本明細書の実施例3～5等の開示される方法に従って、前記複数取得した片腕抗ヒトNR1抗体の中から、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体を用いたスクリーニングにより、当該抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、かつ、病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDA受容体の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体を選択することが可能である。

[0056] 「配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合する抗体」としては、例えば、本明細書の実施例5に記載のELISA競合アッセイの結果同定された、ABN__1-175、ABN__1-178、3、ABN__3-385、ABN__3-502や、それらの誘導体などが挙げられる。

[0057] 「配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDA受容体の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体」としては、例えば、前記ABN__1-175、ABN__1-178、3、ABN__3-385、ABN__3-502や実施例1に記載のPO03-102の抗原結合部位を含む片腕抗体、より具体的に例示すれば、本明細書の実施例2又は実施例6で作製した片腕抗ヒトNR1抗体ABN-1～5が挙げられる。

[0058] 抗体を細胞内で発現させる場合、抗体が翻訳後に修飾を受けることが知られている。翻訳後修飾の例としては、重鎖C末端のリジンのカルボキシペプ

チダーゼによる切断、重鎖及び軽鎖N末端のグルタミン又はグルタミン酸のピログルタミル化によるピログルタミン酸への修飾、グリコシル化、酸化、脱アミド化、糖化等が挙げられ、種々の抗体において、このような翻訳後修飾が生じることが知られている（J. Pharm. Sci.、2008、Vol. 97、pp. 2426-2447）。

[0059] 翻訳後修飾により生じた本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の例としては、重鎖可変領域N末端のピログルタミル化及び／又は重鎖C末端のリジン欠失を受けた片腕抗ヒトNR1抗体が挙げられる。このようなN末端のピログルタミル化又はC末端リジン欠失による翻訳後修飾が抗体の活性に影響を及ぼすものではないことは当該分野で知られている（Anal. Biochem.、2006、Vol. 348、pp. 24-39）。

[0060] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、前述の本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体である。

[0061] 1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、前述の本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域N末端のピログルタミル化及び／又は重鎖C末端リジン欠失の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体である。

[0062] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、本明細書に開示される、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体のVH及びVLの配列情報等に基づいて、当該分野で公知の方法を使用して、当業者によって容易に作製され得る。本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、特に限定されるものではないが、例えば、後述の＜本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法及び該方法により生産される片腕抗ヒトNR1抗体＞に記載の方法に従い製造することができる。

[0063] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体は、必要によりさらに精製された後、定法に従って製剤化され、抗NMDAR脳炎の治療等に用いることができる。

[0064] ＜本発明のポリヌクレオチド＞

本発明のポリヌクレオチドには、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可

変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドが含まれる。

[0065] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記（a）及び／又は（b）に記載の塩基配列を含む、ポリヌクレオチドである。

（a）以下の（a-1）～（a-4）より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列：

（a-1）配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域；

（a-2）配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域；

（a-3）配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域；

（a-4）配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域；

（b）以下の（b-1）～（b-4）より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列：

（b-1）配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミ

ノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b-2) 配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b-3) 配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b-4) 配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域。

[0066] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含む、ポリヌクレオチドである。

(a) 以下の(a-1)～(a-4)より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列：

(a-1) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域；

(a-2) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域；

(a-3) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域；

(a-4) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域；

(b) 以下の(b-1)～(b-4)より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列：

(b-1) 配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

(b-2) 配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

(b-3) 配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

(b-4) 配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

[0067] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び

／又は（b）に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

（a）以下の（a-1）～（a-4）より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列：

（a-1）配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖；

（a-2）配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖；

（a-3）配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖；

（a-4）配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖；

（b）以下の（b-1）～（b-4）より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列：

（b-1）配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖；

（b-2）配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97まで

のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖；

(b-3) 配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖；

(b-4) 配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖。

[0068] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

(a) 以下の(a-1)～(a-4)より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列：

(a-1) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖；

(a-2) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖；

(a-3) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖；

(a-4) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖；

(b) 以下の(b-1)～(b-4)より選択される片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列：

(b-1) 配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖；

(b-2) 配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖；

(b-3) 配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む

む軽鎖；

(b-4) 配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖。

[0069] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

(a) 配列番号26に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号28に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[0070] 配列番号26に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号25に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0071] 配列番号28に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号27に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0072] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び／又は(b)に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

(a) 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[0073] 配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号29に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0074] 配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号31に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0075] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記(a)及び

／又は（b）に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。前記ポリヌクレオチドは、

（a）配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

（b）配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[0076] 配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号33に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0077] 配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号35に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0078] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記（a）及び／又は（b）に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

（a）配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

（b）配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列。

[0079] 配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号37に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0080] 配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号39に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0081] 1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、さらにFcポリペプチドをコードする塩基配列を含んでいてもよく、1つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含んでもよい。配列番号4

2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号 4 1 に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0082] 1 つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、下記 (a) 及び／又は (b)、並びに (c) に記載の塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

(a) 配列番号 2 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列；

(b) 配列番号 2 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列；

(c) 配列番号 4 2 に示されるアミノ酸配列からなる F c ポリペプチドをコードする塩基配列。

[0083] 配列番号 2 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号 2 1 に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0084] 配列番号 2 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号 2 3 に示される塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

[0085] 1 つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒト NR 1 抗体と競合的にヒト NR 1 に結合し、抗 NMDAR 脳炎患者由来の病原性抗ヒト NR 1 抗体による NMDAR の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒト NR 1 抗体の重鎖をコードする塩基配列及び／又は該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

[0086] 本発明のポリヌクレオチドは、その塩基配列に基づき、当該分野で公知の方法を使用して、当業者によって容易に作製され得る。例えば、本発明のポリヌクレオチドは、当該分野で公知の遺伝子合成方法を利用して合成するこ

とが可能である。このような遺伝子合成方法としては、WO 90/07861 に記載の抗体遺伝子の合成方法等の当業者に公知の種々の方法が使用され得る。

[0087] <本発明の発現ベクター>

本発明の発現ベクターには、本発明の片腕抗ヒト抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、本発明の片腕抗ヒト抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び本発明の片腕抗ヒト抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドと該抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとを含む発現ベクターが含まれる。また、本発明の発現ベクターには、本発明の片腕抗ヒト抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、本発明の片腕抗ヒト抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び本発明の片腕抗ヒト抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドと該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとを含む発現ベクターが含まれる。本発明の発現ベクターは、Fcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含んでもよい。

[0088] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域をコードする塩基配列

を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号24に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。

[0089] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列か

らなるCDR3を含む軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号26に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号28に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。

[0090] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からな

るCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。

[0091] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配

列番号 14 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号 16 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 16 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 16 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号 14 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号 14 のアミノ酸番号 31 から 36 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 14 のアミノ酸番号 51 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 14 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号 16 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 16 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 16 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号 14 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。

[0092] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号38に示されるアミ

ノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む。

[0093] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、Fcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドをさらに含んでもよい。1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号42に示されるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドをさらに含んでもよい。

[0094] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターである。

[0095] 1つの実施形態において、本発明の発現ベクターは、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び／又は該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、並びに該抗体のFcポリペプチドを含む発現ベクターである。

[0096] 本発明のポリヌクレオチドを発現させるために用いる発現ベクターとしては、真核細胞（例えば、動物細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母）及び／又は原核細胞（例えば、大腸菌）の各種の宿主細胞中で、本発明の片腕抗NR1ヒト抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、

又は、前記重鎖と結合しFc領域を形成するFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを発現し、これらによりコードされるポリペプチドを産生できるものである限り、特に制限されるものではない。このような発現ベクターとしては、例えば、プラスミドベクター、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、レトロウイルス）等が挙げられる。1つの実施形態において、pEE6.4やpEE12.4（Lonza社）を発現ベクターとして使用することができる。

[0097] 本発明の発現ベクターは、本発明のポリヌクレオチドに動作可能なように連結されたプロモーターを含み得る。動物細胞で本発明のポリヌクレオチドを発現させるためのプロモーターとしては、例えば、CMV、RSV、SV40などのウイルス由来プロモーター、アクチンプロモーター、EF（elongation factor）1 α プロモーター、ヒートショックプロモーターなどが挙げられる。細菌（例えば、エシェリキア属菌）で本発明のポリヌクレオチドを発現させるためのプロモーターとしては、例えば、trpプロモーター、lacプロモーター、 λ PLプロモーター、tacプロモーターなどが挙げられる。酵母で本発明のポリヌクレオチドを発現させるためのプロモーターとしては、例えば、GAL1プロモーター、GAL10プロモーター、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが挙げられる。

