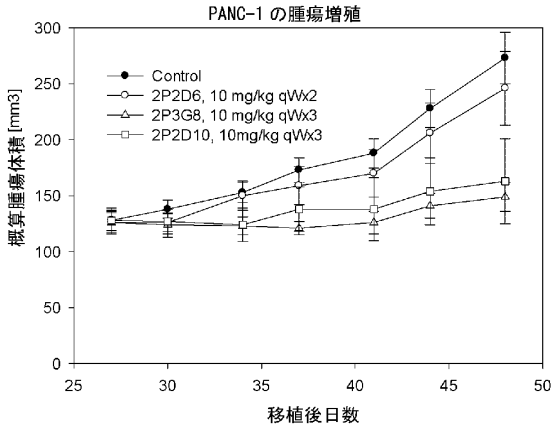
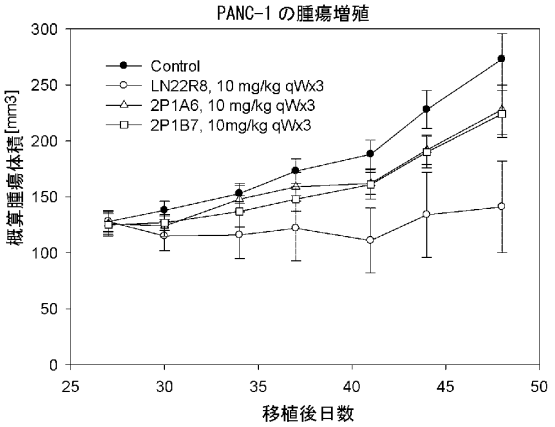
[図1]

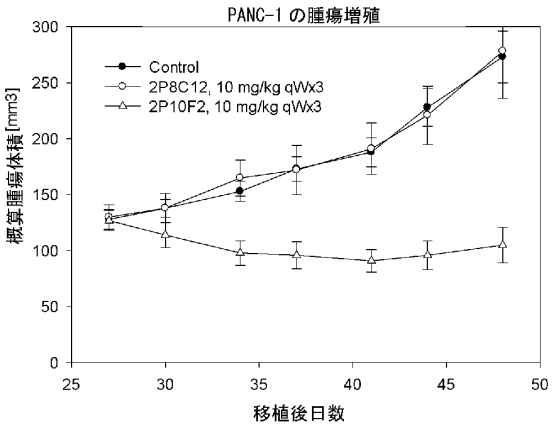
(a)


PANC-1 の腫瘍増殖
Control
2P2D6, 10 mg/kg qWx2
2P3G8, 10 mg/kg qWx3
2P2D10, 10mg/kg qWx3
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

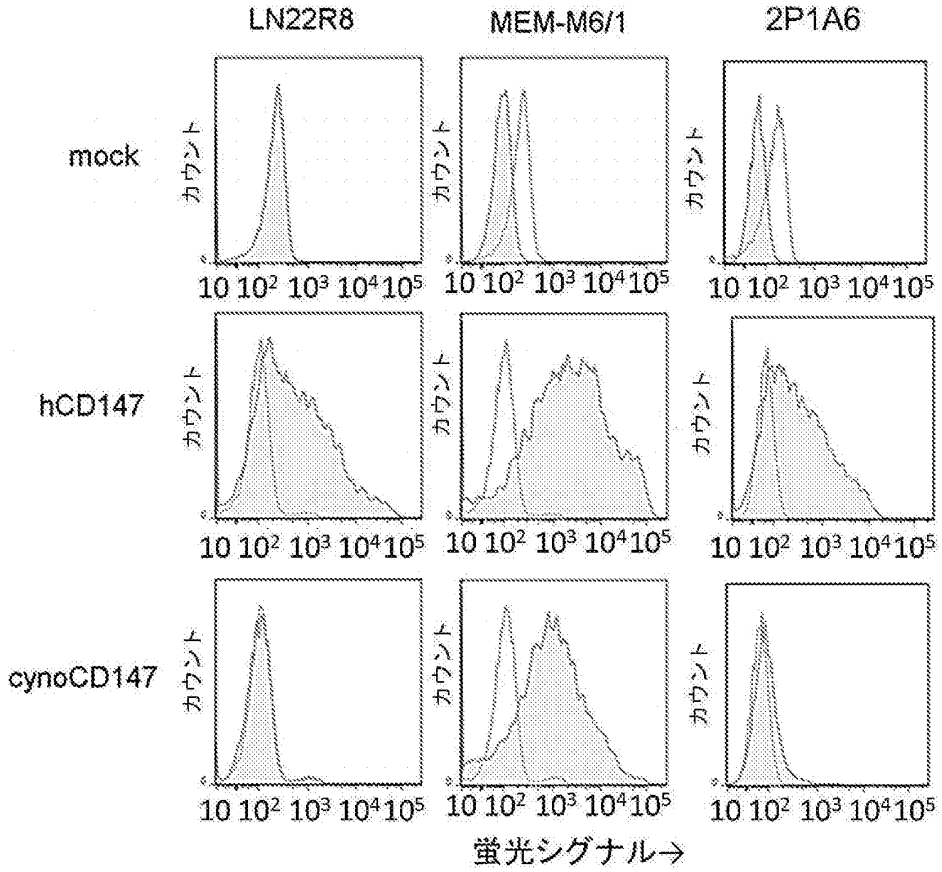
(b)


PANC-1 の腫瘍増殖
Control
LN22R8, 10 mg/kg qWx3
2P1A6, 10 mg/kg qWx3
2P1B7, 10mg/kg qWx3
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

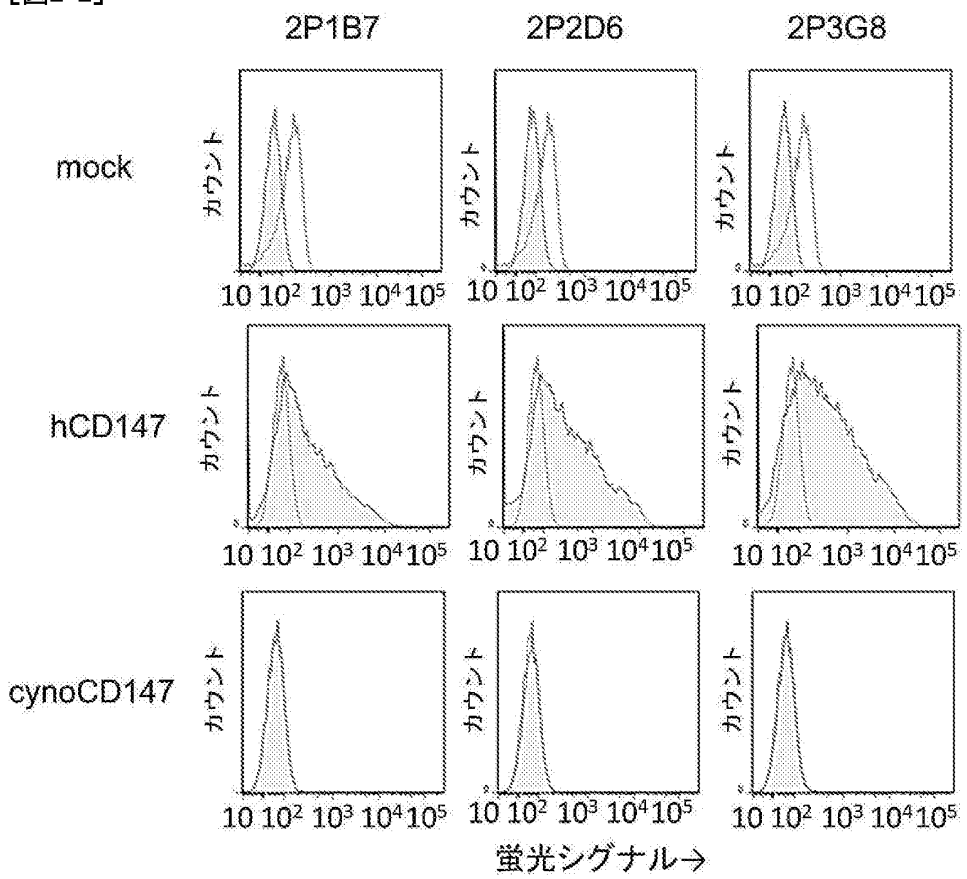
(c)


PANC-1 の腫瘍増殖
Control
2P8C12, 10 mg/kg qWx3
2P10F2, 10 mg/kg qWx3
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

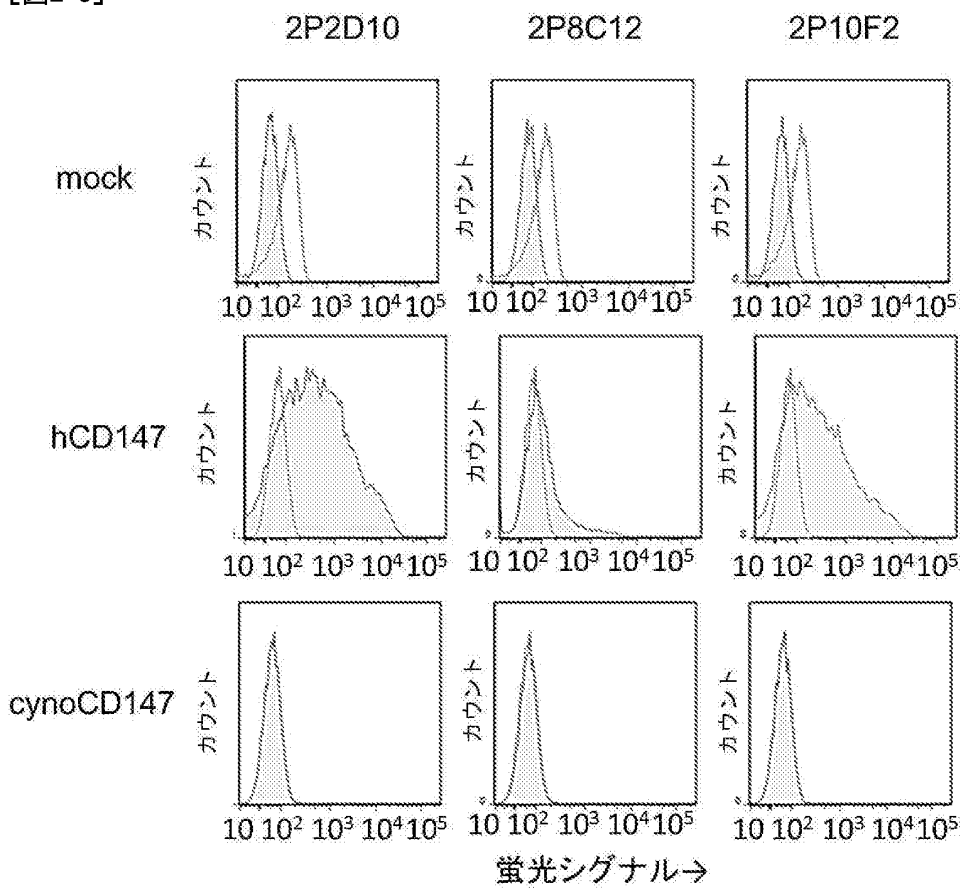
[図2-1]


LN22R8
MEM-M6/1
2P1A6
mock
hCD147
cynoCD147
カウント
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル→

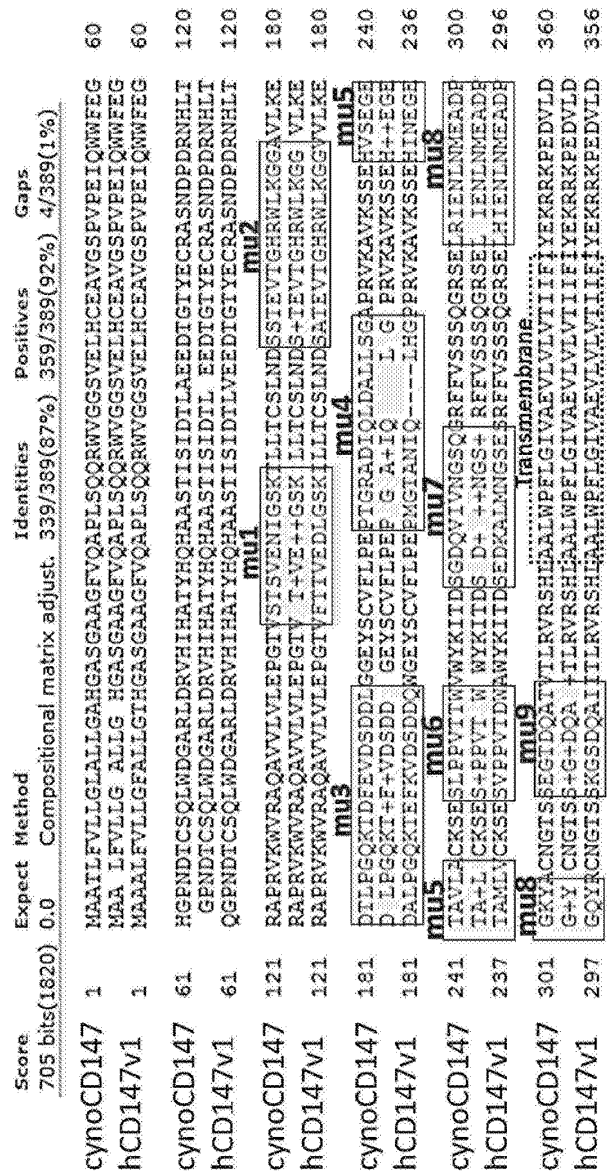
[図2-2]


2P1B7
2P2D6
2P3G8
mock
hCD147
cynoCD147
カウント
0
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル→

[図2-3]


2P2D10
2P8C12
2P10F2
mock
hCD147
cynoCD147
カウント
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル→

[図3]


Score
705 bits(1820)
Expect
0.0
Method
Compositional matrix adjust.
Identities
339/389(87%)
Positives
359/389(92%)
Gaps
4/389(1%)
cynoCD147
hCD147v1
mu1
mu2
mu3
mu4
mu5
mu6
mu7
mu8
mu9
Transmembrane

[図4-1]

配列番号７：ＬＮ２２Ｒ８の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCTGGAAATT
AGTGGTTTCTTAAGTTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCATTTTAGATTCTGGTGTC
CCAAAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTAC
TGTCTACAATATGCTAGTTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGG

配列番号８：ＬＮ２２Ｒ８の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASLEISGFLSWLQQKPDGTIKRLIYAASILDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYY
CLQYASYPWTFGGGTKLEIKR

配列番号１１：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

RASLEISGFLS

配列番号１２：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

AASILDS

配列番号１３：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

LQYASYPWT

[図4-2]

配列番号９：ＬＮ２２Ｒ８の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列

CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTC
ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCA
ACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAA
AATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGAGGGGGGTATGGTAACTACGGGGCGGGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGTACC
TCAGTCACCGTCTCCTCA

配列番号１０：ＬＮ２２Ｒ８の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLK
NEDTATYFCARGGYGNYGAGAMDYWGQGTSVTVSS

配列番号１４：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

GYTFTNYGMN

配列番号１５：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

WINTYTGEPT

配列番号１６：ＬＮ２２Ｒ８のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

GGYGNYGAGAMDY

[図5-1]

配列番号１７：２Ｐ１０Ｆ２の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAAACTGTCTCCATCGAATGTCTTGCAAGTGAGGGCATT
TCCAATAGTTTAGCGTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAAGTAGCTTGCAAGACGGGGTC
CCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACACAGTATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCAACCTGAAGATGAAGGGGTTTATTAC
TGTCAACAGGGTTACAAGTATCCATTCACGTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAAACGG

配列番号１８：２Ｐ１０Ｆ２の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEGISNSLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISGMQPEDEGVYY
CQQGYKYPFTFGSGTKLEIKR

配列番号２１：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

LASEGISNSLA

配列番号２２：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

GASSLQD

配列番号２３：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

QQGYKYPFT

[図5-2]

配列番号１９：２Ｐ１０Ｆ２の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列

GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACTCCATC
ACTAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGGAAGTTCCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATGCATAACCTACAGTGGTGGCACTAGC
TACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCAAAGAATCAGTTCTTCCTGCAGTTGAACTCTGTAACTACT
GAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGTTCCTATACCAGTGGTGACGTCGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCC
TCA

配列番号２０：２Ｐ１０Ｆ２の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSNYWGWIRKFPGNKMEWMGCITYSGGTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTT
EDTATYYCASSYTSGDVDYWGQGVMVTVSS

配列番号２４：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

GYSITSNYWG

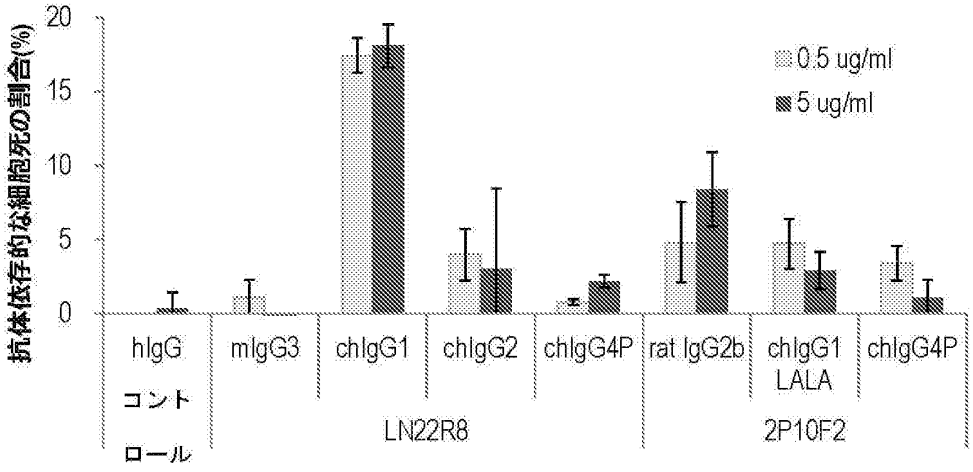
配列番号２５：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

