(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-516071
(P2018-516071A)
(43)公表日　平成30年6月21日(2018.6.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B064
C07K 16/26	(2006.01)	C07K	16/26		4B065
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4C084
C07K 16/42	(2006.01)	C07K	16/42		4C085
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 301 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-554277 (P2017-554277)
(86)(22)出願日　平成28年4月15日 (2016.4.15)
(85)翻訳文提出日　平成29年12月7日 (2017.12.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/027992
(87)国際公開番号　WO2016/168768
(87)国際公開日　平成28年10月20日 (2016.10.20)
(31)優先権主張番号　62/148,550
(32)優先日　平成27年4月16日 (2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/148,557
(32)優先日　平成27年4月16日 (2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/148,562
(32)優先日　平成27年4月16日 (2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　508343375
アルダー・バイオファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ワシントン州９８０１１，ボーセル，ノース・クリーク・パークウェイ・サウス　１１８０４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
弁理士　中西　基晴

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの使用

(57)【要約】
本発明は、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有する拮抗性抗体及びそれらの抗原結合性断片を対象とする。これらの抗体は、ＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用、例えば、血管拡張を阻害、遮断、または中和する。例示的な実施形態では、これらの抗体及びそれらの抗原結合性断片は、本明細書に記載の特異的なＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲポリペプチドを含み得る。一部の実施形態では、これらの抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ヒトＰＡＣＡＰ上の特異的エピトープ（複数可）に結合し、かつ／またはそれらへの結合について競合する。本発明はさらに、ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害、ならびにＰＡＣＡＰ関連活性、例えば、血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の拮抗作用が治療的に有益である状態、例えば、頭痛及び片頭痛適応症を診断、評価、及び処置するための、これらの拮抗性抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの結合性断片の使用を対象とする。
【選択図】図１Ａ

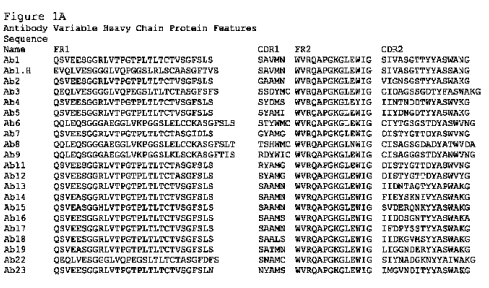


Figure 1A
Antibody Variable Heavy Chain Protein Features Sequence

Name	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAVMN	WVRQAPGKGLEWIG	SIVASGTTYYASWANG
Ab1.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SAVMN	WVRQAPGKGLEWIG	SIVASGTTYYASSANG
Ab2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	GAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	VICNSGSTYYASKANG
Ab3	QSQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFS	RSDYMC	WVRQAPGKGLEWIG	CIGMGSSGDTYYASWANG
Ab4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYDMS	WVRQAPGKGLEYIG	IINTNSDTWYASWVKG
Ab5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMI	WVRQAPGKGLEWIG	IIYDNGDTYYASWAKG
Ab6	QQLEQSGGGARGGLVKPGGSLELCCKASGFSLS	STYWMC	WVRQAPGKGLEWIG	CIYTGSGSTDYASWVNG
Ab7	QSVEESGGSLVTPGTPLTLTCTASGTDLS	GVAMG	WVRQAPGKGLEWIG	CGSTYGTTDYASWVNG
Ab8	QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLELCCKASGFSLT	TSHWMC	WVRQAPGKGLNWIG	CISAGSGDADYATWVDA
Ab9	QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLKLSCKASGFTIS	RDYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CISAGGGSTDYANWVNG
Ab11	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	RYAMC	WVRQAPGKGLEWIG	DISTYGTTDYASWVNG
Ab12	QSVEESGGSLVQPEGSLTLTCTASGFSLS	SYAMC	WVRQAPGKGLEWIG	DISTYGTTDYASWVYG
Ab13	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	IIDWTAQTYYASWAKG
Ab14	QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	PIEYSSNIVYASWAKG
Ab15	QSVEASGGHLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	SVDERQNKYYASWAKG
Ab16	QSVEESGGSLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDGRGNTYYASWAKA
Ab17	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	IFDFYSSTYYASWAKG
Ab18	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAALS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDKGVMSYYASWAKG
Ab19	QSVKASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAYMN	WVRQAPGKGLEWIG	LIGGNDKRYYASWAKG
Ab22	QSQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMC	WVRQAPGKGLEWIG	SIYNAGGNYYATWAKG
Ab23	QSVEDSGGALVTPGTPLTLTCTVSGFSLN	NYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IMGVNDITYYASWAKG

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断する、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ヒト下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）抗体または抗体断片。
【請求項２】
ヒトＰＡＣＡＰへの結合について、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９からなる群から選択される抗体、または上述のいずれか１つの抗原結合性断片と特異的に競合する、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項３】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９からなる群から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体、または上述のいずれか１つの抗原結合性断片が結合する少なくとも１つの線状または配座異性エピトープに特異的に結合する、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項４】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９のいずれか１つ、または上述のいずれか１つの抗原結合性断片と同一のエピトープに結合する、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項５】
ヒトＰＡＣＡＰまたは対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体上のエピトープに特異的に結合し、その際、前記エピトープが、下記：
（ｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１３、及び１４の少なくとも１個；
（ｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３の少なくとも１個；
（ｉｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、９、１０、及び１３の少なくとも１個；
（ｉｖ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、及び１３の少なくとも１個；
（ｖ）ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１２、１３、１４、及び１７の少なくとも１個；
（ｖｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、及び１３の少なくとも１個；
（ｖｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１３、及び１４の少なくとも１個；
（ｖｉｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、及び１８の少なくとも１個；
（ｉｘ）ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１３、１４、１７、及び１８の少なくとも１個；
（ｘ）ヒトＰＡＣＡＰの残基３、４、５、６、７、１０、１３、及び１４の少なくとも１個；
（ｘｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、１３、及び１４の少なくとも１個；
（ｘｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、９、１０、１２、１３、１４、及び１７の少なくとも１個；
（ｘｉｉｉ）ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、１８、及び２２の少なくとも１個；
（ｘｉｖ）ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１７、及び２１の少なくとも１個；
（ｘｖ）ヒトＰＡＣＡＰの残基４、５、６、８、９、１０、１２、１３、１４、及び１７

の少なくとも１個；
（ｘｖｉ）（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも２個；
（ｘｖｉｉ）（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも３個；
（ｘｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも４個；
（ｘｉｘ）（ｉｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも５個；
（ｘｘ）（ｉｖ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも６個；
（ｘｘｉ）（ｖｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも７個；
（ｘｘｉｉ）（ｘ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基の少なくとも８個；
（ｘｘｉｉｉ）（ｘｉｖ）または（ｘｖ）の残基の少なくとも９個；ならびに
（ｘｘｉｖ）（ｘｖ）の１０個すべての残基
からなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項６】
（ａ）ヒトＰＡＣＡＰの残基８及び／または１４を包含する対応するアミノ酸残基を含有し；（ｂ）請求項５において記述したとおりの（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基を含有し；（ｃ）ヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８及びヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７において存在するヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、またはそれらの断片もしくは変異体に特異的に結合する、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項７】
前記エピトープが、例えば実施例１２において開示されているとおりのアラニン走査によって同定される、請求項３～６のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項８】
（ａ）ヒト血管作動性腸管ペプチド（「ＶＩＰ」）に結合しないか、または感知できるほどには結合せず；（ｂ）ヒトＶＩＰに対する前記抗体または抗体断片のK_Dよりも少なくとも１／１０、１／１００、１／１０００、１／１０，０００、または１／１００，０００倍低い（強い）ヒトＰＡＣＡＰについてのK_Dを有し；（ｃ）ヒトＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和する、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項９】
下記：
（ａ）ＰＡＣ１受容体（「ＰＡＣ１－Ｒ」）、血管作動性腸管ペプチド受容体１型（「ＶＰＡＣ１－Ｒ」）、及び／または血管作動性腸管ペプチド受容体２型（「ＶＰＡＣ２－Ｒ」）の少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止すること；
（ｂ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止すること；
（ｃ）ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止すること；
（ｄ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｅ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｆ）ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｇ）ＶＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｈ）ＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｉ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；
（ｊ）例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しないこと；
（ｋ）ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害、遮断、または防止すること；ならびに／あ

るいは
（ｌ）対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張を減少させること
の少なくとも１つまたは複数を含む、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１０】
血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の増大と関連する急性、一時性、または慢性状態を有するヒト対象を処置するために適した、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１１】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体の少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、または少なくとも５つの相補性決定領域（「ＣＤＲ」）（好ましくはV_HＣＤＲ３及び／またはV_LＣＤＲ３を包含）を含む、先行請求項のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１２】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体の６つすべてのＣＤＲを含む、請求項１１に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１３】
（ａ）配列番号４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むか；あるいは配列番号２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含むか；あるいは配列番号１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１４】
（ａ）配列番号４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１５】
（ａ）配列番号８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号１０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１０６からなるＣＤＲ２配列；

及び配列番号１０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み；
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号１０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号１０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号１０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１６】
（ａ）配列番号１２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号１４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号１２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号１４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号１２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号１４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号１２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号１４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１７】
（ａ）配列番号１６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号１８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号１６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号１８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号１６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号１８２のアミノ酸配列；あるいは配列番号１６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号１８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１８】
（ａ）配列番号２０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号２２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号２０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号２２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号２０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号２２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号２０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号２２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項１９】
（ａ）配列番号２４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２４６からなるＣＤＲ２配列；

及び配列番号２４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号２６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号２４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号２６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号２４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号２６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖：あるいは配列番号２４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号２６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２０】
（ａ）配列番号２８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号３０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号２８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号２８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号３０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号２８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号３０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２１】
（ａ）配列番号３２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号３４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号３２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号３２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号３４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号３２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号３４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２２】
（ａ）配列番号３６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号３８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号３６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号３６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号３８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号３６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号３８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体。

【請求項２３】
（ａ）配列番号４８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号５０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号４８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号４８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号５０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号４８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号５０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項２４】
（ａ）配列番号５２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号５４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号５２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号５２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号５４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号５２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号５４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項２５】
（ａ）配列番号５６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号５８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号５６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号５６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号５８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号５６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号５８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。
【請求項２６】
（ａ）配列番号６０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または
（ｂ）配列番号６２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、
その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号６０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号６０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号６２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号６０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／

または配列番号６２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２７】

（ａ）配列番号６４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または

（ｂ）配列番号６６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、

その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号６４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号６４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号６６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号６４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号６６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２８】

（ａ）配列番号６８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または

（ｂ）配列番号７０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、

その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号６８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号６８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号７０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号６８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号７０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項２９】

（ａ）配列番号７２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または

（ｂ）配列番号７４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、

その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号７２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号７２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号７４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号７２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号７４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３０】

（ａ）配列番号７６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または

（ｂ）配列番号７８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、

その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号７６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは

配列番号７６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号７８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号７６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３１】

（ａ）配列番号８０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；ならびに／または

（ｂ）配列番号８２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、

その際、任意選択で、前記抗体が、配列番号８０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号８２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、もしくは９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖；あるいは配列番号８０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または配列番号８２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖；あるいは配列番号８０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または配列番号８２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３２】

ｓｃＦｖｓ、キャメルボディ、ナノボディ、免疫グロブリン新規抗原受容体（Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ Ｎｅｗ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ、「ＩｇＮＡＲ」）、抗原結合性断片（「Ｆａｂ」）断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、及びＦ（ａｂ’）２断片からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３３】

Ｎ－グリコシル化及び／またはＯ－グリコシル化を実質的に、または完全に欠いている、先行請求項のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３４】

ヒト定常ドメインを含み、任意選択で、前記抗体がＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４抗体である、先行請求項のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３５】

エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化の少なくとも１つを変更するように修飾されているＦｃ領域を含み、任意選択で、前記Ｆｃ領域が、Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変更または除去する１つまたは複数の変異を含有する、先行請求項のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３６】

例えば、ＥＬＩＳＡ、バイオレイヤー干渉法（「ＢＬＩ」）、ＫＩＮＥＸＡ、または表面プラスモン共鳴によって２５℃または３７℃で決定された場合に、5×10^{-5}Ｍ、10^{-5}Ｍ、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下の結合親和性（K_D）で、ＰＡＣＡＰに結合する、先行請求項のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３７】

5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下の結合親和性（K_D）でＰＡＣＡＰに結合する、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３８】

５×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$、１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$、５×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$、または１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$以下のオフ速度（k_{off}）でＰＡＣＡＰに結合する、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項３９】

検出可能なラベルまたは治療薬に直接的または間接的に付着されている、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４０】

対象に投与された場合に、（ａ）ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和するか、（ｂ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－Ｒの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害するか、（ｃ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれの ＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害するか；あるいは（ｄ）ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害する、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４１】

ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－Ｒの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができるか、あるいはＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができる、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４２】

（ａ）ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現細胞、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができるか；あるいは（ｂ）ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害または遮断することができる、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４３】

対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４４】

（ａ）約１００ｎＭ未満、（ｂ）約４０ｎＭ未満、（ｃ）約１００ｐＭ未満、（ｄ）約５０ｐＭ未満、（ｅ）約２５ｐＭ未満、または（ｆ）約１０ｐＭ～約１００ｐＭであるK_Dで、ＰＡＣＡＰに結合する、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４５】

ＶＩＰと比較するとＰＡＣＡＰについてより強い親和性を有し、かつ／またはＶＩＰに結合しない、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４６】

ＰＡＣＡＰに対する前記抗体または抗体断片の親和性が、ＶＩＰに対する前記抗体または抗体断片の親和性よりも少なくとも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、またはそれ以上強い、先行請求項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４７】

少なくとも１つのエフェクター部分、化学的リンカー、検出可能な部分（蛍光色素、酵素、基質、生物発光材料、放射性材料、化学発光部分、またはそれらの混合物など）、または機能性部分に付着されている、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片。

【請求項４８】

それらが結合する抗ＰＡＣＡＰ抗体の１つまたは複数の生物学的作用を任意選択で中和する、先行請求項のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に対して産生される抗イディオタイプ抗体。

【請求項４９】
対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片のｉｎ　ｖｉｖｏレベルをモニターするか、または対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ作用を中和するために、請求項４８に記載の抗イディオタイプ抗体を使用する方法。
【請求項５０】
治療、予防、または診断有効量の少なくとも１種の請求項１～４８のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または抗イディオタイプ抗体を含む、治療、予防、または診断用途に適した組成物。
【請求項５１】
皮下、静脈内、筋肉内、局所、経口、吸入、鼻腔内、頬側内、膣、肛門、経皮、腹腔内、または髄腔内投与、好ましくは皮下、静脈内、または筋肉内投与に適していて、任意選択で、凍結乾燥されている、請求項５０に記載の組成物。
【請求項５２】
薬学的に許容される希釈剤、担体、溶解補助剤、乳化剤、防腐剤、またはそれらの混合物をさらに含む、請求項５０～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５３】
少なくとも１種の他の活性薬剤、例えば、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、または細胞毒素をさらに含む、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５４】
注射による投与のために凍結乾燥、安定化、及び／または製剤化されている、請求項５０～５３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５５】
請求項１～４８のいずれか１項に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または抗イディオタイプをコードする単離核酸配列または核酸配列。
【請求項５６】
請求項５６に記載の１つまたは複数の単離核酸配列を含有する、１種または複数種のベクター。
【請求項５７】
請求項５７に記載の１つまたは複数の単離核酸配列、または請求項５７に記載の１種または複数種のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項５８】
哺乳類、細菌、真菌、酵母、鳥類、両生類、植物、または昆虫細胞、例えば、糸状真菌または酵母、任意選択で、ＰｉｃｈｉａまたはＣＨＯ細胞である、請求項５７に記載の宿主細胞。
【請求項５９】
請求項５７～５８のいずれか１項に記載の宿主細胞を培養すること、または請求項５５に記載の核酸を、前記抗体または抗体断片の発現をもたらす条件下で発現することを含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を発現する方法。
【請求項６０】
前記宿主細胞が、前記抗体または抗体断片を安定発現及び分泌する酵母細胞またはＣＨＯ細胞である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６１】
対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、遮断、または中和する方法であって、前記対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断する治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。
【請求項６２】
対象において、下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）

と関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、または中和するための方法であって、対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断し、かつ血管作動性腸管ペプチド（「ＶＩＰ」）と実質的に相互作用しない（結合しない）治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。

【請求項６３】

対象において、下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）と関連する１つまたは複数の生物学的作用、例えば、血管運動作用を遮断、阻害、遮断、または中和するための方法であって、対象に、下記：

（ａ）ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害、遮断、または中和すること；

（ｂ）ＰＡＣ１受容体（「ＰＡＣ１－Ｒ」）、血管作動性腸管ペプチド受容体１型（「ＶＰＡＣ１－Ｒ」）、及び／または血管作動性腸管ペプチド受容体２型（「ＶＰＡＣ２－Ｒ」）の少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；

（ｃ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または中和すること；（ｄ）ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；

（ｄ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；

（ｅ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；

（ｆ）ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；

（ｇ）ＶＰＡＣ１－Ｒ及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；

（ｈ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しないこと；

（ｉ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；

（ｊ）ＰＡＣＡＰ誘導性環状アデノシン一リン酸（「ｃＡＭＰ」）産生を阻害すること；ならびに／あるいは

（ｋ）対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させること

の１つまたは複数を含む治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。

【請求項６４】

対象において、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）と関連するか、またはそれによって誘発される血管拡張、例えば、硬膜動脈の血管拡張を遮断、阻害、または中和する方法であって、対象に、ＰＡＣＡＰと関連するか、またはそれによって誘発される血管拡張を遮断、阻害、または中和する治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。

【請求項６５】

対象において、頭痛または片頭痛の発症、頻度、重症度、または期間を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、次の作用：

（ａ）ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和すること；

（ｂ）ＰＡＣ１受容体（「ＰＡＣ１－Ｒ」）、血管作動性腸管ペプチド受容体１型（「ＶＰＡＣ１－Ｒ」）、及び／または血管作動性腸管ペプチド受容体２型（「ＶＰＡＣ２－Ｒ」）の少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；

（ｃ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性

化を中和または阻害すること；
（ｄ）ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；（ｅ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；（ｆ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれへの ＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｅ）ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｆ）ＶＰＡＣ１－Ｒ及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができること；
（ｇ）例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しないこと；
（ｈ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；
（ｉ）ＰＡＣＡＰ誘導性環状アデノシン一リン酸（「ｃＡＭＰ」）産生を阻害すること；
ならびに／あるいは
（ｊ）対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させること
の１つまたは複数を誘発する有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ヒト下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。

【請求項６６】
前記頭痛または片頭痛が、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、及び緊張性頭痛から選択される、請求項６５に記載の方法。

【請求項６７】
血管拡張、肥満細胞脱顆粒、及びニューロン活性化の増大の少なくとも１つまたは上述のいずれかの組合せと関連する急性、一時性、または慢性状態を有するヒト対象を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の拮抗性ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ヒト下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）抗体または抗体断片を投与することを含む前記方法。

【請求項６８】
治療または予防有効量の少なくとも１種の請求項１～４７のいずれか１項に記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片の投与によって行われる、請求項６１～６７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６９】
前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、かつＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する、請求項６１～６８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７０】
前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、かつＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する、請求項６１～６９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７１】
前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、かつＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する、請求項６１～７０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７２】
ＰＡＣＡＰへの前記抗体または抗体断片の親和性が、ＶＩＰへの前記抗体または抗体断片の親和性よりも少なくとも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３００

０倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、１００００００００倍、３００００００００倍、またはそれ以上強い、請求項６１～７１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７３】

前記対象が、（ａ）前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛、ホットフラッシュ、慢性発作性片頭痛、頭部における潜在的構造問題による二次性頭痛、頸部における潜在的構造問題による二次性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛、副鼻腔炎と関連する頭痛、アレルギー誘導性頭痛、アレルギー誘導性片頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、下背部痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌性疼痛、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、月経痛、卵巣痛、変形性関節症疼痛、関節リウマチ疼痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害（「ＰＴＳＤ」）、不安障害、自己免疫性糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、過活動性膀胱、気管支反応亢進、喘息、卒中、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍（さらに好ましくは、前記癌性疼痛は、内臓疼痛、好ましくは膵臓癌及び／または腹部における転移から生じる内臓疼痛を含む。さらに好ましくは、癌性疼痛は、体性痛、好ましくは骨における転移、手術後疼痛、肉腫、結合組織の癌、骨組織の癌、骨髄の血液形成細胞のがん、多発性骨髄腫、白血病、原発性または続発性骨癌による体性痛を含む）、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、内皮機能不全、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、糖尿病、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、及びてんかんからなる群から選択される状態を有するか；または（ｂ）色盲、無虹彩、抗コリン作動薬に起因する羞明、無水晶体症、牛眼症、白内障、錐体ジストロフィー、眼の先天異常、ウイルス性結膜炎、角膜擦傷、角膜ジストロフィー、角膜潰瘍、角膜上皮細胞の破壊、水晶体転位症、眼内炎、疾患に起因する眼外傷、損傷に起因する眼外傷、感染に起因する眼外傷、霰粒腫、上強膜炎、緑内障、円錐角膜、視神経形成不全、小眼、先天性緑内障虹彩炎、視神経炎、色素拡散症候群、瞳孔散大、網膜剥離、角膜の瘢痕化、強膜及びブドウ膜炎からなる群から選択され得る羞明と関連する眼障害；（ｃ）自閉症スペクトラム障害、キアリ形成異常、失読症、脳炎、髄膜炎、クモ膜下出血、後頭頭蓋の腫瘍、強直性脊椎炎、白色症、リボフラビン欠乏症、ベンゾジアゼピン、化学療法、チクングニア、シスチン症、エーレルス－ダンロー症候群、二日酔い、インフルエンザ、感染性単核細胞症、マグネシウム欠乏、水銀中毒、片頭痛、狂犬病、及びチロシン血症ＩＩ型からなる群から選択される羞明と関連する神経系関連または神経状態；あるいは（ｄ）前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、虹彩炎、ブドウ膜炎、髄膜炎、うつ病、双極性障害、群発性頭痛もしくは別の三叉神経・自律神経性頭痛（「ＴＡＣ」）または眼瞼痙攣、うつ病、広場恐怖症及び双極性障害から

なる群から選択される羞明関連障害を有する、請求項６１～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記対象が、片頭痛、頭痛、ならびに疼痛関連疾患または状態からなる群から選択される状態を有する、請求項６１～７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７５】
前記頭痛または片頭痛が、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、及び緊張性頭痛からなる群から選択される、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記抗体が、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片である、請求項６１～７５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
前記抗体が、請求項１～４７のいずれかに記載のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片である、請求項６１～７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７８】
前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じＣＤＲを含む、請求項６１～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
別の薬剤を別々に投与すること、または同時投与することをさらに含む、請求項６１～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８０】
前記他の薬剤が、（ａ）化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、または細胞毒素；（ｂ）鎮痛薬；（ｃ）非ステロイド系抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）、オピオイド鎮痛薬、別の抗体または非抗体生物薬、任意選択で、抗ＮＧＦ抗体または抗体断片；あるいは（ｄ）シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬から選択されるＮＳＡＩＤから選択される、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
前記他の薬剤が、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片である、請求項７９に記載の方法。
【請求項８２】
前記他の薬剤が、（ａ）（１）イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；（２）トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；（３）メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；（４）ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびに（５）ピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムからなる群から選択されるＮＳＡＩＤ；（ｂ）コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、ペンタゾシン、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるオピオイド鎮痛薬；（ｃ）モルヒネもしくはモルヒネ誘導体またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項７８に記載の方法。
【請求項８３】
前記オピオイド鎮痛薬及び前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片の組合せ投与が、単独で投与される前記オピオイド鎮痛薬または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗原結合

性断片のいずれかと比較して、鎮痛効果を増大させる、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
前記対象が、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片を以前に受けたことがあり、かつ任意選択で、前記対象が、抗ＣＧＲＰ抗体及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体または抗体断片処置に十分に応答しなかった片頭痛患者であるか、または前記対象が、前記抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または前記抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片に対する免疫応答を誘発したことがある、請求項６１～８３のいずれかに記載の方法。
【請求項８５】
前記抗体またはそれらの抗原結合性断片が、それを必要とする対象において、ＰＡＣＡＰ発現と関連する１つまたは複数の状態を寛解または処置し、前記状態が、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛、ホットフラッシュ、慢性発作性片頭痛、頭部における潜在的構造問題による二次性頭痛、頸部における潜在的構造問題による二次性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛、副鼻腔炎と関連する頭痛、アレルギー誘導性頭痛、アレルギー誘導性片頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、下背部痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌性疼痛、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、月経痛、卵巣痛、変形性関節症疼痛、関節リウマチ疼痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害、不安障害、自己免疫性糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、過活動性膀胱、気管支反応亢進、喘息、卒中、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、内皮機能不全、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、糖尿病、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、ならびにてんかんからなる群から選択される、請求項６１～８４のいずれかに記載の方法。
【請求項８６】
血管拡張、ｃＡＭＰ産生、ＰＬＣに対するＰＡＣＡＰの作用を阻害して、Ca^{++}及びＰＬＤレベルまたはアデニル酸シクラーゼ活性を低下させる、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または方法。
【請求項８７】
ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－ＲのいずれかまたはすべてへのＰＡＣＡＰ結合を阻害する、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または方法。
【請求項８８】
神経発生、神経保護、神経調節、神経原性炎症、及び／または侵害受容に対するＰＡＣ

ＡＰの作用を阻害する、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または方法。

【請求項８９】

例えば、少なくとも１つのグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）、例えばヘパリン、コンドロイチン、ケラチン、及びヒアルロン酸を介しての細胞表面への結合とのＰＡＣＡＰの相互作用を調節する、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または方法。

【請求項９０】

ＰＡＣＡＰ３８及び／またはＰＡＣＡＰ２７の受容体非依存性細胞取り込みを遮断または阻害する、請求項８９に記載の抗体または抗体断片。

【請求項９１】

細胞によるＰＡＣＡＰ３８及び／またはＰＡＣＡＰ２７のＧＡＧ依存性取り込みを阻害または遮断する、請求項８９または９０に記載の抗体または抗体断片。

【請求項９２】

先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片の投与を含む、治療または予防方法。

【請求項９３】

先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を含有する、ヒト治療において使用するための組成物。

【請求項９４】

別の活性薬剤、例えば、（ａ）化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、または細胞毒素；（ｂ）鎮痛薬；（ｃ）非ステロイド系抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）、オピオイド鎮痛薬、別の抗体または非抗体生物薬；（ｄ）抗ＮＧＦ抗体または抗体断片；（ｅ）抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片；（ｆ）シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬から選択されるＮＳＡＩＤ；（ｇ）（１）イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；（２）トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；（３）メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；（４）ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびに（５）ピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムからなる群から選択されるＮＳＡＩＤ；（ｇ）コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、ペンタゾシン、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるオピオイド鎮痛薬；（ｈ）モルヒネもしくはモルヒネ誘導体またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する、請求項９３に記載の組成物。

【請求項９５】

前記オピオイド鎮痛薬及び前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片が、単独で投与される前記オピオイド鎮痛薬または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗原結合性断片のいずれかと比較して、鎮痛効果を増大させる、請求項９４に記載の組成物。

【請求項９６】

一緒に組み合わされているか、または組み合わせて投与される前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または断片及び別の活性薬剤が、ＰＡＣＡＰ関連作用、例えば、片頭痛の処置もしくは予防に対して、または疼痛に対して相乗または相加効果を誘発する、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片またはそれらを含有する組成物。

【請求項９７】

治療または診断、例えば、片頭痛の処置または予防における、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物の使用。

【請求項９８】

ホットフラッシュ、前兆を伴う、もしくは伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、または緊張性頭痛の１つまたは複数の処置における、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物の使用。

【請求項９９】

頭痛、例えば、前兆を伴う、もしくは伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、または緊張性頭痛の寛解、制御、その発生率の低下、またはその発生もしくは進行の遅延における、先行請求項のいずれかに記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物の使用。

【請求項１００】

抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片を以前に受けたことがあるか、または受けている対象において使用するためであり、任意選択で、前記対象が、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片処置に十分には応答しなかった片頭痛患者であるか、または前記対象が、少なくとも１種の抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片投与を以前に受けたことがあり、かつ前記抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片に対する免疫応答を誘発したことがある、請求項９９に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，５５０号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，５５７号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，５６２号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，５９６号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，６４３号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，５８３号、２０１５年４月１６日出願の米国特許仮出願第６２／１４８，６４０号の利益を請求し、それぞれその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列の開示

本出願は、その開示の一部として、「４３２５７ｏ５８０８．ｔｘｔ」と名付けられ、５２５，０９０バイトのサイズを有し、２０１６年２月２９日に作製された、電子配列の一覧テキストを包含し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【０００３】

技術分野

本発明は概して、下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）に特異的に結合する抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト化、キメラ化、及びヒト抗体ならびにその抗原結合性断片、ならびにそのような抗体及びそれらの抗原結合性断片を含有する組成物、ならびにそれらの抗体、抗原結合性断片、及びその組成物の治療及び診断用途に関する。

【背景技術】

【０００４】

下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（「ＰＡＣＡＰ」）は、セクレチン／血管作動性腸管ペプチド（「ＶＩＰ」）／成長ホルモン放出ホルモン（「ＧＨＲＨ」）ファミリーのメンバーである。ＰＡＣＡＰは、２つのα－アミド化活性形態で存在し、その一方が３８アミノ酸（ＰＡＣＡＰ３８；配列番号１２４１）及び他方が２７アミノ酸（ＰＡＣＡＰ２７；配列番号１２４２）を有する多機能性血管拡張性ペプチドである。両方のペプチドは、同じＮ末端２７アミノ酸を有し、同じ前駆体タンパク質、プレプロＰＡＣＡＰから合成される（Ｍｏｏｄｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉ

ｎｏｌ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｏｂｅｓ．，１８（１）：６１－６７，２０１１を参照されたい）。ＰＡＣＡＰ３８が、より優勢な活性形態であり、哺乳類の組織ではＰＡＣＡＰの形態のうちの最大９０％に相当する（Ｋａｉｓｅｒ ａｎｄ Ｒｕｓｓｏ，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ，４７：４５１－４６１，２０１３を参照されたい）。ＰＡＣＡＰ３８の配列は、すべての哺乳類において同一であり、鳥類及び両生類のオルソログとは、ただ１個のアミノ酸によって異なる（Ｖａｕｄｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｖ．，５２：２６９－３２４，２０００を参照されたい）。セクレチン／ＶＩＰ／ＧＨＲＨファミリーは、哺乳類のペプチドヒスチジンメチオンアミド（「ＰＨＭ」）、セクレチン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド－１（「ＧＬＰ１」）、グルカゴン様ペプチド－２（「ＧＬＰ２」）、グルコース依存性インスリン分泌刺激－ポリペプチド（「ＧＩＰ」）、及び成長ホルモン放出因子（「ＧＲＦ」）を包含する。ＰＡＣＡＰ２７は、アミノ酸レベルで、ＶＩＰに対して６８％配列同一性を有する（Ｖａｕｄｒｙ ｅｔ ａｌ．２０００を参照されたい）。

【０００５】

ＰＡＣＡＰは、脳及び末梢器官、例えば、内分泌系、生殖腺、交感神経ニューロン、呼吸器系、胃腸管、心臓血管系、及び尿生殖路に広く分布している（Ｓｃｈｙｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，７：１９１－１９６，２０１０を参照されたい）。殊に、ＰＡＣＡＰは、三叉神経血管系、三叉神経節、脊髄、視床下部、及び下垂体における存在を含めて、神経系全体で発現される。ＰＡＣＡＰは、神経発生、神経保護、神経調節、神経性炎症、及び侵害受容において、複数の作用で役割を有する（Ｋａｉｓｅｒ ａｎｄ Ｒｕｓｓｏ （２０１３）を参照されたい）。

【０００６】

その広範な分布に一致して、ＰＡＣＡＰは、神経伝達物質放出の調節、血管拡張、気管支拡張、及び腸管運動性の活性化、インスリン及びヒスタミン分泌の増大、さらには、細胞増殖及び／または分化の刺激を包含する多面作用を発揮する。ＰＡＣＡＰは、いくつかの組織において、ホルモン、神経ホルモン、神経伝達物質、及び栄養因子としての作用することが示されている（Ｖａｕｄｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖ．，５２（２）：２６９－３２４，２０００を参照されたい）。

【０００７】

ＰＡＣＡＰの生物学的作用は、以下の３種の異なるＧタンパク質共役受容体を介して媒介される：ＰＡＣ１－Ｒ、血管作動性腸管ペプチド受容体１型（「ＶＰＡＣ１－Ｒ」）、及び血管作動性腸管ペプチド受容体２型（「ＶＰＡＣ２－Ｒ」）。これらの受容体は、多様な組織において発現される。ＰＡＣ１－Ｒは殊に、神経系（例えば、嗅球、視床、視床下部、小脳、及び脊髄後角）、下垂体、及び副腎において豊富である。対照的に、ＶＰＡＣ１－Ｒ及びＶＰＡＣ２－Ｒは主に、肺、肝臓、及び精巣において発現されるが、それらは、他の組織においても検出されている。ＶＰＡＣ１－Ｒ発現は、神経系（例えば、大脳皮質及び海馬）、肺の平滑筋細胞、肝臓、小腸、巨核球、及び血小板において検出されている。ＶＰＡＣ１－Ｒは、受容体関連膜タンパク質（ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｍｅｍｂｒａｎｅ ｐｒｏｔｅｉｎ、「ＲＡＭＰ」、具体的にはＲＡＭＰ２）と関連する（Ｃｈｒｉｓｔｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７８：３２９３－３２９７，２００２を参照されたい）。ＶＰＡＣ２－Ｒ発現プロファイルは、神経（例えば、視床、海馬、脳幹、及び背根神経節（「ＤＲＧ」））、心臓血管系、胃腸系、膵臓、及び生殖系を包含する（Ｕｓｄｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．，１３５：２６６２－２６８０，１９９４；Ｓｈｅｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，６７：４０９－４１８，１９９５を参照されたい）。

【０００８】

ＰＡＣ１－Ｒは、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７について選択的である。殊に、ＰＡＣ１－Ｒは、ＶＩＰよりも１００～１０００倍高い親和性でＰＡＣＡＰに結合する、すなわち、ＶＩＰでのＫＤ約５００ｎＭに対してＰＡＣＡＰ２７／ＰＡＣＡＰ３８でのＫＤ約０．５ｎＭである。逆に、ＶＰＡＣ１－Ｒ及びＶＰＡＣ２－Ｒは、ＰＡＣＡＰ及びＶＩ

Ｐについて同等の親和性を有する（ＫＤ約１ｎＭ）（Ｓｃｈｙｔｚ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）を参照されたい）。

【０００９】

活性化すると、これらの受容体はすべて、環状アデノシン一リン酸（「ｃＡＭＰ」）の下流産生、及び／またはホスホリパーゼＣ（「ＰＬＣ」）の活性化、及び／またはホスホリパーゼＤ（「ＰＬＤ」）の調節を引き起こし得る。殊に、ＰＡＣ１－Ｒは、ｃＡＭＰ及びＣａ２＋を介して作用する二重シグナル伝達経路にカップリングされるのに対して、ＶＰＡＣ１－Ｒ及びＶＰＡＣ２－Ｒは、主にアデニリルシクラーゼにカップリングされる。ＰＡＣ１－Ｒは、Ｇタンパク質にカップリングされ、これは、アデニリルシクラーゼを活性化して、ｃＡＭＰを形成し、次いでこれが、プロテインキナーゼＡを活性化する。ＰＡＣ１－Ｒはまた、Ｇｑにカップリングし、それによって、ＰＬＣを活性化し、それがリン酸イノシトールを産生して、それが、細胞内カルシウム貯蔵からのサイトゾルカルシウム放出を増大させる。ＰＬＤ活性化におけるＰＡＣ１－Ｒの役割についてのいくつかの証拠が存在する（ＭｃＣｕｌｌｏｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，９２１：１７５－１８５，２０００を参照されたい）。別のＰＡＣＡＰシグナル伝達経路は、非選択的カチオンチャンネルの活性化を介して、細胞内ナトリウムレベルの上昇をもたらす（Ｒｏｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ：Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ，Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｖｅ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ，３０４（１２）：Ｒ１０７０－Ｒ１０８４，２０１３を参照されたい）。

【００１０】

ＰＡＣＡＰは、限定せずに、片頭痛、頭痛、及び疼痛を包含する多数の疾患及び障害において役割を果たすと仮説が立てられているが、ＰＡＣＡＰについてのそのような役割は臨床的には実証されていない。片頭痛は、神経血管性の構成要素を有すると考えられる。片頭痛は、米国の成人人口の約１０％が罹患しており、典型的には、強い頭痛を伴う。片頭痛罹患者の約２０～３０％が、事象に先立ち、かつ／または随伴する焦点神経現象を含む前兆を経験する。片頭痛におけるＰＡＣＡＰの役割は、いくつかの観察によって示唆されている：（１）ヒトにおいて、発作間レベルと比較して、ＰＡＣＡＰの血漿中レベルが片頭痛発作（発作性）中に上昇する（Ｔｕｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ，３３（１３）：１０８５－１０９５，２０１３を参照されたい）；（２）ＰＡＣＡＰ３８の注入が、健康な対象においては頭痛を、および片頭痛患者においては頭痛、続いて、片頭痛様発作を引き起こす（それぞれ、Ｓｃｈｙｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒａｉｎ，１３２：１６－２５　２００９；及びＡｍｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒａｉｎ，１３７：７７９－７９４，２０１４を参照されたい）；（３）ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張が、神経性炎症において役割を果たす可能性がある（Ｋａｉｓｅｒ　ａｎｄ　Ｒｕｓｓｏ，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ，４７：４５１－４６１，２０１３を参照されたい）；及び（４）ＰＡＣＡＰ誘導性片頭痛は、羞明、音声恐怖、悪心と関連し、トリプタンに応答する（Ａｍｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒａｉｎ，３２：１４０－１４９　２０１２を参照されたい）。ＰＡＣＡＰはまた、血管拡張、羞明、さらには、肥満細胞脱顆粒及びニューロン活性化を誘導することが示されている（Ｍａｒｋｏｖｉｃｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｄｉｓｅａｓｅ，４５：６３３－６４４　２０１２；Ｂａｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｐｈａｌａｌｇｉａ，３２（４）：３３７－３４５，２０１２；Ｃｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　＆　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１２９：３３２－３５１，２０１１を参照されたい）。

【００１１】

片頭痛のための有効な処置の１つは、スマトリプタン及びリザトリプタンを包含するトリプタミンをベースとする薬物のファミリーであるトリプタンの投与である。このファミリーのメンバーは、５－ＨＴ１Ｂ、５－ＨＴ１Ｄ、及び５－ＨＴ１Ｆを含む多数のセロトニン受容体に対する親和性を有する。薬物のこのファミリーのメンバーは、脳血管を選択的に収縮させるが、冠状血管に対する血管収縮作用も引き起こす（Ｄｕｒｈａｍ，Ｎｅｗ

Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３５０　（１１）：１０７３－７５，２００４を参照されたい）。確立された心疾患を有する患者では、投与後に、冠動脈れん縮の理論上のリスクが存在し、稀な例では、トリプタンの摂取後に、心臓事象が起こることがある。したがって、それらは、冠動脈血管疾患を有する一部の患者には、不適応とされる。

【００１２】

同様に、疼痛は多くの場合に、ある種の麻薬または非ステロイド系抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）の投与によって対処され得る。しかしながら、これらの処置の投与は多くの場合に、マイナスの結果を有する。ＮＳＡＩＤは、腎不全、腸管出血、及び肝臓機能不全を引き起こす可能性を有する。麻薬は、悪心、嘔吐、精神機能の損傷、及び中毒を引き起こす可能性を有する。したがって、これらのマイナスの結果のいくつかを回避するために、疼痛のための代替の処置を同定することが望ましい。

【００１３】

ＰＡＣＡＰはまた、片頭痛、頭痛、及び疼痛以外の疾患及び障害に関与し得る。例えば、ＰＡＣＡＰは、不安障害（ＷＯ２０１２／１０６４０７）；血小板減少症（ＷＯ２００４／０６２６８４）；及び炎症性皮膚疾患（ＷＯ２０１０／００７１７５）に関係し、原因的な役割さえも果たし得る。ＰＡＣＡＰ及びＰＡＣ１－Ｒ多形は、女性における心的外傷後ストレス症候群（「ＰＴＳＤ」）、大うつ病性障害、及び全般性不安障害と関連しており、これらの状態におけるＰＡＣＡＰの役割を示唆している。さらに、血小板減少症におけるＰＡＣＡＰの役割を裏付けて、トリソミー１８患者は、過剰なＰＡＣＡＰを有し、巨核球成熟の欠陥を示す（Ｓｃｈｙｔｚ　ｅｔ　ａｌ．２０１０；及びＭｏｏｄｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｏｂｅｓ．，１８（１）：６１－６７，２０１１を参照されたい）。

【００１４】

また、ＰＡＣＡＰ及び他の神経ペプチド、例えば、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）、Ｐ物質、ニューロキニンＡ、ブラジキニン、及びエンドセリン－１は、下部尿路（「ＬＵＴ」）において発現され（Ａｒｍｓ　ａｎｄ　Ｖｉｚｚａｒｄ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ　Ｅｘｐ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０２：３９５－４２３　２０１１を参照されたい）、ＬＵＴ機能不全及び尿路障害、例えば、尿路感染症（「ＵＴＩ」）、異常排尿、尿意逼迫、夜間頻尿、尿失禁、過活動膀胱、及びそのような状態に関連する疼痛において役割を果たし得るとのことである。

【００１５】

ＰＡＣＡＰ及びＰＡＣＡＰ受容体はまた、炎症性及び神経障害性疼痛を調節することが示唆されており、前侵害受容及び抗侵害受容の両方に関連付けられている（Ｄａｖｉｓ－Ｔａｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐａｉｎ，９（５）：４４９－５６　２００８を参照されたい）。ＰＡＣＡＰはまた、脊髄脱感作及び神経障害性疼痛の誘導に必要であると報告されている（Ｍａｂｕｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，２４（３３）：７２８３－９１，２００４を参照されたい）。加えて、モルヒネ離脱行動が、ＰＡＣＡＰ受容体欠損マウスにおいて変更されるとのことであり、モルヒネ離脱抗不安応答におけるＰＡＣＡＰの役割をさらに示唆している（Ｍａｒｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．，１１０（１）：１０９－１８　２００３を参照されたい）。

【発明の概要】

【００１６】

一態様では、本発明は一般に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用に拮抗するか、それらを阻害または遮断する抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片に関する。ある特定の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、下で論述するとおり、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８を含むＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和する。他の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和また

は阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；かつ／またはＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；かつ／または例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害する。また他の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができるか；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれへの ＰＡＣＡＰ結合を阻害することができるか；またはＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができる。他の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害する。また他の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は単独で、または組み合わせで、対象、例えばヒトに投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる。関連実施形態では、ヒトまたはヒト化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の増大と関連する急性、一時性、または慢性状態を有するヒト対象を処置するために適している。

【００１７】

別の実施形態では、当該方法は、ベビーハムスター腎臓（「ＢＨＫ」）細胞；チャイニーズハムスター卵巣（「ＣＨＯ」）細胞；マウスセルトリ細胞（「ＴＭ４」細胞）；アフリカミドリザル腎臓細胞（「ＶＥＲＯ－７６」細胞）；ヒト子宮頸癌（「ＨＥＬＡ」）細胞；イヌ腎臓細胞（「ＭＤＣＫ」）；バッファローラット肝臓（「ＢＲＬ」）細胞；ヒト肺細胞；ヒト肝臓（「ＨｅｐＧ２」）細胞；マウス乳房腫瘍（「ＭＭＴ」）細胞；ＴＲＩ細胞；ＭＲＣ５細胞；及びＦＳ４細胞からなる群から選択される哺乳類の真核宿主細胞を提供する。好ましくは、哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ細胞である。より好ましくは、哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ　Ｋ１細胞である。

【００１８】

好ましい一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＶＩＰと実質的に相互作用（結合）しない。本発明はまた、そのような抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片の治療用途（単独治療または併用療法として）及び診断用途を包含する。

【００１９】

より詳細には、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト、ヒト化、及びキメラ化抗体ならびにそれらの断片、さらにはｓｃＦｖ、ラクダ抗体（ｃａｍｅｌｂｏｄｉｅｓ）、サメ抗体、ナノボディ、免疫グロブリン新規抗原受容体（Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ　Ｎｅｗ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ、「ＩｇＮＡＲ」）、断片抗原結合性（「Ｆａｂ」）断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、二重特異性抗体、一価抗体断片、及びＦ（ａｂ’）２断片を含み得る。加えて、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、Ｎ－グリコシル化及び／またはＯ－グリコシル化を実質的に、または完全に欠いていてよい。一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ヒト定常ドメイン、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、もしくはＩｇＧ４抗体またはそれらの断片の定常ドメインを含む。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも１つを変更する（増強する、または損傷する）ように修飾されているＦｃ領域を含んでよい。例えば、Ｆｃ領域は、Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変更する、または除去する１つまたは複数の変異を含有してよい。

【００２０】

一部の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、例えば、ＥＬＩＳＡ、バイオレイヤー干渉法（「ＢＬＩ」）、速度論的排除アッセイ（Ｋｉｎｅｔｉｃ　Ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ　Ａｓｓａｙ、ＫＩＮＥＸＡ（登録商標）、Ｓａｐｉｄｙｎｅ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ、ＩＤ）、またはＳＰＲによって、例えば、２５℃ま

たは３７℃で測定した場合に、ＰＡＣＡＰに、５×１０－５Ｍ、１０－５Ｍ、５×１０－６Ｍ、１０－６Ｍ、５×１０－７Ｍ、１０－７Ｍ、５×１０－８Ｍ、１０－８Ｍ、５×１０－９Ｍ、１０－９Ｍ、５×１０－１０Ｍ、１０－１０Ｍ、５×１０－１１Ｍ、１０－１１Ｍ、５×１０－１２Ｍ、１０－１２Ｍ、５×１０－１３Ｍ、または１０－１３Ｍ以下のＫＤで結合する。好ましくは、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体、及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに、５×１０－１０Ｍ、１０－１０Ｍ、５×１０－１１Ｍ、１０－１１Ｍ、５×１０－１２Ｍ、または１０－１２Ｍ以下のＫＤで結合する。好ましくは、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体、及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに、約１００ｎＭ未満、約４０ｎＭ未満、約１ｎＭ未満、約１００ｐＭ未満、約５０ｐＭ未満、または約２５ｐＭ未満であるＫＤで結合する。代わりに、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに、約１０ｐＭ～約１００ｐＭであるＫＤで結合する。別の実施形態では、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに、５×１０－４ｓ－１、１０－４ｓ－１、５×１０－５ｓ－１、または１０－５ｓ－１以下のオフ速度（ｋｏｆｆ）で結合する。

【００２１】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈからなる群から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じヒトＰＡＣＡＰ上の線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について、競合することとなる（これらの抗ＰＡＣＡＰ抗体の可変及び定常領域の特異的アミノ酸配列、ならびにそのような可変及び定常領域をコードする核酸、ならびにアラニン走査法を使用して決定されるとおりの、それらが結合するエピトープを下に開示する）。殊に、本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈからなる群から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じヒトＰＡＣＡＰ上の線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合する抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片を包含する。下で開示されるとおり、例示的な実施形態では、エピトープ（複数可）を、アラニン走査変異ストラテジを使用して決定する。

【００２２】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９のいずれか１つ、あるいは上述のいずれか１つの結合性断片と同一のエピトープに結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。

【００２３】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰまたは対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体上のエピトープに特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれ、ここで、前記エピトープは、下からなる群から選択される：

ｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；

ｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、９、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｉｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；

ｖｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、及び１３のうちの少なくとも

１個；
ｖｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；
ｖｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、及び１８のうちの少なくとも１個；
ｉｘ．ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１３、１４、１７、及び１８のうちの少なくとも１個；
ｘ．ヒトＰＡＣＡＰの残基３、４、５、６、７、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；
ｘｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；
ｘｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、９、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；
ｘｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、１８、及び２２のうちの少なくとも１個；
ｘｉｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１７、及び２１のうちの少なくとも１個；
ｘｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基４、５、６、８、９、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；
ｘｖｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも２個；
ｘｖｉｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも３個；
ｘｖｉｉｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも４個；
ｘｉｘ．（ｉｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも５個；
ｘｘ．（ｉｖ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも６個；
ｘｘｉ．（ｖｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも７個；
ｘｘｉｉ．（ｘ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも８個；
ｘｘｉｉｉ．（ｘｉｖ）または（ｘｖ）の残基のうちの少なくとも９個；
ｘｘｉｖ．（ｘｖ）の１０個すべての残基。

【００２４】

本発明のまた別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、またはヒトＰＡＣＡＰの残基８及び／または１４を含み得る対応するアミノ酸残基を含有してよいその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。

【００２５】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８には存在するが、ヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７には存在しないヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、または対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。

【００２６】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、例えば、実施例１２または別の当技術分野で認識されている方法において開示されているとおりのアラニン走査によって同定されるヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、または対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。

【００２７】

また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、上記のとおりの（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基からなるヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、または対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。

【００２８】
また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８において、かつヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７において存在する、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、または対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。
【００２９】
また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ３８には特異的に結合するが、ヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７には結合しないか、または感知できるほどには結合しないヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。
【００３０】
また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ２７に対するその抗体または抗体断片のK_Dよりも少なくとも１／１０倍、１／１００倍、１／１，０００倍、１／１０，０００倍、または１／１００，０００倍低い（強い）ヒトＰＡＣＡＰ３８についてのK_Dを有するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が包含される。
【００３１】
また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト血管作動性腸管ペプチド（「ＶＩＰ」）には結合しないか、または感知できるほどには結合しないヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。
【００３２】
また別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒトＶＩＰに対するその抗体または抗体断片のK_Dよりも少なくとも１０倍、１００倍、１，０００倍、１０，０００倍、または１００，０００倍少ない（弱い）ヒトＰＡＣＡＰについてのK_Dを有するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれる。
【００３３】
一部の実施形態では、本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈからなる群から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体のうちの少なくとも２つの相補性決定領域（「ＣＤＲ」）、または少なくとも３つのＣＤＲ、または少なくとも４つのＣＤＲ、または少なくとも５つのＣＤＲ、または６つすべてのＣＤＲを含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片を提供する。６つすべてのＣＤＲが存在しない場合には、好ましくは少なくともV_HＣＤＲ３及びV_LＣＤＲ３が存在する。例示的な実施形態では、抗体及びそれらの抗原結合性断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈの１つの可変重（「V_H」）鎖及び／または可変軽（「V_L」）鎖を含む。
【００３４】
具体的な一実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含むヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列

番号２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含んでよい。より具体的な一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００３５】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含んでよい。

【００３６】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００３７】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を

含んでよい。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００３８】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００３９】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２２に対する少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４０】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号

２６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４１】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号２８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４２】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４３】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）

配列番号３８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４４】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号４８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号４８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４５】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４６】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４７】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４８】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００４９】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００５０】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合

性断片であり、（ａ）配列番号７２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号７２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００５１】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号７６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号７６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００５２】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号８０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号８２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号８０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号８２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【００５３】

また、一部の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、１つまたは複数の特性、例えば、結合親和性または免疫原性を変更する変異誘発、例えば、親和性成熟によって修飾された開示抗体のいずれかの配列変異体を含んでよい。

【００５４】

別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、別の部分、例えば、検出可能な標識または治療薬に直接的または間接的に付着される。

【００５５】

別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれの ＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；かつ／または例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害し；ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害し；かつ／または対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞　脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる。

【００５６】

別の実施形態では、ヒトまたはヒト化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の増大と関連する急性、一時性、または慢性状態を有するヒト対象を処置するために適している。

【００５７】

別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＶＩＰと実質的に相互作用しない（すなわち、それに結合しない）。好ましくは、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＶＩＰと比較して、ＰＡＣＡＰについてより強い親和性を有し、すなわち、多少の交差反応性は存在するが、その抗体は、ＶＩＰと比較して、ＰＡＣＡＰに優先的に結合する。例えば、ＰＡＣＡＰに対する前記抗体及びそれらの抗原結合性断片の親和性は、ＶＩＰに対する前記抗体及びそれらの抗原結合性断片の親和性よりも少なくとも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、１００００００００倍、３００００００００倍、またはそれ以上強い（例えば、ヒトＰＡＣＡＰへの結合についての前記抗体または断片のK_Dは、ＶＩＰへの結合についてのK_Dよりも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、１００００００００倍、または３００００００００倍低い）。

【００５８】

一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、例えば化学的リンカーを含む少なくとも１つのエフェクター部分に付着される。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分、またはそれらの混合物を含む１つまたは複数の検出可能な部分に付着される。

【００５９】

一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、１つまたは複数の機能性部分に付着される。

【００６０】

本発明はまた、上記のとおりの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片に対して生成される抗体、例えば、抗イディオタイプ抗体を企図する。さらに、本発明は、対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片のｉｎ　ｖｉｖｏレベルをモニターするか、または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与された対象において、前記抗ＰＡＣＡＰ抗体を中和するために、抗イディオタイプ抗体を使用する方法を提供する。

【００６１】

さらに、本発明は、治療、予防、または診断有効量の、本明細書に記載のとおりの少なくとも１種の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片を含む、治療、予防、または診断用途に適した組成物を包含する。殊に、片頭痛または他の頭痛適応症の処置または予防において使用するための、本抗ＰＡＣＡＰ抗体またはその結合性断片を含有する組成物及び剤形を本明細書において提供する。また、羞明の処置または予防において使用するための本抗ＰＡＣＡＰ抗体またはその結合性断片を含有する剤形を本明細書において提供する。当該組成物は、皮下投与、筋肉内投与、及び／または静脈内投与に適し得る。当該組成物は、凍結乾燥されてよい。一部の実施形態では、当該組成物は、薬学的に許容される希釈剤、担体、溶解補助剤、乳化剤、防腐剤、またはそれらの混合物をさらに含む。

【００６２】

加えて、一部の実施形態では、当該組成物は、別の活性薬剤、例えば、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖性、及び制吐薬をさらに含む。好ましくは、他の治療薬は、鎮痛薬、例えば、ＮＳＡＩＤ、オピオイド鎮痛薬、抗体（例えば、抗ヒト神経成長因子（「ＮＧＦ」）抗体もしくは抗体断片；または抗ヒトＣＧＲＰもしくは抗ヒトＣＧＲＰ－受容体抗体または抗体断片）；または非抗体生物製剤、例えば、ＮＧＦもしくはＣＧＲＰポリペプチド断片もしくはコンジュゲート；またはＢＯＴＯＸ（登録商標）（ボツリヌス菌毒素）である。本抗ＰＡＣＡＰ抗体と組み合わせて使用するために適したＮＳＡＩＤには、限定されないが、シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬；イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびにピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムが含まれる。本抗ＰＡＣＡＰ抗体と組み合わせて使用するために適したオピオイド鎮痛薬には、例えば、コデイン、ジヒドロコデイン、モルヒネもしくはモルヒネ誘導体もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、及びペンタゾシン、またはそれらの薬学的に許容される塩が包含される。オピオイド鎮痛薬及び抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せ投与は、それらによって誘発される鎮痛効果を増大させ得る。

【００６３】

本発明はさらに、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片をコードする１つまたは複数の単離核酸配列、さらには、これらの１つまたは複数の単離核酸配列を含有する１種または複数のベクターを企図する。

【００６４】

加えて、本発明は、これらの１つもしくは複数の単離核酸配列または上述のベクターを含む宿主細胞を提供する。宿主細胞は、ベビーハムスター腎臓（「ＢＨＫ」）細胞；チャイニーズハムスター卵巣（「ＣＨＯ」）細胞；マウスセルトリ細胞（「ＴＭ４」細胞）；アフリカミドリザル腎臓細胞（「ＶＥＲＯ－７６」細胞）；ヒト子宮頸癌（「ＨＥＬＡ」）細胞；イヌ腎臓細胞（「ＭＤＣＫ」）；バッファローラット肝臓（「ＢＲＬ」）細胞；ヒト肺細胞；ヒト肝臓（「Ｈｅｐ　Ｇ２」）細胞；マウス乳房腫瘍（「ＭＭＴ」）細胞；ＴＲＩ細胞；ＭＲＣ５細胞；及びＦＳ４細胞からなる群から選択される哺乳類の真核宿主細胞であってよい。好ましくは、哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ細胞である。より好ましくは、哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ　Ｋ１細胞である。宿主細胞は、哺乳類、真菌、酵母、鳥類、または昆虫細胞を含む、原核細胞、すなわち、細菌細胞、または真核細胞であってよい。一実施形態では、宿主細胞は、糸状菌であるか、または酵母細胞である。好ましくは、酵母種は、Ｐｉｃｈｉａ属のものである。最も好ましくは、Ｐｉｃｈｉａの種は、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ、Ｐｉｃｈｉａ　ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ、及びＨａｎｓｅｎｕｌａ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ（Ｐｉｃｈｉａ　ａｎｇｕｓｔａ）から選択される。

【００６５】
本発明はさらに、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、典型的にはヒト、ヒト化、またはキメラ抗体及びそれらの抗原結合性断片を発現する方法であって、本明細書に記載の宿主細胞を、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の発現をもたらす条件下で培養することを含む方法を提供する。宿主細胞は、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルを安定発現し、培養培地中に分泌する細胞培養物、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（「ＣＨＯ」）細胞または倍数酵母培養物であってよい。倍数酵母は、（ｉ）プロモーター及びシグナル配列に作動可能に連結された前記抗体をコードする１種または複数種の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを一倍酵母細胞に導入すること；（ｉｉ）交配またはスフェロプラスト融合によって、前記第１及び／または第２の一倍酵母細胞から倍数酵母を生成すること；（ｉｉｉ）前記抗体を安定発現する倍数酵母細胞を選択すること；ならびに（ｉｖ）前記抗体を培養培地に安定発現する前記倍数酵母細胞から、安定な倍数酵母培養物を生成することを含む方法によって作製され得る。好ましくは、酵母種は、Ｐｉｃｈｉａ属のものである。

【００６６】
他の実施形態では、哺乳類細胞培養物は、（ｉ）プロモーター及びシグナル配列に作動可能に連結された前記抗体をコードする１種または複数種の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを、哺乳類細胞に導入すること；（ｉｉ）前記抗体をコードする１種または複数種の異種のポリヌクレオチドを発現するために、培養のための単細胞を生成すること；（ｉｉｉ）前記抗体を安定発現する哺乳類細胞を選択すること；ならびに（ｉｖ）前記抗体を培養培地に安定発現する前記哺乳類細胞から、細胞培養物を生成することを含む方法によって作製され得る。好ましくは、哺乳類種は、ＣＨＯ細胞である。

【００６７】
本発明はさらに、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体またはそれらの断片の治療及び診断用途に関する。

【００６８】
一実施形態では、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、または中和するための方法であって、対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断する有効量のヒトもしくはヒト化もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。具体的な一実施形態では、当該方法は、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。

【００６９】
別の実施形態では、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、または中和するための方法であって、対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断し、かつＶＩＰと実質的に相互作用しない（結合しない）有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供し、例えば、抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＶＩＰと比較して、ＰＡＣＡＰについてより強い親和性を有し、すなわち、多少の交差反応性は存在するが、その抗体は、ＶＩＰと比較して、ＰＡＣＡＰに優先的に結合する。例えば、ＰＡＣＡＰに対する前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の親和性は、ＶＩＰに対する前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の親和性よりも、少なくとも１０倍、３０倍、１００倍

、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、またはそれ以上高い（例えば、ヒトＰＡＣＡＰへの結合に対する前記抗体または断片のK_Dは、ＶＩＰへの結合に対するK_Dの１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１００００００倍、３０００００００倍、１００００００００倍、１／３０００００００倍、またはそれ以下低い）。具体的な一実施形態では、当該方法は、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。

【００７０】

また別の実施形態では、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、または中和するための方法であって、対象に、ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれの ＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；かつ／または例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害し；かつ／または対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。具体的な一実施形態では、当該方法は、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。

【００７１】

別の実施形態では、本発明は、対象において頭痛または片頭痛の発症、頻度、重症度、または期間を処置または予防するための方法であって、対象に、ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれの ＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害し；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；かつ／または例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ；ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害し；かつ／または対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。別の実

施形態では、本発明は、ヒト対象において、血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の増大と関連する急性、一時性、または慢性状態を処置または予防するための方法を提供する。

【００７２】

具体的な一実施形態では、当該方法は、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。エピトープは、例えば、アラニン走査変異戦略を使用して同定することができる。

【００７３】

具体的な一実施形態では、本抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片の投与によって処置及び／または予防される頭痛または片頭痛は、前兆を伴う、または伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、及び緊張性頭痛から選択される。

【００７４】

別の具体的な実施形態では、対象は、色盲、無虹彩、抗コリン作動薬に起因する羞明、無水晶体症（水晶体の非存在）、牛眼症（角膜と虹彩との間の異常に狭い角度）、白内障、錐体ジストロフィー、眼の先天異常、ウイルス性結膜炎（「ピンクアイ」）、角膜擦傷、角膜ジストロフィー、角膜潰瘍、角膜上皮細胞の破壊、水晶体転位症、眼内炎、疾患、損傷、もしくは感染、例えば、霰粒腫に起因する眼外傷、上強膜炎、緑内障、円錐角膜、または視神経形成不全、小眼、または先天性緑内障虹彩炎、視神経炎、色素拡散症候群、瞳孔散大（天然または化学的に誘導）、網膜剥離、角膜もしくは強膜の瘢痕化、及びブドウ膜炎からなる群から選択される羞明に関連する眼障害を有する。

【００７５】

別の具体的な実施形態では、対象は、自閉症スペクトラム障害、キアリ形成異常、失読症、筋痛性脳脊髄炎を含む脳炎（「慢性疲労症候群」としても公知）、髄膜炎、クモ膜下出血、後頭頭蓋の腫瘍、強直性脊椎炎、白色症、リボフラビン欠乏症、ベンゾジアゼピン（ベンゾジアゼピンの長期使用またはその離脱）、化学療法、チクングニア、シスチン症、エーレルス－ダンロー症候群、二日酔い、インフルエンザ、感染性単核細胞症、マグネシウム欠乏、水銀中毒、片頭痛、狂犬病、及びチロシン血症ＩＩ型（「リヒナー－ハナート症候群」としても公知）からなる群から選択される羞明と関連する神経系関連または神経状態を有する。

【００７６】

別の具体的な実施形態では、対象は、片頭痛（前兆を伴うか、または伴わない）、虹彩炎、ブドウ膜炎、髄膜炎、うつ病、双極性障害、群発性頭痛または別の三叉神経・自律神経性頭痛（「ＴＡＣ」）または眼瞼痙攣、うつ病、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害（「ＰＴＳＤ」）、外傷性脳損傷、及び双極性障害からなる群から選択される羞明関連障害を有する。

【００７７】

別の実施形態では、本発明は、ＰＡＣＡＰ誘導性ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒシグナル伝達を中和するための方法であって、それを必要とする対象に、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する有効量の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与する

ことを含む方法を提供する。

【００７８】

別の実施形態では、本発明は、ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する有効量の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。

【００７９】

また別の実施形態では、本発明は、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する有効量の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。

【００８０】

また別の実施形態では、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰレベルの上昇と関連する状態を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、ヒトＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈから選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同じか、または重複する線状または立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する有効量の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。エピトープは、例えば、アラニン走査変異戦略を使用して同定することができる。

【００８１】

本発明において使用するために適した例示的な抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号２；４２；８２；１２２；１６２；２０２；２４２；２８２；３２２；３６２；４８２；５２２；５６２；６０２；６４２；６８２；７２２；７６２；及び８０２から選択されるＶ$_{H}$鎖に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶ$_{H}$鎖、及び／または配列番号２２；６２；１０２；１４２；１８２；２２２；２６２；３０２；３４２；３８２；５０２；５４２；５８２；６２２；６６２；７０２；７４２；７８２；及び８２２から選択されるＶ$_{L}$鎖に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶ$_{L}$鎖を含み、かつ／または少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、または６つすべてのＣＤＲが、その中に含まれる。

【００８２】

一実施形態では、当該方法において使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する。別の実施形態では、当該方法において使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれへの ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する。好ましくは、抗ＰＡＣＡＰ抗体または

それらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し、ＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する。

【００８３】

より詳細には、本発明による方法において使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト、ヒト化、及びキメラ化抗体ならびにそれらの断片、さらには、ｓｃＦｖｓ、ラクダ抗体、サメ抗体、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、二重特異性抗体、一価抗体断片、及びＦ（ａｂ’）$_2$断片が含まれ得る。加えて、本発明による方法によって使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、Ｎ－グリコシル化及び／またはＯ－グリコシル化を実質的に、または完全に欠いていてよい。一実施形態では、包含される方法において使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ヒト定常ドメイン、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４抗体を含む。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも１つを変更する（増強する、または減衰する）ように修飾されているＦｃ領域を含む。例えば、Ｆｃ領域は、Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変更または除去する１つまたは複数の変異を含有してよい。

【００８４】

一実施形態では、標記方法は、5×10^{-5}Ｍ、10^{-5}Ｍ、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下のK_DでＰＡＣＡＰに結合する抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。好ましくは、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下のK_DでＰＡＣＡＰに結合する。より好ましくは、当該方法は、約１００ｎＭ未満、約４０ｎＭ未満、約１ｎＭ未満、約１００ｐＭ未満、約５０ｐＭ未満、または約２５ｐＭ未満であるK_DでＰＡＣＡＰに結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を使用する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、約１０ｐＭ～約１００ｐＭであるK_DでＰＡＣＡＰに結合する。別の実施形態では、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、$5\times10^{-4}s^{-1}$、$10^{-4}s^{-1}$、$5\times10^{-5}s^{-1}$、または$10^{-5}s^{-1}$以下のオフ速度（k_{off}）でＰＡＣＡＰに結合する。

【００８５】

別の実施形態では、標記方法で使用される抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、別の部分、例えば、検出可能な標識または治療薬に直接的または間接的に付着され；例えば化学的リンカーを含む少なくとも１個のエフェクター部分に付着され；かつ／または例えば、蛍光色素、酵素、基質、生物発光材料、放射性材料、化学発光部分、またはそれらの混合物を含む１つまたは複数の検出可能な部分に付着され；かつ／または１つまたは複数の機能性部分に付着される。

【００８６】

別の実施形態では、当該方法は、例えば、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、及び制吐薬から選択される別の薬剤を別々に投与、または同時投与することをさらに含む。好ましくは、他の治療薬は、鎮痛薬、例えば、ＮＳＡＩＤ（シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬；イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびにピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムなど）、オピオイド鎮痛薬（モルヒネもしくはモルヒネ誘導体もしくはその薬学的に許容される塩；コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロ

コドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、及びペンタゾシンまたはそれらの薬学的に許容される塩など）、別の抗体（抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体断片または抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ受容体（「抗ＣＧＲＰ－Ｒ」）抗体もしくは抗体断片など）、または非抗体生物薬、例えば、ＢＯＴＯＸ（登録商標）である。

【００８７】

一実施形態では、オピオイド鎮痛薬及び抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せ投与は、単独で投与されるオピオイド鎮痛薬または抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくはそれらの抗原結合性断片のいずれかと比較して、鎮痛効果を増大させる。

【００８８】

別の実施形態では、対象は、以前に処置され（既処置対象）、抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体またはそれらの抗体断片を投与されたことがある。既処置対象は、抗ＣＧＲＰまたは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体処置に十分に応答しなかった片頭痛患者（「不十分な応答患者」）であってよい。別法では、既処置対象は、少なくとも１種の抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体またはそれらの抗体断片の投与を以前に受けたことがあってよく、前記抗体またはそれらの抗体断片に対して免疫応答を誘発したことがある。例示的な抗ＣＧＲＰ及び抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体ならびにそれらの抗体は、米国特許第９，１０２，７３１号；同第９，１１５，１９４号；同第８，７３４，８０２号；同第８，６２３，３６６号；同第８，５９７，６４９号；及び同第８，５８６，０４５号；ならびに米国特許出願公開第２０１２０２９４８２２号、同第２０１２０２９４８０２号、及び同第２０１２０２９４７９７号において開示されており、それぞれの内容は、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【００８９】

本発明の一態様は一般に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断する抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ヒトＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片に関する。

【００９０】

さらに、本発明は、ヒトＰＡＣＡＰへの結合について、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９からなる群から選択される抗体、またはそれらの抗原結合性断片と特異的に競合する、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片を包含してよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片に関する。

【００９１】

加えて、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片には、少なくともＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９からなる群から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗原結合性断片によって結合される少なくとも１つの線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれ得る。エピトープは、例えば、実施例１２または別の当技術分野で認識されている方法において開示されているとおりのアラニン走査によって同定され得る。また、別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９またはそれらの抗原結合性断片のいずれか１つと同一のエピトープに結合し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る。エピトープは、例えば、実施例１２または別の当技術分野で認識されている方法において開示されているとおりのア

ラニン走査によって同定され得る。

【００９２】

本発明のさらなる一実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープまたは対応するアミノ酸残基を含有するそれらの断片もしくは変異体に特異的に結合し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれ得、ここで、前記エピトープは、下記の１つまたは複数を包含する：

ｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；

ｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、９、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｉｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；

ｖｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、及び１３のうちの少なくとも１個；

ｖｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；

ｖｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、及び１８のうちの少なくとも１個；

ｉｘ．ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１３、１４、１７、及び１８のうちの少なくとも１個；

ｘ．ヒトＰＡＣＡＰの残基３、４、５、６、７、１０、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；

ｘｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、１３、及び１４のうちの少なくとも１個；

ｘｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、９、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；

ｘｉｉｉ．ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、１８、及び２２のうちの少なくとも１個；

ｘｉｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１７、及び２１のうちの少なくとも１個；

ｘｖ．ヒトＰＡＣＡＰの残基４、５、６、８、９、１０、１２、１３、１４、及び１７のうちの少なくとも１個；

ｘｖｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも２個；

ｘｖｉｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも３個；

ｘｖｉｉｉ．（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも４個；

ｘｉｘ．（ｉｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも５個；

ｘｘ．（ｉｖ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも６個；

ｘｘｉ．（ｖｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも７個；

ｘｘｉｉ．（ｘ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基のうちの少なくとも８個；

ｘｘｉｉｉ．（ｘｉｖ）または（ｘｖ）の残基のうちの少なくとも９個；

ｘｘｉｖ．（ｘｖ）の１０個すべての残基。

【００９３】

本発明の具体的な一実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、またはヒトＰＡＣＡＰの残基８及び／または１４を包含し得る対応するアミノ酸残基を含有し得るその断片もしくは変異体に特異的に結合するヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれ得る。また、本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ（またはヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８中に存在し得る対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体）には特異的に結合するが、ヒ

ト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７には結合しないヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る。エピトープは、例えば、実施例１２または別の当技術分野で認識されている方法において開示されているとおりのアラニン走査によって同定され得る。

【００９４】

本発明の追加の一実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ、または対応するアミノ酸残基を含有するその断片もしくは変異体に特異的に結合し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得、その際、前記エピトープは、上記のとおりの（ｉ）～（ｘｖ）のいずれか１つの残基からなってよい。エピトープは、例えば、実施例１２または別の当技術分野で認識されている方法において開示されているとおりのアラニン走査によって同定され得る。

【００９５】

本発明の別の態様はまた、ヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８及びヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７中に存在し得るヒトＰＡＣＡＰ上のエピトープ（または対応するアミノ酸残基を含有し得るその断片もしくは変異体）に特異的に結合する、ヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を含み得る抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を包含する。

【００９６】

加えて、抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片には、ヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ３８には特異的に結合し得るが、ヒト野生型ヒトＰＡＣＡＰ２７には結合しないか、または感知できるほどには結合し得ないヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る。本発明はまた、ヒトＰＡＣＡＰ３８の残基２８及び３１と特異的に相互作用し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片を含み得る抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を実施し得る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒトＰＡＣＡＰ２７に対する前記抗体または抗体断片のK_Dよりも少なくとも１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、または１００，０００倍低くあり得る（強くあり得る）ヒトＰＡＣＡＰ３８についてのK_Dを有し得るヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る。

【００９７】

別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、ヒト血管作動性腸管ペプチド（「ＶＩＰ」）に結合しないか、または感知できるほどに結合しないヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る。前記抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片は、ヒトＶＩＰに対する前記抗体または抗体断片のＫＤよりも少なくとも１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、または１００，０００倍低くあり得る（強くあり得る）ヒトＰＡＣＡＰについてのＫＤを有し得る。