[0098] 宿主細胞として、動物細胞、昆虫細胞又は酵母を用いる場合、本発明の発現ベクターは、開始コドン、終止コドン、エンハンサー配列、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体又はその重鎖若しくは軽鎖をコードする遺伝子の5'側及び3'側の非翻訳領域、分泌シグナル配列、スプライシング接合部、ポリアデニレーション部位、あるいは複製可能単位などを含んでもよい。宿主細胞として大腸菌を用いる場合、本発明の発現ベクターは、開始コドン、終止コドン、ターミネーター領域、及び複製可能単位を含み得る。本発明の発現ベクターは、目的に応じて通常用いられる選択マーカー（例えば、テトラサイクリン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子、カナマイシン耐性遺伝子

、ネオマイシン耐性遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子）を含んでいてもよい。

[0099] <本発明の形質転換された宿主細胞>

本発明の形質転換された宿主細胞には、本発明の発現ベクターで形質転換された宿主細胞が含まれる。本発明の形質転換された宿主細胞には、下記の

(1) ～ (4) からなる群より選択される宿主細胞が含まれる：

(1) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(2) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(3) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドと該片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(4) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターと該片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

[0100] 本発明の形質転換された宿主細胞にはまた、下記の(a) ～ (d) からなる群より選択される宿主細胞が含まれる：

(a) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(b) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(c) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドと該片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドとを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(d) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポ

リヌクレオチドを含む発現ベクターと該片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

[0101] 1つの実施形態において、前記(a)～(d)の宿主細胞に含まれる発現ベクターは、Fcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドをさらに含んでもよい。1つの実施形態において、前記(a)～(d)の宿主細胞は、Fcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターをさらに含んでもよい。

[0102] 本発明の形質転換された宿主細胞の例としては、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞、並びに、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドと該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞などが挙げられる。

[0103] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の(a)～(d)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター

ー；

(c) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター及び該抗体の軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(1) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までの

アミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(6) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(7) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(8) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0104] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の(a)～(d)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重

鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 下記の(1)～(8)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(1) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(6) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(7) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(8) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重

鎖、配列番号 20 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及び Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR1 抗体。

[0105] 1 つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の (a) ~ (i) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 下記の (1) ~ (10) のいずれかに記載の片腕抗ヒト NR1 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 下記の(1)～(10)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 下記の(1)～(10)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 下記の(1)～(10)のいずれかに記載の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(1) 配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8の

アミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(4) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(5) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2

、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びにFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(6) 配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(7) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(8) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(9) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(10) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0106] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の(a)～(i)から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号22に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

(h) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(i) 配列番号 22 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 24 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0107] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の (a) ~ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(m) 配列番号 26 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 28 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0108] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の (a) ～ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(m) 配列番号 30 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 32 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0109] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の (a) ～ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(m) 配列番号 34 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 36 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0110] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、下記の (a) ~ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベク

ター；

(m) 配列番号 38 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0111] 1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒト NR1 抗体と競合的にヒト NR1 に結合し、抗 NMDAR 脳炎患者由来の病原性抗ヒト NR1 抗体による NMDAR の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒト NR1 抗体の重鎖及び／又は軽鎖をコードする発現ベクターで形質転換された宿主細胞であって、下記の (a) ～ (m) から選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞である：

(a) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(b) 該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(c) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(d) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(e) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の Fc ポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(f) 該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗

体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(g) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(h) 該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(i) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(j) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(k) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(l) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター；

(m) 該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[0112] 形質転換される宿主細胞としては、使用する発現ベクターに適合し、該発現ベクターで形質転換されて、抗体を発現することができるものである限り、特に限定されるものではない。形質転換する宿主細胞としては、例えば、本発明の技術分野において通常使用される天然細胞又は人工的に樹立された細胞など種々の細胞（例えば、動物細胞（例えば、CHOK1SV細胞）、昆虫細胞（例えば、Sf9）、細菌（エシェリキア属菌など）、酵母（サッカロマイセス属、ピキア属など）など）が挙げられる。1つの実施形態において、CHOK1SV細胞、CHO-DG44細胞、HEK293細胞、NSO細胞等の培養細胞を宿主細胞として使用することができる。

[0113] 宿主細胞を形質転換する方法は、特に限定されるものではないが、例えば、リン酸カルシウム法、エレクトロポレーション法等を用いることができる。

[0114] <本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法及び該方法により生産される片腕抗ヒトNR1抗体>

本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法には、本発明の形質転換された宿主細胞を培養し、片腕抗ヒトNR1抗体を発現させる工程を包含する、片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法が含まれる。1つの実施形態において、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法は、以下の（a）～（e）からなる群より選択される宿主細胞を培養し、片腕抗ヒトNR1抗体を発現させる工程を包含する、片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法である：

（a）本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

（b）本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに、該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主

細胞；

(c) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(d) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、並びに、該抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(e) 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、及び該抗体のFcポリペプチドをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

[0115] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法は、本発明の形質転換された宿主細胞を培養し、片腕抗ヒトNR1抗体を発現させる工程を包含している限り、特に限定されるものではない。

[0116] 形質転換された宿主細胞の培養は公知の方法により行うことができる。培養条件、例えば、温度、培地のpH及び培養時間は、適宜選択される。宿主細胞が動物細胞の場合、培地としては、例えば、約5～20%の胎児牛血清を含むMEM培地(Science、1959、Vol. 130、pp. 432-437)、DMEM培地(Virology、1959、Vol. 8、p. 396)、RPMI 1640培地(J. Am. Med. Assoc.、1967、Vol. 199、p. 519)、199培地(Exp. Biol. Med.、1950、Vol. 73、pp. 1-8)等を用いることができる。培地のpHは、例えば、約6～8であり、培養は、必要

により通気や攪拌しながら、通常約30～40℃で約15～336時間行われる。宿主細胞が昆虫細胞の場合、培地としては、例えば、胎児牛血清を含むGrace's培地(Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、1985、Vol. 82、p. 8404)等を用いることができる。培地のpHは、例えば、約5～8であり、培養は、必要により通気や攪拌しながら、通常約20～40℃で約15～100時間行われる。宿主細胞が大腸菌又は酵母である場合、培地としては、例えば、栄養源を含有する液体培地が適当である。栄養培地は、例えば、形質転換された宿主細胞の生育に必要な炭素源、無機窒素源、又は有機窒素源を含んでいる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストラン、可溶性デンプン、ショ糖等が、無機窒素源又は有機窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、アミノ酸、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液等が挙げられる。所望により他の栄養素(例えば、無機塩(例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウム)、ビタミン類)、抗生物質(例えば、テトラサイクリン、ネオマイシン、アンピシリン、カナマイシン)等を含んでもよい。培地のpHは、例えば、約5～8である。宿主細胞が大腸菌の場合、培地としては、例えば、LB培地、M9培地(Molecular Cloning、Cold Spring Harbor Laboratory、Vol. 3、A2.2)等を用いることができる。培養は、必要により通気や攪拌しながら、通常約14～43℃で約3～24時間行われる。宿主細胞が酵母の場合、培地としては、例えば、Burkholder最小培地(Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、1980、Vol. 77、p. 4505)等を用いることができる。培養は、必要により通気や攪拌しながら、通常約20～35℃で約14～144時間行われる。上述のような培養により、本発明の抗ヒトNR1抗体を発現させることができる。

[0117] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法は、本発明の形質転換された宿主細胞を培養し、片腕抗ヒトNR1抗体を発現させる工程に加えて、さ

らには、該形質転換された宿主細胞から片腕抗ヒトNR1抗体を回収、単離又は精製する工程を含むことができる。単離又は精製方法としては、例えば、塩析、溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析、限外濾過、ゲル濾過などの分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーなどの荷電を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動などの等電点の差を利用する方法などが挙げられる。1つの実施形態において、培養上清中に蓄積された抗体は、各種クロマトグラフィー、例えば、プロテインAカラム又はプロテインGカラムを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