CITYSGGTS

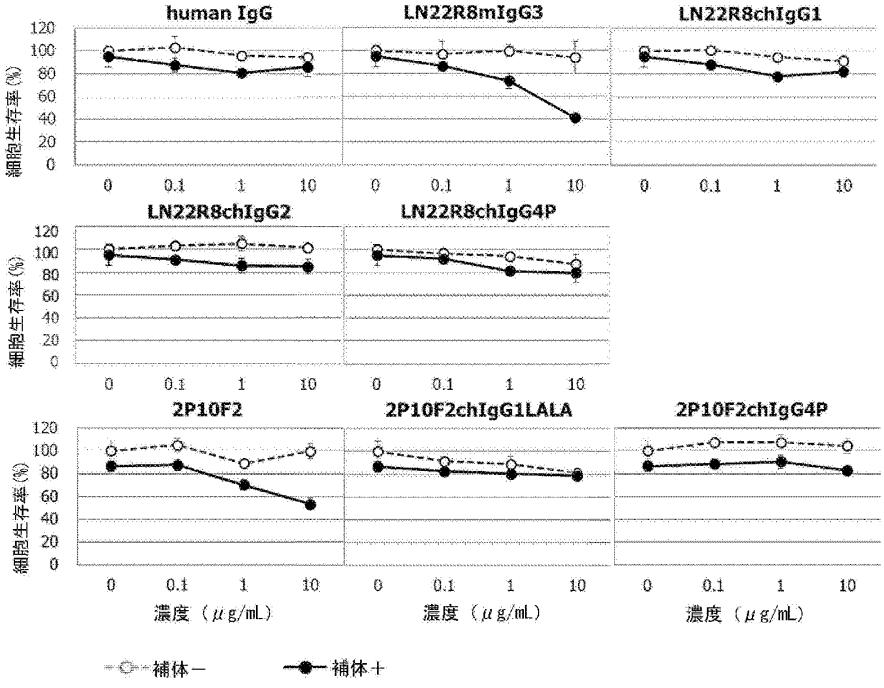
配列番号２６：２Ｐ１０Ｆ２のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

SYTSGDVDY

[図6]

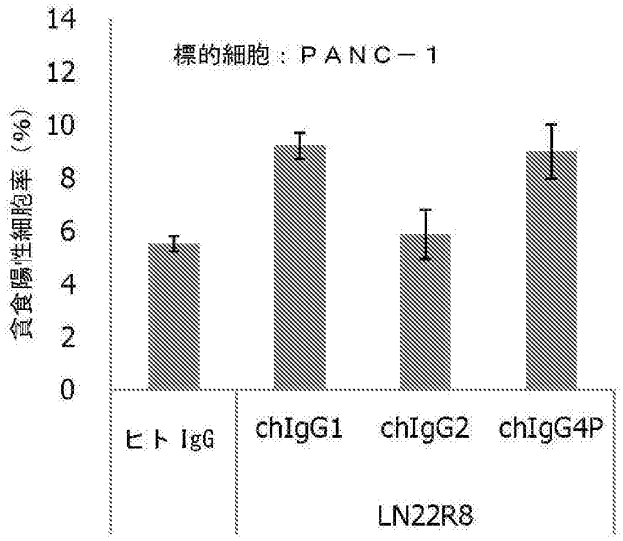

抗体依存的な細胞死の割合(%)
20
15
10
5
0
0.5 ug/ml
5 ug/ml
hIgG
コントロール
mIgG3
chIgG1
chIgG2
chIgG4P
rat IgG2b
chIgG1 LALA
chIgG4P
LN22R8
2P10F2

[図7]

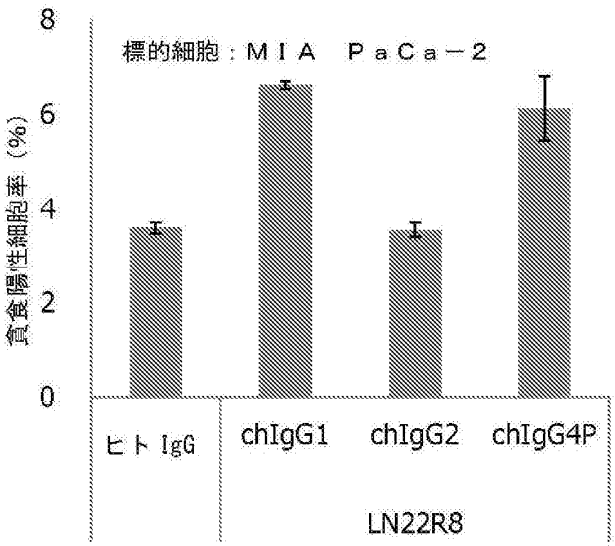

human IgG
LN22R8mIgG3
LN22R8chIgG1
LN22R8chIgG2
LN22R8chIgG4P
2P10F2
2P10F2chIgG1LALA
2P10F2chIgG4P
細胞生存率(%)
120
100
80
60
40
20
0
0
0.1
1
10
濃度（μg/mL）
補体－
補体＋

[図8]

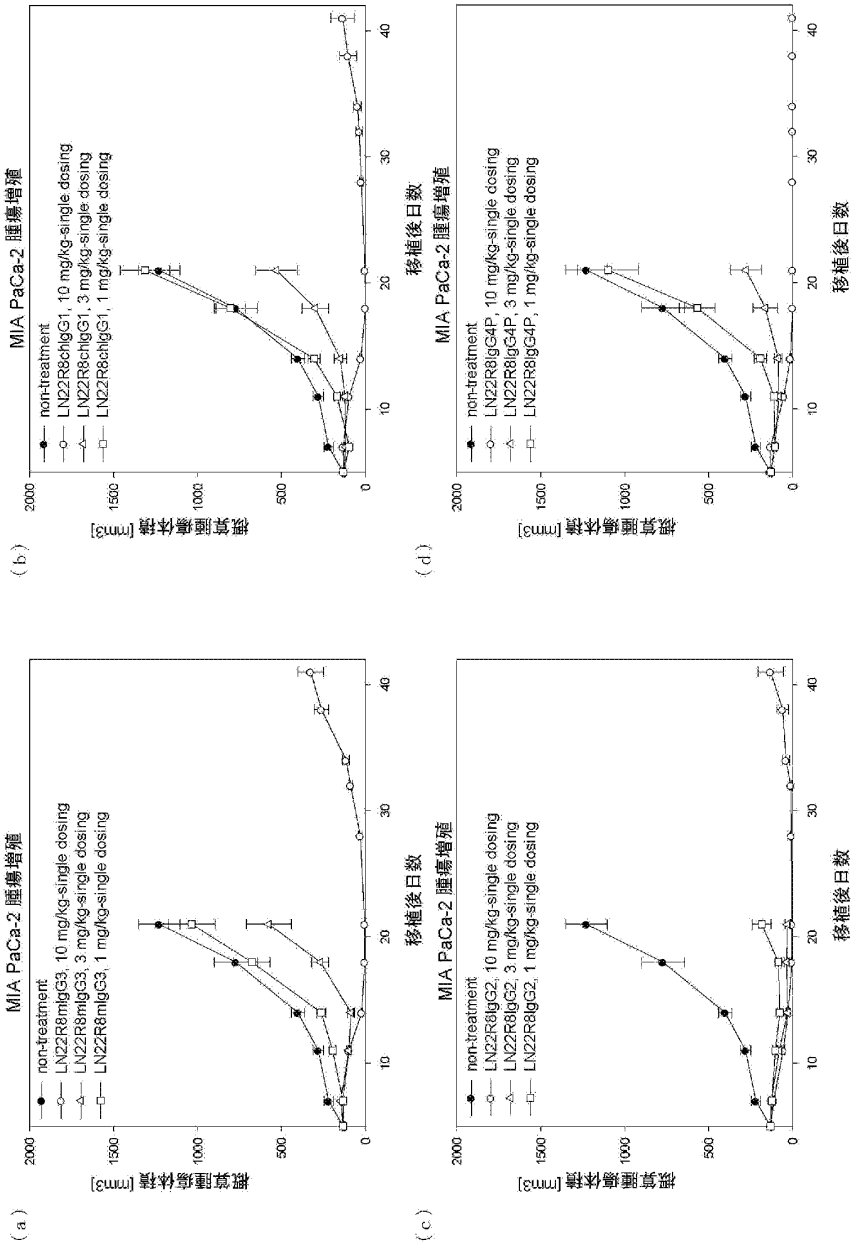
(a)


標的細胞：ＰＡＮＣ－１
貪食陽性細胞率（%）
14
12
10
8
6
4
2
0
ヒトIgG
chIgG1
chIgG2
chIgG4P
LN22R8

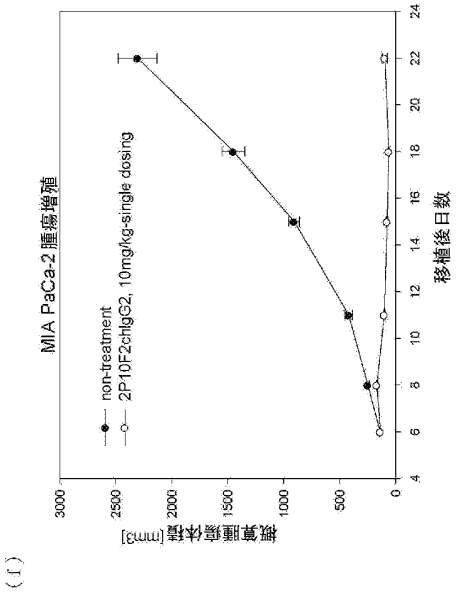
(b)

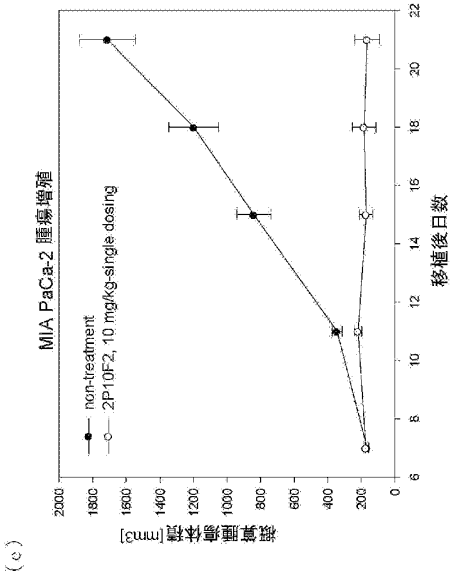

標的細胞：ＭＩＡ　ＰａＣａ－２
貪食陽性細胞率（%）
8
6
4
2
0
ヒトIgG
chIgG1
chIgG2
chIgG4P
LN22R8

[図9-1]


(a)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
LN22R8mIgG3, 10 mg/kg-single dosing
LN22R8mIgG3, 3 mg/kg-single dosing
LN22R8mIgG3, 1 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(b)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
LN22R8chIgG1, 10 mg/kg-single dosing
LN22R8chIgG1, 3 mg/kg-single dosing
LN22R8chIgG1, 1 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(c)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
LN22R8IgG2, 10 mg/kg-single dosing
LN22R8IgG2, 3 mg/kg-single dosing
LN22R8IgG2, 1 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(d)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
LN22R8IgG4P, 10 mg/kg-single dosing
LN22R8IgG4P, 3 mg/kg-single dosing
LN22R8IgG4P, 1 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

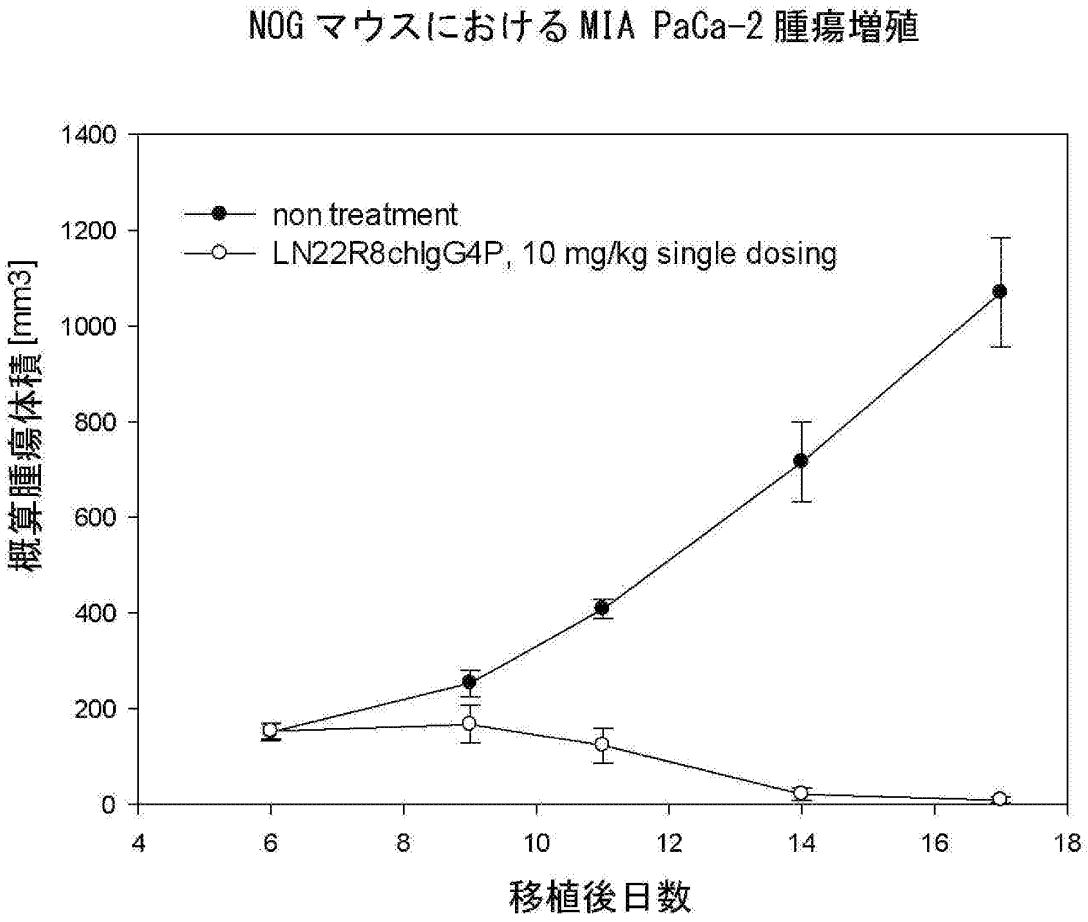
[図9-2]


(f)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
2P10F2chIgG2, 10mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数

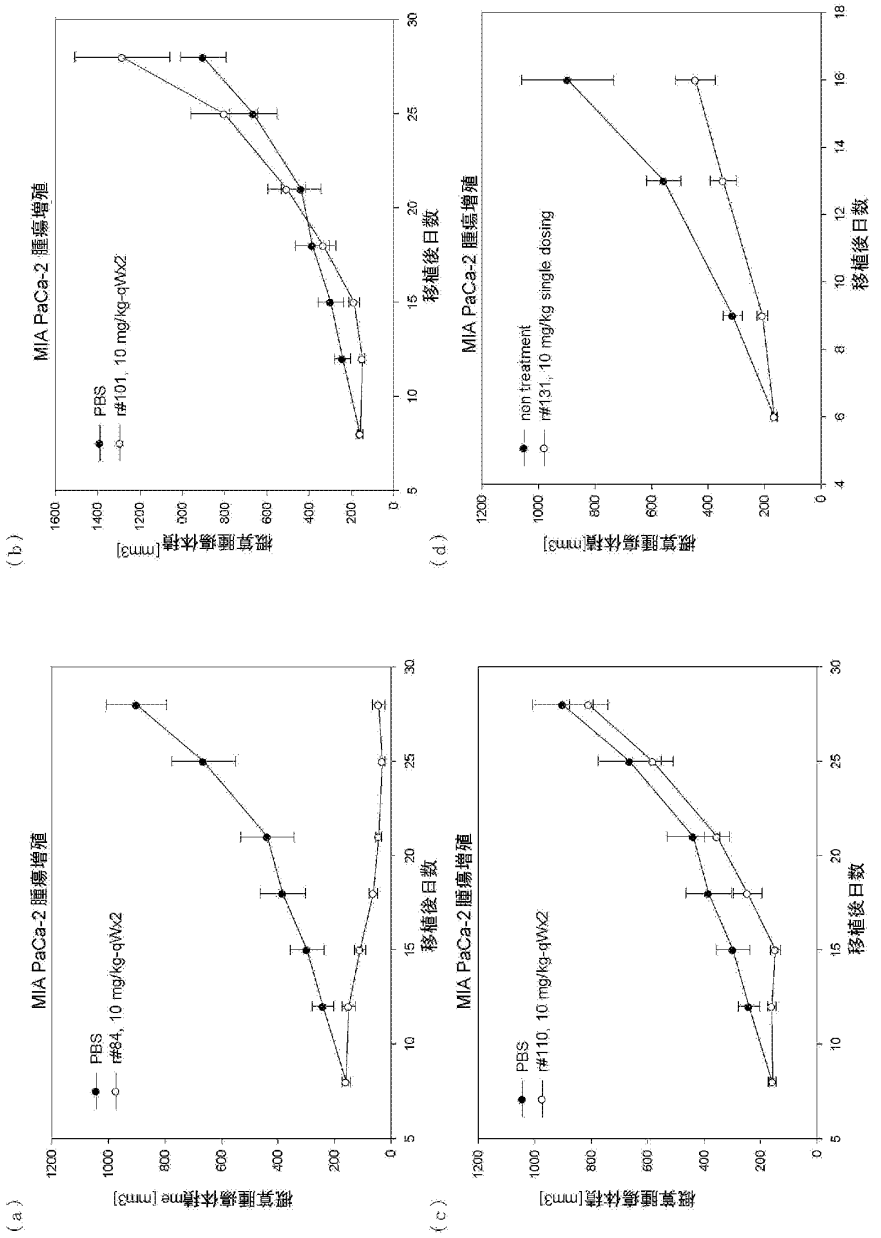

(e)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
2P10F2, 10 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数

(g)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non-treatment
2P10F2chIgG4P, 10 mg/kg-single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数

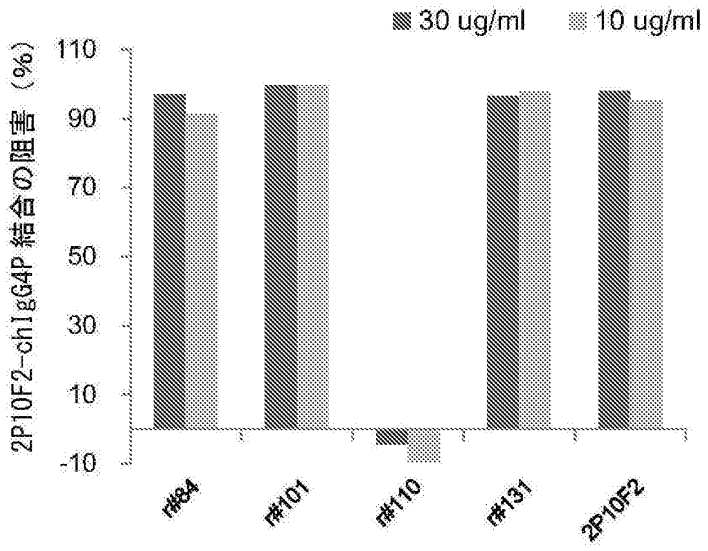
[図10]