【００９８】

本発明の実施形態では、本明細書において開示されるとおりのヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、ヒトＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害し得るか、または中和し得る。

【００９９】

別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片には、次の特性の１つまたは複数を含んでよいヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片が含まれ得る：（ａ）ＰＡＣ１受容体（「ＰＡＣ１－Ｒ」）、血管作動性腸管ペプチド受容体１型（「ＶＰＡＣ１－Ｒ」）、及び／または血管作動性腸管ペプチド受容体２型（「ＶＰＡＣ２－Ｒ」）のうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止する；（ｂ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止する；（ｃ）ＰＡＣ１－Ｒの

ＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または防止する；（ｄ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができる；（ｅ）ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができる；（ｆ）ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができ得る；（ｇ）ＶＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができる；（ｈ）ＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害することができる；（ｉ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害する；（ｊ）例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しない；（ｋ）例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害する；（ｌ）ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害、遮断、または防止する；及び／または（ｍ）対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させる。

【０１００】

本発明は、ヒト対象において実質的に非免疫原性であり得る、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片にも関し得る。本発明は、血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化の増大と関連する急性、一時性または慢性状態を有するヒト対象を処置するために適し得る、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片にも関し得る。

【０１０１】

本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択されてよい抗ＰＡＣＡＰ抗体の、好ましくはＶＨ　ＣＤＲ３及び／またはＶＬ　ＣＤＲ３を含む少なくとも２つの相補性決定領域（「ＣＤＲ」）を含んでよい、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片も実施し得る。本発明の別の追加の実施形態は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択される抗ＰＡＣＡＰ抗体のうちの少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つすべてのＣＤＲＳを含んでよい、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片を包含し得る。６つすべてのＣＤＲが存在し得ない場合、好ましくは少なくともＶＨ　ＣＤＲ３及びＶＬ　ＣＤＲ３が存在し得る。

【０１０２】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗体断片は、結合親和性または免疫原性を推定上で変更し得る１つまたは複数の修飾を含有してよい本発明の抗体または抗体断片のいずれかの配列変異体を含んでよい。

【０１０３】

具体的な一実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含むヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列

番号２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含んでよい。より具体的な一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１０４】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含んでよい。

【０１０５】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１０６】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号１４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含

んでよい。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１０７】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１８４からなるＣＤＲ１配列；配列配列番号１８６からなるＣＤＲ２；及び配列番号１８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１０８】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号２２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１０９】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号２６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２

６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１０】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号２８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１１】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１２】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）

配列番号３８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１３】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号４８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号４８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１４】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１５】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１６】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１７】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１８】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１１９】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合

性断片であり、（ａ）配列番号７２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号７２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１２０】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号７６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片断片は、配列番号７６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１２１】

別の具体的な実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号８０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号８２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号８０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号８２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１２２】

加えて、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片には、ｓｃＦｖ、ラクダ抗体、ナノボディ、免疫グロブリン新規抗原受容体（「ＩｇＮＡＲ」）、断片抗原結合性（「Ｆａｂ」）断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、及び$F(ab')_2$断片からなる群から選択されてよいヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体ま

たは抗体断片が含まれ得る。別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、Ｎ－グリコシル化及び／またはＯ－グリコシル化を実質的に、または完全に欠いていてよい。また、本発明は、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ヒト定常ドメイン、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、もしくはＩｇＧ４抗体またはその断片の定常ドメインを含んでよい本発明の実施形態を包含する。

【０１２３】

本発明の追加の一実施形態は、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも１個つを変更するように修飾されていてよいＦｃ領域を含んでよく、例えば、Ｆｃ領域が、Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変更または除去し得る１つまたは複数の変異を含有してよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。

【０１２４】

本発明のまた別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、例えば、ＥＬＩＳＡ、バイオレイヤー干渉法（「ＢＬＩ」）、ＫＩＮＥＸＡ、または表面プラスモン共鳴によって２５℃または３７℃で決定され得るとおり、5×10^{-5}Ｍ、10^{-5}Ｍ、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下の結合親和性（ＫＤ）でＰＡＣＡＰに結合し得る。また、本発明の別の実施形態は、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下の結合親和性（ＫＤ）でＰＡＣＡＰに結合し得る抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。加えて、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片には、$5\times10^{-4}s^{-1}$、$10^{-4}s^{-1}$、$5\times10^{-5}s^{-1}$、または$10^{-5}s^{-1}$以下のオフ速度（k_{off}）でＰＡＣＡＰに結合する抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が含まれ得る。

【０１２５】

本発明の別の実施形態は、検出可能な標識または治療薬に直接的または間接的に付着されていてよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。本発明の追加の一実施形態は、対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害し得るか、または中和し得る抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和し得るか、または阻害し得；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれのの活性化を中和し得るか、または阻害し得；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和し得るか、または阻害し得；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができ得；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができ得；ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現細胞、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害または防止することができ得；ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害または遮断し得；対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させ得る。

【０１２６】

本発明のまた別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒ

ト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、約１００ｎＭ未満であり得るK_Dで；約４０ｎＭ未満であり得るK_Dで；約１００ｐＭ未満であり得るK_Dで；約５０ｐＭ未満であり得るK_Dで；約２５ｐＭ未満であり得るK_Dで；または約１０ｐＭ～約１００ｐＭであり得るK_Dで、ＰＡＣＡＰに結合し得る。本発明はまた、ＶＩＰと比較してＰＡＣＡＰについて強い結合親和性を有し得る、かつ／またはＶＩＰには結合し得ない、例えば、ＶＩＰへのその抗体または抗体断片の親和性よりも少なくとも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、１０００００００倍またはそれ以上強くてよいＰＡＣＡＰに対する親和性を有し得る抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を包含する。

【０１２７】

別の実施形態では、本発明は、例えば化学的リンカーを含んでよい少なくとも１つのエフェクター部分に付着されていてよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。別の実施形態では、本発明は、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光材料、放射性材料、化学発光部分、及び／またはそれらの混合物を含んでよい１つまたは複数の検出可能な部分に付着されていてよい抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に関する。また、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、１つまたは複数の機能性部分に付着されていてよい。

【０１２８】

本発明の別の実施形態は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片に対して産生され得る抗イディオタイプ抗体に関し、前記抗イディオタイプ抗体は、それらが結合し得る抗ＰＡＣＡＰ抗体の１つまたは複数の生物学的作用を任意選択で中和し得る。本発明のこの実施形態は、対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片のｉｎ　ｖｉｖｏレベルをモニターするか、または対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ作用を中和するために、前記抗イディオタイプ抗体を使用する方法にも関し得る。

【０１２９】

また別の実施形態では、本発明は、治療、予防、または診断用途に適し得る組成物であって、治療、予防、または診断有効量のうちの少なくとも１種の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または抗イディオタイプ抗体を含んでよく、例えば、注射、局所、経口、吸入、または経皮による投与に適していてよく；皮下、静脈内、筋肉内、局所、経口、吸入、鼻腔内、頬側内、膣、肛門、経皮、腹腔内、または髄腔内投与に適していてよく；かつ／または皮下静脈内または筋肉内投与に適していてよい組成物に関する。本発明はまた、少なくとも１種の抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または抗イディオタイプ抗体の前記組成物が凍結乾燥されていてよく；かつ／または前記組成物が薬学的に許容される希釈剤、担体、溶解補助剤、乳化剤、防腐剤、またはそれらの混合物を含んでよい本発明の実施形態を包含する。本発明の前記組成物は、少なくとも１種の他の活性薬剤をさらに含んでよく、例えば、そこでは、他の活性薬剤は、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、及び／または細胞毒素からなる群から選択されてよい。前記組成物はまた、凍結乾燥され、安定化されていてよく、かつ／または注射による投与のために製剤化されていてよい。

【０１３０】

本発明のさらなる一実施形態は、１つまたは複数のベクターまたはベクター内に含有されてよい、抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗体断片または抗イディオタイプ抗体をコードし得る１つまたは複数の単離核酸配列を包含する。加えて、本発明の一実施形態では、宿主細胞は、前記１種または複数の単離核酸配列を含んでよく、その際、前記宿主細胞は、哺乳類、細菌、真菌、酵母、鳥類、両生類、植物、または昆虫細胞であってよく；かつ／または前記宿主細胞は、糸状真菌または酵母であってよい。前記宿主細胞が酵母細胞であり得

る場合、その酵母は、次の属：Ａｒｘｉｏｚｙｍａ；Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ；Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ；Ｄｅｋｋｅｒａ；Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ；Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ；Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ；Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｋｏｄａｍａｅａ；Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ；Ｐｉｃｈｉａ；Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ；Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ；Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ；Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ；Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ；及びＺｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓから選択されてよいか；または酵母は、Ｐｉｃｈｉａ属であってよい。本発明の一実施形態では、酵母宿主細胞は、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ、Ｐｉｃｈｉａ ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ及びＨａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ（Ｐｉｃｈｉａ ａｎｇｕｓｔａ）から選択されてよい。

【０１３１】

本発明はまた、限定されないが、本明細書において開示される宿主細胞を、前記抗体または抗体断片の発現をもたらし得る条件下で培養することを含んでよい抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を発現する方法に関する。加えて、本発明は、宿主細胞が、前記抗体または抗体断片を安定発現し得、分泌し得る酵母細胞またはＣＨＯ細胞であってよい前記方法に関する。例えば、前記酵母細胞は、（ｉ）プロモーター及びシグナル配列に作動可能に連結された前記抗体をコードする１種または複数種の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを一倍酵母細胞に導入すること；（ｉｉ）交配またはスフェロプラスト融合によって、前記第１及び／または第２の一倍酵母細胞から倍数酵母を生成すること；（ｉｉｉ）前記抗体を安定発現する倍数酵母細胞を選択すること；ならびに（ｉｖ）前記抗体を培養培地に安定発現する前記倍数酵母細胞から、安定な倍数酵母培養物を生成することを含んでよい方法によって作製され得る倍数酵母であってよく；前記倍数酵母は、Ｐｉｃｈｉａ属のものであってよい。加えて別の実施形態では、本発明は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞であってよい宿主細胞を培養することを含んでよい抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を発現する方法を包含する。

【０１３２】

加えて、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、遮断、または中和し得る方法であって、前記対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断し得る治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。本発明の別の態様は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、または中和し得る方法であって、対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断し得て、かつＶＩＰと実質的に相互作用し得ない（結合し得ない）治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。

【０１３３】

本発明の別の態様は概して、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用、例えば、血管運動作用を遮断、阻害、遮断、または中和し得る方法であって、対象に、下記：ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害、遮断、または中和すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれの ＰＡＣＡＰ活性化を阻害、遮断、または中和すること；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒのそれぞれへの ＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＶＰＡＣ１－Ｒ及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しないこと；例えばグリコサミ

ノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣＡＰ誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害すること；ならびに／または、対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させることの１つまたは複数を含んでよい治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。

【０１３４】

本発明の別の実施形態は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連し得るか、またはそれによって誘発され得る血管拡張、例えば、硬膜動脈の血管拡張を遮断、阻害、または中和し得る方法であって、対象に、ＰＡＣＡＰと関連するか、またはそれによって誘発される血管拡張を遮断、阻害、または中和し得る治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。

【０１３５】

本発明のまた別の実施形態は、対象において、例えば前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、及び緊張性頭痛から選択され得る頭痛または片頭痛の発症、頻度、重症度、または期間を処置または予防し得る方法であって、それを必要とする対象に、次の作用：ＰＡＣＡＰによって誘発される少なくとも１つの生物学的作用を阻害または中和すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれのそれぞれのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；ＰＡＣ１－ＲのＰＡＣＡＰ活性化を中和または阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒのうちの少なくとも１つへのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／もしくはＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのそれぞれへのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＶＰＡＣ１－Ｒ及び／もしくはＶＰＡＣ２－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；例えばＧＡＧを介しての細胞表面へのそのような抗体のＰＡＣＡＰ媒介性結合を阻害しないこと；例えばグリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）を介しての細胞表面へのＰＡＣＡＰ結合を阻害すること；ＰＡＣＡＰ誘導性環状アデノシン一リン酸（「ｃＡＭＰ」）の産生を阻害すること；ならびに／または、対象に投与された場合に、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化を減少させることの１つまたは複数を誘発し得る有効量のヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ヒトＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。

【０１３６】

本発明の別の実施形態は、血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及びニューロン活性化の増大のうちの少なくとも１つまたは前記状態の組合せと関連し得る急性、一時性または慢性状態を有し得るヒト対象を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の拮抗性ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ヒトＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよい方法に関する。

【０１３７】

本発明はまた、本明細書において開示される方法のいずれかであって、治療または予防有効量のうちの少なくとも１種のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片の投与によって行ってよく；かつ／または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体が、ヒト抗体または抗体断片であってよく；かつ／または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体が、ヒト化抗体または抗体断片であってよく；かつ／または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体が、キメラ抗体または抗体断片であってよい方法に関する。

【０１３８】

本発明の別の実施形態はまた、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片がＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し得、かつＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断し得

る方法に関する。本発明の別の実施形態は、前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し得、かつＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－ＲのそれぞれへのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断し得る方法に関する。本発明のまた別の実施形態は、前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片がＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８に結合し得、かつＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ２７及び／またはＰＡＣＡＰ３８結合を遮断し得る方法に関する。加えて、本発明の前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、ＶＩＰに対する前記抗体または抗体断片の親和性よりも少なくとも１０倍、３０倍、１００倍、３００倍、１０００倍、３０００倍、１００００倍、３００００倍、１０００００倍、３０００００倍、１００００００倍、３０００００００倍、１０００００００倍、３０００００００倍、またはそれ以上高くあり得るＰＡＣＡＰに対する親和性を有し得る。

【０１３９】

本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用を遮断、阻害、遮断、または中和し得る方法であって、前記対象に、ヒトＰＡＣＡＰと関連する少なくとも１つの生物学的作用と拮抗するか、それらを阻害、中和、または遮断し得る治療または予防有効量のヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を投与することを含んでよく、前記対象が、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛（ｇｅｎｅｒａｌ　ｈｅａｄａｃｈｅｓ）、ホットフラッシュ、羞明、慢性発作性片頭痛、頭部における潜在的構造問題による続発性頭痛、頸部における潜在的構造問題による続発性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛、副鼻腔炎と関連する頭痛、アレルギー誘導性頭痛、アレルギー誘導性片頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、下背部痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌性疼痛、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、月経痛、卵巣痛、変形性関節症疼痛、関節リウマチ疼痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害（「ＰＴＳＤ」）、不安障害、自己免疫性糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、過活動性膀胱、気管支反応亢進、喘息、卒中、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、内皮機能不全、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、糖尿病、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、及びてんかんからなる群から選択される状態を有してよい方法を包含する。加えて、前記対象は、片頭痛、頭痛、及び疾患または状態と関連する疼痛からなる群から選択される状態を有してよく、その際、前記頭痛または片頭痛は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、及び緊張性頭痛からなる群から選択されてよい。また、前記対象は、色盲、無虹彩、抗コリン作動薬に起因する羞明、無水晶

体症、牛眼症、白内障、錐体ジストロフィー、眼の先天異常、ウイルス性結膜炎、角膜擦傷、角膜ジストロフィー、角膜潰瘍、角膜上皮細胞の破壊、水晶体転位症、眼内炎、疾患に起因する眼外傷、損傷に起因する眼外傷、感染に起因する眼外傷、霰粒腫、上強膜炎、緑内障、円錐角膜、視神経形成不全、小眼、先天性緑内障虹彩炎、視神経炎、色素拡散症候群、瞳孔散大、網膜剥離、角膜の瘢痕化、強膜及びブドウ膜炎からなる群から選択され得る羞明と関連する眼障害を有してよい。さらに、前記対象は、自閉症スペクトラム障害、キアリ形成異常、失読症、脳炎、髄膜炎、クモ膜下出血、後頭頭蓋の腫瘍、強直性脊椎炎、白色症、リボフラビン欠乏症、ベンゾジアゼピン、化学療法、チクングニア、シスチン症、エーレルスーダンロー症候群、二日酔い、インフルエンザ、感染性単核細胞症、マグネシウム欠乏、水銀中毒、片頭痛、狂犬病、及びチロシン血症ＩＩ型からなる群から選択され得る羞明と関連する神経系関連または神経状態を有してよい。加えて、前記対象は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、虹彩炎、ブドウ膜炎、髄膜炎、うつ病、双極性障害、群発性頭痛もしくは別の三叉神経・自律神経性頭痛（「ＴＡＣ」）または眼瞼痙攣、うつ病、広場恐怖症及び双極性障害からなる群から選択され得る羞明関連障害を有してよい。

【０１４０】

本発明はまた、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい抗体または抗体断片に関し；かつ／または抗体または抗体断片が、ヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよく；かつ／または抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、またはＡｂ９から選択され得る抗ＰＡＣＡＰ抗体と同じＣＤＲを含み得る抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片であってよい本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。

【０１４１】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、（ａ）配列番号４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含むヒト、ヒト化、もしくはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含んでよい。より具体的な一実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４２】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、（ａ）配列番号４４からなるＣＤＲ１配列；からなるＣＤＲ２配列配列番号４６；及び配列番号４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２に対して少なく

とも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含んでよい。

【０１４３】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、（ａ）配列番号８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の具体的な実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４４】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、（ａ）可変重鎖配列番号１２４からなるＣＤＲ１配列；配列配列番号１２６からなるＣＤＲ２；及び配列番号１２８からなるＣＤＲ３配列を含む；及び／または（ｂ）配列番号１４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号１４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含んでよい。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含んでよい。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４５】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、（ａ）配列番号１６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号１８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号１８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号１８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含んでよい、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８

２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号１６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４６】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号２２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４７】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号２６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または（ｂ）配列番号２６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号２６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４８】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号２８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号２８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号２８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号２８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配

列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖及び／または配列番号３０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号２８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１４９】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５０】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号３６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号３８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号３８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号３８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号３６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号３８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号３６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号３８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５１】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号４８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号４８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号４８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号

４８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号４８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５２】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５３】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号５６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号５８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号５８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号５８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号５６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号５８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号５６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号５８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５４】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列配列番号６０８からなるＣＤＲ３を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいず

れかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５５】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６４８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号６６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号６６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６４１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号６６１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５６】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号６８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号６８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号６８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号６８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号６８１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７０１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５７】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号７２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７４４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７４６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７４

８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号７２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７４２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７２１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７４１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５８】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号７６４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７６６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７６８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号７８４からなるＣＤＲ１配列；配列番号７８６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号７８８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片断片は、配列番号７６２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号７８２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号７６１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号７８１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１５９】

本発明はまた、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が、好ましくはヒト、ヒト化、またはキメラ化抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片であり、（ａ）配列番号８０４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８０６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８０８からなるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；及び／または（ｂ）配列番号８２４からなるＣＤＲ１配列；配列番号８２６からなるＣＤＲ２配列；及び配列番号８２８からなるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含む、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。別法では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、配列番号８０２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖、及び／または配列番号８２２に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含むことができる。別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０２のアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２２のアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む。より具体的には、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、（ａ）配列番号８０１のアミノ酸配列を有する重鎖、及び／または（ｂ）配列番号８２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むことができる。

【０１６０】

本発明はまた、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ｓｃＦｖ、ラクダ抗体、ナノボディ、免疫グロブリン新規抗原受容体（「ＩｇＮＡＲ」）、断片抗原結合性（「Ｆａｂ」）断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、及びＦ（ａｂ’）$_2$断片からなる群から選択され得る、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。加えて

、本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片がＮ－グリコシル化及び／またはＯ－グリコシル化を実質的に、または完全に欠いていてよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。また本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、ヒト定常ドメイン、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４抗体のヒト定常ドメインを含んでよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。

【０１６１】

本発明の別の態様は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも１つを変更するように修飾されていてよいＦｃ領域を含んでよく、例えば、Ｆｃ領域が、Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変更または除去し得る１つまたは複数の変異を含有してよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。

【０１６２】

本発明のさらなる一態様は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が5×10^{-5}Ｍ、10^{-5}Ｍ、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下の結合親和性（K_D）でＰＡＣＡＰに結合し得る、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。また、本明細書において開示される方法のいずれかの前記抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片は、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下の結合親和性（K_D）でＰＡＣＡＰに結合し得る。本発明の別の実施形態は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が$5\times10^{-4}s^{-1}$、$10^{-4}s^{-1}$、$5\times10^{-5}s^{-1}$、または$10^{-5}s^{-1}$以下のオフ速度（k_{off}）でＰＡＣＡＰに結合し得る、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。

【０１６３】

さらに、本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、検出可能な標識または治療薬に直接的または間接的に付着されていてよい、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。また、本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が、約１００ｎＭ未満、約４０ｎＭ未満、約１ｎＭ未満、約１００ｐＭ未満、約５０ｐＭ未満、または約２５ｐＭ未満であり得るＫＤでＰＡＣＡＰに結合し得る、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。また、本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片が約１０ｐＭ～約１００ｐＭであり得るＫＤでＰＡＣＡＰに結合し得る、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。本発明はさらに、例えば、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、または細胞毒素から選択されてよい別の薬剤を別々に、または同時投与することをさらに含んでよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。また本発明は、他の治療薬が鎮痛薬であってよく、前記鎮痛薬が非ステロイド系抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）、オピオイド鎮痛薬、別の抗体もしくは抗体断片生物薬であってよく、さらに前記他の抗体が抗ＮＧＦ抗体または抗体断片であってよく；かつ／または抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）抗体または抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体または抗体断片であってよい、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。本発明はまた、前記ＮＳＡＩＤが、シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬であってよく；かつ／または前記ＮＳＡＩＤが、（１）イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；（２）トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；（３）メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；（４）ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびに（５）ピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムからなる群から選択されてよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。本発明はさらには、前記オピオイド鎮痛薬がコデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、

ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、ペンタゾシン、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されてよく；かつ／またはオピオイド鎮痛薬がモルヒネまたはモルヒネ誘導体またはその薬学的に許容される塩であってよく；かつ／またはオピオイド鎮痛薬及び抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片の組合せ投与が単独で投与されるオピオイド鎮痛薬または抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗原結合性断片のいずれかと比較して、鎮痛効果を増大させ得る、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。

【０１６４】

さらに、本発明は、本明細書において開示される方法のいずれかの対象が抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片を以前に受けたことがあってよく；かつ／または前記対象が、抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ受容体抗体または抗体断片処置に十分に応答し得なかった片頭痛患者であってよく；かつ／または前記対象が、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片に対する免疫応答を誘発し得た少なくとも１種の抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片投与を以前に受けたことがあってよい、本明細書において開示される方法のいずれかに関する。

【０１６５】

さらに、本発明は、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片が、それを必要とする対象において、ＰＡＣＡＰ発現と関連する１つまたは複数の状態を寛解または処置し得て、前記状態が、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛、ホットフラッシュ、羞明、慢性発作性片頭痛、頭部における潜在的構造問題による続発性頭痛、頸部における潜在的構造問題による続発性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛、副鼻腔炎と関連する頭痛、アレルギー誘導性頭痛、アレルギー誘導性片頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、下背部痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌性疼痛、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、月経痛、卵巣痛、変形性関節症疼痛、関節リウマチ疼痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害、不安障害、自己免疫性糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、過活動性膀胱、気管支反応亢進、喘息、卒中、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、内皮機能不全、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、糖尿病、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、ならびにてんかんからなる群から選択され得る、本明細書において開示される方法のいずれかを包含する。

【０１６６】

本発明の別の実施形態では、本明細書において開示されるとおりの抗ＰＡＣＡＰ抗体も

しくは抗体断片または方法は、血管拡張に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／またはｃＡＭＰ産生に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／またはＰＬＣに対するＰＡＣＡＰの作用を阻害して、Ｃａ＋＋及びＰＬＤレベルを低下させ得；かつ／またはアデニル酸シクラーゼ活性に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／またはＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、またはＶＰＡＣ２－Ｒのいずれかまたはすべてへのその結合に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／または神経発生に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；神経保護に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／または神経調節に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／または神経性炎症に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／または侵害受容に対するＰＡＣＡＰの作用を阻害し得；かつ／または例えば、例えばヘパリン、コンドロイチン、ケラチン、及びヒアルロン酸の１種または複数種を含んでよい少なくとも１つのＧＡＧを介しての細胞表面への結合とのＰＡＣＡＰの相互作用を調節し得、さらに前記抗体もしくは抗体断片または方法は、ＰＡＣＡＰ３８及び／またはＰＡＣＡＰ２７の受容体非依存性細胞取り込みを遮断または阻害し得、かつ／または細胞によるＰＡＣＡＰ３８及び／またはＰＡＣＡＰ２７のＧＡＧ依存性取り込みを阻害し得るか、または遮断し得る。

【０１６７】

本発明のさらなる一実施形態は、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片の投与を含んでよい治療または予防方法に関する。加えて、本発明は、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗体断片を含有し得る、ヒト治療において使用し得る組成物に関する。前記組成物は、例えば、化学療法薬、鎮痛薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、サイトカイン、抗増殖薬、制吐薬、または細胞毒素から選択され得る別の活性薬剤を含有してよい。前記他の薬剤が鎮痛薬であってよい場合、前記鎮痛薬は、ＮＳＡＩＤ、オピオイド鎮痛薬、別の抗体または非抗体生物薬であってよい。前記他の薬剤が、別の抗体であってよい鎮痛薬であってよい場合、他の抗体は、抗ＮＧＦ抗体または抗体断片であってよく、かつ／または他の抗体は、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片であってよい。前記他の薬剤がＮＳＡＩＤであってよい場合、前記ＮＳＡＩＤは、シクロオキシゲナーゼ１及び／またはシクロオキシゲナーゼ２阻害薬であってよく；かつ／または前記ＮＳＡＩＤは、（１）イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェンを包含するプロピオン酸誘導体；（２）トルメチン及びスリンダクを包含する酢酸誘導体；（３）メフェナム酸及びメクロフェナム酸を包含するフェナム酸誘導体；（４）ジフルニサル及びフルフェニサルを包含するビフェニルカルボン酸誘導体；ならびに（５）ピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカムを包含するオキシカムからなる群から選択されてよい。前記他の薬剤がオピオイド鎮痛薬であってよい場合、前記オピオイド鎮痛薬は、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、ペンタゾシン、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されてよく；かつ／または前記オピオイド鎮痛薬は、モルヒネもしくはモルヒネ誘導体またはそれらの薬学的に許容される塩であってよく；かつ／または前記オピオイド鎮痛薬及び本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片は、単独で投与されるオピオイド鎮痛薬または抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは抗原結合性断片のいずれかと比較して、鎮痛効果を増大させ得る。

【０１６８】

本発明の別の実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物は、それらの抗ＰＡＣＡＰ抗体または断片及び別の活性薬剤が一緒に組み合わされてよいか、または組み合わせて投与されてよい場合、ＰＡＣＡＰ関連作用、例えば、片頭痛の処置もしくは予防に対して、または疼痛に対して相乗または相加効果を誘発し得る。本発明の別の実施形態は加えて、治療または診断、例えば、片頭痛の処置または予防において使用され得る、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物を包含する。本発明のさらなる一実施形態は、ホットフラッシュ、前兆を伴う、もしくは伴わない片頭痛、

片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、または緊張性頭痛の１つまたは複数を処置するために使用され得る、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物に関する。

【０１６９】

本発明の別の実施形態は、頭痛、例えば、前兆を伴う、もしくは伴わない片頭痛、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、または緊張性頭痛を寛解させるか、制御するか、その発生率を低下させるか、またはその発生もしくは進行を遅延させるために使用され得る、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体もしくは断片または組成物に関する。本発明の一実施形態では、その使用は、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片を以前に受けたことがあってよいか、または受けていてよい対象のための使用であってよく、さらにその際、前記対象は、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片処置に十分には応答し得なかった片頭痛患者であってよく；かつ／または前記対象は、抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片に対する免疫応答を誘発し得た少なくとも１種の抗ＣＧＲＰ抗体もしくは抗体断片及び／または抗ＣＧＲＰ受容体抗体もしくは抗体断片投与を以前に受けたことがあってよい。

【図面の簡単な説明】

【０１７０】

【図１Ａ】図１Ａ～図１Ｂは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域の、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリペプチド配列（それぞれ配列番号２；４２；８２；６８２；６４２；４８２；７２２；５２２；７６２；８０２；５６２；６０２；１２２；１６２；２０２；２４２；２８２；３２２；３６２；８８２；及び９２２）を示す。

【図１Ｂ】図１Ａ～図１Ｂは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域の、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリペプチド配列（それぞれ配列番号２；４２；８２；６８２；６４２；４８２；７２２；５２２；７６２；８０２；５６２；６０２；１２２；１６２；２０２；２４２；２８２；３２２；３６２；８８２；及び９２２）を示す。

【図２Ａ】図２Ａ～図２Ｂは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域の、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリペプチド配列（それぞれ配列番号２２；６２；１０２；７０２；６６２；５０２；７４２；５４２；７８２；８２２；５８２；６２２；１４２；１８２；２２２；２６２；３０２；３４２；３８２；９０２；及び９４２）を示す。

【図２Ｂ】図２Ａ～図２Ｂは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域の、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリペプチド配列（それぞれ配列番号２２；６２；１０２；７０２；６６２；５０２；７４２；５４２；７８２；８２２；５８２；６２２；１４２；１８２；２２２；２６２；３０２；３４２；３８２；９０２；及び９４２）を示す。

【図３Ａ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖

領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図３Ｂ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図３Ｃ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図３Ｄ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図３Ｅ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図３Ｆ】図３Ａ～図３Ｆは、抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変重鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってアラインさせたポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号１２；５２；９２；６９２；６５２；４９２；７３２；５３２；７７２；８１２；５７２；６１２；１３２；１７２；２１２；２５２；２９２；３３２；３７２；８９２；及び９３２）を示す。

【図４Ａ】図４Ａ～図４Ｅは、アラインさせた抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号３２；７２；１１２；７１２；６７２；５１２；７５２；５５２；７９２；８３２；５９２；６３２；１５２；１９２；２３２；２７２；３１２；３５２；３９２；９１２；及び９５２）を示す。

【図４Ｂ】図４Ａ～図４Ｅは、アラインさせた抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってポリヌクレオチド配

列（それぞれ配列番号３２；７２；１１２；７１２；６７２；５１２；７５２；５５２；７９２；８３２；５９２；６３２；１５２；１９２；２３２；２７２；３１２；３５２；３９２；９１２；及び９５２）を示す。
【図４Ｃ】図４Ａ～図４Ｅは、アラインさせた抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号３２；７２；１１２；７１２；６７２；５１２；７５２；５５２；７９２；８３２；５９２；６３２；１５２；１９２；２３２；２７２；３１２；３５２；３９２；９１２；及び９５２）を示す。
【図４Ｄ】図４Ａ～図４Ｅは、アラインさせた抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号３２；７２；１１２；７１２；６７２；５１２；７５２；５５２；７９２；８３２；５９２；６３２；１５２；１９２；２３２；２７２；３１２；３５２；３９２；９１２；及び９５２）を示す。
【図４Ｅ】図４Ａ～図４Ｅは、アラインさせた抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での可変軽鎖領域をコードする、それらのＦＲ及びＣＤＲによってポリヌクレオチド配列（それぞれ配列番号３２；７２；１１２；７１２；６７２；５１２；７５２；５５２；７９２；８３２；５９２；６３２；１５２；１９２；２３２；２７２；３１２；３５２；３９２；９１２；及び９５２）を示す。
【図５】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での重鎖の可変領域及びＣＤＲを含む、ある特定の抗体重鎖タンパク質配列の特徴のためのポリペプチド配列座標を示す。
【図６】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での重鎖の定常領域及びフレームワーク領域ＦＲを含む、ある特定の抗体重鎖タンパク質配列の特徴のためのポリペプチド配列座標を示す。
【図７】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での軽鎖の可変領域及びＣＤＲを含む、ある特定の抗体軽鎖タンパク質配列の特徴のためのポリペプチド配列座標を示す。
【図８】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での軽鎖の定常領域及びフレームワーク領域ＦＲを含む、ある特定の抗体軽鎖タンパク質配列の特徴のためのポリペプチド配列座標を示す。
【図９】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での重鎖の可変領域及びＣＤＲを含む、ある特定の抗体重鎖ＤＮＡ配列の特徴のためのポリヌクレオチド配列座標を示す。
【図１０】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での重鎖の定常領域及びフレームワーク領域ＦＲを含む、ある特定の抗体重鎖ＤＮＡ配列の特徴のためのポリヌクレオチド

配列座標を示す。
【図１１】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での軽鎖の可変領域及びＣＤＲを含む、ある特定の抗体軽鎖ＤＮＡ配列の特徴のためのポリヌクレオチド配列座標を示す。
【図１２】抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３での軽鎖の定常領域及びＦＲを含む、ある特定の抗体軽鎖ＤＮＡ配列の特徴のためのポリヌクレオチド配列座標を示す。
【図１３Ａ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１（図１３Ａ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｂ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ２（図１３Ｂ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｃ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ３（図１３Ｃ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｄ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ４（図１３Ｄ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｅ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ５（図１３Ｅ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｆ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ６（図１３Ｆ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｇ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ７（図１３Ｇ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｈ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ８（図１３Ｈ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｉ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ９（図１３Ｉ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｊ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１０（図１３Ｊ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｋ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１１（図１３Ｋ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｌ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１２（図１３Ｌ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｍ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１３（図１３Ｍ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｎ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１４（図１３Ｎ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｏ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１５（図１３Ｏ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｐ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１６（図１３Ｐ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｑ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１７（図１３Ｑ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｒ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１８（図１３Ｒ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｓ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１９（図１３Ｓ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｔ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ１．Ｈ、（図１３Ｔ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｕ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ２２（図

１３Ｕ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１３Ｖ】下記の実施例１におけるプロトコルに従ってそれぞれ得られたＡｂ２３（図１３Ｖ）での代表的な競合結合データを示す。
【図１４Ａ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１媒介性（図１４Ａ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｂ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ２媒介性（図１４Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｃ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ３媒介性（図１４Ｃ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｄ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ４媒介性（図１４Ｄ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｅ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ５媒介性（図１４Ｅ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｆ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ６媒介性（図１４Ｆ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｇ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ７媒介性（図１４Ｇ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｈ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ８媒介性（図１４Ｈ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｉ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ９媒介性（図１４Ｉ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｊ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１０媒介性（図１４Ｊ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｋ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１１媒介性（図１４Ｋ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｌ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１２媒介性（図１４Ｌ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｍ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１３媒介性（図１４Ｍ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｎ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１４媒介性（図１４Ｎ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｏ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１５媒介性（図１４Ｏ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｐ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１６媒介性（図１４Ｐ）阻害を示す代表的な

データを示す。
【図１４Ｑ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１７媒介性（図１４Ｑ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｒ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１８媒介性（図１４Ｒ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｓ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１９媒介性（図１４Ｓ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｔ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１．Ｈ媒介性（図１４Ｔ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｕ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１０．Ｈ媒介性（図１４Ｕ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｖ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ２２媒介性（図１４Ｖ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｗ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ２３媒介性（図１４Ｗ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｘ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ３．Ｈ媒介性（図１４Ｘ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｙ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ４．Ｈ媒介性（図１４Ｙ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４Ｚ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ５．Ｈ媒介性（図１４Ｚ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４ＡＡ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ９．Ｈ媒介性（図１４ＡＡ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１４ＢＢ】下記の実施例５におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合のＡｂ１２．Ｈ媒介性（図１４ＢＢ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ａ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ１．Ｈ（図１５Ａ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｂ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ３．Ｈ（図１５Ｂ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｃ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ４．Ｈ（図１５Ｃ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｄ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ５．Ｈ（図１５Ｄ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｅ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存

在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ９．Ｈ（図１５Ｅ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｆ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ１２．Ｈ（図１５Ｆ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｇ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ１０（図１５Ｇ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｈ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ１０．Ｈ（図１５Ｈ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｉ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ２２（図１５Ｉ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１５Ｊ】下記の実施例６におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＡｂ２３（図１５Ｊ）結合を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ａ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１媒介性（図１６Ａ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｂ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２媒介性（図１６Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｃ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３媒介性（図１６Ｃ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｄ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４媒介性（図１６Ｄ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｅ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５媒介性（図１６Ｅ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｆ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ６媒介性（図１６Ｆ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｇ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ７媒介性（図１６Ｇ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｈ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ８媒介性（図１６Ｈ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｉ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９媒介性（図１６Ｉ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｊ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０媒介性（図１６Ｊ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｋ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１１媒介性（図１６Ｋ）阻害を示す代表的なデータを示す。

【図１６Ｌ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２媒介性（図１６Ｌ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｍ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１３媒介性（図１６Ｍ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｎ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１４媒介性（図１６Ｎ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｏ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１５媒介性（図１６Ｏ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｐ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１６媒介性（図１６Ｐ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｑ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１７媒介性（図１６Ｑ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｒ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１８媒介性（図１６Ｒ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｓ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１９媒介性（図１６Ｓ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｔ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１．Ｈ媒介性（図１６Ｔ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｕ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０．Ｈ媒介性（図１６Ｕ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｖ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２２媒介性（図１６Ｖ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｗ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２３媒介性（図１６Ｗ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｘ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３．Ｈ媒介性（図１６Ｘ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｙ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４．Ｈ媒介性（図１６Ｙ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６Ｚ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５．Ｈ媒介性（図１６Ｚ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６ＡＡ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９．Ｈ媒介性（図１６ＡＡ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１６ＢＢ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２．Ｈ媒介性（図１６Ｂ

Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ａ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１媒介性（図１７Ａ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｂ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２媒介性（図１７Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｃ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３媒介性（図１７Ｃ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｄ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４媒介性（図１７Ｄ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｅ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５媒介性（図１７Ｅ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｆ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ６媒介性（図１７Ｆ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｇ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ７媒介性（図１７Ｇ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｈ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ８媒介性（図１７Ｈ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｉ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９媒介性（図１７Ｉ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｊ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０媒介性（図１７Ｊ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｋ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１１媒介性（図１７Ｋ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｌ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２媒介性（図１７Ｌ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｍ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１３媒介性（図１７Ｍ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｎ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１４媒介性（図１７Ｎ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｏ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１５媒介性（図１７Ｏ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｐ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１６媒介性（図１７Ｐ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｑ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現Ｐ

Ｃ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１７媒介性（図１７Ｑ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｒ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１８媒介性（図１７Ｒ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｓ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１９媒介性（図１７Ｓ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｔ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１．Ｈ媒介性（図１７Ｔ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｕ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０．Ｈ媒介性（図１７Ｕ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｖ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２２媒介性（図１７Ｖ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｗ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２３媒介性（図１７Ｗ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｘ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３．Ｈ媒介性（図１７Ｘ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｙ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４．Ｈ媒介性（図１７Ｙ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７Ｚ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５．Ｈ媒介性（図１７Ｚ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７ＡＡ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９．Ｈ媒介性（図１７ＡＡ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１７ＢＢ】下記の実施例１におけるプロトコルに従って得られた、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ２７駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２．Ｈ媒介性（図１７ＢＢ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ａ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１媒介性（図１８Ａ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｂ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２媒介性（図１８Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｃ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３媒介性（図１８Ｃ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｄ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４媒介性（図１８Ｄ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｅ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５媒介性（図１８Ｅ）阻害を示す代表的なデータを示す。

【図１８Ｆ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ６媒介性（図１８Ｆ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｇ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ７媒介性（図１８Ｇ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｈ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ８媒介性（図１８Ｈ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｉ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９媒介性（図１８Ｉ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｊ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０媒介性（図１８Ｊ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｋ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１１媒介性（図１８Ｋ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｌ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２媒介性（図１８Ｌ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｍ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１３媒介性（図１８Ｍ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｎ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１４媒介性（図１８Ｎ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｏ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１５媒介性（図１８Ｏ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｐ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１６媒介性（図１８Ｐ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｑ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１７媒介性（図１８Ｑ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｒ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１８媒介性（図１８Ｒ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｓ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１９媒介性（図１８Ｓ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｔ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１．Ｈ媒介性（図１８Ｔ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｕ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０．Ｈ媒介性（図１８Ｕ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｖ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２２媒介性（図１８Ｖ）

阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｗ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２３媒介性（図１８Ｗ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｘ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３．Ｈ媒介性（図１８Ｘ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｙ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４．Ｈ媒介性（図１８Ｙ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８Ｚ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５．Ｈ媒介性（図１８Ｚ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８ＡＡ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９．Ｈ媒介性（図１８ＡＡ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１８ＢＢ】下記の実施例３におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２．Ｈ媒介性（図１８ＢＢ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ａ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１媒介性（図１９Ａ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｂ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２媒介性（図１９Ｂ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｃ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３媒介性（図１９Ｃ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｄ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４媒介性（図１９Ｄ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｅ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５媒介性（図１９Ｅ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｆ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ６媒介性（図１９Ｆ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｇ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ７媒介性（図１９Ｇ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｈ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ８媒介性（図１９Ｈ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｉ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９媒介性（図１９Ｉ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｊ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０媒介性（図１９Ｊ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｋ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現

ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１１媒介性（図１９Ｋ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｌ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２媒介性（図１９Ｌ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｍ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１３媒介性（図１９Ｍ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｎ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１４媒介性（図１９Ｎ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｏ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１５媒介性（図１９Ｏ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｐ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１６媒介性（図１９Ｐ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｑ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１７媒介性（図１９Ｑ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｒ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１８媒介性（図１９Ｒ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｓ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１９媒介性（図１９Ｓ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｔ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１．Ｈ媒介性（図１９Ｔ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｕ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１０．Ｈ媒介性（図１９Ｕ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｖ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２２媒介性（図１９Ｖ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｗ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ２３媒介性（図１９Ｗ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｘ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ３．Ｈ媒介性（図１９Ｘ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｙ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ４．Ｈ媒介性（図１９Ｙ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９Ｚ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ５．Ｈ媒介性（図１９Ｚ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図１９ＡＡ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ９．Ｈ媒介性（図１９ＡＡ）阻害を示す代表的なデータを示す。

【図１９ＢＢ】下記の実施例４におけるプロトコルに従って得られた、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞によるＰＡＣＡＰ３８駆動ｃＡＭＰ産生のＡｂ１２．Ｈ媒介性（図１９ＢＢ）阻害を示す代表的なデータを示す。
【図２０】下記の実施例７におけるプロトコルに従って得られた、ウサギモデルにおけるＰＡＣＡＰ３８投与後の、Ａｂ１．Ｈを投与することによって得られる血管拡張の減少をビヒクル対照と比較して示す代表的なデータを示す。
【図２１】下記の実施例８におけるプロトコルに従って得られた、ウサギモデルにおけるＰＡＣＡＰ３８投与後の、Ａｂ１０を投与することによって得られる血管拡張の減少をアイソタイプ抗体対照と比較して示す代表的なデータを示す。
【図２２Ａ】下記の実施例９におけるプロトコルに従って得られた、標識Ａｂ１及び非標識Ａｂ１０でのエピトープビニングデータを示す。
【図２２Ｂ】下記の実施例９におけるプロトコルに従って得られた、非標識Ａｂ１及び標識Ａｂ１０でのエピトープビニングデータを示す。
【図２３】歯類羞明モデルにおけるＰＡＣＡＰ及び抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈの投与のｉｎ　ｖｉｖｏ作用を示す代表的なデータを示す。このモデルは、下記の実施例１１におけるプロトコルに従って得られる、適切な対照動物と比較して処置動物（マウス）が５分間隔当たり明所で過ごした時間量を検出する。
【図２４】げっ歯類羞明モデルにおけるＰＡＣＡＰ及び抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈの投与のｉｎ　ｖｉｖｏ作用を示す代表的なデータを示す。このモデルは、下記の実施例１１におけるプロトコルに従って得られる、適切な対照動物と比較して処置動物（マウス）が明所で過ごした時間の平均量を検出する
【図２５】げっ歯類羞明モデルにおけるＰＡＣＡＰ及び抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１０．Ｈの投与のｉｎ　ｖｉｖｏ作用を示す代表的なデータを示す。このモデルは、下記の実施例１１におけるプロトコルに従って得られる、適切な対照動物と比較して処置動物（マウス）が明所で過ごした時間量を検出する
【図２６Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、１０Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。
【図２６Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、９Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。
【図２７Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１３Ａ、及び１４Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。
【図２７Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１５Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。
【図２８Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図２８Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～５Ａ、７Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図２９Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１４の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図２９Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１４の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３０Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１２Ａ、１３Ａ、及び１４Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１５の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３０Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、１１Ａ、及び１５Ａ－３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１５の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３１Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体６Ａ、８Ａ、１０Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１６の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３１Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～５Ａ、７Ａ、９Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１６の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３２Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、１０Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１７の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３２Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、９Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１７の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３３Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１２Ａ、及び１３Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１８の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３３Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、１１Ａ、及び１４Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１８の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３４Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体４Ａ、５Ａ、６Ａ、８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１２Ａ、１３Ａ、１４Ａ、及び１７Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１９の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３４Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～３Ａ、７Ａ、１１Ａ、１５Ａ、１６Ａ、及び１８Ｖ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１９の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３５Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体３Ａ、４Ａ、５Ａ、６Ａ、７Ａ、１０Ａ、１３Ａ、及び１４Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ５の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３５Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ、２Ａ、８Ａ、９Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１５Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ５の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３６Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体６Ａ、８Ａ、１０Ａ、１１Ａ、１３Ａ、１４Ａ、及び１８Ｖへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ７の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３６Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～５Ａ、７Ａ、９Ａ、１２Ａ、１５Ａ～１７Ａ、及び１９Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ７の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３７Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体６Ａ、８Ａ、１０Ａ、１１Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１８Ｖ、及び２２Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１１の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３７Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～５Ａ、７Ａ、９Ａ、１２Ａ、１５Ａ～１７Ａ、１９Ａ～２１Ａ、及び２３Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１１の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３８Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を包含する対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体６Ａ、８Ａ、１０Ａ、１１Ａ、１３Ａ、１４Ａ、及び１８Ｖへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３８Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～５Ａ、７Ａ、９Ａ、１２Ａ、１５Ａ～１７Ａ、及び１９Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３９Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１７Ａ、及び１８Ｖへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ４の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図３９Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～７Ａ、１１Ａ、１２Ａ、１５Ａ、１６Ａ、及び１９Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ４の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４０Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体８Ａ、９Ａ、１０Ａ、１１Ａ、１２Ａ、１３Ａ、１４Ａ、１７Ａ、及び２１Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４０Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～７Ａ、１５Ａ、１６Ａ、１８Ａ～２０Ａ、及び２２Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４１Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体５Ａ、６Ａ、９Ａ、１０Ａ、１２Ａ、１３Ａ、１４Ａ、及び１７Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ６の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４１Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～４Ａ、７Ａ、８Ａ、１１Ａ、１５Ａ、１６Ａ、及び１８Ｖ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ６の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４２Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体７Ａ、１０Ａ、１３Ａ、及び１４Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ８の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４２Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～６Ａ、８Ａ、９Ａ、１１Ａ、１２Ａ、及び１５Ａ～３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ８の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４３Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体７Ａ、１０Ａ、１２Ａ、１３Ａ、１４Ａ、及び１７Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ９の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４３Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～６Ａ、８Ａ、９Ａ、１１Ａ、１５Ａ、１６Ａ、及び１８Ｖ－３８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ９の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４４Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体２２Ａ、２３Ａ、２７Ａ、２８Ａ、及び３１Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４４Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～２１Ａ、２４Ｖ～２６Ａ、２９Ａ、及び３０Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２２の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４５Ａ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１２Ａ、２０Ａ、２３Ａ、２４Ｖ、２６Ａ、２７Ａ、及び２８Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４５Ｂ】下記の実施例１２におけるプロトコルに従って得られた、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））（陽性対照）及び１倍泳動用緩衝液（陰性対照）を含む対照と共にＰＡＣＡＰアラニン走査変異体１Ａ～１１Ａ、１３Ａ～１９Ａ、２１Ａ、２２Ａ、２５Ｖ、及び２９Ａ～３１Ａへの抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２３の結合についての表面プラスモン共鳴ベースの結合反応速度測定の結果を示す。

【図４６Ａ】抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要を示す。図４６Ａの列１には、ＶＩＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基１～２７からのＶＩＰ一次配列に沿って列挙されている。図４６Ａの列２には、ＰＡＣＡＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基１～２７からのＰＡＣＡＰ一次配列に沿って列挙されている。４６Ａの列３は、それらの一次ポリペプチド配列に沿って空間的に配置されたＶＩＰ及びＰＡＣＡＰの両方での１～２７の各残基に対応する番号を示す。４６Ａの列４～１２には、アラニン走査研究の間に試験された抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、及びＡｂ１９、ならびにＰＡＣＡＰ／抗体結合に寄与すると決定されたＰＡＣＡＰ残基（例えば５Ａ、６Ａなど）が列挙されている。

【図４６Ｂ】抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要を示す。図４６Ｂの列１には、ＶＩＰ残基２８が列挙されている。図４６Ｂの列２には、ＰＡＣＡＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基２８～３８からのＰＡＣＡＰ一次配列に沿って列挙されている。図４６Ｂの列３は、それらの一次ポリペプチド配列に沿って空間的に配置されたＶＩＰでの残基２８及びＰＡＣＡＰでの残基２８～３８のそれぞれに対応する番号を示す。図４６Ｂの列４～１２には、アラニン走査研究の間に試験された抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、及びＡｂ１９、ならびにＰＡＣＡＰ／抗体結合に寄与すると決定されたＰＡＣＡＰ残基（例えば５Ａ、６Ａなど）が列挙されている。

【図４７Ａ】抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要を示す。図４７Ａの列１には、ＶＩＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基１～２７からのＶＩＰ一次配列に沿って列挙されている。４７Ａの列２には、ＰＡＣＡＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基１～２７からのＰＡＣＡＰ一次配列に沿って列挙されている。図４７Ａの列３は、それらの一次ポリペプチド配列に沿って空間的に配置されたＶＩＰ及びＰＡＣＡＰの両方での１～２７の各残基に対応する番号を示す。図４７

Ａの列４～１２には、アラニン走査研究の間に試験された抗体Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３、ならびにＰＡＣＡＰ／抗体結合に寄与すると決定されたＰＡＣＡＰ残基（例えば５Ａ、６Ａなど）が列挙されている。

【図４７Ｂ】抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要を示す。図４７Ｂの列１には、ＶＩＰ残基２８が列挙されている。図４７Ｂの列２には、ＰＡＣＡＰ残基が、それらの空間的配置の順序で、アミノ酸残基２８～３８からのＰＡＣＡＰ一次配列に沿って列挙されている。図４７Ｂの列３は、それらの一次ポリペプチド配列に沿って空間的に配置されたＶＩＰでの残基２８及びＰＡＣＡＰでの残基２８～３８のそれぞれに対応する番号を示す。図４７Ｂの列４～１２には、アラニン走査研究の間に試験された抗体Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３、ならびにＰＡＣＡＰ／抗体結合に寄与すると決定されたＰＡＣＡＰ残基（例えば５Ａ、６Ａなど）が列挙されている。

【発明を実施するための形態】

【０１７１】

詳細な説明

定義

本発明は、特定の方法論、プロトコル、細胞系、動物種または属、及び使用試薬に限定されず、変化し得ることを理解されたい。本明細書において使用される専門用語は、特定の実施形態のみを記載することを目的としたものであって、本発明の範囲を限定することを意図したものではなく、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることとなることも理解されたい。本明細書において使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎｄ」、及び「ｔｈｅ」は、内容が別段に明確に述べていない限り、複数の指示物も包含する。したがって、例えば、「ａ　ｃｅｌｌ（細胞）」との言及は、複数のそのような細胞を包含し、「ｔｈｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ（タンパク質）」との言及は、１つまたは複数のタンパク質及び当業者に知られているその同等物の言及を包含する、などである。本明細書において使用される技術用語及び科学用語はすべて、別段に明確に指示されていない限り、本発明が属する分野の当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。

【０１７２】

下垂体アデニル酸シクラーゼ－活性化ポリペプチド（ＰＡＣＡＰ）：本明細書において使用される場合、別段に述べられない限り、ＰＡＣＡＰは、ＰＡＣＡＰの任意の哺乳類形態を包含し、殊に、次のＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　ＰＡＣＡＰ２７及びＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　ＰＡＣＡＰ３８アミノ酸配列を包含する：

ＰＡＣＡＰ３８：

ＨＳＤＧＩＦＴＤＳＹＳＲＹＲＫＱＭＡＶＫＫＹＬＡＡＶＬＧＫＲＹＫＱＲＶＫＮＫ（配列番号１２４１）［ここで、Ｃ末端リシンはアミド化されている；ただし、この配列の任意の変異体、スプライシング変異型、アイソフォーム、オルソログ、同族体、及び変異型も］

ＰＡＣＡＰ２７：

ＨＳＤＧＩＦＴＤＳＹＳＲＹＲＫＱＭＡＶＫＫＹＬＡＡＶＬ（配列番号１２４２）［ここで、Ｃ末端リシンはアミド化されている；ただし、この配列の任意の変異体、スプライシング変異型、アイソフォーム、オルソログ、同族体、及び変異型も］。

【０１７３】

本明細書における「羞明」は、光の視覚的知覚に対する異常な不耐性の症状を指し、これは、時には加えて、光の異常か、または非合理的な恐怖によって、または眼の実際上の物理的光過敏性の存在によって定義される。本発明では、羞明には、殊に、片頭痛、群発性頭痛、及び片頭痛または群発性頭痛を開始させることができる光嫌悪挙動の他の神経性の原因と関連する光嫌悪が含まれる。患者／対象は、眼または神経系に関連するいくつかの異なる医学的状態の結果として、羞明を発症し得る。羞明は、（ｉ）眼への過剰な光の侵入、（ｉｉ）角膜擦傷及び網膜損傷などの損傷を目が受けている場合、または瞳孔（複

数可）が正常に収縮し得ない（動眼神経の損傷が見られる）場合に、過剰な光が眼に侵入し得ること、（ｉｉｉ）網膜内の光受容体の過剰刺激、（ｉｖ）視神経への過剰な電気インパルス、及び（ｖ）中枢神経系における過剰な応答などの視覚系における任意のステップで始まる、光に対する応答の増大に起因し得る。

【０１７４】

本明細書における「羞明の有効な処置または予防」は、有効量の本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片の投与後の、それを必要とする対象、例えば、活性な片頭痛発作もしくは群発性頭痛を有する対象、または片頭痛もしくは群発性頭痛もしくは本明細書において特定される他の羞明関連障害の１つに罹患しやすい対象における、光嫌悪行動もしくは羞明の阻害、または光嫌悪行動もしくは羞明の発症の阻害を指す。処置は、単独治療として、または別の活性薬剤、例えば、例としてトピラマートまたはジヒドロエルゴタミンと一緒に行ってよい。

【０１７５】

「片頭痛」という用語は、４つの段階：前駆症状、前兆、頭痛、及び後発症状の間で進行し得る複雑で、活動に支障をもたらす神経障害を指す。片頭痛は、国際頭痛学会によって、４～７２時間にわたって継続し、かつ片側性局在化、拍動性の質、中度から重度の疼痛強度；及び歩行などの運動による悪化のうちの少なくとも２つによって特徴づけられる頭痛として定義されている。加えて、頭痛は、悪心及び／または嘔吐、羞明、または音声恐怖のうちの少なくとも１つを随伴しなければならない。片頭痛はまた、典型的には、兆候または前駆症状相の間のデッドラインに先行し、多くの場合に、視覚的変化、例えば、視野を横切って動く閃輝暗点をもたらす前兆を随伴することがある。前駆症状は、他の症状、例えば、倦怠、胃腸問題、及び気分変化を随伴することもある。片頭痛患者は、多くの場合に、長時間にわたって無能力化される。後発症状は最終相であり、発作の後に起こり、その時間の間、片頭痛患者は疲労、または中等度の酩酊を感じることがある。

【０１７６】

「頭痛」という用語は、頭部の任意の領域における疼痛を指す。頭部は、頭部の片側または両側に起こり得るか、特定の位置に単離され得るか、一点から頭部全体に放射状に広がり得るか、または万力を使用されているような質を有し得る。頭痛は、鋭い疼痛、拍動感覚、または鈍い疼痛であり得る。頭痛は、徐々に、または急激に現れることがあり、それらは、１時間未満、または数日にわたって継続し得る。

【０１７７】

「疾患または状態に関連する疼痛」という用語は、全体で、または一部において急性及び／または慢性疼痛によって定義される任意の疾患または状態を指す。疼痛は一般に、実際の、または潜在的な組織損傷と関連するか、またはそのような損傷に関連して説明される不快な感覚及び情動経験として定義される。疼痛は、神経原性、神経障害性、炎症性、または侵害受容性と分類され得る。

【０１７８】

本明細書における「オピオイド鎮痛薬」という用語は、モルヒネ様作用を有する天然または合成のすべての薬物を指す。合成及び半合成オピオイド鎮痛薬は、化合物の５種の化学的クラスの誘導体、すなわちフェナントレン；フェニルヘプチルアミン；フェニルピペリジン；モルフィナン；及びベンゾモルファンであり、これらはすべて、この用語の範囲内である。例示的なオピオイド鎮痛薬には、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニール、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロポキシフェン、及びペンタゾシン、またはそれらの薬学的に許容される塩が包含される。

【０１７９】

「ＮＳＡＩＤ」という用語は、非ステロイド性抗炎症化合物を指す。ＮＳＡＩＤは、シクロオキシゲナーゼを阻害するそれらの能力によって分類される。シクロオキシゲナーゼ１及びシクロオキシゲナーゼ２は、シクロオキシゲナーゼの主なアイソフォームの２つで

あり、最も標準的なＮＳＡＩＤは、これら２種のアイソフォームの混合阻害薬である。最も標準的なＮＳＡＩＤは、次の５つの構造的カテゴリーの１つに該当する：（１）プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、及びケトプロフェン；（２）酢酸誘導体、例えば、トルメチン及びスリンダク；（３）フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸及びメクロフェナム酸；（４）ビフェニルカルボン酸誘導体、例えば、ジフルニサル及びフルフェニサル；ならびに（５）オキシカム、例えば、ピロキシム、スドキシカム、及びイソキシカム。シクロオキシゲナーゼ２を選択的に阻害する別のクラスのＮＳＡＩＤが記載されている。ＣＯＸ－２阻害薬は、例えば、米国特許第５，６１６，６０１号；同第５，６０４，２６０号；同第５，５９３，９９４号；同第５，５５０，１４２号；同第５，５３６，７５２号；同第５，５２１，２１３号；同第５，４７５，９９５号；同第５，６３９，７８０号；同第５，６０４，２５３号；同第５，５５２，４２２号；同第５，５１０，３６８号；同第５，４３６，２６５号；同第５，４０９，９４４号；及び同第５，１３０，３１１号において記載されており、それらのすべてが参照によって本明細書に組み込まれる。ある特定の例示的なＣＯＸ－２阻害薬には、セレコキシブ（ＳＣ－５８６３５）、ＤＵＰ－６９７、フロスリド（ＣＧＰ－２８２３８）、メロキシカム、６－メトキシ－２ナフチル酢酸（６－ＭＮＡ）、ロフェコキシブ、ＭＫ－９６６、ナブメトン（６－ＭＮＡのプロドラッグ）、ニメスリド、ＮＳ－３９８、ＳＣ－５７６６、ＳＣ－５８２１５、Ｔ－６１４；またはそれらの組合せが包含される。

【０１８０】

本明細書において使用される場合、「処置」は、有利か、または所望の臨床結果を得るための手法である。本発明の目的では、有利か、または所望の臨床結果には、限定されないが、片頭痛または頭痛などのＰＡＣＡＰ関連状態のいずれかの態様の改善の１つまたは複数が含まれる。例えば、頭痛または片頭痛の処置に関連して、これには、重症度の軽減、疼痛強度及び他の関連症状の緩和、再発頻度の減少、頭痛に罹患しているヒトの生活の質の向上、ならびに頭痛を処置するために必要な他の薬物の用量の減少が包含される。片頭痛では、他の関連症状には、限定されないが、悪心、嘔吐、ならびに光、音、及び／または運動に対する敏感性が包含される。群発性頭痛では、他の関連症状には、限定されないが、眼の下または周囲の腫脹、過剰な涙、赤目、鼻漏または鼻詰まり、及び赤ら顔（ｒｅｄ　ｆｌｕｓｈｅｄ　ｆａｃｅ）が包含される。

【０１８１】

「発生率の低下」または「防止」または「予防」は、特定の疾患、状態、症状、または障害の重症度の低下のいずれかを意味する（疾患、状態、及び障害という用語は、本出願を通じて互換的に使用される）。重症度の低下には、例えば、薬物または治療の必要性、それらの量、及び／またはそれらに対する曝露を減少させることによる、その状態のために一般に使用される薬物及び／または治療の減少が包含される。重症度の低下には、特定の状態、症状、または障害の期間及び／または頻度の減少も包含される（例えば、個体において、次の一時性発作を遅延させるか、またはそれまでの時間を延長することを包含する）。

【０１８２】

頭痛、または頭痛もしくは片頭痛もしくは他のＰＡＣＡＰ関連状態の１つもしくは複数の症状の「寛解」は、抗ＰＡＣＡＰアンタゴニスト抗体の無投与と比較して、状態、例えば、頭痛または片頭痛の１つまたは複数の症状の軽減または改善を意味する。「寛解」には、症状の期間の短縮または減少も包含される。

【０１８３】

本明細書において使用される場合、「頭痛の制御」または「片頭痛の制御」または別のＰＡＣＡＰ関連状態の「制御」は、個体における状態、例えば、頭痛または片頭痛の１つまたは複数の症状の重症度もしくは期間、または頭痛または片頭痛発作の頻度の維持または減少を指す（処置前のレベルと比較して）。例えば、頭痛の期間もしくは重症度、または発作の頻度は、処置前のレベルと比較して個体において、少なくともおよそ１０％、２

０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％だけ減少する。頭痛の期間もしくは重症度、または発作の頻度の減少は、任意の長さの期間にわたって、例えば、２週間、４週間（１カ月）、８週間（２カ月）、１６週間（３カ月）、４カ月、５カ月、６カ月、９カ月、１２カ月など継続し得る。

【０１８４】

本明細書において使用される場合、片頭痛または頭痛などのＰＡＣＡＰ関連状態の発生の「遅延」は、状態または疾患の進行の持越し、妨害、低速化、遅延、安定化、及び／または延期を意味する。この遅延は、処置を受ける状態もしくは疾患及び／または個体の履歴に応じて、様々な長さの時間であり得る。当業者には明らかであるとおり、十分な、または有意な遅延は事実上、個体が頭痛（例えば、片頭痛）を発生させない予防を包含し得る。症状の発生を「遅延」させる方法は、方法の無使用と比較した場合に、所与の時間枠において、症状の発生確率を低下させ、かつ／または所与の時間枠において症状の程度を減少させる方法である。そのような比較は典型的には、統計学的に有意な数の対象を使用する臨床研究に基づく。

【０１８５】

片頭痛または頭痛などのＰＡＣＡＰ関連状態の「発生」または「進行」は、障害の最初の症状発現及び／または続行する進行を意味する。頭痛または片頭痛の発生は、当技術分野で周知のとおりの標準的な臨床技術を使用して検出可能であり、評価され得る。しかしながら、発生は、検出不可能であり得る進行も指す。本発明の目的では、発生または進行は、症状の生物学的経過を指す。「発生」には、出現、再発、及び発症が包含される。本明細書において使用される場合、頭痛または片頭痛などの状態の「発症」または「出現」には、最初の発症及び／または再発が包含される。

【０１８６】

本明細書において使用される場合、薬物、化合物、または医薬組成物の「有効投薬量」または「有効量」は、有利な、または所望の結果をもたらすのに十分な量である。予防用途では、有利な、または所望の結果には、疾患（疾患、疾患の発生の間に存在するその合併症及び中間病的表現型の生化学、組織学的、及び／または行動的症状を含む）のリスクの除去または減少、重症度の軽減、またはその発症の遅延などの結果が含まれる。治療用途では、有利な、または所望の結果には、頭痛発作の疼痛強度、期間、または頻度の減少、及び頭痛（疾患の発生の間に存在するその合併症及び中間病的表現型を包含する）から生じる１つまたは複数の症状（生化学的、組織学的、及び／または行動的）の減少、疾患に罹患しているヒトの生活の質の向上、疾患を処置するために必要な他の薬物の用量の減少、別の薬物の作用の増強、及び／または患者の疾患の進行の遅延などの臨床結果が含まれる。有効投薬量を、１回または複数回の投与で投与することができる。本発明の目的では、薬物、化合物、または医薬組成物の有効投薬量は、予防または治療処置を直接的または間接的に達成するために十分な量である。臨床状況において理解されるとおり、薬物、化合物、または医薬組成物の有効投薬量は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と組み合わせて達成されても、または達成されなくてもよい。したがって、１種または複数種の他の薬剤と併せて、所望の結果が達成され得るか、または達成されるならば、「有効投薬量」を、１種または複数種の治療薬を投与する状況で考慮してよく、かつ１種の薬剤を有効量で与えることを考慮してよい。

【０１８７】

「適切な宿主細胞」または「宿主細胞」には一般に、容易に利用可能な技術及び材料を使用して、本抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が組換えで産生され得る任意の細胞が含まれる。例えば、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、従来の技術による遺伝子操作された宿主細胞において産生され得る。適切な宿主細胞は、外因性ＤＮＡで形質転換または遺伝子導入され、培養物中で増殖し得る細胞種であり、それらには、細菌、真菌細胞（例えば、酵母）、及び培養高級真核細胞（多細胞生物の培養細胞を包含）、殊に培養哺乳類細胞、例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳類細胞が含まれる。例示的な一実施形態では、これらの抗体は、ＣＨＯ細胞において発現され得る。クローニ

ングされたＤＮＡ分子を操作し、外因性ＤＮＡを様々な宿主細胞に導入する技術は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．によってＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）、及びＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９３）において開示されている。

【０１８８】

一部の例示的な実施形態では、抗体は、培養物中で増殖させることができる交配コンピテント酵母、例えば、任意の一倍体、二倍体または四倍体酵母において発現され得る。発酵発現法において有用な酵母は、一倍体、二倍体、または他の多倍数体形態で存在してよい。所与の倍数性の細胞は、適切な条件下で、不定数の世代にわたって、その形態で増殖し得る。二倍体細胞が芽胞形成すると、一倍体細胞を形成することができる。連続交配は、二倍体株のさらなる交配または融合によって、四倍体株をもたらすことができる。本発明は、一倍体酵母、さらには、例えば、交配またはスフェロプラスト融合によって精製される二倍体または他の倍数酵母細胞の使用を企図する。例として、そのような酵母には、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｔａｃｅａｅファミリーのメンバーが包含され得、それらには、Ａｒｘｉｏｚｙｍａ；Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ；Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ；Ｄｅｋｋｅｒａ；Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ；Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ；Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ；Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｋｏｄａｍａｅａ；Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ；Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ；Ｐｉｃｈｉａ；Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ；Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ；Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ；Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ；Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ；及びＺｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ属が含まれ得る。本発明において潜在的に有用な酵母の他の種類には、Ｙａｒｒｏｗｉａ；Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ；Ｃａｎｄｉｄａ；Ｈａｎｓｅｎｕｌａ；Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ；Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ；Ｂｕｌｌｅｒａ；Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ、及びＦｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａが含まれる。

【０１８９】

本発明の好ましい例示的な一実施形態では、抗体発現に使用される交配コンピテント酵母は、Ｐｉｃｈｉａ属のメンバーを含み得る。本発明のさらに好ましい例示的な一実施形態では、Ｐｉｃｈｉａ属の交配コンピテント酵母は、次の種のいずれかである：Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ、Ｐｉｃｈｉａ ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ、及びＨａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ（Ｐｉｃｈｉａ ａｎｇｕｓｔａ）。本発明の殊に好ましい一実施形態では、Ｐｉｃｈｉａ属の交配コンピテント酵母は、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ種である。

【０１９０】

本明細書における「選択マーカー」は、例えば形質転換イベントなどによって、その遺伝子を受けた細胞に成長表現型（物理的成長特徴）を与える遺伝子または遺伝子断片を指す。選択マーカーは、選択的成長培地中で、その選択マーカー遺伝子を与えられていない細胞はその中で成長することができない条件下で、細胞が生き残り、かつ成長することを可能にする。選択マーカー遺伝子は一般に、いくつかの種類に分類され、それらには、細胞に、抗生物質または他の薬物、２つの温度感受性（「ｔｓ」）変異体が交配されるか、またはｔｓ変異体が形質転換される場合には温度に対する抵抗性を与える遺伝子などの正の選択マーカー遺伝子；細胞に、生合成遺伝子を有さないすべての細胞が必要とする特異的な栄養素を含まない培地中で成長する可能性を与える生合成遺伝子、または細胞に、野生型遺伝子を有さない細胞によって成長の不可能性を与える変異生合成遺伝子などの負の選択マーカー遺伝子などが含まれる。適切なマーカーには、限定されないが：ＺＥＯ；Ｇ４１８；ＬＹＳ３；ＭＥＴ１；ＭＥＴ３ａ；ＡＤＥ１；ＡＤＥ３；ＵＲＡ３；などが包含される。

【０１９１】
本明細書における「発現ベクター」は、ターゲット宿主細胞、例えば、細菌、昆虫、酵母、植物、両生類、爬虫類、鳥類、または哺乳類細胞、及び最も典型的には、酵母または哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞内で、外来タンパク質の発現のための操作を促進する要素を含有するＤＮＡベクターを指す。便利には、形質転換のためのＤＮＡの配列及び産生の操作を初めに、細菌宿主、例えばＥ．ｃｏｌｉで行い、通常は、ベクターは、細菌複製起点及び適切な細菌選択マーカーを含む、そのような操作を促進する配列を包含することとなる。選択マーカーは、選択的培養培地中で成長する形質転換宿主細胞の生き残りまたは成長に必要なタンパク質をコードする。選択的遺伝子を含有するベクターで形質転換されなかった宿主細胞は、培養培地中で生き残らないこととなる。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素に対する抵抗性を与えるか、（ｂ）栄養素要求性欠陥を補完するか、または（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母を形質転換するための例示的なベクター及び方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆ Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｙｅａｓｔ ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｃｏｕｒｓｅ ｍａｎｕａｌ，Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（２０００）において記載されている。本発明の方法において使用するための発現ベクターは、形質転換された宿主株を同定するための選択可能な栄養素要求性または薬物マーカーを含む酵母または哺乳類特定の配列を含んでよい。薬物マーカーはさらに、酵母宿主細胞におけるベクターのコピー数を増幅するために使用され得る。

【０１９２】
目的のポリペプチドコード配列は、所望の宿主細胞、例えば、酵母または哺乳類細胞においてポリペプチドの発現をもたらす転写及び翻訳調節配列に作動可能に連結される。これらのベクター構成要素は、限定されないが、エンハンサー要素、プロモーター、及び転写停止配列のうちの１つまたは複数をふくみ得る。ポリペプチドを分泌するための配列、例えばシグナル配列なども含めてよい。複製起点、例えば、酵母複製起点は、任意選択である。それというのも、発現ベクターは多くの場合に、宿主細胞ゲノムに統合されるためである。本発明の一実施形態では、目的のポリペプチドを、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適な分泌をもたらす配列に、作動可能に連結させるか、または融合させる。

【０１９３】
核酸は、別の核酸配列と機能的に関係がある場合に、「作動可能に連結される」。例えば、シグナル配列のためのＤＮＡは、それがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合に、ポリペプチドのためのＤＮＡに作動可能に連結され；プロモーターまたはエンハンサーは、それが配列の転写に影響を及ぼす場合に、コード配列に作動可能に連結される。一般に、「作動可能に連結される」は、連結されるＤＮＡ配列が隣接しており、分泌リーダー（ｓｅｃｒｅｔｏｒｙ ｌｅａｄｅｒ）の場合には、隣接していて、かつリーディングフレーム内にあることを意味する。しかしながら、エンハンサーは、隣接している必要はない。連結は、便利な制限部位でのライゲーション、または別法では、当業者に熟知されているＰＣＲ／組換え法によって達成される（ＧＡＴＥＷＡＹ（登録商標）Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）。そのような部位が存在しなければ、従来の実施に従って、合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが使用される。

【０１９４】
プロモーターは、それらが作動可能に連結されている特定の核酸配列の転写及び翻訳を制御する、構造遺伝子（一般に、約１００～１０００ｂｐ以内）の開始コドンに対して上流（５’）に位置する非翻訳配列である。そのようなプロモーターは、いくつかのクラスに分類される：誘導、構成、及び抑制性プロモーター（リプレッサーの非存在に応じて転写レベルを上昇させる）。誘導プロモーターは、培養条件の多少の変化、例えば、栄養素の存在もしくは非存在または温度の変化に応じて、それらの制御下で、ＤＮＡからの転写