[0118] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法では、当該片腕抗ヒトNR1抗体の重鎖のCH3と、前記重鎖と結合し、Fc領域を形成するFcポリペプチドのCH3のそれぞれにKnobs-into-Holes変異を導入しておくことで、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を効率的に取得できる。

[0119] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体には、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を生産する方法で生産された片腕抗ヒトNR1抗体も含まれる。

[0120] <本発明の医薬組成物等>

本発明の医薬組成物には、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が含まれる。本発明の医薬組成物は、当該分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用される方法によって調製することができる。これら医薬組成物の剤型の例としては、例えば、注射剤、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、静脈内投与、皮下投与等により投与することができる。製剤化にあたっては、薬学的に許容される範囲で、これら剤型に応じた賦形剤、担体、添加剤等を使用することができる。

[0121] 本発明の医薬組成物は、複数種の本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を含み得る。例えば、C末端リジンが欠失せずN末端のピログルタミル化を受けてい

ない片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は、C末端リジンの欠失及び／又はN末端のピログルタミル化を受けた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する医薬組成物も本発明に含まれる。

[0122] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、以下の(1)～(5)のいずれかより選択される片腕抗ヒトNR1抗体及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する：

(1) 配列番号2のアミノ酸番号26から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号2のアミノ酸番号52から58までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号2のアミノ酸番号97から109までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号4のアミノ酸番号26から33までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸番号51から53までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号4のアミノ酸番号92から100までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(2) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

(3) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、

及び配列番号 12 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(4) 配列番号 14 のアミノ酸番号 31 から 36 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 14 のアミノ酸番号 51 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 14 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号 16 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 16 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 16 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(5) 配列番号 18 のアミノ酸番号 31 から 36 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 18 のアミノ酸番号 51 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 18 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号 20 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 20 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 20 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体。

[0123] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、以下の(1)～(5)のいずれかより選択される片腕抗ヒト NR1 抗体及び／又は該片腕抗ヒト NR1 抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒト NR1 抗体を含有する：

(1) 配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(2) 配列番号 6 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号 8 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(3) 配列番号 10 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配

列番号 12 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(4) 配列番号 14 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(5) 配列番号 18 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号 20 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、片腕抗ヒト NR1 抗体。

[0124] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、以下の(1)～(5)のいずれかより選択される片腕抗ヒト NR1 抗体及び／又は該片腕抗ヒト NR1 抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒト NR1 抗体を含有する：

(1) 配列番号 2 のアミノ酸番号 26 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 2 のアミノ酸番号 52 から 58 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 2 のアミノ酸番号 97 から 109 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 4 のアミノ酸番号 26 から 33 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 4 のアミノ酸番号 51 から 53 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 4 のアミノ酸番号 92 から 100 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR1 抗体；

(2) 配列番号 6 のアミノ酸番号 31 から 35 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 6 のアミノ酸番号 50 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 6 のアミノ酸番号 99 から 110 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 8 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 8 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 8 のアミノ酸番号 89 から 98 までのアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト

NR 1 抗体；

(3) 配列番号 10 のアミノ酸番号 31 から 35 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 10 のアミノ酸番号 50 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 10 のアミノ酸番号 99 から 111 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 12 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 12 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 12 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

(4) 配列番号 14 のアミノ酸番号 31 から 36 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 14 のアミノ酸番号 51 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 14 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 16 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 16 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 16 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体；

(5) 配列番号 18 のアミノ酸番号 31 から 36 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 18 のアミノ酸番号 51 から 66 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 18 のアミノ酸番号 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号 20 のアミノ酸番号 24 から 34 までのアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 20 のアミノ酸番号 50 から 56 までのアミノ酸配列からなる CDR 2、及び配列番号 20 のアミノ酸番号 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域を含む軽鎖、並びに Fc ポリペプチドを含む、片腕抗ヒト NR 1 抗体。

[0125] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、以下の（１）～（５）のいずれかより選択される片腕抗ヒトNR1抗体及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する：

（１）配列番号２に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号４に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

（２）配列番号６に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号８に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

（３）配列番号１０に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号１２に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

（４）配列番号１４に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号１６に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体；

（５）配列番号１８に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、配列番号２０に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、及びFcポリペプチドを含む、片腕抗ヒトNR1抗体。

[0126] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号２２に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号２４に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号４２に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。

[0127] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号２８に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号４２に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。

- [0128] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号32に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。
- [0129] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号34に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号36に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。
- [0130] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号38に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖、及び配列番号42に示されるアミノ酸配列からなるFcポリペプチドを含む片腕抗ヒトNR1抗体、及び／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。
- [0131] 1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDAR脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDA受容体の細胞内在化を阻害する、片腕抗ヒトNR1抗体、並びに／又は該片腕抗ヒトNR1抗体の翻訳後修飾により生じた片腕抗ヒトNR1抗体を含有する。
- [0132] 本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の添加量は、患者の症状の程度や年齢、使用する製剤の剤型、抗体の結合力価等により異なるが、例えば、0.001mg/kg～100mg/kg程度を用いることができる。また、そのような投与量に対応する量の本発明の片腕抗ヒトNR1抗体を添加して、製剤化することができる。
- [0133] 本発明の医薬組成物は、抗NMDAR脳炎の治療剤として用いることがで

きる。

[0134] 本発明には、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、片腕抗ヒトNR1抗体の治療用医薬組成物が含まれる。また、本発明には、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の治療有効量を投与する工程を包含する、抗NMDAR脳炎を治療する方法が含まれる。また、本発明には、抗NMDAR脳炎の治療に使用するための、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体が含まれる。また、本発明には、抗NMDAR脳炎の治療用医薬組成物の製造における、本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の使用が含まれる。

[0135] <本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体>

本明細書において、「一価の抗ヒトNR1抗体誘導体」とは、ヒトNR1に結合する一価抗体誘導体であって、抗ヒトNR1抗体に由来するヒトNR1に対する抗原結合部位を1つ含む抗ヒトNR1抗体誘導体である。本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体として、例えば、抗ヒトNR1抗体に由来するscFc、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメントなどが挙げられる。

[0136] 本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体は、下記(1)～(4)から選ばれる重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体である：

(1) 配列番号6のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号6のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号6のアミノ酸番号99から110までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号8のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号8のアミノ酸番号89から98までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(2) 配列番号10のアミノ酸番号31から35までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号10のアミノ酸番号50から66までのアミノ酸配列

からなるCDR2、及び配列番号10のアミノ酸番号99から111までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号12のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号12のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(3) 配列番号14のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号14のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号14のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号16のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号16のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(4) 配列番号18のアミノ酸番号31から36までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号18のアミノ酸番号51から66までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号18のアミノ酸番号99から108までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域、並びに、配列番号20のアミノ酸番号24から34までのアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号20のアミノ酸番号50から56までのアミノ酸配列からなるCDR2、及び配列番号20のアミノ酸番号89から97までのアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[0137] 1つの実施形態において、本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体は、下記(5)～(8)から選ばれる重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体である：

(5) 配列番号6に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号8に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(6) 配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号12に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(7) 配列番号14に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号16に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体；

(8) 配列番号18に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体。

[0138] 本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体には、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗ヒトNR1抗体と競合的にヒトNR1に結合し、抗NMDA受容体脳炎患者由来の病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDA受容体の細胞内在化を阻害する、一価の抗ヒトNR1抗体誘導体が含まれ、＜本発明の片腕抗ヒトNR1抗体＞の項に記載のとおり当業者に取得可能である。

[0139] 本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体は、その*in vivo*での安定性を高めるための修飾がなされていてもよい。前記修飾としては、例えば、PEG化などが挙げられる。

[0140] 本発明には、当該抗体誘導体をコードするポリヌクレオチド、当該ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、当該発現ベクターで形質転換された宿主細胞、当該抗体誘導体の生産方法、当該抗体誘導体を含む医薬組成物、当該医薬組成物の製造における当該抗体誘導体の使用、及び当該抗体誘導体による抗NMDAR脳炎の治療方法をさらに含む。