NOG マウスにおける MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
LN22R8chIgG4P, 10 mg/kg single dosing
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
4
6
8
10
12
14
16
18

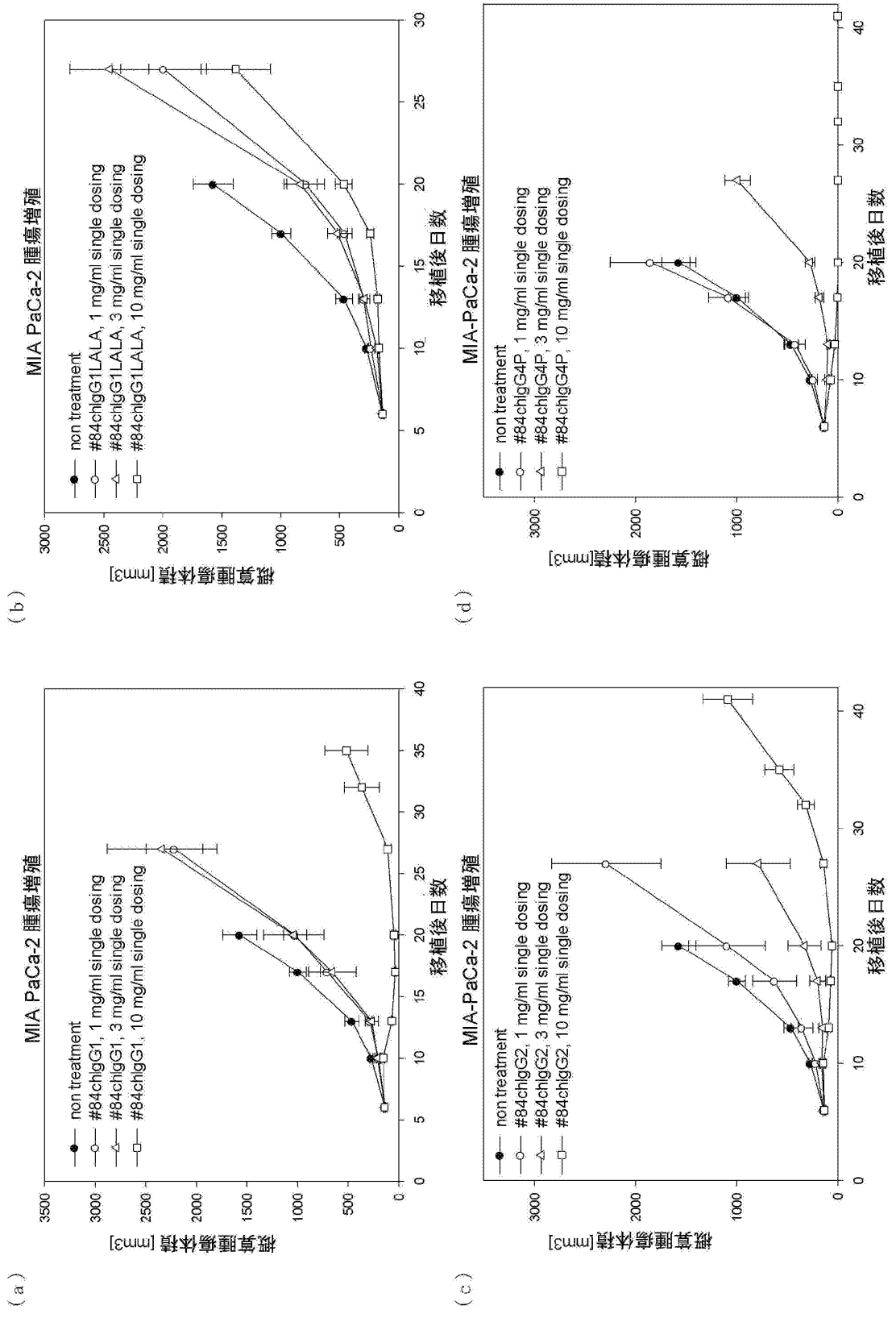
[図11]


(a)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
PBS
r#84, 10 mg/kg-qWx2
推算腫瘍体積me [mm3]
移植後日数
(b)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
PBS
r#101, 10 mg/kg-qWx2
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(c)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
PBS
r#110, 10 mg/kg-qWx2
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(d)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
r#131, 10 mg/kg single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

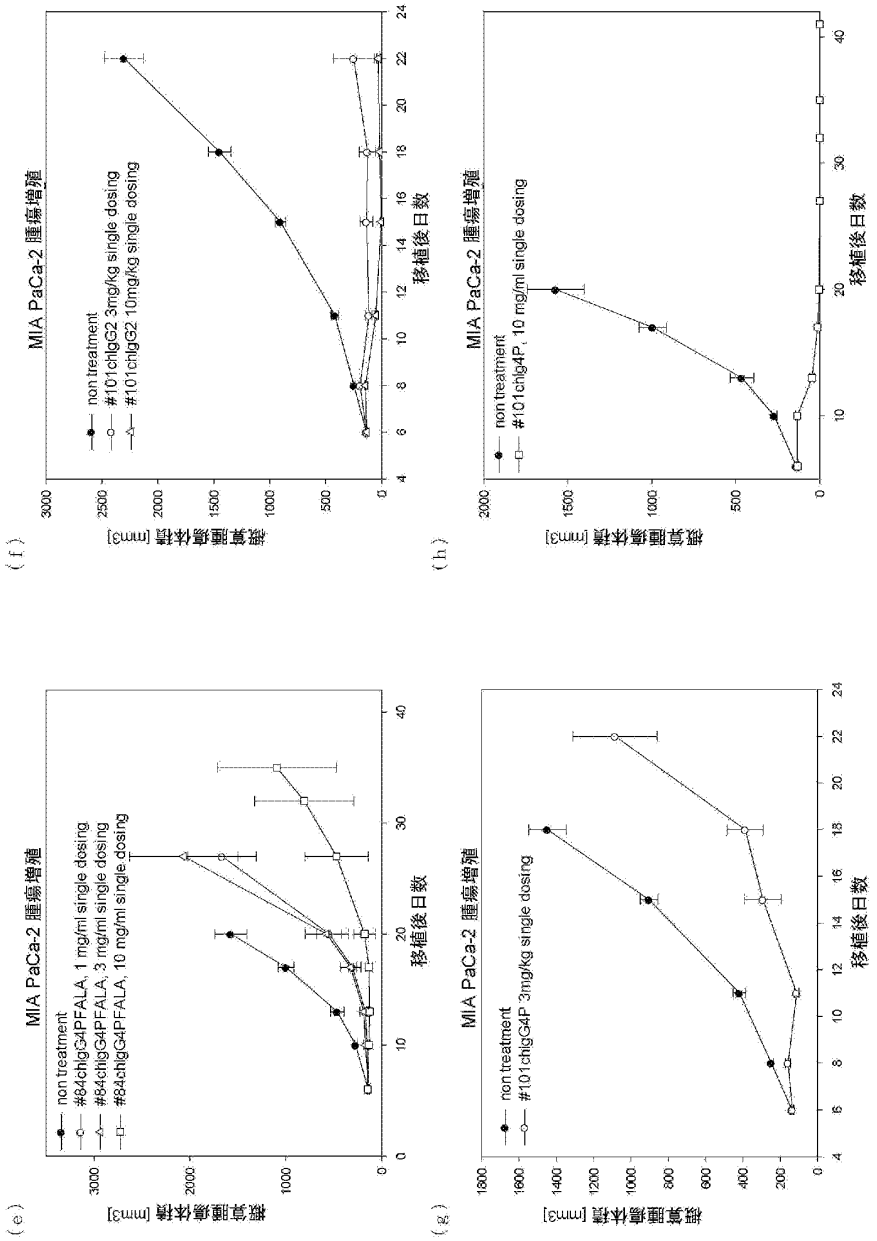
[図12]


30 ug/ml
10 ug/ml
2P10F2-chIgG4P 結合の阻害（%）
110
90
70
50
30
10
-10
r#84
r#101
r#110
r#131
2P10F2

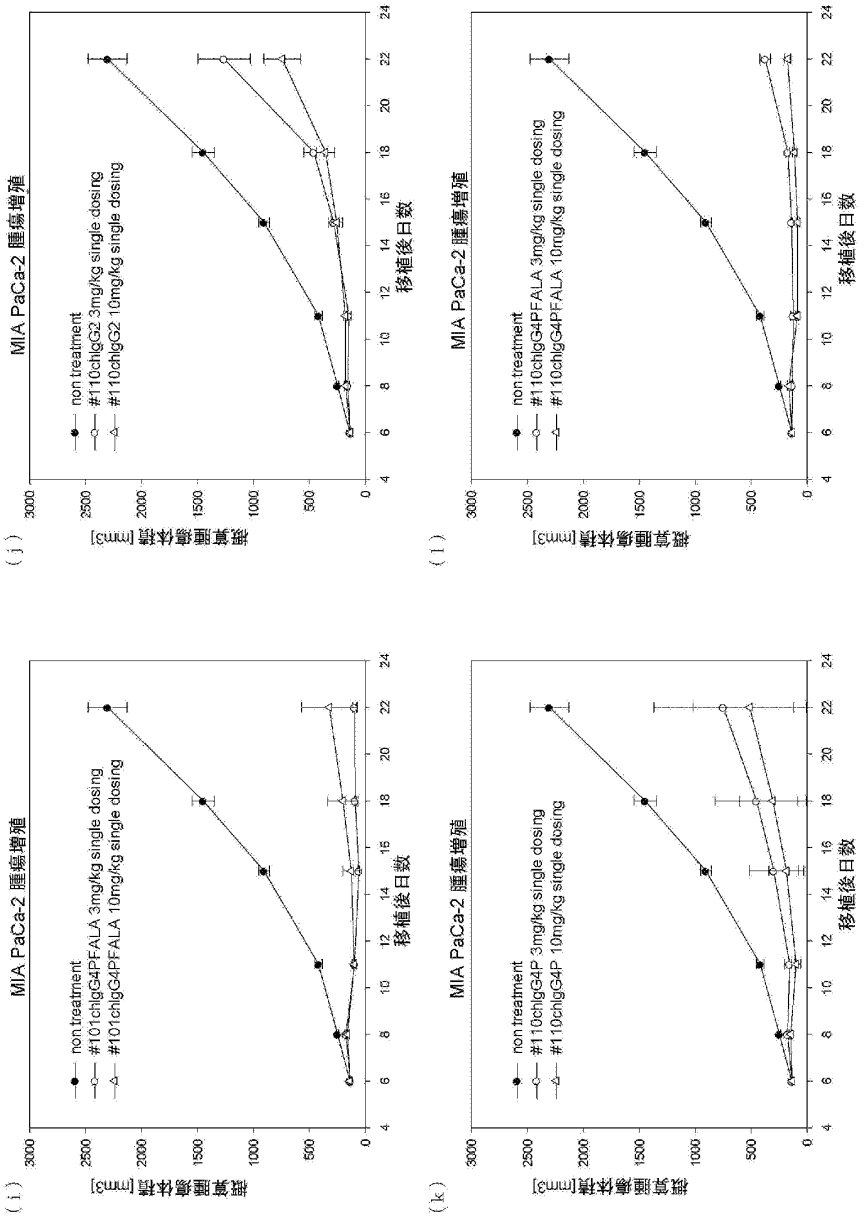
[図13-1]


(a)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#84chIgG1, 1 mg/ml single dosing
#84chIgG1, 3 mg/ml single dosing
#84chIgG1, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(b)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#84chIgG1LALA, 1 mg/ml single dosing
#84chIgG1LALA, 3 mg/ml single dosing
#84chIgG1LALA, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(c)
MIA-PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#84chIgG2, 1 mg/ml single dosing
#84chIgG2, 3 mg/ml single dosing
#84chIgG2, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
(d)
MIA-PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#84chIgG4P, 1 mg/ml single dosing
#84chIgG4P, 3 mg/ml single dosing
#84chIgG4P, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数

[図13-2]

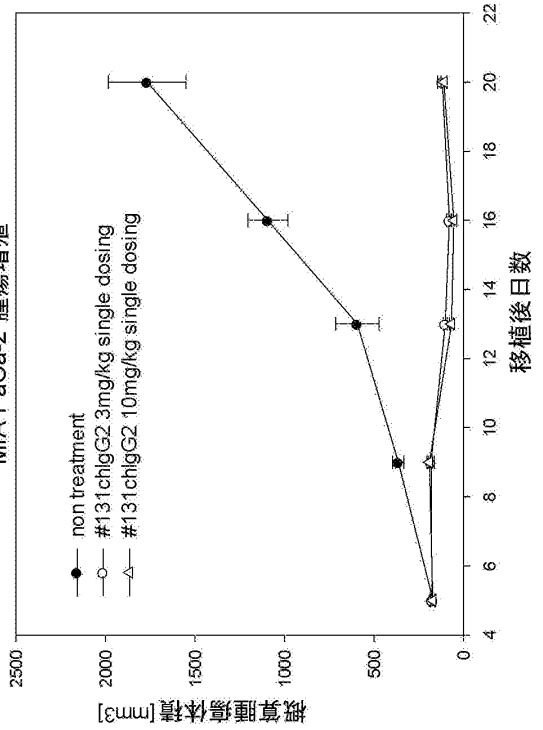

(e)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#84chIgG4PFALA, 1 mg/ml single dosing
#84chIgG4PFALA, 3 mg/ml single dosing
#84chIgG4PFALA, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(f)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#101chIgG2 3mg/kg single dosing
#101chIgG2 10mg/kg single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(g)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#101chIgG4P 3mg/kg single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(h)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#101chIg4P, 10 mg/ml single dosing
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

[図13-3]

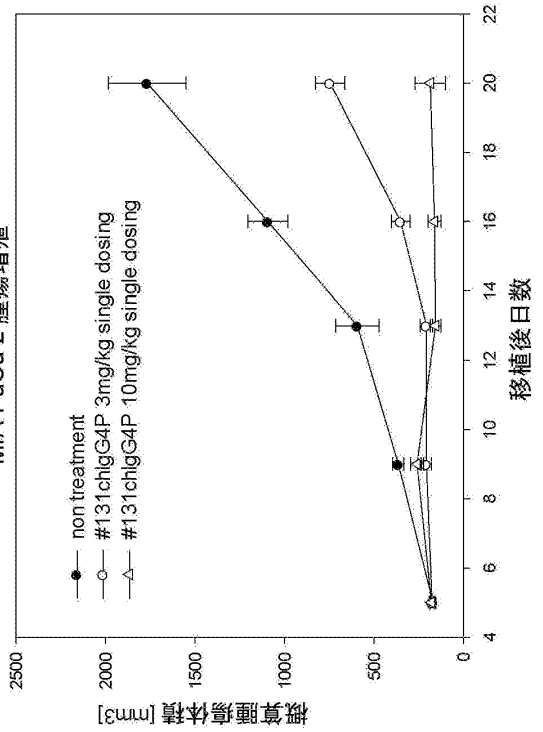

(i)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#101chIgG4PFALA 3mg/kg single dosing
#101chIgG4PFALA 10mg/kg single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
(j)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#110chIgG2 3mg/kg single dosing
#110chIgG2 10mg/kg single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
(k)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#110chIgG4P 3mg/kg single dosing
#110chIgG4P 10mg/kg single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
(l)
MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#110chIgG4PFALA 3mg/kg single dosing
#110chIgG4PFALA 10mg/kg single dosing
推算腫瘍体積[mm3]
移植後日数

[図13-4]

(m)


MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#131chIgG2 3mg/kg single dosing
#131chIgG2 10mg/kg single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
0
500
1000
1500
2000
2500
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22

(n)


MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
#131chIgG4P 3mg/kg single dosing
#131chIgG4P 10mg/kg single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
0
500
1000
1500
2000
2500
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22

[図14]

（ａ）＃８４Ｈ１ｈの可変領域の設計

```
rat_CD147_#84 HC   1 EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPKKGLEWVATITTSGSRPYY 60
#84H1h             1 ..............G..R.....................G......S.......... 60

rat_CD147_#84 HC  61 PDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLKSEDTATYYCARHIYYYDGYPFAYWGQGTLVTVS 120
#84H1h            61 A.............S.NT........RA....V.......................... 120

rat_CD147_#84 HC 121 S                                                         121
#84H1h           121 .                                                         121
```

（ｂ）＃８４Ｌ２ｈの可変領域の設計

```
rat_CD147_#84 LC   1 DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSISNNLAWYQEKPGKANKLLIHSGSTLQSGTPS 60
#84L2h             1 .........S.S..V.DR.T.T..............Q..................... 60

rat_CD147_#84 LC  61 RFSGSGSGTDFTLTIRSLEFEDFAVYYCQQYNEYPLTFGSGTKLEIKR              108
#84L2h            61 ..............S..QP....T.............Q...V....              108
```

[図15]

