(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2016-516052
(P2016-516052A)
(43)公表日　平成28年6月2日(2016.6.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/22	(2006.01)	C07K	16/22		4B024
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B064
C12N 15/00	(2006.01)	C12N	15/00	ZNA	4B065
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C084
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 312 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-503002 (P2016-503002)
(86)(22)出願日　平成26年3月14日 (2014.3.14)
(85)翻訳文提出日　平成27年11月13日 (2015.11.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/029163
(87)国際公開番号　WO2014/153117
(87)国際公開日　平成26年9月25日 (2014.9.25)
(31)優先権主張番号　61/781,643
(32)優先日　平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/782,868
(32)優先日　平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

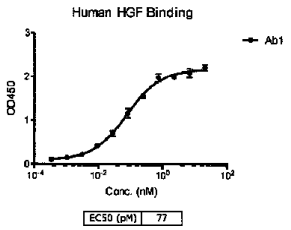
(71)出願人　508343375
アルダー・バイオファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ワシントン州９８０１１，ボーセル，ノース・クリーク・パークウェイ・サウス　１１８０４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＧＦに対する抗体及びそれらを含む組成物

(57)【要約】
本発明は、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及びその断片を対象とする。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲポリペプチド配列を含む本明細書に記載の抗体及びその結合断片、ならびにそれらをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分に結合される抗ＨＧＦ抗体及びその結合断片の複合体も企画する。本発明は、該抗ＨＧＦ抗体及びその結合断片を作製する方法も企画する。本発明の実施形態は、ＨＧＦに関連する疾患及び障害の診断、評価、及び治療のための抗ＨＧＦ抗体及びその結合断片の使用にも関する。
【選択図】図１

FIGURE 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗ヒト肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）抗体または抗体断片であって、
（１）無傷ヒトＨＧＦポリペプチドまたはその断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一または重複するエピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれと同一または重複するエピトープ（複数可）への結合について競合し、
（２）無傷ヒトＨＧＦポリペプチドまたはその断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一の線状もしくは立体配座エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれと同一または重複するエピトープ（複数可）への結合について競合し、
（３）無傷ヒトＨＧＦポリペプチドまたはその断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一のエピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／または
（４）無傷ヒトＨＧＦポリペプチドまたはその断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一のエピトープ（複数可）に特異的に結合し、前記エピトープ（複数可）が、前記ヒトＨＧＦポリペプチドの長さの全てまたは実質的に全てに対応するヒトＨＧＦの重複ペプチド断片である１０～１５ｍｅｒペプチドのライブラリ中の１つ以上のペプチドへの前記抗ヒトＨＧＦ抗体の結合を検出する結合アッセイを用いて任意に特定され、結合アッセイがさらに任意に、前記ライブラリ中のペプチドへの前記抗体または抗体断片の特異的結合が生じると検出可能な化学発光シグナルを放出する化学発光ラベルを用いることにより前記ライブラリ中の前記１０～１５ｍｅｒペプチドのうちの１つ以上への前記抗体または抗体断片の特異的結合を検出するウエスタン免疫ブロットアッセイである、前記抗ヒト肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）抗体または抗体断片。
【請求項２】
（１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むか、
（２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むか、
（３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むか、
（４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａ

ｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むか、または

（５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の６つすべての相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片。

【請求項３】

（１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体が、修飾されたＣＤＲ残基以外の少なくとも１つの残基を含み、この修飾がＨＧＦ結合に影響を及ぼさず、

（２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体がキメラであり、かつヒト定常ドメインを含み、

（３）前記抗ＨＧＦ抗体が、ヒトもしくはヒト化抗体またはその断片であり、

（４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、

（ａ）配列番号４、配列番号４４、配列番号８４、配列番号１２４、配列番号１６４、配列番号２０４、配列番号２４４、配列番号２８４、配列番号３２４、配列番号３６４、配列番号４０４、配列番号４４４、配列番号４８４、配列番号５２４、配列番号５６４、配列番号６０４、配列番号６４４、配列番号６８４、配列番号７２４、配列番号７６４、配列番号８０４、配列番号８４４、配列番号８８４、配列番号９２４、配列番号９６４、配列番号１００４、及び配列番号１０４４からなる群から選択されるＣＤＲ１配列；配列番号６、配列番号４６、配列番号８６、配列番号１２６、配列番号１６６、配列番号２０６、配列番号２４６、配列番号２８６、配列番号３２６、配列番号３６６、配列番号４０６、配列番号４４６、配列番号４８６、配列番号５２６、配列番号５６６、配列番号６０６、配列番号６４６、配列番号６８６、配列番号７２６、配列番号７６６、配列番号８０６、配列番号８４６、配列番号８８６、配列番号９２６、配列番号９６６、配列番号１００６、及び配列番号１０４６からなる群から選択されるＣＤＲ２配列；ならびに配列番号８、配列番号４８、配列番号８８、配列番号１２８、配列番号１６８、配列番号２０８、配列番号２４８、配列番号２８８、配列番号３２８、配列番号３６８、配列番号４０８、配列番号４４８、配列番号４８８、配列番号５２８、配列番号５６８、配列番号６０８、配列番号６４８、配列番号６８８、配列番号７２８、配列番号７６８、配列番号８０８、配列番号８４８、配列番号８８８、及び配列番号９２８、配列番号９６８、配列番号１００８、及び配列番号１０４８からなる群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖、及び／または

（ｂ）配列番号２４、配列番号６４、配列番号１０４、配列番号１４４、配列番号１８４、配列番号２２４、配列番号２６４、配列番号３０４、配列番号３４４、配列番号３８４、配列番号４２４、配列番号４６４、配列番号５０４、配列番号５４４、配列番号５８４、配列番号６２４、配列番号６６４、配列番号７０４、配列番号７４４、配列番号７８４、配列番号８２４、配列番号８６４、配列番号９０４、配列番号９４４、配列番号９８４、配列番号１０２４、及び配列番号１０６４からなる群から選択されるＣＤＲ１配列；配列番号２６、配列番号６６、配列番号１０６、配列番号１４６、配列番号１８６、配列番号２２６、配列番号２６６、配列番号３０６、配列番号３４６、配列番号３８６、配列番号４２６、配列番号４６６、配列番号５０６、配列番号５４６、配列番号５８６、配列番号６２６、配列番号６６６、配列番号７０６、配列番号７４６、配列番号７８６、配列番号８２６、配列番号８６６、配列番号９０６、配列番号９４６、配列番号９８６、配列番号１０２６、及び配列番号１０６６からなる群から選択されるＣＤＲ２配列；ならびに配列番号２８、配列番号６８、配列番号１０８、配列番号１４８、配列番号１８８、配列番号２２８、配列番号２６８、配列番号３０８、配列番号３４８、配列番号３８８、配列番号４２８、配列番号４６８、配列番号５０８、配列番号５４８、配列番号５８８、配列番号６２８、配列番号６６８、配列番号７０８、配列番号７４８、配列番号７８８、配列番号８２８、配列番号８６８、配列番号９０８、配列番号９４８、配列番号９８８、配列

番号１０２８、及び配列番号１０６８からなる群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含むが、但し、上で特定されたＣＤＲポリペプチドのうちのいずれかの１つまたは２つの残基が別のアミノ酸で置換され得る、好ましくは、保存的アミノ酸置換であり得ることをさらに条件とし、

（５）前記抗体または抗体断片の可変重鎖が、配列番号４のＣＤＲ１配列、配列番号６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号２４のＣＤＲ１配列、配列番号２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２８のＣＤＲ３配列を含み、

（６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４４のＣＤＲ１配列、配列番号４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６８のＣＤＲ３配列を含み、

（７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８４のＣＤＲ１配列、配列番号８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１０４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０８のＣＤＲ３配列を含み、

（８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１２４のＣＤＲ１配列、配列番号１２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１２８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１４４のＣＤＲ１配列、配列番号１４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１４８のＣＤＲ３配列を含み、

（９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１６４のＣＤＲ１配列、配列番号１６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１６８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号１８４のＣＤＲ１配列、配列番号１８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１８８のＣＤＲ３配列を含み、

（１０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２０４のＣＤＲ１配列、配列番号２０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号２２４のＣＤＲ１配列、配列番号２２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２２８のＣＤＲ３配列を含み、

（１１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２４４のＣＤＲ１配列、配列番号２４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号２６４のＣＤＲ１配列、配列番号２６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２６８のＣＤＲ３配列を含み、

（１２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２８４のＣＤＲ１配列、配列番号２８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２８８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号３０４のＣＤＲ１配列、配列番号３０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３０８のＣＤＲ３配列を含み、

（１３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３２４のＣＤＲ１配列、配列番号３２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３２８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号３４４のＣＤＲ１配列、配列番号３４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３４８のＣＤＲ３配列を含み、

（１４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３６４のＣＤＲ１配列、配列番号３６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３６８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号３８４のＣＤＲ１配列、配列番号３８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３８８のＣＤＲ３配列を含み、

（１５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４０４のＣＤＲ１配列、配列番号４０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号４２４のＣＤＲ１配列、配列番号４２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４２８のＣＤＲ３配列を含み、

（１６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４４４のＣＤＲ１配列、配列番号４４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み

、可変軽鎖が、配列番号４６４のＣＤＲ１配列、配列番号４６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４６８のＣＤＲ３配列を含み、

（１７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４８４のＣＤＲ１配列、配列番号４８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４８８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５０４のＣＤＲ１配列、配列番号５０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５０８のＣＤＲ３配列を含み、

（１８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５２４のＣＤＲ１配列、配列番号５２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５２８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５４４のＣＤＲ１配列、配列番号５４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５４８のＣＤＲ３配列を含み、

（１９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５６４のＣＤＲ１配列、配列番号５６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５６８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５８４のＣＤＲ１配列、配列番号５８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５８８のＣＤＲ３配列を含み、

（２０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６０４のＣＤＲ１配列、配列番号６０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６２４のＣＤＲ１配列、配列番号６２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６２８のＣＤＲ３配列を含み、

（２１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６４４のＣＤＲ１配列、配列番号６４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６６８のＣＤＲ３配列を含み、

（２２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６８４のＣＤＲ１配列、配列番号６８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６８８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７０４のＣＤＲ１配列、配列番号７０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７０８のＣＤＲ３配列を含み、

（２３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号７２４のＣＤＲ１配列、配列番号７２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７２８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７４４のＣＤＲ１配列、配列番号７４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７４８のＣＤＲ３配列を含み、

（２４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片を含む可変重鎖を含み、可変重鎖が、配列番号７６４のＣＤＲ１配列、配列番号７６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７６８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７８４のＣＤＲ１配列、配列番号７８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７８８のＣＤＲ３配列を含み、

（２５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８０４のＣＤＲ１配列、配列番号８０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号８２４のＣＤＲ１配列、配列番号８２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８２８のＣＤＲ３配列を含み、

（２６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８４４のＣＤＲ１配列、配列番号８４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号８６４のＣＤＲ１配列、配列番号８６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８６８のＣＤＲ３配列を含み、

（２７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８８４のＣＤＲ１配列、配列番号８８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８８８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号９０４のＣＤＲ１配列、配列番号９０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９０８のＣＤＲ３配列を含み、