[0141] 本発明についてさらに理解を得るために参照する特定の実施例をここに提供するが、これらは例示目的とするものであって、本発明を限定するものではない。

実施例

[0142] 特に断りがない場合は、以下の実施例に記載の工程は、公知の方法に従って実施可能である。また、市販のキット又は試薬等を用いた部分については、特に断りのない限り添付のプロトコールに従って実験を行った。

[0143] (実施例 1 : 抗 NMDAR 脳炎患者由来抗体の取得)

特許文献 2 に記載の配列情報 (当該文献の請求項 1、及び実施例の記載を参照) に基づき、当該特許文献に記載されている抗 NMDAR 脳炎患者から単離された抗体と同じ重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を有する抗ヒト NR1 モノクローナル抗体 (003-109、007-168、007-169、007-124、007-142、008-218、P003-102、以下、これらを「病原性抗ヒト NR1 抗体」ともいう) を定法に従い作製した。具体的には、病原性抗ヒト NR1 抗体の重鎖可変領域配列の N 末側にシグナル配列、C 末側に CH1 配列、ヒンジ配列、及び Fc 配列を付加した重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを pcDNA3.4 (Thermo Fisher Scientific 社) に挿入した発現ベクターを作製した。同様に、病原性抗ヒト NR1 抗体の軽鎖可変領域配列の N 末側にシグナル配列、C 末側に CL 配列を付加したポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを pcDNA3.4 に挿入した発現ベクターを作製した。作製した発現ベクターを ExpiCHO-S 細胞 (Thermo Fisher Scientific 社、A29127) にトランスフェクションし、定法に従い抗体を取得した。

[0144] 前記 7 種の病原性抗ヒト NR1 抗体の NMDAR に対する結合活性をフローサイトメトリー測定法により評価した。本フローサイトメトリー試験は、NMDAR 発現 HEK 細胞 (後述) を用いてフローサイトメーター (Becton Dickinson 社、FACS Verse) を用いて実施例 7 と同様に実施した。その結果、7 種の病原性抗ヒト NR1 抗体の全てが、NMDAR 発現 HEK 細胞に対する高い結合活性を示した。それらの中でも、P003-102 (配列番号 2 に示すアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号 4 に示すアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する) が、NM

DAR発現HEK細胞に対する最も高い結合活性を示した（データは示さず）。

[0145] なお、本実施例で用いたNMDAR発現HEK細胞は、ヒトNMDAR（NR1／NR2B）発現HEK細胞株（Charles river社、CTN6121）であり、特に断りのない限り、10％FBS（GE Healthcare Life Sciences社、SH30070.03）、50units／mL ペニシリンーストレプトマイシン（Penicillin-Streptomycin、Thermo Fisher Scientific社、15070063）、0.5mg／mL ジェネティシン（Geneticin、Thermo Fisher Scientific社、10131027）、0.005mg／mL ブラストサイジン（Blasticidin、InvivoGen社、ant-bl-05）及び0.1mg／mL ゼオシン（Zeocin、Thermo Fisher Scientific社、R25001）含有DMEM／F12（Thermo Fisher Scientific社、11320033）を用い（以下、「NMDAR発現HEK細胞用培地」という）、37℃、5％CO₂存在下で培養した。

[0146] （実施例2：片腕化した病原性抗ヒトNR1抗体P003-102のNMDAR結合活性の確認）

NMDAR発現HEK細胞に対する最も高い結合活性を示したP003-102に由来する、一価であるが安定性の高い抗ヒトNR1抗体誘導体を作製した。

[0147] P003-102に由来する一価の抗ヒトNR1抗体を先行特許文献（WO1998／050431）の記載に基づき作製した。具体的には、P003-102の重鎖の定常領域にKnobs into holes変異（以下「KIH変異」という）を有する重鎖ポリペプチド（配列番号22）をコードするポリヌクレオチド（配列番号21）をpcDNA3.4に挿入した抗体重鎖発現ベクターを作製した。さらに、前記KIH変異とペアとなるKIH

H変異を加えた、Fcポリペプチド（配列番号42）をコードするポリヌクレオチド（配列番号41）をpcDNA3.4に挿入したFc発現ベクター、及びP003-102の軽鎖ポリペプチド（配列番号24）をコードするポリヌクレオチド（配列番号23）をpcDNA3.4に挿入した抗体軽鎖発現ベクターも作製した。抗体重鎖発現ベクター、抗体軽鎖発現ベクター、及びFc発現ベクターの3つをExp i CHO-S細胞にトランスフェクションし、定法に従い、前記細胞が発現した抗体分子を精製することで、P003-102に由来する抗原結合部位をもつ一価抗体（片腕抗体）を得た（以下「ABN-5」という）。

[0148] ABN-5のヒトNMDARに対する結合活性を実施例1と同様に、NMDAR発現HEK細胞を用いてフローサイトメトリー試験で評価した。片腕抗体であるABN-5は、2価抗体であるP003-102よりは弱い、NMDAR発現HEK細胞への結合活性を示した（図1）。また、ABN-5は、P003-102以外の6種の病原性抗ヒトNR1抗体よりもヒトNMDARに対する高い結合活性を示した（データは示さず）。

[0149] （実施例3：病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの細胞内在化）

病原性抗ヒトNR1抗体は、細胞表面上のNMDARを架橋することでその内在化を誘導し、結果的に細胞表面上のNMDARの発現量が低下することが報告されている（非特許文献1）。実施例1で作製した病原性抗ヒトNR1抗体も、細胞表面上のNMDARの発現量を低下させるかを、NMDAR発現HEK細胞を用いて確認した。

[0150] NMDAR発現HEK細胞用培地から10%Dialyzed FBS（Thermo Fisher Scientific社、26400-044）、50units/mL ペニシリンーストレプトマイシン、2.0μg/mL テトラサイクリン（Tetracycline、Sigma-Aldrich社、T7660）及び0.2mM メマンチン（Memantine、Sigma-Aldrich社、M9292）含有ニューロベーサル（Neurobasal）培地（Thermo Fisher Scien

t i f i c 社、21103049) (以下、「誘導培地」という)へ交換してNMDAR発現HEK細胞を一晩培養し、病原性抗ヒトNR1抗体007-142を100 μ g/mLの濃度で添加した。抗体添加24時間後に細胞表面上のNMDARの発現量をFACS Verseを用いたフローサイトメトリー測定法で評価した。前方散乱光(FSC)シグナルと側方散乱光(SSC)シグナルを2次元展開したドットプロットから、単一細胞、続けてHEK細胞あるいはNMDAR発現HEK細胞に該当する細胞群をゲーティングにより抽出した。抽出した細胞群のうち5,000細胞あたりの幾何平均蛍光強度(GeomFI)を測定して、評価に用いた。同じアイソタイプのコントロール抗体として、自社製の抗KLH抗体(3G6)を用いた。007-142は、培地へ添加することで細胞表面上のNMDARの発現を50%未満に低下させた(データは示さず)。

[0151] (実施例4:ABN-5事前添加によるNMDAR発現HEK細胞の機能維持)

病原性抗ヒトNR1抗体による細胞表面上のNMDARの発現量低下、及びNMDARの機能低下を、片腕抗体であるABN-5が阻害することができるか、以下の2つの評価方法で検討した。

[0152] 初めに、NMDARの発現量低下に対するABN-5の阻害効果を評価した。一晩培養したNMDAR発現HEK細胞の培地に、段階希釈した、異なる濃度のABN-5を添加した。添加2時間後に、前記培地に病原性ヒトNR1抗体である007-142を100 μ g/mLの濃度で添加し、007-142添加24時間後の細胞表面上のNMDARの発現量を実施例3と同様にフローサイトメトリー測定法で評価した。007-142は、NMDAR発現HEK細胞の細胞表面上のNMDARの発現量を50%未満に低下させたが(実施例3)、事前にABN-5を添加することで、濃度依存的に007-142による細胞表面上のNMDARの発現量が回復した(データは示さず)。