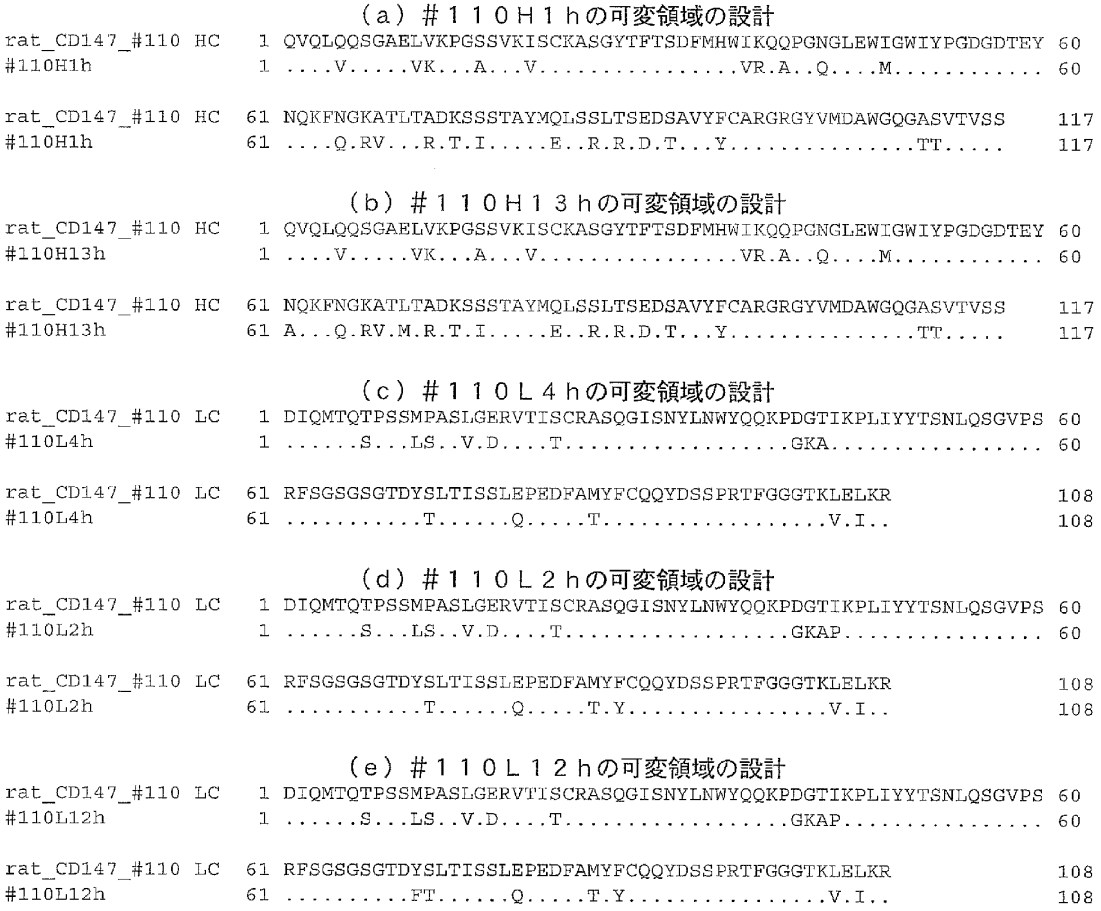
（ａ）＃１０１Ｈ１ｈの可変領域の設計

```
rat_CD147_#101 HC   1 EVQLVESDGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPTKGLEWVATISYDGSNTYY 60
#101H1h              1 .......G..........R.....................G.................. 60

rat_CD147_#101 HC  61 RDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSGDTATYYCARFYNNYYFDYWGQGVMVTVSS   118
#101H1h             61 .............S........N...A....V..................TL.....   118
```

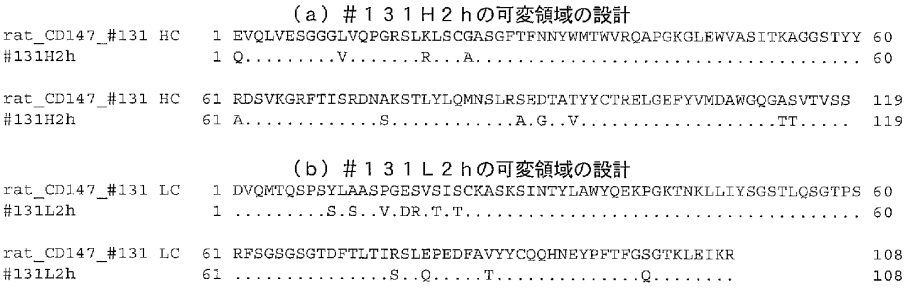
（ｂ）＃１０１Ｌ２ｈの可変領域の設計

```
rat_CD147_#101 LC   1 DIQMTQSPSLLSASVGGRITLNCKASQNLYKNLAWYQQKLGEAPKLLIDNANSLQTGIPS 60
#101L2h              1 .........S......D.V.I..................P.K.................. 60

rat_CD147_#101 LC  61 RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYYSGSYTFGAGTKLELKR              108
#101L2h             61 ......................F................Q...V.I..              108
```

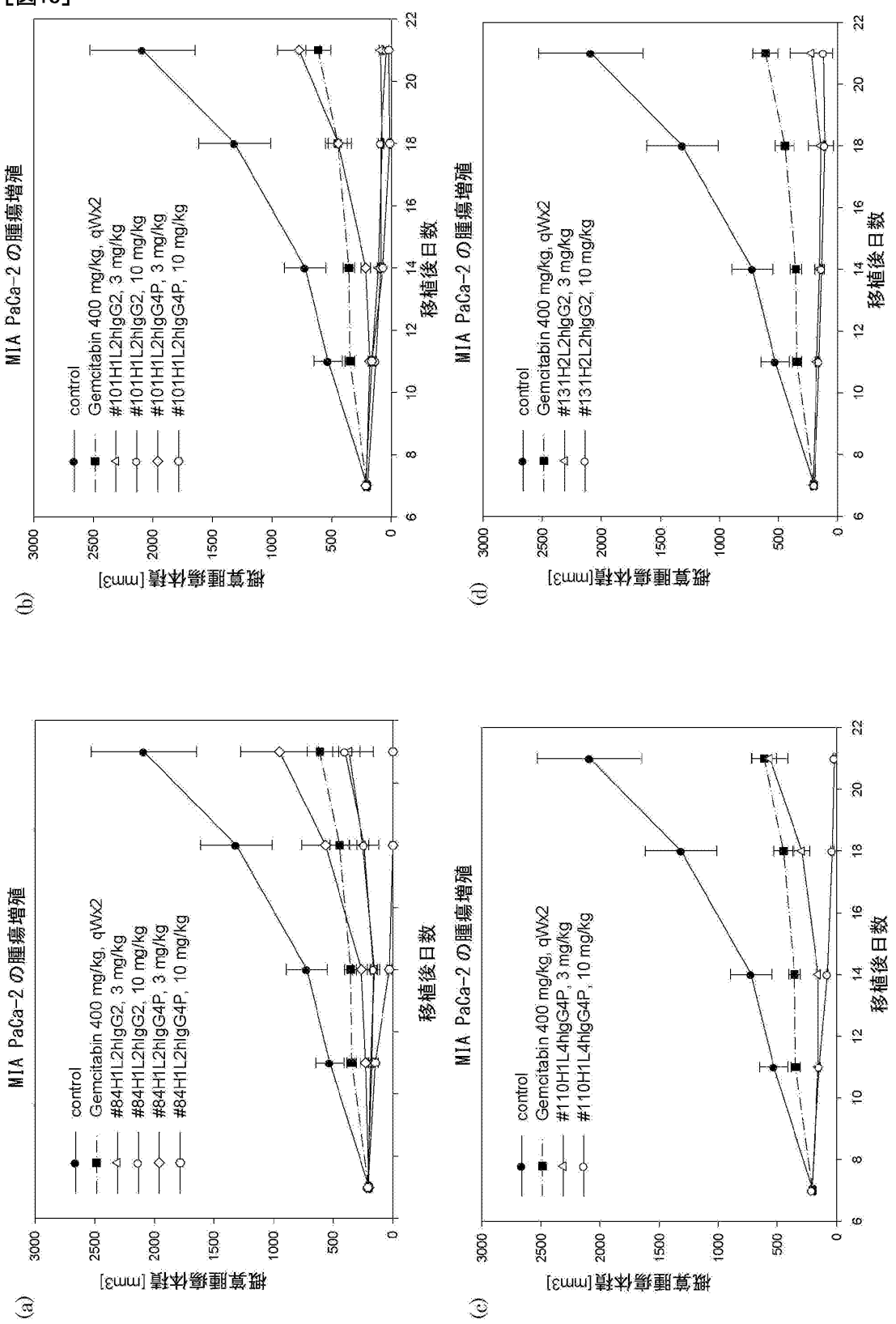
[図16]


（ａ）＃１１０Ｈ１ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#110 HC 1 QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTEY 60
#110H1h 1 ....V.....VK...A...V.....VR.A..Q....M..... 60
rat_CD147_#110 HC 61 NQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGRGYVMDAWGQGASVTVSS 117
#110H1h 61 ....Q.RV...R.T.I.....E..R.R.D.T...Y.....TT..... 117
（ｂ）＃１１０Ｈ１３ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#110 HC 1 QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTEY 60
#110H13h 1 ....V.....VK...A...V.....VR.A..Q....M..... 60
rat_CD147_#110 HC 61 NQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGRGYVMDAWGQGASVTVSS 117
#110H13h 61 A...Q.RV.M.R.T.I.....E..R.R.D.T...Y.....TT..... 117
（ｃ）＃１１０Ｌ４ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#110 LC 1 DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPS 60
#110L4h 1 ......S...LS..V.D....T.....GKA..... 60
rat_CD147_#110 LC 61 RFSGSGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYFCQQYDSSPRTFGGGTKLELKR 108
#110L4h 61 .....T.....Q.....T.....V.I.. 108
（ｄ）＃１１０Ｌ２ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#110 LC 1 DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPS 60
#110L2h 1 ......S...LS..V.D....T.....GKAP..... 60
rat_CD147_#110 LC 61 RFSGSGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYFCQQYDSSPRTFGGGTKLELKR 108
#110L2h 61 .....T.....Q.....T.Y.....V.I.. 108
（ｅ）＃１１０Ｌ１２ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#110 LC 1 DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPS 60
#110L12h 1 ......S...LS..V.D....T.....GKAP..... 60
rat_CD147_#110 LC 61 RFSGSGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYFCQQYDSSPRTFGGGTKLELKR 108
#110L12h 61 .....FT.....Q.....T.Y.....V.I.. 108

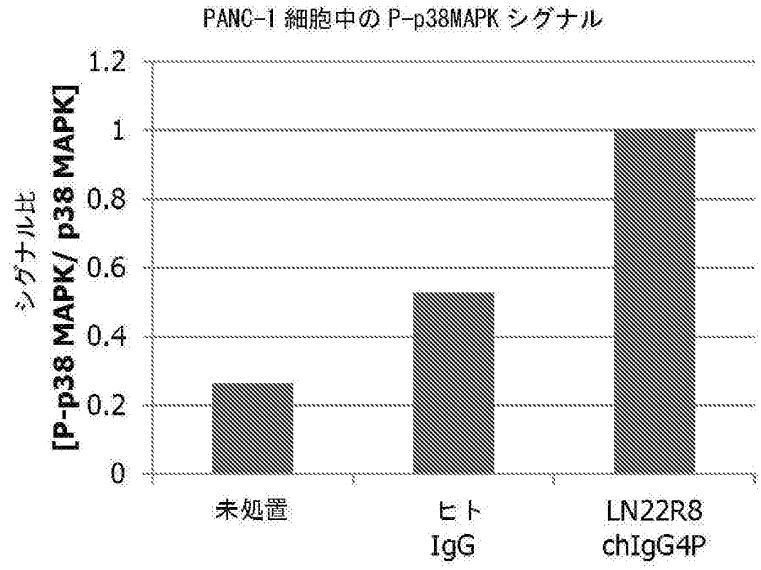
[図17]


（ａ）＃１３１Ｈ２ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#131 HC 1 EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCGASGFTFNNYWMTWVRQAPGKGLEWVASITKAGGSTYY 60
#131H2h 1 Q.....V.....R...A..... 60
rat_CD147_#131 HC 61 RDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCTRELGEPYVMDAWGQGASVTVSS 119
#131H2h 61 A.....S.....A.G..V.....TT..... 119
（ｂ）＃１３１Ｌ２ｈの可変領域の設計
rat_CD147_#131 LC 1 DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSINTYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGTPS 60
#131L2h 1 .....S.S..V.DR.T.T..... 60
rat_CD147_#131 LC 61 RFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFAVYYCQQHNEYPFTFGSGTKLEIKR 108
#131L2h 61 .....S..Q.....T.....Q..... 108

[図18]

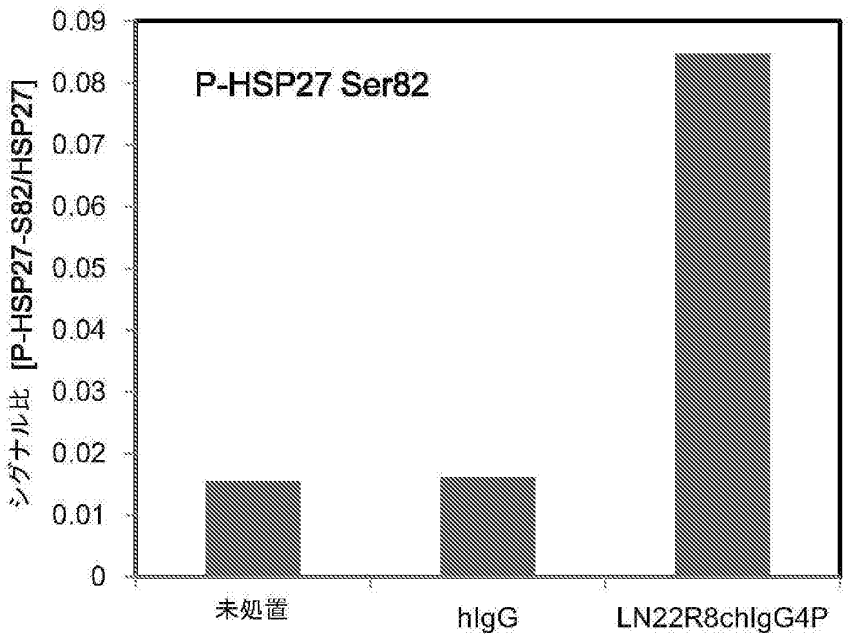

(a)
MIA PaCa-2 の腫瘍増殖
control
Gemcitabin 400 mg/kg, qWx2
#84-H1L2hlgG2, 3 mg/kg
#84-H1L2hlgG2, 10 mg/kg
#84-H1L2hlgG4P, 3 mg/kg
#84-H1L2hlgG4P, 10 mg/kg
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(b)
MIA PaCa-2 の腫瘍増殖
control
Gemcitabin 400 mg/kg, qWx2
#101H1L2hlgG2, 3 mg/kg
#101H1L2hlgG2, 10 mg/kg
#101H1L2hlgG4P, 3 mg/kg
#101H1L2hlgG4P, 10 mg/kg
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(c)
MIA PaCa-2 の腫瘍増殖
control
Gemcitabin 400 mg/kg, qWx2
#110H1L4hlgG4P, 3 mg/kg
#110H1L4hlgG4P, 10 mg/kg
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(d)
MIA PaCa-2 の腫瘍増殖
control
Gemcitabin 400 mg/kg, qWx2
#131H2L2hlgG2, 3 mg/kg
#131H2L2hlgG2, 10 mg/kg
推算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

[図19]

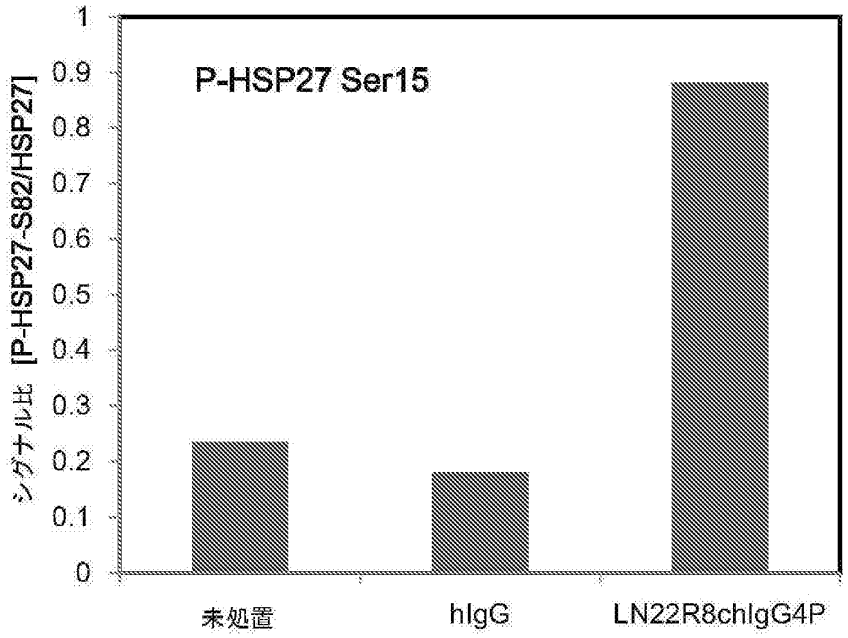

PANC-1 細胞中の P-p38MAPK シグナル
シグナル比
[P-p38 MAPK/ p38 MAPK]
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
未処置
ヒト IgG
LN22R8 chIgG4P

[図20]

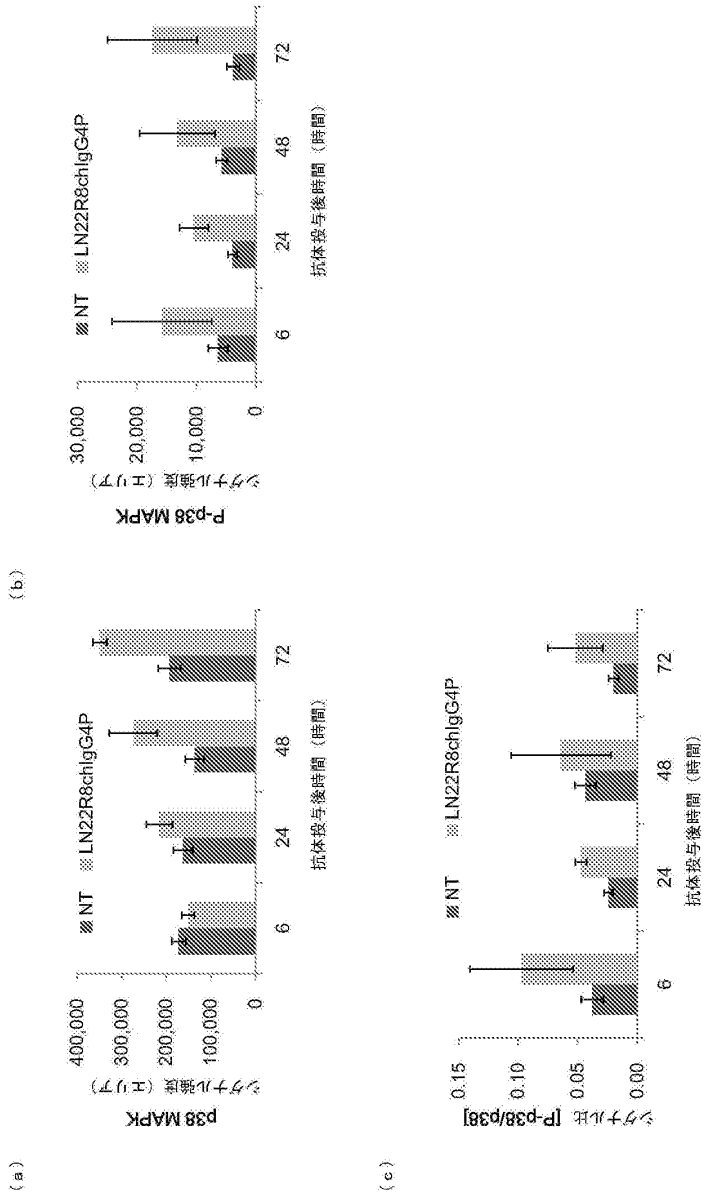
(a)