（２８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９２４のＣＤＲ１配列、配列番号９２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９２８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号９４４のＣＤＲ１配列、配列番号９４６のＣＤＲ２

配列、及び配列番号９４８のＣＤＲ３配列を含み、
（２９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９６４のＣＤＲ１配列、配列番号９６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９６８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号９８４のＣＤＲ１配列、配列番号９８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９８８のＣＤＲ３配列を含み、
（３０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１００４のＣＤＲ１配列、配列番号１００６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１００８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１０２４のＣＤＲ１配列、配列番号１０２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０２８のＣＤＲ３配列を含み、
（３１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１０４４のＣＤＲ１配列、配列番号１０４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０４８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１０６４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０６８のＣＤＲ３配列を含み、
（３２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号２２を含み、
（３３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号２及び配列番号２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（３４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（３５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号４２及び配列番号６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（３６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号１０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（３７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号８２及び配列番号１０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（３８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号１４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（３９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号１２２及び配列番号１４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（４０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号１８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（４１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号１６２及び配列番号１８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（４２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（４３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号２０２及び配列番号２２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み

、
（４４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号２６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（４５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号２４２及び配列番号２６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（４６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号３０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（４７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号２８２及び配列番号３０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（４８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号３４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（４９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号３２２及び配列番号３４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（５０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号３８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（５１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号３６２及び配列番号３８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（５２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号４２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（５３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号４０２及び配列番号４２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（５４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号４６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（５５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号４４２及び配列番号４６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
（５６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号５０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（５７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号４８２及び配列番号５０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、
、

（５８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号５４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（５９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号５２２及び配列番号５４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（６０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号５８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（６１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号５６２及び配列番号５８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（６２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号６２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（６３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号６０２及び配列番号６２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（６４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号６６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（６５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号６４２及び配列番号６６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（６６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号７０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（６７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号６８２及び配列番号７０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（６８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号７２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号７４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（６９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号７２２及び配列番号７４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（７０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号７６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号７８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（７１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号７６２及び配列番号７８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（７２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８０２と少なくとも８０、

８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号８２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（７３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号８０２及び配列番号８２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（７４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号８６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（７５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号８４２及び配列番号８６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（７６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号９０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（７７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号８８２及び配列番号９０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（７８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号９４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（７９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号９２２及び配列番号９４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（８０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号９８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（８１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号９６２及び配列番号９８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（８２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１００２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖、可変軽鎖が、配列番号１０２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（８３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号１００２及び配列番号１０２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（８４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１０４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号１０６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（８５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、それぞれ、各々が配列番号１０４２及び配列番号１０６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一の可変重鎖及び軽鎖を含み、

（８６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、

軽鎖が、配列番号２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（８７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖と、配列番号６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む軽鎖と、を含み、

（８８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖と、配列番号１０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む軽鎖と、を含み、

（８９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖と、配列番号１４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む軽鎖と、を含み、

（９０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号１８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号２６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号３０１を含み、

（９４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３２１を含む重鎖と、配列番号３４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む軽鎖と、を含み、

（９５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号３６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号３８１を含み、

（９６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４０１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号４２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号４６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号４８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号５０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、

（９９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号５４１を含み、

（１００）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号５６１を含む重鎖を含み

、軽鎖が、配列番号５８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号６２１を含み、
（１０２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６４１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号６６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０３）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号６８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号７０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０４）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号７２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号７４１を含み、
（１０５）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号７６１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号７８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０６）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号８２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０７）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号８６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１０８）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号８８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む重鎖を含む、軽鎖が、配列番号９０１を含み、
（１０９）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９２１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号９４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１１０）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号９６１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号９８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、
（１１１）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１００１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号１０２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、かつ
（１１２）前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号１０４１を含む重鎖を含み、軽鎖が、配列番号１０６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含むか、または前述の任意の組み合わせである、請求項１または２に記載の抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片。
【請求項４】
前記抗体または抗体断片が、
（１）キメラ、ヒト化、及びヒト抗体または抗体断片、
（２）ｓｃＦｖ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、及び／またはＦ（ａｂ’）２断片、
（３）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く抗体または抗体断片、
（４）ヒト定常ドメインを含む抗体または抗体断片、

（５）ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４抗体定常領域を含むヒト、
（６）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つを変化させるように修飾されたＦｃ領域を含む抗体または抗体断片、
（７）Ｎ－及び／またはＯ－グリコシル化を変化させるか、または排除する１つ以上の変異を含むＦｃ領域を含む抗体、
（８）ヒト化抗体または抗体断片、
（９）10^{-2}Ｍ、5×10^{-3}Ｍ、10^{-3}Ｍ、5×10^{-4}Ｍ、10^{-4}Ｍ、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以下の解離定数（K_D）でＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１０）10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下の解離定数（K_D）でＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１１）10^{-4}　S^{-1}、5×10^{-5}　S^{-1}、１０－５　S^{-1}、5×10^{-6}　S^{-1}、10^{-6}　Ｓ－１、5×10^{-7}　S^{-1}、または１０－７　S^{-1}以下の解離速度（K_{off}）でＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１２）検出可能な標識または治療薬に直接または間接的に結合される抗体または抗体断片、
（１３）ヒト対象に投与されたときにＨＧＦによって誘発される少なくとも１つの生物学的効果を阻害または中和する抗体または抗体断片、
（１４）約１００ｎＭ未満のK_DでＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１５）約１０ｎＭ未満のK_DでＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１６）約１ｎＭ未満のK_DでＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１７）約１～約１０ｎＭのK_DでＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１８）約０．１～約１ｎＭのK_DでＨＧＦに結合する抗体または抗体断片、
（１９）任意に化学リンカーを含む、少なくとも１つのエフェクター部分に結合される抗体または抗体断片、
（２０）１つ以上の検出可能な部分に結合される抗体または抗体断片、
（２１）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検出可能な部分に結合される抗体または抗体断片、
（２２）１つ以上の機能的部分に結合される抗体または抗体断片、及び／または
（２３）前述のうちのいずれか一項に記載の抗ヒトＨＧＦ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を含む、請求項１、２、または３に記載の前記抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片。

【請求項５】
治療的、予防的、または診断的に有効な量の請求項１～４のいずれか一項に記載の少なくとも１つの抗体または抗体断片を含む、治療的、予防的、または診断的使用に好適な組成物。

【請求項６】
（１）口腔、皮膚上、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、髄腔内、鞘内、静脈内、経口、非経口、局所、浣腸または坐薬による直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜から選択される手段による投与に好適であり、
（２）粉末、液体、ゲル、ドロップ剤、リポソーム、または他の剤形を含み、
（３）凍結乾燥され、
（４）薬学的に許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、防腐剤、またはそれらの混合物を含み、
（５）別の活性薬剤を含み、
（６）癌、黄斑変性、アルツハイマー病、及びマラリア感染から選択される状態の治療

に有用な薬物を含む別の活性薬剤を含み、
（７）小児または成人の卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸及び結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、白血病、リンパ腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）から選択される癌の治療のための別の活性薬剤を含み、
（８）化学療法剤、スタチン、サイトカイン、免疫抑制剤、遺伝子治療薬、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制嘔吐剤、制吐剤、ＩＬ－６拮抗薬、細胞毒性薬、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗サイトカイン薬、抗血管新生薬、またはそれらの任意の組み合わせから選択される別の活性薬剤を含み、
（９）ＶＥＧＦ拮抗薬、ＥＧＦＲ拮抗薬、プラチン、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ムスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、ＰＤＧＦ拮抗薬、ＴＮＦ拮抗薬、ＩＬ－Ｉ拮抗薬、インターロイキン、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、ＩＬ－１２Ｒ拮抗薬、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ、抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）から選択される化学療法剤、またはそれらの任意の組み合わせである別の活性薬剤を含み、
（１０）アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＥ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（アンジオマックス（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシラート（プラダキサ（商標）／プラダックス（商標））、デシルジン（レバスク（商標）／イプリバスク（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（インテグリリン（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（レフルダン（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（アグラスタット（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（エグザンタ（商標）／エグザルタ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択される抗凝固剤である別の活性薬剤を含み、
（１１）アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択されるスタチンである別の活性薬剤を含み、
（１２）腫瘍壊死因子－α、インターフェロンγ、インターロイキン１α、インターロイキン１β、インターロイキン６、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせから選択される因子拮抗薬である別の活性薬剤を含み、
（１３）可溶性ＶＥＧＦＲ－１、ＮＲＰ－１、アンジオポエチン２、ＴＳＰ－１及びＴＳＰ－２、アンギオスタチン及び関連分子、エンドスタチン、バソスタチン、カルレティキュリン、血小板因子－４、ＴＩＭＰ、ＣＤＡＩ、Ｍｅｔｈ－１、Ｍｅｔｈ－２、ＩＦＮ－α、－β、及び－γ、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、プロトロンビン（クリングルドメイン－２）、アンチトロンビンＩＩＩ断片、プロラクチン、ＶＥＧＩ、ＳＰＡＲＣ、オステオポンチン、マスピン、及びカンスタチンから選択される抗血管新生因子である別の活性薬剤を含み、
（１４）大麻、ドロナビノール（マリノール（商標））、ナビロン（セサメット）、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む抗悪液質剤である別の活性薬剤を含み、
（１５）５－ＨＴ３受容体拮抗薬、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、大麻、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（グラボル（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラ

セトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗薬、ドキシラミン、ドロナビノール（マリノール（商標））、ドロペリドール、エメトロール、生姜、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋ１受容体拮抗薬、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリン作動薬、ミオスタチン拮抗薬、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、アンジオテンシンＡｌｌ拮抗薬、β２アドレナリン作動性受容体作動薬、β３アドレナリン作動性受容体作動薬、またはそれらの任意の組み合わせを含む制嘔吐剤または制吐剤である別の活性薬剤を含み、

（１６）タモキシフェン、ＢＣＬ－２拮抗薬、エストロゲン、ビスホスホネート、テリパラチド、ラネル酸ストロンチウム、アレンドロン酸ナトリウム（フォサマックス）、リセドロネート（アクトネル）、ラロキシフェン、イバンドロネート（ボニバ）、オバトクラックス、ＡＢＴ－２６３、ゴシポール、ゲフィチニブ、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、エルロチニブ、上皮増殖因子受容体阻害剤、ソラレン、トリオキシサレン、メトキサレン、ベルガプテン、レチノイド、エトレチネート、アシトレチン、インフリキシマブ（レミケード（登録商標））、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゼナパックス（商標）、シクロスポリン、メトトレキサート、顆粒球コロニー刺激因子、フィルグラスチム、レノグラスチム、ニューポジェン、ニューラスタ、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、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、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、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、フェイスラミン、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、サルチル酸メチル、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、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、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、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；抗生物質；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、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｈｉｎ）、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｉｎ）、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、糖ペプチド、ハービマイシン、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、ミノサイクリン、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、ネチルミシン、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、プロントシル、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、スルファナミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、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、バンコマイシン；アルドステロン、ベクロメタゾン、βメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、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；一例として、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス固定用量併用剤、抗レトロウイルス相乗的エンハンサー、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、Ｉ型インターフェロン、ＩＩ型インターフェロン、ＩＩＩ型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、またはそれらの任意の組み合わせを含む抗ウイルス薬から選択される別の活性薬剤を含み、