[0153] 次に、P003-102抗体によるNMDARの機能低下をABN-5が

阻害できるかを、NMDAR発現HEK細胞を用いて、NMDA依存性のカルシウム流入を指標に評価した。具体的には、一晚培養したNMDAR発現HEK細胞の培地に、段階希釈した、異なる濃度のABN-5を添加し、15分間静置後、前記培地に濃度が $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ となるようにP003-102を添加して6時間培養した。培地を除去し、FLIPR Calcium 6 Assay Kit (Molecular Device社、R8190)の調製溶液を $100\mu\text{L}/\text{ウェル}$ にて添加し、さらに2時間培養した。NMDARの刺激には、最終濃度 $30\mu\text{M}$ のNMDA (TOCRIS社、0114)を使用した。細胞内カルシウム濃度の測定には、FLIPR Calcium 6 Assay Kit (Molecular Devices社、R6133)を用い、Fluorometric Imaging Plate Reader (Molecular Devices社、FLIPR TETRA)で測定した。その結果、P003-102抗体の培地への添加は、NMDAR発現HEK細胞においてNMDARの機能を低下させること、当該機能の低下は、ABN-5によって濃度依存的に阻害されることが明らかになった(データは示さず)。

[0154] 以上のことから、片腕抗ヒトNR1抗体は、病原性抗ヒトNR1抗体と同様に、細胞表面上のNMDARに結合すること、一方、病原性抗ヒトNR1抗体とは異なり、NMDARの内在化を誘導しないことが明らかとなった。さらに、片腕抗ヒトNR1抗体は、病原性抗ヒトNR1抗体に対しては拮抗的に働き、細胞表面上のNMDARの発現量を維持することで、病原性抗ヒトNR1抗体によるNMDARの機能低下を防ぐことが明らかになった。

[0155] (実施例5：病原性抗ヒトNR1抗体P003-102に競合的にヒトNR1に結合するマウス抗体の単離)

ABN-5よりもヒトNMDARに対して強い結合活性を有する片腕抗ヒトNR1抗体を取得するために、まず、P003-102に競合的に、ヒトNR1に強く結合する抗ヒトNR1抗体を単離した。

[0156] 具体的には、BALB/cAJclマウス及びJcl:BDFマウス(ど

ちらも日本クレア社から購入)を用いて、ヒトNR1に対して結合活性の高いマウス抗体を単離した。定法に従い、免疫反応を惹起するアジュバントと共に、ヒトNR1タンパク質をマウスに注射し、免疫を施した。免疫に使用したヒトNR1タンパク質は以下の手法によって調製した。

[0157] 遺伝子工学的手法によってヒトNR1の細胞外ドメインをコードするポリヌクレオチド(配列番号43、対応するアミノ酸配列を配列番号44に示す)の3'末端にリンカー、HisTag配列(His×8)、AviTag配列(Avidity社)及び終止コドンコードする塩基配列を付加し、pcDNA3.1(Thermo Fisher Scientific社)に挿入してヒトNR1とHisTagの融合タンパク質(以下「ヒトNR1-Hisタンパク質」という)発現ベクターとした。前記発現ベクターをExpi293F細胞(Thermo Fisher Scientific社、A14528)にトランスフェクションし、前記トランスフェクション後の細胞を培養して、回収した培養上清からヒトNR1-Hisタンパク質を精製した。

[0158] 精製したヒトNR1-Hisタンパク質をアジュバントと共にマウスへ数回免疫した後に、定法に従い、免疫したマウスの脾臓やリンパ節を摘出しリンパ球を収集した。

[0159] Alexa Fluor 647 Antibody Labeling Kit(Thermo Fisher Scientific社、A20186)を用いてヒトNR1-Hisタンパク質を蛍光標識した。先行非特許文献(BMC Biol.、2012、Vol. 10、Art. No. 80)の記載に基づき、マウスから収集したリンパ球の中から、蛍光標識されたヒトNR1-Hisタンパク質に結合するB細胞をセルソーター(Beckton Dickinson社、FACS melody)でソートした。定法に従い、ソートされたB細胞から抽出した抗体をコードする核酸をクローニングし、ヒトNR1に結合するマウス抗体を作製した。作製したマウス抗体のNR1への結合活性を評価するために、ヒトNR1-Hisタンパク質

を用いて、定法に従い、ELISA結合アッセイを実施した（基本的な条件は次に記載のELISA競合アッセイと同様）。その結果、ヒトNR1に対して、P003-102抗体よりも高い結合活性を有する多数のマウス抗体を単離することができた（データは示さず）。

[0160] 単離したマウス抗体の中から、P003-102に対する拮抗作用を有するものを選択するために、ELISA競合アッセイを実施した。具体的には、Tris Buffered Saline（以下、「TBS」という）中に $1\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように調製したヒトNR1-Hisタンパク質溶液を、マキシソープ処理された384ウェルプレート（Thermo Fisher Scientific社、460372）に1ウェルあたり $15\mu\text{L}$ 添加し、 4°C で一晩静置した。その後、ヒトNR1-Hisタンパク質溶液を除去し、洗浄液（0.5% Tween-20含有TBS、ニッポンジーン社、310-07375、以下「TBS-T」ともいう）でウェルの洗浄操作を行った。洗浄操作後、Blocking One（ナカライテスク社、03953-95）を1ウェルあたり $50\mu\text{L}$ 添加し、室温で1時間以上静置した。その後、ウェルの洗浄操作を行い、各ウェルに希釈液（5% Blocking One入りTBS-T）で100,000 ng/mLから0.1 ng/mLまで段階希釈した各種マウス抗ヒトNR1抗体、又は比較抗体（P003-102）を $15\mu\text{L}$ ずつ添加して、室温で10-20分反応させた。

[0161] Biotin Labeling kit-NH2（同仁化学社、LK03）を用いてP003-102をビオチン標識した。希釈液で600 ng/mLに調製したビオチン標識P003-102を1ウェルあたり $15\mu\text{L}$ ずつ添加し、室温で1時間反応させた。その後、洗浄液で洗浄操作を行い、希釈液で8,000倍に希釈したHRP標識ストレプトアビジン（フナコシ社、21130）を $15\mu\text{L}$ 添加し、室温で30分反応させた。その後、洗浄液で洗浄操作を行い、化学発光検出試薬であるBM Chemiluminescence ELISA Substrate (POD)（Roche

Diagnotics社、品番：11 582 950 001)を15 μ L加え、その化学発光量をマルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmer社、2103 EnVision)にて測定した。測定結果は、比較抗体100, 000 ng/mLの測定値を100%、0 ng/mLの測定値を0%とした阻害率で算出し、得られた阻害率を4パラメーターロジスティック曲線当てはめにより分析した。各サンプルの阻害率は以下の計算式で算出した。

[0162] 阻害率(%) = (1 - (サンプル測定値 - 100%測定値) / (0%測定値 - 100%測定値)) × 100、阻害率がマイナスの値となったサンプルの阻害率は0%とした。

[0163] 解析の結果、ビオチン標識P003-102に対して拮抗作用を有する複数のマウス抗ヒトNR1モノクローナル抗体が得られた。これらの中で、ABN__1-175、ABN__1-178.3、ABN__3-385、ABN__3-502と命名したマウス抗ヒトNR1抗体は、P003-102よりも強い拮抗作用を示した。特に、ABN__1-178.3、ABN__3-502と命名したマウス抗ヒトNR1モノクローナル抗体はP003-102に対する非常に強い拮抗活性を有していた(図2)。

[0164] (実施例6：本発明の片腕抗ヒトNR1抗体の作製方法)

P003-102に対して強い拮抗活性を示した4つのマウス抗NR1モノクローナル抗体(ABN__1-175、ABN__1-178.3、ABN__3-385、ABN__3-502)について、ヒト化及び片腕化した抗体を作製した。

[0165] ABN__1-175、ABN__1-178.3、ABN__3-385、ABN__3-502の重鎖可変領域(VH)及び軽鎖可変領域(VL)のアミノ酸配列について、先行非特許文献(Front Biosci.、2008、Vol. 13、pp. 1619-1633)に記載の技術を用いてヒト化抗NR1抗体の可変領域のアミノ酸配列を設計した。具体的には、VH及びVL中の相補性決定領域(CDR)アミノ酸の移植先となる鋳型ヒト抗体