レベルの上昇を開始させ得る。

【０１９５】

プロモーター断片は、宿主細胞、例えば、酵母細胞、ゲノムにおいて、相同的な組換え、及び同じ部位への発現ベクターの統合のための部位としても役立ち得；別法では、選択マーカーが、相同的な組換えのための部位として使用され得る。Ｐｉｃｈｉａ形質転換は、Ｃｒｅｇｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，５：３３７６－３３８５（１９８５）において記載されている。異なる真核及び原核細胞において使用するために適したプロモーターは、周知であり、市販されている。

【０１９６】

直接的だけでなく、異種のポリペプチド、例えば、特異的な切断部位を成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ末端に有するシグナル配列または他のポリペプチドとの融合ポリペプチドとしても、目的のポリペプチドを組換えで生成してもよい。一般に、シグナル配列は、ベクターの構成要素であってよいか、またはベクターに挿入されているポリペプチドコード配列の一部であってよい。選択される異種のシグナル配列は好ましくは、宿主細胞、例えば、哺乳類細胞、昆虫細胞、または酵母細胞内で利用可能な標準的な経路の一つによって認識及びプロセシングされるものである。加えて、これらのシグナルペプチド配列は、発現系において分泌の増強をもたらすように操作されていてよい。目的の分泌シグナルには、哺乳類及び酵母シグナル配列も含まれ、それらは分泌されるタンパク質に対して異種であってよいか、または分泌されるタンパク質での天然配列であってよい。シグナル配列には、プレペプチド配列が含まれ、一部の場合には、プロペプチド配列が含まれ得る。多くのそのようなシグナル配列が、当技術分野で公知であり、それらには、免疫グロブリン鎖上に存在するシグナル配列、例えば、Ｋ２８プロプロトキシン（ｐｒｅｐｒｏｔｏｘｉｎ）配列、ＰＨＡ－Ｅ、ＦＡＣＥ、ヒトＭＣＰ－１、ヒト血清アルブミンシグナル配列、ヒトＩｇ重鎖、ヒトＩｇ軽鎖などが含まれる。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ ｅｔ．ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．，１１（２）：７５ （１９９８）；及びＫｏｂａｙａｓｈｉ ｅｔ．ａｌ．，Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ，２（４）：２５７ （１９９８））を参照されたい。

【０１９７】

転写は、ベクターへの転写活性化因子配列の挿入によって増大され得る。これらの活性化因子は、その転写を増大させるようにプロモーターで作用する通常は約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用性要素である。転写エンハンサーは比較的に、配向及び位置非依存性であり、転写ユニットに対して５’及び３’で、イントロン内に、さらに、コード配列自体の内に見いだされている。エンハンサーは、コード配列に対して５’または３’の位置で発現ベクターにスプライシングされてよいが、好ましくはプロモーターから５’の部位に位置する。

【０１９８】

真核宿主細胞において使用される発現ベクターは、転写の停止のために、及びｍＲＮＡの安定化のために必要な配列も含有してよい。そのような配列は一般に、翻訳停止コドンに対して３’から、真核またはウイルスＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域内で利用可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳ポーション内でポリアデニル化断片として転写されるヌクレオチドセグメントを含有する。

【０１９９】

上で列挙された構成要素の１つまたは複数を含有する適切なベクターの構築は、標準的なライゲーション技術またはＰＣＲ／組換え法を使用する。必要なプラスミドを生成するために望ましい形態で、または組換え法によって、単離プラスミドまたはＤＮＡ断片が切断され、適合され、再ライゲートされる。構築されたプラスミドにおいて正確な配列を確認する分析のために、ライゲーション混合物は、宿主細胞を形質転換するために使用され、成功した形質転換体が、適切な場合には抗生物質抵抗性（例えば、アンピシリンまたはゼオシン）によって選択される。形質転換体からのプラスミドは、制限エンドヌクレアーゼ消化によって調製、分析され、かつ／または配列決定される。

【０２００】
断片の制限及びライゲーションの代わりとして、特異的な付着（「ａｔｔ」）部位及び組換え酵素に基づく組換え法を、ＤＮＡ配列をベクターに挿入するために使用してよい。そのような方法は、例えば、Ｌａｎｄｙによって、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，５８：９１３－９４９　（１９８９）において記載されており；当業者に知られている。そのような方法は、ラムダ及びＥ．ｃｏｌｉによってコードされる組換えタンパク質の混合物によって媒介される分子間ＤＮＡ組換えを利用する。組換えは、相互作用性ＤＮＡ分子上のａｔｔ部位の間で生じる。ａｔｔ部位の説明については、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ　ａｎｄ　Ｌａｎｄｙ，Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　ｉｎ　Ｐｈａｇｅ　Ｌａｍｂｄａ，ｉｎ　Ｌａｍｂｄａ　ＩＩ，ｐ．２１１－２５０，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ　（１９８３）を参照されたい。組換えの後に、ａｔｔ部位が各親ベクターによって提供される配列から構成されるハイブリッド配列であるように、組換え部位に隣接するＤＮＡセグメントが交換される。組み換えは、任意のトポロジーのＤＮＡ間で起こり得る。

【０２０１】
目的の配列を適切なベクターにライゲーションし；特異的なプライマーの使用によってａｔｔ　Ｂ部位を含有するＰＣＲ産物を生成し；ａｔｔ部位を含有する適切なベクターにクローニングされるｃＤＮＡライブラリを生成することなどによって、ａｔｔ部位が、目的の配列に導入されてよい。

【０２０２】
フォールディングは、本明細書において使用される場合、ポリペプチド及びタンパク質の三次元構造を指し、そこでは、アミノ酸残基間の相互作用が、構造を安定化するように作用する。構造の決定において非共有結合性相互作用が重要であるが、通常、目的のタンパク質は、２個のシステイン残基によって形成される分子内及び／または分子間共有結合性ジスルフィド結合を有することとなる。天然に存在するタンパク質及びポリペプチドまたはそれらの誘導体及び変異体では、適正なフォールディングは典型的には、最適な生物学的活性をもたらす配置であり、活性についてのアッセイ、例えば、リガンド結合、酵素活性などによって便利にモニターされ得る。

【０２０３】
例えば、所望の生成物が合成由来のものである一部の例では、生物学的活性に基づくアッセイは、あまり意味がないこととなる。そのような分子の適正なフォールディングは、物理的特性、エネルギー上の考慮、モデリング研究などに基づき決定され得る。

【０２０４】
発現宿主は、フォールディング及びジスルフィド結合形成を増強する１つまたは複数の酵素、すなわち、フォルダーゼ、シャペロニンなどをコードする配列の導入によって、さらに修飾されてよい。そのような配列は、当技術分野で公知のとおりベクター、マーカーなどを使用して、酵母宿主細胞において構成的に、または誘導性に発現されてよい。好ましくは、所望の発現パターンのために十分な転写調節要素を包含する配列は、標的方法によって、酵母ゲノムに安定的に統合される。

【０２０５】
例えば、真核タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ（ｅｕｋａｒｙｏｔｉｃ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ　ｉｓｏｍｅｒａｓｅ、「ＰＤＩ」）は、タンパク質システイン酸化及びジスルフィド結合異性化の効率的な触媒であるだけでなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの同時発現は、多数のジスルフィド結合を有する活性なタンパク質の生成を促進し得る。免疫グロブリン重鎖結合タンパク質（「ＢＩＰ」）；シクロフィリンなどの発現も重要である。本発明の一実施形態では、一倍体親株のそれぞれは、別個のフォールディング酵素を発現し、例えば、一方の株は、ＢＩＰを発現し得、かつ他方の株は、ＰＤＩまたはそれらの組合せを発現し得る。

【０２０６】
培養哺乳類細胞も、開示の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片を生成するた

めの好ましい例示的な宿主である。上述のとおり、ＣＨＯ細胞は、抗体の発現に殊に適している。哺乳類細胞においてモノクローナル抗体を製造するために、多くの手順が当技術分野で公知である（Ｇａｌｆｒｅ，Ｇ．ａｎｄ　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｃ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍ．，７３：３－４６，１９８１；Ｂａｓａｌｐ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｕｒｋ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．，２４：１８９－１９６，２０００；Ｗｕｒｍ，Ｆ．Ｍ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２２：１３９３－１３９８，２００４；及びＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，ｍＡｂｓ，２（５）：４６６－４７７，２０１０を参照されたい）。下記でさらに詳細に述べるとおり、哺乳類モノクローナル抗体製造スキームにおいて使用される一般的な宿主細胞系には、限定されないが、ヒト胚網膜芽細胞細胞系ＰＥＲ．Ｃ６（登録商標）（Ｃｒｕｃｅｌｌ　Ｎ．Ｖ．、Ｌｅｉｄｅｎ、オランダ）、ＮＳ０マウス骨髄腫細胞（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｕｎｃｉｌ、Ｌｏｎｄｏｎ、英国）、ＣＶ１サル腎臓細胞系、２９３ヒト胎児由来腎臓細胞系、ＢＨＫベビーハムスター腎臓細胞系、ＶＥＲＯアフリカミドリザル腎臓細胞系、ヒト子宮頸癌細胞系ＨＥＬＡ、ＭＤＣＫイヌ腎臓細胞、ＢＲＬバッファローラット肝臓細胞、Ｗ１３８ヒト肺細胞、ＨｅｐＧ２ヒト肝臓細胞、ＭＭＴマウス乳房腫瘍細胞、ＴＲＩ細胞、ＭＲＣ５細胞、Ｆｓ４細胞、骨髄腫もしくはリンパ腫細胞、またはチャイニーズハムスター（Ｃｒｉｃｅｔｕｌｕｓ　ｇｒｉｓｅｕｓ）卵巣（ＣＨＯ）細胞などが包含される。組換えモノクローナル抗体の生成のために有用であり、最適化されている当技術分野で公知のＣＨＯ細胞の多くの異なるサブクローンまたはサブ細胞系、例えば、ＤＰ１２（ＣＨＯ　Ｋ１　ｄｈｆｒ－）細胞系、ＮＳ０細胞は、アザグアニンに対して抵抗性であるＮＳ－１細胞の非ＩＧ分泌性、非軽鎖合成性サブクローンである。ＣＨＯ－ＤＸＢ１１（ＣＨＯ－ＤＵＫＸ）、ＣＨＯ－ｐｒｏ３、ＣＨＯ－ＤＧ４４、ＣＨＯ１－１５、ＣＨＯ　ＤＰ－１２、Ｌｅｃ２、Ｍ１ＷＴ３、Ｌｅｃ８、ｐｇｓＡ－７４５などを包含する他のチャイニーズハムスター及びＣＨＯ細胞は市販されており（ＡＴＣＣなどから）、これらはすべて、様々なパラメーターについて細胞系を最適化するために遺伝子改変されている。モノクローナル抗体は一般に、モノクローナル抗体鎖が哺乳類細胞系において発現され、バイオリアクター内で組織培養培地中に分泌されるバッチ供給法を使用して製造される。培地（または供給物）は、組換えタンパク質発現を最大化するために、バイオリアクターに連続的に供給される。次いで、組換えモノクローナル抗体は、収集した培地から精製される。一部の状況では、ジスルフィド結合の還元などによって抗体を再アセンブルするために、追加のステップが必要とされる。そのような生成法は、単一バッチにおいて１０，０００Ｌ以上という規模にすることができる。そのような細胞系及び方法の使用によって、２０ｐｇ／細胞／日ほどを得ることは、今は日常的であり、１０ｇ／Ｌ以上の高いタイターが得られ、１０ｋＬ～２５ｋＬのバイオリアクターから１５～１００ｋｇの量となる（Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。抗体をコードするポリヌクレオチドを発現ベクターにクローニングすること、細胞にこれらの発現ベクターを遺伝子導入すること、遺伝子導入された細胞を選択すること、ならびに組換えモノクローナル抗体をこれらの細胞から発現及び精製することを含む、この生成法の様々な詳細は下記に提供する。

【０２０７】

哺乳類細胞における抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片の組換え生成のために、抗体またはそれらの断片をコードする核酸が一般に、さらなるクローニング（ＤＮＡの増幅）または発現のために複製可能なベクターに挿入される。抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を使用して、容易に単離または合成される（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードするＤＮＡに特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）。ベクター構成要素は一般に、限定されないが、シグナル配列、複製起点、１つまたは複数のマーカー遺伝子、エンハンサー要素、プロモーター、及び転写停止配列の１つまたは複数を含む。プロモーター、ターミネーター、選択マーカー、ベクター、及び他の要素の選択は、当技術分野における通常の技能レベルの範囲内の日常的な設計事項である。多くのそのような要素は、当技術分野で公知であり、商業的供給者から入手可能である。

【０２０８】
直接的だけでなく、好ましくは特異的な切断部位を成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ末端に有するシグナル配列または他のポリペプチドである異種のポリペプチドとの融合ポリペプチドとしても、本発明の抗体は組換え生成され得る。選択される同種または異種のシグナル配列は好ましくは、宿主細胞によって認識及びプロセシングされる（すなわち、シグナルペプチダーゼによって切断される）ものである。哺乳類細胞発現では、哺乳類シグナル配列、さらには、ウイルス分泌リーダー、例えば、単純ヘルペスｇＤシグナルが利用可能である。
【０２０９】
そのような発現ベクター及びクローニングベクターは一般に、ベクターが１種または複数種の選択された宿主細胞において自己複製することを可能にする核酸配列を含有することとなる。典型的には、クローニングベクターでは、この配列は、ベクターが宿主染色体ＤＮＡとは独立に自己複製することを可能にし、かつ複製起点または自発的複製配列を包含するものである。そのような配列は、様々な細菌、酵母、及びウイルスについて周知であり、例えば、プラスミドｐＢＲ３２２からの複製起点は、多くのグラム陰性菌に適しており、２ｍｕプラスミド起点は、酵母に適しており、様々なウイルス起点（サルＶｉｒｕｓ４０（「ＳＶ４０」）、ポリオーマ、アデノウイルス、水疱性口内炎ウイルス（「ＶＳＶ」）、またはウシ乳頭腫ウイルス（「ＢＰＶ」）は、哺乳類細胞においてクローニングベクターのために有用である。一般に、複製起点構成要素は、哺乳類発現ベクターには必要ない（早期プロモーターを含有するということだけのために、ＳＶ４０起点が典型的には使用され得る）。
【０２１０】
これらのベクターは典型的には、選択マーカーとも名づけられる選択遺伝子も含有することとなる。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素、例えば、アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキサート、またはテトラサイクリンに対する抵抗性を与えるか、（ｂ）栄養素要求性欠陥を補完するか、または（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質、例えば、ＢａｃｉｌｌｉのためにＤ－アラニンラセマーゼをコードする遺伝子をコードする。
【０２１１】
選択スキームの一例は、宿主細胞の成長を停止する薬物を利用する。外来ＤＮＡがその中に挿入されている培養哺乳類細胞を選び出すために、薬物選択が一般に使用される。そのような細胞は一般に、「トランスフェクタント」と称される。選択薬剤の存在下で培養されていて、目的の遺伝子をそれらの後代に渡すことができる細胞は、「安定トランスフェクタント」と称される。そのような優性選択の例は、薬物のネオマイシン、ミコフェノール酸、及びハイグロマイシンを使用する。例示的な選択マーカーは、抗生物質ネオマイシンに対する抵抗性をコードする遺伝子である。選択は、ネオマイシン種の薬物、例えばＧ－４１８などの存在下で実施される。異種の遺伝子で成功裏に形質転換された細胞は、薬物抵抗性を付与するタンパク質を産生し、したがって、選択レジメンを生き延びる。
【０２１２】
選択システムは、目的の遺伝子の発現レベルを上昇させるためにも使用され得、プロセスは「増幅」と称される。トランスフェクタントの増幅は典型的には、細胞を低レベルの選択薬剤の存在下で培養し、次いで、導入された遺伝子の生成物を高レベルで産生する細胞を選び出すために選択薬剤の量を増大させることによって起こる。哺乳類細胞のための例示的な適切な選択マーカーは、ジヒドロフォレートレダクターゼ（「ＤＨＦＲ」）、チミジンキナーゼ、メタロチオネイン－Ｉ及び－ＩＩ、好ましくは霊長類メタロチオネイン遺伝子、アデノシンデアミナーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼなどの抗体核酸を取り込む能力のある細胞の同定を可能にするものである。
【０２１３】
例えば、哺乳類細胞のための増幅可能な選択マーカーは、ジヒドロフォレートレダクターゼであり、それはメトトレキサートに対する抵抗性を与える。他の薬物抵抗性遺伝子（

例えば、ハイグロマイシン抵抗性、多剤薬物抵抗性、ピューロマイシンアセチルトランスフェラーゼ）も使用され得る。ＤＨＦＲ選択遺伝子で形質転換された細胞は初めに、メトトレキサート（「ＭＴＸ」）、ＤＨＦＲの競合アンタゴニストを含有する培養培地中ですべての形質転換体を培養することによって同定される。野生型ＤＨＦＲが使用される場合の適切な宿主細胞は、ＤＨＦＲ活性が欠失したチャイニーズハムスター卵巣（「ＣＨＯ」）細胞系である。

【０２１４】

別法では、抗体、野生型ＤＨＦＲタンパク質、及び別の選択マーカー、例えば、アミノグリコシド３’－ホスホトランスフェラーゼ（「ＡＰＨ」）をコードするＤＮＡ配列で形質転換または同時形質転換された宿主細胞（殊に、内因性ＤＨＦＲを含有する野生型宿主）は、選択マーカーのための選択薬剤、例えば、アミノグリコシド系抗生物質、例えば、カナマイシン、ネオマイシン、またはＧ－４１８を含有する培地中での細胞増殖によって選択され得る。米国特許第４，９６５，１９９号を参照されたい。

【０２１５】

これらのベクターは、抗体をコードするＤＮＡの転写を促進するエンハンサー配列を含んでよい。多くのエンハンサー配列が哺乳類遺伝子から公知である（例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、αフェトプロテイン、及びインスリン）。多くの場合に使用されるエンハンサーは、真核細胞ウイルスに由来するものである。その例には、複製起点（ｂｐ１００～２７０）の後側にあるＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後側にあるポリオーマエンハンサー、及びアデノウイルスエンハンサーが含まれる（真核プロモーターの活性化のためのエンハンシング要素については、Ｙａｎｉｖ，Ｎａｔｕｒｅ，２９７：１７－１８，１９８２を参照されたい）。エンハンサーは、抗体コード配列に対して５’または３’の位置でベクターにスプライシングされ得るが、好ましくは、プロモーターから５’の部位に位置する。

【０２１６】

発現及びクローニングベクターも一般に、宿主生体によって認識され、かつ抗体核酸に作動可能に連結されるプロモーターを含むこととなる。プロモーター配列は、真核生物について公知である。事実上、すべての真核遺伝子は、転写が開始される部位から約２５～３０塩基上流に位置するＡＴリッチな領域を有する。多くの遺伝子の転写の開始から７０～８０塩基上流に存在する別の配列は、Ｎが任意のヌクレオチドであってよいＣＮＣＡＡＴ領域である。ほとんどの真核遺伝子の３’末端には、コード配列の３’末端にポリＡテールを付加するためのシグナルであり得るＡＡＴＡＡＡ配列がある。これらの配列はすべて、真核発現ベクターに適切に挿入される。

【０２１７】

哺乳類宿主細胞におけるベクターからの抗体転写は、例えば、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（アデノウイルス２など）、ＢＰＶ、鳥類肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、及び最も好ましくはＳＶ４０などのウイルスのゲノムから、異種の哺乳類プロモーター、例えば、アクチンプロモーターまたは免疫グロブリンプロモーターから、ヒートショックプロモーターから得られるプロモーターによって制御されるが、そのようなプロモーターが、宿主細胞系と適合性であることを条件とする。

【０２１８】

ＳＶ４０ウイルスの初期及び後期プロモーターは便利に、ＳＶ４０ウイルス複製起点も含有するＳＶ４０制限断片として得られる。ヒトサイトメガロウイルスの最初期プロモーターは便利に、ＨｉｎｄＩＩＩ　Ｅ制限断片として得られる。ベクターとしてＢＰＶを使用して、哺乳類宿主においてＤＮＡを発現するための系は、米国特許第４，４１９，４４６号において開示されている。この系の変更形態は、米国特許第４，６０１，９７８号において記載されている。単純ヘルペスウイルスからのチミジンキナーゼプロモーターの制御下でのマウス細胞におけるヒトベーターインターフェロンｃＤＮＡの発現については、Ｒｅｙｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２９７：５９８－６０１　（１９８２）も参

照されたい。別法では、ラウス肉腫ウイルスの長い末端反復がプロモーターとして使用され得る。

【０２１９】

ＳＶ４０、サイトメガロウイルス、または骨髄増殖性肉腫ウイルスからのプロモーターなどの強力な転写プロモーターが使用され得る。例えば、米国特許第４，９５６，２８８号及び米国特許出願公開第２００３０１０３９８６号を参照されたい。他の適切なプロモーターには、メタロチオネイン遺伝子からのもの（米国特許第４，５７９，８２１号及び同第４，６０１，９７８号）及びアデノウイルス主要後期プロモーターが包含される。哺乳類細胞において使用するための発現ベクターには、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ、１０８０１ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｂｌｖｄ.（Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ．米国）に、それぞれ受入番号９８６６９、９８６６８、及びＰＴＡ－５２６６で寄託されているｐＺＰ－１、ｐＺＰ－９、及びｐＺＭＰ２１ならびにこれらのベクターの誘導体が含まれる。

【０２２０】

真核宿主細胞（酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒト、または他の多細胞生物からの有核細胞）において使用される発現ベクターは一般に、転写を停止させ、かつｍＲＮＡを安定化させるために必要な配列も含有することとなる。そのような配列は一般に、真核またはウイルスＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域の５’及び、時には３’から利用可能である。これらの領域は、抗体をコードするｍＲＮＡの非翻訳部分において、ポリアデニル化断片として転写されるヌクレオチドセグメントを含有する。有用な転写停止構成要素の１つは、ウシ成長ホルモンポリアデニル化領域である。ＷＯ９４／１１０２６及びそこに開示されている発現ベクターを参照されたい。

【０２２１】

本抗体をクローニングまたは発現するために適した宿主細胞には、上記の原核、酵母、または高級真核生物細胞が含まれる。しかしながら、重要性は、脊椎動物細胞において最大であり、培養における脊椎動物細胞の増殖は、日常的な手順になってきている。有用な哺乳類宿主細胞系の例は、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１系（ＣＯＳ－１（ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ１６５０）；及びＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）；ヒト胎児由来腎臓計（２９３細胞または懸濁培養において増殖するためにサブクローニングされた２９３細胞、（ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ １５７３；Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．，３６：５９－７２ （１９７７））；ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ、ＡＴＣＣ ＣＣＬ １０、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ １６３２；ＢＨＫ ５７０、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ １０３１４）；ＣＨＯ細胞（ＣＨＯ－Ｋ１、ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＣＬ ６１；ＣＨＯ－ＤＧ４４、Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６－４２２０ （１９８０））；マウスセルトリ細胞（ＴＭ４、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．，２３：２４３－２５１ （１９８０））；サル腎臓細胞（ＣＶ１ ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７０）；アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６、ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１５８７）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ、ＡＴＣＣ ＣＣＬ ２）；イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ、ＡＴＣＣ ＣＣＬ ３４）；バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３Ａ、ＡＴＣＣ ＣＲＬ １４４２）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８、ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７５）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２、ＨＢ ８０６５）；マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２、ＡＴＣＣ ＣＣＬ５１）；ＴＲＩ細胞（Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，３８３：４４－６８ （１９８２））；ＭＲＣ５細胞；ＦＳ４細胞；及びヒト肝細胞癌系（Ｈｅｐ Ｇ２）である。追加の適切な細胞系が、当技術分野で公知であり、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）などの公共寄託機関から入手可能である。

【０２２２】

宿主細胞は、抗体生成のために上記の発現またはクローニングベクターで形質転換され、前記で論述したとおりにプロモーターを誘導するか、形質転換体を選択するか、または

所望の配列をコードする遺伝子を増幅するために適切に変更された従来の栄養素培地中で培養される。

【０２２３】

本発明の抗体を生成するために使用される哺乳類宿主細胞は、様々な培地中で培養され得る。市販の培地、例えば、Ｈａｍ’ｓ Ｆ１０（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）、最小必須培地（（「ＭＥＭ」（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）、Ｒｏｓｗｅｌｌ Ｐａｒｋ Ｍｅｍｏｒｉａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－１６４０培地（「ＲＰＭＩ－１６４０」、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）、及びダルベッコ改変イーグル培地（（「ＤＭＥＭ」、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）が、宿主細胞を培養するために適している。加えて、Ｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．，５８：４４ （１９７９）、Ｂａｒｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１０２：２５５ （１９８０）、米国特許第４，７６７，７０４号；同第４，６５７，８６６号；同第４，９２７，７６２号；同第４，５６０，６５５号；または同第５，１２２，４６９号；ＷＯ９０／０３４３０；ＷＯ８７／００１９５；または米国特許再審査第３０，９８５号において記載されている培地のいずれも、宿主細胞のための培養培地として使用され得る。これらの培地のいずれも、ホルモン及び／または他の成長因子（インスリン、トランスフェリン、または表皮成長因子など）、塩（塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、及びリン酸塩など）、緩衝剤（ＨＥＰＥＳなど）、ヌクレオチド（アデノシン及びチミジンなど）、抗生物質（ゲンタマイシン薬など）、微量元素（マイクロモル範囲の最終濃度で通常は存在する無機化合物と定義される）、及びグルコースまたは同等のエネルギー源を必要に応じて補充されていてよい。任意の他の必要な補充物も、当業者に知られているであろう適切な濃度で含めてもよい。培養条件、例えば温度、ｐＨなどは、発現のために選択された宿主細胞で以前に使用されたものであり、当業者に明らかであろう。培地の開発及び最適化の方法、ならびに培養条件は、当技術分野で公知である（Ｇｒｏｎｅｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，１（４）：１８８－２１２，２０１４を参照されたい）。

【０２２４】

培養条件が最適化され、好ましい細胞系クローンが選択された後に、これらの細胞は、最も典型的には、選択された特定の細胞系のために最適化され、かつこの目的のために選択された培地及び供給物を細胞培養物に連続的に供給することを伴うバイオリアクター（多くのモデルが市販されている）内でのバッチ供給プロセスで培養される（付着細胞または懸濁培養のいずれか）（Ｂｕｔｌｅｒ，Ｍ．，Ａｐｐｌ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，６８：２８３－２９１，２００５；及びＫｅｌｌｅｙ，Ｂ．，ｍＡｂｓ，１（５）：４４３－４５２，２００９を参照されたい）。同じ体積の培地がバイオリアクターから取り出されながら、培地及び供給物が培養物に連続的に供給される潅流システムも利用可能である（Ｗｕｒｍ，２００４）。合成培地、市販の合成培地も、ウシ血清アルブミンなどの動物成分の使用などに伴う外部供給源からの汚染の可能性を回避して、バッチ供給培養において細胞を増殖させるために利用可能である。しかしながら、細胞密度、培養物生存率、及び生産性を増進させるために役立つ動物成分非含有加水分解物が市販されている（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。細胞培養培地を最適化する努力において、ローラーボトル内で利用可能なヘッドスペースに対する慎重な注意、増殖及び発現相中のレドックスの可能性、生成中にジスルフィド結合を維持するための還元剤の存在などを包含する多くの研究が行われている（例えば、Ｈｕｔｔｅｒｅｒ ｅｔ ａｌ．，ｍＡｂｓ，５（４）：６０８－６１３，２０１３；及びＭｕｌｌａｎ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｐｒｏｃｅｅｄ．，５（Ｓｕｐｐｌ ８）：Ｐ１１０，２０１１を参照されたい）。組換えモノクローナル抗体の生成中の有害な酸化の可能性に対処するために、様々な方法が開発されている（例えば、米国特許第８，５７４，８６９号を参照されたい）。培養細胞は、栄養素を連続的に、または別々の投与量として供給することによって増殖されてよい。

多くの場合に、様々なプロセスパラメーター、例えば、細胞濃度、ｐＨ、温度、CO_2、dO_2、重量モル浸透圧濃度、グルコース、ラクタート、グルタミン、及びグルタマートなどの代謝産物の量などが、較正分析器との直接的な接続によるオンラインで、またはオペレーターの介入によるオフラインのいずれかで、細胞増殖中に、プローブの使用によってモニターされる。培養ステップは典型的には、細胞選択のために当技術分野で公知の任意の手段によって、培養物中で増殖する細胞が、遺伝子導入された組換え遺伝子を維持することを保証することも伴う。

【０２２５】

発酵の後に、すなわち、最大細胞増殖及び組換えタンパク質発現に達したら、培養ステップの後に、典型的には採取ステップが続き、それによって、細胞は培地から分離され、それによって、採取された細胞培養培地が得られる（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，ｍＡｂｓ，２（５）：４８０－４９９，２０１０を参照されたい）。典型的には、カラムクロマトグラフィーなどを伴う様々な精製ステップが培養の後に続いて、組換えモノクローナル抗体を、細胞成分及び細胞培養培地成分から分離する。組換えモノクローナル抗体を生成するこの相に必要とされる正確な精製ステップは、タンパク質の発現部位、すなわち、細胞自体のサイトゾル、または細胞培養培地に排出されるタンパク質のより一般的に好ましい経路におけるタンパク質の発現部位に依存する。様々な細胞成分が、示差的遠心技術、重力に基づく細胞沈下、及び／または接線流マイクロ濾過または深層濾過を包含し得るサイズ排除クロマトグラフ／濾過技術などの当技術分野で公知の技術を使用して分離され得る（Ｐｏｌｌｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，１１０：２０６－２１９，２０１３及びＬｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０を参照されたい）。細胞成分の遠心は、連続ディスクスタック遠心分離器の使用、続く、デプス及び膜フィルターを使用する清澄化によって大規模に達成され得る（Ｋｅｌｌｅｙ，２００９を参照されたい）。ほとんどの場合には、清澄化の後に、組換えタンパク質は、抗体のＦｃドメインに対するプロテインＡの高い親和性によって、プロテインＡクロマトグラフィーによってさらに精製され、典型的には、低ｐＨ／酸性化溶離ステップを使用して行われる（典型的には、酸性化ステップは、予防不活性化ステップと組み合わせられる）。酸性または陽イオン性高分子電解質を使用する凝集及び／または沈殿ステップも、可溶性タンパク質から、懸濁培養物中の動物細胞を分離するために使用され得る（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。最後に、アニオン及びカチオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフ（「ＨＩＣ」）、疎水性電荷誘導クロマトグラフ（ｈｙｄｒｏｐｈｏｂｉｃ　ｃｈａｒｇｅ　ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ　ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈ、ＨＣＩＣ）、セラミックヒドロキシアパタイト（$Ca_5(PO_4)_3OH)_2$を使用するヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、及びこれらの技術の組合せが典型的には、組換えモノクローナル抗体の溶液を洗練させるために使用される。所望のモノクローナル抗体の最終配合及び濃度は、超遠心技術の使用によって達成され得る。精製収率は典型的には、７０～８０％である（Ｋｅｌｌｅｙ，２００９）。

【０２２６】

「所望のタンパク質」または「所望の抗体」という用語は互換的に使用され、一般に、標的に特異的な親抗体、すなわち、本明細書に記載のとおりのＰＡＣＡＰまたはそれらのキメラもしくはヒト化抗体またはそれらに由来する結合性部分を指す。「抗体」という用語は、エピトープとフィットし、それを認識する特異的な形態を有する任意のポリペプチド鎖含有分子構造を包含することが意図されており、そこでは、１つまたは複数の非共有結合性相互作用が分子構造とエピトープとの間の複合体を安定化させる。原型的な抗体分子は、免疫グロブリンであり、すべての供給源、例えば、ヒト、げっ歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳類、ニワトリ、他の鳥類などからのすべての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤなどが「抗体」であると見なされる。本発明による出発物質として有用な抗体を生成するために好ましい供給源は、ウサギである。それらの例には、キメラ抗体、ヒト抗体、及び他の非ヒト哺乳類抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（ｓｃＦｖなど）、ラクダ抗体、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（例えばサメに

由来してよい一本鎖抗体）、小モジュール免疫薬（ｓｍａｌｌ－ｍｏｄｕｌａｒ ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、「ＳＭＩＰ」）、及び抗体断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$などが包含される（Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．，１４（１１）：２９０１－９ （２００５）；Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３７４（６５１８）：１６８－７３ （１９９５）；Ｎｕｔｔａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３８（４）：３１３－２６ （２００１）；Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３６３（６４２８）：４４６－８ （１９９３）；Ｇｉｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，（６）：６５３－８ （２００６）を参照されたい）。

【０２２７】

例えば、抗体またはその抗原結合性断片は、遺伝子工学によって生成され得る。この技術では、他の方法と同じく、抗体産生細胞を、所望の抗原または免疫原に感作させる。抗体産生細胞から単離されたメッセンジャーＲＮＡが、ＰＣＲ増幅を使用してｃＤＮＡを作製するためのテンプレートとして使用される。当初抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子及び１つの軽鎖遺伝子をそれぞれ含有するベクターのライブラリが、増幅された免疫グロブリンｃＤＮＡの適切なセクションの発現ベクターへの挿入によって生成される。コンビナトリアルライブラリが、重鎖遺伝子ライブラリを軽鎖遺伝子ライブラリと組み合わせることによって構築される。これは、重鎖及び軽鎖を同時発現するクローンのライブラリをもたらす（抗体分子のＦａｂ断片または抗原結合性断片に類似）。これらの遺伝子を持つベクターが、宿主細胞に同時遺伝子導入される。抗体遺伝子合成が、遺伝子導入された宿主において誘導される場合、重鎖及び軽鎖タンパク質は自己アセンブルして、抗原または免疫原でのスクリーニングによって検出され得る活性な抗体を生成する。

【０２２８】

目的の抗体コード配列には、天然の配列によってコードされるもの、さらには、遺伝コードの縮重によって、開示核酸と配列において同一ではない核酸及びそれらの変異体が含まれる。変異体ポリペプチドは、アミノ酸（「ａａ」）置換、付加、欠失を含んでよい。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換、あるいは非必須アミノ酸を除去する、例えば、グリコシル化部位を変更するか、または機能に不要な１個もしくは複数個のシステイン残基の置換もしくは欠失によってミスフォールディングを最小化する置換であってよい。変異体は、タンパク質の特定の領域（例えば、機能ドメイン、触媒アミノ酸残基など）の生物学的活性を保持するか、増強するように設計され得る。変異体には、本明細書において開示されるポリペプチドの断片、殊に生物学的に活性な断片、及び／または機能ドメインに対応する断片も含まれる。クローニングされた遺伝子のｉｎ ｖｉｔｒｏ突然変異誘発のための技術は公知である。通常の分子生物学的技術を使用して、タンパク質分解性分解に対するそれらの抵抗性を改善するように、または溶解特性を最適化するように、またはそれらを治療薬としてより適したものにするように修飾されているポリペプチドも、本発明に含まれる。

【０２２９】

キメラ抗体は、ある種の抗体産生細胞から得られたV_L及びV_H領域を、別の種からの定常軽鎖及び重鎖領域と組み合わせることによる組換え手段によって作製され得る。典型的には、キメラ抗体は、主にヒトドメインを有する抗体を生成するために、げっ歯類またはウサギ可変領域及びヒト定常領域を利用する。そのようなキメラ抗体の生成は、当技術分野で周知であり、標準的な手段によって達成され得る（例えば、全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，６５９号において記載されているとおり）。本発明のキメラ抗体のヒト定常領域はＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４定常領域から選択され得ることがさらに企図される。

【０２３０】

ヒト化抗体は、さらに多くのヒト様免疫グロブリンドメインを含有するように操作され、かつ動物由来抗体の相補性決定領域のみが組み込まれる。これは、モノクローナル抗体

の可変領域の超可変ループの配列を慎重に試験し、かつそれらをヒト抗体鎖の構造にフィットさせることによって達成される。表面的には複雑であるが、このプロセスは、実際問題として複雑ではない。例えば、参照によって完全に本明細書に組み込まれる米国特許第６，１８７，２８７号を参照されたい。

【０２３１】

免疫グロブリン全体（またはそれらの組換え対応物）に加えて、エピトープ結合性部位含む免疫グロブリン断片（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$を、または他の断片）が合成され得る。「断片」または最小免疫グロブリンは、組換え免疫グロブリン技術を利用して設計され得る。例えば、本発明において使用するための「Ｆｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域及び可変重鎖領域を合成することによって生成され得る。抗体の組合せ、例えば、２個の別個のＦｖ特異性を含む二重特異性抗体も重要である。本発明の別の実施形態では、小分子免疫医薬品（「ＳＭＩＰ」）、ラクダ抗体、ナノボディ、及びＩｇＮＡＲは、免疫グロブリン断片に包含され得る。

【０２３２】

免疫グロブリン及びそれらの断片は、例えば、エフェクター部分、例えば、化学的リンカー、検出可能な部分、例えば、蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光材料、放射性材料、化学発光部分などを付与するために、翻訳後修飾されてよいか、または例えば、ストレプトアビジン、アビジン、またはビオチンなどの特異的結合性部分が、本発明の方法及び組成物において利用されてよい。追加のエフェクター分子の例は、下記において提供する。

【０２３３】

遺伝コードに従ったポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列をもたらすならば（すなわち、ポリヌクレオチド配列がポリペプチド配列を「コードする」ならば）、ポリヌクレオチド配列は、ポリペプチド配列に「対応し」、その２つの配列が、同じポリペプチド配列をコードするならば、あるポリヌクレオチド配列は、別のポリヌクレオチド配列に「対応する」。

【０２３４】

ＤＮＡコンストラクトの「異種」領域またはドメインは、天然において、より大きな分子と関連して見いだされない、より大きなＤＮＡ分子内のＤＮＡの同定可能なセグメントである。したがって、異種の領域が哺乳類遺伝子をコードする場合、その遺伝子に隣接するＤＮＡは通常、供給源生体のゲノムにおいて哺乳類ゲノムＤＮＡに隣接しない。異種領域の別の例は、コード配列自体が天然に存在しないコンストラクトである（例えば、ゲノムコード配列がイントロン、または天然遺伝子とは異なるコドンを有する合成配列を含有するｃＤＮＡ）。対立遺伝子変異または天然に存在する変異イベントは、本明細書において定義するとおりのＤＮＡの異種領域を生じさせない。

【０２３５】

「コード配列」は、タンパク質またはペプチド配列に対応するか、またはそれをコードするコドンのインフレーム配列である。配列またはそれらの相補配列が同じアミノ酸配列をコードするならば、２つのコード配列は相互に対応する。適切な調節配列に関連するコード配列が転写され、ポリペプチドに翻訳されてよい。ポリアデニル化シグナル及び転写停止配列は通常、コード配列に対して３’に位置することとなる。「プロモーター配列」は、下流（３’方向）コード配列の転写を開始することができるＤＮＡ調節領域であり、典型的には、調節分子、例えば、コード配列の転写に影響を及ぼす転写因子の結合のための追加の部位を含有する。ＲＮＡポリメラーゼが、細胞においてプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写し、次いで、さらにこれが、コード配列によってコードされるタンパク質に翻訳される場合、コード配列は、プロモーター配列の「制御下に」あるか、またはプロモーターに「作動可能に連結されている」。

【０２３６】

脊椎動物における抗体の一般構造は現在では、十分に理解されている。Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５　（１９７１）を参照さ

れたい。抗体は、分子量約２３，０００ダルトンの２つの同一の軽いポリペプチド鎖（「軽鎖」）、及び分子量５３，０００～７０，０００の２つの同一の重い鎖（「重鎖」）からなる。それらの４本の鎖は、ジスルフィド結合によって、「Ｙ」の配置でジョイントされており、そこでは、軽鎖は、「Ｙ」配置の口の所から出発して、重鎖と一まとめになっている。「Ｙ」配置の「枝」部分は、$Ｆ_{ａｂ}$領域と名付けられており；「Ｙ」配置の幹の部分は、$Ｆ_{Ｃ}$領域と名付けられている。アミノ酸配列の方向は、「Ｙ」配置頂部にあるＮ末端端部から、各鎖の底部にあるＣ末端端部へと走る。Ｎ末端端部は、それを誘発した抗原について特異性を有する可変領域を持ち、約１００アミノ酸長さであり、抗体によって軽鎖と重鎖との間で多少の変化がある。

【０２３７】

可変領域は、各鎖において、鎖の残りの長さに伸長し、かつ特定のクラスの抗体内で、抗体の特異性（すなわち、それを誘発する抗原）で変化しない定常領域に連結される。定常領域には、免疫グロブリン分子のクラスを決定する５種の公知の主なクラスが存在する（ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、及びＩｇＥはγ、μ、α、δ、及びε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロン）重鎖定常領域に対応する）。定常領域またはクラスは、補体の活性化（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，ｐ．４１３－４３６，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ （１９７６）を参照されたい）、及び他の細胞応答（Ａｎｄｒｅｗｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｐｐ．１－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ （１９８０）；Ｋｏｈｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４８：１８７ （１９８３）を参照されたい）を含む、抗体のその後のエフェクター機能を決定する一方で；可変領域は、それが反応することとなる抗原を決定する。軽鎖は、κ（カッパ）またはλ（ラムダ）のいずれかとして分類される。各重鎖クラスは、カッパまたはラムダ軽鎖のいずれかと共に調製され得る。軽鎖及び重鎖は、相互に共有結合により結合し、免疫グロブリンがハイブリドーマによって、またはＢ細胞によって生成される場合、２つの重鎖の「テール」部分は、共有結合によるジスルフィド結合によって相互に結合される。

【０２３８】

「可変領域」または「ＶＲ」という表現は、抗原への抗体の結合に直接関わる、抗体における軽鎖及び重鎖の各対の範囲内のドメインを指す。各重鎖は、一方の端部に、可変ドメイン（$Ｖ_{Ｈ}$）を、続いて、いくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、可変ドメイン（$Ｖ_{Ｌ}$）を一方の端部に、かつ定常ドメインをその他方の端部に有する；軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインとアラインされており、かつ軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインとアラインされている。

【０２３９】

「相補性決定領域」、「超可変領域」、または「ＣＤＲ」という表現は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域に存在する１つまたは複数の超可変または相補性決定領域（「ＣＤＲ」）を指す（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，$４^{ｔｈ}$ ｅｄ．，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ：Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ （１９８７）を参照されたい）。これらの表現は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．によって定義されるとおりの超可変領域（Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ：Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ （１９８３））または抗体の三次元構造における超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９６：９０１－９１７ （１９８７））を含む。各鎖におけるＣＤＲは、フレ

ームワーク領域（「ＦＲ」）によって近接して保持され、他の鎖からのＣＤＲと共に、抗原結合性部位の形成に寄与する。ＣＤＲ内には、抗体－抗原相互作用においてＣＤＲによって使用される重要な接触残基となる選択性決定領域（「ＳＤＲ」）と記載されている選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，３６（１）：２５－３４　（２００５）を参照されたい）。

【０２４０】

「エピトープ」または「結合性部位」は、抗原結合性ペプチド（抗体など）が特異的に結合する抗原上のエリアまたは領域である。タンパク質のエピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基（エピトープの免疫優性構成要素（ｉｍｍｕｎｏｄｏｍｉｎａｎｔ　ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ）とも呼ばれる）、及び特異的抗原結合性ペプチドによって効果的に遮断されるアミノ酸残基（言い換えると、そのアミノ酸残基は特異的抗原結合性ペプチドの「足跡（ｆｏｏｔｐｒｉｎｔ）」の内にある）などの、結合に直接関与しない他のアミノ酸残基を含んでよい。本明細書におけるエピトープという用語は、抗ＰＡＣＡＰ抗体に特異的に結合するＰＡＣＡＰ、すなわち、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７の任意の特定の領域におけるアミノ酸結合性部位の両方の種類を含む。ＰＡＣＡＰは、いくつかの異なるエピトープを含み得、それらには、限定ではないが、（１）線状ペプチド抗原決定基、（２）成熟ＰＡＣＡＰ配座において相互に近接して位置する１個または複数個の非隣接アミノ酸からなる配座異性抗原決定基；及び（３）全体か、または部分で、炭水化物基などのＰＡＣＡＰタンパク質に共有結合によって付着されている分子構造からなる翻訳後抗原決定基が含まれ得る。殊に、「エピトープ」という用語には、アラニン走査技術などの公知で許容される方法によって決定されるとおりの、そのようなタンパク質またはペプチドへの抗体の結合に関与するタンパク質またはペプチド、例えば、ＰＡＣＡＰ中の特異的な残基が含まれる。そのような方法を本明細書において例示する。

【０２４１】

抗体（例えば、第１の抗体）が、別の抗体と「実質的に」または「少なくとも部分的に」同じエピトープ（例えば、第２の抗体）に結合するという文言は、第１の抗体でのエピトープ結合性部位が、第２の抗体のエピトープ結合性部位を構成する抗原上のアミノ酸残基の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上を含むことを意味する。また、第１の抗体が、第２の抗体と実質的に、または部分的に同じか、または重複するエピトープに結合するということは、第１及び第２の抗体が、上記のとおり、抗原への結合において競合するということを意味する。したがって、モノクローナル抗体「と実質的に同じエピトープまたは決定基に結合する」という用語は、ある抗体が、その抗体と「競合する」ということを意味する。

【０２４２】

目的の抗体「と同じか、または重複するエピトープまたは決定基に結合する」という文言は、ある抗体が、目的の前記抗体が特異的に結合するＰＡＣＡＰ上の少なくとも１個（例えば、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個）、またはすべての残基について、目的の前記抗体と「競合する」ことを意味する。本明細書に記載のモノクローナル抗体と実質的または本質的に同じエピトープに結合する１種または複数種の抗体の同定は、アラニン走査を使用して容易に決定され得る。加えて、抗体の競合を評価することができる様々な免疫スクリーニングアッセイのいずれか１つ。いくつかのそのようなアッセイが、日常的に実行されており、当技術分野で周知である（例えば、参照によって本明細書に具体的に組み込まれる１９９７年８月２６日に発行された米国特許第５，６６０，８２７号を参照されたい）。本明細書に記載の抗体が結合するエピトープの実際の決定は、本明細書に記載のモノクローナル抗体と同じか、または実質的に同じか、または重複するエピトープに結合する抗体を同定するために全く必要とされないことは理解されるであろう。

【０２４３】

例えば、調査される試験抗体が異なる供給源動物から得られる場合か、または異なるＩｇアイソタイプのものである場合でも、対照抗体を試験抗体と混合し、次いで、ＰＡＣＡ

Ｐを含有するサンプルに適用する単純な競合アッセイが使用され得る。ＥＬＩＳＡ、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロット法をベースとするプロトコル、及びＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）分析の使用は、そのような単純な競合研究において使用するために適している。

【０２４４】

ある特定の実施形態では、対照抗ＰＡＣＡＰ抗体を、様々な量の試験抗体と（例えば、約１：１、１：２、１：１０、または約１：１００の濃度で）ある期間にわたって予め混合し、その後、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原サンプルに適用する。他の実施形態では、対照及び様々な量の試験抗体を単純に別々に添加し、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原サンプルへの曝露中に混合することができる。結合抗体が遊離抗体から（例えば、非結合抗体を除去するための分離または洗浄技術の使用によって）、かつ対照抗体が試験抗体から（例えば、種特異的またはアイソタイプ特異的二次抗体の使用によって、または検出可能な標識を有する対照抗体を特異的に標識することによって）区別され得る限り、試験抗体がＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原への対照抗体の結合を減少させ、試験抗体が対照抗ＰＡＣＡＰ抗体と実質的に同じエピトープを認識することを示すかどうかが決定され得る。完全に無関係な抗体（ＰＡＣＡＰに結合しない）の存在下での（標識された）対照抗体の結合は、対照高値として役立ち得る。対照低値は、標識された対照抗体を、同じであるが、標識されていない対照抗体と共にインキュベートすることによって得ることができ、その際、競合が起こり、標識抗体の結合を減少させるであろう。試験アッセイでは、試験抗体の存在下での標識された抗体の反応性の有意な減少は、実質的に同じエピトープを認識する試験抗体、すなわち、標識された対照抗体と競合するものを示している。例えば、約１：１または１：１０～約１：１００の試験抗体の任意の比で、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７への対照抗体の結合を少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、またはより好ましくは少なくとも約７０％（例えば、約６５～１００％）減少させる任意の試験抗体は、対照抗体と実質的に同じか、または重複するエピトープまたは決定基に結合する抗体であると判断される。

【０２４５】

好ましくは、そのような試験抗体は、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原への対照抗体の結合を、試験抗体の非存在下で観察される対照抗体の結合の好ましくは少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％（例えば、約９５％）に減少させることとなる。

【０２４６】

試験抗体が飽和濃度で、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７がその上に固定化されている表面に適用される単純な競合アッセイも有利に使用され得る。単純な競合アッセイにおける表面は好ましくは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）チップ（または表面プラスモン共鳴（「ＳＰＲ」）分析に適した他の培地）である。ＰＡＣＡＰコーティングされた表面への、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７に結合する対照抗体の結合が測定される。ＰＡＣＡＰ３８－またはＰＡＣＡＰ２７含有表面への対照抗体のみのこの結合が、試験抗体の存在下での対照抗体の結合と比較される。試験抗体の存在下での対照抗体によるＰＡＣＡＰ３８－またはＰＡＣＡＰ２７含有表面への結合の有意な減少は、試験抗体が対照抗体と実質的に同じエピトープを認識して、試験抗体が対照抗体と「競合する」ことを示す。対照抗体の結合を少なくとも約２０％以上、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７０％、またはそれ以上減少させるいずれの試験抗体も、対照抗体と実質的に同じエピトープまたは決定基に結合する抗体と判断され得る。好ましくは、そのような試験抗体は、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７への対照抗体の結合を少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、またはそれ以上）減少させることとなる。対照及び試験抗体の順序は逆転されてよく；すなわち、競合アッセイにおいて、対照抗体を初めに表面に結合させることができ、次いで、その後に、試験抗体

を表面と接触させることは分かるであろう。好ましくは、下記の実施例９において例示されている「サンドイッチ式」結合アッセイが使用される。別法では、第２の抗体（抗体が競合すると予測）で見られる結合の減少がより大きな規模であろうと予測されるはずなので、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原に対してより強い親和性を有する抗体がＰＡＣＡＰ３８－またはＰＡＣＡＰ２７含有表面に初めに結合される。そのようなアッセイのさらなる例は、例えば、その開示が参照によって本明細書に組み込まれるＳａｕｎａｌ　ａｎｄ　Ｒｅｇｅｎｍｏｒｔｅｌ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，１８３：３３－４１　（１９９５）において提供されている。

【０２４７】

加えて、抗体が、別の抗体と同じか、または重複するＰＡＣＡＰ上のエピトープ（複数可）、または試験抗体によって結合されるエピトープに結合するかどうかは、殊に、ウエスタンブロットをベースとするアッセイを使用して決定され得る。このアッセイでは、抗体によって結合される抗原、ＰＡＣＡＰタンパク質に対応するペプチドのライブラリが作製され、それらは、タンパク質、典型的には１０～２５、１０～２０、または１０～１５アミノ酸長さの重複部分を含む。ＰＡＣＡＰ配列を包含するこれらの種々の重複アミノ酸ペプチドが合成され、ＰＥＰＳＰＯＴＳ（商標）ニトロセルロース膜（ＪＰＴ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｒｌｉｎ、ドイツ）に共有結合で結合される。次いで、製造者の推奨に従って、ブロットが調製され、プローブされる。

【０２４８】

本質的に、イムノブロットアッセイは次いで、蛍光光度の手段によって、ライブラリ内のどのペプチドが試験抗体に結合するかを検出し、それによって、抗原、すなわち、ＰＡＣＡＰ上のどの残基が試験抗体と相互作用するかを特定することができる（参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第７，９３５，３４０号を参照されたい）。

【０２４９】

様々なエピトープマッピング技術が当技術分野で公知である。例として、抗原及び抗体のＸ線共結晶構造解析；ＮＭＲ；ＳＰＲ（例えば、２５℃または３７℃で）；アレイベースのオリゴペプチド走査（または「ペプスキャン分析」）；特定部位の突然変異誘発（例えば、アラニン走査）；変異誘発マッピング；水素－ジュウテリウム交換；ファージディスプレイ；及び限定タンパク質分解はすべて、当技術分野で周知のエピトープマッピング技術である（例えば、両方ともそれらの全体が参照によって本明細書に組み込まれるＥｐｉｔｏｐｅ　Ｍａｐｐｉｎｇ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，，ｅｄｉｔｏｒｓ　Ｍｉｋｅ　Ｓｃｈｕｔｋｏｗｓｋｉ　ａｎｄ　Ｕｌｒｉｃｈ　Ｒｅｉｎｅｋｅ，２ｎｄ　Ｅｄ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ　（２００９），ａｎｄ　Ｅｐｉｔｏｐｅ　Ｍａｐｐｉｎｇ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｅｄｉｔｏｒ　Ｇｌｅｎｎ　Ｍｏｒｒｉｓ，１ｓｔ　Ｅｄ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ　（１９９６）を参照されたい）。

【０２５０】

本明細書に記載のモノクローナル抗体、例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈと実質的または本質的に同じエピトープに結合する１種または複数種の抗体の同定は、抗体競合が評価され得る様々な免疫スクリーニングアッセイのいずれか１つを使用して容易に決定され得る。いくつかのそのようなアッセイは、日常的に実行されており、当技術分野で周知である（たとえば、参照によって本明細書に具体的に組み込まれる１９９７年８月２６日に発行された米国特許第５，６６０，８２７号を参照されたい）。本明細書に記載の抗体が結合するエピトープの決定は、本明細書に記載のモノクローナル抗体と同じか、または実質的に同じエピトープに結合する抗体を同定するために全く必要とされないことは理解されるであろう。

【０２５１】

例えば、調査される試験抗体が異なる供給源動物から得られる場合か、または異なるＩｇアイソタイプのものである場合でも、対照抗体（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈの１つ）を試験抗体と混合し、次いで、それぞれ、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈによって結合されることが公知であるＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７のいずれかまたは両方を含有するサンプルに適用する単純な競合アッセイが使用され得る。ＥＬＩＳＡ、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロット法をベースとするプロトコル、及びＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）分析（本明細書において実施例セクションに記載されているとおり）が、そのような単純な競合研究において使用するために適している。

【０２５２】

ある特定の実施形態では、当該方法は、対照抗体を、様々な量の試験抗体と（例えば、約１：１、１：２、１：１０、または約１：１００の濃度で）ある期間にわたって予め混合し、その後、ＰＡＣＡＰ抗原サンプルに適用することを含む。他の実施形態では、対照及び様々な量の試験抗体を別々に添加し、ＰＡＣＡＰ抗原サンプルへの曝露中に混合することができる。結合抗体が遊離抗体から（例えば、非結合抗体を除去するための分離または洗浄技術の使用によって）、かつ対照抗体が試験抗体から（例えば、種特異的またはアイソタイプ特異的二次抗体の使用によって、または検出可能な標識を有する対照抗体を特異的に標識することによって）区別され得る限り、当該方法は、試験抗体がＰＡＣＡＰ抗原への対照抗体の結合を減少させ、試験抗体が、対照抗体（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ）と実質的に同じエピトープを認識することを示すことを決定するために使用することができる。完全に無関係な抗体（ＰＡＣＡＰに結合しない）の存在下での（標識された）対照抗体の結合は、対照高値として役立ち得る。対照低値は、標識された対照抗体を、同じであるが、標識されていない対照抗体と共にインキュベートすることによって得ることができ、その際、競合が起こり、標識抗体の結合を減少させるであろう。試験アッセイでは、試験抗体の存在下での標識された抗体の反応性の有意な減少は、実質的に同じエピトープを認識する試験抗体、すなわち、標識された対照抗体と競合するものを示している。例えば、約１：１または１：１０～約１：１００の対照Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ：試験抗体またはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ：試験抗体の任意の比で、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７抗原の両方へのＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈの結合を少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、またはより好ましくは少なくとも約７０％（例えば、約６５～１００％）減少させる任意の試験抗体は、それぞれＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈと実質的に同じエピトープまたは決定基に結合する抗体であると判断される。好ましくは、そのような試験抗体は、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７抗原のうちの少なくとも１つ、好ましくはそれぞれに対するＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈの結合を、試験抗体の非存在下で観察されるＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａ

ｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈの結合の好ましくは少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約８０％または少なくとも約９０％（例えば、約９５％）に減少させることとなる。これらの方法は、他の対照抗体と競合する抗体を同定及び／または評価するために適合させることができる。

【０２５３】

試験抗体が飽和濃度で、ＰＡＣＡＰ３８もしくはＰＡＣＡＰ２７のいずれか、または両方がその上に固定化されている表面に適用される単純な競合アッセイも有利に使用され得る。単純な競合アッセイにおける表面は好ましくは、ＯＣＴＥＴ（登録商標）及び／またはＰＲＯＴＥＯＮ（登録商標）に適した媒体のものである。ＰＡＣＡＰコーティングされた表面への対照抗体（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ）の結合が測定される。ＰＡＣＡＰ含有表面への対照抗体のみのこの結合が、試験抗体の存在下での対照抗体の結合と比較される。試験抗体の存在下での対照抗体によるＰＡＣＡＰ含有表面への結合の有意な減少は、試験抗体が対照抗体と実質的に同じエピトープを認識して、試験抗体が対照抗体と「競合する」ことを示す。ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７の両方への対照抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈなど）の結合を少なくとも約２０％以上、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７０％、またはそれ以上減少させるいずれの試験抗体も、対照抗体（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ）と実質的に同じエピトープまたは決定基に結合する抗体と判断され得る。好ましくは、そのような試験抗体は、ＰＡＣＡＰ抗原への対照抗体（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、またはＡｂ１．Ｈ）の結合を少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、またはそれ以上）減少させることとなる。対照及び試験抗体の順序は逆転されてよく；すなわち、競合アッセイにおいて、対照抗体を初めに、表面に結合させることができ、次いで、その後に、試験抗体を表面と接触させることは分かるであろう。好ましくは、第２の抗体（抗体が競合すると予測）で見られる結合の減少がより大きな規模であろうと予測されるはずなので、ＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７についてより強い親和性を有する抗体がＰＡＣＡＰ含有表面に初めに結合される。そのようなアッセイのさらなる例は、例えば、その開示が参照によって本明細書に組み込まれるＳａｕｎａｌ ａｎｄ Ｒｅｇｅｎｍｏｒｔｅｌ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，１８３：３３－４１ （１９８９）において提供されている。

【０２５４】

抗体、それらの抗原結合性断片、または抗体誘導体が、上記で規定されたエピトープ領域のいずれか内で結合し得るかどうかの決定は、当業者に公知の方法で実施され得る。そのようなマッピング／特性決定法の別の例では、抗ＰＡＣＡＰ抗体のためのエピトープ領域は、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７タンパク質中の露出アミン／カルボキシルの化学的修飾を使用するエピトープ「足跡」によって決定され得る。そのような足跡技術の具体的な一例は、質量分析法（「ＨＸＭＳ」）によって検出される水素－ジュウテリウム交換の使用であり、そこでは、受容体及びリガンドタンパク質アミドプロトンの水素／ジュウテリウム交換、結合、及び逆交換が起こり、タンパク質結合に関与する主鎖アミド基は、逆交換から保護され、したがって、重水素化を維持することとなる。関連領域は、この点において、消化性タンパク質分解、急速ミクロボア高速液体クロマトグラフィー分離、及び／またはエレクトロスプレーイオン化質量分析法によって同定され得る（例えば、Ｅｈｒｉｎｇ Ｈ．，Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２６７（２）：

２５２－２５９（１９９９）及びＥｎｇｅｎ，Ｊ．Ｒ．＆ Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｌ．，Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，７３：２５６Ａ－２６５Ａ（２００１）を参照されたい）。適切なエピトープ同定技術の別の例は、核磁気共鳴エピトープマッピング（「ＮＭＲ」）であり、その際、典型的には、遊離抗原及び、抗体などの抗原結合性ペプチドと複合体を形成した抗原の二次元ＮＭＲスペクトルにおけるシグナルの位置が比較される。抗原は典型的には、^{15}Ｎで選択的に同位体標識され、抗原に対応するシグナルのみがＮＭＲスペクトルにおいて見られ、抗原結合性ペプチドからのシグナルは見られないようになる。抗原結合性ペプチドとの相互作用に関与するアミノ酸に由来する抗原シグナルは典型的には、遊離抗原のスペクトルと比較して、複合体のスペクトルの位置をシフトさせるはずであり、そうして、結合に関与するアミノ酸が同定され得る。例えば、Ｅｒｎｓｔ Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．Ｗｏｒｋｓｈｏｐ，（４４）：１４９－６７（２００４）；Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２８１（１）：６１－６７（１９９８）；及びＳａｉｔｏ ａｎｄ Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ，９（３）：５１６－２４（１９９６））を参照されたい。エピトープマッピング／特性決定はまた、質量分析法（「ＭＳ」）方法を使用して行われ得る（例えば、Ｄｏｗｎａｒｄ，Ｊ．Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ．，３５（４）：４９３－５０３（２０００） ａｎｄ Ｋｉｓｅｌａｒ ａｎｄ Ｄｏｗｎａｒｄ，Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，７１（９）：１７９２－８０１（１９９９）を参照されたい）。

【０２５５】

プロテアーゼ消化技術も、エピトープマッピング及び同定に関連して有用であり得る。抗原決定基－関連領域／配列は、プロテアーゼ消化によって、例えば、トリプシンをＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７に対して約１：５０の比で、終夜（「ｏ／ｎ」）消化で、３７℃及びｐＨ７～８で使用し、ペプチド同定のための質量分析法（「ＭＳ」）分析を続けることによって決定され得る。後に、抗ＰＡＣＡＰ抗体によってトリプシン切断から保護されたペプチドは、トリプシン消化に掛けられたサンプルと、抗体と共にインキュベートされ、次いで、例えば、トリプシンによる消化に供された（それによって、抗体のための足跡が明らかになる）サンプルとを比較することによって同定され得る。他の酵素様キモトリプシンまたはペプシンが、同様のエピトープ特性決定法において使用され得る。さらに、酵素消化は、潜在的な抗原決定基配列が、ＰＡＣＡＰ結合性ポリペプチドに関連して、ＰＡＣＡＰの領域内にあるかどうかを分析するための迅速な方法を提供し得る。ポリペプチドが表面露出されていなければ、それは、免疫原性／抗原性の点において関連がない可能性が最も高い（同様の技術の論述については、例えば、Ｍａｎｃａ，Ａｎｎ．Ｉｓｔ．Ｓｕｐｅｒ．Ｓａｎｉｔａ．，２７（１）：１５－９（１９９１）を参照されたい）。

【０２５６】

特定部位突然変異誘発は、結合性エピトープの特性決定のために有用な別の技術である。例えば、「アラニン走査」特定部位突然変異誘発（例えば、アラニン走査、アラニン走査突然変異誘発、アラニン走査変異、組換えアラニン走査、またはアラニン点突然変異の作成としても公知）では、タンパク質セグメント内の各残基が、例えば、直接ペプチドもしくはタンパク質合成、特定部位の突然変異誘発、ＧＥＮＥＡＲＴ（商標）Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ Ｓｅｒｖｉｃｅ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ Ｕ．Ｓ．Ａ．）またはショットガン突然変異誘発などの方法によって、アラニン残基（または、アラニンが野生型配列中に存在する場合には、バリンなどの別の残基）と置き換えられる。それによって、この技術を使用して、分子の一連のシングルポイント変異体が作成され；生成される変異体の数は、分子中の残基の数と等しく、各残基は、単一のアラニン残基によって一度に１個ずつ置き換えられる。アラニンは一般に、多くの他のアミノ酸が持ち得る二次構造優先性を模倣し得る、その非嵩高で、化学的に不活性なメチル官能基によって、天然（野生型）残基を置き換えるために使用される。次いで、アラニン走査突然変異体及びその結合パートナーの結合親和性に対する、天然残基をアラニンと置き換える効果は、限定されないが、ＳＰＲ結合実験などの方法を使用して

測定され得る。変異が、結合親和性の有意な減少につながるならば、変異した残基が、結合に関与している可能性が最も高い。構造エピトープに特異的なモノクローナル抗体（すなわち、フォールディングされていないタンパク質に結合しない抗体）は、アラニン置き換えがタンパク質の三次構造全体には影響を及ぼさないことを確認するための結合親和性実験のための陽性対照として使用され得る（タンパク質の全体フォールドへの変化は結合に間接的に影響を及ぼし得、それによって、誤ったプラスの結果をもたらすので）。例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６７：３８３－３８６（１９９５）；Ｗｅｉｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９７（１６）：８９５０－８９５４（２０００）；及びＷｅｌｌｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９３：１－６（１９９６）を参照されたい。実施例１２において、本明細書において開示される抗ＰＡＣＡＰ抗体と特異的に相互作用するＰＡＣＡＰの特異的エピトープまたは残基を同定するために、アラニン走査法を使用する。

【０２５７】

電子顕微鏡法も、エピトープ「足跡」のために使用され得る。例えば、Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５５：２７５－２７８（１９９２）は、天然カウピーモザイクウイルスのカプシド表面上のＦａｂ－断片の物理的足跡を決定するために、極低温電子顕微鏡法、三次元イメージ再構成、及びＸ線結晶学の協調適用を使用した。

【０２５８】

エピトープ評価のための「標識非含有」アッセイの他の形態には、ＳＰＲ（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）システムとして市販、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）及び反射型干渉分光法（「ＲｉｆＳ」）が含まれる（例えば、Ｆａｇｅｒｓｔａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ，３：２０８－１４（１９９０）；Ｎｉｃｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．，６４６：１５９－１６８（１９９３）；Ｌｅｉｐｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，３７：３３０８－３３１１（１９９８）；Ｋｒｏｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ ａｎｄ Ｂｉｏｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃｓ，１７：９３７－９４４（２００２）を参照されたい）。

【０２５９】

「フレームワーク領域」または「ＦＲ」という表現は、抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域内のフレームワーク領域の１つまたは複数を指す（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，４^{ｔｈ} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ：Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（１９８７）を参照されたい）。これらの表現は、抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域内の、ＣＤＲの間に挿入されているそれらのアミノ酸配列領域を包含する。

【０２６０】

「Ｆｃ領域」という用語は、免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。「Ｆｃ領域」は、天然配列Ｆｃ領域または変異型Ｆｃ領域であってよい。免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境界線は変化するかもしれないが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は通常、Ｃｙｓ２２６位のアミノ酸残基から、またはＰｒｏ２３０から、そのカルボキシル末端まで延びると定義される。Ｆｃ領域における残基の付番は、ＫａｂａｔにおいてのとおりのＥＵインデックスの付番である。Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ：Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（１９９１）。免疫グロブリンのＦｃ領域は一般に、２つの定常ドメイン、ＣＨ２及びＣＨ３を含む。

【０２６１】
「Ｆｃ受容体」及び「ＦｃＲ」という用語は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を説明する。好ましいＦｃＲは、天然配列ヒトＦｃＲである。さらに、好ましいＦｃＲは、ＩｇＧ抗体に結合するもの（ガンマ受容体）であり、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩサブクラスの受容体を含む（これらの受容体の対立遺伝子変異型及びオルタナティブスプライシング型を含む）。ＦｃγＲＩＩ受容体には、主にその細胞質ドメインにおいて異なる同様のアミノ酸配列を有するＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）及びＦｃγＲＩＩＢ（「阻害受容体」）が含まれる。ＦｃＲは、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，９：４５７－９２ （１９９１）；Ｃａｐｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ，４：２５－３４ （１９９４）；及びｄｅ Ｈａａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．，１２６：３３０－４１（１９９５）において総説されている。「ＦｃＲ」にはまた、胎児への母性ＩｇＧの移入を担い（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１１７：５８７ （１９７６）；及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２４：２４９ （１９９４））、かつ循環における抗体の半減期を調節及び／または延長するように主に機能する新生児受容体、ＦｃＲｎが包含される。発現系及び／または配列の結果として、開示の抗ＰＡＣＡＰ抗体がアグリコシル化（ａｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅｄ）されている限りにおいて、本抗体は、ＦｃＲｎ受容体には結合するが、Ｆｃγ受容体には結合しない（または僅かにしか結合しない）と予測される。

【０２６２】
「機能性Ｆｃ領域」は、天然配列Ｆｃ領域の少なくとも１つのエフェクター機能を持つ。例示的な「エフェクター機能」には、Ｃ１ｑ結合；補体依存性細胞傷害性（「ＣＤＣ」）；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介細胞傷害性（「ＡＤＣＣ」）；食作用；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体（「ＢＣＲ」））のダウンレギュレーションなどが含まれる。そのようなエフェクター機能は一般に、Ｆｃ領域が結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と組み合わされることを必要とし、そのような抗体エフェクター機能を評価するために当技術分野で公知の様々なアッセイを使用して評価され得る。

【０２６３】
「天然配列Ｆｃ領域」は、天然において見いだされるＦｃ領域のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含む。「変異型Ｆｃ領域」は、少なくとも１つのアミノ酸修飾によって天然配列Ｆｃ領域のアミノ酸配列とは異なるが、天然配列Ｆｃ領域の少なくとも１つのエフェクター機能をなお維持するアミノ酸配列を含む。好ましくは、変異型Ｆｃ領域は、天然配列Ｆｃ領域と、または親ポリペプチドのＦｃ領域と比較して少なくとも１つのアミノ酸置換を、例えば、天然配列Ｆｃ領域においてか、または親ポリペプチドのＦｃ領域において約１～約１０のアミノ酸置換、好ましくは約１～約５つのアミノ酸置換を有する。本明細書における変異型Ｆｃ領域は好ましくは、天然配列Ｆｃ領域と、かつ／または親ポリペプチドのＦｃ領域と少なくとも約８０％配列同一性、最も好ましくは、それらと少なくとも約９０％配列同一性、より好ましくはそれらと少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％配列同一性を有することとなる。

【０２６４】
ＰＡＣＡＰに対して結合活性を有する抗ＰＡＣＡＰ抗体及びその結合性断片
ＰＡＣＡＰは、中枢神経系（「ＣＮＳ」）及び末梢全体で発現する多機能性血管拡張性ペプチドである。ＰＡＣＡＰは、セクレチン／ＶＩＰ／ＧＲＨファミリーのメンバーである。ＰＡＣＡＰは、２つのα－アミド化活性形態、すなわちＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）及びＰＡＣＡＰ２７（配列番号１２４２）で存在する。本明細書において、「ＰＡＣＡＰ」という用語には、別段に明確に示されていない限り、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７のいずれかまたは両方が含まれる。ＰＡＣＡＰは、種の間で高度保存される。

【０２６５】
ヒトでは、ＰＡＣＡＰは、１７６アミノ酸前駆体タンパク質（プレプロＰＡＣＡＰ）に

由来し、その遺伝子は、染色体１８ｐ１１上に位置し、ＰＡＣＡＰ３８は、エキソン５によってコードされる（Ｖａｕｄｒｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｖ．，６１：２８３－３５７　（２００９））。プロプロＰＡＣＡＰは、Ｎ末端２４アミノ酸シグナルタンパク質、２９アミノ酸ＰＡＣＡＰ関連ペプチド、及びＣ末端ドメイン中のＰＡＣＡＰを含有する。この前駆体は、プロホルモン転換酵素によって、生物学的に活性なＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７に代謝される。

【０２６６】

ＶＩＰ（配列番号１２４３）は、ＰＡＣＡＰと同じタンパク質ファミリーに属し、ＰＡＣＡＰと高い相同性を共有する、すなわち、ＶＩＰ及びＰＡＣＡＰ２７は、アミノ酸レベルで６８％配列相動性を有し、さらには、同様の全体二次構造、すなわち、Ｃ末端の長いアルファヘリックス構造を有する。

【０２６７】

ＰＡＣＡＰの作用は、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒという３種の異なるＧタンパク質共役受容体を介して媒介される。ＶＰＡＣ１－Ｒは、受容体関連膜タンパク質のすべてと会合し得る（「ＲＡＭＰ」、Ｋａｉｓｅｒ　＆　Ｒｕｓｓｏ，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ　４７：４５１－４６１　（２０１３））。ＰＡＣ１－Ｒが、ＰＡＣＡＰについて選択的であるのに対して、ＶＰＡＣ１－Ｒ及びＶＰＡＣ２－Ｒは、ＶＩＰ及びＰＡＣＡＰの両方に高い親和性で結合する。ＰＡＣ１－Ｒは、ＶＩＰよりも１００～１０００倍高い親和性でＰＡＣＡＰに結合する、すなわち、ＰＡＣＡＰ２７／ＰＡＣＡＰ３８でのK_D約０．５ｎＭに対して、ＶＩＰでのK_D約５００ｎＭである。逆に、ＶＰＡＣ１－Ｒ及びＶＰＡＣ２－Ｒは、ＰＡＣＡＰ及びＶＩＰについて等しい親和性（K_D約１ｎＭ）を有する（Ｓｃｈｙｔｚ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）を参照されたい）。３種の受容体はすべて、末梢組織及びＣＮＳの両方において広く発現されるが、ＰＡＣ１－Ｒは、主にＣＮＳにおいて発現され、嗅球、視床、視床下部、海馬の歯状回において、かつ小脳の顆粒細胞において最も豊富である（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｏｍｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．，３７１：５６７－５７７　（１９９６）；Ｓｈｉｏｄａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．Ｒｅｓ．，２８：３４５－３５４　（１９９７））。