（１７）１－ジヒドロテストステロン、１－メチルニトロソ尿素、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アバタセプト、アブラキサン、アシトレチン、アクラルビシン、アクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）、アクチノマイシン、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アフェリモマブ、アフリバーセプト、アフツズマブ、アレファセプト、アリトレチノイン、スルホン酸アルキル、アルキル化剤、アルトレタミン、アルボシジブ、アミノレブリン酸／アミノレブリン酸メチル、アミノプテリン、アミノプテリン、アムルビシン、アムサクリン、アムサクリン、アナグレリド、アナキンラ、アントラセンジオン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラマイシン（ＡＭＣ）；抗有糸分裂剤、抗生物質、抗ＣＤ２０抗体、抗葉酸剤、抗リンパ球グロブリン、代謝拮抗薬、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、アセリズマブ、アスパラギナーゼ、アスパラギン枯渇剤、アスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、アトリズマブ、アトロリムマブ、アトラセンタン、アバスチン（商標）、アザシチジン、アザチオプリン、アゼラスチン、アジリジン、バシリキシマブ、ＢＡＹＸ抗体、ベラタセプト、ベリムマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベルチリムマブ、ベキサロテン、ビサントレン、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ＢＬｙＳ抗体、ボ

ルテゾミブ、ブスルファン、ブスルファン、カルシニューリン阻害剤、カリケアマイシン、カンプトセシン、カンプトセシン、カペシタビン、カルボプラチン（パラプラチン）、カルボクオン、カルミノマイシン、カルモフール、カルムスチン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ＣＡＴ抗体、ＣＤｌ１ａ抗体、ＣＤ１４７／ベイシジン抗体、ＣＤ１５４抗体、ＣＤ１８抗体、ＣＤ２０抗体、ＣＤ２３抗体、ＣＤ３抗体、ＣＤ４抗体、ＣＤ４０抗体、ＣＤ６２Ｌ／Ｌ－セレクチン抗体、ＣＤ８０抗体、ＣＤＫ阻害剤、セデリズマブ、セレコキシブ、セルトリズマブペゴル、クロラムブシル、クロラムブシル、シクロスポリン、シス－ジクロロジアンミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、クラドリビン、クレノリキシマブ、クロファラビン、コルヒチン、補体成分５抗体、銅－６７（６７Ｃｕ）、コルチコステロイド、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、サイクロフィリン阻害剤、シクロホスファミド、シクロソスファミド、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンＢ、細胞毒性リボヌクレアーゼ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン（以前のダウノマイシン）、デシタビン、デフォロリムス、デメコルシン、デトルビシン、ジブロモマンニトール、ジエチルカルバマジン、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、ジヒドロキシアントラシンジオン、ジフテリア毒素、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ドセタキセル、ドルリモマブアリトクス、ドルリキシズマブ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ＤＸＬ６２５、エクリズマブ、エファリズマブ、エファプロキシラル、ＥＧＦＲ拮抗薬、エレスクロモール、エルサミトルシン、エルシリモマブ、エメチン、エンドセリン受容体拮抗薬、エピポドフィロトキシン、エピルビシン、エポチロン、エルビタックス（商標）、エルリズマブ、エストラムスチン、エタネルセプト、臭化エチジウム、エトグルシド、エトポシド、リン酸エトポシド、エベロリムス、ファラリモマブ、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＦＫＢＰ阻害剤、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フォントリズマブ、フォテムスチン、ガリキシマブ、ガリウム－６７（６７Ｇａ）、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムシタビン、グルココルチコイド、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グラミシジンＤ、グスペリムス、ハーセプチン（登録商標）、ヒドラジン、ヒドロキシウレア、低メチル化剤、イダルビシン、イダルビシン、イホスファミド、ＩＬ－１拮抗薬、ＩＬ－１受容体拮抗薬、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２抗体、ＩＬ－１２Ｒ拮抗薬、ＩＬ－１３抗体、ＩＬ－２、ＩＬ－２阻害剤、ＩＬ－２受容体／ＣＤ２５抗体、ＩＬ－６抗体、メシル酸イマチニブ、免疫グロブリンＥ抗体、ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテグリン抗体、インターフェロン抗体、インターフェロン、インターロイキン５抗体、インターロイキン－６受容体抗体、インターロイキン、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ケリキシマブ、ラロタキセル、鉛－２１２（^{212}Ｐｂ）、レブリリズマブ、レフルノミド、レナリドミド、レルデリムマブ、ロイコボリン、ＬＦＡ－Ｉ抗体、リドカイン、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ロニダミン、ルカントン、ルミリキシマブ、ルテチウム－１７７（^{177}Ｌｕ）、マクロライド、マンノスルファン、マスリモマブ、マソプロコール、メクロレタミン、メルファラン、メポリズマブ、メルカプトプリン、メテリムマブ、メトトレキサート、微小管集合阻害剤、微小管安定性エンハンサー、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、マイトマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、モロリムマブ、ｍＴＯＲ阻害剤、ムロモナブ－ＣＤ３、ムスチン、ミコフェノール酸、マイトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、ナタリズマブ、ネダプラチン、ネレリモマブ、ニムスチン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、ノルジヒドログアヤレト酸、オブリメルセン、オクレリズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オラパリブ、オマリズマブ、オルタタキセル、オテリキシズマブ、オキサリプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル（タキソール）、パスコリズマブ、ＰＤＧＦ拮抗薬、ペグアスパラガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ホスホジエステラーゼ阻害剤、リン－３２（^{32}Ｐ）、ピメクロリムスアベチムス、ピラルビシン、ピキサントロン、プラチン、プリカマイシン、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤、ポルフィマーナ

トリウム、ポルフィリン誘導体、プレドニマスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロカルバジン、プロプラノロール、プロテアソーム阻害剤、シュードモナス外毒素、シュードモナス毒素、プリン合成阻害剤、ピューロマイシン、ピリミジン合成阻害剤、放射性核種、放射線治療、ラルチトレキセド、ラニムスチン、レスリズマブ、レチノイドＸ受容体作動薬、レチノイド、レニウム－１８６（^{186}Ｒｅ）、レニウム－１８８（^{188}Ｒｅ）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、リシン、リロナセプト、リツキサン（登録商標）、ロベリズマブ、ルビテカン、ルプリズマブ、サマリウム－１５３（^{153}Ｓｍ）、サトラプラチン、スカンジウム－４７（^{47}Ｓｃ）、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、セリシクリブ、セムスチン、性ホルモン拮抗薬、シプリズマブ、シロリムス、ステロイドアロマターゼ阻害剤、ステロイド、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシン、タクロリムス、タラポルフィン、タリズマブ、タキサン、タキソール、テガフール、テリモマブアリトクス、テモポルフィン、テモゾロマイド、テムシロリムス、テムシロリムス、テネリキシマブ、テニポシド、テプリズマブ、テリフルノミド、テセタキセル、テストラクトン、テトラカイン、サリドマイド、チオエパクロラムブシル、チオプリンチオグアニン、チオＴＥＰＡ、チミジル酸シンターゼ阻害剤、チアゾフリン、チピファルニブ、Ｔ－リンパ球抗体、ＴＮＦ拮抗薬、ＴＮＦ抗体、ＴＮＦ融合タンパク質、ＴＮＦ受容体融合タンパク質、ＴＮＦ－α阻害剤、トシリズマブ、トポイソメラーゼ阻害剤、トポテカン、トラリズマブ、トラベクテジン、トレメリムマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリアゼン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、ウラムスチン、ウステキヌマブ、バルルビシン（Ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バルルビシン（Ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎｅ）、バパリキシマブ、ＶＥＧＦ拮抗薬、ベパリモマブ、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビジリズマブ、ボリノスタット、イットリウム－８８（^{88}Ｙ）、イットリウム－９０（^{90}Ｙ）、ザノリムマブ、ジレウトン、ジラリムマブ、ゾリモマブアトリクス、ゾルビシン、ゾタロリムス、またはそれらの任意の組み合わせを含む、細胞毒性薬、化学療法薬、または免疫抑制剤である別の活性薬剤を含み、かつ／または

（１８）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、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジン、またはそれらの任意の組み合わせを含む因子の作動薬、拮抗薬、または調節剤である別の活性薬剤を含む、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】

前記抗体または断片が、

（１）生体内でＨＧＦ発現ヒト細胞及び／または循環可溶性ＨＧＦ分子に特異的に結合し、

（２）小児または成人の卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸及び結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、白血病、リンパ腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）を含む癌；黄斑変性；アルツハイマー病；ならびにマラリア感染等のＨＧＦを発現する細胞に関連する疾患を有する患者におけるヒト細胞上でまたはそれによって発現されるＨＧＦに特異的に結合し、

（３）前記抗体に含まれるV_HまたはV_Lポリペプチドが１つ以上のウサギＢ細胞集団に由来し、

（４）前記抗体または断片がＨＧＦＲに対する結合特異性を有さず、かつ／または

（５）前記抗体または断片がＨＧＦ／ＨＧＦＲ複合体の産生及び／またはＨＧＦ／ＨＧＦＲ多量体の産生を阻害する、請求項１～６のいずれか一項に記載の抗ヒトＨＧＦ抗体または断片または組成物。

【請求項８】

抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは抗体断片またはその可変重鎖もしくは軽鎖をコードし、かつ好適な宿主細胞において発現されるときにその発現をもたらす単離された１つまたは複数の核酸であって、前記抗体または抗体断片が、

（１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記抗体または抗体断片が、ヒトＨＧＦ上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一または重複するエピトープ（複数可）と競合し、かつ／またはそれらに特異的に結合する、

（２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、ヒトＨＧＦ上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一または重複するエピトープ（複数可）に特異的に結合し、任意に特定され得る前記エピトープ（複数可）が、前記ヒトＨＧＦポリペプチドの長さの全てまたは実質的に全てに相当する重複する断片である１０～１５ｍｅｒペプチドのライブラリ中の１つ以上のペプチドへの抗ヒトＨＧＦ抗体の結合を検出する結合アッセイであり、さらに任意に前記結合アッセイが、前記ライブラリ中のペプチドへの前記抗体または抗体断片の特異的結合が生じると検出可能な化学発光シグナルを放出する化学発光ラベルを用いることにより前記ライブラリ中の前記１０～１５ｍｅｒペプチドのうちの１つ以上への前記抗体または抗体断片の特異的結合を検出するウエスタン免疫ブロットアッセイである、

（３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、

（４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗ヒト抗ＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、

（５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、

（６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、

（７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、

Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ＨＧＦ抗体の６つすべての相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、