の基となるマウス抗体のVH、VLのフレームワーク領域（FR）のアミノ酸配列に対して相同性の高いアミノ酸配列を有するヒト抗体フレームワーク配列を、周知技術に基づき、ヒト生殖細胞系のフレームワークデータベースから複数選択した。それらの配列情報を用いて、1つのマウス抗体から複数のヒト化抗体のアミノ酸配列を設計した。CDR配列は、実施例5で得られた抗体のアミノ酸配列から、Kabataらのデータベース（“Sequences of Proteins of Immunological Interest”、US Department of Health and Human Services、US Government Printing Office）を参照して決定した。さらに実施例2で作製したABN-5と同じ、KIH変異を有する定常領域配列と組み合わせることで、それぞれのマウス抗体から複数の片腕化したヒト化抗ヒトNR1モノクローナル抗体を作製した。これら片腕化したヒト化抗ヒトNR1モノクローナル抗体は、ABN__1-175、ABN__1-178、3、ABN__3-385及びABN__3-502のいずれか1つをヒト化した1つの重鎖ポリペプチド及び1つの軽鎖ポリペプチド、並びに1つのFcポリペプチドからなる片腕抗体である。

[0166] （実施例7：ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体のNMDAR結合活性の測定）

作製したヒト化片腕抗ヒトNR1抗体のNMDARに対する結合活性を、NMDAR発現HEK細胞を用いたフローサイトメトリー試験で評価した。

[0167] 具体的には、NMDAR発現HEK細胞用培地から誘導培地へ置換して一晚培養したNMDAR発現HEK細胞を回収した。回収後、 1.5×10^5 細胞数あたり、マウス抗体由来のヒト化片腕抗ヒトNR1抗体及びABN-5を最高濃度 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ から3倍公比で11点段階希釈し、 4°C で30分間静置し、細胞を1次染色した。染色後、 $1,200 \text{ rpm}$ 、5分間で細胞を沈降させ、上清液を除去して、2% Dialyzed FBS含有D-PBS（－）（Wako社）を細胞に添加した。2% Dialyzed FBS含有D-PBS（－）添加後、1次染色後の操作と同様に細胞を遠心

沈降させ、上清液を除去した。上清液を除去後、2% Dialyzed FBS含有D-PBS(−)で100倍希釈したPE標識抗ヒトIgG抗体(Jackson ImmunoResearch Laboratories社、109-116-098)を添加し、4℃で30分間、2次染色した。染色後、1次染色後の操作と同様に細胞を遠心沈降させ、上清液を除去した。除去後、2% Dialyzed FBS含有D-PBS(−)に細胞を懸濁し、2次染色後の操作を再度繰り返した。実施例3と同様の方法でフローサイトメトリー(FACS Verse)測定後、フローサイトメトリー解析ソフトであるFlowJo(Becton Dickinson社、Ver. 10.0.8)を用いて、PE蛍光強度値を示すGeoMFIから細胞表面NMDARに結合している各抗体を解析した。

[0168] その結果、実施例6で作製した複数のヒト化片腕抗ヒトNR1抗体がPO3-102抗体を上回るNMDA受容体に対する結合活性を有していることを確認した。例えば、マウス抗体ABN__1-178、3由来の3種のヒト化片腕抗ヒトNR1抗体(ABN__178-m1、ABN__178-m2、ABN__178-m3)はABN-5と比較してNMDARに対する非常に強い結合活性を有していた(図3)。

[0169] ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体のうち、基のマウス抗ヒトNR1抗体ABN__1-175、ABN__1-178、3、ABN__3-385、ABN__3-502ごとに代表的なヒト化片腕抗ヒトNR1抗体を選択し、それぞれABN-1、ABN-2(前記ABN__178-m3と同じ抗体)、ABN-3、ABN-4と名付けた。実施例2で作製したABN-5、及び新規に作製した各ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体のVH、VL、重鎖、軽鎖、及びFcポリペプチドのアミノ酸配列及び塩基配列を示す配列番号を表1に示す(表1では重鎖、軽鎖、Fcポリペプチド、アミノ酸配列、塩基配列をそれぞれ、HC、LC、Fc、AA、NAと略記する)。

[0170]

[表1]

配列番号						
		ABN-1	ABN-2	ABN-3	ABN-4	ABN-5
VH	AA	6	10	14	18	2
	NA	5	9	13	17	1
VL	AA	8	12	16	20	4
	NA	7	11	15	19	3
HC	AA	26	30	34	38	22
	NA	25	29	33	37	21
LC	AA	28	32	36	40	24
	NA	27	31	35	39	23
Fc	AA	42	42	42	42	42
	NA	41	41	41	41	41

[0171] 配列番号2に示されるVHのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号2のアミノ酸番号26から34、52から58、及び97から109までのアミノ酸配列からなる。配列番号4に示されるVLのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号4のアミノ酸番号26から33、51から53、及び92から100までのアミノ酸配列からなる。

配列番号6に示されるVHのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号6のアミノ酸番号31から35、50から66、及び99から110までのアミノ酸配列からなる。配列番号8に示されるVLのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号8のアミノ酸番号24から34、50から56、及び89から98までのアミノ酸配列からなる。

配列番号10に示されるVHのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号10のアミノ酸番号31から35、50から66、及び99から111までのアミノ酸配列からなる。配列番号12に示されるVLのCDR1、CDR2、及びCDR3は、それぞれ配列番号12のアミノ酸番号24から34、50から56、及び89から97までのアミノ酸配列からなる。

配列番号 14 に示される V H の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ配列番号 14 のアミノ酸番号 31 から 36、51 から 66、及び 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる。配列番号 16 に示される V L の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ配列番号 16 のアミノ酸番号 24 から 34、50 から 56、及び 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる。

配列番号 18 に示される V H の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ配列番号 18 のアミノ酸番号 31 から 36、51 から 66、及び 99 から 108 までのアミノ酸配列からなる。配列番号 20 に示される V L の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 は、それぞれ配列番号 20 のアミノ酸番号 24 から 34、50 から 56、及び 89 から 97 までのアミノ酸配列からなる。

[0172] A B N-2、A B N-4 及び A B N-5 のヒト N M D A R に対する結合活性を評価するために、S u r f a c e P l a s m o n R e s o n a n c e (S P R) 解析を実施した。本 S P R 解析には B i a c o r e T 2 0 0 (G E ヘルスケア社) を用いた。

[0173] C M 5 センサーチップ (G E ヘルスケア社、B R-1 0 0 5-3 0) に H u m a n A n t i b o d y C a p t u r e K i t (G E ヘルスケア社、B R-1 0 0 8-3 9) と A m i n e C o u p l i n g K i t (G E ヘルスケア社、B R-1 0 0 0-5 0) を用いて A n t i-H u m a n I g G (H u m a n A n t i b o d y C a p t u r e K i t 付属) を固定した。

[0174] 流路 N o. 1 をリファレンスとし、この流路にはヒト化片腕抗ヒト N R 1 抗体を結合させず、その他の流路 (N o. 2、N o. 3、N o. 4) に、それぞれ、H B S-E P+b u f f e r (G E ヘルスケア社、B R-1 0 0 6-6 9) で 2、5、1 0 μ g/mL に希釈したヒト化片腕抗ヒト N R 1 抗体溶液を、流速 1 0 μ L/分にて 5 0 秒間添加し、抗体を固相化させた。その後、ヒト N R 1-H i s タンパク質を H B S-E P+b u f f e r で 0. 5

$\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した溶液を、流速 $50\mu\text{L}/\text{分}$ にて2分間添加し、ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体とヒトNR1-Hisタンパク質の結合を測定した。次に、HBS-EP+bufferを流速 $50\mu\text{L}/\text{分}$ にて5分間添加し、ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体とヒトNR1-Hisタンパク質の解離を測定した。1:1 Binding modelで解析し、結合速度定数(k_a)及び解離速度定数(k_d)を算出し、 k_d を k_a で割ることによって解離定数(KD)を算出した。ヒト化片腕抗ヒトNR1抗体のKD値には、最終的に $10\mu\text{g}/\text{mL}$ の当該抗体の固相条件のKD値を採用した。