【０２６８】

ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒの活性化は、アデニル酸シクラーゼ活性の増大、したがって、ｃＡＭＰ産生の増大をもたらす。しかしながら、ＰＡＣＡＰ受容体は、ＰＬＣを介してそれらの作用を媒介し、Ca^{2+}レベル、及びＰＬＤの上昇につながり得る。

【０２６９】

ＰＡＣＡＰは、神経発生、神経保護、神経調節、神経性炎症、及び侵害受容における役割を含む広範な生物学的作用を有する。ＰＡＣＡＰは、グリコサミノグリカン（「ＧＡＧ」）と相互作用することも報告されている。ＧＡＧは、繰り返し二糖単位、例えば、ヘパリン、コンドロイチン、ケラチン、及びヒアルロン酸から構成される長い非分枝多糖である。ＰＡＣＡＰの細胞取り込みが、ＧＡＧタンパク質の発現に依存すること、及びＰＡＣＡＰが硫酸化ＧＡＧに結合したことが示されている。殊に、ＧＡＧへのＰＡＣＡＰ３８結合は、ＰＡＣＡＰ３８の受容体非依存性細胞取り込みを誘導することができることが決定された。この研究はさらに、構造転移を受け得ない変異型ＰＡＣＡＰ３８が、ＰＡＣＡＰ３８の野生型のように効率的には、ＧＡＧ含有細胞系によって内部移行されなかったので、ＰＡＣＡＰ３８におけるランダムなコイル－α－ヘリックス転移（ｃｏｉｌ－ｔｏ－α－ｈｅｌｉｘ　ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ）が、ＰＡＣＡＰ３８のＧＡＧ依存性取り込みに必須であることを実証した（Ｎｅｒｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．，５８８（２４）：４５９０－４５９６，２０１４）。フォローアップ研究において、ＧＡＧ、すなわち、ヘパリンをクラスター化するＰＡＣＡＰの能力は、細胞透過性ペプチド（「ＣＰＰ」）として機能するその能力に直接関連することが決定された。この活性は、セクレチン／グルカゴン／ＧＨＲＨファミリーメンバー、例えば、ＰＡＣＡＰにおいて存在するヘパリン結合、またはＣａｒｄｉｎ－Ｗｅｉｎｔｒａｕｂモチーフに寄与し得ると仮説が立て

られる（Ｎｅｒｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｓｃｉ．，１６：２７３９１－２７４００，２０１５）。興味深いことに、Ｎｅｒｅｅ ｅｔ ａｌ．（２０１５）は、ＰＡＣＡＰ３８がｉｎ ｖｉｔｒｏで硫酸化ＧＡＧをクラスター化し得ることを実証するデータを提供した。これらのデータは、他のペプチド、例えばグルカゴンは、硫酸化ＧＡＧ（ヘパリン）についてより高い結合親和性を示したが、ＰＡＣＡＰ３８のように効率的には細胞によって内部移行されないので、観察されたクラスター化作用がＰＡＣＡＰ３８のＧＡＧ媒介性細胞取り込みに重要であることを示唆した。さらに、細胞がＰＡＣＡＰに曝露されるｉｎ ｖｉｔｒｏ研究において、硫酸化ＧＡＧタンパク質が豊富である軟骨マトリックスを含む軟骨形成が増大することが報告されており、これは、様々な細胞ストレス応答中に発現されるその推定上の保護的役割と一致する（Ｊｕｈａｓｚ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ ＯＮＥ，９（３）：ｅ９１５４１，２０１４）。それらの形質膜上にＰＡＣＡＰ特異的受容体を欠いている細胞種、例えば、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用して、Ｄｏａｎ ｅｔ ａｌ．は、様々な形態の蛍光標識ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７の受容体非依存性細胞取り込みに関係するそのような細胞の能力を実証するデータを提供した（Ｄｏａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ，１８２３：９４０－９４９，２０１２）。

【０２７０】

本発明は、ヒトＰＡＣＡＰを含むＰＡＣＡＰに結合する例示的な抗体またはその抗原結合性断片を提供する。異なるＣＤＲ及びエピトープ特異性を有するものを含む、ＰＡＣＡＰに結合する他の抗体またはその抗原結合性断片は、本明細書の開示を使用し、当技術分野で一般に公知である方法を使用して得られ得る。そのような抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ｉｎ ｖｉｖｏでＰＡＣＡＰの生物学的作用に拮抗し、したがって、例えば、頭痛、片頭痛、疼痛、羞明、ホットフラッシュ、ＰＴＳＤ、及び不安障害を包含するＰＡＣＡＰ関連状態の処置または予防において有用である。好ましい実施形態では、本発明による抗体またはそれらの抗原結合性断片は、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片の１つまたは複数のＣＤＲ、V_L鎖及び／またはV_H鎖を含む。

【０２７１】

一部の実施形態では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰとその受容体（複数可）（例えば、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒ）との間の相互作用に干渉するか、それを遮断するか、減少させるか、または調節するであろう。一部の例では、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰとＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒとの特異的な相互作用を「中和する」、例えば、完全に防止する。一部の実施形態では、当該抗体またはそれらの抗原結合性断片は、例えば、ＰＡＣＡＰが、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒに特異的結合することを防止する位置及び／または手法でＰＡＣＡＰに結合し続けることによって、ＰＡＣＡＰを中和する。

【０２７２】

一部の実施形態では、本発明による抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ媒介性活性（ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞への結合を包含する）を阻害することができる。一部の実施形態では、本発明による抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ヒト化されており、例えば、ＰＡＣＡＰに対するヒト化ウサギ抗体である。

【０２７３】

上述のとおり、本発明による抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、様々な用途を有する。例えば、本抗体及び断片は、治療用途、さらには、結合アッセイにおいて診断で有用であり得る。本抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ、殊に、ヒトＰＡＣＡＰまたはそのリガンドの親和性精製のために、かつＰＡＣＡＰ活性の他のアンタゴニストを同定するためのスクリーニングアッセイにおいて有用である。当該抗体またはその抗原結合性断片の一部は、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰの結合を阻害するために、またはＰＡＣＡＰ媒介性活性及び／または生物学的作用を阻害するために有用である。

【０２７４】
本明細書において使用される場合、「ＰＡＣＡＰと関連する１つまたは複数の生物学的作用という用語は、ＰＡＣＡＰによって媒介される、誘発される、または他に帰せられ得る任意の生物学的作用、例えば、結合特性、機能特性、及び生物学的に重要な他の特性を指す。ＰＡＣＡＰの非限定的な例示的な生物学的作用には、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰ結合；ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－Ｒ媒介性シグナル伝達のＰＡＣＡＰ活性化；ｃＡＭＰ産生のＰＡＣＡＰ媒介性増大；ＰＬＣ活性のＰＡＣＡＰ媒介性増大；ＰＬＤ活性のＰＡＣＡＰ媒介性増大；Ca^{2+}レベルのＰＡＣＡＰ媒介性増大；ならびにＰＡＣＡＰ媒介性血管拡張、羞明、肥満細胞脱顆粒、及び／またはニューロン活性化が包含される。本抗ＰＡＣＡＰ抗体は、これらの例示的なＰＡＣＡＰ生物学的活性の１つ、それらの組合せ、またはすべてを阻害することができる。例えば、本明細書において提供される抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰ誘導性血管拡張（実施例７及び実施例８を参照されたい）を阻害することができる。

【０２７５】
本発明による抗体またはそれらの抗原結合性断片は、様々な治療適用において使用され得る。例えば、一部の実施形態では、当該抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰと関連する状態、例えば、限定されないが、片頭痛（前兆を伴うか、伴わない）、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛、ホットフラッシュ、羞明、慢性発作性片頭痛、頭部または頸部における潜在的構造問題による続発性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛（例えば、副鼻腔炎と関連する頭痛）、アレルギー誘導性頭痛または片頭痛、疼痛、慢性疼痛、神経炎症性または炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛（例えば、原発性または転移性骨癌性疼痛）、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、変形性関節症または関節リウマチ疼痛、下背部痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、ＰＴＳＤ、不安障害、糖尿病、自己免疫性糖尿病、内皮機能不全、虚血、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、卒中、シェーグレン症候群、多発性硬化症、気管支反応亢進、喘息、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、体重減少、食欲不振、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、てんかん、尿路感染症、異常排尿、尿意逼迫、夜間頻尿、尿失禁、過活動膀胱などのＬＵＴ障害を処置するために、かつそのようなＬＵＴ状態に関連する疼痛を予防または緩和するために有用である。

【０２７６】
内臓疼痛、すなわち、内臓、または身体の内部器官と関連する疼痛の具体的な例には、

心臓、肺、生殖器、膀胱、尿管、消化器官、肝臓、膵臓、脾臓、及び腎臓などの器官が罹患する疼痛が含まれる。それらと関連する状態には、例として、膵臓炎、分娩、イレウスと関連する腹部外科手術、膀胱炎、月経期、または月経困難が含まれる。同様に、腎臓疼痛、上腹部疼痛、胸膜疼痛、及び有痛性胆石仙痛、虫垂炎疼痛はすべて、内臓疼痛と判断され得る。初期心筋梗塞からの胸骨下疼痛または圧力も、内臓性である。胃、十二指腸、または結腸の疾患は、内臓疼痛の原因となり得る。内臓疼痛の原因となる、一般的に起こる胃腸（「ＧＩ」）障害には、機能性腸障害（「ＦＢＤ」）及び炎症性腸疾患（「ＩＢＤ」）が含まれる。そのようなＧＩ障害にはさらに、胃食道逆流、消化不良、過敏性腸症候群（「ＩＢＳ」）及び機能性腹痛症候群（「ＦＡＰＳ」）、ならびにＩＢＤに関しては、クローン病、回腸炎、及び潰瘍性大腸炎が含まれ得る。

【０２７７】

本抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰのｉｎ　ｖｉｖｏ作用の遮断、阻害、もしくは中和、またはＰＡＣＡＰ及びその受容体、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及びＶＰＡＣ２－Ｒの相互作用の遮断もしくは阻害が治療上望ましい任意の対象を処置するために、単独で、または他の生物製剤を含む他の活性薬剤または薬物と一緒に使用してよい。

【０２７８】

本発明による例示的な抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片、ならびにそれらの特異的ＣＤＲが、このセクションにおいて特定される。便宜上、各例示抗体またはそれらの抗原結合性断片、及び対応する配列は、具体的な命名によって別々に特定される、すなわち、Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、及びＡｂ１９である。

【０２７９】

本発明を構成する抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰについて結合親和性を有し、そこでは、結合親和性は、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７に特異的に結合するが、ＶＩＰに結合しない抗ＰＡＣＡＰ抗体またはその抗原結合性断片、及び／またはＰＡＣＡＰ３８に特異的に結合するが、ＰＡＣＡＰ２７またはＶＩＰに結合しない抗体またはその抗原結合性断片、ならびに／またはＰＡＣＡＰ３８及び／もしくはＰＡＣＡＰ２７内の線状及び／もしくは立体構造エピトープに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む。より具体的には、本発明による拮抗性抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片が結合するＰＡＣＡＰ３８及び／またはＰＡＣＡＰ２７のエピトープは、実施例１２及び／または他のエピトープ同定法において同定されるもの、またはその残基（アラニン走査の使用によって決定されるとおり）を含むこととなる。

【０２８０】

例示的な抗ＰＡＣＡＰ抗体ポリペプチド配列

抗体Ａｂ１

一実施形態では、本発明は、配列番号１０の重鎖定常領域に連結されている配列番号２の重鎖可変領域からなる配列番号１の配列を含む重鎖配列を持つ、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０２８１】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＶＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＶＡＳＧＴＴＹＹＡＳＷＡＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＭＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２）。

【０２８２】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、また

は下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０）。

【０２８３】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号２２の軽鎖可変領域からなる配列番号２１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０２８４】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＤＰＶＭＴＱＴＰＳＳＴＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＥＳＶＹＳＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＥＮＩＶＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２２）。

【０２８５】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３０）。

【０２８６】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号４；配列番号６；及び配列番号８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号２１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２４；配列番号２６；及び配列番号２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号２２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列の１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２８７】

本発明はさらに、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３；配列番号５；配列番号７；及び配列番号９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２３；配列番号２５；配列番号２７；及び配列番号２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０２８８】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２８９】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１もしくは配列番号２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２１もしくは配列番号２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２９０】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号４；配列番号６；及び配列番号８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２９１】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２４；配列番号２６；及び配列番号２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２９２】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３；配列番号５；配列番号７；及び配列番号９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２９３】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２３；配列番号２５；配列番号２７；及び配列番号２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０２９４】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含んで）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４；配列番号６；及び配列番号８）；ならびに配列番号２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２４；配列番号２６；及び配列番号２８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含んで）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号２の可変重鎖領

域のフレームワーク領域（配列番号３；配列番号５；配列番号７；及び配列番号９）；ならびに配列番号２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２３；配列番号２５；配列番号２７；及び配列番号２９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０２９５】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号１及び配列番号２１、もしくは配列番号２及び配列番号２２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１、またはＡｂ１のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２９６】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号２の可変重鎖配列及び配列番号２２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号２及び／または配列番号２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０２９７】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０２９８】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０２９９】

抗体Ａｂ１．Ｈ

一実施形態では、本発明は、配列番号５０の重鎖定常領域に連結されている配列番号４２の重鎖可変領域からなる配列番号４１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３００】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＡＶＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＶＡＳＧＴＴＹＹＡＳＳＡＮＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４２）。

【０３０１】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１．Ｈと同じエピトープと結合し、かつ配列番号１

２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５０）。

【０３０２】

別の実施形態では、本発明は、配列番号７０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号６２の軽鎖可変領域からなる配列番号６１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３０３】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＥＳＶＹＳＮＹＬＳＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＤＤＦＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＥＮＩＶＧＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号６２）。

【０３０４】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１．Ｈと同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７０）。

【０３０５】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号４４；配列番号４６；及び配列番号４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号４２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号６１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号６２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３０６】

本発明はさらに、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号４３；配列番号４５；配列番号４７；及び配列番号４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６３；配列番号６５；配列番号６７；及び配列番号６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９

％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０３０７】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３０８】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４１もしくは配列番号４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６１もしくは配列番号６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３０９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号４４；配列番号４６；及び配列番号４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３１０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３１１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号４３；配列番号４５；配列番号４７；及び配列番号４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３１２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６３；配列番号６５；配列番号６７；及び配列番号６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３１３】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号４２の可変重鎖領域；配列番号６２の可変軽鎖領域；配列番号４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４；配列番号４６；及び配列番号４８）；ならびに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれら

からなる：配列番号４２の可変重鎖領域；配列番号６２の可変軽鎖領域；配列番号４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４３；配列番号４５；配列番号４７；及び配列番号４９）；ならびに配列番号６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６３；配列番号６５；配列番号６７；及び配列番号６９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０３１４】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号４１及び配列番号６１、もしくは配列番号４２及び配列番号６２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１．Ｈ、またはＡｂ１．ＨのＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１．Ｈと競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１．Ｈの配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１．Ｈと同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３１５】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１．Ｈに関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号４２の可変重鎖配列及び配列番号６２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号４２及び／または配列番号６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０３１６】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１．Ｈの酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１．Ｈなどの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０３１７】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１．Ｈの重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０３１８】

抗体Ａｂ２

一実施形態では、本発明は、配列番号９０の重鎖定常領域に連結されている配列番号８２の重鎖可変領域からなる配列番号８１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３１９】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＧＡＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＧＮＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８２）。

【０３２０】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ２と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９０）。

【０３２１】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１１０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号１０２の軽鎖可変領域からなる配列番号１０１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３２２】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＥＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬ
ＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＴＹＭＳＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１０２）
。

【０３２３】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ２と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１１０）。

【０３２４】

別の実施形態では、本発明は、配列番号８１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８４；配列番号８６；及び配列番号８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号８２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号１０１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１０４；配列番号１０６；及び配列番号１０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号１０２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３２５】

本発明はさらに、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８３；配列番号８５；配列番号８７；及び配列番号８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１０３；配列番号１０５；配列番号１０７；及び配列番号１０９のポリペプチ

ド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０３２６】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３２７】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８１もしくは配列番号８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１０１もしくは配列番号１０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３２８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８４；配列番号８６；及び配列番号８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３２９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１０４；配列番号１０６；及び配列番号１０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つの可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３３０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８３；配列番号８５；配列番号８７；及び配列番号８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３３１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１０３；配列番号１０５；配列番号１０７；及び配列番号１０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３３２】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８２の可変重鎖領域；配列番号１０２の可変軽鎖領域；配列番号８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８４；配列番号８６；及び配列番号８８）；ならびに配列番号１０

２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０４；配列番号１０６；及び配列番号１０８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８２の可変重鎖領域；配列番号１０２の可変軽鎖領域；配列番号８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８３；配列番号８５；配列番号８７；及び配列番号８９）；ならびに配列番号１０２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１０３；配列番号１０５；配列番号１０７；及び配列番号１０９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０３３３】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号８１及び配列番号１０１、もしくは配列番号８２及び配列番号１０２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ２、またはＡｂ２のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ２と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ２の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ２と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３３４】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ２に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号８２の可変重鎖配列及び配列番号１０２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号８２及び／または配列番号１０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０３３５】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ２などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０３３６】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ２の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０３３７】

抗体Ａｂ３

一実施形態では、本発明は、配列番号６９０の重鎖定常領域に連結されている配列番号６８２の重鎖可変領域からなる配列番号６８１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３３８】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＤＹＭＣＷＶＲＱ

ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＤＡＧＳＳＧＤＴＹＦＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＨＬＹＧＳＩＴＦＡＦＧＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６８２）。

【０３３９】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ３と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６９０）。

【０３４０】

別の実施形態では、本発明は、配列番号７１０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号７０２の軽鎖可変領域からなる配列番号７０１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３４１】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＩＧＳＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＴＹＹＳＳＧＷＹＴＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号７０２）。

【０３４２】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ３と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７１０）。

【０３４３】

別の実施形態では、本発明は、配列番号６８１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号６８２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号７０１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号７０２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３４４】

本発明はさらに、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６８３；配列番号６８５；配列番号６８７；及び配列番号６８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７０３；配列番号７０５；配列番号７０７；及び配列番号７０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０３４５】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３４６】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６８１もしくは配列番号６８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７０１もしくは配列番号７０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３４７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３４８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３４９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６８３；配列番号６８５；配列番号６８７；及び配列番号６８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３５０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７０３；配列番号７０５；配列番号７０７；及び配列番号７０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３５１】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ

抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６８２の可変重鎖領域；配列番号７０２の可変軽鎖領域；配列番号６８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８）；ならびに配列番号７０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片：配列番号６８２の可変重鎖領域；配列番号７０２の可変軽鎖領域；配列番号６８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６８３；配列番号６８５；配列番号６８７；及び配列番号６８９）；ならびに配列番号７０２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号７０３；配列番号７０５；配列番号７０７；及び配列番号７０９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３５２】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号６８１及び配列番号７０１、もしく配列番号６８２及び配列番号７０２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ３、またはＡｂ３のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ３と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ３の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ３と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３５３】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ３に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号６８２の可変重鎖配列及び配列番号７０２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号６８２及び／または配列番号７０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０３５４】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ３などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０３５５】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ３の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０３５６】

抗体Ａｂ４

一実施形態では、本発明は、配列番号６５０の重鎖定常領域に連結されている配列番号

６４２の重鎖可変領域からなる配列番号６４１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３５７】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＤＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＮＴＮＤＤＴＷＹＡＳＷＶＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＳＤＡＹＶＦＤＹＡＹＹＦＴＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６４２）。

【０３５８】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ４と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６５０）。

【０３５９】

別の実施形態では、本発明は、配列番号６７０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号６６２の軽鎖可変領域からなる配列番号６６１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３６０】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＬＶＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＬＡＳＱＮＩＹＮＳＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＧＡＤＮＩＧＮＰＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号６６２）。

【０３６１】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ４と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含むＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６７０）。

【０３６２】

別の実施形態では、本発明は、配列番号６４１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６４４；配列番号６４６；及び配列番号６４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号６４２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号６６１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号６６２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して

少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６３】

本発明はさらに、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６４３；配列番号６４５；配列番号６４７；及び配列番号６４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６６３；配列番号６６５；配列番号６６７；及び配列番号６６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０３６４】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６５】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６４１もしくは配列番号６４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６６１もしくは配列番号６６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６４４；配列番号６４６；及び配列番号６４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６４３；配列番号６４５；配列番号６４７；及び配列番号６４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３６９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び

抗原結合性断片は、配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６６３；配列番号６６５；配列番号６６７；及び配列番号６６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３７０】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６４２の可変重鎖領域；配列番号６６２の可変軽鎖領域；配列番号６４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号６４４；配列番号６４６；及び配列番号６４８）；ならびに配列番号６６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６４２の可変重鎖領域；配列番号６６２の可変軽鎖領域；配列番号６４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６４３；配列番号６４５；配列番号６４７；及び配列番号６４９）；ならびに配列番号６６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６６３；配列番号６６５；配列番号６６７；及び配列番号６６９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０３７１】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号６４１及び配列番号６６１、もしくは配列番号６４２及び配列番号６６２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ４、またはＡｂ４のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ４と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ４の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ４と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３７２】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ４に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号６４２の可変重鎖配列及び配列番号６６２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号６４２及び／または配列番号６６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０３７３】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ４などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０３７４】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ４の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の

断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０３７５】

抗体Ａｂ５

一実施形態では、本発明は、配列番号４９０の重鎖定常領域に連結されている配列番号４８２の重鎖可変領域からなる配列番号４８１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３７６】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＤＮＧＤＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＹＬＫＩＡＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＰＧＳＴＴＱＮＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４８２）。

【０３７７】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ５と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４９０）。

【０３７８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５１０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号５０２の軽鎖可変領域からなる配列番号５０１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３７９】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＮＩＹＮＳＬＬＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＮＹＹＮＩＷＴＮＧＡＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号５０２）。

【０３８０】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ５と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５１０）。

【０３８１】

別の実施形態では、配列番号４８１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列

番号４８４；配列番号４８６；及び配列番号４８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号４８２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号５０１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５０４；配列番号５０６；及び配列番号５０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号５０２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８２】

本発明はさらに、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号４８３；配列番号４８５；配列番号４８７；及び配列番号４８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５０３；配列番号５０５；配列番号５０７；及び配列番号５０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０３８３】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８４】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４８１もしくは配列番号４８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５０１もしくは配列番号５０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号４８４；配列番号４８６；及び配列番号４８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５０４；配列番号５０６；及び配列番号５０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号４８３；配列番号４８５；配列番号４８７；及び配列

番号４８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５０３；配列番号５０５；配列番号５０７；及び配列番号５０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０３８９】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号４８２の可変重鎖領域；配列番号５０２の可変軽鎖領域；配列番号４８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４８４；配列番号４８６；及び配列番号４８８）；ならびに配列番号５０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５０４；配列番号５０６；及び配列番号５０８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号４８２の可変重鎖領域；配列番号５０２の可変軽鎖領域；配列番号４８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４８３；配列番号４８５；配列番号４８７；及び配列番号４８９）；ならびに配列番号５０２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５０３；配列番号５０５；配列番号５０７；及び配列番号５０９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０３９０】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号４８１及び配列番号５０１、もしくは配列番号４８２及び配列番号５０２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ５、またはＡｂ５のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ５と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ５の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ５と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３９１】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ５に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号４８２の可変重鎖配列及び配列番号５０２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号４８２及び／または配列番号５０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０３９２】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ５などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生

成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０３９３】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ５の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０３９４】

抗体Ａｂ６

一実施形態では、本発明は、配列番号７３０の重鎖定常領域に連結されている配列番号７２２の重鎖可変領域からなる配列番号７２１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３９５】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＱＬＥＱＳＧＧＧＡＥＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＥＬＣＣＫＡＳＧＦＳＬＳＳＴＹＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＹＴＧＳＧＳＴＤＹＡＳＷＶＮＧＱＦＴＬＳＲＤＩＤＱＳＴＧＣＬＱＬＮＳＬＴＶＡＤＴＡＭＹＹＣＴＫＮＦＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７２２）。

【０３９６】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ６と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３０）。

【０３９７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号７５０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号７４２の軽鎖可変領域からなる配列番号７４１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０３９８】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＰＳＶＹＳＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＧＬＩＡＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＡＹＹＣＬＧＹＹＤＣＧＳＴＤＣＨＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号７４２）。

【０３９９】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ６と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７５０）。

【０４００】

別の実施形態では、本発明は、配列番号７２１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７２４；配列番号７２６；及び配列番号７２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号７２２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号７４１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号７４２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０１】

本発明はさらに、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７２３；配列番号７２５；配列番号７２７；及び配列番号７２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７４３；配列番号７４５；配列番号７４７；及び配列番号７４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０４０２】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０３】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７２１もしくは配列番号７２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７４１もしくは配列番号７４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７２４；配列番号７２６；及び配列番号７２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８の

ポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７２３；配列番号７２５；配列番号７２７；及び配列番号７２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７４３；配列番号７４５；配列番号７４７；及び配列番号７４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４０８】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７２２の可変重鎖領域；配列番号７４２の可変軽鎖領域；配列番号７２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７２４；配列番号７２６；及び配列番号７２８）；ならびに配列番号７４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７２２の可変重鎖領域；配列番号７４２の可変軽鎖領域；配列番号７２２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号７２３；配列番号７２５；配列番号７２７；及び配列番号７２９）；ならびに配列番号７４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号７４３；配列番号７４５；配列番号７４７；及び配列番号７４９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０４０９】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号７２１及び配列番号７４１、もしくは配列番号７２２及び配列番号７４２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ６、またはＡｂ６のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ６と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ６の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ６と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４１０】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ６に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号７２２の可変重鎖配列及び配列番号７４２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号７２２及び／または配列番号７４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０４１１】
本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ６などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。
【０４１２】
追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ６の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。
【０４１３】
抗体Ａｂ７
一実施形態では、本発明は、配列番号５３０の重鎖定常領域に連結されている配列番号５２２の重鎖可変領域からなる配列番号５２１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０４１４】
一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＩＤＬＳＧＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＤＩＳＴＹＧＴＴＤＹＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＴＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＹＷＬＳＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５２２）。
【０４１５】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ７と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５３０）。
【０４１６】
別の実施形態では、本発明は、配列番号５５０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号５４２の軽鎖可変領域からなる配列番号５４１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０４１７】
別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＤＮＮＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＮＧＶ

ＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＰＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号５４２）。

【０４１８】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ７と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５５０）。

【０４１９】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５２１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５２４；配列番号５２６；及び配列番号５２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号５２２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号５４１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５４４；配列番号５４６；及び配列番号５４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号５４２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２０】

配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５２３；配列番号５２５；配列番号５２７；及び配列番号５２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５４３；配列番号５４５；配列番号５４７；及び配列番号５４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０４２１】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２２】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５２１もしくは配列番号５２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５４１もしくは配列番号５４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５２４；配列番号５２６；及び配列番号５２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも

９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５４４；配列番号５４６；及び配列番号５４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５２３；配列番号５２５；配列番号５２７；及び配列番号５２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５４３；配列番号５４５；配列番号５４７；及び配列番号５４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４２７】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号５２２の可変重鎖領域；配列番号５４２の可変軽鎖領域；配列番号５２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２４；配列番号５２６；及び配列番号５２８）；ならびに配列番号５４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４４；配列番号５４６；及び配列番号５４８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号５２２の可変重鎖領域；配列番号５４２の可変軽鎖領域；配列番号５２２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５２３；配列番号５２５；配列番号５２７；及び配列番号５２９）；ならびに配列番号５４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５４３；配列番号５４５；配列番号５４７；及び配列番号５４９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０４２８】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号５２１及び配列番号５４１、もしくは配列番号５２２及び配列番号５４２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ７、またはＡｂ７のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ７と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ７の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ７と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４２９】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ７に関して、Ｆ

ａｂ断片は好ましくは、配列番号５２２の可変重鎖配列及び配列番号５４２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号５２２及び／または配列番号５４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０４３０】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ７などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０４３１】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ７の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０４３２】

抗体Ａｂ８

一実施形態では、本発明は、配列番号７７０の重鎖定常領域に連結されている配列番号７６２の重鎖可変領域からなる配列番号７６１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４３３】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＱＬＥＱＳＧＧＧＡＥＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＥＬＣＣＫＡＳＧＦＳＬＴＴＳＨＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＮＷＩＧＣＩＳＡＧＳＧＤＡＤＹＡＴＷＶＤＡＱＦＴＬＳＲＤＩＤＱＮＴＧＣＬＱＬＮＳＬＴＰＡＤＴＡＭＹＹＣＴＩＮＦＥＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７６２）。

【０４３４】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ８と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７７０）。

【０４３５】

別の実施形態では、本発明は、配列番号７９０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号７８２の軽鎖可変領域からなる配列番号７８１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４３６】
別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＰＳＶＹＳＳＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＳＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＹＤＣＧＲＴＤＣＨＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号７８２）。
【０４３７】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ８と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７９０）。
【０４３８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号７６１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７６４；配列番号７６６；及び配列番号７６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号７６２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号７８１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号７８２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４３９】
本発明はさらに、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７６３；配列番号７６５；配列番号７６７；及び配列番号７６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７８３；配列番号７８５；配列番号７８７；及び配列番号７８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。
【０４４０】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４１】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７６１もしくは配列番号７６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７８１もしくは配列番号７８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしく

は９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４２】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７６４；配列番号７６６；及び配列番号７６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４３】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４４】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７６３；配列番号７６５；配列番号７６７；及び配列番号７６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４５】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７８３；配列番号７８５；配列番号７８７；及び配列番号７８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４４６】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７６２の可変重鎖領域；配列番号７８２の可変軽鎖領域；配列番号７６２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７６４；配列番号７６６；及び配列番号７６８）；ならびに配列番号７８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７６２の可変重鎖領域；配列番号７８２の可変軽鎖領域；配列番号７６２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号７６３；配列番号７６５；配列番号７６７；及び配列番号７６９）；ならびに配列番号７８２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号７８３；配列番号７８５；配列番号７８７；及び配列番号７８９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。
【０４４７】
本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号７６１及び配列番号７８１、もしくは配列番号７６２及び配列番号７８２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ８、またはＡｂ８のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ８と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ８の配列と少なくと

も９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ８と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４４８】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ８に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号７６２の可変重鎖配列及び配列番号７８２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号７６２及び／または配列番号７８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０４４９】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ８などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０４５０】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ８の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０４５１】

抗体Ａｂ９

一実施形態では、本発明は、配列番号８１０の重鎖定常領域に連結されている配列番号８０２の重鎖可変領域からなる配列番号８０１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４５２】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＱＬＥＱＳＧＧＧＡＥＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＫＡＳＧＦＴＩＳＲＤＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＳＡＧＧＧＳＴＤＹＡＮＷＶＮＧＲＦＴＬＳＲＤＩＤＱＳＴＧＣＬＱＬＮＳＬＴＤＡＤＴＡＭＹＹＣＡＧＮＬＥＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８０２）。

【０４５３】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ９と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ

ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８１０）。

【０４５４】

別の実施形態では、本発明は、配列番号８３０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号８２２の軽鎖可変領域からなる配列番号８２１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４５５】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＰＳＩＹＳＧＡＦＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＦＹＤＣＳＳＶＤＣＨＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号８２２）。

【０４５６】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ９と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８３０）。

【０４５７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号８０１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８０４；配列番号８０６；及び配列番号８０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号８０２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号８２１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号８２２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４５８】

本発明はさらに、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８０３；配列番号８０５；配列番号８０７；及び配列番号８０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８２３；配列番号８２５；配列番号８２７；及び配列番号８２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０４５９】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４６０】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８０１もしくは配列番号８０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８２１もしくは配列番号８２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４６１】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８０４；配列番号８０６；及び配列番号８０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４６２】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４６３】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８０３；配列番号８０５；配列番号８０７；及び配列番号８０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４６４】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８２３；配列番号８２５；配列番号８２７；及び配列番号８２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４６５】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８０２の可変重鎖領域；配列番号８２２の可変軽鎖領域；配列番号８０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８０４；配列番号８０６；及び配列番号８０８）；ならびに配列番号８２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８０２の可変重鎖領域；配列番号８２２の可変軽鎖領域；配列番号８０２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８０３；配列番号８０５；配列番号８０７；及び配列番号８０９）；ならびに配列番号８２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８２３；配列番号８２５；配列番号８２７；及び配列番号８２９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０４６６】
本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号８０１及び配列番号８２１、もしくは配列番号８０２及び配列番号８２２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ９、またはＡｂ９のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ９と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ９の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ９と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０４６７】
本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ９に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号８０２の可変重鎖配列及び配列番号８２２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号８０２及び／または配列番号８２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。
【０４６８】
本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ９などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。
【０４６９】
追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ９の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。
【０４７０】
抗体Ａｂ１１
一実施形態では、本発明は、配列番号５７０の重鎖定常領域に連結されている配列番号５６２の重鎖可変領域からなる配列番号５６１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０４７１】
一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＲＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＤＩＳＴＹＧＴＴＤＹＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＴＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＹＷＬＳＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５６２）。
【０４７２】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１１と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ

ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５７０）。

【０４７３】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５９０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号５８２の軽鎖可変領域からなる配列番号５８１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４７４】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＤＮＮＡＬＡＷＹＱＱ
ＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＬＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶ
ＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＡＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号５８２）。

【０４７５】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１１と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５９０）。

【０４７６】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５６１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５６４；配列番号５６６；及び配列番号５６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号５６２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号５８１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号５８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号５８２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４７７】

本発明はさらに、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５６３；配列番号５６５；配列番号５６７；及び配列番号５６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５８３；配列番号５８５；配列番号５８７；及び配列番号５８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０４７８】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４７９】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５６１もしくは配列番号５６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５８１もしくは配列番号５８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４８０】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５６４；配列番号５６６；及び配列番号５６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４８１】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号５８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４８２】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５６３；配列番号５６５；配列番号５６７；及び配列番号５６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４８３】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５８３；配列番号５８５；配列番号５８７；及び配列番号５８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０４８４】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号５６２の可変重鎖領域；配列番号５８２の可変軽鎖領域；配列番号５６２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５６４；配列番号５６６；及び配列番号５６８）；ならびに配列番号５８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号５８８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、

または別法ではそれらからなる：配列番号５６２の可変重鎖領域；配列番号５８２の可変軽鎖領域；配列番号５６２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５６３；配列番号５６５；配列番号５６７；及び配列番号５６９）；ならびに配列番号５８２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５８３；配列番号５８５；配列番号５８７；及び配列番号５８９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０４８５】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号５６１及び配列番号５８１、もしくは配列番号５６２及び配列番号５８２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１１、またはＡｂ１１のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１１と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１１の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１１と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４８６】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１１に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号５６２の可変重鎖配列及び配列番号５８２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号５６２及び／または配列番号５８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０４８７】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１１などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０４８８】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１１の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０４８９】

抗体Ａｂ１２

一実施形態では、本発明は、配列番号６１０の重鎖定常領域に連結されている配列番号６０２の重鎖可変領域からなる配列番号６０１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４９０】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＤＩＳＴＹＧＴＴＤＹＡＳＷＶＹＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＴＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＹＷＬＳＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６０２）。

【０４９１】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１２と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６１０）。

【０４９２】
別の実施形態では、本発明は、配列番号６３０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号６２２の軽鎖可変領域からなる配列番号６２１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０４９３】
別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＤＮＮＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＹＤＰＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号６２２）。

【０４９４】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１２と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６３０）。

【０４９５】
別の実施形態では、本発明は、配列番号６０１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６０４；配列番号６０６；及び配列番号６０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号６０２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号６２１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６２４；配列番号６２６；及び配列番号６２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号６２２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４９６】
本発明はさらに、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６０３；配列番号６０５；配列番号６０７；及び配列番号６０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／

または配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６２３；配列番号６２５；配列番号６２７；及び配列番号６２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０４９７】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４９８】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６０１もしくは配列番号６０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６２１もしくは配列番号６２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０４９９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６０４；配列番号６０６；及び配列番号６０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５００】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６２４；配列番号６２６；及び配列番号６２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５０１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６０３；配列番号６０５；配列番号６０７；及び配列番号６０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５０２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６２３；配列番号６２５；配列番号６２７；及び配列番号６２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５０３】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６

０２の可変重鎖領域；配列番号６２２の可変軽鎖領域；配列番号６０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号６０４；配列番号６０６；及び配列番号６０８）；ならびに配列番号６２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号６２４；配列番号６２６；及び配列番号６２８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６０２の可変重鎖領域；配列番号６２２の可変軽鎖領域；配列番号６０２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６０３；配列番号６０５；配列番号６０７；及び配列番号６０９）；ならびに配列番号６２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６２３；配列番号６２５；配列番号６２７；及び配列番号６２９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０５０４】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号６０１及び配列番号６２１、もしくは配列番号６０２及び配列番号６２２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１２、またはＡｂ１２のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１２と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１２の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１２と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５０５】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１２に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号６０２の可変重鎖配列及び配列番号６２２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号６０２及び／または配列番号６２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０５０６】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１２などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０５０７】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１２の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０５０８】

抗体Ａｂ１３

一実施形態では、本発明は、配列番号１３０の重鎖定常領域に連結されている配列番号１２２の重鎖可変領域からなる配列番号１２１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５０９】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＤＮＴＡＧＴＹＹＡＰＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２２）。

【０５１０】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１３と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１３０）。

【０５１１】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１５０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号１４２の軽鎖可変領域からなる配列番号１４１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。本発明は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５１２】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＨＤＧＳＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＳＮＩＣＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１４２）。

【０５１３】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１３と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１５０）。

【０５１４】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１２１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１２４；配列番号１２６；及び配列番号１２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号１２２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号１４１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１４４；配列番号１４６；及び配列番号１４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号１４２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、ま

たは上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５１５】

本発明はさらに、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１２３；配列番号１２５；配列番号１２７；及び配列番号１２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１４３；配列番号１４５；配列番号１４７；及び配列番号１４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０５１６】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５１７】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１２１もしくは配列番号１２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１４１もしくは配列番号１４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５１８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１２４；配列番号１２６；及び配列番号１２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５１９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１４４；配列番号１４６；及び配列番号１４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５２０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１２３；配列番号１２５；配列番号１２７；及び配列番号１２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５２１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１４３；配列番号１４５；配列番号１４７；及び配列番号１４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれ

らに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５２２】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１２２の可変重鎖領域；配列番号１４２の可変軽鎖領域；配列番号１２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２４；配列番号１２６；及び配列番号１２８）；ならびに配列番号１４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４４；配列番号１４６；及び配列番号１４８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１２２の可変重鎖領域；配列番号１４２の可変軽鎖領域；配列番号１２２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１２３；配列番号１２５；配列番号１２７；及び配列番号１２９）；ならびに配列番号１４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１４３；配列番号１４５；配列番号１４７；及び配列番号１４９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０５２３】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号１２１及び配列番号１４１、もしくは配列番号１２２及び配列番号１４２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１３、またはＡｂ１３のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１３と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１３の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１３と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５２４】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１３に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号１２２の可変重鎖配列及び配列番号１４２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号１２２及び／または配列番号１４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０５２５】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１３などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０５２６】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１３の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象

とする。
【０５２７】
抗体Ａｂ１４
一実施形態では、本発明は、配列番号１７０の重鎖定常領域に連結されている配列番号１６２の重鎖可変領域からなる配列番号１６１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０５２８】
一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＡＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＥＹＳＫＮＩＶＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＶＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１６２）。
【０５２９】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１４と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１７０）。
【０５３０】
別の実施形態では、本発明は、配列番号１９０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号１８２の軽鎖可変領域からなる配列番号１８１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０５３１】
別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＮＲＬＳＹＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＡＹＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＳＮＳＩＹＳＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１８２）。
【０５３２】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１４と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１９０）。
【０５３３】
別の実施形態では、本発明は、配列番号１６１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１６４；配列番号１６６；及び配列番号１６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号１６２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号１８１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号

１８４；配列番号１８６；及び配列番号１８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号１８２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５３４】

本発明はさらに、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１６３；配列番号１６５；配列番号１６７；及び配列番号１６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１８３；配列番号１８５；配列番号１８７；及び配列番号１８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０５３５】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５３６】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１６１もしくは配列番号１６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１８１もしくは配列番号１８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５３７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１６４；配列番号１６６；及び配列番号１６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５３８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１８４；配列番号１８６；及び配列番号１８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５３９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１６３；配列番号１６５；配列番号１６７；及び配列番号１６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれ

らからなる。

【０５４０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１８３；配列番号１８５；配列番号１８７；及び配列番号１８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５４１】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１６２の可変重鎖領域；配列番号１８２の可変軽鎖領域；配列番号１６２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１６４；配列番号１６６；及び配列番号１６８）；ならびに配列番号１８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８４；配列番号１８６；及び配列番号１８８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１６２の可変重鎖領域；配列番号１８２の可変軽鎖領域；配列番号１６２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１６３；配列番号１６５；配列番号１６７；及び配列番号１６９）；ならびに配列番号１８２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１８３；配列番号１８５；配列番号１８７；及び配列番号１８９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０５４２】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号１６１及び配列番号１８１、もしくは配列番号１６２及び配列番号１８２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１４、またはＡｂ１４のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１４と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１４の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１４と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５４３】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１４に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号１６２の可変重鎖配列及び配列番号１８２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号１６２及び／または配列番号１８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０５４４】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１４などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０５４５】
追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１４の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。
【０５４６】
抗体Ａｂ１５
一実施形態では、本発明は、配列番号２１０の重鎖定常領域に連結されている配列番号２０２の重鎖可変領域からなる配列番号２０１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０５４７】
一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＱＳＶＥＡＳＧＧＨＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＶＤＥＲＱＮＫＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＳＴＴＶＮＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２０２）。
【０５４８】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１５と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２１０）。
【０５４９】
別の実施形態では、本発明は、配列番号２３０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号２２２の軽鎖可変領域からなる配列番号２２１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。
【０５５０】
別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＮＲＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹＥＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＮＴＧＩＹＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２２２）。
【０５５１】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１５と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ

ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２３０）。

【０５５２】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２０１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２０４；配列番号２０６；及び配列番号２０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号２０２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号２２１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２２４；配列番号２２６；及び配列番号２２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号２２２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５５３】

本発明はさらに、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２０３；配列番号２０５；配列番号２０７；及び配列番号２０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２２３；配列番号２２５；配列番号２２７；及び配列番号２２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０５５４】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５５５】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２０１もしくは配列番号２０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２２１もしくは配列番号２２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５５６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２０４；配列番号２０６；及び配列番号２０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５５７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２２４；配列番号２２６；及び配列番号２２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５５８】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２０３；配列番号２０５；配列番号２０７；及び配列番号２０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５５９】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２２３；配列番号２２５；配列番号２２７；及び配列番号２２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５６０】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２０２の可変重鎖領域；配列番号２２２の可変軽鎖領域；配列番号２０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０４；配列番号２０６；及び配列番号２０８）；ならびに配列番号２２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２４；配列番号２２６；及び配列番号２２８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２０２の可変重鎖領域；配列番号２２２の可変軽鎖領域；配列番号２０２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２０３；配列番号２０５；配列番号２０７；及び配列番号２０９）；ならびに配列番号２２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２２３；配列番号２２５；配列番号２２７；及び配列番号２２９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。
【０５６１】
本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号２０１及び配列番号２２１、もしくは配列番号２０２及び配列番号２２２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１５、またはＡｂ１５のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１５と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１５の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１５と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０５６２】
本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１５に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号２０２の可変重鎖配列及び配列番号２２２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号２０２及び／または配列番号２２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。
【０５６３】
本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１５の酵素消化（例え

ば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１５などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０５６４】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１５の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０５６５】

抗体Ａｂ１６

一実施形態では、本発明は、配列番号２５０の重鎖定常領域に連結されている配列番号２４２の重鎖可変領域からなる配列番号２４１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５６６】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＤＤＳＧＮＴＹＹＡＳＷＡＫＡＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２４２）。

【０５６７】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１６と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２５０）。

【０５６８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２７０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号２６２の軽鎖可変領域からなる配列番号２６１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５６９】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＤＰＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＫＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＧＡＴＹＹＣＡＧＧＹＲＧＮＶＣＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２６２）。

【０５７０】
別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１６と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２７０）。
【０５７１】
別の実施形態では、本発明は、配列番号２４１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２４４；配列番号２４６；及び配列番号２４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号２４２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号２６１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号２６２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７２】
本発明はさらに、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２４３；配列番号２４５；配列番号２４７；及び配列番号２４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２６３；配列番号２６５；配列番号２６７；及び配列番号２６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。
【０５７３】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７４】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２４１もしくは配列番号２４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２６１もしくは配列番号２６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７５】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２４４；配列番号２４６；及び配列番号２４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５７６】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７７】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２４３；配列番号２４５；配列番号２４７；及び配列番号２４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７８】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２６３；配列番号２６５；配列番号２６７；及び配列番号２６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５７９】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２４２の可変重鎖領域；配列番号２６２の可変軽鎖領域；配列番号２４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２４４；配列番号２４６；及び配列番号２４８）；ならびに配列番号２６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片：配列番号２４２の可変重鎖領域；配列番号２６２の可変軽鎖領域；配列番号２４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２４３；配列番号２４５；配列番号２４７；及び配列番号２４９）；ならびに配列番号２６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２６３；配列番号２６５；配列番号２６７；及び配列番号２６９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５８０】
本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号２４１及び配列番号２６１、もしくは配列番号２４２及び配列番号２６２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１６、またはＡｂ１６のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１６と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１６の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１６と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０５８１】
本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１６に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号２４２の可変重鎖配列及び配列番号２６２の可変軽鎖

配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号２４２及び／または配列番号２６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０５８２】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１６などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０５８３】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１６の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０５８４】

抗体Ａｂ１７

一実施形態では、本発明は、配列番号２９０の重鎖定常領域に連結されている配列番号２８２の重鎖可変領域からなる配列番号２８１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５８５】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＦＤＰＹＳＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８２）。

【０５８６】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１７と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２９０）。

【０５８７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３１０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号３０２の軽鎖可変領域からなる配列番号３０１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０５８８】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＫＮＫＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＶＧＱＰＰＫＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬ
ＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＧＮＭＶＤＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号３０２）
。

【０５８９】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１７と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３１０）。

【０５９０】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２８１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２８４；配列番号２８６；及び配列番号２８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号２８２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号３０１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３０４；配列番号３０６；及び配列番号３０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号３０２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５９１】

本発明はさらに、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２８３；配列番号２８５；配列番号２８７；及び配列番号２８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３０３；配列番号３０５；配列番号３０７；及び配列番号３０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０５９２】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５９３】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２８１もしくは配列番号２８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３０１もしくは配列番号３０２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０５９４】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２８４；配列番号２８６；及び配列番号２８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５９５】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３０４；配列番号３０６；及び配列番号３０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５９６】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２８３；配列番号２８５；配列番号２８７；及び配列番号２８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５９７】
本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３０３；配列番号３０５；配列番号３０７；及び配列番号３０９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０５９８】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２８２の可変重鎖領域；配列番号３０２の可変軽鎖領域；配列番号２８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８４；配列番号２８６；及び配列番号２８８）；ならびに配列番号３０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３０４；配列番号３０６；及び配列番号３０８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号２８２の可変重鎖領域；配列番号３０２の可変軽鎖領域；配列番号２８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２８３；配列番号２８５；配列番号２８７；及び配列番号２８９）；ならびに配列番号３０２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３０３；配列番号３０５；配列番号３０７；及び配列番号３０９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。
【０５９９】
本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号２８１及び配列番号３０１、もしくは配列番号２８２及び配列番号３０２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１７、またはＡｂ１７のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１７と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１７の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を

含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１７と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６００】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１７に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号２８２の可変重鎖配列及び配列番号３０２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号２８２及び／または配列番号３０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０６０１】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１７などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６０２】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１７の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０６０３】

抗体Ａｂ１８

一実施形態では、本発明は、配列番号３３０の重鎖定常領域に連結されている配列番号３２２の重鎖可変領域からなる配列番号３２１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０６０４】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＡＬＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＤＫＧＶＭＳＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＶＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２２）。

【０６０５】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１８と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ

ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３３０）。

【０６０６】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３５０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号３４２の軽鎖可変領域からなる配列番号３４１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０６０７】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＫＳＶＹＮＮＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＱＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＧＮＩＶＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号３４２）。

【０６０８】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１８と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３５０）。

【０６０９】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３２１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３２４；配列番号３２６；及び配列番号３２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号３２２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号３４１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３４４；配列番号３４６；及び配列番号３４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号３４２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１０】

本発明はさらに、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３２３；配列番号３２５；配列番号３２７；及び配列番号３２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３４３；配列番号３４５；配列番号３４７；及び配列番号３４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０６１１】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１２】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３２１もしくは配列番号３２２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３４１もしくは配列番号３４２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３２４；配列番号３２６；及び配列番号３２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３４４；配列番号３４６；及び配列番号３４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３２３；配列番号３２５；配列番号３２７；及び配列番号３２９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３４３；配列番号３４５；配列番号３４７；及び配列番号３４９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６１７】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号３２２の可変重鎖領域；配列番号３４２の可変軽鎖領域；配列番号３２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３２４；配列番号３２６；及び配列番号３２８）；ならびに配列番号３４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３４４；配列番号３４６；及び配列番号３４８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号３２２の可変重鎖領域；配列番号３４２の可変軽鎖領域；配列番号３２２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３２３；配列番号３２５；配列番号３２７；及び配列番号３２９）；ならびに配列番号３４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３４３；配列番号３４５；配列番号３４７；及び配列番号３４９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０６１８】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号３２１及び配列番号３４１、もしくは配列番号３２２及び配列番号３４２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１８、またはＡｂ１８のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１８と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１８の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１８と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６１９】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１８に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号３２２の可変重鎖配列及び配列番号３４２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号３２２及び／または配列番号３４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０６２０】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１８などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６２１】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１８の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０６２２】

抗体Ａｂ１９

一実施形態では、本発明は、配列番号３７０の重鎖定常領域に連結されている配列番号３６２の重鎖可変領域からなる配列番号３６１の配列を含む重鎖配列を有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０６２３】

一実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＱＳＶＥＡＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＡＴＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＬＩＧＧＮＤＥＲＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＧＥＦＦＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３６２）。

【０６２４】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１９と同じエピトープと結合し、かつ配列番号１２４４、１２４５、もしくは１２４６のポリペプチドを含む定常重鎖配列を含有するか、または下に記載する配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ

ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３７０）。

【０６２５】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３９０の軽鎖定常領域に連結されている配列番号３８２の軽鎖可変領域からなる配列番号３８１の配列を含む軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む。

【０６２６】

別の実施形態では、本発明は、下に記載する配列を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＥＳＶＹＴＮＤＲＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＰＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬ
ＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＳＴＳＩＨＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号３８２）
。

【０６２７】

別の実施形態では、本発明は、Ａｂ１９と同じエピトープと結合し、かつ下に記載する配列を含む定常軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片を含む：
ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３９０）。

【０６２８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３６１の重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３６４；配列番号３６６；及び配列番号３６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含有するか、または配列番号３６２の可変重鎖配列を含有し、かつ／または配列番号３８１の軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３８４；配列番号３８６；及び配列番号３８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含有するか、または配列番号３８２の可変軽鎖配列を含有する、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片、あるいはそれらに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列の組合せを含有する抗体または抗原結合性断片を含む。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、例示された可変重鎖及び可変軽鎖配列、または上に記載された重鎖及び軽鎖配列、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列のうちの１つまたは複数の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６２９】

本発明はさらに、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３６３；配列番号３６５；配列番号３６７；及び配列番号３６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、ならびに／または配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３８３；配列番号３８５；配列番号３８７；及び配列番号３８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せ、あるいはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を含む、抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。

【０６３０】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片または断片は、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列のうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべて、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列も包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３１】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３６１もしくは配列番号３６２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３８１もしくは配列番号３８２のポリペプチド配列、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３６４；配列番号３６６；及び配列番号３６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３８４；配列番号３８６；及び配列番号３８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３６３；配列番号３６５；配列番号３６７；及び配列番号３６９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する本抗体及び抗原結合性断片は、配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３８３；配列番号３８５；配列番号３８７；及び配列番号３８９のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、３つ、もしくは４つ、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６３６】

本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つまたは複数を含む抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体及び抗原結合性断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号３６２の可変重鎖領域；配列番号３８２の可変軽鎖領域；配列番号３６２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６４；配列番号３６６；及び配列番号３６８）；ならびに配列番号３８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８４；配列番号３８６；及び配列番号３８８）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。本発明の別の実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体の断片は、次の抗体断片のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号３６２の可変重鎖領域；配列番号３８２の可変

軽鎖領域；配列番号３６２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３６３；配列番号３６５；配列番号３６７；及び配列番号３６９）；ならびに配列番号３８２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３８３；配列番号３８５；配列番号３８７；及び配列番号３８９）、またはそれらに対して少なくとも９０％もしくは９５％同一である配列。

【０６３７】

本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体は、配列番号３６１及び配列番号３８１、もしくは配列番号３６２及び配列番号３８２を含むか、もしくは別法ではそれらからなるＡｂ１９、またはＡｂ１９のＣＤＲを含み、かつ本明細書において記載される生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体もしくは抗原結合性断片であるか、あるいはＰＡＣＡＰとの結合においてＡｂ１９と競合する抗ＰＡＣＡＰ抗体、好ましくはＡｂ１９の配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含有するもの、またはＰＡＣＡＰ上で、Ａｂ１９と同じか、または重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６３８】

本発明のさらなる一実施形態では、抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片を含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１９に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号３６２の可変重鎖配列及び配列番号３８２の可変軽鎖配列、またはそれらに対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＡＣＡＰに対する結合特異性を保持する、配列番号３６２及び／または配列番号３８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０６３９】

本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、Ａｂ１９などの抗ＰＡＣＡＰ抗体及びＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、一倍体または二倍体酵母、例えば、一倍体または二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株における発現によって生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６４０】

追加の一実施形態では、本発明はさらに、Ａｂ１９の重鎖及び／または軽鎖、さらには、上に記載されたＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の断片、変異体、及びそれらのうちの１つまたは複数の組合せ（それらのすべても含む）、あるいはそれらに対して少なくとも９０％または９５％同一である配列を含む、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０６４１】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２、配列番号４２、配列番号８２、配列番号１２２、配列番号１６２、配列番号２０２、配列番号２４２、配列番号２８２、配列番号３２２、配列番号３６２、配列番号４８２；配列番号５２２；配列番号５６２；配列番号６０２；配列番号６４２；配列番号６８２；配列番号７２２；配列番号７６２；配列番号８０２、またはそれらの変異体から選択されるV_Hポリペプチド配列を含み；かつ配列番号２２、配列番号６２、配列番号１０２、配列番号１４２、配列番号１８２、配列番号２２２、配列番号２６２、配列番号３０２、配列番号３４２、配列番号３８２、配列番号５０２；配列番号５４２；配列番号５８２；配列番号６２２；配列番号６６２；配列番号７０２；配列番号７４２；配列番号７８２；配列番号８２２、またはそれらの変異体から選択されるV_Lポリペプチド配列をさらに含み、その際、前記V_HまたはV_Lポリペプチド中のフレームワーク領域残基（「ＦＲ残基」）及び／またはＣＤＲ残基の１個または複数個が別のアミノ酸残基で置き換えられていて、ＰＡＣＡＰと特異的に結合する抗ＰＡＣＡＰ

抗体が生じている、単離抗ＰＡＣＡＰ抗体を企図する。本発明はまた、これらの抗体のヒト化及びキメラ型を含む。キメラ及びヒト化抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４定常領域に由来するＦｃを包含してよい。

【０６４２】

本発明の一実施形態では、キメラもしくはヒト化抗体または断片またはV_HもしくはV_Lポリペプチドは、１つまたは複数のウサギ抗体、例えば、クローナルウサギＢ細胞集団から単離されたウサギ抗体から発生するか、またはそれらに由来する。

【０６４３】

一部の態様では、本発明は、本明細書において開示されるとおりの抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの断片をコードする核酸分子を含むベクターを提供する。一部の実施形態では、本発明は、本明細書において開示されるとおりの抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの断片をコードする核酸分子を含む宿主細胞を提供する。

【０６４４】

一部の態様では、本発明は、本明細書において開示される抗体またはそれらの抗原結合性断片と、ＰＡＣＡＰへの結合について競合する単離抗体またはそれらの抗原結合性断片を提供する。

【０６４５】

一部の態様では、本発明は、本明細書において開示されるとおりの抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードする核酸分子を提供する。

【０６４６】

一部の態様では、本発明は、少なくとも１種の本明細書において開示されるとおりの抗体またはそれらの抗原結合性断片を含む、医薬または診断用組成物を提供する。

【０６４７】

一部の態様では、本発明は、対象において、ＰＡＣＡＰレベルの上昇と関連する状態を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の少なくとも１種の本明細書において開示されるとおりの単離抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。

【０６４８】

一部の態様では、本発明は、対象において、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰの結合を阻害する方法であって、有効量の少なくとも１種の本明細書において開示されるとおりの抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与することを含む方法を提供する。

【０６４９】

一部の態様では、本発明は、ＰＡＣＡＰに選択的に結合する抗体またはそれらの抗原結合性断片であって、5×10^{-5}Ｍ、10^{-5}Ｍ、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下のK_D；好ましくは、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下のK_D；より好ましくは、約１００ｐＭ未満、約５０ｐＭ未満、約４０ｐＭ未満、約２５ｐＭ未満、約１ｐＭ未満、約１０ｐＭ～約１００ｐＭ、約１ｐＭ～約１００ｐＭ、または約１ｐＭ～約１０ｐＭであるK_Dで、ＰＡＣＡＰに結合する抗体またはそれらの抗原結合性断片を提供する。好ましくは、当該抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片は、ＶＩＰと交差反応性を有さないか、または最小限の交差反応性を有する。

【０６５０】

本発明の抗体及びそれらの抗原結合性断片は、エフェクター部分、例えば、化学的リンカー、検出可能な部分、例えば、蛍光色素、酵素、基質、生物発光材料、放射性材料、及び化学発光部分など、または機能性部分、例えば、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞傷害性作用物質、及び放射性材料などを付加するために、翻訳後修

飾されてよい。

【０６５１】

抗体及びそれらの抗原結合性断片はまた、追加の利点、例えば、増大したポリペプチドの溶解性、安定性、及び循環時間（ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期）、または低下した免疫原性を得るために化学的に修飾されてよい（米国特許第４，１７９，３３７号を参照されたい）。誘導体化のための化学的部分は、水溶性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなどから選択され得る。当該抗体及びそれらの断片は、分子内のランダムな位置で、または分子内の所定の位置で修飾されてよく、かつ１つ、２つ、３つ、またはそれ以上の付着された化学的部分を含んでよい。

【０６５２】

ポリマーは、任意の分子量のものであってよく、かつ分枝または非分枝であってよい。ポリエチレングリコールでは、好ましい分子量は、取扱及び製造の容易さのために、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａである（「約」という用語は、ポリエチレングリコールの調製において、一部の分子が規定の分子量よりも多い、一部は少ないであろうことを示している）。所望の治療プロファイル（例えば、所望の持続放出期間、もしあるならば生物学的活性に対する作用、取扱の容易さ、抗原性の程度または欠如、及び治療用タンパク質または類似体に対するポリエチレングリコールの他の既知の作用）に応じて、他のサイズを使用してよい。例えば、ポリエチレングリコールは、約２００、５００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００、８０００、８５００、９０００、９５００、１０，０００、１０，５００、１１，０００、１１，５００、１２，０００、１２，５００、１３，０００、１３，５００、１４，０００、１４，５００、１５，０００、１５，５００、１６，０００、１６，５００、１７，０００、１７，５００、１８，０００、１８，５００、１９，０００、１９，５００、２０，０００、２５，０００、３０，０００、３５，０００、４０，０００、５０，０００、５５，０００、６０，０００、６５，０００、７０，０００、７５，０００、８０，０００、８５，０００、９０，０００、９５，０００、または１００，０００ｋＤａの平均分子量を有してよい。分枝ポリエチレングリコールは、例えば、それぞれの開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第５，６４３，５７５号；Ｍｏｒｐｕｒｇｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，５６：５９－７２（１９９６）；　Ｖｏｒｏｂｊｅｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ　ａｎｄ　Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，１８：２７４５－２７５０（１９９９）；及びＣａｌｉｃｅｔｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．，１０：６３８－６４６（１９９９）において記載されている。

【０６５３】

当業者が利用可能ないくつかの付着方法が存在する（例えば、ＰＥＧをＧ－ＣＳＦにカップリングさせる方法を開示している、参照によって本明細書に組み込まれる欧州特許第０　４０１　３８４号；及びＭａｌｉｋ　ｅｔ　ａｌ．、Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．、２０：１０２８－１０３５（１９９２）（塩化トレシルを使用してのＧＭ－ＣＳＦのペグ化を報告）を参照されたい）。例えば、ポリエチレングリコールは、反応性基、例えば、遊離アミノまたはカルボキシル基を介して、アミノ酸残基によって共有結合で結合されてよい。反応性基は、活性化ポリエチレングリコール分子が結合され得るものである。遊離アミノ基を有するアミノ酸残基には、リシン残基及びＮ末端アミノ酸残基が含まれ得；遊離カルボキシル基を有するものには、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、及びＣ末端アミノ酸残基が含まれ得る。スルフヒドリル基は、ポリエチレングリコール分子を付着させるための反応性基としても使用され得る。アミノ基での付着、例えば、Ｎ末端またはリシン基での付着が、治療目的では好ましい。

【０６５４】

上で示唆したとおり、ポリエチレングリコールは、いくつかのアミノ酸残基のいずれかへの連結を介して、タンパク質に付着されてよい。例えば、ポリエチレングリコールは、

リシン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン残基への共有結合を介して、ポリペプチドに連結され得る。ポリエチレングリコールを特異的なアミノ酸残基（例えば、リシン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン）に、またはアミノ酸残基の１種類より多く（例えば、リシン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、及びそれらの組合せ）に付着させるために、１つまたは複数の反応化学が使用され得る。

【０６５５】

別法では、抗体またはそれらの抗原結合性断片は、アルブミン（限定されないが、組換えヒト血清アルブミンまたはそれらの断片または変異体（例えば、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第５，８７６，９６９号、欧州特許第０４１３６２２号、及び米国特許第５，７６６，８８３号を参照されたい）を含む）、または他の循環血液タンパク質、例えば、トランスフェリンまたはフェリチンとの融合によって、増大したｉｎ ｖｉｖｏ半減期を有し得る。好ましい一実施形態では、本発明のポリペプチド及び／または抗体（それらの断片または変異体を含む）は、ヒト血清アルブミンの成熟型（すなわち、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる欧州特許第０３２２０９４号の図１及び２において示されているとおりのヒト血清アルブミンのアミノ酸１～５８５）と融合される。本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドも、本発明に含まれる。

【０６５６】

検出可能な部分に関して、さらなる例示的な酵素には、限定されないが、西洋わさびペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、及びルシフェラーゼが含まれる。さらなる例示的な蛍光物質には、限定されないが、ローダミン、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリン、及び塩化ダンシルが含まれる。さらなる例示的な化学発光部分には、限定されないが、ルミノールが含まれる。さらなる例示的な生物発光物質には、限定されないが、ルシフェリン及びエクオリンが含まれる。さらなる例示的な放射性物質には、限定されないが、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、及びリン３２（^{32}Ｐ）が含まれる。

【０６５７】

抗体またはそれらの抗原結合性断片を検出可能な部分などにコンジュゲートするための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｈｕｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，１４４：９４５（１９６２）；Ｄａｖｉｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１３：１０１４（１９７４）；Ｐａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．，４０：２１９（１９８１）；ａｎｄ Ｎｙｇｒｅｎ，Ｊ．，Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．，３０：４０７（１９８２）において記載されている方法などである。

【０６５８】

本明細書に記載の実施形態はさらに、本明細書において記載される抗体、抗体断片、二重特異性抗体、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域、及びＣＤＲと実質的に相同である変異体及び同等物を含む。これらは、例えば、保存的置換変異（すなわち、同様のアミノ酸による１個または複数個のアミノ酸の置き換え）を含有してよい。例えば、保存的置換は、同じ一般クラス内で、あるアミノ酸を別のアミノ酸で、例えば、ある酸性アミノ酸を別の酸性アミノ酸で、ある塩基性アミノ酸を別の塩基性アミノ酸で、またはある中性アミノ酸を別の中性アミノ酸によって置き換えることを指す。保存的アミノ酸置換によって意図されていることは、当技術分野で周知である。

【０６５９】

別の実施形態では、本発明は、本明細書において記載される抗原結合性断片、可変領域、及びＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つまたは複数に対して少なくとも９０％以

上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。より好ましくは、本発明は、本明細書において記載される抗原結合性断片、可変領域、及びＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つまたは複数に対して少なくとも９５％以上の配列相同性、なおより好ましくは少なくとも９８％以上の配列相同性、及びさらにより好ましくは少なくとも９９％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。

【０６６０】

核酸とアミノ酸配列との間の相同性を決定するための方法は、当技術分野における通常の技能のものには周知である。

【０６６１】

別の実施形態では、本発明はさらに、抗ＰＡＣＡＰ活性をさらに有する、本明細書において記載される抗原結合性断片、可変領域、及びＣＤＲの上で列挙されたポリペプチド同族体を企図する。抗ＰＡＣＡＰ活性の非限定的例は、本明細書において記載されており、例えば、ＰＡＣ１－Ｒ、ＶＰＡＣ１－Ｒ、及び／またはＶＰＡＣ２－ＲへのＰＡＣＡＰ結合を阻害し、それによって、ｃＡＭＰの産生を減少させる能力である。

【０６６２】

別の実施形態では、本発明はさらに、限定されないが、抗イディオタイプ抗体を含む、上述の配列のいずれかに結合する抗体の生成及び使用を企図する。例示的な一実施形態では、そのような抗イディオタイプ抗体は、抗ＰＡＣＡＰ抗体を投与されたことのある対象に、抗ＰＡＣＡＰ抗体の作用を調節、減少、または中和するために投与され得るであろう。そのような抗体はまた、抗ＰＡＣＡＰ抗体の存在によって特徴づけられる自己免疫疾患を処置するために有用であり得るであろう。そのような抗体、例えば、抗イディオタイプ抗体のさらなる例示的な使用は、例えば、対象の血液または他の体液中に存在する抗ＰＡＣＡＰ抗体のレベルをモニターするために、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体を検出するための使用である。例えば、一実施形態では、本発明は、対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片のｉｎ　ｖｉｖｏレベルをモニターするために、または前記抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの抗原結合性断片を投与されている対象において前記抗ＰＡＣＡＰ抗体を中和するために、抗イディオタイプ抗体を使用する方法を提供する。

【０６６３】

本発明はまた、本明細書に記載の他のポリヌクレオチド配列のいずれかで置き換えられた本明細書に記載のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列のいずれかを含む抗ＰＡＣＡＰ抗体を企図する。例えば、限定されないが、本発明は、本明細書に記載の可変軽鎖及び可変重鎖配列のいずれかの組合せを含む抗体を企図し、かつさらに、本明細書に記載のＣＤＲ配列のいずれかを、本明細書に記載の他のＣＤＲ配列のいずれかで置換することから生じる抗体を企図する。

【０６６４】

抗ＰＡＣＡＰ抗体ポリペプチドをコードする例示的なポリヌクレオチド

本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。

【０６６５】

抗体Ａｂ１

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号１２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号２０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６６６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ

ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｔａａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｇｔａｔｔｇｔｔｇｃｔａｇｔｇ
ｇｔａｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａｃｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇａｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｇａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１２）。

【０６６７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２０）。

【０６６８】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号３２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号４０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６６９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇａｃｃｃｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｔｔｃｃａｃｇｔｃｔｇｃｇｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｇａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａ
ｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｃｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔｃｃａ

ａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇ
ａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｇａｃｃｔｇｇａｇ
ｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｔａｔａ
ｇｔｇａａａａｃａｔｔｇｔｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔ
ｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号３２）。

【０６７０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４０）。

【０６７１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１４；配列番号１６；及び配列番号１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３４；配列番号３６；及び配列番号３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６７２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１３；配列番号１５；配列番号１７；及び配列番号１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３３；配列番号３５；配列番号３７；及び配列番号３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６７３】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１１；配列番号２の可変重鎖配列をコード

するポリヌクレオチド配列番号１２；配列番号２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１；配列番号２２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２；配列番号１の重鎖配列または配列番号２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１４；配列番号１６；及び配列番号１８）；配列番号２１の軽鎖配列または配列番号２２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３４；配列番号３６；及び配列番号３８）；配列番号１の重鎖配列または配列番号２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１３；配列番号１５；配列番号１７；及び配列番号１９）；ならびに配列番号２１の軽鎖配列または配列番号２２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３３；配列番号３５；配列番号３７；及び配列番号３９）。

【０６７４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１に関して、全長Ａｂ１抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１１、及び配列番号２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６７５】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１またはそれらの Ｆａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６７６】

抗体Ａｂ１．Ｈ

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号５２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号６０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６７７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｔａａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａａｇｔａｔｔｇｔｔｇｃｔａ
ｇｔｇｇｔａｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｃｔｇｃｔａａｃｇｇｃｃｇａｔｔ
ｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔ
ｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａ
ａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５２）。

【０６７８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号６０）。

【０６７９】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号７２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号８０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６８０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｔｃｃａｇｔｇａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａ
ｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｃａｇｇｃａｔｃｃａ
ａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇ
ａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇ
ｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｔａｔａ
ｇｔｇａａａａｃａｔｔｇｔｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａ
ａａｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７２）。

【０６８１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれら

からなる：
ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８０）。

【０６８２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５４；配列番号５６；及び配列番号５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７４；配列番号７６；及び配列番号７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６８３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５３；配列番号５５；配列番号５７；及び配列番号５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７３；配列番号７５；配列番号７７；及び配列番号７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６８４】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５１；配列番号４２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５２；配列番号６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７１；配列番号６２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７２；配列番号４１の重鎖配列または配列番号４２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５４；配列番号５６；及び配列番号５８）；配列番号６１の軽鎖配列または配列番号６２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７４；配列番号７６；及び配列番号７８）；配列番号４１の重鎖配列または配列番号４２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５３；配列番号５５；配列番号５７；及び配列番号５９）；ならびに配列番号６１の軽鎖配列または配

列番号６２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７３；配列番号７５；配列番号７７；及び配列番号７９）。

【０６８５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１．Ｈに関して、全長Ａｂ１．Ｈ抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５１、及び配列番号６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６８６】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１．Ｈの酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１．ＨまたはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１．Ｈポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６８７】

抗体Ａｂ２

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号９２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号１００の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６８８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔｇｇｃｇｃｔｇｃｇａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｔａｔｔｇｇｔａａｔａｇｔｇ
ｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃ
ｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号９２）。

【０６８９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ

cggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggga
ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg
tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag
gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag
atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctca
ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctc
atgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号１００）。

【０６９０】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号１１２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号１２０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号１１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６９１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcccaagtgctgacccagactccatccccagtgtctgcag
ctgtgggaggcaccgtcaccatcaattgccagtccagtga
gagtgtttataagaacaactacttatcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagttcctgatctaccaggcat
ccaatttggcagatggggtcccatcgcggttcaaaggcag
tggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctg
gagtgtgacgatgccgccacttattactgtgcaggcggtt
atagtacttatatgtctggttcggcggagggaccgaggt
ggtggtcaaacgt（配列番号１１２）。

【０６９２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcct
gctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtgg
aaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggaga
gtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaa
cacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctga

ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１２０）。

【０６９３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９４；配列番号９６；及び配列番号９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１１４；配列番号１１６；及び配列番号１１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６９４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９３；配列番号９５；配列番号９７；及び配列番号９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１１３；配列番号１１５；配列番号１１７；及び配列番号１１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６９５】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９１；配列番号８２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９２；配列番号１０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１１１；配列番号１０２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１１２；配列番号８１の重鎖配列または配列番号８２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号９４；配列番号９６；及び配列番号９８）；配列番号１０１の軽鎖配列または配列番号１０２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１１４；配列番号１１６；及び配列番号１１８）；配列番号８１の重鎖配列または配列番号８２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号９３；配列番号９５；配列番号９７；及び配列番号９９）；ならびに配列番号１０１の軽鎖配列または配列番号１０２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１１３；配列番号１１５；配列番号１１７；及び配列番号１１９）。

【０６９６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ２に関して、全長Ａｂ２抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９１、及び配列番号１０１の

軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１１１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６９７】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ２またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ２ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０６９８】

抗体Ａｂ３

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号６９２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号７００の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号６９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０６９９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇｇｃｃｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａｇｃｇａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇ
ｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｇａｔｇ
ｃｔｇｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇａｃａｃｔｔａｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａ
ａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇ
ａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａ
ｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇａｃａｔｃｔｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｔｔａｃｔｔｔ
ｃｇｃｃｔｔｔｇｇｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｇａｇｃ（配列番号６９２）。

【０７００】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ

ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７００）。

【０７０１】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号７０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号７１２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号７２０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号７１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７０２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃａｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｃａｔｔｇｇｔａｇｃｇａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃ
ｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔ
ｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃａｃｔｔａｔｔａｔａ
ｇｔａｇｔｇｇｔｔｇｇｔａｃａｃｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７１２）。

【０７０３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７２０）。

【０７０４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列

番号６９４；配列番号６９６；及び配列番号６９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７１４；配列番号７１６；及び配列番号７１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７０５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号６９３；配列番号６９５；配列番号６９７；及び配列番号６９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７１３；配列番号７１５；配列番号７１７；及び配列番号７１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７０６】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６９１；配列番号６８２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６９２；配列番号７０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７１１；配列番号７０２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７１２；配列番号６８１の重鎖配列または配列番号６８２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６９４；配列番号６９６；及び配列番号６９８）；配列番号７０１の軽鎖配列または配列番号７０２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７１４；配列番号７１６；及び配列番号７１８）；配列番号６８１の重鎖配列または配列番号６８２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６９３；配列番号６９５；配列番号６９７；及び配列番号６９９）；ならびに配列番号７０１の軽鎖配列または配列番号７０２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７１３；配列番号７１５；配列番号７１７；及び配列番号７１９）。

【０７０７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ３に関して、全長Ａｂ３抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６９１、及び配列番号７０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７１１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７０８】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母

Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ３またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ３ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７０９】

抗体Ａｂ４

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号６５２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号６６０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号６５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７１０】

本発明の別の実施形態では、本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｃａｇｃｔａｃｇａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇａａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇｃａｔｃａｔｔａａｔａｃｔａａｔｇ
ａｔｇａｃａｃａｔｇｇｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａａｔａｔｃｃｇａｔｇｃｔｔａｔｇｔｔｔｔｔｇａｔｔａｔｇｃｇｔａｔｔａ
ｃｔｔｔａｃｔｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇ
ａｇｃ（配列番号６５２）。

【０７１１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ

ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６６０）。

【０７１２】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号６６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号６７２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号６８０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号６７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７１３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｃｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃｔｇｇｃｃａｇｔｃａ
ｇａａｃａｔｔｔａｃａａｔｔｃｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃ
ｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔ
ｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｇｃｔｇｇｔｇ
ｃｔｇａｔａａｔａｔｔｇｇｔａａｔｃｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号６７２）。

【０７１４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６８０）。

【０７１５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号６５４；配列番号６５６；及び配列番号６５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６７４；配列番号６７６；及び配列番号６７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施

形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７１６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号６５３；配列番号６５５；配列番号６５７；及び配列番号６５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６７３；配列番号６７５；配列番号６７７；及び配列番号６７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７１７】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６５１；配列番号６４２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６５２；配列番号６６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６７１；配列番号６６２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６７２；配列番号６４１の重鎖配列または配列番号６４２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６５４；配列番号６５６；及び配列番号６５８）；配列番号６６１の軽鎖配列または配列番号６６２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６７４；配列番号６７６；及び配列番号６７８）；配列番号６４１の重鎖配列または配列番号６４２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６５３；配列番号６５５；配列番号６５７；及び配列番号６５９）；ならびに配列番号６６１の軽鎖配列または配列番号６６２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６７３；配列番号６７５；配列番号６７７；及び配列番号６７９）。

【０７１８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ４に関して、全長Ａｂ４抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６５１、及び配列番号６６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６７１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７１９】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば

、Ａｂ４またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ４ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７２０】

抗体Ａｂ５

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号４９２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号５００の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号４９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７２１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃｇａｔｇａｔｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｇａｔａａｔｇ
ｇｔｇａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇｇｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｔａｔｃｔｇａａｇａｔｃｇｃｃ
ａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｃｔｔｃｔｇｔｇｃｃａ
ｇａｇａｇｃｃｔｇｇｔａｇｔａｃｔａｃｔｃａｇａａｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃａ
ａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４９２）。

【０７２２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ

ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５００）。

【０７２３】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号５０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号５１２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号５２０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号５１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７２４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａ
ｇａａｃａｔｔｔａｃａａｃｔｃｔｔｔａｃｔｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃ
ｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔ
ｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａａａｃｔａｔｔａｔａａｔａ
ｔａｔｇｇａｃｔａａｔｇｇｔｇｃｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号５１２）。

【０７２５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５２０）。

【０７２６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４９４；配列番号４９６；及び配列番号４９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５１４；配列番号５１６；及び配列番号５１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７２７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性

断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４９３；配列番号４９５；配列番号４９７；及び配列番号４９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５１３；配列番号５１５；配列番号５１７；及び配列番号５１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７２８】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号４８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４９１；配列番号４８２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４９２；配列番号５０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５１１；配列番号５０２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５１２；配列番号４８１の重鎖配列または配列番号４８２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号４９４；配列番号４９６；及び配列番号４９８）；配列番号５０１の軽鎖配列または配列番号５０２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５１４；配列番号５１６；及び配列番号５１８）；配列番号４８１の重鎖配列または配列番号４８２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号４９３；配列番号４９５；配列番号４９７；及び配列番号４９９）；ならびに配列番号５０１の軽鎖配列または配列番号５０２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５１３；配列番号５１５；配列番号５１７；及び配列番号５１９）。

【０７２９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ５に関して、全長Ａｂ５抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４９１、及び配列番号５０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５１１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７３０】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ５またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ５ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７３１】

抗体Ａｂ６

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号７３２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号７４０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号７３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７３２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｃａｇｔｃｃｇｇａｇｇａｇｇａｇｃｃｇａａｇｇａｇｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇｇｇｇａｔｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｇｃｔｇｃａａｇｇｃ
ｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃａｃｃｔａｃｔｇｇａｔｇｔｇｃｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｔ
ｇｃａｔｔｔａｔａｃｔｇｇｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇ
ｇｇｔｇａａｔｇｇｃｃａａｔｔｃａｃｔｃｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａｔｃｇａｃｃａｇ
ａｇｃａｃａｇｇｔｔｇｃｃｔａｃａａｃｔｇａａｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｔｃｇｃｇｇ
ａｃａｃｇｇｃｃａｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔａｃｇａａａａａｔｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号７３２）
。

【０７３３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７４０）。

【０７３４】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号７４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号７５２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号７６０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号７５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７３５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃｃ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａａｇｇｃｃｔｇａｔｃｇｃｔｇａｔｇｃａｔ
ｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇ
ｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃｇｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｔａｔｔ
ａｔｇａｔｔｇｔｇｇｔａｇｔａｃｔｇａｔｔｇｔｃａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇ
ｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７５２）。

【０７３６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７６０）。

【０７３７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号７３４；配列番号７３６；及び配列番号７３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７５４；配列番号７５６；及び配列番号７５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７３８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号７３３；配列番号７３５；配列番号７３７；及び配列番号７３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７５３；配列番号７５５

；配列番号７５７；及び配列番号７５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７３９】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７３１；配列番号７２２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７３２；配列番号７４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７５１；配列番号７４２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７５２；配列番号７２１の重鎖配列または配列番号７２２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７３４；配列番号７３６；及び配列番号７３８）；配列番号７４１の軽鎖配列または配列番号７４２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７５４；配列番号７５６；及び配列番号７５８）；配列番号７２１の重鎖配列または配列番号７２２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７３３；配列番号７３５；配列番号７３７；及び配列番号７３９）；ならびに配列番号７４１の軽鎖配列または配列番号７４２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７５３；配列番号７５５；配列番号７５７；及び配列番号７５９）。

【０７４０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ６に関して、全長Ａｂ６抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７３１、及び配列番号７４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７５１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７４１】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ６またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ６ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７４２】

抗体Ａｂ７

本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号５３２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号５４０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号５３１のポリヌクレオ

チド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７４３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔａａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａ
ｃｃｔｃａｇｔｇｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇａｃａｔｔａｇｔａｃｃｔａｔｇ
ｇｔａｃｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａｔｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａ
ｇａｇａｃｔａｔｔｇｇｔｔｇａｇｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔ
ｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５３２）。

【０７４４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５４０）。

【０７４５】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号５４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号５５２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号５６０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号５５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７４６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５４２の可変軽鎖

ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：
ｇｃａｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔｇａｔａａｃａａｔｇｃｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔ
ｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａａｃｇｇｃｇｔｇ
ｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔ
ａｔｇａｔｇａｔｃｃｔｇｃｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａ
ｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号５５２）。

【０７４７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：
ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５６０）。

【０７４８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５３４；配列番号５３６；及び配列番号５３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５５４；配列番号５５６；及び配列番号５５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７４９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５３３；配列番号５３５；配列番号５３７；及び配列番号５３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５５３；配列番号５５５；配列番号５５７；及び配列番号５５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７５０】
本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号５２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５３１；配列番号５２２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５３２；配列番号５４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５５１；配列番号５４２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５５２；配列番号５２１の重鎖配列または配列番号５２２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５３４；配列番号５３６；及び配列番号５３８）；配列番号５４１の軽鎖配列または配列番号５４２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５５４；配列番号５５６；及び配列番号５５８）；配列番号５２１の重鎖配列または配列番号５２２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５３３；配列番号５３５；配列番号５３７；及び配列番号５３９）；ならびに配列番号５４１の軽鎖配列または配列番号５４２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５５３；配列番号５５５；配列番号５５７；及び配列番号５５９）。

【０７５１】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ７に関して、全長Ａｂ７抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５３１、及び配列番号５４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５５１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７５２】
本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ７またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ７ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７５３】
抗体Ａｂ８
一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号７７２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号７８０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号７７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７５４】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：
ｃａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｃａｇｔｃｃｇｇａｇｇａｇｇａｇｃｃｇａａｇｇａｇｇｃｃ

tggtcaagcctggggggatccctggaactctgctgcaaagc
ctctggattctcccctcactacgagccactggatgtgttgg
gtccgccaggctccagggaaggggctgaattggattggat
gcattagtgccggtagtggtgacgcagactacgcgaccctg
ggtggatgcccaattcactctctccagagacatcgaccag
aacacaggttgcctacaattgaacagtctgacacccgcgg
acacggccatgtattactgtacgataaatttgagttgtg
gggccaaggcaccctggtcaccgtctcgagc（配列番号７７２）
。

【０７５５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccct
cctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctg
cctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
tggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcc
cggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggga
ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg
tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag
gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag
atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctca
ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctc
atgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号７８０）。

【０７５６】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号７８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号７９２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号８００の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号７９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７５７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcccaagtgctgacccagactccatcctccgtgtctgcag
ctgtgggaggcacagtcaccatcaattgccagtccagtcc
gagtgtttatagtagctacttatcctggtttcagcagaaa

ｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔａｇｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔｔｇｇｃｇｃｇｔａｔｇａｔｔｇｔｇｇｔｃｇｔａｃｔｇａｔｔｇｔｃａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７９２）。

【０７５８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８００）。

【０７５９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号７７４；配列番号７７６；及び配列番号７７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号７９４；配列番号７９６；及び配列番号７９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７６０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号７７３；配列番号７７５；配列番号７７７；及び配列番号７７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号７９３；配列番号７９５；配列番号７９７；及び配列番号７９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７６１】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、また

はそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号７６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７７１；配列番号７６２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７７２；配列番号７８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７９１；配列番号７８２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７９２；配列番号７６１の重鎖配列または配列番号７６２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７７４；配列番号７７６；及び配列番号７７８）；配列番号７８１の軽鎖配列または配列番号７８２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７９４；配列番号７９６；及び配列番号７９８）；配列番号７６１の重鎖配列または配列番号７６２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７７３；配列番号７７５；配列番号７７７；及び配列番号７７９）；ならびに配列番号７８１の軽鎖配列または配列番号７８２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号７９３；配列番号７９５；配列番号７９７；及び配列番号７９９）。

【０７６２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ８に関して、全長Ａｂ８抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７７１、及び配列番号７８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号７９１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７６３】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ８またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ８ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７６４】

抗体Ａｂ９

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号８１２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号８２０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号８１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７６５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｃａｇｔｃｃｇｇａｇｇａｇｇａｇｃｃｇａａｇｇａｇｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａａａｃｔｃｔｃｃｔｇｃａａａｇｃ
ｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａｇｇｇａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｔｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｔ
ｇｃａｔｔａｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇ
ｇｇｔｇａａｔｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｔｃｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａｔｃｇａｃｃａｇ

ａｇｃａｃａｇｇｔｔｇｃｃｔｔｃａａｃｔｇａａｃａｇｔｃｔｇａｃａｇａｃｇｃｇｇ
ａｃａｃｇｇｃｃａｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇｇｇａａａｔｃｔａｇａｇａｔｃｔｇ
ｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８１２）
。

【０７６６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８２０）。

【０７６７】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号８２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号８３２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号８４０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号８３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７６８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃｃ
ｇａｇｔａｔｔｔａｔａｇｔｇｇｃｇｃｃｔｔｔｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃｃｔ
ｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｇｔａ
ｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｔｔｔｔ
ａｔｇａｔｔｇｔａｇｃａｇｔｇｔｔｇａｔｔｇｃｃａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇ

ｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号８３２）。

【０７６９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８４０）。

【０７７０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８１４；配列番号８１６；及び配列番号８１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号８３４；配列番号８３６；及び配列番号８３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７７１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８１３；配列番号８１５；配列番号８１７；及び配列番号８１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号８３３；配列番号８３５；配列番号８３７；及び配列番号８３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７７２】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号８０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８１１；配列番号８０２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８１２；配列番号８２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８３１；配列番号８２２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８３２；配列番号８０１の重鎖配列または配列番号８０２の可変重鎖

配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号８１４；配列番号８１６；及び配列番号８１８）；配列番号８２１の軽鎖配列または配列番号８２２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号８３４；配列番号８３６；及び配列番号８３８）；配列番号８０１の重鎖配列または配列番号８０２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号８１３；配列番号８１５；配列番号８１７；及び配列番号８１９）；ならびに配列番号８２１の軽鎖配列または配列番号８２２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号８３３；配列番号８３５；配列番号８３７；及び配列番号８３９）。

【０７７３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ９に関して、全長Ａｂ９抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８１１、及び配列番号８２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８３１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７７４】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ９またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ９ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７７５】

抗体Ａｂ１１

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号５７２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号５８０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号５７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７７６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇａｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇａｃａｔｔａｇｔａｃｔｔａｔｇｇｔａｃｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａｔｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｃｔａｔｔｇｇｔｔｇａｇｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５７２）。

【０７７７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５７０の定常重鎖

ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccct
cctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctg
cctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
tggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcc
cggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggga
ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg
tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaag
gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag
atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttctttcctctacagcaagctca
ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctc
atgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号５８０）。

【０７７８】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号５８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号５９２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号６００の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号５９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７７９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcag
ctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccagtccagtca
gagtgtttatgataacaatgctttagcctggtatcagcag
aaaccaggacagcctcccaagctcctgatctatgctgcat
ccaatctggcatctggggtcccagataggttcagcggcag
tggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgtg
cagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggtt
atgatgatgctgctgataatgctttcggcggagggaccga
ggtggtggtcaaacgt（配列番号５９２）。

【０７８０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctg

ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６００）。

【０７８１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５７４；配列番号５７６；及び配列番号５７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号５９４；配列番号５９６；及び配列番号５９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７８２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号５７３；配列番号５７５；配列番号５７７；及び配列番号５７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号５９３；配列番号５９５；配列番号５９７；及び配列番号５９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７８３】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号５６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５７１；配列番号５６２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５７２；配列番号５８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５９１；配列番号５８２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５９２；配列番号５６１の重鎖配列または配列番号５６２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５７４；配列番号５７６；及び配列番号５７８）；配列番号５８１の軽鎖配列または配列番号５８２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５９４；配列番号５９６；及び配列番号５９８）；配列番号５６１の重鎖配列または配列番号５６２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号５７３；配列番号５７５；配列番号５７７；及び配列番号５７９）；及び配列番号５８１の軽鎖配列または配列番号５８２の可変軽鎖配列のＦＲを

コードするポリヌクレオチド（配列番号５９３；配列番号５９５；配列番号５９７；及び配列番号５９９）。

【０７８４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１１に関して、全長Ａｂ１１抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５７１、及び配列番号５８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号５９１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７８５】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１１またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１１ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７８６】

抗体Ａｂ１２

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号６１２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号６２０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号６１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７８７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇａｃａｔｔａｇｔａｃｔｔａｔｇ
ｇｔａｃｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇｔａｔｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａ
ｇａｇａｃｔａｔｔｇｇｔｔｇａｇｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔ
ｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６１２）。

【０７８８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ

cggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggga
ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg
tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag
gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccg
agaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag
atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttctttcctctacagcaagctca
ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctc
atgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号６２０）。

【０７８９】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号６２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号６３２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号６４０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号６３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７９０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcag
ctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccagtccagtca
gagtgtttatgataacaatgctttagcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgctgcat
ccactctggcatctggggtcccatcgcggttcagtggcag
tggatctgggacagagttcactctcaccatcagcggcgtg
cagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggtt
attatgatcctgctgataatgctttcggcggagggaccga
ggtggtggtcaaacgt（配列番号６３２）。

【０７９１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcct
gctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtgg
aaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggaga
gtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaa
cacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctga

ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６４０）。

【０７９２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号６１４；配列番号６１６；及び配列番号６１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号６３４；配列番号６３６；及び配列番号６３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７９３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号６１３；配列番号６１５；配列番号６１７；及び配列番号６１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号６３３；配列番号６３５；配列番号６３７；及び配列番号６３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７９４】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号６０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６１１；配列番号６０２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６１２；配列番号６２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６３１；配列番号６２２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６３２；配列番号６０１の重鎖配列または配列番号６０２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６１４；配列番号６１６；及び配列番号６１８）；配列番号６２１の軽鎖配列または配列番号６２２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６３４；配列番号６３６；及び配列番号６３８）；配列番号６０１の重鎖配列または配列番号６０２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６１３；配列番号６１５；配列番号６１７；及び配列番号６１９）；ならびに配列番号６２１の軽鎖配列または配列番号６２２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号６３３；配列番号６３５；配列番号６３７；及び配列番号６３９）。

【０７９５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１２に関して、全長Ａｂ１２抗体をコードするポリヌクレオチドは、

配列番号６０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６１１、及び配列番号６２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号６３１を含むか、または別法ではそれらからなる

【０７９６】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１２またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１２ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０７９７】

抗体Ａｂ１３

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号１３２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号１４０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号１３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０７９８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｔａｔｔｇａｔａａｔａｃｔｇ
ｃｔｇｇｃａｃａｔａｔｔａｃｇｃｇｃｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１３２）。

【０７９９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ

ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１４０）。

【０８００】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号１５２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号１６０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号１５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８０１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｇｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｃａｔｇａｔｇｇｃａｇｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｃｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔ
ｃｃａａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｔ
ａｔａｇｔａｇｔａａｔａｔｔｔｇｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号１５２）。

【０８０２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１６０）。

【０８０３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列

番号１３４；配列番号１３６；及び配列番号１３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１５４；配列番号１５６；及び配列番号１５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８０４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１３３；配列番号１３５；配列番号１３７；及び配列番号１３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１５３；配列番号１５５；配列番号１５７；及び配列番号１５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８０５】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１３１；配列番号１２２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１３２；配列番号１４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１５１；配列番号１４２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１５２；配列番号１２１の重鎖配列または配列番号１２２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１３４；配列番号１３６；及び配列番号１３８）；配列番号１４１の軽鎖配列または配列番号１４２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１５４；配列番号１５６；及び配列番号１５８）；配列番号１２１の重鎖配列または配列番号１２２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１３３；配列番号１３５；配列番号１３７；及び配列番号１３９）；ならびに配列番号１４１の軽鎖配列または配列番号１４２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１５３；配列番号１５５；配列番号１５７；及び配列番号１５９）。

【０８０６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１３に関して、全長Ａｂ１３抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１３１、及び配列番号１４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１５１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８０７】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母

Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１３またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１３ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０８０８】

抗体Ａｂ１４

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号１７２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号１８０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号１７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８０９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇｃｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｔｔｔａｔｔｇａｇｔａｔａｇｔａ
ａｇａａｔａｔａｇｔｔｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａｇｔｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇｇｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃ
ｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１７２）。

【０８１０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ

ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１８０）。

【０８１１】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号１９２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号２００の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号１９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８１２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｇｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃａａｃｃｇｇｔｔａｔｃｇｔａｃｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔ
ｃｃａｇｔｃｔｇｇｃａｔａｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｔｇｃｃｔ
ａｔａｇｔａａｔａｇｔａｔｔｔａｔａｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号１９２）。

【０８１３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２００）。

【０８１４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１７４；配列番号１７６；及び配列番号１７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号１９４；配列番号１９６；及び配列番号１９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは

、上に記載されたＣＤＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８１５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１７３；配列番号１７５；配列番号１７７；及び配列番号１７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、ならびに／または配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号１９３；配列番号１９５；配列番号１９７；及び配列番号１９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上に記載されたＦＲのうちの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを含む）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８１６】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つまたは複数を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても含む）を含むか、または別法ではそれらからなる：配列番号１６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１７１；配列番号１６２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１７２；配列番号１８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１９１；配列番号１８２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１９２；配列番号１６１の重鎖配列または配列番号１６２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１７４；配列番号１７６；及び配列番号１７８）；配列番号１８１の軽鎖配列または配列番号１８２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１９４；配列番号１９６；及び配列番号１９８）；配列番号１６１の重鎖配列または配列番号１６２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１７３；配列番号１７５；配列番号１７７；及び配列番号１７９）；ならびに配列番号１８１の軽鎖配列または配列番号１８２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号１９３；配列番号１９５；配列番号１９７；及び配列番号１９９）。

【０８１７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１４に関して、全長Ａｂ１４抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１７１、及び配列番号１８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１９１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８１８】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１４またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、また

はＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１４ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。

【０８１９】

抗体Ａｂ１５

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号２１２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号２２０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号２１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇｃｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃａｃｃｔａｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｔｃｇｇｔｔｇａｔｇａｇｃｇｔｃ
ａｇａａｔａａａｔａｔｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２１２）。

【０８２１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ

ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２２０）。

【０８２２】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号２３２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号２４０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号２３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｇｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃａａｃｃｇｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｔｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔ
ｃｃａｇｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｃｔｔ
ａｔａａｔａｃｔｇｇｇａｔｔｔａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号２３２）。

【０８２４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２４０）。

【０８２５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２１４；配列番号２１６；及び配列番号２１８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２３４；配列番号２３６；及び配列番号２３８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＣＤＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０

２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２１３；配列番号２１５；配列番号２１７；及び配列番号２１９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２３３；配列番号２３５；配列番号２３７；及び配列番号２３９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＦＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２７】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列の１つまたは複数を包含するポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチド：配列番号２０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１１；配列番号２０２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１２；配列番号２２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３１；配列番号２２２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３２；配列番号２０１の重鎖配列または配列番号２０２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２１４；配列番号２１６；及び配列番号２１８）；配列番号２２１の軽鎖配列または配列番号２２２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２３４；配列番号２３６；及び配列番号２３８）；配列番号２０１の重鎖配列または配列番号２０２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２１３；配列番号２１５；配列番号２１７；及び配列番号２１９）；ならびに配列番号２２１の軽鎖配列または配列番号２２２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２３３；配列番号２３５；配列番号２３７；及び配列番号２３９）の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１５に関して、全長Ａｂ１５抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１１、及び配列番号２２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８２９】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１５またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１５ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。

【０８３０】

抗体Ａｂ１６

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号２５２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号２６０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号２５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８３１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｔａｔｔｇａｔｇａｔａｇｔｇ
ｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｃｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａｇｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２５２）。

【０８３２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２６０）。

【０８３３】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号２７２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号２８０の軽

鎖定常領域コード配列からなる配列番号２７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８３４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇａｃｃｃｔｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｔａａｃａａｇｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇａｃａｇｔｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｔｔａｃｃａｇｇｃａｔ
ｃｃａａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｇｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｃｔ
ａｃｃｇｔｇｇｔａａｔｇｔｔｔｇｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号２７２）。

【０８３５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２８０）。

【０８３６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５４；配列番号２５６；及び配列番号２５８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号２７４；配列番号２７６；及び配列番号２７８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＣＤＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８３７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５３；配列番号２５５；配列番号２５７；及び配列番号２５９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号２７３；配列番号２７５；配列番号２７７；及び配列番号２７９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発

明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＦＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８３８】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列の１つまたは複数を包含するポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチド：配列番号２４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５１；配列番号２４２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５２；配列番号２６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７１；配列番号２６２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７２；配列番号２４１の重鎖配列または配列番号２４２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２５４；配列番号２５６；及び配列番号２５８）；配列番号２６１の軽鎖配列または配列番号２６２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２７４；配列番号２７６；及び配列番号２７８）；配列番号２４１の重鎖配列または配列番号２４２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２５３；配列番号２５５；配列番号２５７；及び配列番号２５９）；ならびに配列番号２６１の軽鎖配列または配列番号２６２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２７３；配列番号２７５；配列番号２７７；及び配列番号２７９）の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８３９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１６に関して、全長Ａｂ１６抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５１、及び配列番号２６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８４０】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１６またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１６ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。

【０８４１】

抗体Ａｂ１７

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号２９２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号３００の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号２９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８４２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃａｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔａａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｔａｔｔｔｔｔｇａｔｃｃｔｔａｔａ
ｇｔａｇｔａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇａｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２９２）。

【０８４３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３００）。

【０８４４】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号３０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号３１２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号３２０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号３１１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８４５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｇａａｔａａｇｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｇｔａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔ
ｃｃａａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｔ
ａｔａｇｔｇｇｔａａｔａｔｇｇｔｔｇａｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号３１２）。

【０８４６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３２０）。

【０８４７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２９４；配列番号２９６；及び配列番号２９８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３１４；配列番号３１６；及び配列番号３１８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＣＤＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８４８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２９３；配列番号２９５；配列番号２９７；及び配列番号２９９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３１３；配列番号３１５；配列番号３１７；及び配列番号３１９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＦＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８４９】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列の

１つまたは複数を包含するポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチド：配列番号２８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９１；配列番号２８２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９２；配列番号３０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１１；配列番号３０２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１２；配列番号２８１の重鎖配列または配列番号２８２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２９４；配列番号２９６；及び配列番号２９８）；配列番号３０１の軽鎖配列または配列番号３０２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３１４；配列番号３１６；及び配列番号３１８）；配列番号２８１の重鎖配列または配列番号２８２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号２９３；配列番号２９５；配列番号２９７；及び配列番号２９９）；ならびに配列番号３０１の軽鎖配列または配列番号３０２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３１３；配列番号３１５；配列番号３１７；及び配列番号３１９）の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８５０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１７に関して、全長Ａｂ１７抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９１、及び配列番号３０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８５１】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１７またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１７ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。

【０８５２】

抗体Ａｂ１８

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号３３２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号３４０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号３３１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８５３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔｇｃａｔｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ

ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｔａｔｔｇａｔａａｇｇｇｔｇ
ｔｔａｔｇｔｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔａａａａｇｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号３３２）。

【０８５４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３４０）。

【０８５５】

本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号３４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号３５２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号３６０の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号３５１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８５６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｇｃｇｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔａａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｃａａｃａａｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａａｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔ
ｃｃａａｔｔｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃｇｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｃ

ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｔａｔａｇｔｇｇｔａａｔａｔｔｇｔｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号３５２）。

【０８５７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３６０）。

【０８５８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３３４；配列番号３３６；及び配列番号３３８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３５４；配列番号３５６；及び配列番号３５８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＣＤＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８５９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３３３；配列番号３３５；配列番号３３７；及び配列番号３３９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３５３；配列番号３５５；配列番号３５７；及び配列番号３５９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＦＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８６０】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列の１つまたは複数を包含するポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチド：配列番号３２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３１；配列番号３２２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３２；配列番号３４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５１；配列番号３４２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番

号３５２；配列番号３２１の重鎖配列または配列番号３２２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３３４；配列番号３３６；及び配列番号３３８）；配列番号３４１の軽鎖配列または配列番号３４２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３５４；配列番号３５６；及び配列番号３５８）；配列番号３２１の重鎖配列または配列番号３２２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３３３；配列番号３３５；配列番号３３７；及び配列番号３３９）；ならびに配列番号３４１の軽鎖配列または配列番号３４２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３５３；配列番号３５５；配列番号３５７；及び配列番号３５９）の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８６１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１８に関して、全長Ａｂ１８抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３１、及び配列番号３４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８６２】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１８またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１８ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。

【０８６３】

抗体Ａｂ１９

一実施形態では、本発明はさらに、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列をコードし、かつ配列番号３７２の重鎖可変領域コード配列及び配列番号３８０の重鎖定常領域コード配列からなる配列番号３７１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８６４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇｃｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃ
ｃｃｔｃａｇｔａｇｃｇｃｔａｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｇｃｔｔａｔｔｇｇｃｇｇｔａａｔｇ
ａｃｇａａａｇａｔａｃｔａｃｇｃｇｔｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇａａｔｔｔｔｔｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃ
ｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号３７２）。

【０８６５】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：
ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号３８０）。
【０８６６】
本発明の別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号３８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードし、かつ配列番号３９２の軽鎖可変領域コード配列及び配列番号４００の軽鎖定常領域コード配列からなる配列番号３９１のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる。
【０８６７】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれらからなる：
ｇｃｇｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｇａ
ｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｃｔａａｃｇａｃｃｇｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇ
ａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔ
ｃｃａａｇｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｃｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇ
ｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇ
ｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｃｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｃｔｔ
ａｔａｇｔａｃｔａｇｔａｔｃｃａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号３９２）。
【０８６８】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のポリヌクレオチド配列を含むか、または別法ではそれ

らからなる：
ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４００）。

【０８６９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３７４；配列番号３７６；及び配列番号３７８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のＣＤＲ（超可変領域）に対応する配列番号３９４；配列番号３９６；及び配列番号３９８のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＣＤＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列をコードするポリヌクレオチドの組合せ（それらのすべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８７０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のＦＲ（定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３７３；配列番号３７５；配列番号３７７；及び配列番号３７９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、ならびに／または配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のＦＲ（定常領域）に対応する配列番号３９３；配列番号３９５；配列番号３９７；及び配列番号３９９のポリヌクレオチド配列の１つもしくは複数、あるいはこれらのポリヌクレオチド配列の組合せを含むか、または別法ではそれらからなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそれらの断片をコードするポリヌクレオチドは、上記で記述されたＦＲの１つまたは複数、可変重鎖及び可変軽鎖配列、ならびに重鎖及び軽鎖配列の組合せ（それらのすべてを包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８７１】

本発明はまた、本明細書に記載の抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド配列の１つまたは複数を包含するポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の一実施形態では、ＰＡＣＡＰに対して結合特異性を有する抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドは、抗原結合性断片をコードする次のポリヌクレオチド：配列番号３６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７１；配列番号３６２の可変重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７２；配列番号３８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９１；配列番号３８２の可変軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９２；配列番号３６１の重鎖配列または配列番号３６２の可変重鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３７４；配列番号３７６；及び配列番号３７８）；配列番号３８１の軽鎖配列または配列番号３８２の可変軽鎖配列のＣＤＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３９４；配列番号３９６；及び配列番号３９８）；配列番号３６１の重鎖配列または配列番号３６２の可変重鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３７３；配列番号３７５；配列番号３７７；及び配列番号３７９）；ならび

に配列番号３８１の軽鎖配列または配列番号３８２の可変軽鎖配列のＦＲをコードするポリヌクレオチド（配列番号３９３；配列番号３９５；配列番号３９７；及び配列番号３９９）の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上（すべても包含）を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８７２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＡＣＡＰについて結合特異性を有するＦａｂ断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、または別法ではそれらからなる。抗体Ａｂ１９に関して、全長Ａｂ１９抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７１、及び配列番号３８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９１を含むか、または別法ではそれらからなる。

【０８７３】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ－２９３細胞において、または真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞、例えば、酵母Ｐｉｃｈｉａにおいて発現させるために発現ベクターに組み込まれたこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。本明細書に記載の本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、適切な宿主において全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって生成され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＰＡＣＡＰ抗体、例えば、Ａｂ１９またはそれらのＦａｂ断片は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、またはＨＥＫ２９３細胞、真菌、昆虫、または微生物系、例えば、酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば、二倍体Ｐｉｃｈｉａ）及び他の酵母株におけるＡｂ１９ポリヌクレオチドの発現を介して生成され得る。適切なＰｉｃｈｉａ種には、これらだけに限定されないが、Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが包含される。

【０８７４】

前記ポリヌクレオチドを含む宿主細胞及びベクターも企図される。

【０８７５】

本発明はさらに、本明細書において記述されているとおりの可変重鎖及び軽鎖ポリペプチド配列、さらには、個々のＣＤＲ（超可変領域）をコードするポリヌクレオチド配列を含むベクター、さらには、前記ベクター配列を含む宿主細胞を企図する。本発明の実施形態では、宿主細胞は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞である。本発明の実施形態では、宿主細胞は、酵母細胞、例えば、Ｐｉｃｈｉａ属の酵母細胞である。

【０８７６】

Ｂ細胞スクリーニング及び単離

一実施形態では、本発明は、所望のＰＡＣＡＰ抗原に対して特異的であるＰＡＣＡＰに対するモノクローナル抗体、またはそのような抗体に対応する核酸配列を生成するために使用することができる、少なくとも１つのＰＡＣＡＰ抗原特異的細胞を単離するために使用され得る抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団の調製及び単離を企図する。抗原特異的Ｂ細胞の前記クローン集団を調製及び単離する方法は、例えば、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれるＣａｒｖａｌｈｏ－Ｊｅｎｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．に付与された米国特許出願公開第２００７／０２６９８６８号において教示されている。抗原特異的Ｂ細胞の前記クローン集団を調製及び単離する方法は、本明細書において実施例においても教示される。細胞集団をサイズまたは密度において「富化」する方法は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第５，６２７，０５２号を参照されたい。これらのステップを、抗原特異性による細胞集団の富化に加えて使用することができる。

【０８７７】

抗体をヒト化する方法

別の実施形態では、本発明は、抗体重鎖及び軽鎖をヒト化するための方法を企図する。抗ＰＡＣＡＰ抗体に適用され得る抗体重鎖及び軽鎖をヒト化するための方法は例えば、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれるＯｌｓｏｎ　ｅｔ

ａｌ．に付与された米国特許出願公開第２００９／００２２６５９号、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ｅｔ　ａｌ．に付与された米国特許第７，９３５，３４０号において教示されている。

【０８７８】

抗体及びそれらの断片を生成する方法

別の実施形態では、本発明は、抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの断片を生成するための方法を企図する。交配コンピテント酵母の多倍数体、好ましくは二倍体または四倍体株から分泌される抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの断片を生成する方法は、例えば、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれるＯｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．に付与された米国特許出願公開第２００９／００２２６５９号、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ｅｔ　ａｌ．に付与された米国特許第７，９３５，３４０号において教示されている。

【０８７９】

抗体を生成する他の方法は、当技術分野の通常の技能のものには周知である。例えば、キメラ抗体を生成する方法は現在、当技術分野で周知である（例えば、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれるＣａｂｉｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．らに付与された米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８１：８６５１－５５（１９８４）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１４：２６８－２７０（１９８５）；Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：６４３－４６（１９８４）を参照されたい）。

【０８８０】

同様に、ヒト化抗体を生成する他の方法も現在、当技術分野で周知である（例えば、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれるＱｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌに付与された米国特許第５，５３０，１０１号、同第５，５８５，０８９号、同第５，６９３，７６２号、及び同第６，１８０，３７０号；Ｗｉｎｔｅｒに付与された米国特許第５，２２５，５３９号及び同第６，５４８，６４０号；Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌに付与された米国特許第６，０５４，２９７号、同第６，４０７，２１３号、及び同第６，６３９，０５５号；Ａｄａｉｒに付与された米国特許第６，６３２，９２７号；Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．Ｔ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたい）。

【０８８１】

ＰＡＣＡＰ結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドはまた、当技術分野の通常の技能のものに周知の従来の技術を使用して、プロモーター（任意選択で、真核または原核オペロンの構成要素として）、及び抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列が非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来する一方で、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列がヒト細胞源に由来する抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含有する発現ベクターをコンストラクトすることによって生成され得る。

【０８８２】

第２の発現ベクターは、当技術分野の通常の技能のものに周知の同じ従来の手段を使用して生成され、その際、前記発現ベクターは、プロモーター（任意選択で、真核または原核オペロンの構成要素として）、及び抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列が非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来する一方で、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列がヒト細胞源に由来する抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列を含有する。

【０８８３】

発現ベクターは、遺伝子導入された宿主細胞を生成するために、当技術分野の通常の技能のものに周知の従来の技術によって、宿主細胞に遺伝子導入され、その際、前記遺伝子

導入された宿主細胞は、前記抗体ポリペプチドを生成するために、当技術分野の通常の技能のものに周知の従来の技術によって培養される。

【０８８４】

宿主細胞は、上記の２種の発現ベクターを同時遺伝子導入され得、その際、第１の発現ベクターは、プロモーター（任意選択で、真核または原核オペロンの構成要素として）及び軽鎖由来ポリペプチドを含有するＤＮＡを含有し、第２のベクターは、プロモーター（任意選択で、真核または原核オペロンの構成要素として）及び重鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する。２種のベクターは、異なる選択マーカーを含有するが、好ましくは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの実質的に同等の発現を達成する。別法では、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方をコードするＤＮＡを包含する単一ベクターを使用してよい。重鎖及び軽鎖のためのコード配列は、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、またはそれらの両方を含んでよい。

【０８８５】

抗体ポリペプチドを発現するために使用される宿主細胞は、細菌細胞、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、または真核細胞、例えば、Ｐ．ｐａｓｔｏｒｉｓのいずれかであってよい。本発明の一実施形態では、この目的で十分に規定されている種類の哺乳類細胞、例えば、骨髄腫細胞、ＣＨＯ細胞系、ＮＳＯ細胞系、またはＨＥＫ２９３細胞系を使用してよい。

【０８８６】

ベクターをコンストラクトし得る一般方法、宿主細胞を生成するために必要とされる遺伝子導入方法、及び前記宿主細胞から抗体ポリペプチドを生成するために必要とされる培養方法はすべて、従来の技術を包含する。好ましくは、抗体を生成するために使用される細胞系は哺乳類細胞系であるが、任意の他の適切な細胞系、例えば、細菌細胞系、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ由来菌株、または酵母細胞系が別法で使用され得る。

【０８８７】

同様に、生成されたら、抗体ポリペプチドは、当技術分野で標準的な手順、例えば、例えば、クロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティーカラムクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー（「ＨＩＣ」）などに従って精製され得る。

【０８８８】

本明細書に記載の抗体ポリペプチドは、本発明の抗体ポリペプチドと同じ治療適用のために有用であろうペプチドまたは非ペプチド模倣物質のいずれかの設計及び合成のためにも使用され得る（例えば、その内容がその全体で参照によって本明細書に組み込まれるＳａｒａｇｏｂｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：７９２－７９５（１９９１）を参照されたい）．

【０８８９】

スクリーニングアッセイ

ここに記載されるスクリーニングアッセイは、ＰＡＣＡＰ関連疾患または障害の症状を示す対象において、ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害を処置する際に有用であり得る高親和性抗ＰＡＣＡＰ　Ａｂを同定するために設計されている。

【０８９０】

一部の実施形態では、当該抗体を、診断ツールとして使用する。当該抗体は、サンプル及び／または対象において存在するＰＡＣＡＰの量をアッセイするために使用され得る。当業者には分かるであろうとおり、そのような抗体は、抗体を中和することを必要としない。一部の実施形態では、診断用抗体は、中和抗体ではない。一部の実施形態では、診断用抗体は、中和抗体が結合するものとは異なるエピトープに結合する。一部の実施形態では、それら２種の抗体は、相互に競合しない。

【０８９１】

一部の実施形態では、本明細書において開示される抗体は、ＰＡＣＡＰのレベルの変化と関連する疾患または障害をスクリーニング／診断するために、哺乳類組織または細胞においてＰＡＣＡＰを検出するためのアッセイキット及び／または方法において使用または提供される。当該キットは、ＰＡＣＡＰに結合する抗体、ならびに抗体と、存在するなら

ばＰＡＣＡＰとの結合、及び任意選択で、ＰＡＣＡＰタンパク質レベルを示すための手段を含む。抗体の存在を示すための様々な手段が使用され得る。例えば、フルオロフォア、他の分子プローブ、または酵素が抗体に連結され得、かつ抗体の存在が様々な方法で観察され得る。そのような障害をスクリーニングするための方法は、キットの使用、または単純に、開示の抗体の１種の使用及びその抗体がサンプル中のＰＡＣＡＰに結合するかどうかの決定を伴い得る。当業者には分かるであろうとおり、ＰＡＣＡＰのレベルが高いか、または上昇すると、サンプル中でＰＡＣＡＰに結合する抗体の量は多くなる。したがって、抗体結合の程度を、サンプル中にどれくらいのＰＡＣＡＰが存在するかを決定するために使用することができる。所定の量（例えば、ＰＡＣＡＰ関連障害を有さないヒトが有するであろう量または範囲）よりも多いＰＡＣＡＰの量を有する対象またはサンプルは、ＰＡＣＡＰ媒介性障害、例えば、片頭痛、頭痛、疼痛、または他の状態を有すると特徴づけられ得る。

【０８９２】

本発明はさらに、ＰＡＣＡＰへの本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体の結合を検出するためのキットを提供する。殊に、当該キットは、本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体またはそれらの免疫反応性断片と特異的に反応性なＰＡＣＡＰの存在を検出するために使用され得る。当該キットは、基質に結合した抗体、抗原と反応性な二次抗体、及び二次抗体と抗原との反応を検出するための試薬も包含してよい。そのようなキットは、ＥＬＩＳＡキットであってよく、基質、一次抗体及び適切な場合には二次抗体、ならびに例えば、本明細書に記載のとおりの検出可能な部分、酵素基質、及び呈色試薬などの任意の他の必要な試薬を含み得る。診断用キットは、イムノブロットキットの形態であってもよい。診断用キットは、化学発光キット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）の形態であってもよい。診断用キットは、ランタニドをベースとする検出キット（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ、ＣＡ）であってもよい。

【０８９３】

熟練した臨床家は、生体試料には、これらだけに限定されないが、血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸膜液、滑液、及び脊髄液が包含されることを理解するであろう。

【０８９４】

ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害の症状を寛解もしくは低減させるか、またはそれらを処置もしくは予防する方法

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害の症状を寛解もしくは低減させるか、またはそれらを処置もしくは予防するために有用である。本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗原結合性断片、さらにはそれらの組合せはまた、治療有効量で、ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害の処置を必要とする患者に、下記により詳細に記載されるとおりの医薬組成物の形態で投与され得る。

【０８９５】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗原結合性断片は、ＰＡＣＡＰと関連する疾患及び障害の症状を寛解もしくは低減させるか、またはそれらを処置もしくは予防するために、（単独で、または別の薬剤との組合せで）有用である。

【０８９６】

本発明の別の実施形態では、第２の薬剤を伴うか、または伴わない本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗原結合性断片は、疾患及び障害の次の非限定的リスト：片頭痛（前兆を伴うか、伴わない）、片麻痺性片頭痛、群発性頭痛、片頭痛性神経痛、慢性頭痛、緊張性頭痛、全体頭痛、ホットフラッシュ、羞明、慢性発作性片頭痛、頭部または頸部における潜在的構造問題による二次性頭痛、脳神経痛、副鼻洞性頭痛（例えば、副鼻腔炎と関連する頭痛）、アレルギー誘導性頭痛または片頭痛、疼痛、慢性疼痛、神経炎症性または炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛（例えば、原発性または転移性骨癌性疼痛）、骨折痛、骨

粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、変形性関節症または関節リウマチ疼痛、下背部痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害、不安障害、糖尿病、自己免疫性糖尿病、内皮機能不全、虚血、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、卒中、シェーグレン症候群、多発性硬化症、気管支反応亢進、喘息、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍（さらに好ましくは、癌性疼痛は、内臓疼痛、好ましくは膵臓癌及び／または腹部における転移から生じる内臓疼痛を含む。さらに好ましくは、癌性疼痛は体性痛、好ましくは骨における転移、手術後疼痛、肉腫、結合組織の癌、骨組織の癌、骨髄の血液形成細胞のがん、多発性骨髄腫、白血病、原発性または続発性骨癌の１つまたは複数による体性痛を含む）、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、体重減少、食欲不振、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、てんかん、下部尿路（「ＬＵＴ」）障害、例えば、尿路感染症、異常排尿、尿意逼迫、夜間頻尿、尿失禁、過活動膀胱の症状を寛解もしくは低減させるか、またはそれらを処置もしくは予防するために、かつそのようなＬＵＴ状態と関連する疼痛を予防または緩和するために有用である。好ましくは、本明細書に記載の本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、片頭痛、頭痛、及び疼痛関連疾患または状態の症状を寛解もしくは低減し、それらを処置もしくは予防するために有用である。

【０８９７】

殊に、本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片はまた、頭痛及び／または片頭痛で生じる、さらには、頭痛及び／または片頭痛とは独立して生じる羞明を寛解もしくは低減させるか、またはそれらを処置もしくは予防するために有用であり得る。

【０８９８】

片頭痛患者は典型的には、光に曝露されると悪化する疼痛及び片頭痛症状、羞明として公知の現象を発生させる。羞明は、眼障害、例えば、虹彩炎及びブドウ膜炎、ならびに頭蓋内障害、例えば、髄膜炎においても共通する。典型的な視路では、光は、網膜において杆体及び錐状体を活性化させ、それらは、視神経を介して外側膝状体、上丘、次いで、視覚野に投射する網膜神経節細胞を活性化させる。この経路は、画像形成及び非画像形成データを包含する。新たな経路（非画像形成情報）は、視交叉上核を介して正常な概日リズムの維持を可能にし、内因性感光性網膜神経節細胞（ｉｐＲＧＣ）によって調節される。これらのｉｐＲＧＣは、杆体及び錐状体とは独立しており、メラノプシン、光色素（ｐｈｏｔｏｐｉｇｍｅｎｔ）を含有する。

【０８９９】

Ｎｏｓｅｄａ，Ｒ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，１３：２３９－２４５（２０１０）は、片頭痛を有する盲人を研究し、これらの所見を、ラットモデルと関係づけて、硬膜から、疼痛を知覚する部位へのｉｐＲＧＣ投射を追跡した。片頭痛を有する盲目患者のうち、６人は、重篤な視神経損傷または両眼摘出によって、光知覚を有さなか

った。これらの対象は、異常な睡眠パターン及び不十分な瞳孔光応答を経験した。彼らの片頭痛は、光曝露で悪化しなかった。対照的に、画像の知覚は最小限であるが、光を検出することができた１４人の盲目対象は、正常な睡眠パターン及び正常な瞳孔光反射を有した。広範な杆体及び錐状体退化にも関わらず、これらの患者は、片頭痛発作の間、光曝露で片頭痛症状が悪化し、これは、杆体及び錐状体ではなく、ｉｐＲＧＣが羞明において重要であることを示唆した。

【０９００】

ラットにおける順行性追跡によって実証されたとおり、非画像形成脳領域のこれらの網膜投射は、視床後部の体側後尾領域に投射される。この部位へのｉｐＲＧＣのインプットは、同じくこの領域に投射する硬膜感受性（ｄｕｒａ－ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ）疼痛ニューロンを調節する。硬膜疼痛及び光インプットに対して二重感受性な（ｄｕａｌｌｙ　ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ）視床ニューロンは、一次体性感覚皮質、一次及び二次運動皮質、頭頂連合皮質、ならびに一次及び二次視覚皮質を包含する多数の皮質領域に広く投射する。これらの皮質投射は、羞明に加えて、運動麻痺または協調不能、視覚障害、及び集中欠如などの他の普通型片頭痛症状を説明する助けとなり得る。

【０９０１】

羞明はまた、頻度は低いが、同様の他の無能化性状態、例えば、群発性頭痛及び他の三叉神経・自律神経性頭痛及び眼瞼痙攣を随伴する。羞明の根底にある機構は、三叉神経系に関係する。盲目患者における羞明は、非視路の寄与を示唆している。加えて、あまり一般的ではない一次頭痛障害の群である三叉神経・自律神経性頭痛は、多くの場合に同側性羞明と関連する片側性三叉神経媒介性疼痛によって特徴づけられる。

【０９０２】

羞明の共通の原因には、片頭痛、白内障、または重篤な眼科疾患、例えば、ブドウ膜炎または角膜擦傷が包含される。羞明と関連する障害のより広範なリストには、眼関連の原因、例えば、色盲、無虹彩、虹彩括約筋を麻痺させることによって羞明の原因となり得る抗コリン作動薬、無水晶体症（水晶体の非存在）、牛眼症（角膜と虹彩との間の異常に狭い角度）、白内障、錐体ジストロフィー、眼の先天異常、ウイルス性結膜炎（「ピンクアイ」）、角膜擦傷、角膜ジストロフィー、角膜潰瘍、角膜上皮細胞の破壊、例えば、角膜異物または角膜炎に起因するもの、水晶体転位症、眼内炎、疾患、損傷、もしくは感染、例えば、霰粒腫に起因する眼外傷、上強膜炎、緑内障、円錐角膜、または視神経形成不全、小眼、または先天性緑内障虹彩炎、視神経炎、色素拡散症候群、瞳孔散大（天然または化学的に誘導）、網膜剥離、角膜もしくは強膜の瘢痕化、及びブドウ膜炎が包含される。

【０９０３】

加えて、羞明は、自閉症スペクトラム障害、キアリ形成異常、失読症、筋痛性脳脊髄炎ａｋａ慢性疲労症候群を包含する脳炎、髄膜炎、クモ膜下出血、後頭蓋窩の腫瘍、さらには、他の原因、例えば、強直性脊椎炎、白子症、リボフラビン欠乏症、ベンゾジアゼピン（ベンゾジアゼピンの長期使用またはそれからの離脱）、化学療法、チクングニア、シスチン症、エーレルス－ダンロー症候群、二日酔い、インフルエンザ、感染性単核細胞症、マグネシウム欠乏、水銀中毒、片頭痛、狂犬病、及びチロシン血症ＩＩ型（「リヒナー－ハナート症候群」としても公知）を包含する神経系関連または神経性の原因を有する。

【０９０４】

加えて、羞明は、うつ病、双極性障害、及び広場恐怖症において亢進することが公知である。

【０９０５】

本明細書に記載の本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片は、これらの条件のいずれにおいても、好ましくは、心的外傷後ストレス障害（「ＰＴＳＤ」）を有する対象において、または外傷性脳損傷を有する対象において、羞明を処置または予防するために有効であり得る。

【０９０６】

頭痛は、下記で論述されるとおり、原因によって分類され得る。

【０９０７】
一次性頭痛。一次性頭痛は、頭部における疼痛感受性構造の問題またはその過活動に起因する。一次性頭痛は一般に、根底にある疾患の症状であるとは判断されない。代わりに、脳における化学的活性、頭蓋の外側の頭部の神経もしくは血管、または頭頚部の筋肉、あるいはこれらの因子の一部の組合せが、一次性頭痛において役割を果たし得る。一部のヒトは、彼らがそのような頭痛をより発生させやすくする遺伝子を持っていることがある。例示的な一般的な一次性頭痛には、これらだけに限定されないが、発作性片頭痛を包含する、群発性頭痛；緊張性頭痛（または緊張型頭痛）；及び三叉神経・自律神経性頭痛（「ＴＡＣ」）が包含される。一次性頭痛の種類と判断され得る他の頭痛パターン、例えば、慢性連日性頭痛、咳嗽性頭痛、運動性頭痛、及び性交時頭痛が存在する。これらの頭痛は、あまり一般的ではなく、別個の特徴、例えば、異常な期間またはある種の活動と関連する疼痛を有する。これらの頭痛は一般に、原発性と判断されるが、それらはそれぞれ、根底にある疾患の症状であり得るであろう。加えて、一部の一次性頭痛は、アルコール；特定の食物（例えば、硝酸塩を含有する加工肉）；睡眠の変化または睡眠不足；劣悪な姿勢；欠食；及びストレスを包含する生活因子によって開始され得る。

【０９０８】
二次性頭痛。二次性頭痛は、頭部の疼痛感受性神経を活性化させ得る疾患の症状である。重症度においてかなり多様であり得るいくつもの状態が、二次性頭痛の原因となり得る。二次性頭痛の例示的な原因には、これらだけに限定されないが、急性副鼻腔炎；動脈断裂（頸動脈または脊椎動脈解離）；脳における静脈性血栓症；脳動脈瘤；脳動静脈形成異常；一酸化炭素中毒；キアリ形成異常；振盪；脱水；歯科の問題；耳感染（中耳）；脳炎；巨細胞動脈炎；緑内障；二日酔い；インフルエンザ（感冒）；頭蓋内血腫；他の障害を処置するための薬物；髄膜炎；グルタミン酸一ナトリウム（「ＭＳＧ」）；疼痛薬の過剰使用；パニック発作；振盪後症候群；ぴったりしたヘッドギア、例えば、ヘルメットまたはゴーグルからの圧迫；偽脳腫瘍；トキソプラズマ症；及び三叉神経痛が包含される。特定の種類の二次性頭痛には、これらだけに限定されないが、外的圧迫による頭痛（圧迫をもたらすヘッドギアの結果）；アイスクリーム頭痛（一般に、「ブレインフリーズ（ｂｒａｉｎ　ｆｒｅｅｚｅ）」と呼ばれる）；反跳性頭痛（疼痛薬の過剰使用に起因）；副鼻洞性頭痛（副鼻腔における炎症及び閉塞に起因）；脊髄性頭痛（外傷、脊椎穿刺、または脊椎麻酔の結果かもしれない低レベルの脳脊髄液に起因）；及び雷鳴頭痛（突然の重篤な頭痛を伴う障害の群）が包含される。

【０９０９】
本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体の投与によって処置及び／または予防することができる例示的な非限定的な疼痛関連疾患及び障害には、神経原性、神経障害性、炎症性、または侵害受容性疼痛と関連する任意の状態から生じる疼痛が包含される。好ましくは、疼痛関連障害は、疼痛部位でのＰＡＣＡＰの増大と関連するはずである。

【０９１０】
特定の実施形態では、処置されるべき疼痛関連障害は、腺組織における腺癌、臓器の胚組織における芽細胞腫、上皮組織における癌腫、血液細胞を形成する組織における白血病、リンパ組織におけるリンパ腫、骨髄における骨髄腫、結合または支持組織における肉腫、副腎癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、貧血、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、類癌腫、子宮頸癌、化学療法、結腸癌、血球減少症、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部癌、頸部癌、肝胆道癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、神経系腫瘍、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、骨髄の癌、多発性骨髄腫、骨に転移する腫瘍、神経及び中空臓器を浸潤する腫瘍、神経構造付近の腫瘍の１種または複数種から選択される悪性疾患から、またはがんから生じる癌性疼痛である。さらに好ましくは、癌性疼痛は、内臓疼痛、好ましくは膵臓癌及び／または腹部における転移から生じる内臓疼痛を含む。さらに好ましくは、癌性疼痛は、体性痛、好ましくは骨における転移、手術後疼痛、肉腫、結合組織の癌、骨組織の癌、骨髄の血液形成細胞のがん、多発性骨髄腫、白血病、原発性または続発性骨癌の１つまたは複

数による体性痛を含む。

【０９１１】

他の実施形態では、処置されるべき疼痛関連状態は、神経障害性疼痛と関連し、それらには、例として、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、及び反射性交感神経性ジストロフィーが包含され、それらが好ましくは処置される。

【０９１２】

さらなる例示的な疼痛関連疾患または状態には、これらだけに限定されないが、全身疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、術後切開疼痛、手術後疼痛、外傷関連疼痛、下背部痛、眼疼痛、歯痛、複合性局所疼痛症候群、癌性疼痛（例えば、原発性または転移性骨癌性疼痛）、骨折痛、骨粗鬆症骨折痛、火傷から生じる疼痛、通風性関節痛、鎌状赤血球発症と関連する疼痛、側頭下顎障害と関連する疼痛、硬変、肝炎、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、内臓疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、幻想肢痛、線維筋痛症、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、変形性関節症または関節リウマチ疼痛、下背部痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、消化不良、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、腎仙痛、月経困難、膀胱炎、間質性膀胱炎、月経期、分娩、閉経期、膵臓炎、統合失調症、うつ病、心的外傷後ストレス障害、不安障害、糖尿病、自己免疫糖尿病、内皮機能不全、虚血、レイノー症候群、冠動脈性心疾患（「ＣＨＤ」）、冠動脈疾患（「ＣＡＤ」）、心不全、末梢動脈疾患（「ＰＡＤ」）、肺高血圧（「ＰＨ」）、結合組織障害、卒中、シェーグレン症候群、多発性硬化症、過活動性膀胱、気管支反応亢進、喘息、気管支炎、気管支拡張、気腫、慢性閉塞性肺疾患（「ＣＯＰＤ」）、炎症性皮膚炎、尋常性ざそう、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、ケロイド、肥厚性瘢痕及び酒さ、アレルギー性皮膚炎、乾癬、そう痒症、神経原性皮膚発赤、紅斑、サルコイドーシス、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群が包含される。

【０９１３】

したがって、本発明は、本発明の抗体及び抗原結合性断片の使用によって、ＰＡＣＡＰ活性またはＰＡＣＡＰアップレギュレーションと関連する任意の疾患または障害（上述の例示的な疼痛関連疾患、障害、状態のいずれも包含）を処置、予防、及び／または寛解する方法を包含する。

【０９１４】

また、本ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片を、単独で、または無痛を誘発するために、または別の鎮痛薬の有効性を強化するために、他の活性薬剤、例えば、オピオイド及び非オピオイド鎮痛薬、例えば、ＮＳＡＩＤと併せて使用してよい。

【０９１５】

疼痛管理を増大または増強するために、本抗体は場合によっては、任意のオピオイド鎮痛薬またはＮＳＡＩＤまたは他の鎮痛薬、場合によっては別の抗体または別の生物薬、例えば、抗ＮＧＦまたは抗ＣＧＲＰまたは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体または抗体断片、あるいはＮＧＦ、ＣＧＲＰ、またはＣＧＲＰ－Ｒポリペプチド断片またはコンジュゲートなどと組み合わせてよい。これは、そのような鎮痛薬化合物を、より長い期間にわたって、または減少させた投薬量で投与することを可能にし、それによって場合によっては、それらと関連する不利な副作用を緩和し得る。

【０９１６】

本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗体断片を抗ＣＧＲＰ抗体（例えば、ＡＬＤ４０３）もしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体または抗体断片と共に同時投与すること、及びさらに、抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体または抗体断片を以前に投与された対象を処置するために本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗体断片を使用することが、特に重要である。例えば、以前に処置された対象（少なくとも１種の抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体または抗体断片投与を以前に受けた対象）は、抗ＣＧＲＰまたは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体処置に十分に応答せず（「不十分な応答患者」）、かつ／または抗ＣＧＲＰもしくは抗ＣＧＲＰ－Ｒ抗体または抗体断片に対する免疫応答を誘発したことのある片頭痛患者であってよい。

【０９１７】

同様に、本抗ＰＡＣＡＰ抗体及び抗原結合性断片をＢＯＴＯＸ（登録商標）（ボツリヌス菌毒素）と同時投与することも、例えば、片頭痛患者を処置する際には特に重要である、一部の例では、片頭痛患者は、以前の処置に十分に応答していなくてよく（「不十分な応答患者」）、かつ／または以前の処置に免疫応答を誘発したことがある。

【０９１８】

一部の実施形態では、アスピリン及び／またはアセトアミノフェンは、本抗ＰＡＣＡＰ抗体または抗原結合性断片と併せて服用され得る。アスピリンは、別の種類の非ステロイド性抗炎症性化合物である。

【０９１９】

医薬製剤を投与される対象は、例えば、そのような処置、予防、及び／または寛解を必要とするか、または別段に、ＰＡＣＡＰ媒介性活性の阻害または減弱から利益を受け得るであろう任意のヒトまたは非ヒト動物であり得る。例えば、対象は、上述の疾患または障害のいずれかと診断されているか、またはそれらに罹患するリスクを有すると考えられる個体であり得る。本発明はさらに、ＰＡＣＡＰ活性と関連する任意の疾患または障害（上述の例示的な疾患、障害、及び状態のいずれも包含）を処置、予防、及び／または寛解するための医薬品の製造における、本明細書において開示される医薬製剤のいずれかの使用を包含する。

【０９２０】

投与

本発明の一実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらのＰＡＣＡＰ結合性断片、さらには、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せは、対象に、０．１ｍｇ／ｍｌと、およそ０．５、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、または２００ｍｇ／ｍｌのいずれか１つとの間の濃度（＋／－１０％誤差）で投与される。

【０９２１】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの断片は、対象に、約０．０１～１００．０または２００．０ｍｇ／受容対象の体重ｋｇの用量で投与される。特定の実施形態では、ＰＡＣＡＰ関連疾患の種類及び重症度に応じて、例えば、１回または複数回の別々の投与によるか、または連続注入によるかに関わらず、抗体約１μｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１～２０ｍｇ／ｋｇ）が、患者に投与するための当初の候補投薬量である。別の実施形態では、抗体約１μｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ）が、患者に投与するための当初の候補投薬量である。複数の因子、例えば、処置を受ける特定の哺乳類、個体患者の臨床的状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医学実務者に公知の他の因子に応じて、典型的な１日投薬量は、約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上の範囲であるであろう。しかしながら、他の投与計画も有用であり得る。

【０９２２】

例えば、本明細書において論述される相対投薬量（ｍｇ／ｋｇ）に加えて、本抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、対象に、絶対用量（ｍｇ）で投与され得る。したがって、本発明の一実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片は、投与経路に関わらず、対象に、約１マイクログラム～約１０００ミリグラムの用量で投与される。

【０９２３】

本発明の好ましい一実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらの抗ＰＡＣＡＰ抗原結合性断片、さらには、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せは、受容対象に、２６週間またはより短期ごとに１回、例えば、１６週間またはより短期ごとに１回、８週間またはより短期ごとに１回、４週間またはより短期ごとに１回、２週間またはより短期ごとに１回、毎週またはより短期ごとに１回、または１日またはより短期ごとに１回の頻度で投与される。

【０９２４】
好ましい実施形態によれば、抗体含有医薬品または医薬組成物は、対象に、経口、舌下、頬側、局所、直腸で、吸入によって、経皮、皮下、静脈内、動脈内、または筋肉内で、心臓内投与によって、骨内、皮内、腹腔内、経粘膜、膣、硝子体内、表皮、関節内、関節周囲、または局所での１つまたは複数から選択される経路によって末梢投与される。
【０９２５】
Ｆａｂ断片は、２週間またはより短期ごとに１回、毎週またはより短期ごとに１回、１日またはより短期ごとに１回、１日当たり複数回、かつ／または数時間ごとに投与され得る。本発明の一実施形態では、患者は、所望の結果を得るために有効な１日当たり１～６回の分割用量で、または連続潅流形態で与えられる１日当たり０．１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇのＦａｂ断片を投与される。
【０９２６】
所与の患者に投与される抗体またはＦａｂの濃度は、上記で記述された例示的な投与濃度より高くても、または低くてもよいことを理解されたい。
【０９２７】
例えば、本明細書における開示、ならびにＧｏｏｄｍａｎ　＆　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｂｒｕｎｔｏｎ，Ｌ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．ｅｄｉｔｏｒｓ，１１^{ｔｈ}　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ（２００６）；Ｈｏｗｌａｎｄ，Ｒ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｕｍｅ　８６４，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ’ｓ　ｉｌｌｕｓｔｒａｔｅｄ　ｒｅｖｉｅｗｓ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００６）；及びＧｏｌａｎ，Ｄ．Ｅ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ：ｔｈｅ　ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ　ｂａｓｉｓ　ｏｆ　ｄｒｕｇ　ｔｈｅｒａｐｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００７）における教示によってガイドされる日常的な実験によって、当業者は、有効投薬量及び投与頻度を決定することができるであろう。
【０９２８】
本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらのＰＡＣＡＰ結合性断片、さらには、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せは、対象に、医薬製剤で投与される。好ましい一実施形態では、対象は、ヒトである。
【０９２９】
「医薬組成物」または「医薬品」は、対象、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトに投与するために適した化学的または生物学的組成物を指す。そのような組成物は、これらだけに限定されないが、頬側、表皮、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、髄腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸剤または坐剤による直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜を包含するいくつかの経路の１つまたは複数による投与のために特異的に製剤化され得る。加えて、投与は、注射、散剤、液剤、ゲル剤、滴剤、または他の投与手段によって行われ得る。
【０９３０】
本発明の一実施形態では、本明細書に記載の抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらのＰＡＣＡＰ結合性断片、さらには、前記抗体またはそれらの抗原結合性断片の組合せは、任意選択で、１種または複数種の活性薬剤と組み合わせて投与され得る。そのような活性薬剤には、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、下熱薬、抗炎症薬、抗生物質、抗ウイルス薬、及び抗サイトカイン薬が包含される。活性薬剤には、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞成長因子（「ＨＧＦ」）、ヘプシジン、ＮＧＦ、ＣＧＲＰのアゴニスト、アンタゴニスト、及びモジュレーター（上述のいずれかに対して反応性な抗体、及びそれらの受容体のいずれかに対して反応性な抗体も包含）が包含される。活性薬剤にはまた、これらだけに限定されないが

、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナック、アルミノプロフェン、アモキシプリン（ａｍｏｘｉｐｒｉｎ）、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリラート（ｂｅｎｏｒｙｌａｔｅ）／ベノリラート（ｂｅｎｏｒｉｌａｔｅ）、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害薬、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン（ｆａｉｓｌａｍｉｎｅ）、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、Ｎ－アリールアントラニル酸、ＮＧＦ、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、オキシトシン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチル酸サリチル、サリチルアミド、サリチラート、サブスタンスＰ、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、及びバルデコキシブも包含される。例えば、選択された抗ＰＡＣＡＰ抗体、またはそれらのＰＡＣＡＰ結合性断片、さらには、これらの抗体または抗原結合性断片の組合せは、任意選択で、オキシトシンと組み合わせて投与され得、例えば、鼻用製剤において鼻腔内送達のために投与され得る。

【０９３１】

抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンの作用または細胞（例えば、肥満細胞）からのその放出に対抗する任意の化合物であり得る。抗ヒスタミン薬には、これらだけに限定されないが、アクリバスチン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベタタスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、セチリジン、セチリジン類似体、クロルフェニラミン、クレマスチン、ＣＳ５６０、シプロヘプタジン、デスロラタジン、デクスクロルフェニラミン、エバスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ＨＳＲ６０９、ヒドロキシジン、レボカバスチン、ロラタジン、メトスコポラミン、ミゾラスチン、ノラステミゾール、フェニンダミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジン、及びトラニラストが包含される。

【０９３２】

抗生物質には、これらだけに限定されないが、アミカシン、アミノグリコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ヘルビマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェニド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノシクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフ

ラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントジル、ピラジンアミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルホンアミド、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、及びバンコマイシンが包含される。

【０９３３】

活性薬剤には、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾル、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、及びトリアムシノロンも包含される。これらの活性薬剤の任意の適切な組合せも企図される。

【０９３４】

「医薬品添加剤」または薬学的に許容される添加剤」は、活性治療薬がその中で製剤化される担体、通常は液体である。本発明の一実施形態では、活性治療薬は、本明細書に記載のヒト化抗体、または１つもしくは複数のそれらの断片である。添加剤は一般に、化学的及び／または生物学的安定性、ならびに放出特徴を提供することはあるが、いかなる薬理活性も製剤に提供しない。例示的な製剤は、例えば、参照によって組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａ．ｅｄｉｔｏｒ，１９ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ（１９９５）において見出すことができる。

【０９３５】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される担体」または「添加剤」には、生理学的に適合性であるあらゆるすべての溶媒、分散剤媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張化剤、ならびに吸収遅延剤が包含される。一実施形態では、担体は、非経口投与に適している。別法では、担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、または舌下投与に適し得る。薬学的に許容される担体には、滅菌水溶液または分散液、及び滅菌注射用液剤または分散剤を即時調製するための滅菌粉末が包含される。薬学的活性物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で周知である。いずれの従来の媒体または薬剤が活性化合物と非適合性である場合を除いて、本発明の医薬組成物におけるそれらの使用が企図される。補充的な活性化合物も、当該組成物に組み込まれ得る。

【０９３６】

医薬組成物は典型的には、製造及び貯蔵の条件下で、無菌で、かつ安定していなければならない。本発明は、医薬組成物が凍結乾燥形態で存在することを企図する。組成物は、液剤、マイクロ乳剤、リポソーム剤、または高い薬物濃度に適した他の規則構造として製剤化され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、及びそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒体であり得る。本発明はさらに、医薬組成物中に安定剤を包含させることを企図する。例えば、分散剤の場合には必要な粒径を維持することによって、かつ界面活性剤の使用によって、適正な流動性が維持され得る。

【０９３７】

多くの場合に、等張化剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール及びソルビトール、または塩化ナトリウムを組成物中に包含させることが好ましいであろう。注射用組成物の吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩及びゼラチンを包含させることによって遷延させることができる。さらに、アルカリ性ポリペプチドを、時間放出製剤において、例えば、遅効放出ポリマーを包含する組成物において配合することができる。活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル封入された送達系など

を包含する制御放出製剤など、急速な放出に対して化合物を保護するであろう担体と共に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、ポリ乳酸及びポリグリコールコポリマー（「ＰＬＧ」）などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための多くの方法が当業者に知られている。

【０９３８】

列挙された実施形態のそれぞれについて、化合物は、様々な剤形によって投与され得る。当技術分野の通常の技能のものには公知の任意の生物学的に許容される剤形、及びそれらの組合せが企図される。そのような剤形の例には、限定ではないが、再構成可能な散剤、エリキシル剤、リキッド剤、液剤、懸濁剤、乳剤、散剤、顆粒剤、粒子剤、マイクロ粒子剤、分散性顆粒剤、カシェ剤、吸入剤、エアロゾル吸入剤、貼付剤、粒子吸入剤、インプラント剤、デポーインプラント剤、注射剤（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を包含）、注入剤、及びそれらの組合せが包含される。

【０９３９】

本発明の様々な例示された実施形態の上記の説明は、排他的であること、または、本発明を開示された正確な形態に限定することを意図したものではない。本発明の具体的な実施形態、及びそれらの例が、実例を目的として本明細書に記載されているが、関連分野の当業者には分かるであろうとおり、様々な等価な変更形態が本発明の範囲内で可能である。本明細書において提供される本発明の教示は、上記の例以外の他の目的に適用することができる。

【０９４０】

上記の詳細な記載に照らして、これらの、及び他の変化を本発明に成すことができる。一般に、下記の特許請求の範囲では、使用される用語は、本発明を、本明細書及び特許請求の範囲において開示されている具体的な実施形態に限定するものと解釈されるべきではない。したがって、本発明は、本開示によって限定されず、しかしその代わりに、本発明の範囲は、もっぱら下記の特許請求の範囲によって決定されることとなる。