（８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、（ａ）：

（ａ）配列番号４、配列番号４４、配列番号８４、配列番号１２４、配列番号１６４、配列番号２０４、配列番号２４４、配列番号２８４、配列番号３２４、配列番号３６４、配列番号４０４、配列番号４４４、配列番号４８４、配列番号５２４、配列番号５６４、配列番号６０４、配列番号６４４、配列番号６８４、配列番号７２４、配列番号７６４、配列番号８０４、配列番号８４４、配列番号８８４、及び配列番号９２４、配列番号９６４、配列番号１００４、及び配列番号１０４４からなる群から選択されるＣＤＲ１配列；配列番号６、配列番号４６、配列番号８６、配列番号１２６、配列番号１６６、配列番号２０６、配列番号２４６、配列番号２８６、配列番号３２６、配列番号３６６、配列番号４０６、配列番号４４６、配列番号４８６、配列番号５２６、配列番号５６６、配列番号６０６、配列番号６４６、配列番号６８６、配列番号７２６、配列番号７６６、配列番号８０６、配列番号８４６、配列番号８８６、及び配列番号９２６、配列番号９６６、配列番号１００６、及び配列番号１０４６からなる群から選択されるＣＤＲ２配列；ならびに配列番号８、配列番号４８、配列番号８８、配列番号１２８、配列番号１６８、配列番号２０８、配列番号２４８、配列番号２８８、配列番号３２８、配列番号３６８、配列番号４０８、配列番号４４８、配列番号４８８、配列番号５２８、配列番号５６８、配列番号６０８、配列番号６４８、配列番号６８８、配列番号７２８、配列番号７６８、配列番号８０８、配列番号８４８、配列番号８８８、及び配列番号９２８、配列番号９６８、配列番号１００８、及び配列番号１０４８からなる群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖、ならびに／または

（ｂ）配列番号２４、配列番号６４、配列番号１０４、配列番号１４４、配列番号１８４、配列番号２２４、配列番号２６４、配列番号３０４、配列番号３４４、配列番号３８４、配列番号４２４、配列番号４６４、配列番号５０４、配列番号５４４、配列番号５８４、配列番号６２４、配列番号６６４、配列番号７０４、配列番号７４４、配列番号７８４、配列番号８２４、配列番号８６４、配列番号９０４、及び配列番号９４４、配列番号９８４、配列番号１０２４、及び配列番号１０６４からなる群から選択されるＣＤＲ１配列；配列番号２６、配列番号６６、配列番号１０６、配列番号１４６、配列番号１８６、配列番号２２６、配列番号２６６、配列番号３０６、配列番号３４６、配列番号３８６、配列番号４２６、配列番号４６６、配列番号５０６、配列番号５４６、配列番号５８６、配列番号６２６、配列番号６６６、配列番号７０６、配列番号７４６、配列番号７８６、配列番号８２６、配列番号８６６、配列番号９０６、及び配列番号９４６、配列番号９８６、配列番号１０２６、及び配列番号１０６６からなる群から選択されるＣＤＲ２配列；ならびに配列番号２８、配列番号６８、配列番号１０８、配列番号１４８、配列番号１８８、配列番号２２８、配列番号２６８、配列番号３０８、配列番号３４８、配列番号３８８、配列番号４２８、配列番号４６８、配列番号５０８、配列番号５４８、配列番号５８８、配列番号６２８、配列番号６６８、配列番号７０８、配列番号７４８、配列番号７８８、配列番号８２８、配列番号８６８、配列番号９０８、配列番号９４８、配列番号９８８、配列番号１０２８、及び配列番号１０６８からなる群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含むが、但し、上で特定されたＣＤＲポリペプチドのうちのいずれかの１つまたは２つの残基が別のアミノ酸で置換され得ることをさらに条件とする、

（９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４のＣＤＲ１配列、配列番号６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号２４のＣＤＲ１配列、配列番号２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２８のＣＤＲ３配列を含む、

（１０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４４のＣＤＲ１配列、配列番号４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６のＣＤＲ２配列、

及び配列番号６８のＣＤＲ３配列を含む、
（１１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８４のＣＤＲ１配列、配列番号８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１０４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０８のＣＤＲ３配列を含む、
（１２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１２４のＣＤＲ１配列、配列番号１２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１２８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号１４４のＣＤＲ１配列、配列番号１４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１４８のＣＤＲ３配列を含む、
（１３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１６４のＣＤＲ１配列、配列番号１６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１６８のＣＤＲ３配列を含み、可変軽鎖が、配列番号１８４のＣＤＲ１配列、配列番号１８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１８８のＣＤＲ３配列を含む、
（１４）前記発現された抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片が、配列番号２０４のＣＤＲ１配列、配列番号２０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み、可変軽鎖が、配列番号２２４のＣＤＲ１配列、配列番号２２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２２８のＣＤＲ３配列を含む、
（１５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号２４４のＣＤＲ１配列、配列番号２４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２４８のＣＤＲ３配列を含み、可変軽鎖が、配列番号２６４のＣＤＲ１配列、配列番号２６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２６８のＣＤＲ３配列を含む、
（１６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号２８４のＣＤＲ１配列、配列番号２８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号２８８のＣＤＲ３配列を含み、可変軽鎖が、配列番号３０４のＣＤＲ１配列、配列番号３０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３０８のＣＤＲ３配列を含む、
（１７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号３２４のＣＤＲ１配列、配列番号３２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３２８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号３４４のＣＤＲ１配列、配列番号３４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３４８のＣＤＲ３配列を含む、
（１８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号３６４のＣＤＲ１配列、配列番号３６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３６８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号３８４のＣＤＲ１配列、配列番号３８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号３８８のＣＤＲ３配列を含む、
（１９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４０４のＣＤＲ１配列、配列番号４０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４０８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号４２４のＣＤＲ１配列、配列番号４２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４２８のＣＤＲ３配列を含む、
（２０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４４４のＣＤＲ１配列、配列番号４４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４４８のＣＤＲ３配列を含み、可変軽鎖が、配列番号４６４のＣＤＲ１配列、配列番号４６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４６８のＣＤＲ３配列を含む、
（２１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４８４のＣＤＲ１配列、配列番号４８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号４８８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５０４のＣＤＲ１配列、配列番号５０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５０８のＣＤＲ３配列を含む、
（２２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号５２４のＣＤＲ１配列、配列番号５２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５２８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５４４のＣＤＲ１配列、配列番号５４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５４８のＣＤＲ３配列を含む、
（２３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号５６４

のＣＤＲ１配列、配列番号５６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５６８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号５８４のＣＤＲ１配列、配列番号５８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号５８８のＣＤＲ３配列を含む、

（２４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６０４のＣＤＲ１配列、配列番号６０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６０８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６２４のＣＤＲ１配列、配列番号６２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６２８のＣＤＲ３配列を含む、

（２５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６４４のＣＤＲ１配列、配列番号６４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６４８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号６６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６６８のＣＤＲ３配列を含む、

（２６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６８４のＣＤＲ１配列、配列番号６８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号６８８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７０４のＣＤＲ１配列、配列番号７０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７０８のＣＤＲ３配列を含む、

（２７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号７２４のＣＤＲ１配列、配列番号７２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７２８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７４４のＣＤＲ１配列、配列番号７４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７４８のＣＤＲ３配列を含む、

（２８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号７６４のＣＤＲ１配列、配列番号７６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７６８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号７８４のＣＤＲ１配列、配列番号７８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号７８８のＣＤＲ３配列を含む、

（２９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８０４のＣＤＲ１配列、配列番号８０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８０８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号８２４のＣＤＲ１配列、配列番号８２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８２８のＣＤＲ３配列を含む、

（３０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８４４のＣＤＲ１配列、配列番号８４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８４８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または可変軽鎖が、配列番号８６４のＣＤＲ１配列、配列番号８６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８６８のＣＤＲ３配列を含む、

（３１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８８４のＣＤＲ１配列、配列番号８８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号８８８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９０４のＣＤＲ１配列、配列番号９０６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９０８のＣＤＲ３配列を含む、

（３２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号９２４のＣＤＲ１配列、配列番号９２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９２８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９４４のＣＤＲ１配列、配列番号９４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９４８のＣＤＲ３配列を含む、

（３３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号９６４のＣＤＲ１配列、配列番号９６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９６８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９８４のＣＤＲ１配列、配列番号９８６のＣＤＲ２配列、及び配列番号９８８のＣＤＲ３配列を含む、

（３４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１００４のＣＤＲ１配列、配列番号１００６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１００８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１０２４のＣＤＲ１配列、配列番号１０２６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０

２８のＣＤＲ３配列を含む、
（３５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１０４４のＣＤＲ１配列、配列番号１０４６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０４８のＣＤＲ３配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１０６４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６６のＣＤＲ２配列、及び配列番号１０６８のＣＤＲ３配列を含む、
（３６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、かつ／または前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号２２を含む、
（３７）前記核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号２及び配列番号２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（３８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（３９）前記核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号４２及び配列番号６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（４０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（４１）可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号８２及び配列番号１０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（４２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（４３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号１２２及び配列番号１４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（４４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（４５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号１６２及び配列番号１８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（４６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（４７）可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号２０２及び配列番号２２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（４８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記１つまたは複数の核酸に

よってコードされる可変重鎖が、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号２６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（４９）前記核酸（複数可）によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号２４２及び配列番号２６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（５０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号２８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号３０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（５１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号２８２及び配列番号３０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（５２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号３２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号３４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（５３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号３２２及び配列番号３４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（５４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号３６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号３８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（５５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号３６２及び配列番号３８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（５６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号４２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（５７）可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号４０２及び配列番号４２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（５８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号４６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（５９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号４４２及び配列番号４６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（６０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号４８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号５０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一

の配列を含む、
（６１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号４８２及び配列番号５０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（６２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号５２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号５４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（６３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号５２２及び配列番号５４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（６４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号５６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号５８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（６５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号５６２及び配列番号５８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（６６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号６２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（６７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号６０２及び配列番号６２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（６８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号６６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（６９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号６４２及び配列番号６６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（７０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号６８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号７０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（７１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号６８２及び配列番号７０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、
（７２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号７２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号７４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、
（７３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、そ

れぞれ、配列番号７２２及び配列番号７４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（７４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号７６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号７８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（７５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号７６２及び配列番号７８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（７６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号８２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（７７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号８０２及び配列番号８２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（７８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号８６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（７９）可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号８４２及び配列番号８６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（８０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号８８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（８１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号８８２及び配列番号９０２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（８２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号９２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（８３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号９２２及び配列番号９４２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（８４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号９６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号９８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（８５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号９６２及び配列番号９８２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（８６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１００

２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１０２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（８７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号１００２及び配列番号１０２２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（８８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖が、配列番号１０４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変軽鎖が、配列番号１０６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（８９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる可変重鎖及び軽鎖が各々、それぞれ、配列番号１０４２及び配列番号１０６２の可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である、

（９０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号１０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号１２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号１４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号１６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号１８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号２６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号２８１と少

なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記核酸または核酸または複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号３０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号３２１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号３４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（９９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号３６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号３８１を含む、

（１００）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号４０１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号４２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号４４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号４６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号４８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号５０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号５２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号５４１を含む、

（１０４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号５６１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号５８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖、配列番号６０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号６２１を含む、

（１０６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号６４１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号６６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０７）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号６８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号７０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１０８）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号７２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号７４１を含む、

（１０９）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号７６１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号７８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１１０）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号８０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号８２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１１１）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号８４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号８６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１１２）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号８８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号９０１を含む、