[0175] SPR解析の結果、ABN-2のKD(M)は $6.92\text{E}-10$ であり、ABN-2はヒトNR1-Hisタンパク質に対して、ABN-2、ABN-4及びABN-5の中で最も高い結合活性を有していることが明らかとなった。ABN-2、ABN-4、及びABN-5のヒトNR1-Hisタンパク質に対するKD値を下記表2に示す。ABN-2、ABN-4はABN-5よりも非常に小さいKD値を示した。

[0176] [表2]

	ABN-2	ABN-4	ABN-5
KD (M)	6.92E-10	8.78E-10	1.97E-07

[0177] (実施例8: ABN-2、ABN-4及びABN-5のP003-102に対する競合活性)

ABN-2、ABN-4及びABN-5のP003-102に対する競合活性を、実施例5と同様にELISA競合アッセイで測定した。その結果、NMDARに対する結合において、P003-102に対して、ABN-2がABN-4及びABN-5よりも強い阻害活性を持つことが明らかとなった(図4)。

[0178] (実施例9: ABN-2、ABN-4及びABN-5の添加によるNMDARの細胞表面量の回復)

P003-102などの病原性抗ヒトNR1抗体による細胞表面に発現す

るNMDARの内在化に対する、ABN-2及びABN-5の阻害作用（NMDAR内在化の阻害）を評価するために、フローサイトメトリーを用いたNMDAR内在化の評価を実施した。

[0179] NMDAR内在化刺激として用いる病原性抗ヒトNR1抗体混合液は、誘導培地を用いて表3に示す濃度で調製した。

[0180] [表3]

	P003-102	008-218	007-168
病原性抗ヒトNR1抗体混合液 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.43	0.95	4.63

[0181] 病原性抗ヒトNR1抗体混合液を96ウェルプレート（IWAKI社、3860-096）に20 μL /ウェルにて添加した。そこに、誘導培地で 2.5×10^6 cells/mLに調製したNMDAR発現HEK細胞を60 μL /ウェルになるように播種して、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂条件下にて一晚培養した。次に、最終最高濃度として10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から3倍公比で10点、段階希釈したABN-2又はABN-5を20 μL /ウェルで添加して一晚培養した。その後、回収した細胞をABN-2処置群ではABN-2で、ABN-5処置群ではP003-102を用いて、各5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で4 $^{\circ}\text{C}$ 、30分間、1次染色した。染色後、1,200rpm、5分間で細胞を沈降させ、上清液を除去して、2% Dialyzed FBS含有D-PBS（-）を細胞に添加した。添加後、1次染色後の操作と同様に細胞を遠心沈降させ、上清液を除去した。除去後、2% Dialyzed FBS含有D-PBS（-）で100倍希釈したPE標識抗ヒトIgG抗体を用いて4 $^{\circ}\text{C}$ 、30分間で2次染色した。染色後、1次染色後の操作と同様に細胞を遠心沈降させ、上清液を除去した。除去後、2% Dialyzed FBS含有D-PBS（-）に細胞を懸濁し、2次染色後の操作を再度繰り返した。実施例3と同様の方法でFACS Verseを用いたフローサイトメトリー測定後、フローサイトメトリー解析ソフトであるFlowJoを用いて、PE蛍光強度値を示すGeoMFIから細胞表面のNMDAR発現量を解析

した。

[0182] 細胞表面上のNMDA受容体発現を、細胞表面NR1発現率として評価した。細胞表面NR1発現率は、NMDAR発現HEK細胞上のPE蛍光強度を指標とし、病原性抗ヒトNR1抗体混合液無添加条件下におけるABN-2及びP003-102染色時の値を100%、アイソタイプコントロール抗体（自社製の抗KLH抗体である3G6）染色時の値を0%としたときの相対値で算出した。

[0183] ABN-2及びABN-5を用いた場合の、細胞表面NR1発現率を図5に示す。病原性抗ヒトNR1抗体依存的な細胞表面でのNMDAR発現量低下に対して、ABN-2は、ABN-5に比べて非常に高い回復効果を示した。また、別試験において、病原性抗ヒトNR1抗体依存的な細胞表面でのNMDAR発現量低下に対して、ABN-2よりは低い、ABN-4も高い回復効果を示した（データは示さず）。

[0184] （実施例10：ABN-2及びABN-4の添加によるNMDAR機能の回復の評価）

病原性抗体P003-102によるNMDARの機能低下に対するABN-2及びABN-4の作用を評価するため、細胞内カルシウム濃度を測定した。

[0185] NMDAR発現HEK細胞を 1.5×10^5 cells/ウェルになるようにポリDリジンコート96ウェルプレート（Corning社、356640）に、 $100 \mu\text{L}$ /ウェルにてアッセイ培地（0.2 mM メマンチン、10% FBS含有ニューロベーサル培地）を用いて播種した。37℃、5% CO₂条件下で一晩培養した後、前記アッセイ培地で最終濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ になるように希釈したP003-102希釈液を $25 \mu\text{L}$ /ウェルにて添加した。37℃、5% CO₂条件下で15分間反応させた後、最終濃度が10～0.01 $\mu\text{g/mL}$ になるようにアッセイ培地で段階希釈したABN-2希釈液を $25 \mu\text{L}$ /ウェルにて添加した。37℃、5% CO₂条件下で6時間反応させた後、培地を除去した。FLIPR Calcium 6 Assay

y Kit (Molecular Device社、R8190)の調製溶液を100 μ L/ウェルにて添加し、37℃、5%CO₂条件下で2時間反応させた後に、実施例4と同様に、FLIPR TETRAを用いてCa²⁺流入量の測定を実施した。NMDA受容体の機能はCa²⁺流入量を指標に評価した。

[0186] その結果、P003-102によって誘導されるNMDARの機能低下に対して、ABN-2は、用量依存的な抑制作用を有することが明らかとなった(図6)。同様の試験をABN-4及びABN-5についても行った。ABN-4はABN-2よりは弱い抑制作用を示した(データは示さず)。

[0187] (実施例11:動物実験用のP003-102、及びABN-2の調製)
実施例12で用いるP003-102とABN-2を調製した。

[0188] P003-102の調製用の発現ベクターを作製した。P003-102の重鎖発現用に、シグナル配列(MEWSWVFLFFLSVT TGVHS; 配列番号49)をコードするポリヌクレオチドの3'側に、P003-102の重鎖可変領域配列(配列番号2)、CH1配列、ヒンジ配列、及びFc配列からなる重鎖ポリペプチド(配列番号46)をコードするポリヌクレオチド(配列番号45)を連結し、それをGSベクターpEE6.4(Lonza社)に挿入した。また、P003-102の軽鎖発現用に、シグナル配列(MSVPTQVLGLLLWLTDARC; 配列番号50)をコードするポリヌクレオチドの3'側に、軽鎖可変領域配列(配列番号4)及びCL配列を付加したポリペプチド(配列番号48)をコードするポリヌクレオチド(配列番号47)を連結し、それをGSベクターpEE12.4(Lonza社)に挿入した。これらのGSベクターをNotI-HF(New England Biolabs、R3189L)とPvuI-HF(New England Biolabs、R3150L)で制限酵素処理した。それらの制限酵素処理断片をDNA Ligation Kit(Ligation-Convenience Kit、NIPPON GENE社、319-05961)を用いてライゲーションして、重鎖と軽鎖の両遺

伝子が挿入されたデュアルGSベクター（DGV）を構築した。前記DGVをCHO-K1SV細胞（Lonza社）にトランスフェクションし、P003-102産生用の安定発現株を作製した。前記安定発現株の培養上清から定法に従い抗体を精製し、P003-102を得た。