【０９４１】

本発明は、上述の記載及び例において特に記載された方法以外の方法で実行されてよい。上記の教示に照らして、本発明の多数の変更形態及び変形形態が可能であり、したがって、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

【０９４２】

抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を得るための方法に関連するいくつかの教示は、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１３／０３１６３５３号において開示された。

【０９４３】

ウサギ由来モノクローナル抗体のヒト化、及び抗原結合親和性を維持するための好ましい配列修飾に関連するいくつかの教示は、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる、「Ｎｏｖｅｌ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｈｕｍａｎｉｚａｔｉｏｎ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」との標題の２００８年５月２１日出願の国際公開ＷＯ２００８／１４４７５７において開示された。

【０９４４】

交配コンピテント酵母を使用して抗体またはそれらの断片を生成すること、及び対応する方法に関連するいくつかの教示は、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００６／０２７００４５号において開示された。

【０９４５】

Ｐｉｃｈｉａにおいて抗体またはそれらの断片を生成すること、ならびに抗体を入手及び精製するための好ましい方法に関連するいくつかの教示は、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１４／０２８８２７２号；同第２０１４／０２８７９５２号；同第２０１３／００５５８８８号；及び同第２

０１２／０２７７４０８号においても開示されている。
【０９４６】
ＣＨＯ細胞において抗体またはそれらの断片を生成すること、ならびに抗体を入手及び精製するための例示的な方法に関連するいくつかの教示は、それぞれの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれる米国特許及び特許出願公開の第７，９３２，０８７号；第２００９／０２８５７９５号；第９，０９０，６７２号；及び第２０１０／０２２１７８１号においても開示されている。
【０９４７】
特定の抗ＰＡＣＡＰ抗体ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、本特許出願の提出に添付されている配列一覧において開示されており、前記配列一覧の開示は、その全体で参照によって本明細書に組み込まれる。
【０９４８】
背景技術、発明を実施するための形態、及び実施例において引用される各文献（特許、特許出願、雑誌論文、要約、マニュアル、書籍、または他の開示を包含）の開示全体が、それらの全体で参照によって本明細書に組み込まれる。
【０９４９】
下記の実施例は、当技術分野の通常の技能のものに、本発明を実行及び使用する方法の完全な開示及び説明を提供するために記述されるものであって、本発明とみなされる範囲を限定することを意図したものではない。使用される数値（例えば、量、温度、濃度など）に関して確度を保証する努力が成されてきたが、多少の実験誤差及び偏差は許容されるべきである。別段に示されない限り、部は重量による部であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏度であり；圧力は大気圧か、またはその付近である。
【実施例】
【０９５０】
実施例１：ＰＡＣＡＰに選択的に結合する抗体の調製
実質的に本明細書に記載のとおりの抗体選択プロトコルを使用することによって、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７に対して特異的な抗体のパネル、ならびにＰＡＣＡＰ３８のみに対して特異的な抗体のパネルを生成した。
【０９５１】
免疫戦略
ウサギをＰＡＣＡＰ３８（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｅｐｔｉｄｅ、Ｖｉｓｔａ、ＣＡ）（配列番号１２４１）で免疫化した。ペプチドを下記のとおりに免疫化のために調製した。１Ｍ　ＮａＣｌに補充されたダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（「ＤＰＢＳ」）に溶解させた０．１５ｍｌ体積の１０ｍｇ／ｍｌキーホールリンペットヘモシアニン（「ＫＬＨ」）を１．０ｍｌの１ｍｇ／ｍｌペプチド（脱イオン水中に溶解）と混合した。次いで、１．０ｍｌの４０ｍＭカルボジイミドを添加し、その後、室温で、穏やかに混合しながら１２時間にわたってインキュベートした。過剰のカルボジイミド及び非コンジュゲートペプチドを、ＤＰＢＳに対する透析によって除去し、その後、滅菌濾過した。次に、ＫＬＨの当初質量に等しい非コンジュゲートペプチドを添加し、その後、ウサギに注射するために調製した。別法では、等質量の滅菌ＫＬＨ及びペプチドを、カルボジイミド化学作用を伴うことなく混合した。
【０９５２】
抗原２００μｇをＤＰＢＳで０．５ｍｌに希釈し、等体積の完全フロイントアジュバントと混合して、１日目に皮下１ｍｌ注射することによって、免疫化を行った。
【０９５３】
１００μｇのブースト注射を不完全フロイントアジュバントと共に、２１及び４２日目に行った。
【０９５４】
抗体選択機能的力価評価
ＰＡＣ１－Ｒを介してのＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）誘導性シグナル伝達を中

和する抗体を同定するために、ポリクローナル抗体溶液を初めに、プロテインＡによって精製し、中性緩衝液に透析した。簡単には、抗体溶液を４×最終濃度（１００ｐＭ）のＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）と共に１時間にわたってインキュベートした。抗体／抗原複合体をインキュベートしている間に、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｉｏｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｃｅｌｌ Ｂａｎｋ）を洗浄し、１ｍｌ当たり2×10^{6}細胞で、細胞培養培地中に再懸濁させた。細胞（１０μｌ）及び抗原／抗体複合体（４０μｌ）を均一性時間分解蛍光（「ＨＴＲＦ」）プレートに移し、室温で３０分間にわたって振盪した。インキュベションの後に、溶解緩衝液中の２０μｌの（１：２０希釈された）Eu^{3+}クリプタート標識ｍＡｂ抗ｃＡＭＰ及び２０μｌの（１：２０希釈された）ｄ２標識ｃＡＭＰを添加し、プレートを振盪しながら１時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの後に、プレートを読み取り（励起３３０ｎｍ、発光６２０／６６５ｎｍ）、６２０：６６５シグナルの比を決定した。

【０９５５】

組織採取

許容される力価が確立されたら、ウサギ（複数可）をと殺した。脾臓、リンパ節、及び全血を採取し、次のとおり処理した：

【０９５６】

組織を分離し、２０ｃｃシリンジのプランジャーで７０μｍの滅菌ワイヤメッシュ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）に押し通すことによって、脾臓及びリンパ節を単一の細胞懸濁液に処理した。細胞をリン酸緩衝生理食塩水（「ＰＢＳ」）中に収集した。次いで、細胞を遠心によって２回洗浄した。最後の洗浄の後に、細胞密度をトリパンブルーによって決定した。細胞を１５００ＲＰＭで１０分間にわたって遠心し；次いで、上清を廃棄した。細胞を適切な体積の、ウシ胎児血清（「ＦＢＳ」ＨＹＣＬＯＮＥ（商標）ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）中の１０％ジメチルスルホキシド（「ＤＭＳＯ」、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏ．、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）中に再懸濁させ、１ｍｌ／ｖｉａｌで分配した。バイアルを－７０℃で、スローフリージングチャンバー内で、２４時間にわたって貯蔵し、かつ液体窒素中で貯蔵した。

【０９５７】

末梢血単核細胞（「ＰＢＭＣ」）を、全血を等部のＰＢＳと混合することによって単離した。３５ｍｌの全血混合物を８ｍｌのＬＹＭＰＨＯＬＹＴＥ（登録商標）Ｒａｂｂｉｔ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｂｕｒｌｉｎｇｔｏｎ、Ｏｎｔａｒｉｏ）上に、４５ｍｌコニカルチューブ（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｒｎｉｎｇ、ＮＹ）内で慎重に層状化し、３０分間にわたって２５００ＲＰＭで、室温で間断なく遠心した。遠心の後に、ガラス製パスツールピペット（ＶＷＲ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｒａｄｎｏｒ、ＰＡ）を使用してＰＢＭＣ層を慎重に除去し、合わせ、清浄な５０ｍｌバイアルに入れた。細胞をＰＢＳで、１５００ＲＰＭで１０分間にわたって室温で遠心することによって２回洗浄し、細胞密度をトリパンブルー染色によって決定した。最後の洗浄の後に、細胞を適切な体積の１０％ＤＭＳＯ／ＦＢＳ媒体中に再懸濁させ、上記のとおりに凍結させた。

【０９５８】

Ｂ細胞の選択、富化、及び培養条件

Ｂ細胞の培養を設定する当日に、ＰＢＭＣ、脾細胞、またはリンパ節バイアルを、使用のために解凍した。バイアルを液体窒素タンクから取り出し、解凍するまで３７℃水浴に入れた。バイアルの内容物を１５ｍｌコニカル遠心管（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｉｎｃ．、Ｃｏｒｎｉｎｇ、ＮＹ）に移し、１０ｍｌの改変ＲＰＭＩをその管にゆっくりと添加した。細胞を５分間にわたって２０００ＲＰＭで遠心し、上清を廃棄した。細胞を新鮮な培地１０ｍｌ中に再懸濁させた。細胞密度及び生存率をトリパンブルーによって決定した。

【０９５９】

抗ＰＡＣＡＰ３８産生Ｂ細胞をポジティブ選択するために、ビオチン化ＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）を次のとおりに、ストレプトアビジンビーズ上に予め負荷した。７５μｌのストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、Ａｕｂｕｒｎ、ＣＡ）をＮ末端側でビオチン化されたＰＡＣＡＰ３８（１０μｇ／ｍｌ最終濃度）ならびに０．５％ビオチン非含有ウシ血清アルブミン（「ＢＳＡ」）及び２ｍＭ　ＥＤＴＡ（「ＰＢＦ」）を補充されたＰＢＳ３００μｌと混合した。この混合物を４℃で３０分間にわたってインキュベートし、結合しなかったビオチン化ＰＡＣＡＰ３８（ＡｎａＳｐｅｃ、Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ）を、ＭＡＣＳ（登録商標）分離カラム（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、Ａｕｂｕｒｎ、ＣＡ）を使用して、結合しなかった材料を除去するために１ｍｌすすぎ液を用いて除去した。結合した材料を、マグネットからの脱離によって落とし、1×10^{7}細胞当たり１００μｌで細胞を上から再懸濁させるために使用した。次いで、混合物を４℃で３０分間にわたってインキュベートし、ＰＢＦ１０ｍｌで１回洗浄した。洗浄の後に、細胞をＰＢＦ５００μｌ中に再懸濁させ、取って置いた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、Ａｕｂｕｒｎ、ＣＡ）をマグネットスタンド（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、Ａｕｂｕｒｎ、ＣＡ）上で、ＰＢＦ５００μｌで予めすすいだ。細胞懸濁液を、プレフィルターを介してカラムに施与し、結合しなかった画分を収集した。カラムをＰＢＦ緩衝液２．５ｍｌで洗浄した。カラムをマグネットスタンドから取り外し、清潔な滅菌１．５ｍｌ　ＥＰＰＥＮＤＯＲＦ（商標）管上に入れた。ＰＢＦ緩衝液１ｍｌをそのカラムの頂部に添加し、ポジティブ選択された細胞を収集した。ポジティブ細胞画分の収率及び生存率をトリパンブルー染色によって決定した。ポジティブ選択は、出発細胞濃度１％の平均をもたらした。

【０９６０】

培養のための播種レベルについての情報を得るために、パイロット細胞スクリーニングを確立した。プレートに、５、１０、２５、５０、１００、または２００の富化Ｂ細胞／ウェルを播種した。加えて、各ウェルは、２５０μｌ／ウェルの最終体積の高グルコース改変ＲＰＭＩ培地中に、２５～５０Ｋ細胞／ウェルの照射ＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００Ｒａｄ）及び適切なレベルの活性化ウサギＴ細胞上清（米国特許出願公開第２００７０２６９８６８号を参照されたい）（調製に応じて１～５％の範囲）を含有した。培養物を５～７日間にわたって、３７℃で、４％CO_2でインキュベートした。

【０９６１】

抗原認識（ＥＬＩＳＡ）によるＢ細胞培養スクリーニング

抗ＰＡＣＡＰ３８抗体を産生するウェルを同定するために、Ｂ細胞上清を抗原認識（ＥＬＩＳＡ）によって試験した。簡単には、ＮＥＵＴＲＡＶＩＤＩＮ（商標）コーティングされたプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を、ＥＬＩＳＡ緩衝液（ＰＢＳ　ｐＨ７．４中の０．５％魚皮ゼラチン）中で希釈されたＮ末端またはＣ末端ビオチン化ＰＡＣＡＰ３８（ＡｎａＳｐｅｃ　Ｉｎｃ．、Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ）（１ウェル当たり５０μｌ；１μｇ／ｍｌ）で、約１時間にわたって室温で、または別法では終夜４℃でコーティングした。次いで、プレートをさらに、ＥＬＩＳＡ緩衝液で１時間にわたって室温でさらにブロックし、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０（「洗浄緩衝液」）を含むＰＢＳを使用して洗浄した。Ｂ細胞上清サンプル（５０μｌ）をウェル上に移し、１時間にわたって室温でインキュベートした。このインキュベーションの後に、プレートを洗浄緩衝液で洗浄した。展開のために、抗ウサギ特異的Ｆｃ－ホースラディッシュペルオキシダーゼ（「Ｆｃ－ＨＲＰ」）（ＥＬＩＳＡ緩衝液中で１：５０００希釈）をウェル上に添加し、４５分間にわたって室温でインキュベートした。洗浄溶液での３回の洗浄ステップの後に、プレートを、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（「ＴＭＢ」）基質を使用して２分間にわたって室温で展開させ、反応物を、０．５Ｍ　ＨＣｌを使用してクエンチした。ウェル吸光度を４５０ｎｍで読み取った。

【０９６２】

ＶＩＰ（配列番号１２４３）を認識しない抗ＰＡＣＡＰ３８抗体を産生するウェルを同定するために、ＥＬＩＳＡによるとＰＡＣＡＰ３８結合についてポジティブなウェルから

の上清を、ＶＩＰへの結合についてＥＬＩＳＡによって試験した。簡単には、ビオチン化ＶＩＰ（ＡｎａＳｐｅｃ　Ｉｎｃ．、Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ）をＮＥＵＴＲＡＶＩＤＩＮ（商標）コーティングされたプレート上に結合させた（ウェル当たり５０μｇ、１μｇ／μｌ各ペプチド）。Ｂ細胞上清サンプル（５０μｌ）を予め希釈せずに試験した。このアッセイにおける認識は、関係の近いペプチド、ＶＩＰとの交差反応性を示し得る。

【０９６３】

１種または複数種のアッセイを使用してのＢ細胞上清における機能的活性の同定

ＰＡＣ１－Ｒを介するＰＡＣＡＰ３８のシグナル伝達を遮断する抗ＰＡＣＡＰ３８抗体を産生するウェルを同定するために、ＥＬＩＳＡによるとＰＡＣＡＰ３８結合についてポジティブなウェルからの上清を、ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦ　アッセイ（Ｃｉｓｂｉｏ　ＵＳ、Ｂｅｄｆｏｒｄ、ＭＡ）において試験した。上清（７８μｌ）を２μｌの５ｎＭ　ＰＡＣＡＰ３８（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）と共に、１時間にわたって３７℃でプレインキュベートした。インキュベーションの間に、ＰＣ－１２細胞を、力価評価のために記載されたとおりに調製した。細胞（１０μｌ）及び抗原／抗体複合体（４０μｌ）をＨＴＲＦプレートに移し、室温で３０分間にわたって振盪した。インキュベーションの後に、溶解緩衝液中の２０μｌの（１：２０希釈された）Eu^{3+}クリプタート標識ｍＡｂ抗ｃＡＭＰ及び２０μｌの（１：２０希釈された）ｄ２標識ｃＡＭＰを添加し、プレートを振盪しながら１時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの後に、プレートを読み取って（励起３３０ｎｍ、発光６２０／６６５ｎｍ）、６２０：６６５シグナルの比を決定した。

【０９６４】

抗原特異的Ｂ細胞の単離

抗原特異的Ｂ細胞を単離した（一般方法については、その全体で参照によって本明細書に組み込まれる共同所有公報ＷＯ２０１４／１４６０７４を参照されたい）。目的のウェルを含有するプレートを－７０℃から取り出し、１ウェル当たり２００μｌの培地（１０％ＲＰＭＩ完全、５５μＭ　β－メルカプトエタノール（「ＢＭＥ」））の５回の洗浄を使用して、各ウェルからの細胞を再び覆った。再び覆われた細胞を遠心によってペレット処理し、上清を慎重に除去した。次いで、各ウェルからの細胞を培地１００μｌ中に再懸濁させ、９６ウェルプレートに移した。細胞を９０分間にわたって３７℃でインキュベートした。インキュベーションの後に、細胞を遠心によってペレット処理し、イソチオシアン酸フルオレセイン標識（「ＦＩＴＣ標識」）抗ウサギＩｇＧ（最終濃度６．２５μｇ／ｍｌ）（Ｃｒｅａｔｉｖｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｓｈｉｒｌｅｙ、ＮＹ）で染色し、２ｍｌまでの蛍光活性化細胞選別緩衝液（「ＦＡＣＳ緩衝液」）（２％ＦＢＳを含有するダルベッコＰＢＳ）で洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液２５０μｌ中に再懸濁させた。

【０９６５】

目的の貯留ウェルと組成において同様である同じ培養セットからの対照ウェルを解凍し、ターゲットウェルと並行して染色した。これらのサンプルを初めに、ＦＡＣＳ（ＢＤ　ＩＮＦＬＵＸ（商標）Ｂｅｃｔｏｎ、Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ、ＮＪ）上に流し、ゲートを、ＩｇＧ、生存率、及びＢ細胞をマウスＥＬ４細胞から区別する物理的パラメーター（前方散乱（「ＦＳＣ」）／側方散乱（「ＳＳＣ」））について樹立した。ゲートを樹立したら、目的のサンプルを流し、一定の物理的（ＦＳＣ／ＳＳＣ）集団からなるＩｇＧポジティブな生細胞を、ＲＴ－ＰＣＲマスターミックスを予め負荷されている９６ウェルプレートのウェルに個別に選別した。１ウェル当たり８個より多くの細胞を選別した。選別されたプレートをソーターから除去し、ＰＣＲのためのサーモサイクラーに直接移した。

【０９６６】

ＦＡＣＳ選別されたＢ細胞からの抗体配列の増幅及び配列決定

組み合わされたＲＴ－ＰＣＲベースの方法を使用して、単一の細胞選別されたＢ細胞から、抗体配列を回収した。標的免疫グロブリン遺伝子（重鎖及び軽鎖）、例えば、ウサギ免疫グロブリン配列の保存及び定常領域においてアニーリングするように、制限酵素を含

有するプライマーを設計し、２ステップに枝分かれしたＰＣＲ回収を使用して、抗体配列を増幅させた。各ウェルからのアンプリコンを配列決定し、分析した。得られた配列クラスターからの代表的な抗体を組換えタンパク質発現のために選択した。ウサギ細胞から増幅された元の重鎖及び軽鎖可変領域を、制限酵素消化及びライゲーションによって、ならびにＧｉｂｓｏｎ法によって、ヒト重鎖及び軽鎖定常領域発現ベクターにクローニングした。サブクローニングＤＮＡ断片を含有するベクターを増幅及び精製した。サブクローニングされた重鎖及び軽鎖の配列を発現の前に検証した。

【０９６７】

所望の抗原特異性及び／または機能的特性のモノクローナル抗体の組換え産生

特異的Ｂ細胞から回収された抗体の抗原特異性及び機能的特性を決定するために、重鎖及び軽鎖プラスミドを同時遺伝子導入して、試験のためのウサギ／ヒトキメラ抗体を生成した。簡単には、重鎖及び軽鎖キメラプラスミドをＨＥＫ－２９３細胞に一過性に遺伝子導入した。遺伝子導入を５～７日間にわたってインキュベートし、採取したら、細胞を遠心によってペレット化した。上清をプロテインＡによる精製に掛けた。次いで、得られた精製キメラ抗体を様々なアッセイにおいて評価し、特異性及び効力を確認した。

【０９６８】

上記の方法を使用して、ＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７に結合するか、またはＰＡＣＡＰ３８のみに結合し、ＶＩＰには結合しないか、もしくは感知できるほどには結合しない多数の機能性（拮抗性）抗体を同定した。例示的な拮抗性抗ＰＡＣＡＰ抗体のポリペプチド及び例示的なコード配列は、包含される生物学的配列一覧において含有されている。

【０９６９】

これらの例において使用される全長抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３は、それぞれ配列番号１；４１；８１；１２１；１６１；２０１；２４１；２８１；３２１；３６１；４８１；５２１；５６１；６０１；６４１；６８１；７２１；７６１；８０１；８８１；及び９２１の配列を有する重鎖ポリペプチド、ならびにそれぞれ配列番号２１；６１；１０１；１４１；１８１；２２１；２６１；３０１；３４１；３８１；５０１；５４１；５８１；６２１；６６１；７０１；７４１；７８１；８２１；９０１；及び９４１の軽鎖ポリペプチドとして発現された。抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３の重鎖ポリペプチドは、それぞれ配列番号１１；５１；９１；１３１；１７１；２１１；２５１；２９１；３３１；３７１；４９１；５３１；５７１；６１１；６５１；６９１；７３１；７７１；８１１；８９１；及び９３１のポリヌクレオチドから発現された。抗体Ａｂ１、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３の軽鎖ポリペプチドは、それぞれ配列番号３１；７１；１１１；１５１；１９１；２３１；２７１；３１１；３５１；３９１；５１１；５５１；５９１；６３１；６７１；７１１；７５１；７９１；８３１；９１１；及び９５１のポリヌクレオチドから発現された。前記抗体の追加の特徴は、図１～１２における配列番号によって同定される。

【０９７０】

競合ＨＴＲＦ結合アッセイによる抗体の抗原結合特異性

本発明によって生成される例示的な抗ＰＡＣＡＰ３８及び抗ＰＡＣＡＰ２７抗体の結合及び機能的特性を下記でさらに記載する。

【０９７１】

ＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）及びＰＡＣＡＰ２７（配列番号１２４２）には優先的に結合するが、ＶＩＰ（配列番号１２４３）には結合しない抗体を同定するために、

またはＰＡＣＡＰ３８には特異的に結合するが、ＰＡＣＡＰ２７には感知できるほどには結合しないか、またはＶＩＰには感知できるほどには結合しない抗体などを同定するために、競合ＨＴＲＦ結合アッセイを行った。

【０９７２】

平行して、１０μｌの抗体希釈列（１００ｎＭの最高最終濃度）を１０μｌのＮ末端もしくはＣ末端ビオチン化ＰＡＣＡＰ３８（３５ｎＭ最終）のみと共に、またはＰＡＣＡＰ２７（３５０ｎＭ最終）もしくはＶＩＰ（３５０ｎＭ最終）、すなわち、それぞれ１０×ＰＡＣＡＰ２７もしくは１０×ＶＩＰと組み合わせて、ＨＴＲＦプレート内でインキュベートした。２０μｌのＥｕ$^{3+}$クリプタート標識抗ｈｕ　Ｆｃドナー及び２０μｌのｄ２標識ストレプトアビジンアクセプターを各ウェルに添加し、１時間にわたって室温でインキュベートした。蛍光を６２０及び６６５ｎｍで、３００μ秒の遅延で測定した。

【０９７３】

図１３Ａ～Ｔは、ＰＡＣＡＰ３８に対する、及びＰＡＣＡＰ２７に対するＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．Ｈでの代表的な結合データ、ならびにＶＩＰがＰＡＣＡＰ３８の結合と競合することができないことを示す。図１３Ｕ及び図１３Ｖは、ＰＡＣＡＰ３８に対する抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ２２及びＡｂ２３での代表的な結合データ、ならびにＰＡＣＡＰ２７またはＶＩＰがＰＡＣＡＰ３８の結合と競合することができないことを示す。ＰＡＣＡＰ３８への結合に対するＶＩＰの作用の欠如は、それがＰＡＣＡＰ３８の結合と競合することができないことを示す。これらの結果は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、及びＡｂ１．ＨがＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７に結合するが、ＶＩＰには結合しない（または感知できるほどには結合しない）ことを実証する。これらの結果はまた、Ａｂ２２及びＡｂ２３がＰＡＣＡＰ３８には結合するが、ＰＡＣＡＰ２７またはＶＩＰには結合しない（または感知できるほどには結合しない）ことを実証している。

【０９７４】

EC_{50}値、すなわち、規定の時間内で基線値と最大値の中間の応答をもたらす抗体の濃度を、それらの結合曲線に基づき各抗体について計算し、下記の表１において示す。結果は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ１．Ｈが高い親和性でヒトＰＡＣＡＰ３８に結合し、それを認識したことを実証した。抗体Ａｂ１のヒト化形態を生成し、追記した「．Ｈ」、すなわち、Ａｂ１．Ｈによって特定したが、これも、高い親和性でＰＡＣＡＰ３８に結合した。

【０９７５】

【表１】

表１

抗ＰＡＣＡＰ抗体によるＰＡＣＡＰ３８の結合（$ＥＣ_{50}$）

抗体	ＰＡＣＡＰ３８結合 $ＥＣ_{50}$（ｎＭ）
Ab1	0.43
Ab2	0.35
Ab3	0.45
Ab4	0.66
Ab5	0.60
Ab6	0.50
Ab7	0.45
Ab8	0.48
Ab9	0.23
Ab10	0.36
Ab11	0.53
Ab12	0.51
Ab13	0.48
Ab14	0.57
Ab15	0.62
Ab16	0.68
Ab17	0.46
Ab18	0.48
Ab19	0.43
Ab1.H	0.46
Ab22	0.57
Ab23	0.56

【０９７６】

ＰＡＣＡＰ３８誘導性及びＰＡＣＡＰ２７誘導性ｃＡＭＰ産生を中和する抗ＰＡＣＡＰ抗体の能力

ＰＡＣＡＰ３８誘導性及びＰＡＣＡＰ２７誘導性ＰＡＣ１－Ｒシグナル伝達を中和する抗ＰＡＣＡＰ抗体の能力を細胞ベースのアッセイにおいて試験した。

【０９７７】

Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈでは、ＰＡＣ１－Ｒを介してＰＡＣＡＰ３８誘導性及びＰＡＣＡＰ２７誘導性シグナル伝達を中和する抗体を同定するために、抗体溶液を４×最終濃度（１００ｐＭ）のＰＡＣＡＰ３８またはＰＡＣＡＰ２７のいずれかと共に１時間にわたってインキュベートした。抗体／抗原複合体をインキュベートしている間に、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｉｏｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｃｅｌｌ Ｂａｎｋ）を洗浄し、

１ｍｌ当たり２×１０^{6}細胞で、細胞培養培地中に再懸濁した。細胞（１０μｌ）及び抗原／抗体複合体（４０μｌ）をＨＴＲＦプレートに移し、室温で３０分間にわたって振盪した。インキュベーションの後に、溶解緩衝液中の２０μｌの（１：２０希釈された）Ｅｕ$^{3+}$クリプタート標識ｍＡｂ抗ｃＡＭＰ及び２０μｌの（１：２０希釈された）ｄ２標識ｃＡＭＰを添加し、プレートを振盪しながら１時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの後に、プレートを読み取り（励起３３０ｎｍ、発光６２０／６６５ｎｍ）、６２０：６６５シグナルの比を決定した。各ウェルにおけるＰＡＣＡＰ３８及びＰＡＣＡＰ２７の最終濃度は０．１ｎＭであった。

【０９７８】

図１６Ａ～ＢＢ（ＰＡＣＡＰ３８）及び図１７Ａ～ＢＢ（ＰＡＣＡＰ２７）は、試験抗体で得られた阻害曲線を代表する阻害曲線（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈでの）を示す。阻害結果を各抗体について定量化して、ＩＣ$_{50}$値を得、これらを下記の表２においてまとめる。これらの結果は、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈが、ＰＡＣ１－Ｒを発現する細胞においてＰＡＣＡＰ３８誘導性ｃＡＭＰ増大を阻害することを実証した（図１６Ａ～ＢＢ）。加えて、これらの結果は、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈが、ＰＡＣ１－Ｒを発現する細胞においてＰＡＣＡＰ２７誘導性ｃＡＭＰ増大を阻害するが、Ａｂ２２またはＡｂ２３は阻害しないことを実証した（図１７Ａ～ＢＢを参照されたい）。

【０９７９】

【表２】

表２
抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ＰＡＣ１－Ｒを発現する細胞におけるＰＡＣＡＰ３８誘導性及びＰＡＣＡＰ２７誘導性ｃＡＭＰ増大の阻害（IC_{50}）

抗体	０．１ｎＭ　ＰＡＣＡＰ３８誘導性ＰＡＣ１－Ｒ媒介性ｃＡＭＰ増大の阻害IC_{50}（ｐＭ）	０．１ｎＭ　ＰＡＣＡＰ２７誘導性ＰＡＣ１－Ｒ媒介性ｃＡＭＰ増大の阻害IC_{50}（ｐＭ）
Ab1	292.9	72.9
Ab2	236.6	63.0
Ab3	227.3	90.0
Ab4	340.4	76.9
Ab5	326.9	353.3
Ab6	51.2	380.0
Ab7	111.3	45.8
Ab8	39.3	49.0
Ab9	987.0	2840.0
Ab10	180.3	227.0
Ab11	56.7	109.3
Ab12	51.1	60.4
Ab13	82.4	74.1
Ab14	154.4	95.7
Ab15	162.0	155.5
Ab16	211.8	192.4
Ab17	97.7	77.6
Ab18	117.7	91.6
Ab19	100.8	87.4
Ab1.H	259.6	57.7
Ab10.H	163.4	84.0
Ab22	101.4	n/a*
Ab23	114.9	n/a*
Ab3.H	1320.0	1207.0
Ab4.H	307.0	293.6
Ab5.H	378.4	216.8
Ab9.H	278.0	270.5
Ab12.H	113.9	86.3

*ｎ／ａ：これらのＡｂはＰＡＣＡＰ３８特異的であるので、活性ではない

【０９８０】
実施例２：抗ＰＡＣＡＰ抗体の結合親和性
ＰＲＯＴＥＯＮ（商標）ＸＰＲ３６（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）上でＳＰＲを使用して、ヒトＰＡＣＡＰについてのモノクローナル抗体の結合親和性を推定した。抗体を、全アミンカップリング（ｇｅｎｅｒａｌ　ａｍｉｎｅ　ｃｏｕｐｌｉｎｇ）（「ＧＬＣ」または「ＧＬＭ」）Ｃｈｉｐｓ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）の表面に固定化した。Ｔｅｋｎｏｖａ（Ｃａｔ＃　Ｐ１１９２、Ｔｅｋｎｏｖａ、Ｈｏ

ｌｌｉｓｔｅｒ、ＣＡ）から購入され、０．２５Ｍアルギニン（Ｊ．Ｔ．ＢＡＫＥＲ（登録商標）製）、０．２ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｓ、Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ、ＰＡ）、及び０．００５％アジ化ナトリウム（ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｒａｄｎｏｒ、ＰＡ）を補充され、７にｐＨ調節された１倍ＰＢＳＴ緩衝液（４．３ｍＭリン酸Ｎａ、１．４ｍＭリン酸Ｋ、１３５ｍＭ　ＮａＣｌ、２．７ｍＭ　ＫＣｌ　０．０５％ポリソルベート－２０）中で調製されたヒトＰＡＣＡＰ３８（配列番号１２４１）の希釈列を、抗体を照会するために使用した。抗原（１．２３ｎＭ～１００ｎＭの範囲）を典型的には、ＰＲＯＴＥＯＮ（商標）Ｍａｎａｇｅｒ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ｖ３．１．０．６（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ））でグループ分けされた２～４分の会合時間及び３～１２０分の解離時間で順に流し、１：１のＬａｎｇｍｕｉｒ結合モデルを使用してフィットさせた。分析物の照会の間に、０．８５％リン酸を使用して、表面を再生させた。単一のK_Dを各抗体について、拡散速度付近に限定された会合時間（1.0×10^{6}）及び1.5×10^{-5}に限定された解離時間で計算したが、その際、識別し得る分離は観察されなかった。

【０９８１】

同じ手順を使用して、１．２３ｎＭ～１０００ｎＭの範囲のペプチド濃度で、２００秒の会合時間及び３～１２０分の解離時間で、ヒトＶＩＰ（配列番号１２４３）及びＰＡＣＡＰ２７（配列番号１２４２）についての抗体の結合親和性を決定した。

【０９８２】

ＰＡＣＡＰ３８について測定された抗体親和性を表３において列挙する。

【０９８３】

【表３】

表３

ＰＡＣＡＰ３８についての抗体親和定数

抗体	ka(1/Ms)	kd(1/s)	K_D(M)
Ab1	3.7E+05	1.0E-05	2.7E-11
Ab2	2.3E+05	1.0E-05	4.4E-11
Ab3	2.6E+05	4.2E-05	1.6E-10
Ab4	3.3E+05	7.2E-05	2.2E-10
Ab5	2.4E+05	1.0E-05	4.1E-11
Ab6	3.0E+05	4.1E-05	1.4E-10
Ab7	1.8E+05	1.0E-05	5.6E-11
Ab8	3.5E+05	1.0E-05	2.9E-11
Ab9	8.2E+05	1.1E-04	1.4E-10
Ab10	2.6E+05	2.0E-05	7.5E-11
Ab11	2.7E+05	3.1E-05	1.1E-10
Ab12	3.1E+05	1.0E-05	3.2E-11
Ab13	4.2E+05	2.7E-05	6.4E-11
Ab14	3.2E+05	1.0E-05	3.1E-11
Ab15	5.3E+05	2.7E-05	5.0E-11
Ab16	9.1E+05	1.0E-05	1.1E-11
Ab17	5.0E+05	1.0E-05	2.0E-11
Ab18	4.3E+05	1.0E-05	2.3E-11
Ab19	2.7E+05	2.5E-05	9.3E-11
Ab22	3.7E+05	1.0E-05	2.7E-11
Ab23	5.1E+05	3.6E-05	7.1E-11
Ab1.H	4.7E+05	1.0E-05	2.1E-11
Ab3.H	4.9E+05	1.4E-04	2.9E-10
Ab4.H	3.1E+05	3.2E-05	1.0E-10
Ab5.H	5.5E+05	1.7E-05	3.1E-11
Ab9.H	1.0E+06	6.1E-05	6.1E-11
Ab10.H	3.4E+05	1.0E-05	2.9E-11
Ab12.H	3.8E+05	1.0E-05	2.6E-11

【０９８４】

ＶＩＰについての抗体親和定数の例を表４において列挙する。

【０９８５】

【表４】

表４

ＶＩＰについての抗体親和定数

抗体	ka(1/Ms)	kd(1/s)	K_D(M)
Ab1	2.5E+05	2.5E-02	9.9E-08
Ab2	5.8E+05	8.4E-02	1.4E-07
Ab3	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab4	1.7E+05	2.1E-02	1.2E-07
Ab5	1.2E+05	8.6E-01	7.2E-06
Ab6	3.1E+03	1.4E-04	4.4E-08
Ab7	2.6E+05	8.8E-03	3.4E-08
Ab8	4.8E+05	1.0E-01	2.1E-07
Ab9	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab10	3.7E+04	1.0E-02	2.8E-07
Ab11	2.0E+05	4.7E-02	2.3E-07
Ab12	2.9E+05	2.4E-03	8.2E-09
Ab13	3.2E+05	4.6E-02	1.4E-07
Ab14	2.7E+05	6.7E-02	2.5E-07
Ab15	1.6E+05	1.3E-01	8.2E-07
Ab16	3.6E+05	9.6E-02	2.6E-07
Ab17	3.1E+05	1.7E-02	5.5E-08
Ab18	3.1E+05	1.2E-01	4.0E-07
Ab19	2.8E+05	2.8E-01	1.0E-06
Ab22	2.7E+05	1.8E-01	6.9E-07
Ab23	4.3E+05	3.2E-01	7.3E-07
Ab1.H	3.8E+04	1.8E-01	4.8E-06
Ab3.H	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab4.H	3.3E+05	2.4E-02	7.2E-08
Ab5.H	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab9.H	9.3E+04	1.4E-01	1.5E-06
Ab10.H	3.8E+05	3.9E-02	1.0E-07
Ab12.H	2.8E+05	1.4E-02	5.1E-08

【０９８６】

ＰＡＣＡＰ２７についての抗体親和定数の例を表５において列挙する。

【０９８７】

【表５】

表５

ＰＡＣＡＰ２７についての抗体親和定数

抗体	ka(1/Ms)	kd(1/s)	K_D(M)
Ab1	1.0E+06	1.0E-05	1.0E-11
Ab2	8.3E+05	1.0E-05	1.2E-11
Ab3	3.7E+05	1.4E-04	3.7E-10
Ab4	3.9E+05	2.0E-04	5.1E-10
Ab5	2.5E+05	2.4E-05	9.6E-11
Ab6	3.9E+05	8.2E-05	2.1E-10
Ab7	2.3E+05	4.5E-05	2.0E-10
Ab8	4.4E+05	6.0E-05	1.4E-10
Ab9	9.6E+05	3.2E-04	3.4E-10
Ab10	1.0E+06	1.0E-05	1.0E-11
Ab11	2.6E+05	1.1E-04	4.2E-10
Ab12	2.9E+05	2.1E-05	7.0E-11
Ab13	5.4E+05	6.6E-05	1.2E-10
Ab14	2.7E+05	2.0E-05	7.4E-11
Ab15	4.7E+05	7.8E-05	1.7E-10
Ab16	8.2E+05	2.9E-05	3.5E-11
Ab17	3.7E+05	1.0E-05	2.7E-11
Ab18	4.4E+05	1.0E-05	2.3E-11
Ab19	4.2E+05	1.3E-04	3.1E-10
Ab22	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab23	8.9E+05	3.1E-02	3.5E-08
Ab1.H	7.6E+05	1.0E-05	1.3E-11
Ab3.H	3.3E+05	3.4E-04	1.0E-09
Ab4.H	3.3E+05	1.0E-05	3.1E-11
Ab5.H	2.7E+05	1.3E-04	4.8E-10
Ab9.H	6.2E+05	7.7E-05	1.2E-10
Ab10.H	5.3E+05	1.8E-05	3.3E-11
Ab12.H	2.6E+05	7.9E-05	3.0E-10

【０９８８】

表３及び５の結合親和性の結果は、Ａｂ２３が、ＰＡＣＡＰ３８についてのその結合親和性と比較して、ＰＡＣＡＰ２７には弱く結合することを実証するデータを示す。表３及び５は加えて、Ａｂ２２がＰＡＣＡＰ２７を特異的に認識しなかったが、Ａｂ２２がＰＡＣＡＰ３８に特異的に結合したことを実証するデータを示す。

【０９８９】

実施例３：ＶＰＡＣ１－Ｒを介してのＰＡＣＡＰ３８誘導性シグナル伝達の阻害

ヒトＶＰＡＣ１－Ｒを介してのＰＡＣＡＰ３８誘導性シグナル伝達を中和する抗体を同定するために、ヒトＶＰＡＣ１－Ｒを発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦ

細胞をベースとするアッセイにおいて使用した。抗体希釈液を４×最終濃度（５ｎＭ）のＰＡＣＡＰ３８と共に１時間にわたってインキュベートした。抗体／抗原複合体を１時間にわたってインキュベートしている間に、ＶＰＡＣ１－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞（ヒトＶＰＡＣ１－Ｒ　ｃＤＮＡをＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＡＴＣＣ、カタログ＃ＣＣＬ－６１）に安定的に遺伝子導入することによって、Ａｌｄｅｒ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓで生成；選択されたクローン１を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの細胞をベースとするアッセイのために使用した）を０．２５％トリプシンで４分間にわたって剥離した。細胞を洗浄し、培養培地１ｍｌ当たり１×１０^{6}細胞で再懸濁させた。２０μｌのＡｂ／抗原混合物を２０μｌの細胞と、ＨＴＲＦプレート内で混合し、振盪しながら３０分間にわたってインキュベートした。溶解緩衝液中の２０μｌのＥｕ$^{3+}$クリプタート標識抗ｃＡＭＰ　ｍＡｂ（１：２０希釈）及び２０μｌの（１：２０希釈）ｄ２標識ｃＡＭＰを各ウェルに添加し、振盪しながら１時間にわたってインキュベートした。各ウェル中のＰＡＣＡＰ３８の最終濃度は５ｎＭであった。インキュベーションの後に、プレートを読み取り（励起３３０ｎｍ、発光６２０／６６５ｎｍ）、６２０：６６５シグナルの比を決定した。

【０９９０】

図１８Ａ～ＢＢは、この方法によって得られた阻害曲線を代表している（結果は、それぞれＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈについて示される）。下記の表６において示される、各抗体について計算されたＩＣ$_{50}$値は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈが、ヒトＶＰＡＣ１－Ｒを発現する細胞においてＰＡＣＡＰ３８誘導性ｃＡＭＰ増大を阻害することを実証した。

【０９９１】

【表６】

表６

抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ヒトＶＰＡＣ１－Ｒを発現する細胞における
ＰＡＣＡＰ３８誘導性ｃＡＭＰ増大の阻害（$ＩＣ_{50}$）

抗体	５ｎＭ　ＰＡＣＡＰ３８誘導性ヒトＶＰＡＣ１－Ｒ媒介性ｃＡＭＰ増大の阻害 $ＩＣ_{50}$（ｐＭ）
Ab1	664.7
Ab2	688.3
Ab3	1736.0
Ab4	942.8
Ab5	720.7
Ab6	797.1
Ab7	687.3
Ab8	481.2
Ab9	4059.0
Ab10	649.1
Ab11	541.0
Ab12	292.2
Ab13	2183.0
Ab14	2626.0
Ab15	3715.0
Ab16	3533.0
Ab17	780.1
Ab18	911.2
Ab19	826.8
Ab1.H	1021.1
Ab10.H	1336.0
Ab22	1300.0
Ab23	2667.0
Ab3.H	7332.0
Ab4.H	2600.0
Ab5.H	2772.0
Ab9.H	2465.0
Ab12.H	1284.0

【０９９２】

実施例４：ＶＰＡＣ２－Ｒを介してのＰＡＣＡＰ３８誘導性シグナル伝達の阻害

ヒトＶＰＡＣ２－Ｒを介してのＰＡＣＡＰ３８誘導性シグナル伝達を中和する抗体を同定するために、ヒトＶＰＡＣ２－Ｒを発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦ細胞をベースとするアッセイにおいて使用した。抗体希釈液を４×最終濃度（１ｎＭ）のＰＡＣＡＰ３８と共に１時間にわたってインキュベートした。抗体／抗原複合体を１時間

にわたってインキュベートしている間に、ＶＰＡＣ２－Ｒ発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞（ヒトＶＰＡＣ２－Ｒ　ｃＤＮＡをＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＡＴＣＣ、カタログ＃ＣＣＬ－６１）に安定的に遺伝子導入することによって、Ａｌｄｅｒ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓで生成；選択されたクローン８を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの細胞をベースとするアッセイのために使用した）を０．２５％トリプシンで４分間にわたって剥離した。細胞を洗浄し、培養培地１ｍｌ当たり１×１０^{6}細胞で再懸濁させた。２０μｌのＡｂ／抗原混合物を２０μｌの細胞と、ＨＴＲＦプレート内で混合し、振盪しながら３０分間にわたってインキュベートした。溶解緩衝液中の２０μｌのＥｕ$^{3+}$クリプタート標識抗ｃＡＭＰ　ｍＡｂ（１：２０希釈）及び２０μｌの（１：２０希釈）ｄ２標識ｃＡＭＰを各ウェルに添加し、振盪しながら１時間にわたってインキュベートした。ウェル中のＰＡＣＡＰ３８の最終濃度は１ｎＭであった。インキュベーションの後に、プレートを読み取り（励起３３０ｎｍ、発光６２０／６６５ｎｍ）、６２０：６６５シグナルの比を決定した。

【０９９３】

図１９Ａ～ＢＢは、この方法によって得られた阻害曲線を代表している（結果は、それぞれ、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈについて示される）。下記の表７において示される、各抗体について計算されたＩＣ$_{50}$値は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈが、ヒトＶＰＡＣ２－Ｒを発現する細胞においてＰＡＣＡＰ３８誘導性ｃＡＭＰ増大を阻害することを実証した。

【０９９４】

【表７】
表７
抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ヒトＶＰＡＣ２－Ｒを発現する細胞における
ＰＡＣＡＰ３８誘導性ｃＡＭＰ増大の阻害（$ＩＣ_{50}$）

抗体	１ｎＭ　ＰＡＣＡＰ３８誘導性ヒトＶＰＡＣ２－Ｒ媒介性ｃＡＭＰ増大の阻害 $ＩＣ_{50}$（ｐＭ）
Ab1	146.7
Ab2	174.1
Ab3	667.4
Ab4	217.9
Ab5	239.3
Ab6	216.9
Ab7	162.4
Ab8	146.9
Ab9	6965.0
Ab10	188.5
Ab11	265.2
Ab12	179.0
Ab13	652.2
Ab14	840.4
Ab15	22850.0
Ab16	1146.0
Ab17	205.0
Ab18	285.4
Ab19	953.5
Ab1.H	983.0
Ab10.H	988.0
Ab22	515.0
Ab23	1789.0
Ab3.H	64240.0
Ab4.H	4487.0
Ab5.H	7466.0
Ab9.H	2649.0
Ab12.H	653.0

【０９９５】
実施例５：ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合の阻害
　ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合を遮断する抗体を同定するために、ＰＡＣ１－Ｒを発現する接着ＰＣ－１２細胞（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）を、ＥｕｒｏｐｉｕｍをベースとするＰＡＣ１－Ｒ発現細胞結合アッセイにおいて使用した。
【０９９６】

抗体溶液を１０×最終濃度（１００ｎＭまたは３０ｎＭ）のＮ末端ビオチン化ＰＡＣＡＰ３８と共に１時間にわたってインキュベートし、次いで、２４時間前に黒色透明ボトム９６ウェルプレート（ＣＯＳＴＡＲ（商標）、Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ、Ｃｏｒｎｉｎｇ、ＮＹ）に播種されたＰＣ－１２細胞に添加し、さらに、１時間にわたって室温でインキュベートした。３回の洗浄の後に、細胞を２０μｌのＥｕｒｏｐｉｕｍ標識ストレプトアビジン（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）と共に１時間にわたって室温でインキュベートした。細胞を３回洗浄し、次いで、２０μｌのＤＥＬＦＩＡ（登録商標）Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ溶液（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を各ウェルに添加し、穏やかに振盪しながら１５分間にわたってインキュベートした。プレートをＳＰＥＣＴＲＡＭＡＸ（登録商標）（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）プレートリーダーで読み取った（時間分解蛍光（「ＴＲＦ」））。

【０９９７】

図１４Ａ～ＢＢは、この方法によって得られた阻害曲線を代表しており（結果は、それぞれ、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈについて示される）、その際、ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞はＰＣ－１２細胞であった。下記の表８において示される、各抗体について計算されたＩＣ$_{50}$値は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈが、ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合を阻害することを実証した。

【０９９８】

【表８】

表８

抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞へのＰＡＣＡＰ３８結合の阻害（IC_{50}）

抗体	ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞への１００ｎＭビオチン化ＰＡＣＡＰ３８結合の阻害 IC_{50}（ｎＭ）
Ab1	12.7
Ab2	26.6
Ab3	17.2
Ab4	28.6
Ab5	16.3
Ab6	7.8
Ab7	22.0
Ab8	20.3
Ab9	33.3
Ab10	17.8
Ab11	24.6
Ab12	22.6
Ab13	53.1
Ab14	17.9
Ab15	36.7
Ab16	27.3
Ab17	33.1
Ab18	30.6
Ab19	162

抗体	ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞への３０ｎＭビオチン化ＰＡＣＡＰ３８結合の阻害 IC_{50}（ｎＭ）
Ab1.H	56.3
Ab10.H	14.5
Ab22	13.8
Ab23	14.9
Ab3.H	88.3
Ab4.H	98.0
Ab5.H	34.9
Ab9.H	22.5
Ab12.H	68.1

【０９９９】

実施例６：ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞の細胞表面への、抗ＰＡＣＡＰ抗体のＰＡＣＡＰ３８媒介性結合

ＰＡＣＡＰ３８を介してＰＡＣ１－Ｒ発現細胞の細胞表面に結合する抗ＰＡＣＡＰ抗体を同定するために、ＰＡＣ１－Ｒを発現する接着ＰＣ－１２細胞（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｉｏｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｃｅｌｌ Ｂａｎｋ）を、細胞表面結合をベースとするアッセイにおいて使用した。結合実験を行う

ために、ＰＡＣ１－Ｒ発現ＰＣ－１２細胞を初めに、Ｃｏｒｎｉｎｇ　９６ウェル白色ソリッドボトムプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ｃｏｒｎｉｎｇ、ＮＹ）に播種した。細胞を初めに、１×１０^{5}細胞／ウェルで、完全ＲＰＭＩ（「ｃＲＰＭＩ」：１０％滅菌熱不活化ＦＢＳ及び１％滅菌抗生物質／抗真菌物質を補充されたＲＰＭＩ培地）＋１０％ＦＢＳの溶液中で播種し、プレートを終夜、３７℃でインキュベートした。結合アッセイの当日に、１５μｇ／ｍｌの当初濃度の抗体をＤＥＬＦＩＡ（登録商標）結合緩衝液（５０ｍＭトリス、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１％アジド、２％ウマ血清）（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）中で１：３比で、６０μＬの合計体積に、別の９６ウェル丸底プレート内で希釈した。ＰＡＣＡＰ３８を、それをＤＥＬＦＩＡ（登録商標）結合緩衝液中で２００ｎＭの濃度に希釈することによって結合アッセイのために調製し、次いで、６０μｌの希釈ＰＡＣＡＰ３８を抗体含有ウェルのそれぞれに添加して、抗体：抗原複合体を形成した。ＰＡＣＡＰ３８を添加した後に、抗体：抗原複合体を室温で、振盪機上で１時間にわたってインキュベートした。別に、抗体：抗原複合体の添加のために、細胞をＤＥＬＦＩＡ（登録商標）洗浄緩衝液（５０ｍＭトリス、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１％アジド）（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）で２回洗浄することによって、ＰＣ－１２細胞を調製した。細胞を２回洗浄した後に、かつ抗体：抗原複合体を１時間にわたって室温でインキュベーションした後に、５０μｌの抗体：抗原複合体を、細胞を含有する各ウェルに添加した。次いで、細胞及び抗体：抗原複合体の混合物を３０分間にわたって室温でインキュベートした。この３０分間にわたるインキュベーションの後に、各混合物をＤＥＬＦＩＡ（登録商標）洗浄緩衝液（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）で２回洗浄した。

【１０００】

ＤＥＬＦＩＡ（登録商標）Ｅｕｒｏｐｉｕｍ標識抗ヒトＩｇＧ検出試薬（カタログ＃１２４４－３３０、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を、ＤＥＬＦＩＡ（登録商標）結合緩衝液中で３００ｎｇ／ｍｌの濃度に希釈した。希釈の後に、５０μｌの抗ヒトＩｇＧ検出試薬を、細胞を含有する各ウェルに添加し、ＩｇＧ検出試薬のこの添加に、室温で３０分間にわたるインキュベーションを続けた。３０分間にわたる室温でのインキュベーションが完了した後に、次いで、細胞をＤＥＬＦＩＡ（登録商標）洗浄緩衝液で２回洗浄した。次に、振盪しながら最後に１５分間にわたって室温でインキュベートするために、５０μｌのＤＥＬＦＩＡ（登録商標）Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ溶液（カタログ＃１２４４－１０５、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を、細胞を含有する各ウェルに添加した。次いで、プレートをＳＰＥＣＴＲＡＭＡＸ（登録商標）（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）プレートリーダーで読み取った（ＴＲＦ、励起３３０ｎｍ、発光６２０ｎｍ）。

【１００１】

図１５Ａ～Ｊは、この方法によって得られた結合曲線を代表しており（結果は、それぞれＡｂ１．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、Ａｂ１２．Ｈ、Ａｂ１０、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、及びＡｂ２３について示される）、その際、ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞はＰＣ－１２細胞であった。Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈは、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのＰＡＣ１－Ｒ発現細胞の表面への結合を実証したが、このアッセイを使用すると、Ａｂ１０、Ａｂ１０．Ｈ、Ａｂ２２、及びＡｂ２３は、ＰＡＣ１－Ｒ発現細胞の表面に感知できるほどには結合しないようであった。ＰＡＣ１－Ｒ細胞の細胞表面へのＡｂ１．Ｈ、Ａｂ３．Ｈ、Ａｂ４．Ｈ、Ａｂ５．Ｈ、Ａｂ９．Ｈ、及びＡｂ１２．Ｈの結合は、ＰＡＣＡＰ３８の存在下でのみ観察された。理論によって拘束される意図はないが、ＧＡＧによるＰＡＣＡＰ３８の結合が、ＰＣ－１２細胞によるＰＡＣＡＰ３８結合及び内部移行化のＰＡＣ１－Ｒ受容体非依存機構として以前に実証されているので（Ｄｏａｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１２），Ｊｕｈａｓｚ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）、及びＮｅｒｅｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）を参照されたい）、細胞表面への抗体の結合が、細胞表面上に存在するＧＡＧへのＰＡＣＡＰ３８の結合によって媒介されると仮定される。

【１００２】
実施例７：抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈによる、ウサギにおけるＰＡＣＡＰ３８誘導性皮膚血管拡張の阻害
ＰＡＣＡＰ３８の皮内注射は、ウサギ及びヒトにおいて限局性血管拡張を誘発することが示されている（Ｗａｒｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃａｒｄｉｏ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２９（１）：８３－８７（１９９２）；Ｓｅｅｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈ．，１７７（５）：２５６３－２５７５（２０１０））。ｉｎ ｖｉｖｏ有効性研究を行って、雄のＮｅｗ Ｚｅａｌ及びＷｈｉｔｅウサギにおいてＰＡＣＡＰ３８の皮内注射によって誘導される限局性皮膚血管拡張を阻害するＡｂ１．Ｈの活性を決定した。

【１００３】
４匹のウサギからなる群に、９０ｍｇ／ｋｇのＡｂ１．Ｈを、または陰性対照ビヒクル（２５ｍＭヒスチジン、２５０ｍＭソルビトール、ｐＨ６．０）を投与した。注射を、０日目にＩＶ（耳介静脈）ボーラス投与によって行った。各ウサギのＰＡＣＡＰ３８攻撃の前に、各動物の肩甲骨領域の毛を刈り取り、水中の２０％（ｖ／ｖ）アルコールで拭いた。２日目に、動物に、塩酸ケタミンで事前麻酔を掛け、イソフルランガスで深麻酔下に維持した。注射のための４つの部位（目的の領域（Ｒｅｇｉｏｎ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（「ＲＯＩ」））を、ＳＨＡＲＰＩＥ（登録商標）油性マーカーを使用して各動物の背部上に特定した。皮膚血管拡張及び血液潅流を、皮内ＰＡＣＡＰ３８攻撃の前に（基線）、かつその後３５分間にわたって、レーザースペックルコントラスト分析（「ＬＡＳＣＡ」）イメージングのためのＰｅｒｉＣａｍ ＰＳＩ ＮＲシステム（Ｐｅｒｉｍｅｄ、Ｊａｒｆａｌｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用してモニターした。皮内ＰＡＣＡＰ３８攻撃を次のとおりに行った：各動物は、ビヒクル（１つの部位またはＲＯＩ）及び３０ｐｍｏｌｅ／部位のＰＡＣＡＰ３８（３部位または３ＲＯＩ）の単回皮内投与（１００μｌ／部位）を投与された。各ＲＯＩでの血液潅流速度は、潅流ユニット（「ＰＵ」）内のＰｅｒｉＣａｍ ＰＳＩ ＮＲシステムによって報告され、ＰＩＭＳｏｆｔ（Ｖｅｒ．１．５（Ｐｅｒｉｍｅｄ、Ｊａｒｆａｌｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ））を使用して分析された。

【１００４】
各処置群で、基線と比較されたＡｂ１．Ｈまたは陰性対照投与後の相対％ＰＵ変化を各ＲＯＩについて計算した（各ＰＡＣＡＰ３８攻撃部位での％ＰＵ変化－ビヒクル部位での％ＰＵ変化）。ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ（ｖｅｒｓｉｏｎ ５．０ｄ、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｌａ Ｊｏｌｌａ、ＣＡ）ソフトウェアを使用して両側独立ｔ検定統計評価を行うことによって、Ａｂ１．Ｈ群における相対％ＰＵ変化を、陰性対照群における相対％ＰＵ変化と比較した。

【１００５】
図２０は、Ａｂ１．ＨがウサギにおいてＰＡＣＡＰ３８誘導性皮膚血管拡張を阻害することを実証し、ｉｎ ｖｉｖｏでのＰＡＣＡＰ３８活性の中和におけるこの抗体の有効性を示している。

【１００６】
実施例８：抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１０による、ウサギにおけるＰＡＣＡＰ３８誘導性皮膚血管拡張の阻害
ＰＡＣＡＰ３８の皮内注射は、ウサギ及びヒトにおいて限局性血管拡張を誘発することが示されている（Ｗａｒｒｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９９２）；Ｓｅｅｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１０））。ｉｎ ｖｉｖｏ有効性研究を行って、雄のＮｅｗ Ｚｅａｌ及びＷｈｉｔｅウサギにおいてＰＡＣＡＰ３８の皮内注射によって誘導される限局性皮膚血管拡張を阻害するＡｂ１０の活性を決定した。

【１００７】
４匹のウサギからなる群に、７２ｍｇ／ｋｇのＡｂ１０を、またはアイソタイプ抗体対照を投与した。注射を、０日目に（耳介静脈）ボーラス静脈内投与によって行った。各ウサギのＰＡＣＡＰ３８攻撃の前に、各動物の肩甲骨領域の毛を刈り取り、水中の２０％（

ｖ／ｖ）アルコールで拭いた。２日目に、動物に、塩酸ケタミンで事前麻酔を掛け、イソフルランガスで深麻酔下に維持した。注射のための４つの部位（ＲＯＩ）を、ＳＨＡＲＰＩＥ（登録商標）油性マーカーを使用して各動物の背部上に特定した。皮膚血管拡張及び血液潅流を、皮内ＰＡＣＡＰ３８攻撃の前に（基線）、かつその後３５分間にわたって、ＬＡＳＣＡイメージングのためのＰｅｒｉＣａｍ　ＰＳＩ　ＮＲシステム（Ｐｅｒｉｍｅｄ、Ｊａｒｆａｌｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用してモニターした。皮内ＰＡＣＡＰ３８攻撃を次のとおりに行った：各動物は、ビヒクル（１つの部位またはＲＯＩ）及び３０ｐｍｏｌｅ／部位のＰＡＣＡＰ３８（３部位または３ＲＯＩ）の単回皮内投与（１００μｌ／部位）を投与された。各ＲＯＩでの血液潅流速度は、ＰＵ内のＰｅｒｉＣａｍ　ＰＳＩ　ＮＲシステムによって報告され、ＰＩＭＳｏｆｔ（Ｖｅｒ．１．５（Ｐｅｒｉｍｅｄ、Ｊａｒｆａｌｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ））を使用して分析された。

【１００８】

各処置群で、基線と比較されたＡｂ１０またはアイソタイプＡｂ対照投与後の相対％ＰＵ変化を各ＲＯＩについて計算した（各ＰＡＣＡＰ３８攻撃部位での％ＰＵ変化－ビヒクル部位での％ＰＵ変化）。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ｖｅｒｓｉｏｎ　５．０ｄ、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｌａ　Ｊｏｌｌａ、ＣＡ）ソフトウェアを使用して両側独立ｔ検定統計評価を行うことによって、Ａｂ１０群における相対％ＰＵ変化を、アイソタイプＡｂ対照群における相対％ＰＵ変化と比較した。

【１００９】

図２１は、Ａｂ１０がウサギにおいてＰＡＣＡＰ３８誘導性皮膚血管拡張を阻害することを実証し、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＰＡＣＡＰ３８活性の中和におけるこの抗体の有効性を示している。

【１０１０】

実施例９：抗ＰＡＣＡＰ抗体、Ａｂ１及びＡｂ１０のエピトープ結合

製造者のガイドラインに従って、Ａｂ１を１０：１モル比で、ビオチン（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を用いてビオチン化した。５ステップバイオレイヤー干渉法実験を次のとおりに行った：ステップ１で、ストレプトアビジンバイオセンサー（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＬＬＣ、Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ、ＣＡ）を、５０秒間にわたって１倍反応速度緩衝液（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＬＬＣ、Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ、ＣＡ、カタログ＃１８－５０３２のＤＢＳ中の１：１０希釈液）中で平衡化させた。ステップ２で、１倍反応速度緩衝液中のビオチン化抗体Ａｂ１の２μｇ／ｍｌ希釈液を、５００秒間にわたって、ストレプトアビジンバイオセンサー上で固定化した。ステップ３で、抗体官能化バイオセンサーを、１倍反応速度緩衝液中の２μＭ非標識ＰＡＣＡＰペプチド（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ、カタログ＃３４－０－２０）の溶液中で２００秒間にわたってインキュベートした。ステップ４で、１０００秒の解離ステップのために、センサーを１倍反応速度緩衝液中の非標識抗体Ａｂ１０（図２２Ａ）または対照としての非標識抗体Ａｂ１（図２２Ｂ）の６７ｎＭ溶液中に入れた。結合の安定性をステップ５の間、１倍反応速度緩衝液中での１０００秒の解離についてモニターした。図２２Ａでは、Ａｂ１捕捉されたＰＡＣＡＰによるＡｂ１０の「サンドイッチ式」捕捉は、ＰＡＣＡＰへのこれら２種の抗体の同期及び非競合結合を示す。図２２Ｂにおける対照実験は、Ａｂ１捕捉されたＰＡＣＡＰによるＡｂ１の最小の「サンドイッチ式」捕捉を示す。実験を、ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＯＣＴＥＴ（登録商標）ＱＫ装置（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＬＬＣ、Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ、ＣＡ）で、３０℃及び１０００ＲＰＭで行った。

【１０１１】

実施例１０：抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ヒトＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ２７結合の阻害

ＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ２７結合を遮断する抗体を同定するために、３０ｎＭの当初濃度の抗体をインキュベーション緩衝液（５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．４、１ｍＭ　$CaCl_2$、５ｍＭ　$MgCl_2$、０．２％ＢＳＡ）中で希釈し、一連の１：３希釈を行った。次いで、抗体希釈液（３０ｎＭ、１０ｎＭ、３ｎＭ、１ｎＭ、０．３ｎＭ、０．

１ｎＭ、０．０３ｎＭ、０．０１ｎＭ、０．００３ｎＭ、及び０．００１ｎＭ）を混合し、２５℃で３０分間にわたって、インキュベーション緩衝液中の０．１ｎＭの^{125}Ｉ標識ＰＡＣＡＰ２７と共にプレインキュベートした。次いで、抗体：^{125}Ｉ標識ＰＡＣＡＰ２７混合物を、インキュベーション緩衝液中の、ヒト組換えＰＡＣ１－Ｒロングアイソフォームを発現するＣｈｅｍ－１細胞に由来する細胞膜の０．５μｇアリコットに添加した。次いで、混合物を１時間にわたって２５℃でインキュベートした。インキュベーションの後に、サンプルを濾過し、洗浄した。その後、フィルターをカウントして、^{125}Ｉ標識ＰＡＣＡＰ２７を定量した。実験対照として、細胞膜への非特異的結合を、０．１μＭの標識ＰＡＣＡＰ２７を使用して推定した。結果は、Ａｂ１．Ｈ、Ａｂ１０．Ｈ、及びＡｂ１２．ＨがＰＡＣ１－ＲへのＰＡＣＡＰ２７結合を遮断することができたことを示し、それによって、表９において示される試験抗体によるリガンド－受容体結合の阻害が実証された。

【１０１２】

【表９】

表９

抗ＰＡＣＡＰ抗体による、ＰＡＣ１－Ｒへの０．１ｎＭ ^{125}Ｉ－ＰＡＣＡＰ２７結合の阻害（IC_{50}）

抗体	IC_{50}(nM)
Ab1.H	0.70
Ab10.H	0.22
Ab12.H	0.16

【１０１３】

実施例１１：光嫌悪に対する抗ＰＡＣＡＰ抗体の作用

羞明に対する抗ＰＡＣＡＰ抗体の作用を検査するために、マウスにＰＡＣＡＰを投与して、羞明を起こさせるマウスモデルを使用した。Ｋａｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，３２（４４）：１５４３９－１５４４９，２０１２において記載されているとおりの明暗箱を使用する光嫌悪アッセイを使用して、羞明を検出した。次いで、マウスに、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．ＨまたはＡｂ１０．Ｈまたは無関連対照抗体を投与し、光に対するそれらの嫌悪を定量した。結果を図２３～２５において反映させる。

【１０１４】

光嫌悪アッセイ

Ｋａｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．において記載されているとおり、試験チャンバーは、３セットの１６ビームの赤外アレイを含むプレキシガラス製オープンフィールド（幅２７ｃｍ×深さ２７ｃｍ×高さ２０．３）であった（２セットの垂直ビームは、マウスの位置及び移動を検出するために１．０ｃｍの高さで交差し、かつ第３のビームは、垂直方向の活動を検出するために、７．３ｃｍの高さでチャンバーの幅に交差する）。フィールドを、上面はあるが床はない５面の黒色プレキシガラス製ボックスである暗色インサートによって、２つの当サイズの帯域に分割した。赤外光ビームを使用して、両方の帯域において追跡を可能にした。暗色インサートの開口部（５．２ｃｍ×６．８ｃｍ）によって、帯域間を自由に移動することを可能にした。暗色インサートは直接的な光を遮断するが、多少の光は開口部を介して、なお入り得た。各試験チャンバーを、換気のためのファンを備えた消音室（幅５６ｃｍ×深さ３８ｃｍ×高さ３６ｃｍ）内に設置した（Ｍｅｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．（登録商標）、Ｓｔ．Ａｌｂａｎｓ、ＶＴ）。６つのチャンバーからのデータを記録するために、Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｍｏｎｉｔｏｒ ｖ６．０２（Ｍｅｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｉｎｃ．）を使用するコンピューターを使用した。

【１０１５】

各チャンバーで、ＬＥＤパネルを消音室の天井に取り付けた。ＬＥＤパネルは、３６個

のコリメート１ワットＬＥＤ（白色昼光５５００ｋ）（ＬＥＤｗｈｏｌｅｓａｌｅｒｓ．ｃｏｍ、Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ、ＣＡ）を含んだ。光度を制御するために、各ＬＥＤパネルを、３．０×１０^{2}～２．７×１０^{4}ｌｘの光度の電位範囲をもたらす調光可能ＬＥＤドライバ（ＬＩＮＥＡＲｄｒｉｖｅ（登録商標）；ｅｌｄｏＬＥＤ Ａｍｅｒｉｃａ Ｉｎｃ．、Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ）に接続した。ＬＥＤの下で、透明プレキシガラス製トレイに載せた蝋紙を使用して、レベルを５．５×１０^{1}ｌｘにさらに減衰させた。試験チャンバーの床の上に置かれたＴｒａｃｅａｂｌｅ Ｄｕａｌ－Ｄｉｓｐｌａｙ Ｌｉｇｈｔ Ｍｅｔｅｒ（Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｆｒｉｅｎｄｓｗｏｏｄ、ＴＸ）を用いて、光度を測定した。２．７×１０^{4}ｌｘで、ＬＥＤ光は、消音チャンバー内で多少の熱を発生し、暗帯域は約２５℃、明帯域は約２７℃であった。

【１０１６】

実験の当日に、マウスを動物飼育容器から移して、試験室（約２２℃）に少なくとも３０～６０分間にわたって、標準の天井蛍光照明（飼育ケージ内で約２００ｌｘ）で順応させた。室内光は、別段に述べない限りオンのままであった。加えて、すべての音を発生させる装置を、順応の間、オンにし、試験が完了するまで、オンのままにした。順応の間、室内には最小人数のヒトが存在した。０８００ＣＳＴ及び１４００ＣＳＴの間で、挙動試験を行った。いずれの異常な身体的状態（例えば、失明）も記述した。

【１０１７】

１０週齢の雄及び雌のＣＤ１マウスを研究において使用した（株＃０２２、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ、Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ、ＵＳ）。試験の前に、マウスを１～２週間にわたって、輸送から回復させた。

【１０１８】

順応

明暗チャンバーに入れる前に、すべてのマウスを試験室内で少なくとも３０～６０分間にわたって順応させた。チャンバー内の光度を初めは、２．７×１０^{3}ｌｘに設定した。マウスを毎日３０分間にわたってチャンバー内で試験し、明暗チャンバーに露出した。基線測定の間に３日間の休息期間を設けて、マウスを明暗チャンバーに２回露出することによって、各マウスでの明所での基線時間を得た（図２３及び２５、それぞれ「基線１」及び「基線２」、または「基線」）。

【１０１９】

処置

マウスに、３０ｍｇ／ｋｇの抗ＰＡＣＡＰ抗体または対照ＩｇＧ抗体（試験抗体と同じフレームワークを有し、ジゴキシゲニンを認識する陰性対照抗体）を腹腔内注射によって投与した。次いで、マウスをそれらのホームケージに戻して、試験前に１日（２４時間）休息させた。次いで、マウスに０．６ｍｇ／ｋｇのＰＡＣＡＰまたはビヒクルを腹腔内注射によって投与し、３０分間にわたって休息させた。次いで、マウスを明暗チャンバー内に３０分間にわたって入れた（図２３及び図２５、「処置」）。各マウスを明暗チャンバーに露出した後に、明暗チャンバー及び構成部品を、殺菌ワイプで清浄化し、乾燥させた。マウスを明暗チャンバーに入れてから約５～７分後に、試験すべき次のマウスにＰＡＣＡＰまたはビヒクルを上記のとおり注射した。この間隔はおよそ、実験の間に明暗チャンバーを清浄化するために必要な時間量であった。

【１０２０】

運動性測定

Ｋａｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，２０１２において記載されているとおり、５分間隔で３０分間の試験期間にわたって、運動性を測定した。簡単には、垂直移動、例えば後脚立ちの回数、歩行距離（ｃｍ、歩行運動状態中に移動した全距離）、転位、及び休息（新たにビームを破断することなく過ごした時間のパーセンテージ）を光ビームによって測定した。すべての運動性パラメーターを各帯域において過ごした時間に対して正規化して、その帯域で過ごした異なる時間量が説明されるようにし；したがって、各パラメーターでの生の値を、５分間隔の間にその帯域で過ごした時間で割った。各

チャンバーで過ごした時間を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して分析し、平均±平均の標準誤差（「ＳＥＭ」）として報告した。ｐｏｓｔ－ｈｏｃ分析のためのボンフェローニ多重比較検定と共に、二元繰り返し測定ＡＮＯＶＡによって、比較を計算した。

【１０２１】

マウスを３つの基準に基づき排除した：（１）ボックスへの最初の２回の露出の後に、明所における基線時間を分析し、基線での明所における平均時間の＋／－１標準偏差を過ごしたいずれのマウスも実験から除去し、薬物処置を与えなかった、（２）統計的異常値（ボックスプロット、１０～９０％）と同定された場合、そのマウスを分析から排除した、及び（３）時間のうちの１０％未満（明所及び暗所を合わせて）しか運動しなかった場合、そのマウスを排除した。

【１０２２】

抗体Ａｂ１．ＨまたはＡｂ１０．Ｈのいずれかを投与されたマウスの応答を、対照ＩｇＧと比較する２つの実験では、結果は、ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．ＨまたはＡｂ１０．Ｈのいずれかを投与されたマウスは、ＩｇＧ対照マウスと比較すると、明所においてより多くの時間を過ごしたことを示す。図２３は、マウスが正常に、両方の基線測定においてと同様に挙動することを示す。他方で、図２３において示されているデータは、対照ＩｇＧ抗体及び次いでＰＡＣＡＰで処置されたマウス（四角形）が、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈ及び次いでＰＡＣＡＰを投与されたマウス（円形）よりも、統計学的に短い時間を明所において過ごすことを示す。（図２３、「処置」を参照されたい）。図２５において示されているデータも、マウスが正常に、基線測定においてと同様に挙動することを示す。他方で、図２５において示されているデータは、対照ＩｇＧ抗体及び次いでＰＡＣＡＰで処置されたマウス（三角形）が、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１０．Ｈ及び次いでＰＡＣＡＰを投与されたマウス（逆三角形）よりも、統計学的に短い時間を明所において過ごすことを示す。（図２５、「処置」を参照されたい）。各測定の間の時間は、３日間であった。平均±ＳＥＭは、各５分間隔で示される。ビヒクルのみを投与されたマウスは、正常対照として挙動した。図２４において示されているデータは、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈ、または対照ＩｇＧ、及びビヒクル（それぞれ「ビヒクル＋ＰＡＣ　Ａｂ」及び「ビヒクル＋Ｃｏｎ　Ａｂ」）の投与がマウス挙動を顕著に変更することはなかったことを示す。図２４も、ＰＡＣＡＰ及び対照ＩｇＧが投与された場合には、明所におけるマウスの平均時間が減少した（「ＰＡＣＡＰ＋Ｃｏｎ　Ａｂ」）一方で、抗ＰＡＣＡＰ抗体Ａｂ１．Ｈ及びＰＡＣＡＰを投与されたマウスは、正常な、非光過敏挙動を示した（「ＰＡＣＡＰ＋ＰＡＣ　Ａｂ」）ことを示す。