P-HSP27 Ser82
シグナル比 [P-HSP27-S82/HSP27]
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
未処置
hIgG
LN22R8chIgG4P

(b)

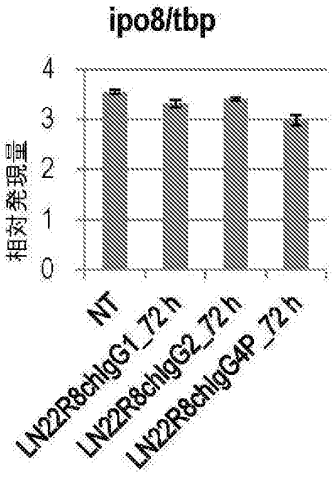

P-HSP27 Ser15
シグナル比 [P-HSP27-S82/HSP27]
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
未処置
hIgG
LN22R8chIgG4P

[図21]

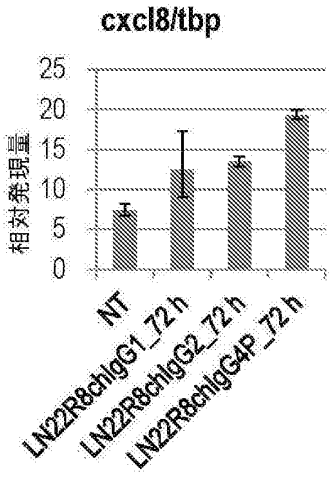

(a)
p38 MAPK
シグナル強度（ユニット）
400,000
300,000
200,000
100,000
0
NT
LN22R8chIgG4P
6
24
48
72
抗体投与後時間（時間）
(b)
P-p38 MAPK
シグナル強度（ユニット）
30,000
20,000
10,000
0
NT
LN22R8chIgG4P
6
24
48
72
抗体投与後時間（時間）
(c)
シグナル比 [P-p38/p38]
0.15
0.10
0.05
0.00
NT
LN22R8chIgG4P
6
24
48
72
抗体投与後時間（時間）

[図22]

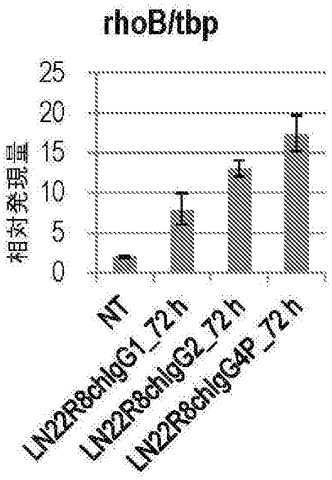
（ａ）


ipo8/tbp
相対発現量
4
3
2
1
0
NT
LN22R8chIgG1_72 h
LN22R8chIgG2_72 h
LN22R8chIgG4P _72 h

（ｂ）

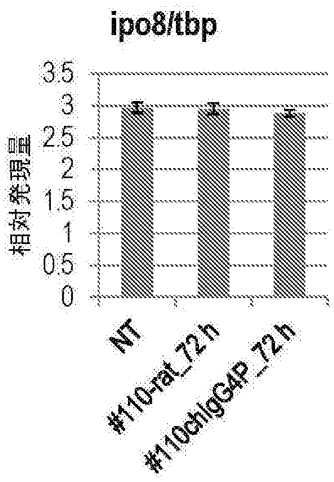

cxcl8/tbp
相対発現量
25
20
15
10
5
0
NT
LN22R8chIgG1_72 h
LN22R8chIgG2_72 h
LN22R8chIgG4P _72 h

（ｃ）

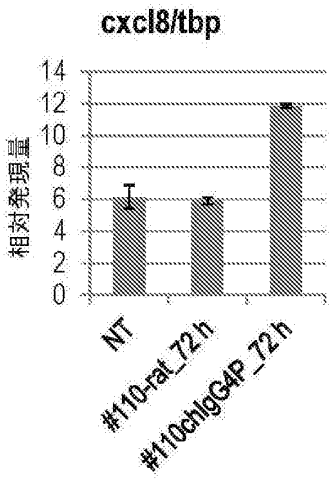

rhoB/tbp
相対発現量
25
20
15
10
5
0
NT
LN22R8chIgG1_72 h
LN22R8chIgG2_72 h
LN22R8chIgG4P _72 h

[図23]

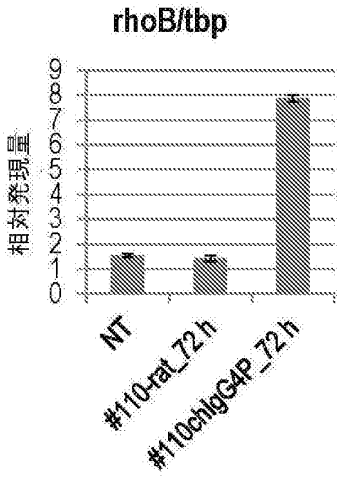
（a）


ipo8/tbp
相対発現量
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
NT
#110-rat_72 h
#110chIgG4P_72 h

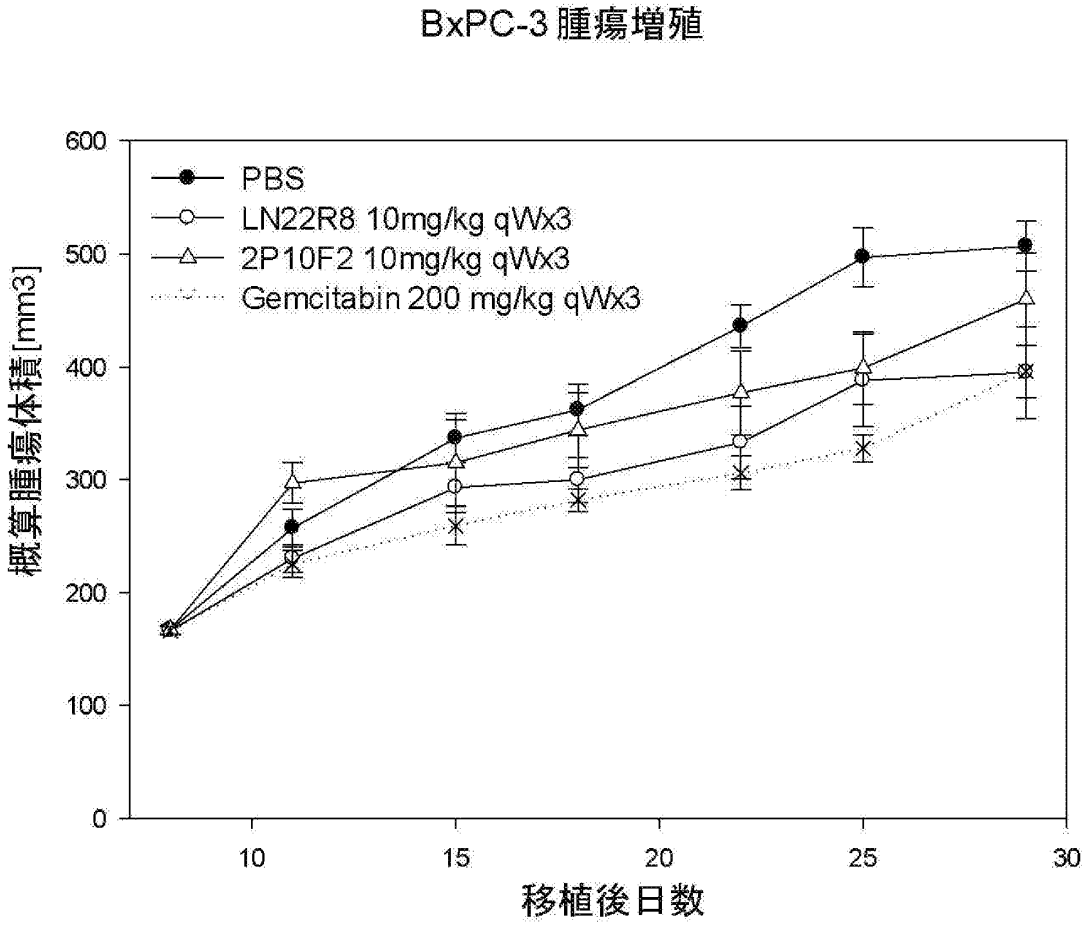
（b）


cxcl8/tbp
相対発現量
14
12
10
8
6
4
2
0
NT
#110-rat_72 h
#110chIgG4P_72 h

（c）

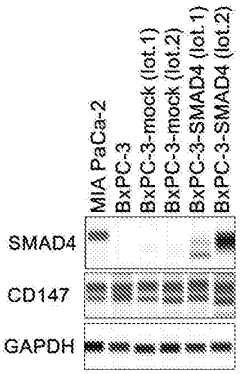

rhoB/tbp
相対発現量
NT
#110-rat_72 h
#110chIgG4P_72 h

[図24]

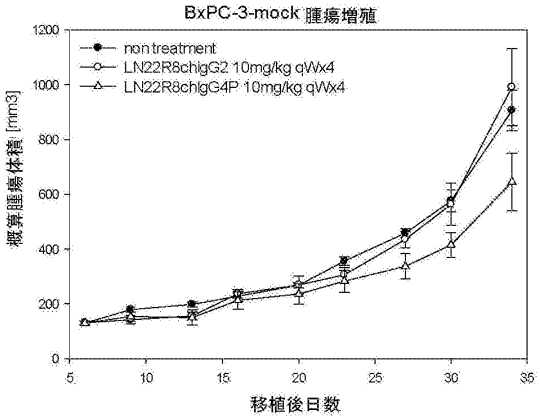

BxPC-3 腫瘍増殖
PBS
LN22R8 10mg/kg qWx3
2P10F2 10mg/kg qWx3
Gemcitabin 200 mg/kg qWx3
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
100
200
300
400
500
600
10
15
20
25
30

[図25]

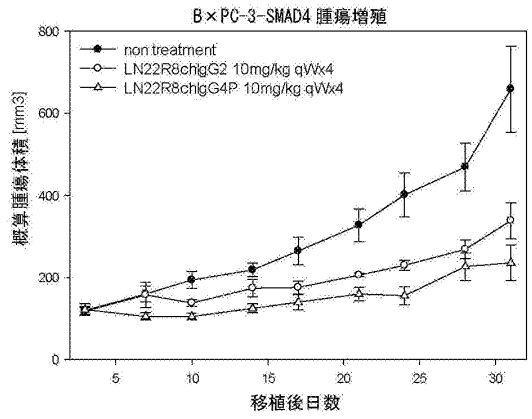
(a)


MIA PaCa-2
BxPC-3
BxPC-3-mock (lot.1)
BxPC-3-mock (lot.2)
BxPC-3-SMAD4 (lot.1)
BxPC-3-SMAD4 (lot.2)
SMAD4
CD147
GAPDH

(b)

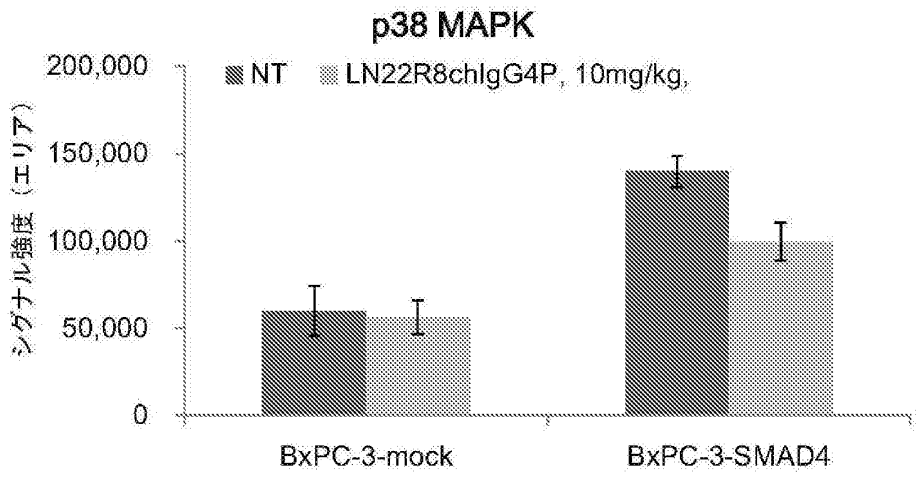

BxPC-3-mock 腫瘍増殖
non treatment
LN22R8chIgG2 10mg/kg qWx4
LN22R8chIgG4P 10mg/kg qWx4
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

(c)

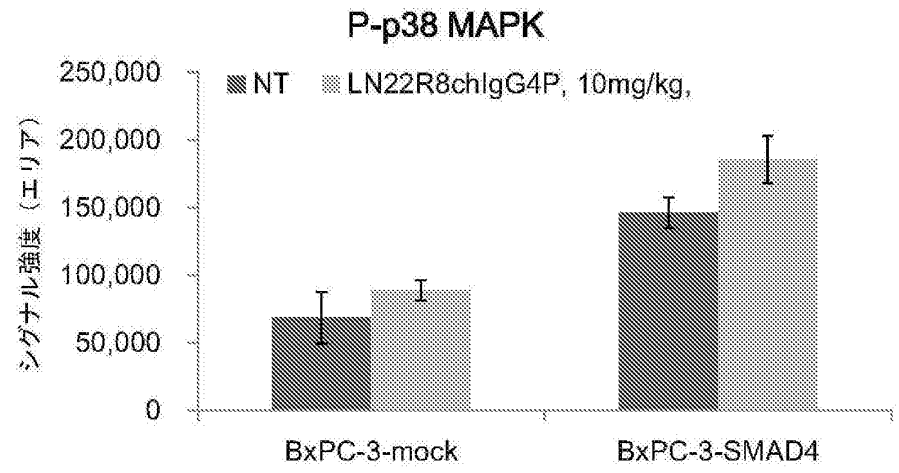

BxPC-3-SMAD4 腫瘍増殖
non treatment
LN22R8chIgG2 10mg/kg qWx4
LN22R8chIgG4P 10mg/kg qWx4
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

[図26]

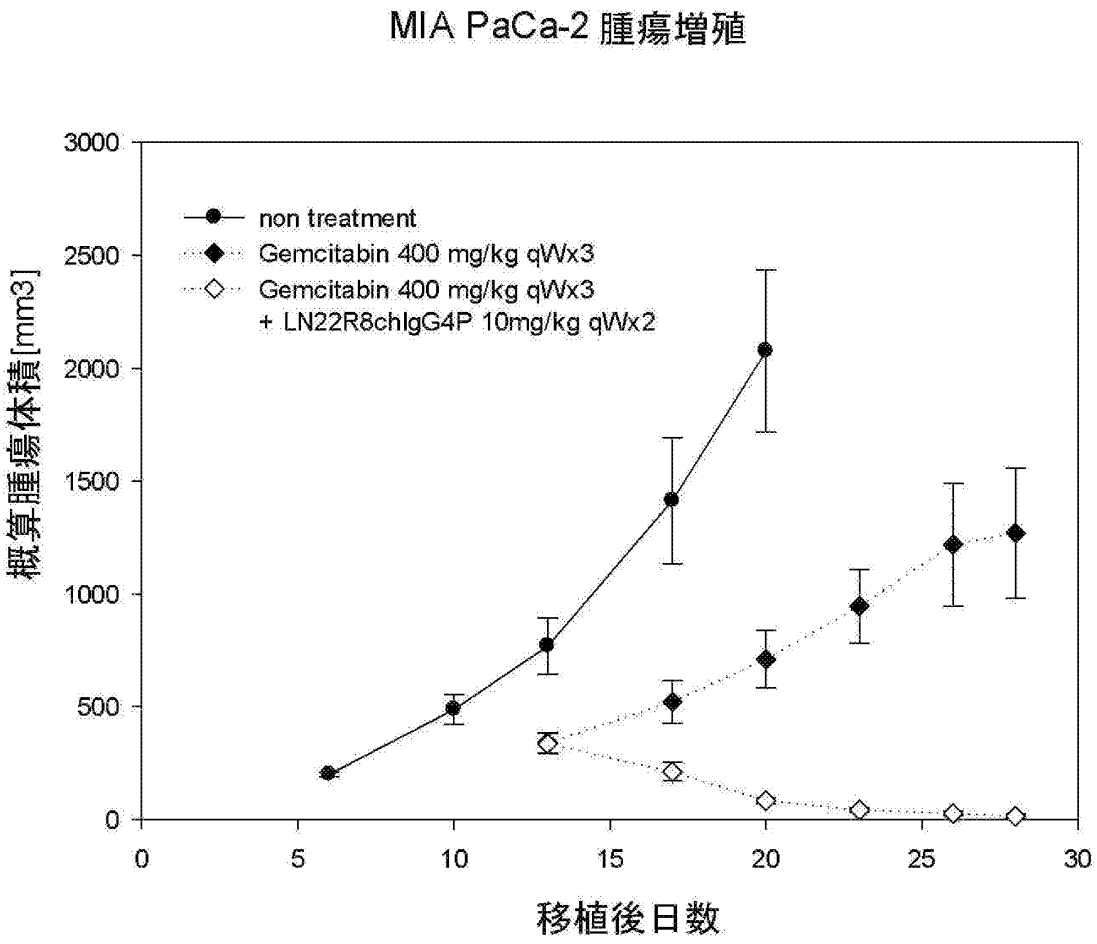
(a)


p38 MAPK
NT
LN22R8chIgG4P, 10mg/kg,
シグナル強度（エリア）
200,000
150,000
100,000
50,000
0
BxPC-3-mock
BxPC-3-SMAD4

(b)

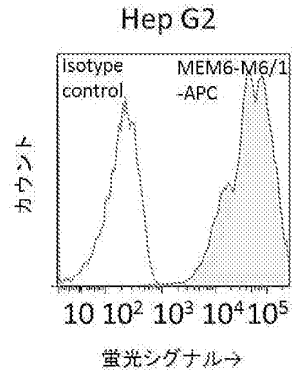

P-p38 MAPK
NT
LN22R8chIgG4P, 10mg/kg,
シグナル強度（エリア）
250,000
200,000
150,000
100,000
50,000
0
BxPC-3-mock
BxPC-3-SMAD4

[図27]