[0189] ABN-2の重鎖発現用に、シグナル配列（MEWSWVFLFFLSVTTGVHS；配列番号49）をコードするポリヌクレオチドの3'側に、ABN-2の重鎖可変領域配列（配列番号10）、CH1配列、ヒンジ配列、及びKIH変異を有するFc配列を付加した重鎖ポリペプチド（配列番号30）をコードするポリヌクレオチド（配列番号29）を連結し、それをGSベクターpEE6.4に挿入した。また、ABN-2の軽鎖発現用に、シグナル配列（MSVPTQVLGLLLWLTDARC；配列番号50）をコードするポリヌクレオチドの3'側に、軽鎖可変領域配列（配列番号12）及びCL配列を付加したポリペプチド（配列番号32）をコードするポリヌクレオチド（配列番号31）をGSベクターpEE12.4に挿入した。これらのGSベクターをNotI-HFとPvuI-HFで制限酵素処理した。それらの制限処理断片をMighty Mixを用いてライゲーションを行い、重鎖と軽鎖の両遺伝子が挿入されたデュアルGSベクター（DGV）を構築した。さらに重鎖ポリペプチドのKIH変異とペアとなるKIH変異を加えた、Fcポリペプチド（配列番号42）の発現用に、シグナル配列（MEWSWVFLFFLSVTTGVHS；配列番号49）をコードするポリヌクレオチドの3'側に、前記Fcポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（配列番号41）を連結し、GSベクターpEE12.4に挿入した。前記DGVとFcポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むpEE12.4の2種類の発現ベクターをCHO-K1SV細胞にトランスフェクションし、ABN-2産生用の安定発現株を作製した。前記安定発現株の培養上清から定法に従い抗体を精製し、ABN-2を得た。

[0190] （実施例12：抗NMDAR脳炎様マーマセットモデルの作製、及び当該マーマセットモデルに対するABN-2の治療効果の評価）

コモンマーモセット（以下、「マーモセット」という）を用いて、抗NM D A R脳炎様モデルを作製し、前記モデルを使ってA B N - 2の治療効果を評価した。前記モデルは、実施例11で調製した、病原性抗ヒトNR1抗体であるP003-102を受動免疫して作製した。P003-102をインフュージョンするため、マーモセットを人工呼吸器（株式会社シナノ製作所、SN-480-7）を用いて、イソフルラン（マイラン製薬株式会社、871119）麻酔下で、脳定位装置（株式会社 成茂科学器械研究所、SR-6C-HT）に固定し、脳室内の標的部位（A/P : 3.5 mm、M/L : ± 0.0 mm、Dept : 6.95 mm (硬膜より)) にカニューレ（P l a s t i c s O n e（登録商標）、813220PSPCLC）を留置した。カニューレを留置した標的部位については、マーモセット脳地図（S t e r e o t a x i c A t l a s o f t h e M a r m o s e t B r a i n、NCBI B o o k s h e l f I D : N B K 5 5 6 1 2）を参考にした。次に、脳室内カニューレとマイクロインフュージョンポンプ（P R I M E T E C H 社、i P R E C I O（登録商標）SMP-200）を接続し、行動観察に影響し難いジャケットポケット（自社製）に前記ポンプをセットした。脳室内へのカニューレ留置術日より1週間は、PBS（富士フィルム和光純薬株式会社、045-29795）を充填したマイクロインフュージョンポンプを用いて、PBSを $2 \mu\text{L}/\text{hr}$ の流速で注入した。その後、P003-102（5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を充填したマイクロインフュージョンポンプと交換し、P003-102を $2 \mu\text{L}/\text{hr}$ （10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ ）の流速で脳室内に注入を開始した（この時点を投与日day0とした）。14日間、P003-102単独処置を行った。その後、P003-102及び治療抗体（A B N - 2）を等量で混合したもの（各2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を充填したマイクロインフュージョンポンプに交換し、前記2種類の抗体を $4 \mu\text{L}/\text{hr}$ （各10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ ）の流速で脳室内に14日間注入した。前記処置を行ったマーモセットの集団を「A B N - 2投与群」と呼ぶ（ $n = 9$ ）。A B N - 2の代わりにコントロール抗体（自社製の抗K L H抗体であ

る3G6)を投与したマーモセットの集団を「コントロール抗体投与群」と呼ぶ(n=3)。両投与群に属する各個体について途中、以下の観察を行った。

[0191] ・異常行動観察法

脳室内へP003-102を投与する前(day0)、P003-102の投与を開始してから14日目(day14)、及び、P003-102と共に、ABN-2又はコントロール抗体の投与を開始してから14日目(day28)に、カメラによる動画撮影を定時に約5分間行った。異常行動スコアは、撮影した動画をもとに、パーキンソン病統一スケール(UPDRS, Behav Brain Res.、2008、Vol. 194, pp. 152-161)を改良したマーモセット版の異常行動評価スケール(Abnormal Rating Scale:ARS)を用いて評価した。本評価はマーモセット行動観察習熟者がブラインド下にて実施した。ARSは精神異常項目(集中力、意欲、恐怖感/不安)と運動障害項目(随意運動の速度、運動協調性、ジャンピングの有無、常同行動、四肢の異常)を評価指標とする、最大22点のスコアリング法である。

[0192] ・ARSを用いた異常行動の評価:

マーモセットの脳室内にP003-102の投与を開始した翌日からARS値の増加が認められた(データは示さず)。day0と比べて、day14で有意なARS値の上昇(異常行動の発現)が認められた(図7中央)。day14からP003-102とABN-2を併用注入したABN-2投与群では、day28で有意なARS値の低下が認められたのに対して、day14からP003-102とコントロール抗体を併用注入したコントロール抗体投与群は、day28においても高いARS値を示した(図7右)。ABN-2投与群はコントロール抗体投与群と比べて、P003-102によって誘導された異常行動に対する有意な改善効果(ARS値の低下)を示した。図8は、day0、day14、day28におけるABN-2投与群の各マーモセット個体のARSの推移を示す。

産業上の利用可能性

[0193] 本発明の一価の抗ヒトNR1抗体誘導体は、抗NMDAR脳炎の治療に有用であると期待される。また、本発明のポリヌクレオチド、発現ベクター、形質転換された宿主細胞、及び抗体を生産する方法は、前記抗ヒトNR1抗体誘導体を産生するのに有用である。

配列表フリーテキスト

[0194] 「Artificial Sequence」の場合には以下の配列表の数字見出し<223>に説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1及び3で示される塩基配列は、ABN-5の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする、コドン最適化された塩基配列である。配列表の配列番号5及び7で示される塩基配列は、ABN-1の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする塩基配列である。配列表の配列番号9及び11で示される塩基配列は、ABN-2の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする塩基配列である。配列表の配列番号13及び15で示される塩基配列は、ABN-3の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする塩基配列である。配列表の配列番号17及び19で示される塩基配列は、ABN-4の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする塩基配列である。配列番号6、8、10、12、14、16、18及び20で示されるアミノ酸配列は、それぞれ配列番号5、7、9、11、13、15、17及び19によりコードされる重鎖可変領域又は軽鎖可変領域のアミノ酸配列である。配列番号21及び23で示される塩基配列は、ABN-5の重鎖及び軽鎖をコードする塩基配列である。配列番号25及び27で示される塩基配列は、ABN-1の重鎖及び軽鎖をコードする塩基配列である。配列番号29及び31で示される塩基配列は、ABN-2の重鎖及び軽鎖をコードする塩基配列である。配列番号33及び35で示される塩基配列は、ABN-3の重鎖及び軽鎖をコードする塩基配列である。配列番号37及び39で示される塩基配列は、ABN-4の重鎖及び軽鎖をコードする塩基配列である。配列番号22、24、26、28、30、32、34、36、38及び40で示されるアミノ酸配列は、それぞれ配

列番号21、23、25、27、29、31、33、35、37及び39に示される塩基配列によりコードされる重鎖又は軽鎖のアミノ酸配列である。配列番号41に示される塩基配列は、ABN-1～5のFcポリペプチドをコードする塩基配列であり、配列番号42に示されるアミノ酸配列は、配列番号41に示される塩基配列によってコードされるアミノ酸配列である。配列番号43に示される塩基配列は、実施例5でヒトNR1-Hisタンパク質の作製に用いた、ヒトNR1の細胞外ドメインをコードする塩基配列である。配列番号46に示されるアミノ酸配列は、配列番号45に示される塩基配列によりコードされるP003-102の重鎖のアミノ酸配列である。配列番号48に示されるアミノ酸配列は、配列番号47に示される塩基配列によりコードされるP003-102の軽鎖のアミノ酸配列である。配列番号49に示されるアミノ酸配列は、実施例11で使用した、P003-12及びABN-2の重鎖、並びにFcポリペプチドを発現させるためのシグナル配列である。配列番号50に示されるアミノ酸配列は、実施例11で使用した、P003-12及びABN-2の軽鎖を発現させるためのシグナル配列である。