【１０２３】

実施例１２：抗ＰＡＣＡＰ抗体のエピトープマッピング

本発明の抗ＰＡＣＡＰ抗体及びそれらの抗原結合性断片が結合する、ＰＡＣＡＰ内に含有されるエピトープを決定するために、アラニン走査実験を使用した。これらの実験を行うために、各位で天然のアミノ酸をアラニン（「Ａｌａ」）で置き換える単一点突然変異を用いて、ＰＡＣＡＰペプチドを合成し、ＰＡＣＡＰ及び抗体の結合親和性に関連する単一点突然変異の結果を測定した。

【１０２４】

アラニン残基がすでに野生型ＰＡＣＡＰの１８、２４、及び２５位を占めているので、慣例に従って、ＰＡＣＡＰへの本抗ＰＡＣＡＰ抗体の結合に対して、これらの位置でアラニンを除去することで起こり得る作用を決定するために、これらのＡｌａ残基をバリン（「Ｖａｌ」）で置き換えた。通常の慣例によって、これらのＡｌａ変異は、ＰＡＣＡＰ１－３８における位置に、置換されたアミノ酸での文字コードを続けることで標識され、例えば、１０Ａは、アミノ酸１０位でアラニンで置換されたＰＡＣＡＰ１－３８を示す。ヒトＰＡＣＡＰ及び各変異ペプチドについてのモノクローナル抗体の結合を、ＰＲＯＴＥＯＮ（商標）ＸＲＰ３６（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）でＳＰＲを使用して検出した。サンプル及びサンプル対照をＰＲＯＴＥＯＮ（商

標）ＧＬＣセンサーチップ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）上に、標準的なアミンカップリングを使用する単一密度で固定化した。固定化のために使用された泳動用緩衝液は、ＤＰＢＳ／改変（ＨＹＣＬＯＮＥ（商標）ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ、ＭＡ）であり、固定化を２５℃で行った。ＰＲＯＴＥＯＮ（商標）ＧＬＣセンサーチップ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）を初期化し、製造者のプロトコルに従ってプレコンディショニングした（０．５％ＳＤＳ、５０ｍＭ　ＮａＯＨ、１００ｍＭ　ＨＣｌの双方向注入）。

【１０２５】

ＰＲＯＴＥＯＮ（商標）Ｃｈｉｐ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）のスポット上に特有の抗体を保証するために、固定化プロセスを段階的に行った。チップの表面を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド／Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドの１：１混合物（「ＥＤＡＣ／ＮＨＳ」）及び３０μＬ／分の流速×５分で活性化させた。抗体サンプルを１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　１５０ｍＭ　ＮａＣｌ　ｐＨ７．２に予め透析または交換し、抗体濃度を、ＮＡＮＯＤＲＯＰ（商標）２０００分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を使用して定量化した。固定化は、２０００～３０００応答単位（「ＲＵ」）を目標とした。１０ｍＭ酢酸ナトリウム、ｐＨ５．５中の抗体サンプル（５μｇ／ｍｌ）を３０μＬ／分×４分で流した。次の活性化に付随して、０．３Ｍエタノールアミンを使用して３０μＬ／分の流速で、５分間にわたって、非活性化を達成した。

【１０２６】

固定化の後に、泳動用緩衝液を、０．２ＭアルギニンＨＣｌ（非特異的結合を減少させるため）、ＢＳＡ（０．２ｍｇ／ｍｌ、担体として）、及びＰＲＯＣＬＩＮ３００（登録商標）（０．００５％、防腐剤として、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）を含む１倍ＰＢＳＴ（４．３ｍＭリン酸ナトリウム、１．４ｍＭリン酸カリウム、１３５ｍＭ　ＮａＣｌ、２．７ｍＭ　ＫＣｌ、０．０５％ＴＷＥＥＮ（登録商標））に変え、チップ表面を新たな泳動用緩衝液の注射で再平衡化させた。１ｍｇ／ｍｌの濃度のヒトＰＡＣＡＰペプチド（１－３８）及びアラニン／バリン変異ペプチド（分子量（複数可）：４．５ｋＤ）のストック溶液を泳動用緩衝液に、０．４５μｇ／ｍｌ（１００ｎＭ）の最終濃度まで添加した。次いで、これらの混合物を、チップ表面上の個々のスポットを照会するために１００μＬ／分の流速×２分で使用し、６００秒間にわたって解離させた。チップ表面を、０．８５％リン酸を添加することによって、分析物の間で再生させた。

【１０２７】

抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３のそれぞれを、本明細書に記載された条件と同じ条件下で調査した。

【１０２８】

抗体パネルへの変異ペプチドの結合の親和性データを示すセンサーグラムを、複数のパラメーターを使用して評価した。初めに、外観検査を各センサーグラムについて行って、野生型ＰＡＣＡＰペプチド（１－３８）と比較して、見掛けの最大応答（「R_{max}」）を評価した。次に、解離相の外観検査を、野生型ＰＡＣＡＰペプチドと比較して、曲線形状を強調して行った。オフ速度（解離速度）を、抗体パネルへの野生型ＰＡＣＡＰペプチド及び各変異ペプチドの結合について計算した。最後に、各ペプチド変異型（野生型または変異体）の完全性を確認するための対照実験として、ペプチドライブラリの各メンバーの結合親和性を個々に、野生型ＰＡＣＡＰに結合することが既知である抗体パネルの各メンバーについて決定して、各Ａｌａ変異ＰＡＣＡＰペプチドが野生型ＰＡＣＡＰペプチドの結合親和性と同様の結合親和性を示すことを保証した。記載のパラメーターのすべての一括評価によって、ＰＡＣＡＰ／抗体結合に重要なＰＡＣＡＰアミノ酸残基が同定された

。

【１０２９】

結合及び解離データを図２６Ａ～４５Ｂにおいて、野生型ＰＡＣＡＰ及びＰＡＣＡＰ変異体への抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ２２、及びＡｂ２３の結合について示す。各図における上のパネルは、抗体結合に重要であると考えられるＰＡＣＡＰ中の残基（グラフの右端に標識。例えば、「１０Ａ」は、ＰＡＣＡＰの１０位にアラニンを含有する変異体についての結合データを示す）についての結合データを含有する。下のパネルは、残りのＰＡＣＡＰアラニン変異体、すなわち、野生型ＰＡＣＡＰと同様に試験抗体に結合したＰＡＣＡＰアラニン変異体の結合程度を示すデータポイントを示す。これらに基づき、残基を、抗体結合に重要ではない可能性があると決定した。陽性対照として、各図での上下のパネルは両方とも、野生型ＰＡＣＡＰ（標識ｈｕＰＡＣＡＰ（１－３８））を使用して得られた結合データを開示している。

【１０３０】

図４６Ａ～４７Ｂには、これらのアラニン走査研究において得られたデータに基づき、抗体結合親和性に寄与すると決定されたＰＡＣＡＰ残基の位置をまとめている。各欄に列挙された位置は、その変異がＰＡＣＡＰ／抗体結合親和性の低下をもたらしたＰＡＣＡＰアラニン走査変異体を同定している。残基の位置は、ＰＡＣＡＰ一次配列に沿った残基の空間的配置に従って（アミノ酸残基１～３８から）、図４６Ａ～４７Ｂのカラム３に列挙されている。抗体結合に最も寄与するＰＡＣＡＰ残基の位置は、各抗体が結合するエピトープを一緒に構成すると解釈された。これらのアラニン走査研究において得られたデータに基づき、各抗体が結合するエピトープは、次の残基を含むと断定された：

（ｉ）Ａｂ１：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３；

（ｉｉ）Ａｂ２：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１３、及び１４；

（ｉｉｉ）Ａｂ１３：ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、９、１０、及び１３；

（ｉｖ）Ａｂ１４：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、及び１３；

（ｖ）Ａｂ１５：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、１３、及び１４；

（ｖｉ）Ａｂ１６：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３；

（ｖｉｉ）Ａｂ１７：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、１０、及び１３；

（ｖｉｉｉ）Ａｂ１８：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、８、９、１０、１２、及び１３；

（ｉｘ）Ａｂ１９：ヒトＰＡＣＡＰの残基４、５、６、８、９、１０、１２、１３、１４、及び１７；

（ｘ）Ａｂ５：ヒトＰＡＣＡＰの残基３、４、５、６、７、１０、１３、及び１４；

（ｘｉ）Ａｂ７：ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、及び１８；

（ｘｉｉ）Ａｂ１１：ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、１８、及び２２；

（ｘｉｉｉ）Ａｂ１２：ヒトＰＡＣＡＰの残基６、８、１０、１１、１３、１４、及び１８；

（ｘｉｖ）Ａｂ４：ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１３、１４、１７、及び１８；

（ｘｖ）Ａｂ３：ヒトＰＡＣＡＰの残基８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１７、及び２１；

（ｘｖｉ）Ａｂ６：ヒトＰＡＣＡＰの残基５、６、９、１０、１２、１３、１４、及び１７；

（ｘｖｉｉ）Ａｂ８：ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１３、及び１４；

（ｘｖｉｉｉ）Ａｂ９：ヒトＰＡＣＡＰの残基７、１０、１２、１３、１４、及び１７；

（ｘｉｘ）Ａｂ２２：ヒトＰＡＣＡＰの残基２２、２３、２７、２８、及び３１；ならびに

（ｘｘ）Ａｂ２３：ヒトＰＡＣＡＰの残基１２、２０、２３、２４、２６、２７、及び２８。

【１０３１】
アラニン走査実験結果に基づき、ＰＡＣＡＰについての抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ５、Ａｂ７、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９のそれぞれの親和性は、ヒトＰＡＣＡＰの残基１０及び／または１３に関係するか、またはそれらに依存し、かつ一部の例では、残基８及び／または１４にも関係するか、またはそれらに依存することがさらに特筆された。
【１０３２】
加えて、ＰＡＣＡＰに対する抗体Ａｂ２２及びＡｂ２３のぞれぞれの親和性は、ヒト野生型ＰＡＣＡＰ３８中には存在するが、ヒト野生型ＰＡＣＡＰ２７には存在しない特異的なアミノ酸残基、例えば、ＰＡＣＡＰ３８の残基２８または３１に関係するか、またはそれらを必要とすることが観察された。
【１０３３】
上述のアラニン走査結果に関して、ヒト化は、親（非ヒト化）抗体と比較して、ヒトＰＡＣＡＰへのヒト化抗ＰＡＣＡＰ抗体の結合の特異性に感知可能なほどに影響を及ぼさないはずであるので、本抗ＰＡＣＡＰ抗体のヒト化変異体は、ヒトＰＡＣＡＰの同一または実質的に同一の残基と相互作用するはずである。殊に、Ａｂ３．Ｈは、ヒトＰＡＣＡＰ上でＡｂ３と同じ残基で相互作用するはずであり、Ａｂ４．Ｈは、ヒトＰＡＣＡＰ上でＡｂ４と同じ残基と相互作用するはずであり、Ａｂ５．Ｈは、ヒトＰＡＣＡＰ上でＡｂ５と同じ残基と相互作用するはずであり、Ａｂ９．Ｈは、ヒトＰＡＣＡＰ上でＡｂ９と同じ残基と相互作用するはずであり、Ａｂ１２．Ｈは、ヒトＰＡＣＡＰ上でＡｂ１２と同じ残基と相互作用するはずである。
【１０３４】
ヒトＰＡＣＡＰ上で、本抗体と同じか、または重複するエピトープに結合する抗体が、本明細書に記載の方法を使用して生成及び同定され得る。本明細書において同定された抗体のいずれかと同じか、または重複するエピトープに結合する抗体が、結合反応速度において有意な差異を伴うことなく、同様の生物学的活性を有し得るであろうと予想することは合理的である。殊に、そのような抗体は、これらのエピトープに結合する例示された抗ＰＡＣＡＰ抗体と同様に、ＰＡＣＡＰによって誘発される生物学的作用の１つまたは複数と拮抗するはずである。加えて、これらの同じか、または重複するエピトープ、またはそれらの残基のサブセットに結合する抗体は、本抗体の結合特徴を模倣すると予想される。例えば、そのような抗体は、ＰＡＣＡＰに選択的に結合し、かつＶＩＰまたは神経ペプチドのこのファミリー内の他のペプチドに結合しないか、またはかなりより低い親和性（より弱い）で結合すると予期される。
【１０３５】
本発明を十分に説明及び可能にしてきたが、本発明をさらに、下記の特許請求の範囲によって記載する。

【図１Ｂ】

抗体可変重鎖タンパク質の特徴

配列名	FR3	CDR3	FR4	
Ab1	RFTISKTSSTTMDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGPGTLVTVSS	（配列番号 2）
Ab1.H	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GGGEFFI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 42）
Ab2	RFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 82）
Ab3	RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	HLYGSITFAFGL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 682）
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	ISDAYVFDYAYYFTL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 642）
Ab5	RFTISKTSTTVYLKIASPTTEDTATYFCAR	EPGSTTQNDL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 482）
Ab6	QFTLSRDIDQSTGCLQLNSLTVADTAMYYCTK	NFDL	WGPGTLVTVSS	（配列番号 722）
Ab7	RFTISRTSTTVTLKMTSLTTEDTATYFCAR	DYWLSL	WGPGTLVTVSS	（配列番号 522）
Ab8	QFTLSRDIDQNTGCLQLNSLTPADTAMYYCTI	NFEL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 762）
Ab9	RFTLSRDIDQSTGCLQLNSLTDADTAMYYCAG	NLEI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 802）
Ab11	RFTISRTSTTVTLKMTSLTTEDTATYFCAR	DYWLSL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 562）
Ab12	RFTISRTSTTVTLKMTSLTTEDTATYFCAR	DYWLSL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 602）
Ab13	RFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGPGTLVTVSS	（配列番号 122）
Ab14	RFTISKVSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 162）
Ab15	RFTISRTSSTTVNLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 202）
Ab16	RFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGPGTLVTVSS	（配列番号 242）
Ab17	RFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGPGTLVTVSS	（配列番号 282）
Ab18	RFTISKTSSTTVDLKVTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGQGTLVTVSS	（配列番号 322）
Ab19	RFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR	GGGEFFI	WGPGTLVTVSS	（配列番号 362）
Ab22	RFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	DFDL	WGQGTLVTVSS	（配列番号 882）
Ab23	RFTISKTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCTR	EIRDDGDSSDKL	WGPGTLVTVSS	（配列番号 922）

【図２Ｂ】

抗体可変軽鎖タンパク質の特徴

配列名	FR3	CDR3	FR4	
Ab1	GVPSRFKGSGSGTQFTLTITDLECDDAATYYC	AGGYSENIVG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 22）
Ab1.H	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	AGGYSENIVG	FGGGTKVEIKR	（配列番号 62）
Ab2	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGGYSTYMSG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 102）
Ab3	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	QGTYYSSGWYTA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 702）
Ab4	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC	QQGAGADNIGNP	FGGGTEVVVKR	（配列番号 662）
Ab5	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QNYYNIWTNGAA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 502）
Ab6	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAAAYYC	LGYYDCGSTDCHA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 742）
Ab7	GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC	LGGYDDPADNA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 542）
Ab8	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCSDAATYYC	LGAYDCGRTDCHA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 782）
Ab9	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGFYDCSSVDCHA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 822）
Ab11	GVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDDAADNA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 582）
Ab12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYYDPADNA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 622）
Ab13	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGGYSSNICG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 142）
Ab14	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGAYSNSIYS	FGGGTEVVVKR	（配列番号 182）
Ab15	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGAYNTGIYG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 222）
Ab16	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDGATYYC	AGGYRGNVCG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 262）
Ab17	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGGYSGNMVD	FGGGTEVVVKR	（配列番号 302）
Ab18	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGGYSGNIVG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 342）
Ab19	GVPPRFSGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC	AGAYSTSIHG	FGGGTEVVVKR	（配列番号 382）
Ab22	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDEDGDTHV	FGGGTEVVVKR	（配列番号 902）
Ab23	GVPSRFSGSGDGTQFTLTISAVQCEDAATYYC	QGVAWSSNTGYGSA	FGGGTEVVVKR	（配列番号 942）

【図１Ａ】

抗体可変重鎖タンパク質の特徴

配列名	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAVMN	WVRQAPGKGLEWIG	SIVASGTTYYASWAKG
Ab1.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SAVMN	WVRQAPGKGLEWIG	SIVASGTTYYASSAKG
Ab2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	GAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGNSGSTYYASWAKG
Ab3	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFS	SSDYMC	WVRQAPGKGLEWIG	CIDAGSSGDTYFASWAKG
Ab4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYDMS	WVRQAPGKGLEYIG	IINTNDDTWYASWVKG
Ab5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMI	WVRQAPGKGLEWIG	IIYDNGDTYYASWAKG
Ab6	QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLELCCKASGFSLS	STYWMC	WVRQAPGKGLEWIG	CIYTGSGSTDYASWVNG
Ab7	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGIDLS	GYAMG	WVRQAPGKGLEWIG	DISTYGTTDYASWVNG
Ab8	QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLELCCKASGFSLT	TSHWMC	WVRQAPGKGLNWIG	CISAGSGDADYATWVDA
Ab9	QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLKLSCKASGFTIS	RDYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CISAGGGSTDYANWVNG
Ab11	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	RYAMG	WVRQAPGKGLEWIG	DISTYGTTDYASWVNG
Ab12	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEWIG	DISTYGTTDYASWVYG
Ab13	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	IIDNTAGTYYAPWAKG
Ab14	QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	FIEYSKNIVYASWAKG
Ab15	QSVEASGGHLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	SVDERQNKYYASWAKG
Ab16	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDDSGNTYYASWAKA
Ab17	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAAMN	WVRQAPGKGLEWIG	IFDPYSSTYYASWAKG
Ab18	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SAALS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDKGVMSYYASWAKG
Ab19	QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SATMN	WVRQAPGKGLEWIG	LIGGNDERYYASWAKG
Ab22	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMC	WVRQAPGKGLEWIG	SIYNADGKNYYAIWAKG
Ab23	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN	NYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IMGVNDITYYASWAKG

【図２Ａ】

抗体可変軽鎖タンパク質の特徴

配列名	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTISC	QSSESVYSNYLS	WYQQKPGQPPNFLIY	QASNLAS
Ab1.H	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	QSSESVYSNYLS	WYQQKPGKAPKFLIY	QASNLAS
Ab2	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC	QSSESVYKNNYLS	WYQQKPGQPPKFLIY	QASNLAD
Ab3	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC	QASQSIGSDLA	WYQQKPGQPPKLLIY	LASTLAS
Ab4	ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINC	LASQNIYNSLA	WYQQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab5	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC	QASENIYNSLL	WYQQKPGQPPKLLIY	RASTLAS
Ab6	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSPSVYSNNYLS	WFQQKPGQPPKGLIA	LASTLAS
Ab7	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKC	QSSQSVYDNNALA	WYQQKPGQPPKLLIY	AASTLAS
Ab8	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSPSVYSSYLS	WFQQKPGQPPKFLIY	EASKLAS
Ab9	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSPSIYSGAFLS	WFQQKPGQPPKFLIY	EASKLAS
Ab11	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKC	QSSQSVYDNNALA	WYQQKPGQPPKLLIY	AASNLAS
Ab12	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKC	QSSQSVYDNNALA	WYQQKPGQPPKLLIY	AASTLAS
Ab13	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSQSVHDGSYLS	WYQQKPGQPPNFLIY	QASNLAS
Ab14	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSQSVYSNNRLS	YYQQKPGQPPKLLIY	EASSLAY
Ab15	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSQSVYSNNRLS	WYQQKPGQPPNLLIY	EASSLAS
Ab16	DPVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSQSVYNNKWLS	WYQQKPGQSPKFLIY	QASNLAS
Ab17	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSQSVYKNKYLS	WYQQKVGQPPKFLIY	QASNLAS
Ab18	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSKSVYNNNWLS	WYQQKPGQPPKFLIY	QASNLAS
Ab19	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QSSESVYTNDRLS	WYQQKPGQPPKLLIY	EASKLAS
Ab22	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC	QSSQSVYDNDWLA	WFQQKPGQPPKLLIY	LTSTLAS
Ab23	AIKMTQTPSSVSAAVGGTVTINC	QASEDIYTNLA	WYQQKPGQPPNLLIY	DASDLAS

【図３Ａ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR1
Ab1	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab1.H	gaggtgcagcttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg
Ab2	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab3	caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab4	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab5	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcacagtctctggat
Ab6	cagcagctggagcagtccggaggaggagccgaaggaggcctggtcaagcctgggggatccctggaactctgctgca
Ab7	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctgggacaccccgacactcacctgcacagcctctggaa
Ab8	cagcagctggagcagtccggaggaggagccgaaggaggcctggtcaagcctgggggatccctggaactctgctgca
Ab9	cagcagctggagcagtccggaggaggagccgaaggaggcctggtcaagcctgggggatccctgaaactctcctgca
Ab11	cagtcggtggaggagtctgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcacagcctctggat
Ab12	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcacagcctctggat
Ab13	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab14	cagtcggtggaggcgtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab15	cagtcggtggaggcgtccgggggtcacctagtcacgcctggcacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab16	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab17	cagtcagtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab18	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab19	cagtcggtggaggcgtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat
Ab22	caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab23	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccccgacactcacctgcaccgtctctggat

【図３Ｂ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR1	CDR1	FR2
Ab1	tctccctcagt	agcgctgtaatgaat	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggaat
Ab1.H	gattcaccgtcagt	agcgctgtaatgaat	tgggtccgtcaggctccagggaagggcctggagt
Ab2	tctccctcagt	ggcgctgcgatgaac	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggaat
Ab3	gattctccttcagt	agcagcgactacatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggagt
Ab4	tctccctcagc	agctacgacatgagc	tgggtccgccaggctccaggaaagggcctggaat
Ab5	tctccctcagt	agctatgcgatgatc	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggaat
Ab6	aggcctctggattctccctcagt	agcacctactggatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggagt
Ab7	tcgacctcagt	ggctatgcaatgggc	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggaat
Ab8	aagcctctggattctccctcact	acgagccactggatgtgt	tgggtccgccaggctccagggaagggcctgaatt
Ab9	aagcctctggattcaccatcagt	agggactactggatatgt	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagt
Ab11	tctccctcagt	agatatgcaatgggc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab12	tctccctcagt	agctatgcaatgggc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab13	tctccctcagt	agcgctgcaatgaac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab14	tctccctcagt	agcgctgcaatgaac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab15	tctccctcagt	agcgctgcaatgaac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab16	tctccctcagt	agcgctgcaatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab17	tctccctcagt	agcgctgcaatgaac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab18	tctccctcagt	agcgctgcattgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab19	tctccctcagt	agcgctacaatgaac	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat
Ab22	gattcgacttcagt	agcaatgcaatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaagggcctggagt
Ab23	tctccctcaat	aactatgcaatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaat

【図３Ｃ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR2	CDR2
Ab1	ggatcgga	agtattgttgctagtggtaccacatactacgcgagctcggcgaacggc
Ab1.H	ggatcgga	agtattgttgctagtggtaccacatactacgctagctctgctaacggc
Ab2	ggatcgga	gttattggtaatagtggtagcacatactacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab3	ggatcgga	tgcattgatgctggtagtagtggtgacacttacttcgcgagctgggcgaaaggc
Ab4	acatcggc	atcattaatactaatgatgacacatggtacgcgagctgggtgaaaggc
Ab5	ggatcgga	atcatttatgataatggtgacacatactacgcgagctgggcgaaaggc
Ab6	ggattgga	tgcatttatactggtagtggtagcacagactacgcgagctgggtgaatggc
Ab7	ggatcgga	gacattagtacctatggtaccacagactacgcgagctgggtgaatcgc
Ab8	ggattgga	tgcattagtgccggtagtggtgacgcagactacgcgacctgggcggatgcc
Ab9	ggattgga	tgcattagtgctggtggtggtagcacagactacgcgaactgggcgaatggc
Ab11	ggatcgga	gacattagtacttatggtaccacagactacgcgagctgggtgaatggc
Ab12	ggatcgga	gacattagtacttatggtaccacagactacgcgagctgggtgtatggc
Ab13	ggatcgga	attattgataatactgctggcacatattacgcgccctgggcgaaaggc
Ab14	ggatcgga	tttattgagtatagtaagaatatagtttacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab15	ggatcgga	tcggttgatgagcgtcagaataaatattacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab16	ggatcgga	attattgatagtggtaacacatactacgcgtcctgggcgaaagcc
Ab17	ggatcggt	atttttgatccttatagtagtacatactacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab18	ggatcgga	attattgataagggtgttatgtcttactacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab19	ggatcggg	cttattggcggtaatgacgaaagatactacgcgtcctgggcgaaaggc
Ab22	ggatcgga	tccatttataatgctgatggtaagaattattacgcgatttgggcgaaagcc
Ab23	ggatcgga	atcatgggtgttaatgatatcacatactacgcgagctgggcgaaaggc

【図３Ｄ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR3
Ab1	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacgatggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab1.H	cgattcaccatctccagagacaattccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggcactg
Ab2	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab3	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggcca
Ab4	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggcca
Ab5	cggttcaccatctccaaaacctcgaccacggtgtatctgaagatcgccagtccgacaaccgaggacacggccacct
Ab6	caattcactctctccagagacatcgaccagagcacaggttgcctacaactgaacagtctgacagtcgcggacacgg
Ab7	cgattcaccatctccagaacctcgaccacggtgactctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacct
Ab8	caattcactctctccagagacatcgaccagaacacaggttgcctacaattgaacagtctgacacccgcggacacgg
Ab9	cgattcactctctccagagacatcgaccagagcacaggttgccttcaactgaacagtctgacagacgcggacacgg
Ab11	cgattcaccatctccagaacctcgaccacggtgactctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacct
Ab12	cgattcaccatctccagaacctcgaccacggtgactctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacct
Ab13	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab14	cgattcaccatctccaaaagtctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab15	cgattcaccatctccagaacctcgtcgaccacggtgaatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab16	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab17	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab18	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctaaaagtgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab19	cgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggcca
Ab22	cgattcaccatctccagaacctcgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggcca
Ab23	cgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacct

【図３Ｆ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR4	
Ab1	tggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 12）
Ab1.H	tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 52）
Ab2	tggggccaagggaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 92）
Ab3	tggggccagggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 692）
Ab4	tggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 652）
Ab5	tggggccaagggaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 492）
Ab6	tggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 732）
Ab7	tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 532）
Ab8	tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 772）
Ab9	tggggccaagggaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 812）
Ab11	tggggccaaggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 572）
Ab12	tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 612）
Ab13	tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 132）
Ab14	tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 172）
Ab15	tggggccacggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 212）
Ab16	tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 252）
Ab17	tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 292）
Ab18	tggggccagggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 332）
Ab19	tggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc	（配列番号 372）
Ab22	tggggccagggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 892）
Ab23	tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc	（配列番号 932）

【図３Ｅ】

抗体可変重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR3	CDR3
Ab1	cctatttctgtgccaga	gggggaggggaatttttcatc
Ab1.H	ctgtgtattactgtgctaga	ggggggaggggaatttttcatc
Ab2	cctatttctgtgccaga	ggggggaggggaatttttcatc
Ab3	cctatttctgtgcgaga	catctttatggtagtattactttcgcctttggcttg
Ab4	cctatttctgtgccaga	atatccgatgcttatgttttttgattatgcgtactttacttttactttg
Ab5	acttctgtgccaga	gagcctggtagtactactcagaatgacttg
Ab6	ccatgtattactgtacgaaa	aattttgacttg
Ab7	atttctgtgccaga	gactattggttgagcttg
Ab8	ccatgtattactgtacgata	aattttgagttg
Ab9	ccatgtattactgtgcggga	aatctagagatc
Ab11	atttctgtgccaga	gactattggttgagcttg
Ab12	atttctgtgccaga	gactattggttgagcttg
Ab13	cctatttctgtgccaga	ggggggaggggaatttttcatc
Ab14	cctatttctgtgccagg	ggggggaggggaatttttcatc
Ab15	cctatttctgtgccaga	ggggggaggggaatttttcatc
Ab16	cctatttctgtgccaga	ggggggaggggagttttttcatc
Ab17	cctatttctgtgccaga	ggggggaggggaatttttcatc
Ab18	cctatttctgtgccaga	gggggggggggaatttttcatc
Ab19	cctatttctgtgccaga	gggggggggggaatttttcatc
Ab22	cctatttctgtgcgaga	gactttgacttg
Ab23	atttctgtactaga	gagatccgtgatgatggtgatagttctgataagttg

【図４Ｂ】

抗体可変軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	CDR1	FR2
Ab1	cagtccagtgagagtgtttatagtaactacttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaacttcc
Ab1.H	cagtccagtgagagtgtttatagtaactacttatcc	tggtatcagcagaaaccaggaaaagccgctaagttcc
Ab2	cagtccagtgagagtgtttataagaacaactacttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcc
Ab3	caggccagtcagagcattggtagcgacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab4	ctggccagtcagaacatttacaattctttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab5	caggccagtgagaacatttacaactctttactc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab6	cagtccagtccgagtgtttatagtaacaactacttatcc	tggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaaaggcc
Ab7	cagtccagtcagagtgtttatgataacaatgctttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab8	cagtccagtccgagtgtttatagtagctacttatcc	tggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcc
Ab9	cagtccagtccgagtatttatagtggcgccttttttatcc	tggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcc
Ab11	cagtccagtcagagtgtttatgataacaatgctttagcc	tggtatcagcagaaaccaggacagcctcccaagctcc
Ab12	cagtccagtcagagtgtttatgataacaatgctttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab13	cagtccagtcagagtgttcatgatggcagctacttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaacttcc
Ab14	cagtccagtcagagtgtttatagtaacaaccggttatcg	tactatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab15	cagtccagtcagagtgtttatagtaacaaccgcttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaatctcc
Ab16	cagtccagtcagagtgtttataataacaagtggttatcc	tggtatcagcagaaaccaggacagtctcccaagttcc
Ab17	cagtccagtcagagtgtttataagaataagtacttatcc	tggtatcagcagaaagtagggcagcctcccaagttcc
Ab18	cagtccagtaagagtgtttataacaacaattggttatcc	tggtatcaacagaaaccagggcagcctcccaagttcc
Ab19	cagtccagtgagagtgtttatactaacgaccgcttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab22	cagtccagtcagagtgtttatgataacgactggttagcc	tggttccagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab23	caggccagtgaggacatttacaccaatttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaacctcc

【図４Ａ】

抗体可変軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR1
Ab1	gaccctgtgatgacccagactccatcttccacgtctgcggctgtgggaggcacagtcaccatcagttgc
Ab1.H	gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab2	gcccaagtgctgacccagactccatccccagtgtctgcagctgtgggaggcaccgtcaccatcaattgc
Ab3	gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab4	gcccttgtgatgacccagactccatcctccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab5	gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab6	gcccaagtgctgacccagactccatcctccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab7	gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab8	gcccaagtgctgacccagactccatcctccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab9	gcccaagtgctgacccagactccatcctccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab11	gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab12	gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab13	gcgcaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab14	gcgcaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab15	gcgcaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab16	gaccctgtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab17	gcccaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab18	gcgcaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab19	gcgcaagtgctgacccagactccatcgtccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab22	gcagccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab23	gccatcaaaatgacccagactccatcctccgtgtctgcagctgtcggaggcacagtcaccatcaattgc

【図４Ｄ】

抗体可変軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR3	CDR3
Ab1	ctctcaccatcaccgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	ccaggcggttatagtgaaaacattg
Ab1.H	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgt	ccaggcggttatagtgaaaacattg
Ab2	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	ccaggcggttatagtacttatatgt
Ab3	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	caaggcacttattatagtagtggtt
Ab4	ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caacagggtgctggtgctgataata
Ab5	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaaactattataatatatggacta
Ab6	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccgcttactactgt	ctaggctattatgattgtggtagta
Ab7	ctctcaccatcaacggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggttatgatgatcctgctg
Ab8	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtagcgatgctgccacttactactgt	cttggcgcgtatgattgtggtcgta
Ab9	ctctcaccatcagcgacgtacagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcttttatgattgtagcagtg
Ab11	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggttatgatgatgctgctg
Ab12	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggttattatgatcctgctg
Ab13	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggcggttatagtactaatattt
Ab14	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggtgcctatagtaatagtattt
Ab15	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggcgcttatagtactgggattt
Ab16	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatggcgccacttattactgt	gcaggcggctaccgtgctaatgttt
Ab17	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggcggttatagtgctaatatgg
Ab18	ctctcaccatcagcgacctcgagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggcgttatagtgctaatattg
Ab19	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgccgccacttattactgt	gcaggcgcttatagtactagtatcc
Ab22	ctctcaccatcagtggtgtccagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggctatgatgaagatggtg
Ab23	ctctcaccatcagccgtgcagtgtgaagatgctgccacttactactgt	caaggtgttgcttggactagtaata

【図４Ｃ】

抗体可変軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR2	CDR2	FR3
Ab1	tgatctac	caggcatccaatttggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab1.H	tgatctat	caggcatccaatttggcatct	ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca
Ab2	tgatctac	caggcatccaatttggcagat	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab3	tgatctat	gatgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab4	tgatctac	agggcatccactctggcatct	ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab5	tgatctat	agggcatccactctggcatct	ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab6	tgatcgct	gatgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab7	tgatctat	gctgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab8	tgatctac	gaagcatccaaactggcatct	ggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab9	tgatctac	gaagcctccaaactggcatct	ggggtcccatcgcggttcagtggcagtggatctgggacacagttca
Ab11	tgatctat	gctgcatccaatctggcatct	ggggtcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab12	tgatctat	gctgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcagtggcagtggatctgggacagagttca
Ab13	tgatctac	caggcatccaatttggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtcgatctgggacacagttca
Ab14	tgatctac	gaagcatccagtctggcatat	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab15	tgatctac	gaagcatccagtctggcatct	ggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab16	tgatttac	caggcatccaatttggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab17	tgatctac	caggcatccaatttggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab18	tgatctac	caggcatccaatttggcatct	ggggtcccgtcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab19	tgatctac	gaagcatccaagctggcatct	ggggtcccaccgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab22	tgatctat	ctgacatccactctggcatct	ggagtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab23	tgatctat	gatgcatcccatctggcatct	ggggtcccgtcgcggttcagcggcagtggagatgggacacagttca

抗体重鎖タンパク質の特徴

【図５】

配列名	可変領域座標	配列番号	CDR1座標	配列番号	CDR2座標	配列番号	CDR3座標	配列番号
Ab1	1-113	2	30-34	4	49-64	6	96-102	8
Ab1.H	1-115	42	31-35	44	50-65	46	98-104	48
Ab2	1-113	82	30-34	84	49-64	86	96-102	88
Ab3	1-122	682	31-36	684	51-68	686	100-111	688
Ab4	1-121	642	30-34	644	49-64	646	96-110	648
Ab5	1-115	482	30-34	484	49-64	486	95-104	488
Ab6	1-117	722	34-39	724	54-70	726	103-106	728
Ab7	1-111	522	30-34	524	49-64	526	95-100	528
Ab8	1-117	762	34-39	764	54-70	766	103-106	768
Ab9	1-117	802	34-39	804	54-70	806	103-106	808
Ab11	1-111	562	30-34	564	49-64	566	95-100	568
Ab12	1-111	602	30-34	604	49-64	606	95-100	608
Ab13	1-113	122	30-34	124	49-64	126	96-102	128
Ab14	1-113	162	30-34	164	49-64	166	96-102	168
Ab15	1-113	202	30-34	204	49-64	206	96-102	208
Ab16	1-113	242	30-34	244	49-64	246	96-102	248
Ab17	1-113	282	30-34	284	49-64	286	96-102	288
Ab18	1-113	322	30-34	324	49-64	326	96-102	328
Ab19	1-113	362	30-34	364	49-64	366	96-102	368
Ab22	1-112	882	31-35	884	50-66	886	98-101	888
Ab23	1-117	922	30-34	924	49-64	926	95-106	928

【図４Ｅ】

抗体可変軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	CDR3	FR4	
Ab1	ttggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 32)
Ab1.H	ttggt	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt	(配列番号 72)
Ab2	ctggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 112)
Ab3	ggtacactgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 712)
Ab4	ttggtaatcct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 672)
Ab5	atggtgctgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 512)
Ab6	ctgattgtcatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 752)
Ab7	ataatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 552)
Ab8	ctgattgtcatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 792)
Ab9	ttgattgccatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 832)
Ab11	ataatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 592)
Ab12	ataatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 632)
Ab13	gtggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 152)
Ab14	atagt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 192)
Ab15	atggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 232)
Ab16	gtggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 272)
Ab17	ttgat	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 312)
Ab18	ttggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 352)
Ab19	atggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 392)
Ab22	atacgcatgtt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 912)
Ab23	ctggttatggttccgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt	(配列番号 952)

【図７】

抗体軽鎖タンパク質の特徴

配列名	可変領域座標	配列番号	CDR1 座標	配列番号	CDR2 座標	配列番号	CDR3 座標	配列番号
Ab1	1-110	22	24-35	24	51-57	26	90-99	28
Ab1.H	1-110	62	24-35	64	51-57	66	90-99	68
Ab2	1-111	102	24-36	104	52-58	106	91-100	108
Ab3	1-111	702	24-34	704	50-56	706	89-100	708
Ab4	1-111	662	24-34	664	50-56	666	89-100	668
Ab5	1-111	502	24-34	504	50-56	506	89-100	508
Ab6	1-114	742	24-36	744	52-58	746	91-103	748
Ab7	1-112	542	24-36	544	52-58	546	91-101	548
Ab8	1-113	782	24-35	784	51-57	786	90-102	788
Ab9	1-114	822	24-36	824	52-58	826	91-103	828
Ab11	1-112	582	24-36	584	52-58	586	91-101	588
Ab12	1-112	622	24-36	624	52-58	626	91-101	628
Ab13	1-111	142	24-36	144	52-58	146	91-100	148
Ab14	1-111	182	24-36	184	52-58	186	91-100	188
Ab15	1-111	222	24-36	224	52-58	226	91-100	228
Ab16	1-111	262	24-36	264	52-58	266	91-100	268
Ab17	1-111	302	24-36	304	52-58	306	91-100	308
Ab18	1-111	342	24-36	344	52-58	346	91-100	348
Ab19	1-111	382	24-36	384	52-58	386	91-100	388
Ab22	1-113	902	24-36	904	52-58	906	91-102	908
Ab23	1-113	942	24-34	944	50-56	946	89-102	948

【図９】

抗体重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	可変領域座標	配列番号	CDR1 座標	配列番号	CDR2 座標	配列番号	CDR3 座標	配列番号
Ab1	1-339	12	88-102	14	145-192	16	286-306	18
Ab1.H	1-345	52	91-105	54	148-195	56	292-312	58
Ab2	1-339	92	88-102	94	145-192	96	286-306	98
Ab3	1-366	692	91-108	694	151-204	696	298-333	698
Ab4	1-363	652	88-102	654	145-192	656	286-330	658
Ab5	1-345	492	88-102	494	145-192	496	283-312	498
Ab6	1-351	732	100-117	734	160-210	736	307-318	738
Ab7	1-333	532	88-102	534	145-192	536	283-300	538
Ab8	1-351	772	100-117	774	160-210	776	307-318	778
Ab9	1-351	812	100-117	814	160-210	816	307-318	818
Ab11	1-333	572	88-102	574	145-192	576	283-300	578
Ab12	1-333	612	88-102	614	145-192	616	283-300	618
Ab13	1-339	132	88-102	134	145-192	136	286-306	138
Ab14	1-339	172	88-102	174	145-192	176	286-306	178
Ab15	1-339	212	88-102	214	145-192	216	286-306	218
Ab16	1-339	252	88-102	254	145-192	256	286-306	258
Ab17	1-339	292	88-102	294	145-192	296	286-306	298
Ab18	1-339	332	88-102	334	145-192	336	286-306	338
Ab19	1-339	372	88-102	374	145-192	376	286-306	378
Ab22	1-336	892	91-105	894	148-198	896	292-303	898
Ab23	1-351	932	88-102	934	145-192	936	283-318	938

【図６】

抗体重鎖タンパク質の特徴

配列名	FR1 座標	配列番号	FR2 座標	配列番号	FR3 座標	配列番号	FR4 座標	配列番号	定常領域座標	配列番号
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	103-113	9	114-443	10
Ab1.H	1-30	43	36-49	45	66-97	47	105-115	49	116-445	50
Ab2	1-29	83	35-48	85	65-95	87	103-113	89	114-443	90
Ab3	1-30	683	37-50	685	69-99	687	112-122	689	123-452	690
Ab4	1-29	643	35-48	645	65-95	647	111-121	649	122-451	650
Ab5	1-29	483	35-48	485	65-94	487	105-115	489	116-445	490
Ab6	1-33	723	40-53	725	71-102	727	107-117	729	118-447	730
Ab7	1-29	523	35-48	525	65-94	527	101-111	529	112-441	530
Ab8	1-33	763	40-53	765	71-102	767	107-117	769	118-447	770
Ab9	1-33	803	40-53	805	71-102	807	107-117	809	118-447	810
Ab11	1-29	563	35-48	565	65-94	567	101-111	569	112-441	570
Ab12	1-29	603	35-48	605	65-94	607	101-111	609	112-441	610
Ab13	1-29	123	35-48	125	65-95	127	103-113	129	114-443	130
Ab14	1-29	163	35-48	165	65-95	167	103-113	169	114-443	170
Ab15	1-29	203	35-48	205	65-95	207	103-113	209	114-443	210
Ab16	1-29	243	35-48	245	65-95	247	103-113	249	114-443	250
Ab17	1-29	283	35-48	285	65-95	287	103-113	289	114-443	290
Ab18	1-29	323	35-48	325	65-95	327	103-113	329	114-443	330
Ab19	1-29	363	35-48	365	65-95	367	103-113	369	114-443	370
Ab22	1-30	883	36-49	885	67-97	887	102-112	889	113-442	890
Ab23	1-29	923	35-48	925	65-94	927	107-117	929	118-447	930

【図８】

抗体軽鎖タンパク質の特徴

配列名	FR1 座標	配列番号	FR2 座標	配列番号	FR3 座標	配列番号	FR4 座標	配列番号	定常領域座標	配列番号
Ab1	1-23	23	36-50	25	58-89	27	100-110	29	111-216	30
Ab1.H	1-23	63	36-50	65	58-89	67	100-110	69	111-216	70
Ab2	1-23	103	37-51	105	59-90	107	101-111	109	112-217	110
Ab3	1-23	703	35-49	705	57-88	707	101-111	709	112-217	710
Ab4	1-23	663	35-49	665	57-88	667	101-111	669	112-217	670
Ab5	1-23	503	35-49	505	57-88	507	101-111	509	112-217	510
Ab6	1-23	743	37-51	745	59-90	747	104-114	749	115-220	750
Ab7	1-23	543	37-51	545	59-90	547	102-112	549	113-218	550
Ab8	1-23	783	36-50	785	58-89	787	103-113	789	114-219	790
Ab9	1-23	823	37-51	825	59-90	827	104-114	829	115-220	830
Ab11	1-23	583	37-51	585	59-90	587	102-112	589	113-218	590
Ab12	1-23	623	37-51	625	59-90	627	102-112	629	113-218	630
Ab13	1-23	143	37-51	145	59-90	147	101-111	149	112-217	150
Ab14	1-23	183	37-51	185	59-90	187	101-111	189	112-217	190
Ab15	1-23	223	37-51	225	59-90	227	101-111	229	112-217	230
Ab16	1-23	263	37-51	265	59-90	267	101-111	269	112-217	270
Ab17	1-23	303	37-51	305	59-90	307	101-111	309	112-217	310
Ab18	1-23	343	37-51	345	59-90	347	101-111	349	112-217	350
Ab19	1-23	383	37-51	385	59-90	387	101-111	389	112-217	390
Ab22	1-23	903	37-51	905	59-90	907	103-113	909	114-219	910
Ab23	1-23	943	35-49	945	57-88	947	103-113	949	114-219	950

【図１０】

抗体重鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR1 座標	配列番号	FR2 座標	配列番号	FR3 座標	配列番号	FR4 座標	配列番号	定常領域座標	配列番号
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	307-339	19	340-1329	20
Ab1.H	1-90	53	106-147	55	196-291	57	313-345	59	346-1335	60
Ab2	1-87	93	103-144	95	193-285	97	307-339	99	340-1329	100
Ab3	1-90	693	109-150	695	205-297	697	334-366	699	367-1356	700
Ab4	1-87	653	103-144	655	193-285	657	331-363	659	364-1353	660
Ab5	1-87	493	103-144	495	193-282	497	313-345	499	346-1335	500
Ab6	1-99	733	118-159	735	211-306	737	319-351	739	352-1341	740
Ab7	1-87	533	103-144	535	193-282	537	301-333	539	334-1323	540
Ab8	1-99	773	118-159	775	211-306	777	319-351	779	352-1341	780
Ab9	1-99	813	118-159	815	211-306	817	319-351	819	352-1341	820
Ab11	1-87	573	103-144	575	193-282	577	301-333	579	334-1323	580
Ab12	1-87	613	103-144	615	193-282	617	301-333	619	334-1323	620
Ab13	1-87	133	103-144	135	193-285	137	307-339	139	340-1329	140
Ab14	1-87	173	103-144	175	193-285	177	307-339	179	340-1329	180
Ab15	1-87	213	103-144	215	193-285	217	307-339	219	340-1329	220
Ab16	1-87	253	103-144	255	193-285	257	307-339	259	340-1329	260
Ab17	1-87	293	103-144	295	193-285	297	307-339	299	340-1329	300
Ab18	1-87	333	103-144	335	193-285	337	307-339	339	340-1329	340
Ab19	1-87	373	103-144	375	193-285	377	307-339	379	340-1329	380
Ab22	1-90	893	106-147	895	199-291	897	304-336	899	337-1326	900
Ab23	1-87	933	103-144	935	193-282	937	319-351	939	352-1341	940

【図１１】

抗体重鎖ＤＮＡの特徴

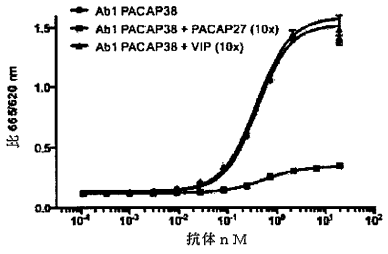
配列名	可変領域座標	配列番号	CDR1 座標	配列番号	CDR2 座標	配列番号	CDR3 座標	配列番号
Ab1	1-330	32	70-105	34	151-171	36	268-297	38
Ab1.H	1-330	72	70-105	74	151-171	76	268-297	78
Ab2	1-333	112	70-108	114	154-174	116	271-300	118
Ab3	1-333	712	70-102	714	148-168	716	265-300	718
Ab4	1-333	672	70-102	674	148-168	676	265-300	678
Ab5	1-333	512	70-102	514	148-168	516	265-300	518
Ab6	1-342	752	70-108	754	154-174	756	271-309	758
Ab7	1-336	552	70-108	554	154-174	556	271-303	558
Ab8	1-339	792	70-105	794	151-171	796	268-306	798
Ab9	1-342	832	70-108	834	154-174	836	271-309	838
Ab11	1-336	592	70-108	594	154-174	596	271-303	598
Ab12	1-336	632	70-108	634	154-174	636	271-303	638
Ab13	1-333	152	70-108	154	154-174	156	271-300	158
Ab14	1-333	192	70-108	194	154-174	196	271-300	198
Ab15	1-333	232	70-108	234	154-174	236	271-300	238
Ab16	1-333	272	70-108	274	154-174	276	271-300	278
Ab17	1-333	312	70-108	314	154-174	316	271-300	318
Ab18	1-333	352	70-108	354	154-174	356	271-300	358
Ab19	1-333	392	70-108	394	154-174	396	271-300	398
Ab22	1-339	912	70-108	914	154-174	916	271-306	918
Ab23	1-339	952	70-102	954	148-168	956	265-306	958

【図１２】

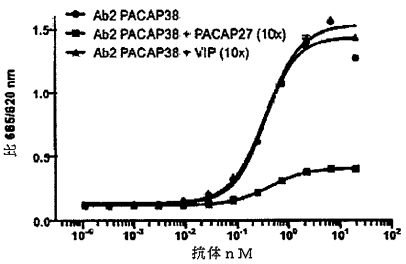
抗体軽鎖ＤＮＡの特徴

配列名	FR1 座標	配列番号	FR2 座標	配列番号	FR3 座標	配列番号	FR4 座標	配列番号	定常領域座標	配列番号
Ab1	1-69	33	106-150	35	172-267	37	298-330	39	331-648	40
Ab1.H	1-69	73	106-150	75	172-267	77	298-330	79	331-648	80
Ab2	1-69	113	109-153	115	175-270	117	301-333	119	334-651	120
Ab3	1-69	673	103-147	675	169-264	677	301-333	679	334-651	680
Ab4	1-69	513	103-147	515	169-264	517	301-333	519	334-651	520
Ab5	1-69	753	109-153	755	175-270	757	310-342	759	343-660	760
Ab6	1-69	553	109-153	555	175-270	557	304-336	559	337-654	560
Ab7	1-69	793	106-150	795	172-267	797	307-339	799	340-657	800
Ab8	1-69	833	109-153	835	175-270	837	310-342	839	343-660	840
Ab9	1-69	593	109-153	595	175-270	597	304-336	599	337-654	600
Ab11	1-69	633	109-153	635	175-270	637	304-336	639	337-654	640
Ab12	1-69	153	109-153	155	175-270	157	301-333	159	334-651	160
Ab13	1-69	193	109-153	195	175-270	197	301-333	199	334-651	200
Ab14	1-69	233	109-153	235	175-270	237	301-333	239	334-651	240
Ab15	1-69	273	109-153	275	175-270	277	301-333	279	334-651	280
Ab16	1-69	313	109-153	315	175-270	317	301-333	319	334-651	320
Ab17	1-69	353	109-153	355	175-270	357	301-333	359	334-651	360
Ab18	1-69	393	109-153	395	175-270	397	301-333	399	334-651	400
Ab19	1-69	913	109-153	915	175-270	917	307-339	919	340-657	920
Ab22	1-69	953	103-147	955	169-264	957	307-339	959	340-657	960
Ab23	1-69									