（１１３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号９２１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号９４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１１４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号９６１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号９８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、

（１１５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号１００１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号１０２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、ならびに／または

（１１６）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる重鎖が、配列番号１０４１を含み、前記１つまたは複数の核酸によってコードされる軽鎖が、配列番号１０６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一の配列を含む、または前述の任意の組み合わせから選択される前記単離された１つまたは複数の核酸。

【請求項９】

前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記抗体または抗体断片が、

（１）キメラ、ヒト化、及びヒト抗体または抗体断片、

（２）ｓｃＦｖ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、ＭｅｔＭａｂ、一価抗体断片、及びＦ（ａｂ’）２断片、

（３）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された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く、

（４）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、ヒト定常ドメインを含む、

（５）前記１つまたは複数の核酸によってコードされる前記発現された抗体が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４抗体である、

（６）前記１つまたは複数の核酸が、配列番号１２、配列番号３２、配列番号５２、配列番号７２、配列番号９２、配列番号１１２、配列番号１３２、配列番号１５２、配列番号１７２、配列番号１９２、配列番号２１２、配列番号２３２、配列番号２５２、配列番号２７２、配列番号２９２、配列番号３１２、配列番号３３２、配列番号３５２、配列番

号３７２、配列番号３９２、配列番号４１２、配列番号４３２、配列番号４５２、配列番号４７２、配列番号４９２、配列番号５１２、配列番号５３２、配列番号５５２、配列番号５７２、配列番号５９２、配列番号６１２、配列番号６３２、配列番号６５２、配列番号６７２、配列番号６９２、配列番号７１２、配列番号７３２、配列番号７５２、配列番号７７２、配列番号７９２、配列番号８１２、配列番号８３２、配列番号８５２、配列番号８７２、配列番号８９２、配列番号９１２、配列番号９３２、配列番号９５２、配列番号９７２、配列番号９９２、配列番号１０１２、配列番号１０３２、配列番号１０５２、及び配列番号１０７２と少なくとも８０、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一のＶＨ及びＶＬ領域をコードする配列、または前述のうちのいずれかのコドン縮重を含む、ならびに／または

（７）前記１つまたは複数の核酸配列が、ピキアまたはヒト優先コドンを含む、から選択される、請求項８に記載の前記１つまたは複数の核酸。

【請求項１０】

請求項８または９のいずれかに記載の１つまたは複数の核酸配列を含む、１つまたは複数のベクター。

【請求項１１】

請求項８または９のいずれかに記載の１つもしくは複数の核酸配列または請求項１０に記載の１つもしくは複数のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項１２】

前記宿主細胞が、哺乳類細胞、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、鳥細胞、または昆虫細胞である、請求項１１に記載の前記宿主細胞。

【請求項１３】

（１）糸状真菌または酵母、

（２）ピキア・パストリス、ピキア・フィンランディカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラマエ、ピキア・メンブラナエファシエンス、ピキア・ミヌタ（オガタエア・ミヌタ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オプンチアエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・ゲルカム、ピキア・ピペリ、ピキア・スティピティス、ピキア・メタノリカ、ピキア属種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、クリベロマイセス属種、クリベロマイセス・ラクティス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・オリゼ、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、フザリウム属種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、フィスコミトレラ・パテンス、ニューロスポラ・クラッサ、ピキア属種、任意のサッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、任意のクリベロマイセス属種、カンジダ・アルビカンス、任意のアスペルギルス属種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、任意のフザリウム属種、及びニューロスポラ・クラッサから選択される糸状真菌または酵母、

（３）哺乳類細胞、ならびに／または

（４）ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、骨髄腫、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）、ヒト胚腎臓株（懸濁培養での増殖のためにサブクローニングされた２９３または２９３細胞）、マウスセルトリ細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝細胞、またはマウス乳腺腫瘍細胞を含む、請求項１２に記載の前記宿主細胞。

【請求項１４】

組換え宿主細胞における前記抗体または抗体断片の発現をコードする核酸を発現させることによって請求項１～４のいずれか一項に記載の前記抗体または抗体断片を作製する方法。

【請求項１５】

前記宿主細胞が、

（１）細菌、酵母、真菌、昆虫細胞、植物細胞、鳥細胞、または哺乳類細胞、

（２）任意に倍数体であり得る酵母または糸状真菌、

（３）ピキア・パストリス、ピキア・フィンランディカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラマエ、ピキア・メンブラナエファシエンス、ピキア・ミヌタ（オガタエア・ミヌタ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オプンチアエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・ゲルカム、ピキア・ピペリ、ピキア・スティピティス、ピキア・メタノリカ、ピキア属種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、クリベロマイセス属種、クリベロマイセス・ラクティス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・オリゼ、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、フザリウム属種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、フィスコミトレラ・パテンス、及びニューロスポラ・クラッサ、ピキア属種、任意のサッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、任意のクリベロマイセス属種、カンジダ・アルビカンス、任意のアスペルギルス属種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、任意のフザリウム属種、及びニューロスポラ・クラッサから選択される酵母または真菌、

（４）哺乳類細胞、

（５）ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、骨髄腫、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）、ヒト胚腎臓株（懸濁培養での増殖のためにサブクローニングされた２９３または２９３細胞）、マウスセルトリ細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝細胞、またはマウス乳腺腫瘍細胞、または

（６）ＣＨＯ細胞、から選択される、請求項１４に記載の前記方法。

【請求項１６】

前記組換え宿主細胞が、少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルの前記抗体または抗体断片を安定して発現し、かつそれを培養培地中に分泌する一倍体または倍数体酵母培養物である、１４に記載の前記方法。

【請求項１７】

前記倍数体酵母が、

（ｉ）プロモーターに作動可能に連結された前記抗体及びシグナル配列をコードする１つ以上の異種ポリヌクレオチドを含む少なくとも１つの発現ベクターを一倍体酵母細胞に導入することと、

（ｉｉ）交配またはスフェロプラスト融合により、前記第１及び／または第２の一倍体酵母細胞から倍数体酵母を産生することと、

（ｉｉｉ）前記抗体を安定に発現する倍数体酵母細胞を選択することと、

（ｉｖ）前記抗体を安定に発現する前記倍数体酵母細胞から安定した倍数体酵母培養物を産生して培養培地に入れることと、を含む方法によって作製される、請求項１６に記載の前記方法。

【請求項１８】

前記酵母属がピキアである、請求項１７に記載の前記方法。

【請求項１９】

治療または診断の方法であって、

（１）ＨＧＦ発現細胞またはＨＧＦの過剰発現に関連する疾患または状態を有する患者に、治療的または予防的または診断的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与すること、

（２）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連血管新生の調節（阻害、ブロック、または促進）を必要とする対象におけるＨＧＦ関連血管新生を調節する（阻害する、ブロックする、または促進する）こと、

（３）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連細胞増殖の調節（阻害、ブロック、または促進）を必要とする対象におけるＨＧＦ関連細胞増殖を調節する（阻害する、ブロックする、または促進する）こと、

（４）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断

片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連細胞浸潤の調節（阻害、ブロック、または促進）を必要とする対象におけるＨＧＦ関連細胞浸潤を調節する（阻害する、ブロックする、または促進する）こと、

（５）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連転移の阻害またはブロックを必要とする対象におけるＨＧＦ関連転移を阻害またはブロックすること、

（６）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ／ＨＧＦ－Ｒ（ｃ－ｍｅｔ）相互作用及び／またはｃ－ｍｅｔ活性化の調節（阻害、ブロック、または促進）を必要とする対象におけるＨＧＦ／ＨＧＦ－Ｒ（ｃ－ｍｅｔ）相互作用及び／またはｃ－ｍｅｔ活性化を調節する（阻害する、ブロックする、または促進する）こと、

（７）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体または断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦの分裂促進、遊走促進、及び／または形態形成特性の阻害またはブロックを必要とする対象におけるＨＧＦの分裂促進、遊走促進、及び／または形態形成特性を阻害またはブロックすること、

（８）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体もしくは断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連線維化の促進を必要とする対象におけるＨＧＦ関連線維化を促進すること、及び／または

（９）治療的または予防的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体または断片または請求項１～７の一項に記載のものを含む組成物を投与することを含む、ＨＧＦ関連細胞散乱の阻害を必要とする対象におけるＨＧＦ関連細胞散乱を阻害すること、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、抗ＨＧＦ抗体または抗体断片の投与を含む、前記方法。

【請求項２０】

（１）前記抗体または断片がＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔ結合を阻害または予防し、

（２）前記抗体または断片がＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔ結合を阻害または予防せず、

（３）前記抗体または断片がｃ－ｍｅｔ活性化を阻害し、

（４）前記抗体または断片がＨＧＦ／ＨＧＦ－Ｒ複合体または多量体に結合する、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記方法が別の治療薬の投与を含む、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記別の治療薬が、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、免疫抑制剤、遺伝子治療薬、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制嘔吐剤、制吐剤、ＩＬ－６拮抗薬、細胞毒性薬、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗サイトカイン薬、抗血管新生薬、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、２１に記載の前記方法。

【請求項２３】

（１）前記化学療法剤が、ＶＥＧＦ拮抗薬、ＥＧＦＲ拮抗薬、プラチン、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ムスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、ＰＤＧＦ拮抗薬、ＴＮＦ拮抗薬、ＩＬ－Ｉ拮抗薬、インターロイキン、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、ＩＬ－１２Ｒ拮抗薬、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ、抗ＣＤ２０抗体、リ

ツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され、

（２）前記抗凝固剤が、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＥ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（アンジオマックス（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシラート（プラダキサ（商標）／プラダックス（商標））、デシルジン（レバスク（商標）／イプリバスク（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（インテグリリン（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（レフルダン（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（アグラスタット（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（エグザンタ（商標）／エグザルタ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択され、

（３）前記スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択され、

（４）前記別の治療薬が、腫瘍壊死因子－α、インターフェロンγ、インターロイキン１α、インターロイキン１β、インターロイキン６、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせから選択される因子拮抗薬であり、ピキア

（５）前記別の治療薬が、可溶性ＶＥＧＦＲ－１、ＮＲＰ－１、アンジオポエチン２、ＴＳＰ－１及びＴＳＰ－２、アンギオスタチン及び関連分子、エンドスタチン、バソスタチン、カルレティキュリン、血小板因子－４、ＴＩＭＰ、ＣＤＡＩ、Ｍｅｔｈ－１、Ｍｅｔｈ－２、ＩＦＮ－α、－β、及び－γ、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－４、－１２及び－１８、プロトロンビン（クリングルドメイン－２）、アンチトロンビンＩＩＩ断片、プロラクチン、ＶＥＧＩ、ＳＰＡＲＣ、オステオポンチン、マスピン、及びカンスタチンから選択される抗血管新生因子であり、

（６）前記別の治療薬が、大麻、ドロナビノール（マリノール（商標））、ナビロン（セサメット）、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む抗悪液質剤であり、