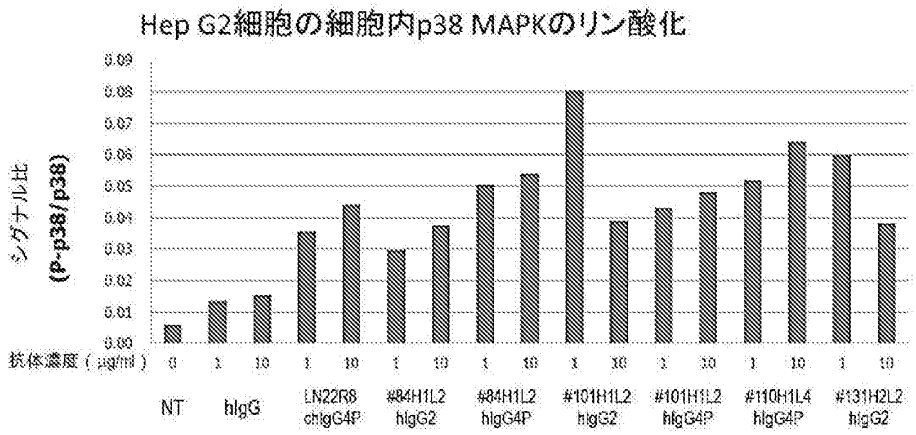

MIA PaCa-2 腫瘍増殖
non treatment
Gemcitabin 400 mg/kg qWx3
Gemcitabin 400 mg/kg qWx3
+ LN22R8chIgG4P 10mg/kg qWx2
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
0
5
10
15
20
25
30

[図28]

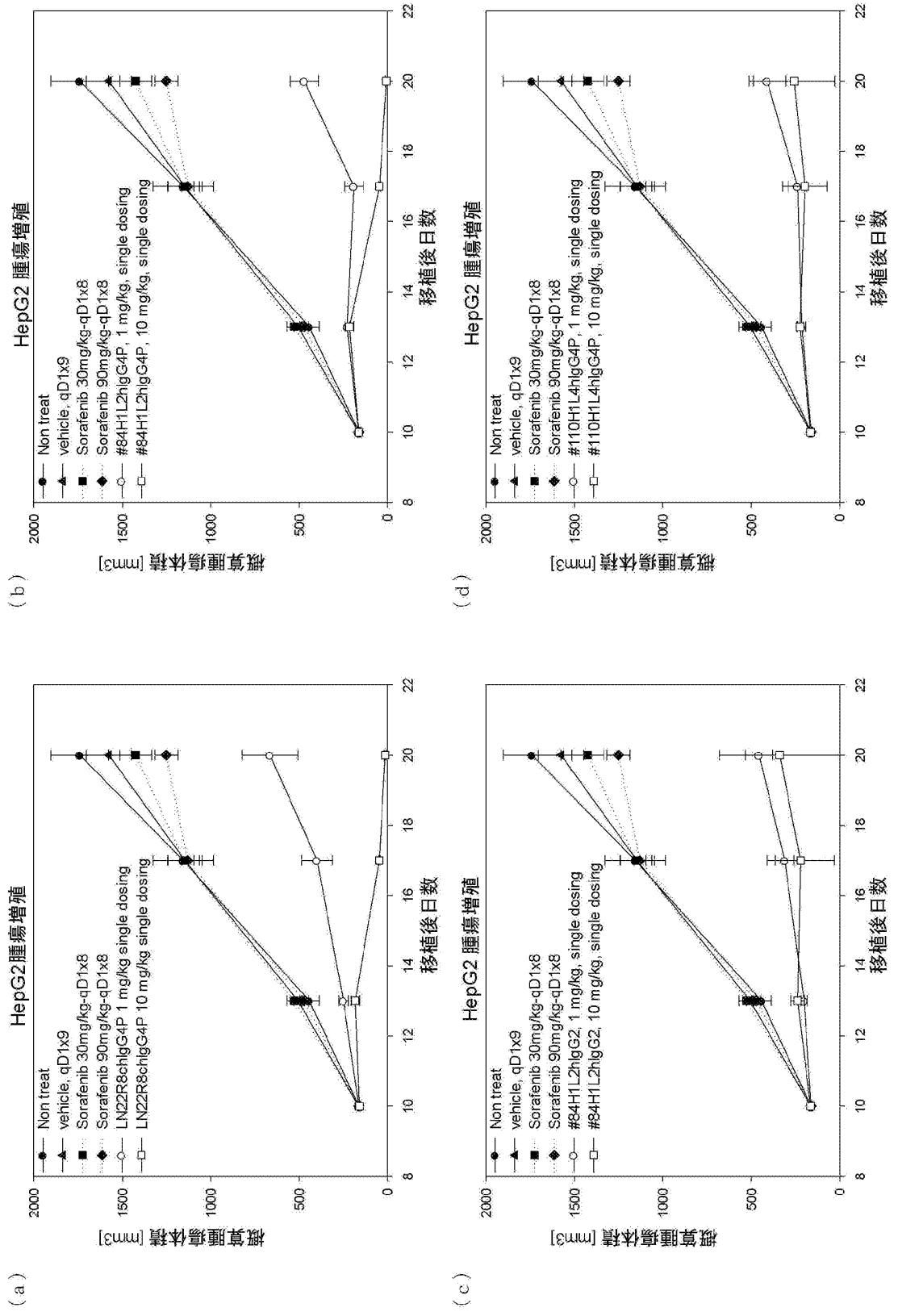
(a)


Hep G2
isotype control
MEM6-M6/1 -APC
カウント
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル→

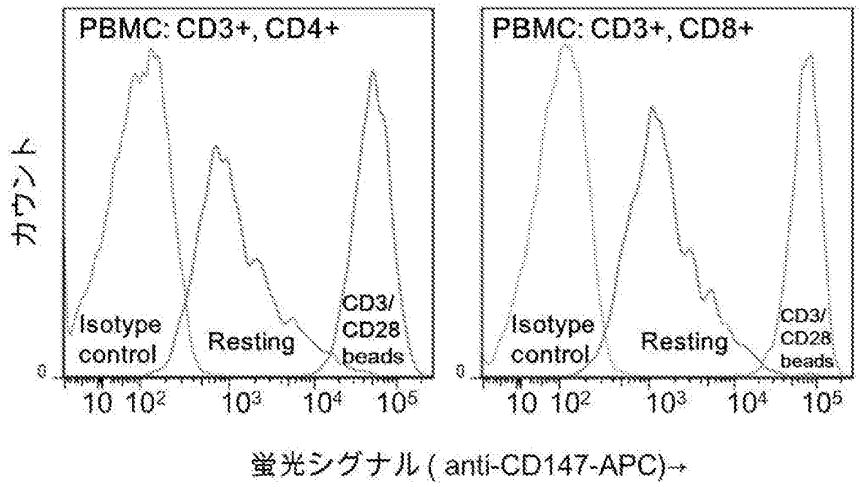
(b)


Hep G2細胞の細胞内p38 MAPKのリン酸化
シグナル比
(P-p38/p38)
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
抗体濃度（μg/ml）
0 1 10 1 10 1 10 1 10 1 10 1 10 1 10 1 10
NT
hIgG
LN22R8 chIgG4P
#84H1L2 hIgG2
#84H1L2 hIgG4P
#101H1L2 hIgG2
#101H1L2 hIgG4P
#110H1L4 hIgG4P
#131H2L2 hIgG2

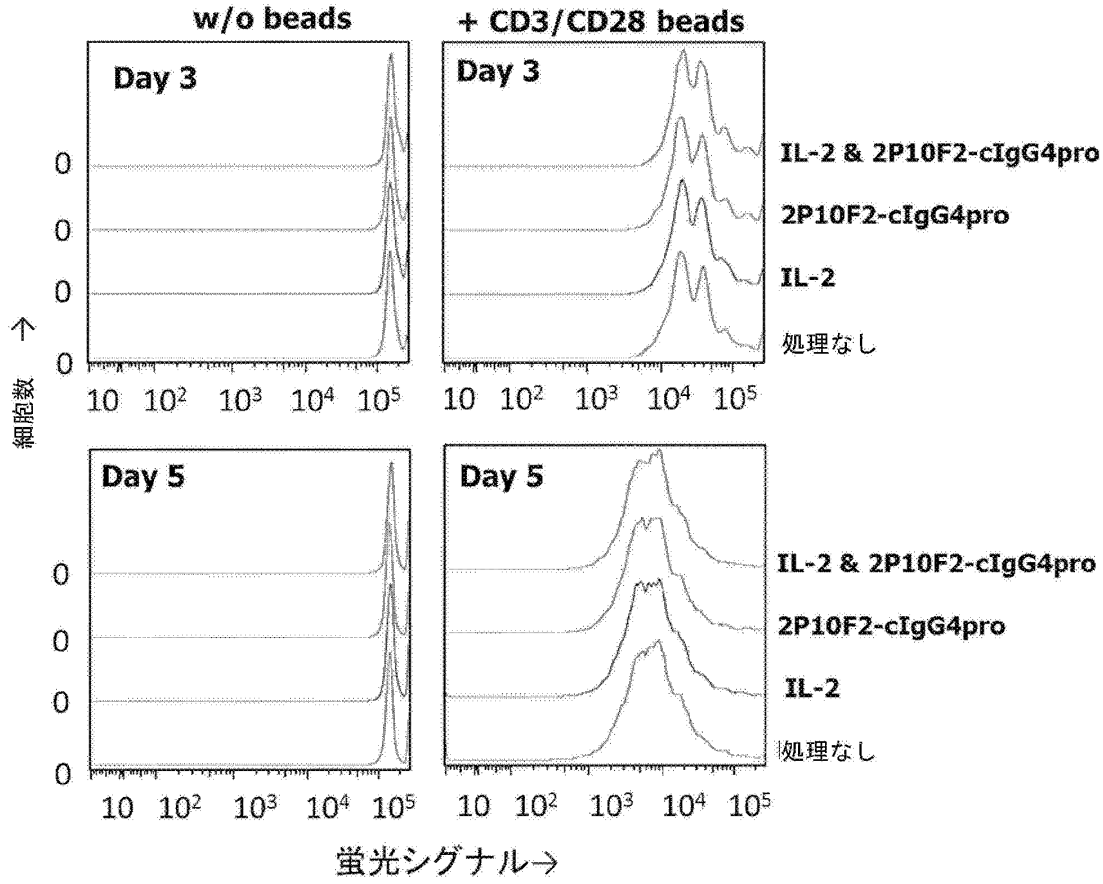
[図29]


(a)
HepG2腫瘍増殖
Non treat
vehicle, qD1x9
Sorafenib 30mg/kg-qD1x8
Sorafenib 90mg/kg-qD1x8
LN22R8chIgG4P 1 mg/kg single dosing
LN22R8chIgG4P 10 mg/kg single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(b)
HepG2 腫瘍増殖
Non treat
vehicle, qD1x9
Sorafenib 30mg/kg-qD1x8
Sorafenib 90mg/kg-qD1x8
#84H1L2hIgG4P, 1 mg/kg, single dosing
#84H1L2hIgG4P, 10 mg/kg, single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(c)
HepG2 腫瘍増殖
Non treat
vehicle, qD1x9
Sorafenib 30mg/kg-qD1x8
Sorafenib 90mg/kg-qD1x8
#84H1L2hIgG2, 1 mg/kg, single dosing
#84H1L2hIgG2, 10 mg/kg, single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
(d)
HepG2 腫瘍増殖
Non treat
vehicle, qD1x9
Sorafenib 30mg/kg-qD1x8
Sorafenib 90mg/kg-qD1x8
#110H1L4hIgG4P, 1 mg/kg, single dosing
#110H1L4hIgG4P, 10 mg/kg, single dosing
腫瘍体積 [mm3]
移植後日数

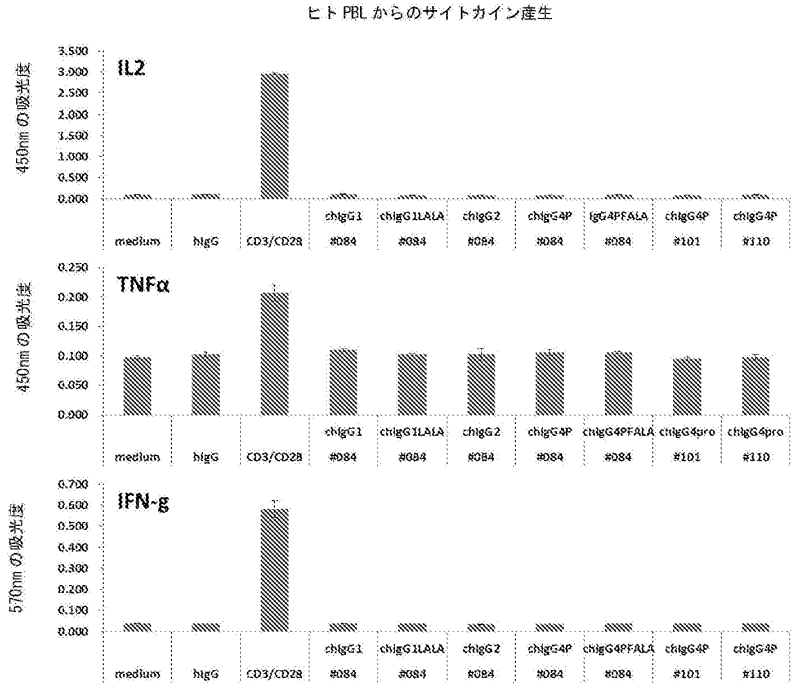
[図30]


PBMC: CD3+, CD4+
PBMC: CD3+, CD8+
カウント
Isotype control
Resting
CD3/ CD28 beads
0
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル (anti-CD147-APC)→

[図31]


w/o beads
+ CD3/CD28 beads
Day 3
Day 5
IL-2 & 2P10F2-cIgG4pro
2P10F2-cIgG4pro
IL-2
処理なし
細胞数 →
0
10 10² 10³ 10⁴ 10⁵
蛍光シグナル→

[図32]



[図33-1]

配列番号４８：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAGTTGCAAGGCAAGTAAGAGCATTAGCAATAA
TTTAGCCTGGTATCAGGAGAAACCTGGGAAAGCAAATAAGCTTCTTATTCACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGAACTCCATCGAGGTTCAGTG
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACGCTCACCATCAGAAGCCTGGAGTTTGAAGATTTTGCAGTCTATTACTGTCAACAGTATAATGAATACCCA
CTCACGTTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGG

配列番号４９：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各CDRに下線）
DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSISNNLAWYQEKPGKANKLLIHSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEFEDFAVYYCQQYNEYP
LTFGSGTKLEIKR

配列番号５２：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
KASKSISNNLA

配列番号５３：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
SGSTLQS

配列番号５４：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
QQYNEYPLT

[図33-2]

配列番号５０：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTA
TTACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTCGCAACCATTACTACCAGTGGTAGCAGACCTTACTATCCAGACTCCG
TGAAAGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCAGCCTATACCTGCAAATGAACAGTCTGAAGTCTGAGGACACGGCCACTTATTAC
TGTGCAAGACATATTTATTACTATGATGGTTACCCCTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA

配列番号５１：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPKKGLEWVATITTSGSRPYYPDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLKSEDTATYY
CARHIYYYDGYPFAYWGQGTLVTVSS

配列番号５５：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
GFTFSNYYMA

配列番号５６：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
TITTSGSRPY

配列番号５７：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃８４のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
HIYYYDGYPFAY

[図34-1]

配列番号５８：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGGCAGAATCACTCTCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATCTCTATAAGAA
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAACTCCTGATTGATAATGCAAACAGTTTGCAAACGGGCATCCCATCAAGGTTCAGTG
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACACTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTATTATAGCGGGTCG
TACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAACGG

配列番号５９：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
DIQMTQSPSLLSASVGGRITLNCKASQNLYKNLAWYQQKLGEAPKLLIDNANSLQTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYYSGS
YTFGAGTKLELKR

配列番号６２：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
KASQNLYKNLA

配列番号６３：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
NANSLQT

配列番号６４：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
QQYYSGSYT

[図34-2]

配列番号６０：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACTTTCAGTGACTA
TTACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTTATGATGGTAGTAACACTTACTATCGAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTATACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGGGGACACGGCCACTTATTAC
TGTGCAAGATTTTACAACAACTACTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA

配列番号６１：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
EVQLVESDGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPTKGLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSGDTATYY
CARFYNNYYFDYWGQGVMVTVSS

配列番号６５：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
GFTFSDYYMA

配列番号６６：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
TISYDGSNTY

配列番号６７：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１０１のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
FYNNYYFDY

[図35-1]

配列番号６８：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GACATCCAGATGACCCAGACTCCATCCTCCATGCCTGCATCTCTGGGAGAGAGAGTCACCATCAGTTGCAGAGCAAGTCAGGGTATTAGCAATTA
TCTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACGATTAAACCCCTGATCTACTACACATCCAATTTACAATCTGGTGTCCCATCAAGGTTCAGTG
GCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTTCTGCCAACAGTATGATAGTTCTCCT
CGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATTGAAACGG

配列番号６９：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSLEPEDFAMYFCQQYDSSP
RTFGGGTKLELKR

配列番号７２：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
RASQGISNYLN

配列番号７３：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
YTSNLQS

配列番号７４：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
QQYDSSPRT

[図35-2]

配列番号７０：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列
CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGTCCTCAGTGAAAATTTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTGA
CTTTATGCACTGGATAAAACAGCAGCCTGGAAATGGCCTTGAGTGGATTGGGTGGATTTATCCTGGAGATGGTGATACAGAGTACAATCAAAAGT
TCAATGGGAAGGCAACACTCACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTC
TGTGCAAGGGGACGGGGGTATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA

配列番号７１：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF
CARGRGYVMDAWGQGASVTVSS

配列番号７５：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
GYTFTSDFMH

配列番号７６：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
WIYPGDGDTE

配列番号７７：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１１０のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
GRGYVMDA

[図36-1]

配列番号７８：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１の軽鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAGTTGCAAGGCAAGTAAAAGCATTAACACATA
CTTAGCCTGGTATCAGGAGAAACCTGGGAAAACGAATAAGCTTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGAACTCCATCGAGATTCAGTG
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACGCTCACCATCAGAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTCTACTACTGTCAACAGCATAATGAATACCCC
TTCACGTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAAACGG

配列番号７９：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSINTYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFAVYYCQQHNEYP
FTFGSGTKLEIKR

配列番号８２：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
KASKSINTYLA

配列番号８３：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
SGSTLQS

配列番号８４：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
QQHNEYPFT

[図36-2]

配列番号８０：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１の重鎖の可変領域のヌクレオチド配列
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTAGTGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAAACTATCCTGTGGAGCCTCTGGATTCACATTCAATAACTA
CTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGCATCCATTACTAAAGCTGGTGGTAGCACTTACTATCGAGACTCTG
TGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTAC
TGTACAAGAGAACTGGGAGAGTTCTATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA

配列番号８１：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１の重鎖の可変領域のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCGASGFTFNNYWMTWVRQAPGKGLEWVASITKAGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYY
CTRELGEFYVMDAWGQGASVTVSS

配列番号８５：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
GFTFNNYWMT

配列番号８６：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
SITKAGGSTY

配列番号８７：ｒａｔ＿ＣＤ１４７＿＃１３１のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
ELGEFYVMDA

[図37-1]

配列番号１２３：＃８４Ｈ１ｈＩｇＧ２のアミノ酸配列（各 CDR に下線）
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKGLEWVSTITTSGSRPYYADSVKGRFTISRDNSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHIYYYDGYPFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
シグナル配列 1～19、可変領域 20～140、定常領域 141～466

配列番号１２４：＃８４Ｈ１ｈＩｇＧ２のヌクレオチド配列
ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA
ACCTGGCGGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAACTACTATATGGCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGAC
TTGAATGGGTGTCCACCATCACCACCAGCGGCAGCAGACCTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG
AACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGACACATCTACTACTACGACGGCTACCCCTT
CGCCTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCCGTTCCACCA
GCGAGTCCACCGCCGCCCTTGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGAGCCCTTACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCAACTTCGGCACCCAAACCTACAC
CTGTAACGTGGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTTGTGTGGAGTGTCCTCCTTGTCCTGCCCCTCCTG
TGGCCGGACCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTG
TCCCACGAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGTGAGGAGCAATTCAACAG
CACCTTCCGTGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCCTG
CCCCTATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACCTCGTGAGCCTCAAGTGTACACCCTTCCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAAC
CAAGTGTCCCTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAACTACAAGAC
CACCCCTCCTATGCTTGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTgACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTCAGCT
GTTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTTCCCTGAGCCCTGGAAAG
シグナル配列 1-57、可変領域 58-420、定常領域 421-1398

[図37-2]

配列番号１２５：＃８４Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKGLEWVSTITTSGSRPYYADSVKGRFTISRDNSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHIYYYDGYPFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～140、定常領域 141～467

配列番号１２６：＃８４Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA
ACCTGGCGGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAACTACTATATGGCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGAC
TTGAATGGGTGTCCACCATCACCACCAGCGGCAGCAGACCTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG
AACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGACACATCTACTACTACGACGGCTACCCCTT
CGCCTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCAGAAGCACCA
GCGAGTCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTG
CACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTCGTGACTGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACAC
CTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAT
TTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT
GTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA
CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC
CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAG
AATCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA
GACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCA
GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAA

シグナル配列 1～57、可変領域 58～420、定常領域 421～1401

[図37-3]

配列番号１２７：＃８４Ｌ２ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASKSISNNLAWYQQKPGKANKLLIHSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQYNEYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１２８：＃８４Ｌ２ｈのヌクレオチド配列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGACGTTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCAAGAGCATCAGCAACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCA
ACAAGCTGCTGATCCACAGCGGCAGCACACTGCAGTCTGGCACCCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACGAGTACCCTCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

[図38-1]

配列番号１２９：＃１０１Ｈ１ｈＩｇＧ２のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNSK
STLYLQMNSLRAGDTAVYYCARFYNNYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～137、定常領域 138～463

配列番号１３０：＃１０１Ｈ１ｈＩｇＧ２のヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA
GCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGACTACTATATGGCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGAC
TTGAATGGGTCGCCACCATCAGCTACGACGGCAGCAACACCTACTACCGGGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAG
AGCACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGGCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGATTCTACAACAACTACTACTTCGACTACTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCCGTTCCACCAGCGAGTCCA
CCGCCGCCCTTGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGAGCCCTTACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCTGCCGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCAACTTCGGCACCCAAACCTACACCTGTAACGT
GGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTTGTGTGGAGTGTCCTCCTTGTCCTGCCCCTCCTGTGGCCGGAC
CTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG
GACCCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGTGAGGAGCAATTCAACAGCACCTTCCG
TGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCCTGCCCCTATCG
AGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACCTCGTGAGCCTCAAGTGTACACCCTTCCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGTCC
CTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCC
TATGCTTGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTgACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTCAGCTGTTCCGTGA
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTTCCCTGAGCCCTGGAAAG

シグナル配列 1～57、可変領域 58～411、定常領域 412～1389

[図38-2]

配列番号１３１：＃１０１Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNSK
STLYLQMNSLRAGDTAVYYCARFYNNYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～137、定常領域 138～464

配列番号１３２：＃１０１Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA
GCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGACTACTATATGGCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGAC
TTGAATGGGTCGCCACCATCAGCTACGACGGCAGCAACACCTACTACCGGGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAG
AGCACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGGCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGATTCTACAACAACTACTACTTCGACTACTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTA
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTT
CCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTCGTGACTGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT
GGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCG
GACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAG
GAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTA
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCA
TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTG
TCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC
CCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAA

シグナル配列 1-57、可変領域 58-411、定常領域 412-1392

[図38-3]

配列番号１３３：＃１０１Ｌ２ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCKASQNLYKNLAWYQQKPGKAPKLLIDNANSLQTGIPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYFCQQYYSGSYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１３４：＃１０１Ｌ２ｈのヌクレオチド配列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCAACTGCAAGGCCAGCCAGAACCTGTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCTC
CTAAGCTGCTGATCGACAACGCCAACAGCCTGCAGACCGGCATTCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGCAGCTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

[図39-1]

配列番号１３５：＃１１０Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSDFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGDTEYNQKFQGRVTLTRDTSI
STAYMELSRLRSDDTAVYYCARGRGYVMDAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～136、定常領域 137～463

配列番号１３６：＃１１０Ｈ１ｈＩｇＧ４Ｐのヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA
ACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCGACTTCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAGGGAC
TTGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGACACCGAGTACAACCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCCTGACCAGAGACACCAGCATC
AGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGGCTGAGATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAGGCTATGTGATGGATGCTTGGGG
CCAGGGCACCACCGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAG
CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCA
GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTCGTGACTGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA
CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGAC
CCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAA
GATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCG
GGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG
AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCC
CTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC
TGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGA
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAA

シグナル配列 1～57、可変領域 58～408、定常領域 409～1389

[図39-2]

配列番号１４７：＃１１０Ｈ１３ｈＩｇＧ４Ｐのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSDFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGDTEYAQKFQGRVTMTRDTSI
STAYMELSRLRSDDTAVYYCARGRGYVMDAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～136、定常領域 137～463

配列番号１４８：＃１１０Ｈ１３ｈＩｇＧ４Ｐのヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA
ACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCGACTTCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAGGGAC
TTGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGATACAGAGTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCAGAGACACCAGCATC
AGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGGCTGAGATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAGGCTATGTGATGGATGCTTGGGG
CCAGGGCACCACCGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAG
CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCA
GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTCGTGACTGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA
CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGAC
CCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAA
GATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCG
GGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG
AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCC
CTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC
TGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGA
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAA

シグナル配列 1～57、可変領域 58～408、定常領域 409～1389

[図39-3]

配列番号１３７：＃１１０Ｌ４ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI
SSLQPEDFATYFCQQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１３８：＃１１０Ｌ４ｈのヌクレオチド配列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCA
TCAAGCCCCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTACACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

[図39-4]

配列番号１４９：＃１１０Ｌ２ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI
SSLQPEDFATYYCQQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１５０：＃１１０Ｌ２ｈのヌクレオチド配列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCC
CTAAGCCTCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTACACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

[図39-5]

配列番号１５１：＃１１０Ｌ１２ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１５２：＃１１０Ｌ１２ｈのヌクレオチド配列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCC
CTAAGCCTCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

[図40-1]

配列番号１３９：＃１３１Ｈ２ｈＩｇＧ２のアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYWMTWVRQAPGKGLEWVASITKAGGSTYYADSVKGRFTISRDNSK
STLYLQMNSLRAEGTAVYYCTRELGEFYVMDAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 1～19、可変領域 20～138、定常領域 139～464

配列番号１４０：＃１３１Ｈ２ｈＩｇＧ２のヌクレオチド配列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTCAGCTGGTTGAATCTGGTGGCGGAGTGGTGCA
GCCTGGCAGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACAACTACTGGATGACCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGAC
TTGAATGGGTCGCCAGCATCACCAAGGCTGGCGGCTCTACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG
AGCACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGGCACAGCCGTGTACTACTGTACAAGAGAGCTGGGCGAGTTCTACGTGATGGATGC
CTGGGGCCAGGGCACCACAGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGTAGCCGTTCCACCAGCGAGT
CCACCGCCGCCCTTGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGAGCCCTTACCAGCGGCGTGCACACC
TTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCAACTTCGGCACCCAAACCTACACCTGTAA
CGTGGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTTGTGTGGAGTGTCCTCCTTGTCCTGCCCCTCCTGTGGCCG
GACCTTCCGTGTTCCTTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAC
GAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGTGAGGAGCAATTCAACAGCACCTT
CCGTGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCCTGCCCCTA
TCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACCTCGTGAGCCTCAAGTGTACACCCTTCCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTG
TCCCTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAACTACAAGACCACCCC
TCCTATGCTTGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTgACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTCAGCTGTTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTTCCCTGAGCCCTGGAAAG

シグナル配列 1～57、可変領域 58～414、定常領域 415～1392

[図40-2]

配列番号１４１：＃１３１Ｌ２ｈのアミノ酸配列（各 CDR に下線）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASKSINTYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQHNEYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

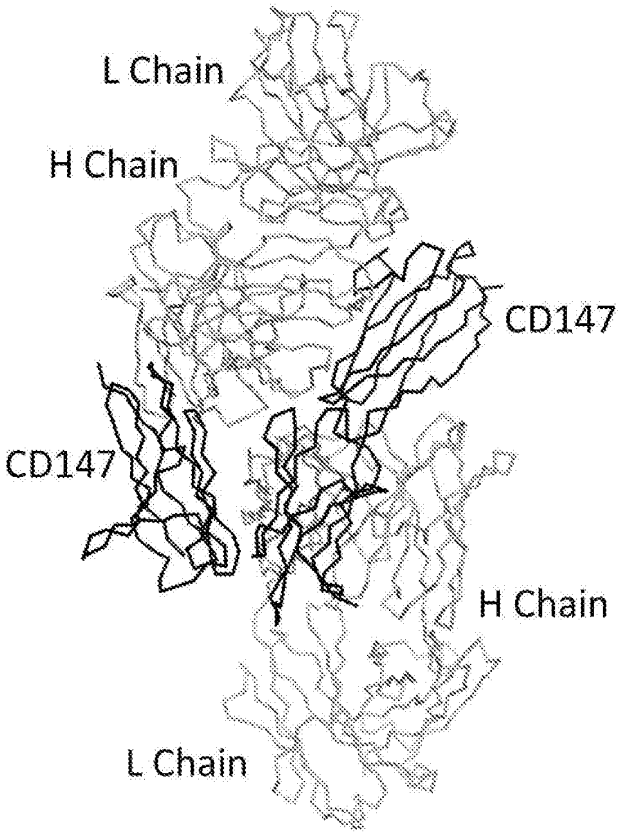
シグナル配列 1～20、可変領域 21～128、定常領域 129～234

配列番号１４２：＃１３１Ｌ２ｈのヌクレオチド配列

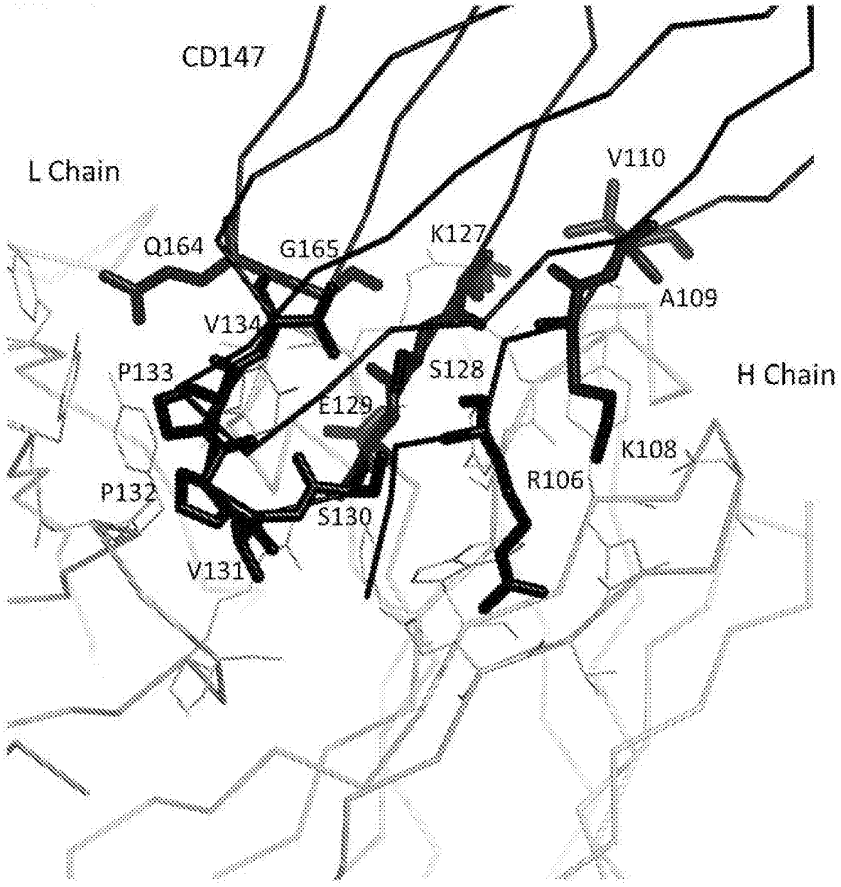
ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGACGTTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC
TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCAAGAGCATCAACACCTACCTGGCCTGGTATCAAGAGAAGCCCGGCAAGACCA
ACAAGCTGCTGATCTACAGCGGCAGCACACTGCAGAGCGGCACCCCTTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATA
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACAACGAGTACCCCTTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAA
GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG
CTCCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

シグナル配列 1～60、可変領域 61～384、定常領域 385～702

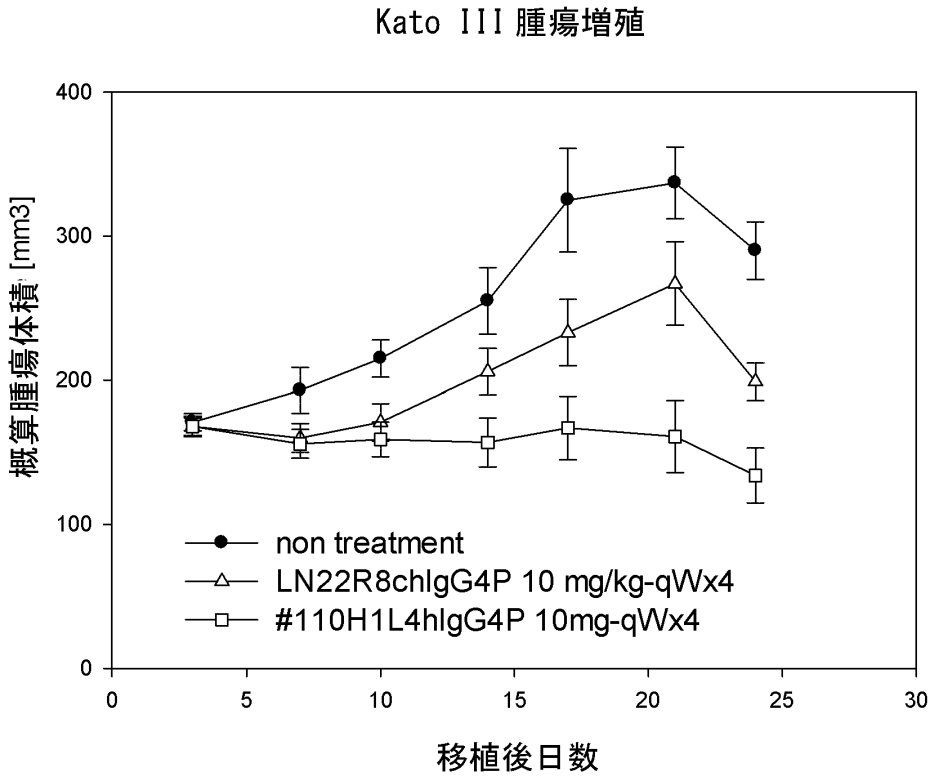
[図41]



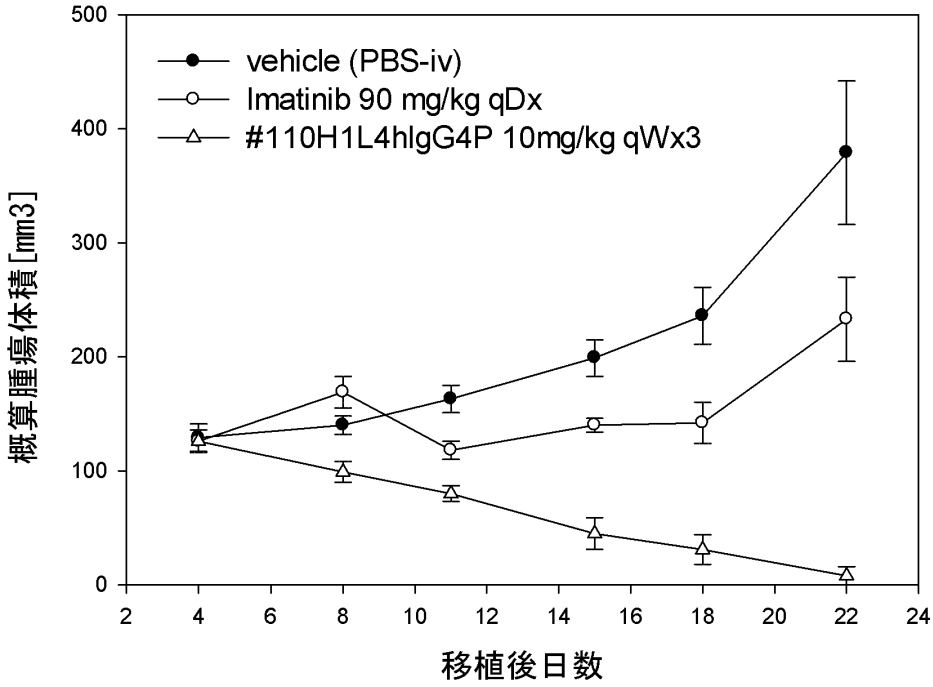
[図42]


CD147
L Chain
V110
Q164
G165
K127
A109
V134
P133
S128
H Chain
E129
K108
R106
P132
S130
V131