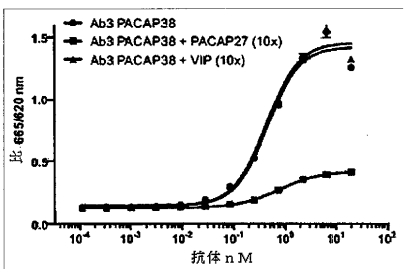
【図１３Ａ】



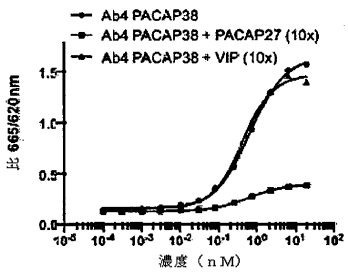
【図１３Ｂ】



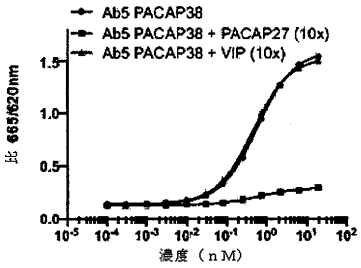
【図１３Ｃ】



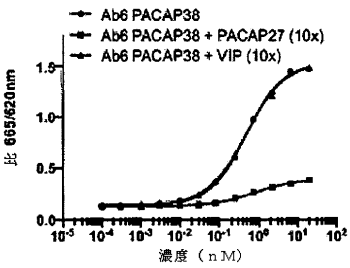
【図１３Ｄ】



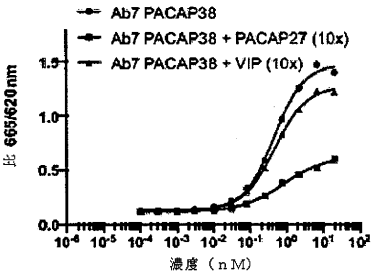
【図１３Ｅ】



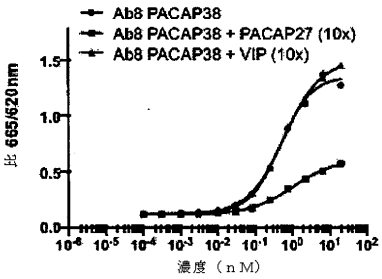
【図１３Ｆ】



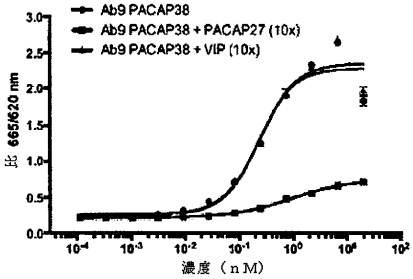
【図１３Ｇ】



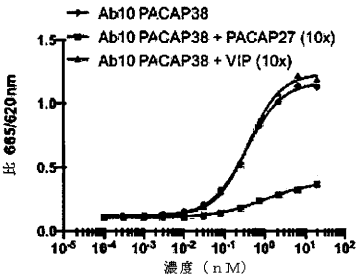
【図１３Ｈ】



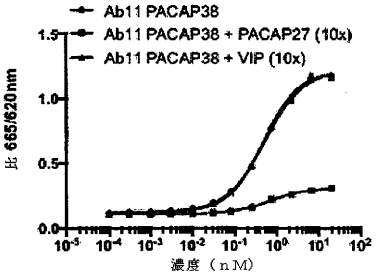
【図１３Ｉ】



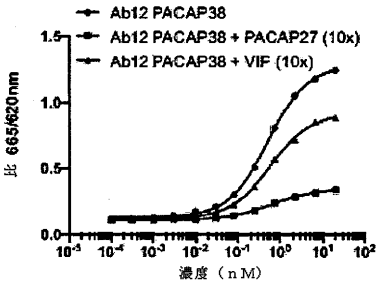
【図１３Ｊ】



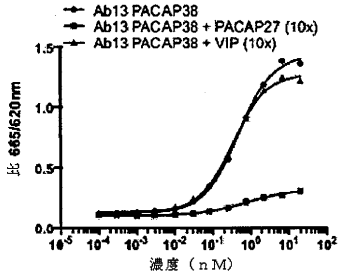
【図１３Ｋ】



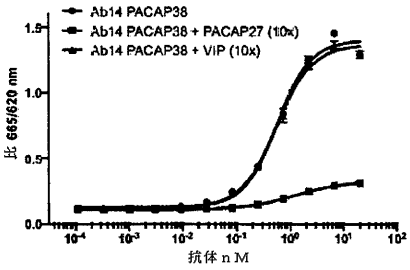
【図１３Ｌ】



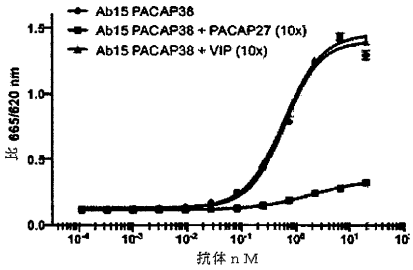
【図１３Ｍ】



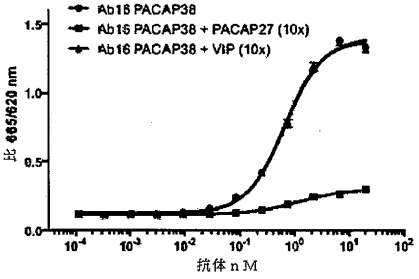
【図１３Ｎ】



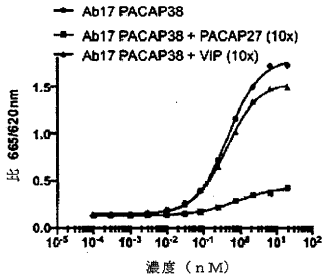
【図１３Ｏ】



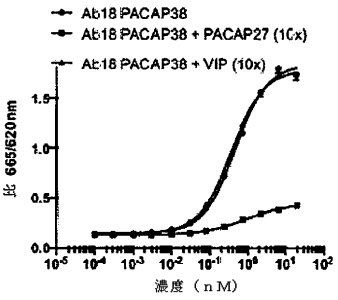
【図１３Ｐ】



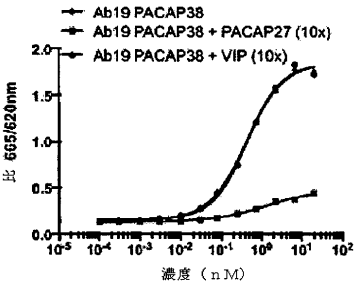
【図１３Ｑ】



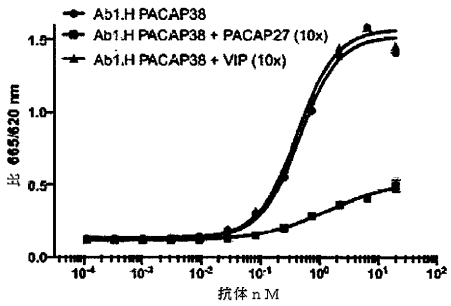
【図１３Ｒ】



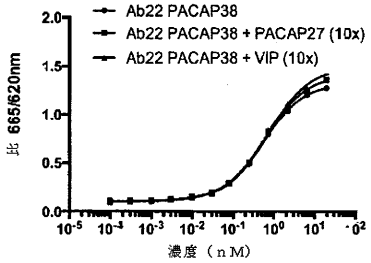
【図１３Ｓ】



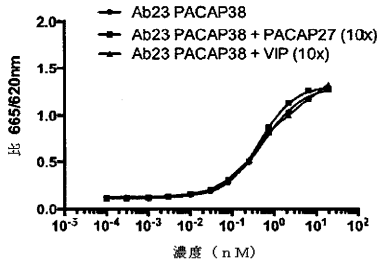
【図１３Ｔ】



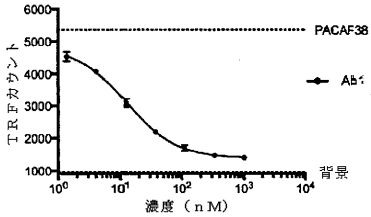
【図１３Ｕ】



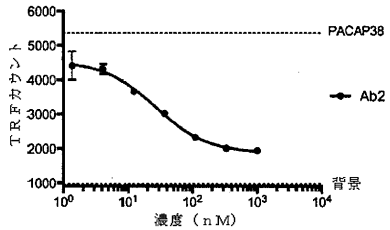
【図１３Ｖ】



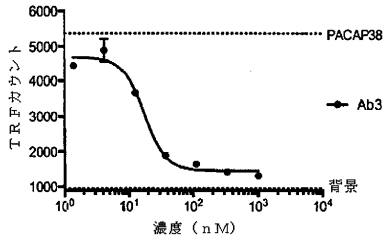
【図１４Ａ】



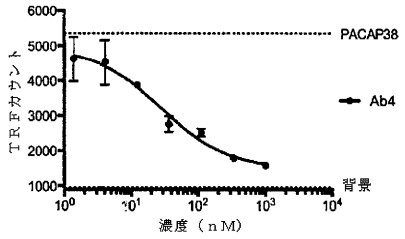
【図１４Ｂ】



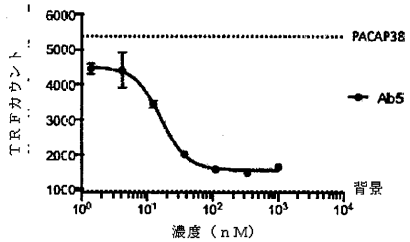
【図１４Ｃ】



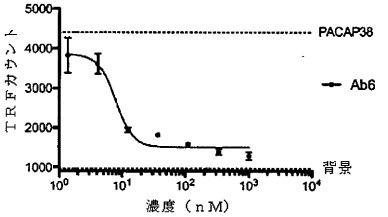
【図１４Ｄ】



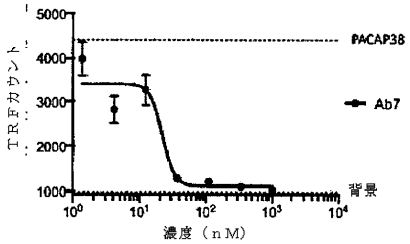
【図１４Ｅ】



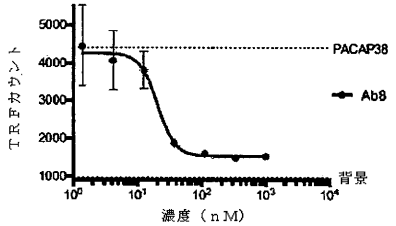
【図１４Ｆ】



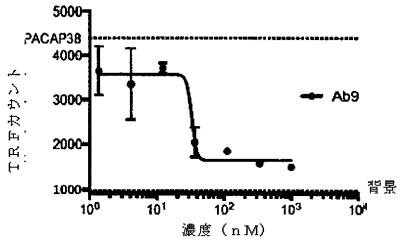
【図１４Ｇ】



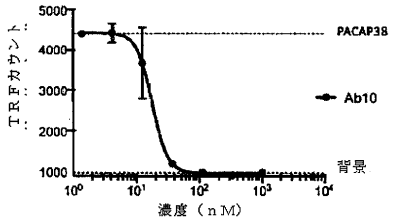
【図１４Ｈ】



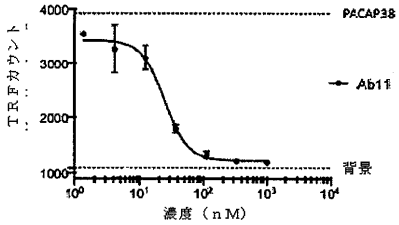
【図１４Ｉ】



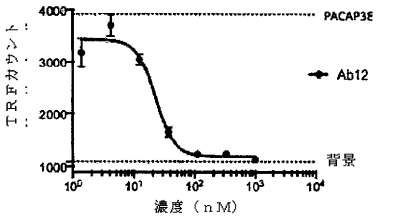
【図１４Ｊ】



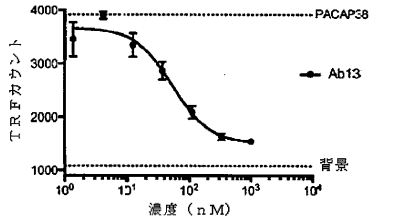
【図１４Ｋ】



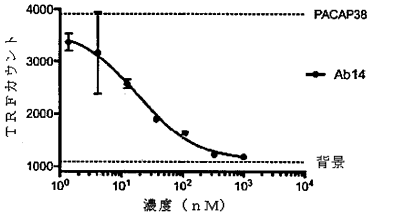
【図１４Ｌ】



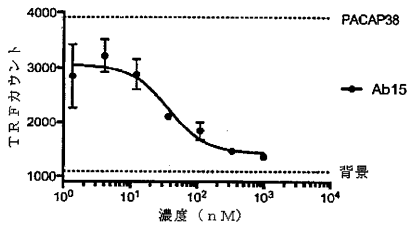
【図１４Ｍ】



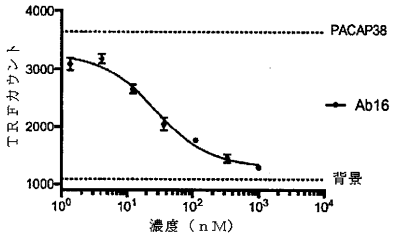
【図１４Ｎ】



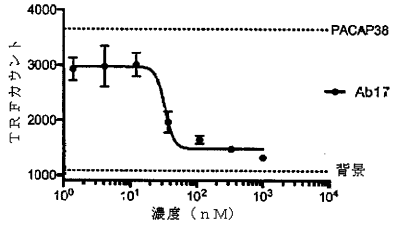
【図１４Ｏ】



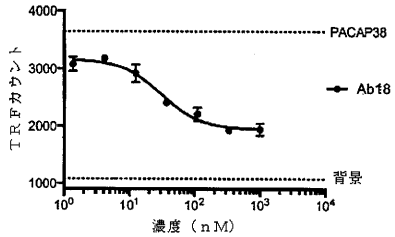
【図１４Ｐ】



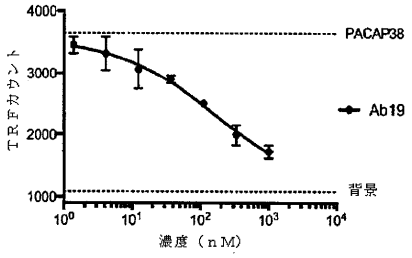
【図１４Ｑ】



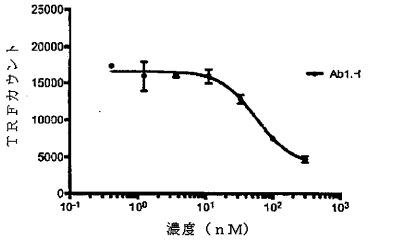
【図１４Ｒ】



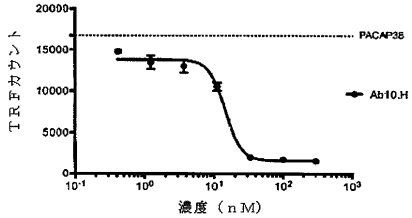
【図１４Ｓ】



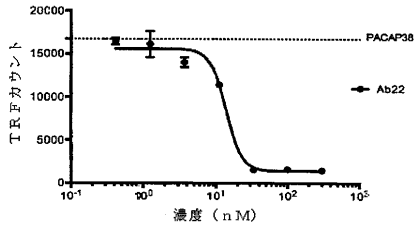
【図１４Ｔ】



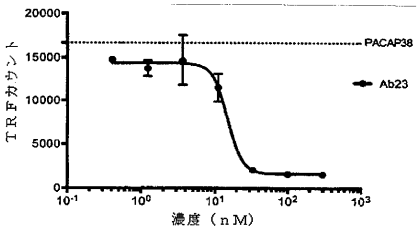
【図１４Ｕ】



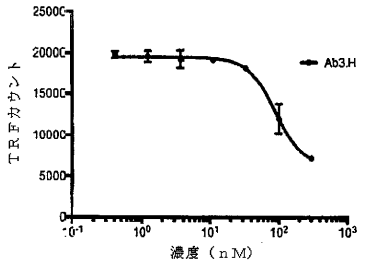
【図１４Ｖ】



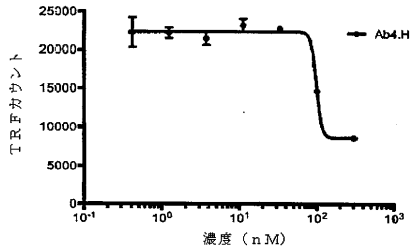
【図１４Ｗ】



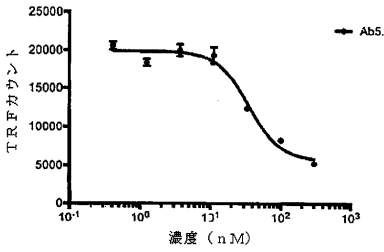
【図１４Ｘ】



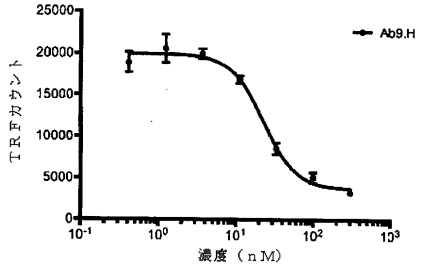
【図１４Ｙ】



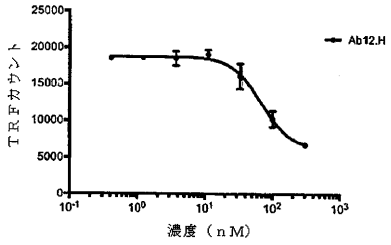
【図１４Ｚ】



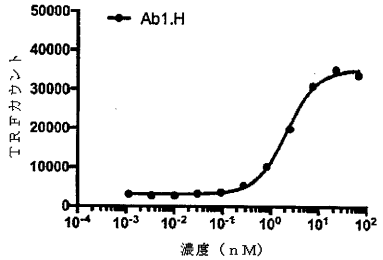
【図１４ＡＡ】



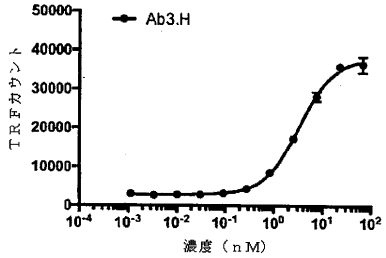
【図１４ＢＢ】



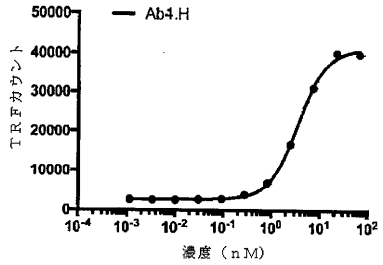
【図１５Ａ】



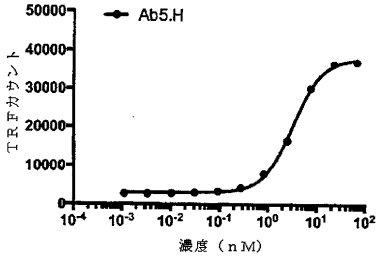
【図１５Ｂ】



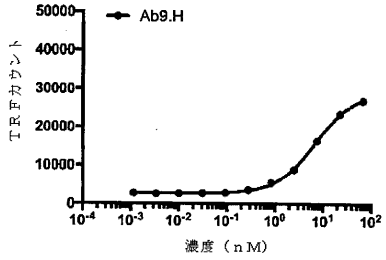
【図１５Ｃ】



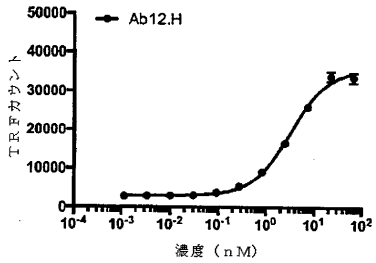
【図１５Ｄ】



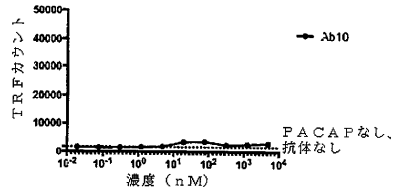
【図１５Ｅ】



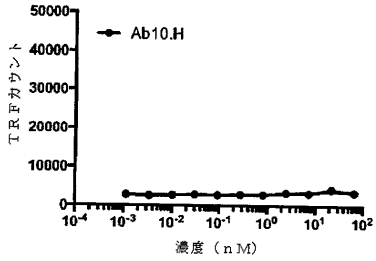
【図１５Ｆ】



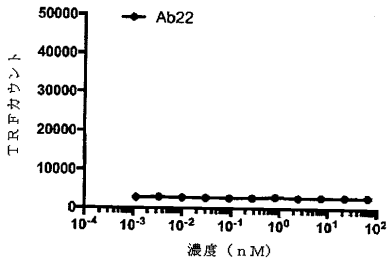
【図１５Ｇ】



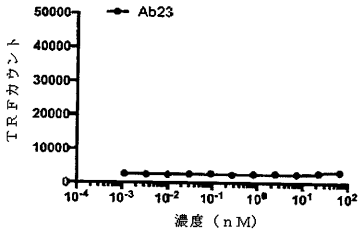
【図１５Ｈ】



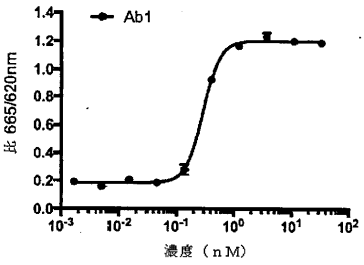
【図１５Ｉ】



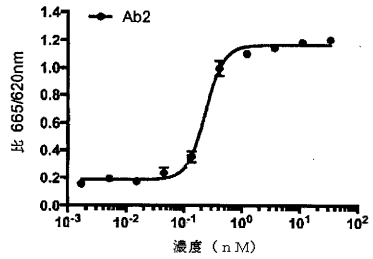
【図１５Ｊ】



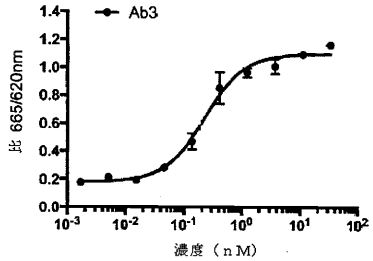
【図１６Ａ】



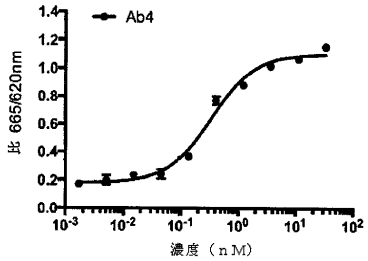
【図１６Ｂ】



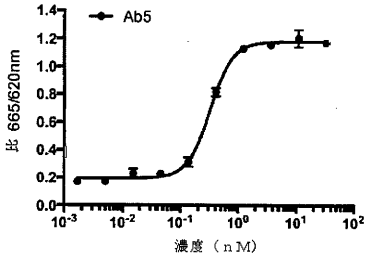
【図１６Ｃ】



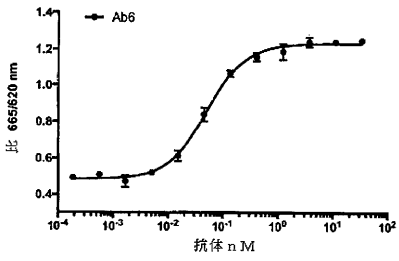
【図１６Ｄ】



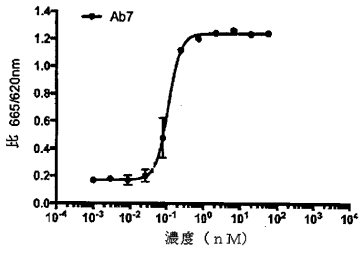
【図１６Ｅ】



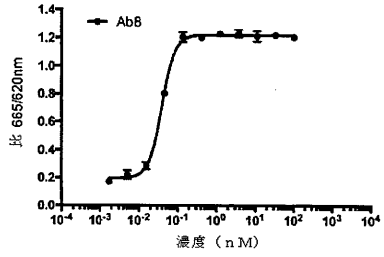
【図１６Ｆ】



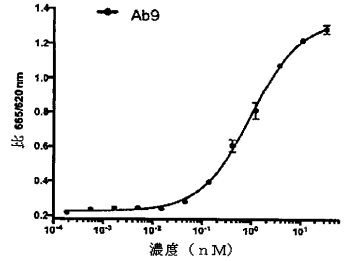
【図１６Ｇ】



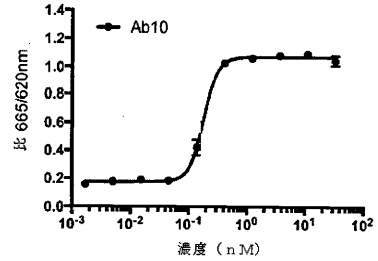
【図１６Ｈ】



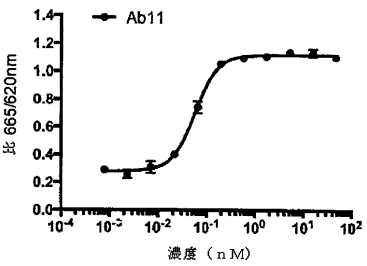
【図１６Ｉ】



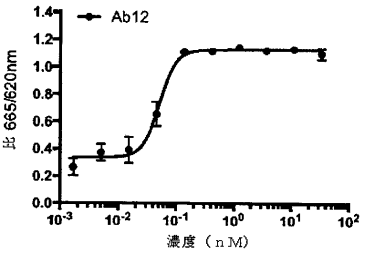
【図１６Ｊ】



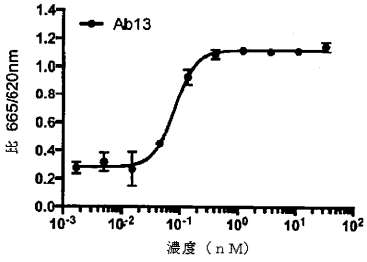
【図１６Ｋ】



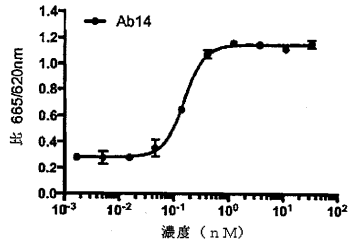
【図１６Ｌ】



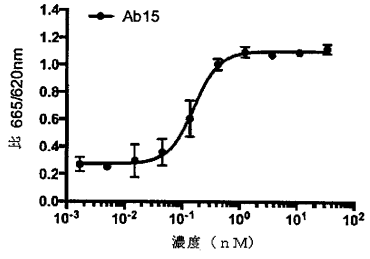
【図１６Ｍ】



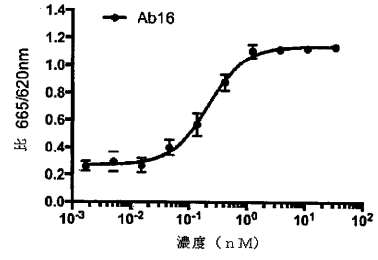
【図１６Ｎ】



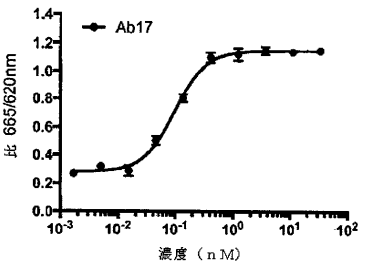
【図１６Ｏ】



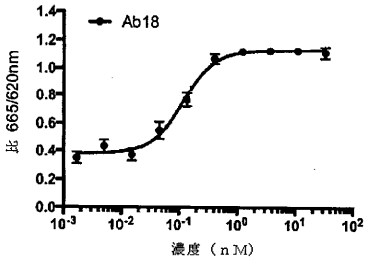
【図１６Ｐ】



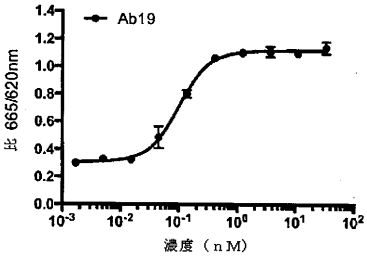
【図１６Ｑ】



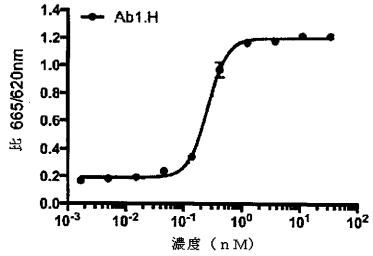
【図１６Ｒ】



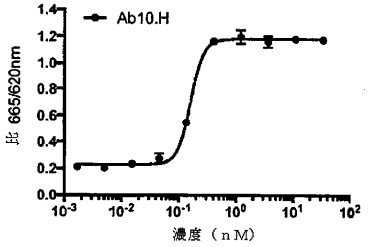
【図１６Ｓ】



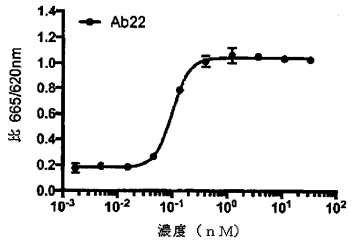
【図１６Ｔ】



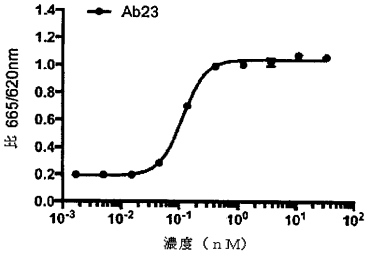
【図１６Ｕ】



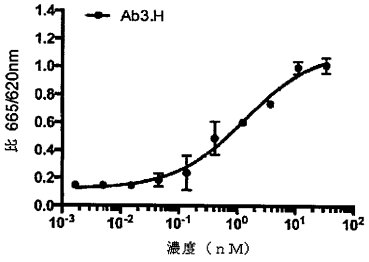
【図１６Ｖ】



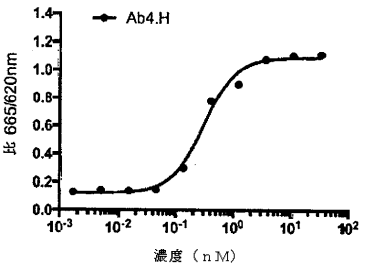
【図１６Ｗ】



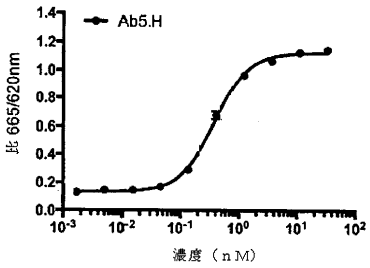
【図１６Ｘ】



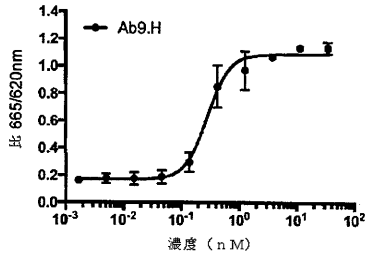
【図１６Ｙ】



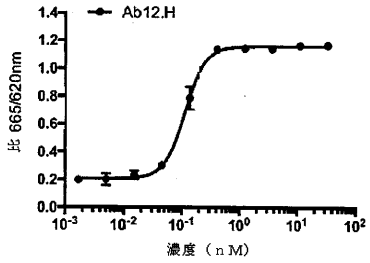
【図１６Ｚ】



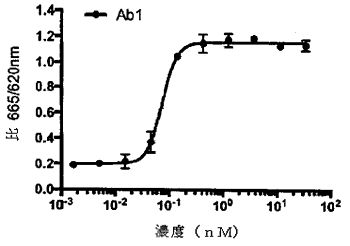
【図１６ＡＡ】



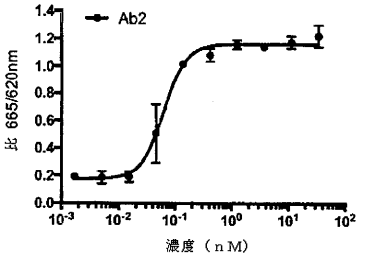
【図１６ＢＢ】



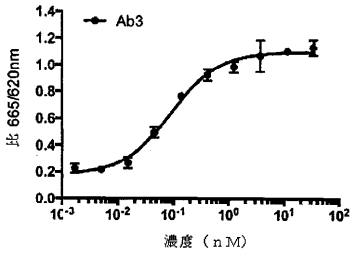
【図１７Ａ】



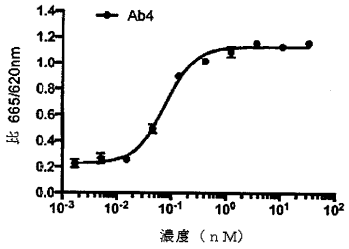
【図１７Ｂ】



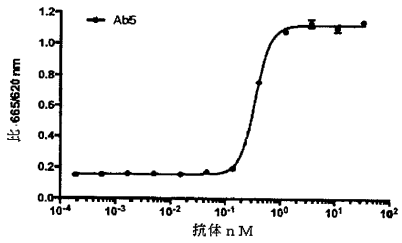
【図１７Ｃ】



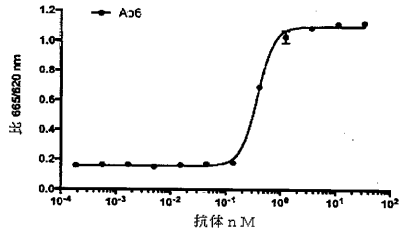
【図１７Ｄ】



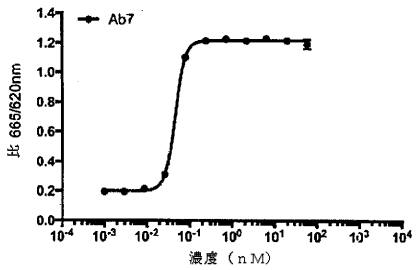
【図１７Ｅ】



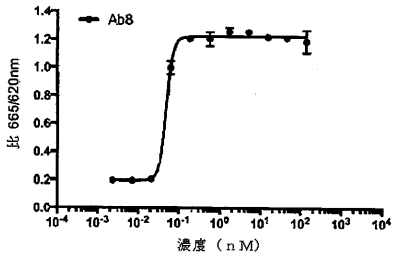
【図１７Ｆ】



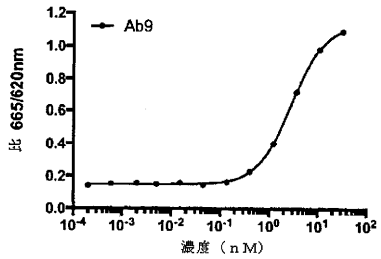
【図１７Ｇ】



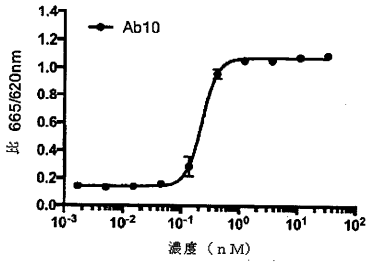
【図１７Ｈ】



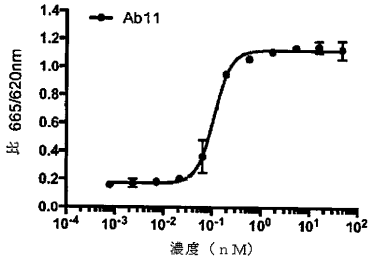
【図１７Ｉ】



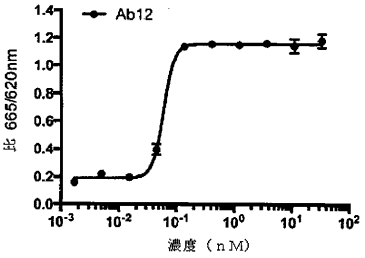
【図１７Ｊ】



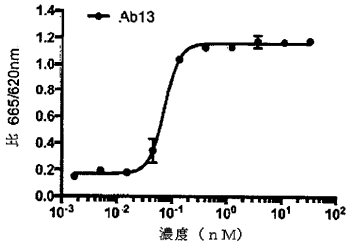
【図１７Ｋ】



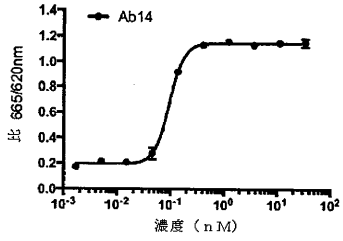
【図１７Ｌ】



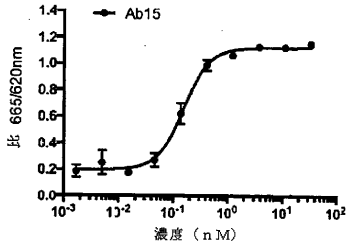
【図１７Ｍ】



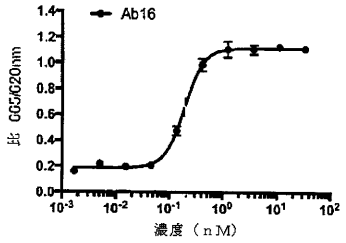
【図１７Ｎ】



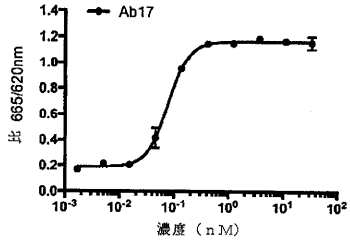
【図１７Ｏ】



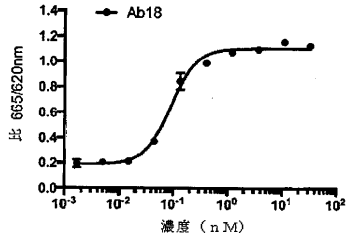
【図１７Ｐ】



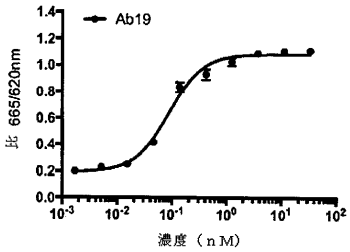
【図１７Ｑ】



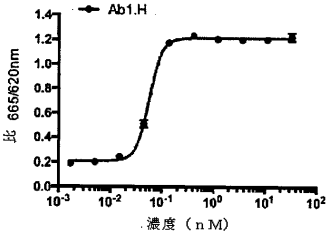
【図１７Ｒ】



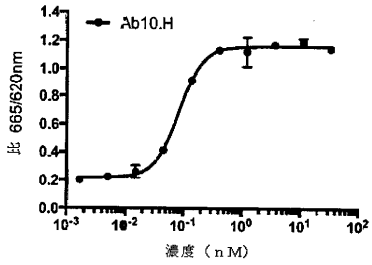
【図１７Ｓ】



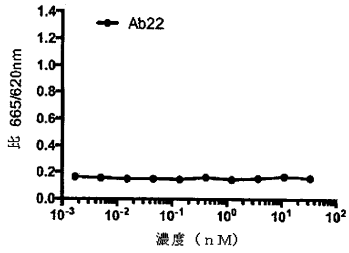
【図１７Ｔ】



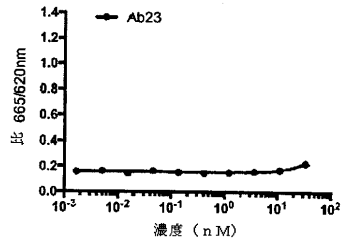
【図１７Ｕ】



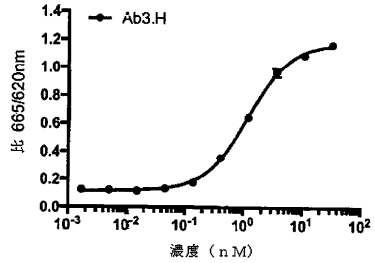
【図１７Ｖ】



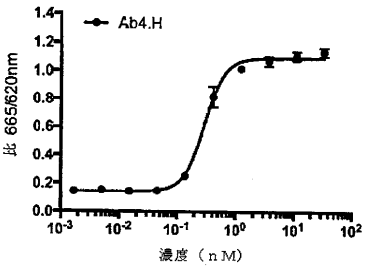
【図１７Ｗ】



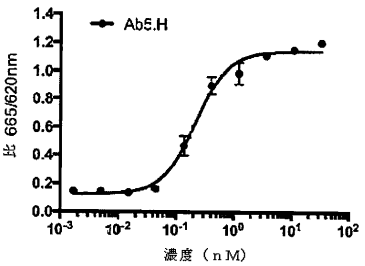
【図１７Ｘ】



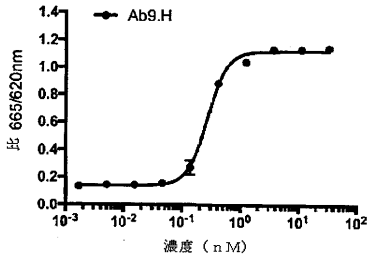
【図１７Ｙ】



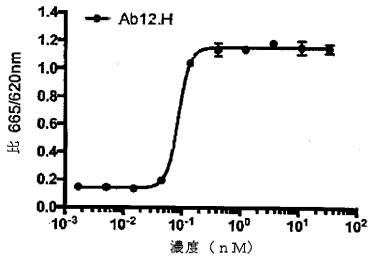
【図１７Ｚ】



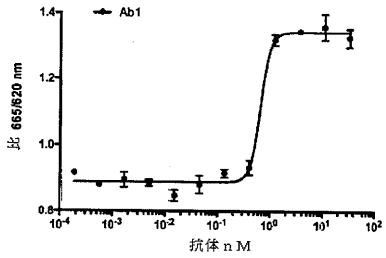
【図１７ＡＡ】



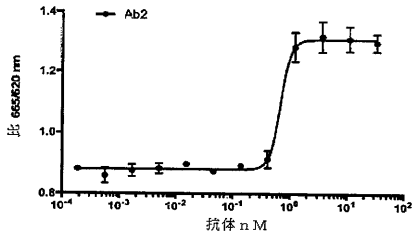
【図１７ＢＢ】



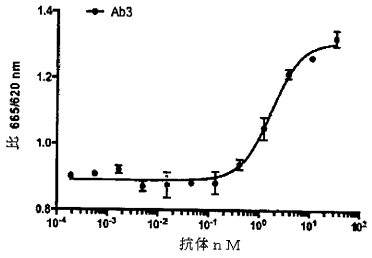
【図１８Ａ】



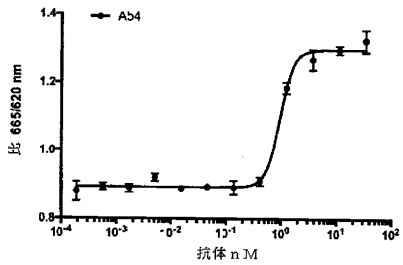
【図１８Ｂ】



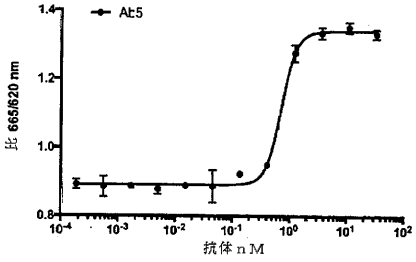
【図１８Ｃ】



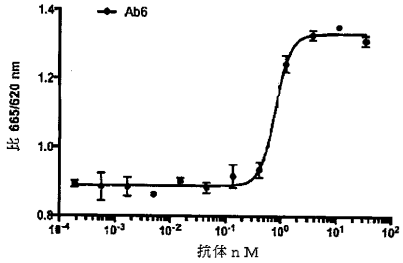
【図１８Ｄ】



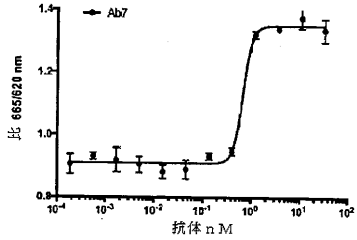
【図１８Ｅ】



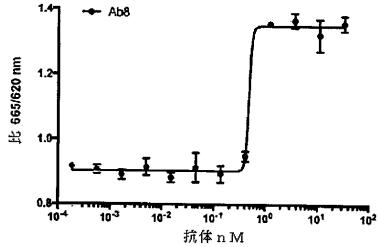
【図１８Ｆ】



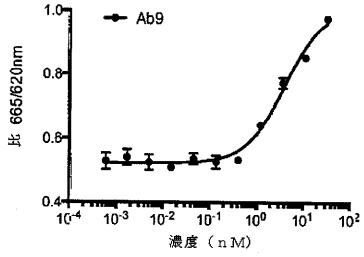
【図１８Ｇ】



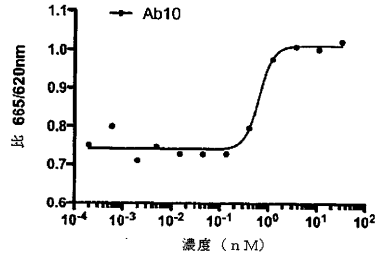
【図１８Ｈ】



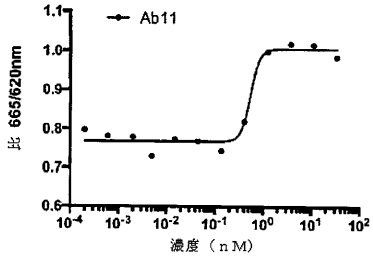
【図１８Ｉ】



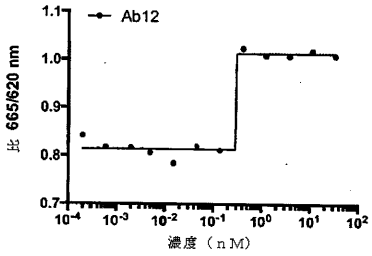
【図１８Ｊ】



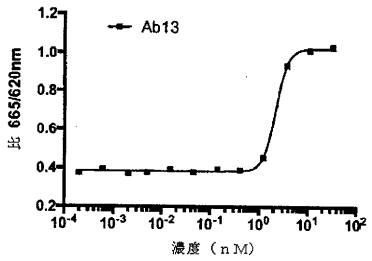
【図１８Ｋ】



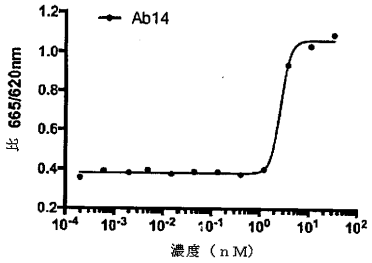
【図１８Ｌ】



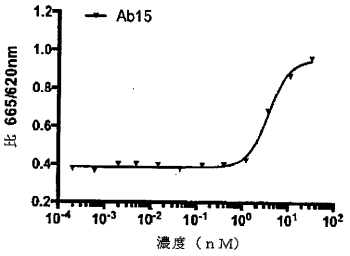
【図１８Ｍ】



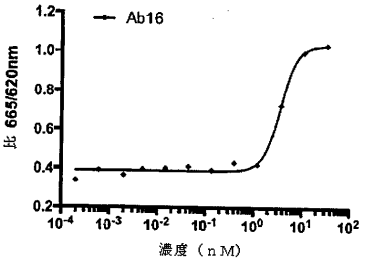
【図１８Ｎ】



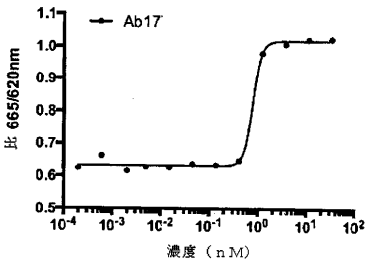
【図１８Ｏ】



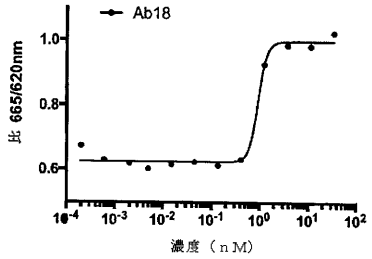
【図１８Ｐ】



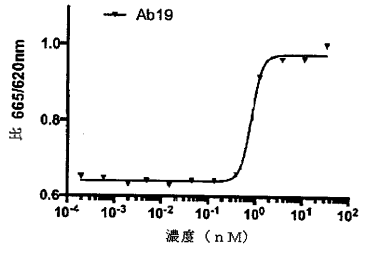
【図１８Ｑ】



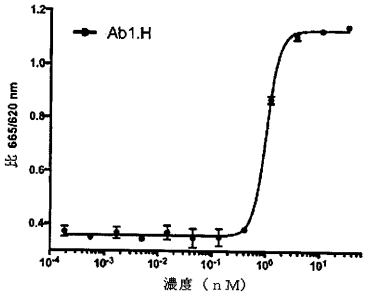
【図１８Ｒ】



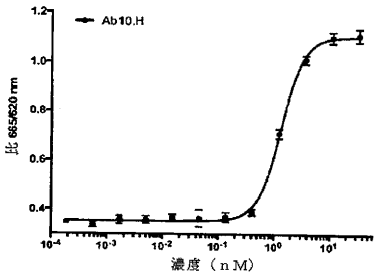
【図１８Ｓ】



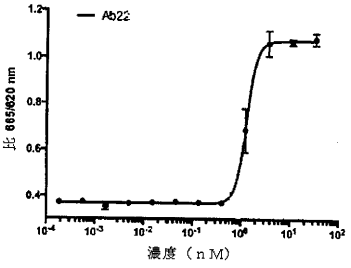
【図１８Ｔ】



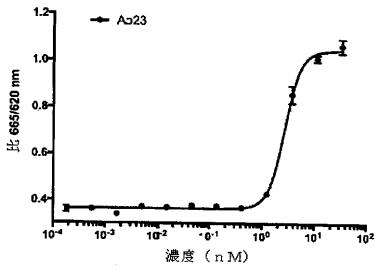
【図１８Ｕ】



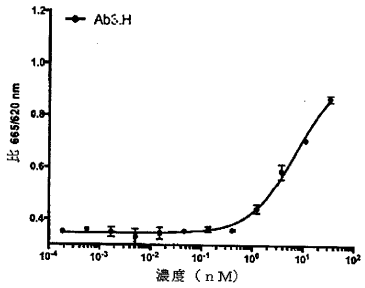
【図１８Ｖ】



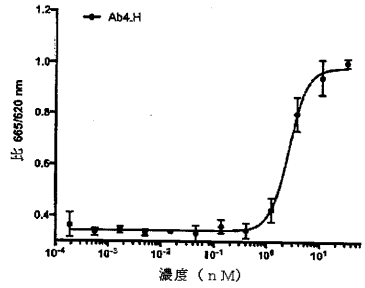
【図１８Ｗ】



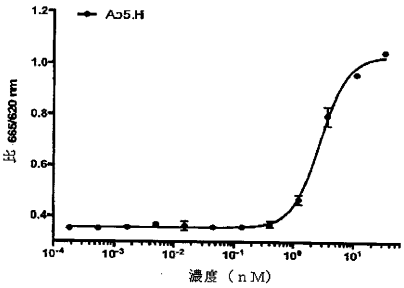
【図１８Ｘ】



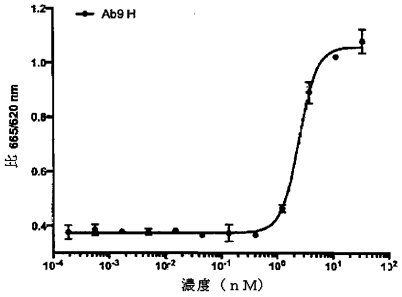
【図１８Ｙ】



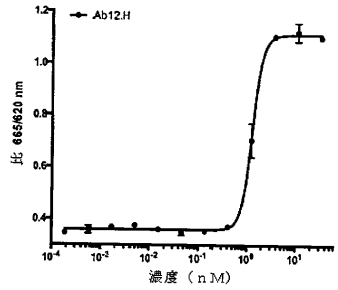
【図１８Ｚ】



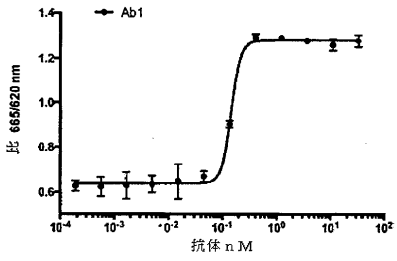
【図１８ＡＡ】



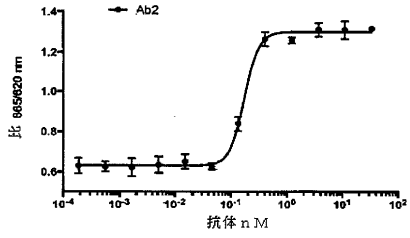
【図１８ＢＢ】



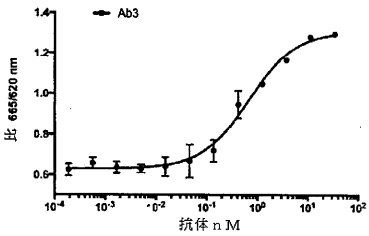
【図１９Ａ】



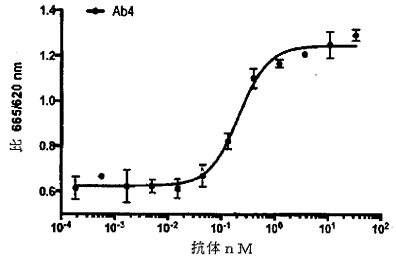
【図１９Ｂ】



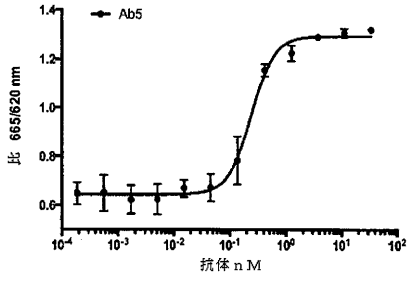
【図１９Ｃ】



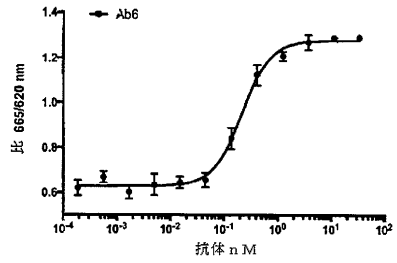
【図１９Ｄ】



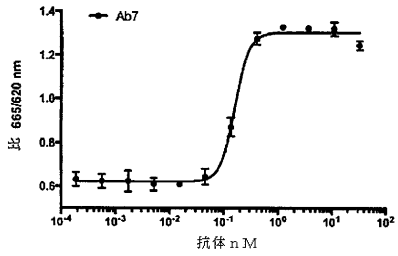
【図１９Ｅ】



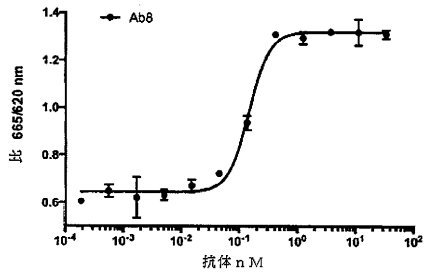
【図１９Ｆ】



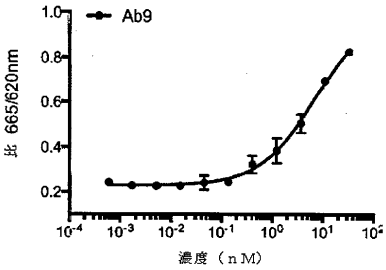
【図１９Ｇ】



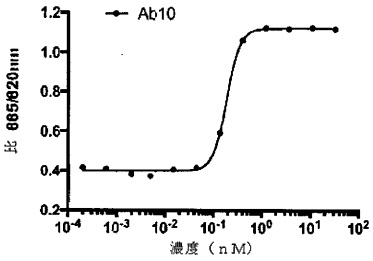
【図１９Ｈ】



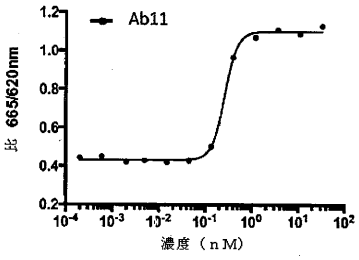
【図１９Ｉ】



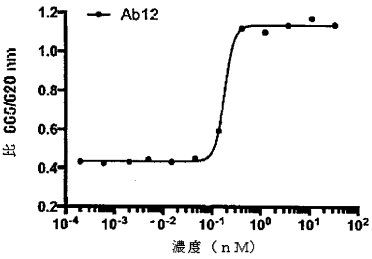
【図１９Ｊ】



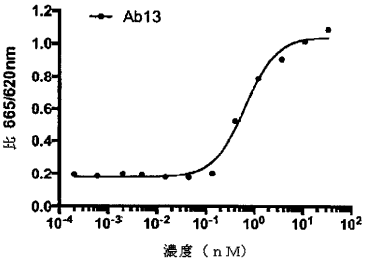
【図１９Ｋ】



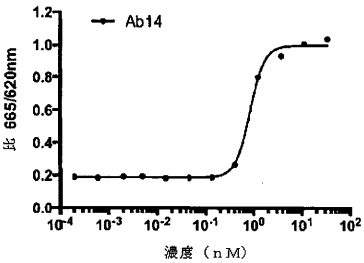
【図１９Ｌ】



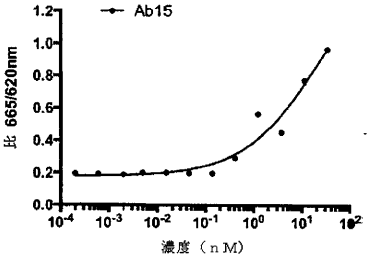
【図１９Ｍ】



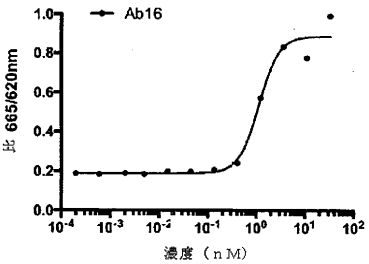
【図１９Ｎ】



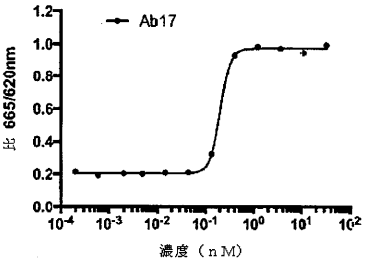
【図１９Ｏ】



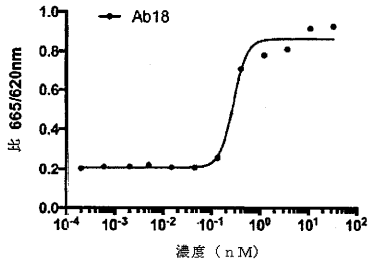
【図１９Ｐ】



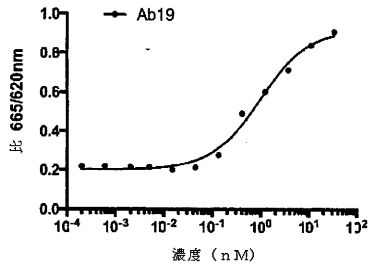
【図１９Ｑ】



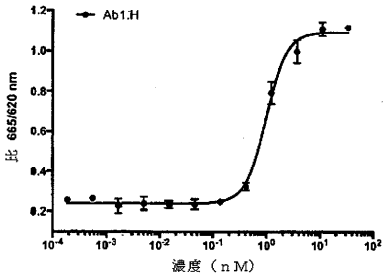
【図１９Ｒ】



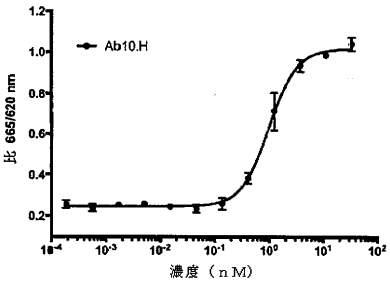
【図１９Ｓ】



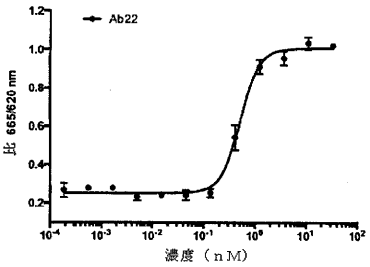
【図１９Ｔ】



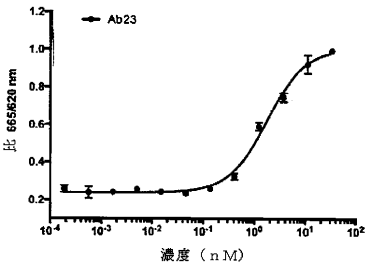
【図１９Ｕ】



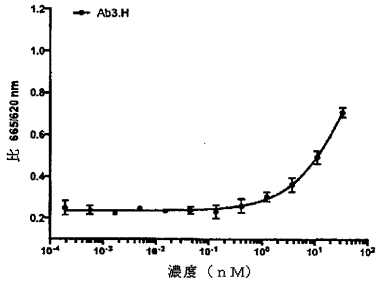
【図１９Ｖ】



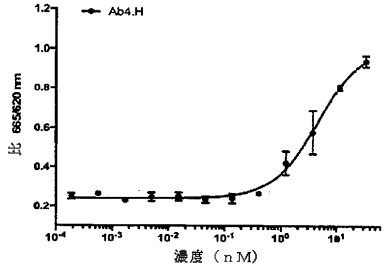
【図１９Ｗ】



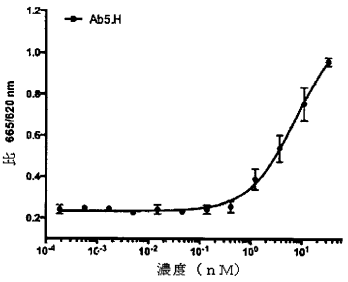
【図１９Ｘ】



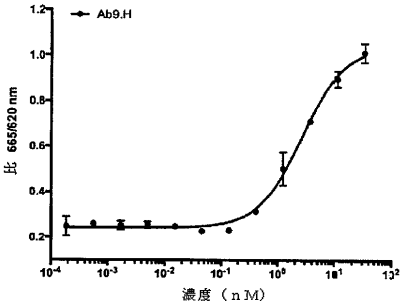
【図１９Ｙ】



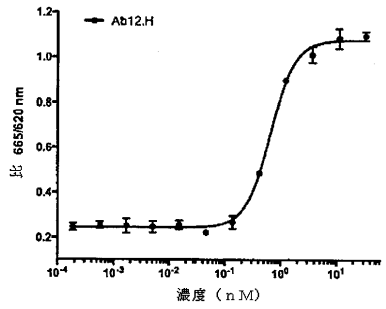
【図１９Ｚ】



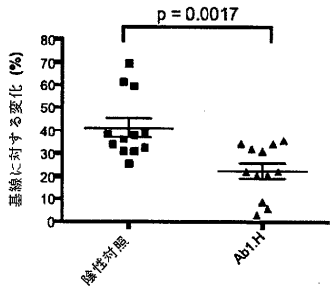
【図１９ＡＡ】



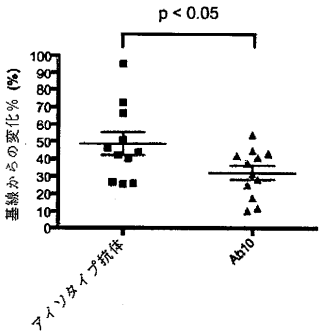
【図１９ＢＢ】



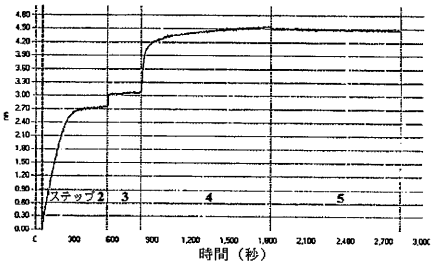
【図２０】



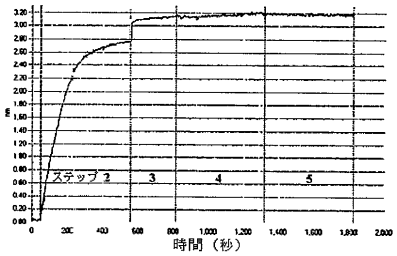
【図２１】



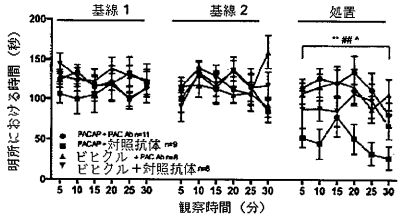
【図２２Ａ】



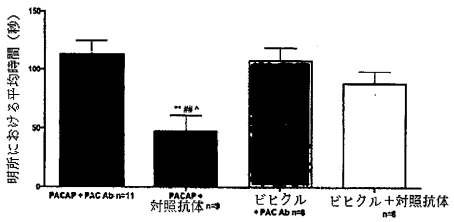
【図２２Ｂ】



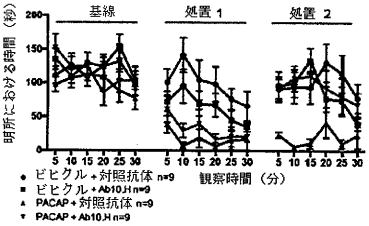
【図２３】



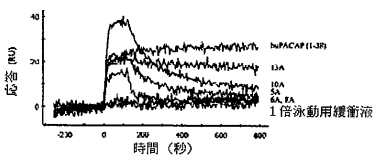
【図２４】



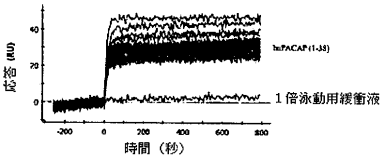
【図２５】



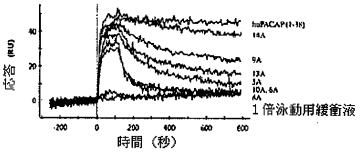
【図２６Ａ】



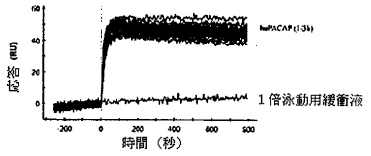
【図２６Ｂ】



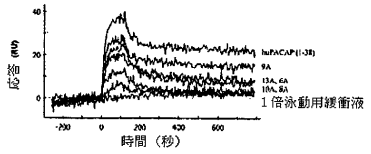
【図２７Ａ】



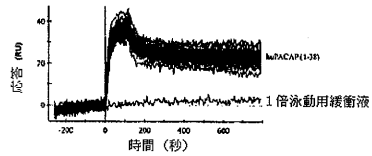
【図２７Ｂ】



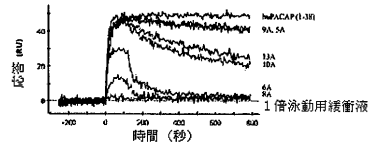
【図２８Ａ】



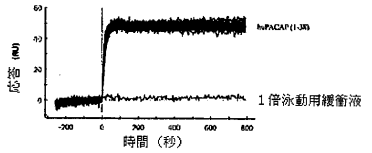
【図２８Ｂ】



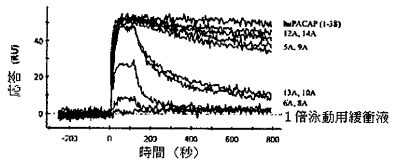
【図２９Ａ】



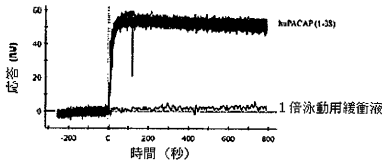
【図２９Ｂ】



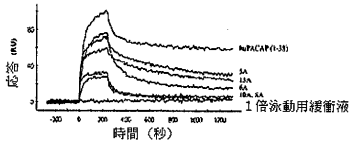
【図３０Ａ】



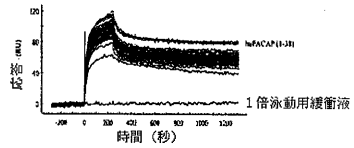
【図３０Ｂ】



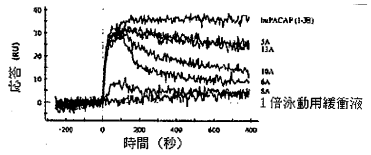
【図３１Ａ】



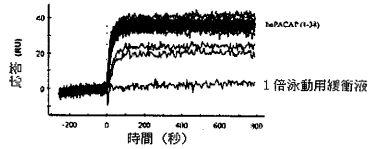
【図３１Ｂ】



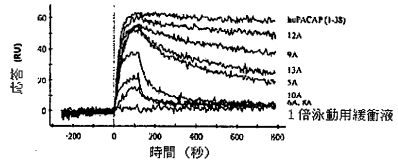
【図３２Ａ】



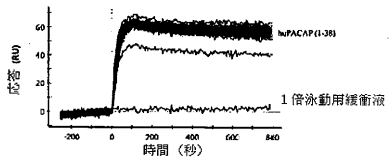
【図３２Ｂ】



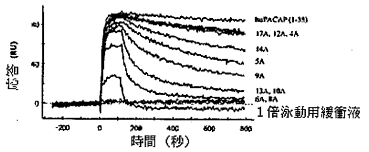
【図３３Ａ】



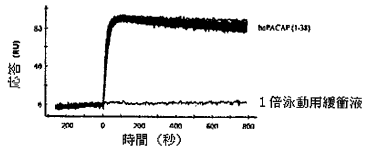
【図３３Ｂ】



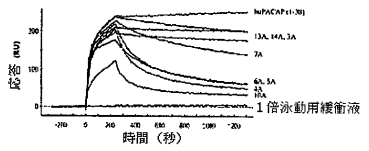
【図３４Ａ】



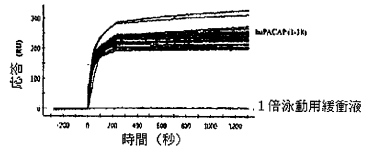
【図３４Ｂ】



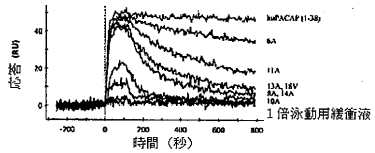
【図３５Ａ】



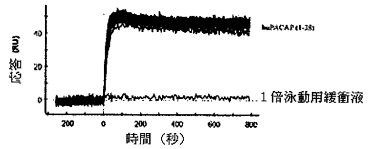
【図３５Ｂ】



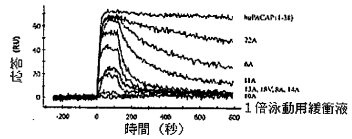
【図３６Ａ】



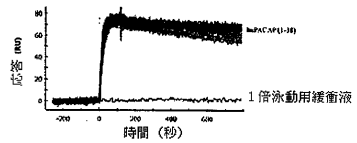
【図３６Ｂ】



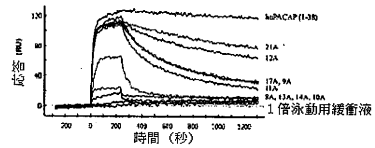
【図３７Ａ】



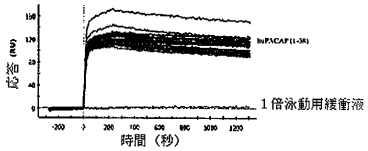
【図３７Ｂ】



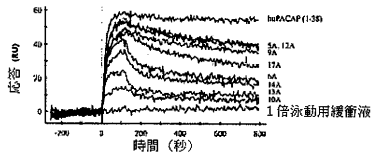
【図４０Ａ】



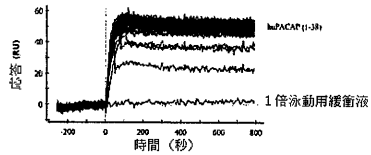
【図４０Ｂ】



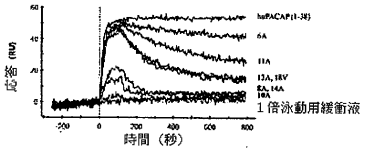
【図４１Ａ】



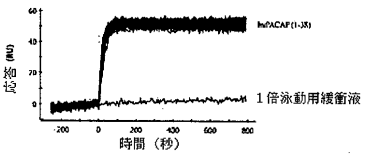
【図４１Ｂ】



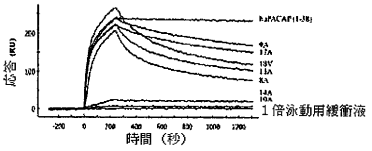
【図３８Ａ】



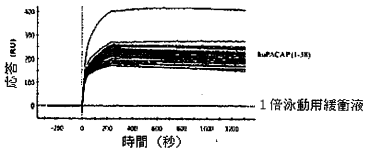
【図３８Ｂ】



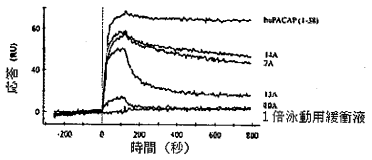
【図３９Ａ】



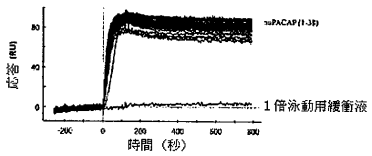
【図３９Ｂ】



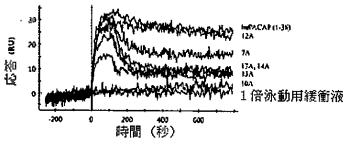
【図４２Ａ】



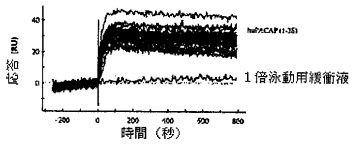
【図４２Ｂ】



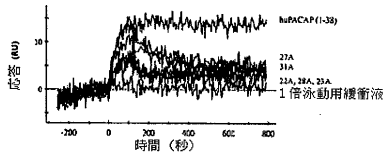
【図４３Ａ】



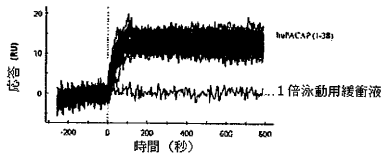
【図４３Ｂ】



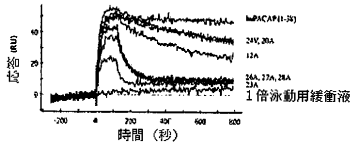
【図４４Ａ】



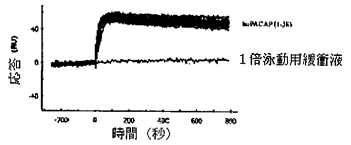
【図４４Ｂ】



【図４５Ａ】



【図４５Ｂ】



【図４６Ａ】

抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要

VIP	PACAP	#	Ab1	Ab2	Ab13	Ab14	Ab15	Ab16	Ab17	Ab18	Ab19
H	H	1									
S	S	2									
D	D	3									
A	G	4									4A
V	I	5	5A	5A		5A	5A	5A	5A	5A	5A
F	F	6	6A	6A	6A	6A	6A	6A	6A	6A	6A
T	T	7									
D	D	8	8A	8A	8A	8A	8A	8A	8A	8A	8A
N	S	9		9A	9A	9A	9A			9A	9A
Y	Y	10	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A
T	S	11									
R	R	12					12A			12A	12A
L	Y	13	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A
R	R	14		14A			14A				14A
K	K	15									
Q	Q	16									
M	M	17									17A
A	A	18									
V	V	19									
K	K	20									
K	K	21									
Y	Y	22									
L	L	23									
N	A	24									
S	A	25									
I	V	26									
L	L	27									

【図４６Ｂ】

抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要

VIP	PACAP	#	Ab1	Ab2	Ab13	Ab14	Ab15	Ab16	Ab17	Ab18	Ab19
N	G	28									
	K	29									
	R	30									
	Y	31									
	K	32									
	Q	33									
	R	34									
	V	35									
	K	36									
	N	37									
	K	38									

【図４７Ａ】

抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要

VIP	PACAP	#	Ab5	Ab7	Ab11	Ab12	Ab4	Ab3	Ab6	Ab8	Ab9	Ab22	Ab23
H	H	1											
S	S	2											
D	D	3	3A										
A	G	4	4A										
V	I	5	5A						5A				
F	F	6	6A	6A	6A	6A			6A				
T	T	7	7A							7A	7A		
D	D	8		8A	8A	8A	8A	8A					
N	S	9					9A	9A	9A				
Y	Y	10	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A	10A		
T	S	11		11A	11A	11A		11A					
R	R	12						12A	12A		12A		12A
L	Y	13	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A	13A		
R	R	14	14A	14A	14A	14A	14A	14A	14A	14A	14A		
K	K	15											
Q	Q	16											
M	M	17					17A	17A	17A		17A		
A	A	18		18V	18V	18V	18V						
V	V	19											
K	K	20											20A
K	K	21						21A					
Y	Y	22			22A							22A	
L	L	23										23A	23A
N	A	24											24V
S	A	25											
I	V	26											26A
L	L	27										27A	27A

【図４７Ｂ】

抗体結合に対するＰＡＣＡＰアラニン走査変異体の作用の概要

VIP	PACAP	#	Ab5	Ab7	Ab11	Ab12	Ab4	Ab3	Ab6	Ab8	Ab9	Ab22	Ab23
N	G	28										28A	28A
	K	29											
	R	30											
	Y	31										31A	
	K	32											
	Q	33											
	R	34											
	V	35											
	K	36											
	N	37											
	K	38											

【配列表】

2018516071000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/27992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/18, A61P 25/06, A61K 38/00 (2016.01)
CPC - C07K 2317/92, C07K 2317/76, C07K 2317/76
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8): C07K 16/18, A61P 25/06, A61K 38/00 (2016.01)
CPC: C07K 2317/92, C07K 2317/76, C07K 2317/76

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC: C07K 16/18, C07K 2317/76, C07K 16/26

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Patents, Google Scholar, Google Web, *search terms: anti-PACAP antibody, human PACAP, antagonize, inhibit, neutralize, humanized, chimeric, therapeutically effective, block, migraine, antibody fragment, biological effect, pituitary adenylate cyclase -activating peptide, Vasoactive Intestinal Peptide, headache, severity, vasodilation*

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 2010/0129372 A1 (FRESON et al.) 27 May 2010 (27.05.2010) para [0040], [0042], [0043], [0046], [0049], [0059], [0060], [0062]	1, 61-63 — 64-67 — 2-4
Y	US 2015/0010560 A1 (AMGEN INC.) 8 January 2015 (08.01.2015) abstract, para [0145], [0269]	64-67
A	US 2007/0149439 A1 (DICICCO-BLOOM et al.) 28 June 2007 (28.06.2007) para [0026], [0029], [0036], [0037]	2-4
A	US 2013/0267689 A1 (LATHAM et al.) 10 October 2013 (10.10.2013) Table 2, SEQ ID NO: 8	2-4
A	US US 2014/0370019 A1 (ROCHE GLYCART AG) 18 December 2014 (18.12.2014) SEQ ID NO:284	2-4
A	Agnathan VIP, PACAP and Their Receptors: Ancestral Origins of Today's Highly Diversified Forms* Ng et al. (hereinafter 'Ng') 2012. PLoS ONE vol 7, no 9, pp 1-15 e44691. doi:10.1371/journal.pone.0044691, pg 1 col 1 para 1, Fig.1	62

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 October 2016	17 OCT 2016

Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/27992

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/27992

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-60, 68-100
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

---------- see extra sheet ----------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4, 61-67 limited to Ab-1

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/27992

Continuation of Box No. III, Observations where unity of invention is lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4, directed to a human, humanized or chimerized anti-pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) antibody or antibody fragment that blocks or neutralizes at least one biological effect associated with human PACAP. The antibodies will be searched to the extent that the antibody encompasses Ab-1(comprising SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 22, 24, 26, 28). It is believed that claims 1-4 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass Ab-1. Additional anti-PACAP antibodies will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibodies. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be claims 1-4, limited to Ab-2 (comprising ID NOs: 82, 84, 86, 88, 102, 104, 106, 108).

Group II: Claims 61-67, directed to a method of administering to a subject a therapeutically effective amount of a an anti-PACAP antibody to block or nautalize a biological effect associated with PACAP.

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The technical feature of each of the inventions listed as Group I+ is the specific antibody recited therein. Each invention of Group I+ requires a specific antibody, not required by any of the other inventions.

Group I+ does not require a method of administering a PACAP antibody to inhibit a biological effect associated with PACAP, as required by group II.

Group II does not require a compsotion comprising a human, humanized or chimerized anti-PACAP, as required by group I+.

Common Technical Features

The inventions of Groups I+ and II share the technical feature an anti-human PACAP antibody that blocks or neutralizes at least one biological effect associated with human PACAP and specifically binds to at least one linear or conformational epitope of PACAP. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2010/0129372 A1 to FRESON et al. (hereinafter 'Freson') (para [0043] "monoclonal anti-PACAP ... may be humanized versions of the non-human monoclonal antibodies ... Alternatively the monoclonal antibodies according to this embodiment of the invention may be human monoclonal antibodies.", para [0040] The term 'anti-PACAP antibody or antibodies' relates to an antibody or antibodies characterised as being specifically directed against PACAP, para PACAP refers to ... human PACAP", para [0049] Compounds which target expressed PACAP ... include polyclonal or monoclonal antibodies or antibody fragments against PACAP ... more specifically the invention also relates to molecules that neutralize the activity of PACAP", para [0046] "The present invention relates to the modulation of platelet function and number through the inhibition of PACAP signalling.", para [0060] Thus the invention relates to the use of an inhibitor of PACAP signalling for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of thrombocytopenia.").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered aspecial technical features that would otherwise unify the inventions.

Group I+ and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

continuation of Item 4: Claims 5-60 and 68-100 are not not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a) regarding multiply dependent claims.

Note: Claims 56 and 57 lack antecedent basis for claims 56 and 57, respectively. For purposes of this search and opinion, claim 56 is considered to be dependent from claim 55, and claim 57 is considered to be dependent from claims 55 or 56.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19	
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15	
C12P 21/08	*(2006.01)*	C12P	21/08	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P 25/06	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 1/14	*(2006.01)*	A61P	1/14	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 11/08	*(2006.01)*	A61P	11/08	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P	35/04	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P 9/08	*(2006.01)*	A61P	9/08	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 19/04	*(2006.01)*	A61P	19/04	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 25/36	*(2006.01)*	A61P	25/36	
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 27/12	*(2006.01)*	A61P	27/12	
A61P 27/06	*(2006.01)*	A61P	27/06	
A61P 25/32	*(2006.01)*	A61P	25/32	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 31/16	*(2006.01)*	A61P	31/16	
A61P 3/12	*(2006.01)*	A61P	3/12	
A61P 39/02	*(2006.01)*	A61P	39/02	

Ａ６１Ｐ　7/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395		Ｄ
Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395		Ｎ
	Ａ６１Ｋ	45/00		
	Ｇ０１Ｎ	33/53		Ｂ

(31)優先権主張番号　62/148,583
(32)優先日　平成27年4月16日(2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/148,596
(32)優先日　平成27年4月16日(2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/148,640
(32)優先日　平成27年4月16日(2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/148,643
(32)優先日　平成27年4月16日(2015.4.16)
(33)優先権主張国　米国(US)

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人　100188374
弁理士　一宮　維幸
(72)発明者　アリスン，ダニエル・スコット
アメリカ合衆国ワシントン州９８１５５，レイク・フォレスト・パーク，フィフティフィフス・アベニュー・ノースイースト　１９２２３
(72)発明者　オーハラ，イーサン・ウェイン
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９０，スノホミッシュ，ネバーズ・ロード　１４３１０
(72)発明者　ファン，ペイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０２１，ボーセル，トゥーハンドレッドフォーティサード・ストリート・サウスウエスト　１９０５
(72)発明者　スミス，ジェフリー・ティー・エル
アメリカ合衆国ワシントン州９８００４，ベルビュー，ノースイースト・トゥエルブス・ストリート　１０２７０，アパートメント・エフ３０７
(72)発明者　ラザム，ジョン・エイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１９，シアトル，テンス・アベニュー・ノースウエスト　２４０９
(72)発明者　カラゼク，チャーリー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１０１，シアトル，マイナー・アベニュー　１２２１，アパートメント・７０９
(72)発明者　マリガン，ジェニー・エイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１５５，レイク・フォレスト・パーク，フィフティサード・アベニュー・ノースイースト　１９５１２

(72)発明者　スカリーーキム，ミシェル
アメリカ合衆国ワシントン州９８１４４，シアトル，ナインティース・アベニュー・サウス　３００２
(72)発明者　スチュワート，エリカ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１２５，シアトル，ノースイースト・ワンハンドレッドアンドサード・ストリート　１０３０
(72)発明者　ヘンドリックス，キャサリン・リー
アメリカ合衆国ワシントン州９８０１１，ボーセル，ノース・クリーク・パークウェイ・サウス　１１８０４
(72)発明者　ルビン，ヴァネッサ・リスベット
アメリカ合衆国ワシントン州９８１３３，シアトル，ノース・ワンハンドレッドアンドシックスス・ストリート　２２３０，アパートメント・２０５
(72)発明者　ビルグレン，イェンス・ジェイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１５，シアトル，サンド・ポイント・ウェイ・ノースイースト　７３０９，ナンバー・ビー９４８
(72)発明者　ルーミス，マリアークリスティーナ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０１２，ボーセル，ワンハンドレッドナインティシックスス・ストリート・サウスイースト　４８０７
(72)発明者　デュツァー，ベンジャミン・エイチ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１５，シアトル，ノースイースト・エイティファースト・ストリート　５１１
(72)発明者　ガルシアーマルティネス，レオン・エフ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０７２，ウッディンビル，トゥーハンドレッドアンドフォーティーンス・ストリート・サウスイースト　４９２６

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CA06 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA57X AA72X AA77X AA88X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C084 AA19 MA02 MA66 NA05 ZA011 ZA051 ZA061 ZA081 ZA082 ZA121 ZA151 ZA181 ZA331 ZA361 ZA391 ZA421 ZA511 ZA531 ZA551 ZA591 ZA611 ZA621 ZA661 ZA681 ZA691 ZA712 ZA811 ZA891 ZA961 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB262 ZB271 ZB331 ZB351 ZC022 ZC202 ZC211 ZC351 ZC371 ZC372 ZC391 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB11 BB41 BB43 CC21 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG06 GG08 GG10
4H045 AA11 AA30 BA70 BA71 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74

专利名称(译)	抗PACAP抗体及其用途		
公开(公告)号	JP2018516071A	公开(公告)日	2018-06-21
申请号	JP2017554277	申请日	2016-04-15
[标]申请(专利权)人(译)	奥尔德生物制药公司		
申请(专利权)人(译)	阿尔德生物制药公司		
[标]发明人	アリスンダニエルスコット オーハライーサンウェイン ファンペイ スミスジェフリーティーエル ラザムジョンエイ カラゼクチャーリー マリガンジェニーエイ スカリーキムミシェル スチュワートエリカ ヘンドリックスキャサリンリー ルビンヴァネッサリスベット ビルグレンイェンスジェイ ルーミスマリアクリスティーナ デュツァーベンジャミンエイチ ガルシアマルティネスレオンエフ		
发明人	アリスン,ダニエル·スコット オーハラ,イーサン·ウェイン ファン,ペイ スミス,ジェフリー·ティー·エル ラザム,ジョン·エイ カラゼク,チャーリー マリガン,ジェニー·エイ スカリー-キム,ミシェル スチュワート,エリカ ヘンドリックス,キャサリン·リー ルビン,ヴァネッサ·リスベット ビルグレン,イェンス·ジェイ ルーミス,マリア-クリスティーナ デュツァー,ベンジャミン·エイチ ガルシア-マルティネス,レオン·エフ		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/26 C07K16/46 C07K16/42 C12N5/10 C12N1/21 C12N1/19 C12N1/15 C12P21/08 A61P43/00 A61P25/06 A61P25/04 A61P29/00 A61P25/00 A61P1/14 A61P1/04 A61P15/08 A61P13/10 A61P1/18 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/22 A61P3/10 A61P37/06 A61P11/06 A61P9/00 A61P11/08 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P7/06 A61P7/04 A61P35/04 A61P37/08 A61P17/04 A61P17/02 A61P9/08 A61P9/12 A61P19/04 A61P17/06 A61P31/04 A61P25/36 A61P25/08 A61P27/02 A61P27/12 A61P27/06 A61P25/32 A61P25/28 A61P31/16 A61P3/12 A61P39/02 A61P7/00 A61K39/395 A61K45/00 G01N33/53		
CPC分类号	A61K45/06 A61K2039/505 A61P25/06 C07K16/26 C07K2317/24 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/5088 G01N33/74 G01N2333/5757 Y02A50/383 A61K49/0004 C07K16/4241 C07K2317/40 A61K39/3955 A61K39/39566 A61K49/0008 C07K14/57536 Y02A50/51		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/26 C07K16/46 C07K16/42 C12N5/10 C12N1/21 C12N1/19 C12N1/15 C12P21/08 A61P43/00.111 A61P25/06 A61P25/04 A61P29/00 A61P25/00 A61P1/14 A61P1/04		

	A61P15/08 A61P13/10 A61P1/18 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/22 A61P3/10 A61P37/06 A61P11/06 A61P9/00 A61P11/08 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P7/06 A61P7/04 A61P35/04 A61P37/08 A61P17/04 A61P17/02 A61P9/08 A61P9/12 A61P19/04 A61P17/06 A61P31/04 A61P25/36 A61P25/08 A61P27/02 A61P27/12 A61P27/06 A61P25/32 A61P25/28 A61P31/16 A61P3/12 A61P39/02 A61P7/00 A61P43/00.121 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/00 G01N33/53.B
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA77X 4B065/AA88X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/ZA011 4C084/ZA051 4C084/ZA061 4C084/ZA081 4C084/ZA082 4C084/ZA121 4C084/ZA151 4C084/ZA181 4C084/ZA331 4C084/ZA361 4C084/ZA391 4C084/ZA421 4C084/ZA511 4C084/ZA531 4C084/ZA551 4C084/ZA591 4C084/ZA611 4C084/ZA621 4C084/ZA661 4C084/ZA681 4C084/ZA691 4C084/ZA712 4C084/ZA811 4C084/ZA891 4C084/ZA961 4C084/ZB082 4C084/ZB111 4C084/ZB112 4C084/ZB131 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB331 4C084/ZB351 4C084/ZC022 4C084/ZC202 4C084/ZC211 4C084/ZC351 4C084/ZC371 4C084/ZC372 4C084/ZC391 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC21 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74
代理人(译)	山本修 宫前彻 中西 基晴 一宫维幸
优先权	62/148550 2015-04-16 US 62/148557 2015-04-16 US 62/148562 2015-04-16 US 62/148583 2015-04-16 US 62/148596 2015-04-16 US 62/148640 2015-04-16 US 62/148643 2015-04-16 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明涉及对PACAP具有结合特异性的拮抗性抗体及其抗原结合片段。这些抗体抑制，阻断或中和与PACAP有关的至少一种生物学作用，例如血管舒张作用。 在示例性实施方案中，这些抗体及其抗原结合片段可包含本文所述的特异性VH，VL和CDR多肽。 在一些实施方案中，这些抗体及其抗原结合片段与人PACAP上的特定表位结合和/或竞争结合。 本发明进一步涉及使用这些拮抗性抗PACAP抗体及其结合片段，用于诊断，评估和治疗与PACAP有关的疾病和病症以及与PACAP有关的活性有拮抗作用的条件，例如血管舒张，肥大细胞。 脱粒和/或神经元活化是治疗上有益的，例如头痛和偏头痛适应症。

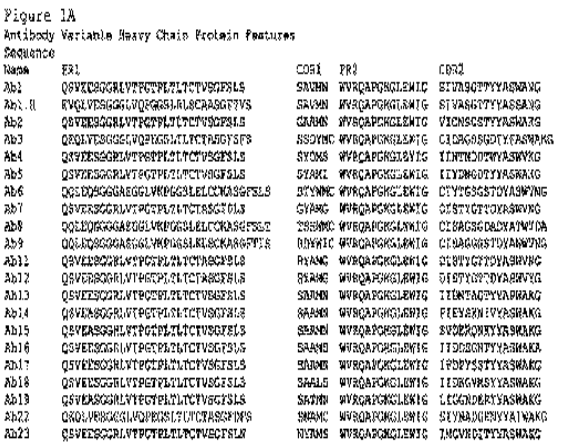


Figure 1A
Antibody Variable Heavy Chain Protein Features
Sequence
Name FR1 CDR1 FR2 CDR2
Ab1 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SYAMHN WVRQAPGKGLEWIG SIVRSGTTYYASWAKG
Ab1.1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS SYAMSN WVRQAPGKGLEWIG SIVRSGTTYYASSAKG
Ab2 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS GYAMSN WVRQAPGKGLEWIG VIGNSGSTYYASWARG
Ab3 QEQLVTSGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFS SSDYMC WVRQAPGKGLEWIG CIGRGGSGDTYFASWAKG
Ab4 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SYGMS WVRQAPGKGLEWIG IINTNDDTWYASWVKG
Ab5 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SYAMI WVRQAPGKGLEWIG IIYIMGSTYYASWAKG
Ab6 QSLEQSGGGAEGGLVKPGGSLELSCKASGFSLS SYYMMC WVRQAPGKGLEWIG CIYTGSGSTDYASWVNG
Ab7 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGTDLS GYAMG WVRQAPGKGLEWIG CISTYCTTDYASWVKG
Ab8 QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLELSCKASGFSLT RYSMMC WVRQAPGKGLEWIG CIRAGSGSDAIYAIWVNA
Ab9 QQLEQSGGGAEGGLVKPGGSLKLSCKASGFTFS NYYMIC WVRQAPGKGLEWIG CIYAGAGRSTDYAAWVNG
Ab11 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS RYAMC WVRQAPGKGLEWIC SLSTYGTTDYASWVNG
Ab12 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS SYAMC WVRQAPGKGLEWIG VIGTYGTTDYASWVKG
Ab13 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SAYMN WVRQAPGKGLEWIG IIGWTADTYYASWAKG
Ab14 QSVEASGGRLVTPGTPLSLTCTVSGFSLS SAAMN WVRQAPGKGLEWIG FIEVSKNIVYASWAKG
Ab15 QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SSAMN WVRQAPGKGLEWIG SVDRKGNTYYASWAKG
Ab16 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SAAMN WVRQAPGKGLEWIG IIGDGSTYYASWAKA
Ab17 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SAAMN WVRQAPGKGLEWIG IPSPYSTYYASWAKG
Ab18 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SAALS WVRQAPGKGLEWIG IISKGVNSYYASWAKG
Ab19 QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS SAIMN WVRQAPGKGLEWIG LIGGNDERYYASWAKG
Ab22 QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS SYAMC WVRQAPGKGLEWIG SIYNADGNTYYATWAKG
Ab23 QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN NYAMS WVRQAPGKGLEWIG IMGVNGTTYYASWAKG