（７）前記別の治療薬が、５－ＨＴ３受容体拮抗薬、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、大麻、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（グラボル（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗薬、ドキシラミン、ドロナビノール（マリノール（商標））、ドロペリドール、エメトロール、生姜、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋｌ受容体拮抗薬、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリン作動薬、ミオスタチン拮抗薬、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、アンジオテンシンＡｌｌ拮抗薬、β２アドレナリン作動性受容体作動薬、β３アドレナリン作動性受容体作動薬、またはそれらの任意の組み合わせを含む制嘔吐剤または制吐剤であり、

（８）前記別の治療薬が、タモキシフェン、ＢＣＬ－２拮抗薬、エストロゲン、ビスホスホネート、テリパラチド、ラネル酸ストロンチウム、アレンドロン酸ナトリウム（フォサマックス）、リセドロネート（アクトネル）、ラロキシフェン、イバンドロネート（ボニバ）、オバトクラックス、ＡＢＴ－２６３、ゴシポール、ゲフィチニブ、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、エルロチニブ、上皮増殖因子受容体阻害剤、ソラレン、

トリオキシサレン、メトキサレン、ベルガプテン、レチノイド、エトレチネート、アシトレチン、インフリキシマブ（レミケード（登録商標））、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゼナパックス（商標）、シクロスポリン、メトトレキサート、顆粒球コロニー刺激因子、フィルグラスチム、レノグラスチム、ニューポジェン、ニューラスタ、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、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、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、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、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、フェイスラミン、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、サルチル酸メチル、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、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、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、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、抗生物質、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、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｈｉｎ）、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｉｎ）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、糖ペプチド、ハービマイシン、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、ミノサイクリン、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、ネチルミシン、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、プロンチシル、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、スルファナミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、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、バンコマイシン；アルドステロン、ベクロメタゾン、βメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、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；一例として、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス固定用量併用剤、抗レトロウイルス相乗的エンハンサー、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、Ｉ型インターフェロン、ＩＩ型インターフェロン、ＩＩＩ型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、またはそれらの任意の組み合わせを含む抗ウイルス薬を含み、

（９）前記別の治療薬が、１－ジヒドロテストステロン、１－メチルニトロソ尿素、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アバタセプト、アブラキサン、アシトレチン、アクラルビシン、アクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）、アクチノマイシン、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アフェリモマブ、アフリバーセプト、アフツズマブ、アレファセプト、アリトレチノイン、スルホン酸アルキル、アルキル化剤、アルトレタミン、アルボシジブ、アミノレブリン酸／アミノレブリン酸メチル、アミノプテリン、アミノプテリン、アムルビシン、アムサクリン、アムサクリン、アナグレリド、アナキンラ、アントラセンジオン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラマイシン（ＡＭＣ）；抗有糸分裂剤、抗生物質、抗ＣＤ２０抗体、抗葉酸剤、抗リンパ球グロブリン、代謝拮抗薬、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、アセリズマブ、アスパラギナーゼ、アスパラギン枯渇剤、アスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、アトリズマブ、アトロリムマブ、アトラセンタン、アバスチン（商標）、アザシチジン、アザチオプリン、アゼラスチン、アジリジン、バシリキシマブ、ＢＡＹＸ抗体、ベラタセプト、ベリムマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベルチリムマブ、ベキサロテン、ビサントレン、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ＢＬｙＳ抗体、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルファン、カルシニューリン阻害剤、カリケアマイシン、カンプトセシン、カンプトセシン、カペシタビン、カルボプラチン（パラプラチン）、カルボクオン、カルミノマイシン、カルモフール、カルムスチン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ＣＡＴ抗体、ＣＤ１１ａ抗体、ＣＤ１４７／ベイシジン抗体、ＣＤ１５４抗体、ＣＤ１８抗体、ＣＤ２０抗体、ＣＤ２３抗体、ＣＤ３抗体、ＣＤ４抗体、ＣＤ４０抗体、ＣＤ６２Ｌ／Ｌ－セレクチン抗体、ＣＤ８０抗体、ＣＤＫ阻害剤、セデリズマブ、セレコキシブ、セルトリズマブペゴル、クロラムブシル、クロラムブシル、シクロスポリン、シス－ジクロロジアンミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、クラドリビン、クレノリキシマブ、クロファラビン、コルヒチン、補体成分５抗体、銅－６７（６７Ｃｕ）、コルチコステロイド、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、サイクロフィリン阻害剤、シクロホスファミド、シクロソスファミド、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンＢ、細胞毒性リボヌクレアーゼ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン（以前のダウノマイシン）、デシタビン、デフォロリムス、デメコルシン、デトルビシン、ジブロモマンニトール、ジエチルカルバマジン、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、ジヒドロキシアントラシンジオン、ジフテリア毒素、ＤＮＡポリメラ

ーゼ阻害剤、ドセタキセル、ドルリモマブアリトクス、ドルリキシズマブ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ＤＸＬ６２５、エクリズマブ、エファリズマブ、エファプロキシラル、ＥＧＦＲ拮抗薬、エレスクロモール、エルサミトルシン、エルシリモマブ、エメチン、エンドセリン受容体拮抗薬、エピポドフィロトキシン、エピルビシン、エポチロン、エルビタックス（商標）、エルリズマブ、エストラムスチン、エタネルセプト、臭化エチジウム、エトグルシド、エトポシド、リン酸エトポシド、エベロリムス、ファラリモマブ、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＦＫＢＰ阻害剤、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フォントリズマブ、フォテムスチン、ガリキシマブ、ガリウム－６７（６７Ｇａ）、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムシタビン、グルココルチコイド、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グラミシジンＤ、グスペリムス、ハーセプチン（登録商標）、ヒドラジン、ヒドロキシウレア、低メチル化剤、イダルビシン、イダルビシン、イホスファミド、ＩＬ－Ｉ拮抗薬、ＩＬ－Ｉ受容体拮抗薬、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２抗体、ＩＬ－１２Ｒ拮抗薬、ＩＬ－１３抗体、ＩＬ－２、ＩＬ－２阻害剤、ＩＬ－２受容体／ＣＤ２５抗体、ＩＬ－６抗体、メシル酸イマチニブ、免疫グロブリンＥ抗体、ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテグリン抗体、インターフェロン抗体、インターフェロン、インターロイキン５抗体、インターロイキン－６受容体抗体、インターロイキン、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１３１（１３１Ｉ）、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ケリキシマブ、ラロタキセル、鉛－２１２（^{212}Ｐｂ）、レブリリズマブ、レフルノミド、レナリドミド、レルデリムマブ、ロイコボリン、ＬＦＡ－Ｉ抗体、リドカイン、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ロニダミン、ルカントン、ルミリキシマブ、ルテチウム－１７７（^{177}Ｌｕ）、マクロライド、マンノスルファン、マスリモマブ、マソプロコール、メクロレタミン、メルファラン、メポリズマブ、メルカプトプリン、メテリムマブ、メトトレキサート、微小管集合阻害剤、微小管安定性エンハンサー、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、マイトマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、モロリムマブ、ｍＴＯＲ阻害剤、ムロモナブ－ＣＤ３、ムスチン、ミコフェノール酸、マイトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、ナタリズマブ、ネダプラチン、ネレリモマブ、ニムスチン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、ノルジヒドログアヤレト酸、オブリメルセン、オクレリズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オラパリブ、オマリズマブ、オルタタキセル、オテリキシズマブ、オキサリプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル（タキソール）、パスコリズマブ、ＰＤＧＦ拮抗薬、ペグアスパラガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ホスホジエステラーゼ阻害剤、リン－３２（^{32}Ｐ）、ピメクロリムスアベチムス、ピラルビシン、ピキサントロン、プラチン、プリカマイシン、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤、ポルフィマーナトリウム、ポルフィリン誘導体、プレドニマスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロカルバジン、プロプラノロール、プロテアソーム阻害剤、シュードモナス外毒素、シュードモナス毒素、プリン合成阻害剤、ピューロマイシン、ピリミジン合成阻害剤、放射性核種、放射線治療、ラルチトレキセド、ラニムスチン、レスリズマブ、レチノイドＸ受容体作動薬、レチノイド、レニウム－１８６（^{186}Ｒｅ）、レニウム－１８８（^{188}Ｒｅ）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、リシン、リロナセプト、リツキサン（登録商標）、ロベリズマブ、ルビテカン、ルプリズマブ、サマリウム－１５３（^{153}Ｓｍ）、サトラプラチン、スカンジウム－４７（^{47}Ｓｃ）、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、セリシクリブ、セムスチン、性ホルモン拮抗薬、シプリズマブ、シロリムス、ステロイドアロマターゼ阻害剤、ステロイド、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシン、タクロリムス、タラポルフィン、タリズマブ、タキサン、タキソール、テガフール、テリモマブアリトクス、テモポルフィン、テモゾロマイド、テムシロリムス、テムシロリムス、テネリキシマブ、テニポシド、テプリズマブ、テリフルノミド、テセタキセル、テストラクトン、テトラカイン、サリドマイド、チオエパクロラムブシル、チオプリンチオグアニン、チオＴＥＰＡ、チミジル酸シンターゼ阻害剤、チアゾフリン、チピファルニブ、Ｔ－リンパ球抗体、ＴＮＦ拮抗薬、ＴＮＦ抗体、

ＴＮＦ融合タンパク質、ＴＮＦ受容体融合タンパク質、ＴＮＦ－α阻害剤、トシリズマブ、トポイソメラーゼ阻害剤、トポテカン、トラリズマブ、トラベクテジン、トレメリムマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリアゼン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、ウラムスチン、ウステキヌマブ、バルルビシン（Ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バルルビシン（Ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎｅ）、バパリキシマブ、ＶＥＧＦ拮抗薬、ベパリモマブ、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビジリズマブ、ボリノスタット、イットリウム－８８（^{88}Ｙ）、イットリウム－９０（^{90}Ｙ）、ザノリムマブ、ジレウトン、ジラリムマブ、ゾリモマブアトリクス、ゾルビシン、ゾタロリムス、またはそれらの任意の組み合わせを含む、細胞毒性薬、化学療法薬、または免疫抑制剤から選択され、かつ／または

（１０）前記別の活性薬剤が、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＷＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンを含む因子の１つ以上の作動薬、拮抗薬、または調節剤である、または（１）～（１０）の任意の組み合わせである、請求項２２に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、両方ともに２０１３年３月１４日に出願された米国仮第６１／７８２，８６８号及び米国仮第６１／７８１，６４３号に対する優先権を主張するものである。これら両方の出願内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本出願は、その開示の一部として、ＥＦＳウェブを介して同時提出されている生物学的配列表を包含する。該生物学的配列表は、２０１４年３月１２日に作成された６５２，０４７バイトのサイズを有する「４３２５７ｏ４０１３．ｔｘｔ」という名称のファイルに含まれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００３】

発明の分野

本発明は、肝細胞増殖因子（以下、「ＨＧＦ」）に対する結合特異性を有する抗体及びその断片、好ましくは、高親和性または高結合活性の抗体に関する。本発明は、ＨＧＦに関連する疾患及び障害をスクリーニングする方法、ならびに該抗体またはその断片を投与することによってＨＧＦに関連する疾患及び障害を予防または治療する方法にも関する。