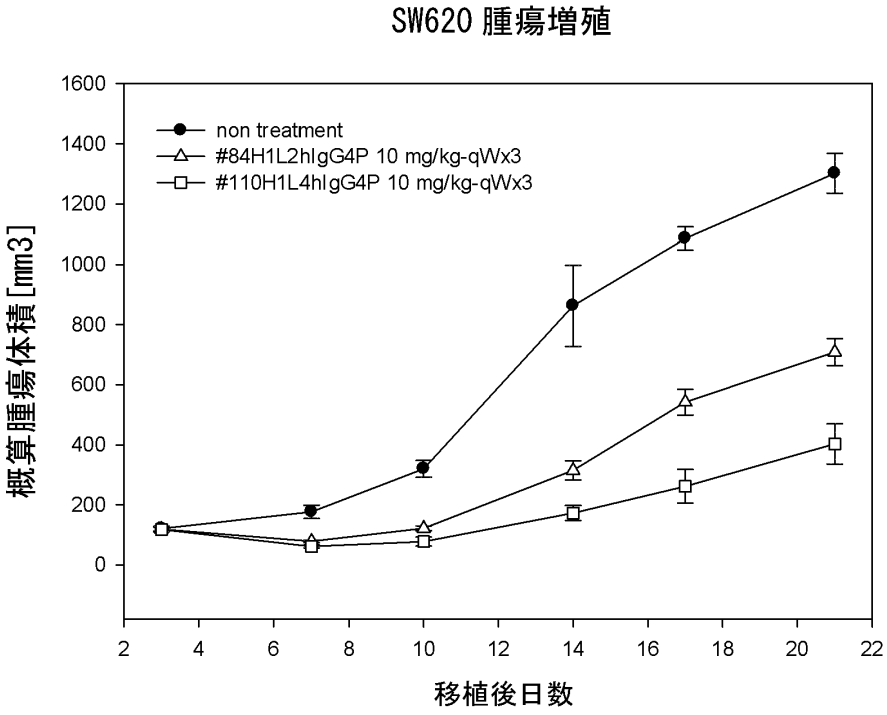
[図43]


Kato III 腫瘍増殖
概算腫瘍体積 [mm3]
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
non treatment
LN22R8chIgG4P 10 mg/kg-qWx4
#110H1L4hIgG4P 10mg-qWx4
移植後日数

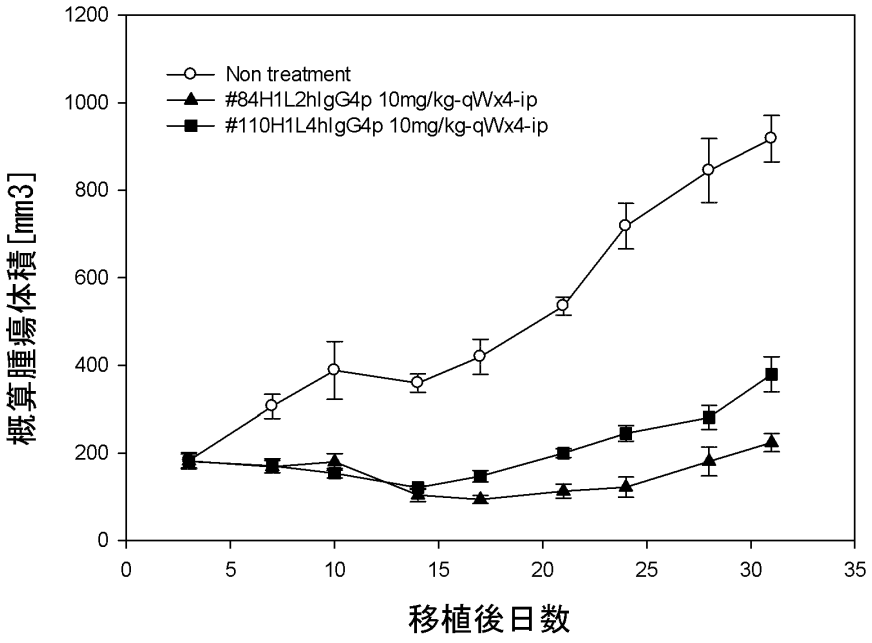
[図44]


KU812 腫瘍増殖
概算腫瘍体積[mm3]
500
400
300
200
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
vehicle (PBS-iv)
Imatinib 90 mg/kg qDx
#110H1L4hIgG4P 10mg/kg qWx3
移植後日数

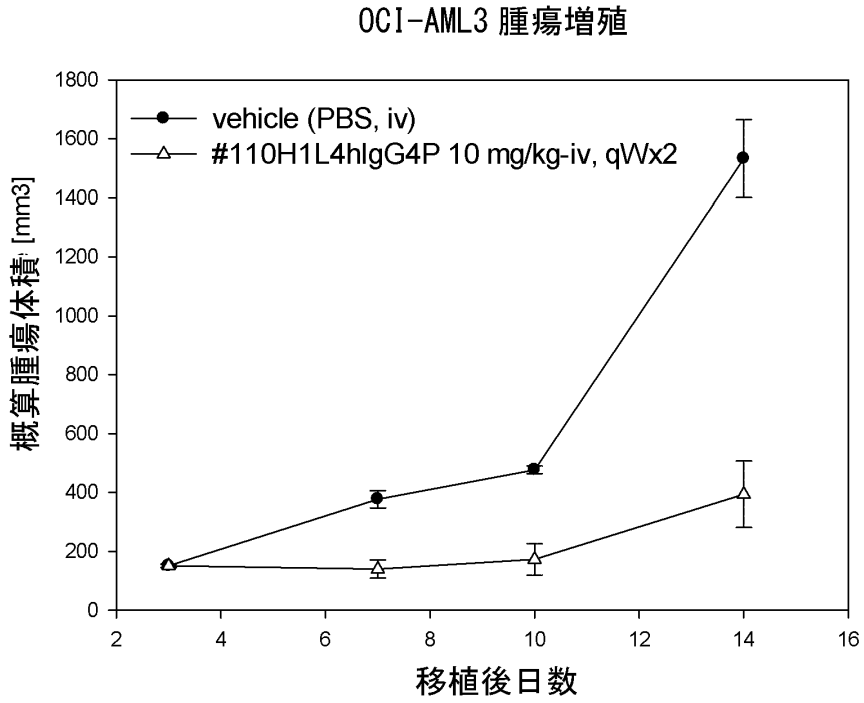
[図45]


SW620 腫瘍増殖
non treatment
#84H1L2hIgG4P 10 mg/kg-qWx3
#110H1L4hIgG4P 10 mg/kg-qWx3
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22

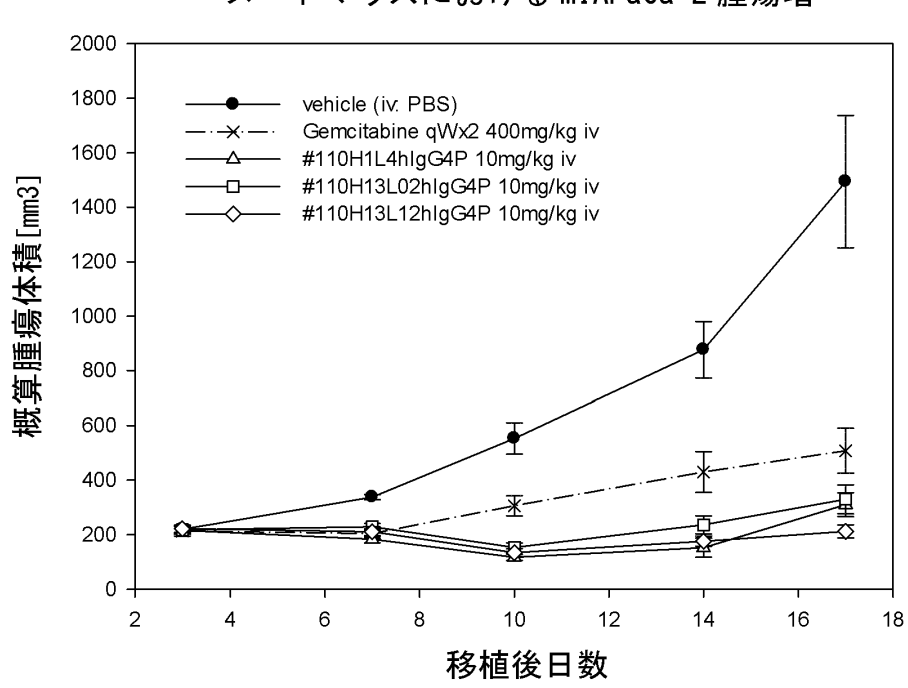
[図46]


786-0 腫瘍増殖
Non treatment
#84H1L2hIgG4p 10mg/kg-qWx4-ip
#110H1L4hIgG4p 10mg/kg-qWx4-ip
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
1000
1200
0
5
10
15
20
25
30
35

[図47]

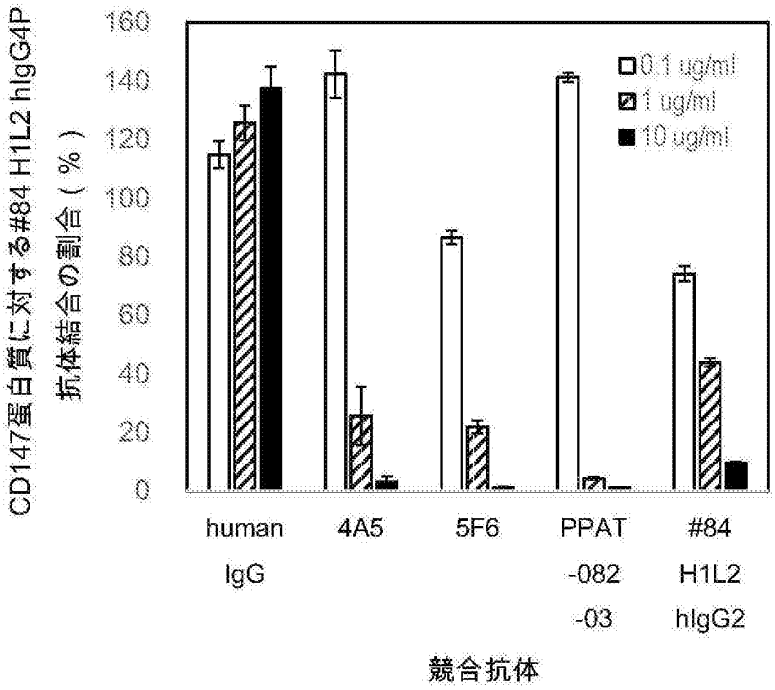

OCI-AML3 腫瘍増殖
vehicle (PBS, iv)
#110H1L4hIgG4P 10 mg/kg-iv, qWx2
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2
4
6
8
10
12
14
16

[図48]

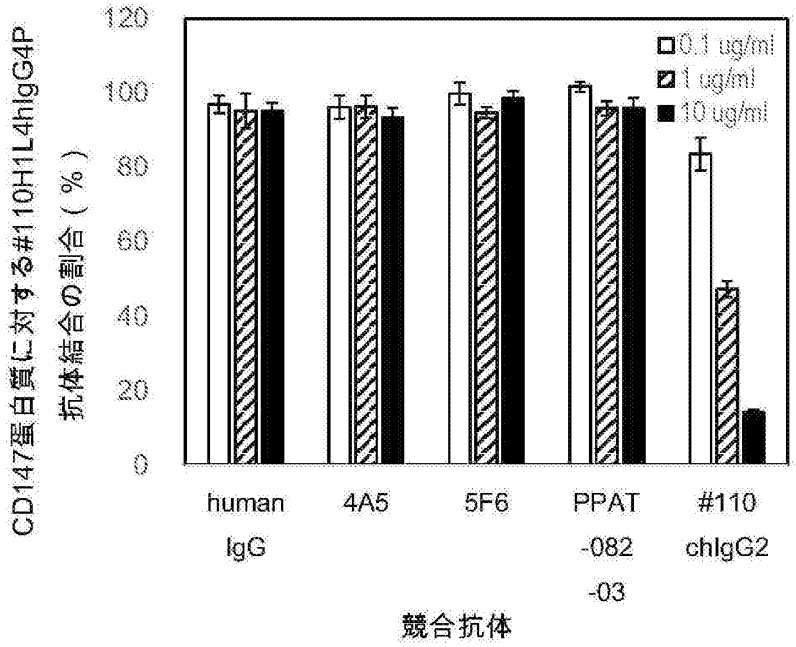

ヌードマウスにおける MIAPaCa-2 腫瘍増
vehicle (iv. PBS)
Gemcitabine qWx2 400mg/kg iv
#110H1L4hIgG4P 10mg/kg iv
#110H13L02hIgG4P 10mg/kg iv
#110H13L12hIgG4P 10mg/kg iv
概算腫瘍体積 [mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2
4
6
8
10
12
14
16
18

[図49]

(a)

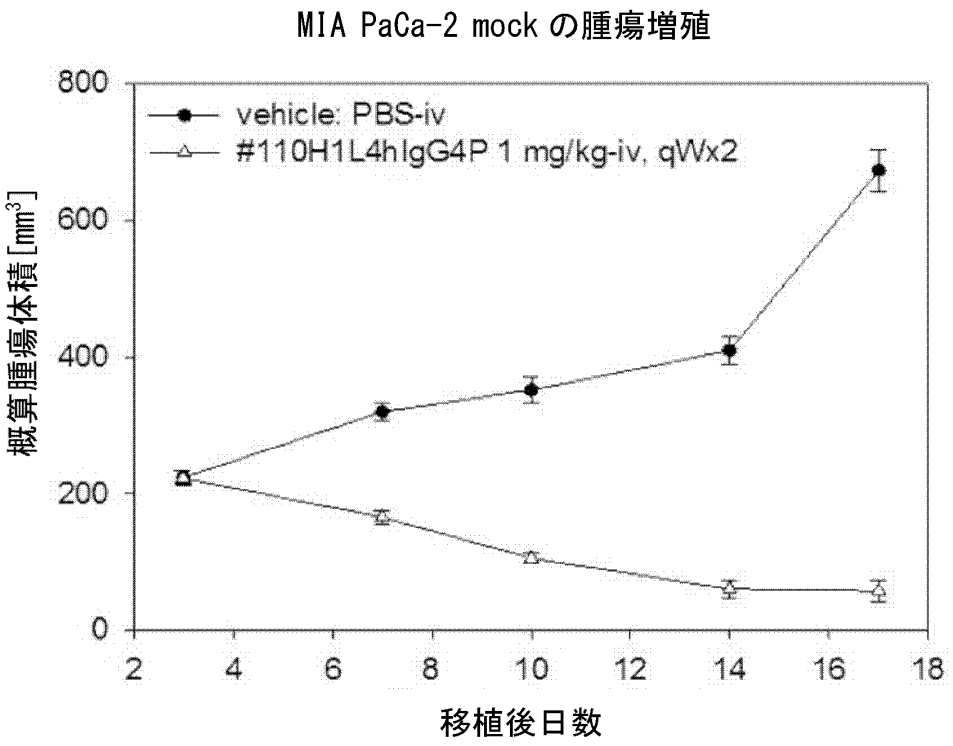

CD147蛋白質に対する#84 H1L2 hIgG4P
抗体結合の割合(%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0.1 ug/ml
1 ug/ml
10 ug/ml
human IgG
4A5
5F6
PPAT-082-03
#84 H1L2 hIgG2
競合抗体

(b)

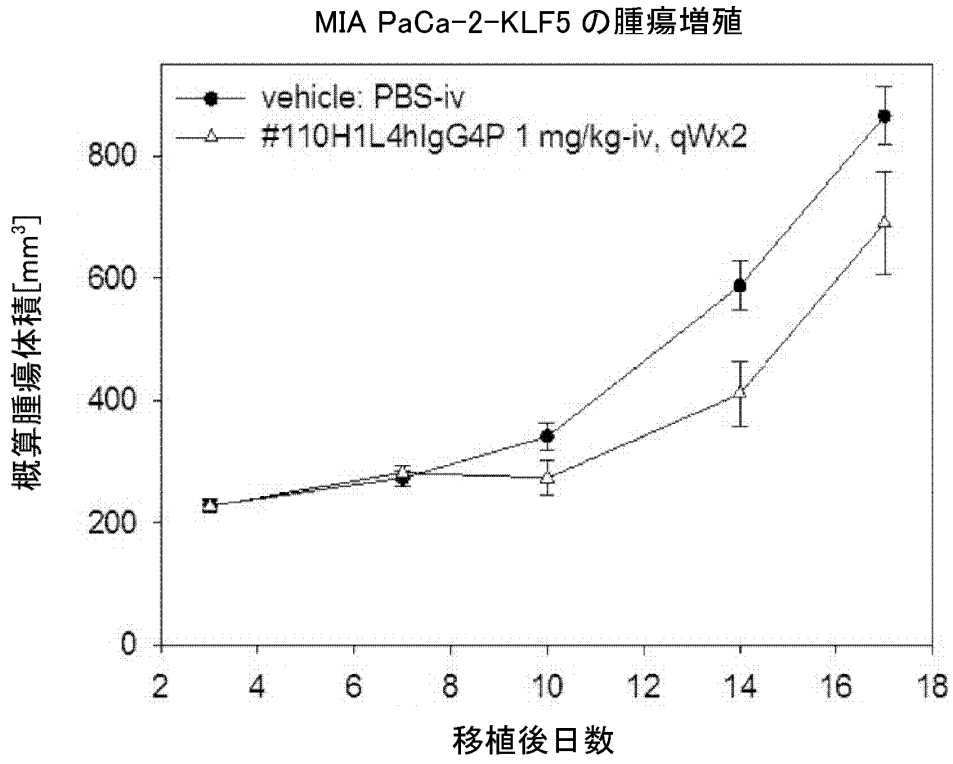

CD147蛋白質に対する#110H1L4hIgG4P
抗体結合の割合(%)
120
100
80
60
40
20
0
0.1 ug/ml
1 ug/ml
10 ug/ml
human IgG
4A5
5F6
PPAT-082-03
#110 chIgG2
競合抗体

[図50]

（ａ）


MIA PaCa-2 mock の腫瘍増殖
vehicle: PBS-iv
#110H1L4hIgG4P 1 mg/kg-iv, qWx2
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
2
4
6
8
10
12
14
16
18

（ｂ）


MIA PaCa-2-KLF5 の腫瘍増殖
vehicle: PBS-iv
#110H1L4hIgG4P 1 mg/kg-iv, qWx2
概算腫瘍体積[mm3]
移植後日数
0
200
400
600
800
2
4
6
8
10
12
14
16
18