【背景技術】

【０００４】

肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）（別名、散乱因子（ＳＦ））は、ジスルフィド結合によって連結される２本の鎖にセリンプロテアーゼによって切断される一本鎖の不活性前駆体として産生される（Ａｂｏｕｎａｄｅｒ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，７：４３６－４５１（２００５））。ＨＧＦをコードする遺伝子は、染色体７ｑ２１．１に位置する。ＨＧＦの生物学的に活性な形態は、６９ｋＤａのα鎖及び３４ｋＤａのβ鎖から成るヘテロ二量体である。α鎖がＮ末端ヘアピンドメイン及び４個のクリングルドメインを含む一方で、β鎖は、酵素活性を有しないセリンプロテアーゼ様ドメインを含む（同文献）。

【０００５】

ヒト肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）は、間葉細胞によって産生される多機能性ヘテロ二量体ポリペプチドである。ＨＧＦは、血管新生、形態形成、及び細胞遊走、ならびに様々な細胞型の増殖及び散乱を刺激することが示されている（Ｂｕｓｓｏｌｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１１９：６２９，１９９２、Ｚａｒｎｅｇａｒ ａｎｄ Ｍｉｃｈａｌｏｐｏｕｌｏｓ，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１２９：１１７７，１９９５、Ｍ

atsumoto et al, Ciba. Found. Symp. 212：198, 1997、Birchmeier and Gherardi, Trends Cell. Biol. 8：404, 1998、Xin et al., Am. J. pathol. 158：1111, 2001）。HGFの多面的活性は、その受容体であるプロト癌遺伝子c－metによってコードされる膜貫通チロシンキナーゼによって媒介される。様々な正常な細胞機能の調節に加えて、HGF及びその受容体c－metは、腫瘍の発症、浸潤、及び転移に関与することが示されている（Jeffers et al., J. Mol. Med. 74：505, 1996、Comoglio and Trusolino, J. Clin. Invest. 109：857, 2002）。HGF／c－metは、肺、結腸、直腸、胃、腎臓、卵巣、皮膚、多発性骨髄腫、及び甲状腺組織由来の腫瘍を含む様々なヒト固形腫瘍上で共発現され、多くの場合、過剰発現される（Prat et al., Int. J. Cancer 49：323, 1991、Chan et al., Oncogene 2：593, 1988、Weidner et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 8：229, 1993、Derksen et al., Blood 99：1405, 2002）。HGFは、これらの腫瘍に対するオートクリン（Rong et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91：4731, 1994、Koochekpour et al., Cancer Res. 57：5391, 1997）及びパラクリン増殖因子（Weidner et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 8：229, 1993）ならびに抗アポトーシス調節因子（Gao et al., J. Biol. Chem. 276：47257, 2001）として作用する。

【0006】

HGFは、プラスミノーゲン及び他の血液凝固酵素に対して配列及び構造類似性を有する102kDaのタンパク質である（各々が参照により本明細書に組み込まれる、Nakamura et al., Nature 342：440, 1989、Weidner et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8：229, 1993）。ヒトHGFは、728アミノ酸前駆体（プレプロHGF）として合成され、これは、細胞内切断を経て不活性な一本鎖形態（プロHGF）になる（Nakamura et al., Nature 342：440, 1989、Rosen et al., J. Cell. Biol. 127：1783, 1994）。細胞外分泌されると、プロHGFが切断されて、α－サブユニット及びβ－サブユニットから成る生物学的に活性なジスルフィド結合されたヘテロ二量体分子を産出する（Nakamura et al., Nature 342：440, 1989、Naldini et al., EMBO J. 11：4825, 1992）。α－サブユニットは、N末端ヘアピンドメイン及び4個のクリングルドメインからなる440個の残基（69kDa、グリコシル化を伴う）を含む。β－サブユニットは、234個の残基（34kDa）を含み、タンパク質分解活性を欠くセリンプロテアーゼ様ドメインを有する。HGFの切断は、受容体活性化に必要であるが、受容体結合には必要ではない（Hartmann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89：11574, 1992、Lokker et al., J. Biol. Chem. 288：17145, 1992）。HGFは、4個の推定N－グリコシル化部位を含み、1個はα－サブユニットにあり、3個はβ－サブユニットにある。HGFは、c－met受容体への高親和性（Kd＝2×10^{-10}M）結合部位及びヘパリン硫酸プロテオグリカン（HSPG）への低親和性（Kd＝10^{-9}M）結合部位といった2つの特有の細胞特異的結合部位を有し、これらは、細胞表面及び細胞外マトリックス上に存在する（Naldinl et al., Oncogene 6：501, 1991、Bardelii et al., J. Biotechnol. 37：109, 1994、Sakata et al., J. Biol. Chem., 272：9457, 1997）。

【0007】

c－metは、クラスIVタンパク質チロシンキナーゼ受容体ファミリーのメンバーで

ある。全長ｃ－ｍｅｔ遺伝子は、ｃ－ｍｅｔプロトオンコジーンとしてクローニング及び特定された（Ｃｏｏｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３１１：２９，１９８４、Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：６３７９，１９８７）。ｃ－ｍｅｔ受容体は、最初に、一本鎖の部分的にグリコシル化された前駆体、ｐ１７０（ＭＥＴ）として合成される（Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：６３７９，１９８７、Ｇｉｏｒｄａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３９：１５５，１９８９、Ｇｉｏｒｄａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ４：１３８３，１９８９、Ｂａｒｄｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３７：１０９，１９９４）。さらにグリコシル化されると、このタンパク質は、５０ｋＤａのα－サブユニット（残基１～３０７）及び１４５ｋＤａのβ－サブユニットからなるヘテロ二量体の１９０ｋＤａの成熟タンパク質（１３８５個のアミノ酸）にタンパク質分解的に切断される。β－サブユニットの細胞質チロシンキナーゼドメインは、シグナル変換に関与する。

【０００８】

ＨＧＦ阻害剤またはＨＧＦ拮抗薬を得るためのいくつかの異なる手法が調査されている。そのような阻害剤は、ＮＫ１（Ｎ末端ドメイン＋クリングルドメイン１、Ｌｏｋｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１７１４５，１９９３）、ＮＫ２（Ｎ末端ドメイン＋クリングルドメイン１及び２、Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５４：１３８２，１９９１）、及びＮＫ４（Ｎ末端ドメイン＋４個のクリングルドメイン）等の切断されたＨＧＦタンパク質を含み、これがヌードマウスモデルにおけるマウス肺腫瘍ＬＬＣの一次増殖及び転移を部分的に阻害することが示された（Ｋｕｂａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６０：６７３７，２０００）。

【０００９】

別の手法として、Ｄｏｄｇｅ（修士論文、Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，１９９８）は、拮抗薬である抗ｃ－ｍｅｔモノクローナル抗体（ｍＡｂｓ）を生成した。１つのｍＡｂである５Ｄ５は、ＥＬＩＳＡにおいて強力な拮抗活性を示したが、恐らく膜受容体の二量体化のため、ｃ－ｍｅｔを発現するＢＡＦ－３細胞の増殖応答を誘導した。この理由から、抗ｃ－ｍｅｔ ｍＡｂ ５Ｄ５の単一ドメイン形態は、拮抗薬として開発されている（Ｎｇｕｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ，１０：８４０，２００３）。

【００１０】

Ｃａｏ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９８：７４４３，２００１）は、生体外におけるＨＧＦ散乱活性を阻害するそれらの能力に基づいて選択された３つの抗ＨＧＦ ｍＡｂの混液の投与が異種移植ヌードマウスモデルにおけるヒト腫瘍の増殖を阻害することができることを報告した。

【００１１】

より最近になって、Ｌ２Ｇ７（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １２：１２９２，２００６、ＷＯ２００５／１０７８００、及び米国特許第７，２２０，４１０号）、ＨｕＬ２Ｇ７（ＷＯ２００７／１１５０４９）、ＷＯ２００５／１７１０７に記載のヒトｍＡｂ、及びＷＯ２００７／１４３０９０またはＷＯ２００７／１４３０９８に記載のＨＧＦ結合タンパク質を含む中和（阻害性）抗ＨＧＦ ｍＡｂが報告されている。抗ＨＧＦ ｍＡｂ Ｌ２Ｇ７が全身に投与されると、それは、同所性（頭蓋内）神経膠腫異種移植片の増殖を強力に阻害するか、またはさらにはその退縮を誘導し、動物の生存期間を延長することができることも報告されている（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，ｏｐ．ｃｉｔ、及びＷＯ２００６／１３０７７３）。

【００１２】

本明細書に開示されるように、ＨＧＦは、様々な細胞型の増殖及び／または散乱を促進し、血管新生の促進、細胞増殖の阻害、及び間葉表現型から上皮表現型への変換に関与することが示されている。また、ＨＧＦとｃ－ｍｅｔは両方ともに多種多様のヒト腫瘍において発現され、それらの発現レベルは、予後不良と相関することがある。さらに、ＨＧＦ

は、数多くの癌の発症及び転移、ならびに黄斑変性症の発症を含むが、これらに限定されない多数の疾患及び障害の発症に関与すると考えられている。広範囲の疾患及び障害におけるＨＧＦの認識された関与のため、ＨＧＦ拮抗薬及びそれを含む組成物、ならびにＨＧＦに関連する疾患の予防または治療に有用な方法、ならびにＨＧＦに関連する疾患または障害を有する患者を特定するためのスクリーニング方法が当技術分野において依然として必要とされている。少なくとも１つのＨＧＦ関連生物学的活性を効果的に阻害し、かつ患者に投与されたときに有害反応をほとんどまたは全く誘発しない抗ＨＧＦ拮抗薬及びそれらを含む組成物が特に好ましい。本発明は、この目的を達成する。

【発明の概要】

【００１３】

本発明は、ＨＧＦに対する結合特異性を有する特定の抗体及びその断片、具体的には、所望のエピトープ特異性、高親和性、もしくは結合活性、及び／または機能特性を有する抗体を対象とする。本発明の一実施形態は、ＨＧＦ及び／またはＨＧＦ－ＨＧＦＲ複合体に結合することができるキメラまたはヒト化抗体及びその断片を包含する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のV_H、V_L、及びＣＤＲポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体、及びそれらをコードするポリヌクレオチドの配列に関する。本発明のより特定の実施形態において、これらの抗体は、５００ピコモル未満の結合親和性（Ｋｄ）及び／または$10^{-4}S^{-1}$以下のK_{off}値を有する。

【００１４】

より具体的には、本発明は、ＨＧＦに特異的なウサギ抗体とそれ由来のヒト化及びキメラ抗体、ならびに治療及び診断において使用され得るＨＧＦに特異的な抗体断片（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫医薬品）、キャメルボディ、ナノボディ、ＭｅｔＭａｂ様抗体等の一価抗体、及びＩｇＮＡＲを含む）を提供する。

【００１５】

さらに、本発明は、主題の抗ＨＧＦ抗体、すなわち、ウサギ抗体とその抗体断片及び修飾形態（一例として、それ由来のヒト化及びキメラ抗体を含む）、ならびに抗体断片（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫医薬品）、キャメルボディ、ナノボディ、ＭｅｔＭａｂ様抗体等の一価抗体、及びＩｇＮＡＲを含む）の発現をコードし、かつその発現をもたらす核酸及びそれらを含む宿主細胞を提供する。

【００１６】

また、本発明は、抗体及び抗体断片の製造に有用な酵母細胞、真菌細胞、哺乳類細胞、及び他の細胞を含む本発明の抗ＨＧＦ抗体の製造のための発現系にも関する。

【００１７】

また、本発明は、ＨＧＦ上の本明細書に例示される抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片のうちのいずれかと同一または重複するエピトープ（複数可）と競合し、かつ／またはそれに特異的に結合するヒトＨＧＦに特異的に結合する新規の抗体及び抗体断片にも関する。

【００１８】

さらに、本発明は、ＨＧＦを部分的または完全に中和し、かつＨＧＦの１つ以上の生物学的活性、例えば、細胞の線維化もしくは散乱、増殖、血管新生、または走化性を引き起こすＨＧＦの能力を部分的または完全に阻害する抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片を提供する。

【００１９】

本発明はさらに、ＨＧＦもしくはＨＧＦの少なくとも１つの活性をブロック、阻害、または中和し、かつ／またはＨＧＦ／ＨＧＦ－Ｒ（ｃ－ｍｅｔ）相互作用を阻害またはブロックするか、またはｃ－ｍｅｔ活性化を阻害するための、主題の抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片の単独での生体内使用、または他の活性薬剤もしくは薬物と併せての生体内使用に関する。

【００２０】

本発明はさらに具体的には、主題の抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片の単独での生体内使用、

または他の活性薬剤または薬物と併せての生体内使用に関する。

【００２１】

本発明はさらに具体的には、小児または成人の卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸及び結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、白血病、リンパ腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）を含む癌；黄斑変性；アルツハイマー病；ならびにマラリア感染等の非限定的な一覧の増殖性、非増殖性疾患及び障害の症状を改善もしくは軽減するか、またはそれらを治療もしくは予防するための本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体またはその断片に関する。好ましい一実施形態において、疾患は、癌または黄斑変性から選択される。

【００２２】

本発明はさらに、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の様々な疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤に関する。別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の核酸の使用を提供する。

【００２３】

本発明はさらに、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の発現ベクターの使用に関する。本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の宿主細胞の使用を提供する。本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の製品の使用を提供する。本発明はさらに、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明のキットの使用に関する。

【００２４】

本発明はさらに具体的には、ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔシグナル伝達軸の調節不全に関連する病状を調節し、それにより細胞増殖、浸潤、転移、及び血管新生のうちの少なくとも１つを調節することに関する。

【００２５】

本発明の方法を用いて、哺乳動物を問題の障害にかかりやすくする病理学的状態を含む、慢性及び急性障害または疾患ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔシグナル伝達の調節不全に関連する任意の病理学的状態に影響を及ぼすことができる。本明細書における治療される障害の非限定的な例には、悪性及び良性腫瘍；非白血病及びリンパ性悪性腫瘍；ニューロン、グリア、星状膠細胞、視床下部、及び他の腺、マクロファージ、上皮、間質、及び胞胚腔障害；ならびに炎症性、免疫学的、及び他の血管新生関連障害；癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられる。そのような癌のより具体的な例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、膜腺癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌（ｌｉｖｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌（ｈｅｐａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、及び様々な種類の頭頸部癌；非腫瘍性状態及び腫瘍性状態の両方を含む血管新生の調節不全を含む傷害、例えば、望ましくないまたは異常な肥大、関節炎、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、乾癬、尋常性乾癬、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化性プラーク、未熟児網膜症を含む糖尿病性及び他の増殖性網膜症、後水晶体線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植新血管形成、角膜移植拒絶反応、網膜／脈絡膜血管新生、隅角の新血管形成（ルベオーシス）、眼血管新生疾患、血管再狭窄、動静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺過形成（グレーブス病を含

む）、角膜及び他の組織移植、慢性炎症、肺炎症、急性肺損傷／ＡＲＤＳ、敗血症、原発性肺高血圧、悪性肺滲出、脳浮腫（例えば、急性発作／閉鎖性頭部損傷／外傷に関連する脳浮腫）、滑膜炎、ＲＡにおけるパンヌス形成、骨化性筋炎、肥大性骨形成、変形性関節症（ＯＡ）、難治性腹水症、多嚢胞卵巣疾患、子宮内膜症、サードスペース貯留液疾患（膵臓炎、コンパートメント症候群、熱傷、腸疾患）、子宮筋腫、早期分娩、ＩＢＤ（クローン病及び潰瘍性大腸炎）等の慢性炎症、腎臓同種移植拒絶、炎症性腸疾患、ネフローゼ症候群、望ましくないまたは異常な組織量増殖（非癌性）、血友病性関節、肥厚性瘢痕、発毛阻害、オスラーウェーバー症候群、化膿性肉芽腫後水晶体線維増殖症、強皮症、トラコーマ、血管接着、滑膜炎、皮膚炎、子癇前症、腹水症、心外膜液（心膜炎に関連する心外膜液等）、及び胸膜滲出を含むが、これらに限定されない本明細書に記載の癌及び非腫瘍性障害が挙げられる。

【００２６】

ある特定の実施形態において、ＨＧＦに対する特異的結合剤は、様々な癌を治療するために１つ以上の特定の治療薬とともに使用される。ある特定の実施形態において、ＨＧＦに対する特異的結合剤は、マラリアを治療または予防するために１つ以上の特定の治療薬とともに使用される。ある特定の実施形態において、ＨＧＦに対する特異的結合剤は、増殖性糖尿病性網膜症を治療または予防するために１つ以上の特定の治療薬とともに使用される。ある特定の実施形態において、治療の条件及び所望のレベルを考慮して、２つ、３つ、またはそれ以上の薬剤が投与され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、同一の製剤中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤及びＨＧＦに対する特異的結合剤は、同一の製剤中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、別々に製剤化され得、治療キット中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤及びＨＧＦに対する特異的結合剤は、別々に製剤化され得、治療キット中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、別々に提供され得る。

【００２７】

本発明は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分に共役される抗ＨＧＦ抗体及びその結合断片の複合体も企図する。本発明は、該キメラまたはヒト化抗ＨＧＦまたは抗ＨＧＦ／ＨＧＦＲ複合体抗体及びその結合断片を作製する方法も企図する。一実施形態において、結合断片には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫医薬品）、キャメルボディ、ナノボディ、及びＩｇＮＡＲが含まれるが、これらに限定されない。

【００２８】

本発明の実施形態は、ＨＧＦに関連する疾患及び障害またはその異常な発現の診断、評価、及び治療のための抗ＨＧＦ抗体の使用に関する。本発明は、ＨＧＦに関連する疾患及び障害またはその異常な発現の診断、評価、及び治療のための抗ＨＧＦ抗体の断片の使用も企図する。本発明の他の実施形態は、組換え宿主細胞、好ましくは、二倍体ピキア及び他の酵母菌株等の二倍体酵母における抗ＨＧＦ抗体の産生に関する。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

【図１】抗体Ａｂ１について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。

【図２】抗体Ａｂ２について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。

【図３】抗体Ａｂ３について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。

【図４】抗体Ａｂ４について以下の実施例７におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。

【図５】抗体Ａｂ５について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨ

ＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図６】抗体Ａｂ６について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図７】抗体Ａｂ７について以下のプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図８】抗体Ａｂ８について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図９】抗体Ａｂ９について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１０】抗体Ａｂ１０について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１１】抗体Ａｂ１１について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１２】抗体Ａｂ１２について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１３】抗体Ａｂ１３について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１４】抗体Ａｂ１４について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１５】抗体Ａｂ１５について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１６】抗体Ａｂ１６について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１７】抗体Ａｂ１７について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１８】抗体Ａｂ１８について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図１９】抗体Ａｂ１９について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２０】抗体Ａｂ２０について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２１】抗体Ａｂ２１について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２２】抗体Ａｂ２３について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２３】抗体Ａｂ２４について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２４】抗体Ａｂ２５について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２５】抗体Ａｂ２６について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２６】抗体Ａｂ２７について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２７】抗体Ａｂ２８について以下の実施例８におけるプロトコルに従って得られたヒトＨＧＦ　ＥＬＩＳＡ結合データを提供する。
【図２８】以下の実施例１０における図２８及び２９に対応するプロトコルに従う陰性対照抗体またはＡｂ１０もしくはＡｂ１２（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処置に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。
【図２９】以下の実施例１０における図２８及び２９に対するプロトコルに従って得られた陰性対照抗体またはＡｂ１０もしくはＡｂ１２（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで

処置された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。
【図３０】以下の実施例１０に記載の図３０及び３１に対応するプロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ８（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処置に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。
【図３１】以下の実施例１０に記載の図３０及び３１に対応する実験プロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ８（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処置された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。
【図３２】以下の実施例１０に記載の図３２及び３３に対応するプロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ１０（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処置に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。
【図３３】以下の実施例１０における図３２及び３３に対応するプロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ１０（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処置された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。
【図３４】以下の実施例１０に記載の図３４及び３５に対応する実験プロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ２８（３０、１０、及び２．５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（３０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処置に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。
【図３５】以下の実施例１０に記載の図３４及び３５に対応する実験プロトコルに従って得られた漸増用量のＡｂ２８（３０、１０、及び２．５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（３０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処置された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。
【図３６】以下の実施例１１に記載の実験プロトコルに従うＰＣ－３細胞（前立腺腺癌）を用いたＡｂ８によるｃ－ｍｅｔのＹ１２３４／３５、Ｙ１００３、及びＹ１３４９のヒトＨＧＦによるリン酸化の阻害を示す実験からのデータを含む。
【図３７】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。
【図３８】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。
【図３９】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。
【図４０】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。
【図４１】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる

抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４２】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４３】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４４】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４５】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４６】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４７】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４８】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図４９】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図５０】それぞれ、以下の実施例１２における実験プロトコルに従う４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞）のヒトＨＧＦによる細胞増殖に対する本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。

【図５１】以下の実施例１３に記載の実験プロトコルに従うマトリゲルチャンバを用いたＤＢＴＲＧ細胞（ヒト膠芽腫）のヒトＨＧＦによる細胞浸潤に対する本発明に従う抗ＨＧ

Ｆ抗体（Ａｂ８）の影響をアッセイする実験の結果を含む。
【図５２Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５２Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５３Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５３Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５３Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５３Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖のポリペプチド配列を提供する。
【図５４Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、

相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｈ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｉ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｊ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｋ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｌ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｍ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｎ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｏ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｐ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｑ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｒ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５４Ｓ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。

【図５５Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｈ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｉ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５５Ｊ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８のフレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域によって整列化された抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を提供する。
【図５６】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の重鎖の可変領域及び相補性決定領域（ＣＤＲ）に対するポリペプチド配列配位を提供する。
【図５７】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の重鎖の定常領域及びフレームワーク領域（ＦＲ）に対するポリペプチド配列配位を提供する。
【図５８】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の軽鎖の可変領域及び相補性決定領域（ＣＤＲ）に対するポリペプチド配列配位を提供する。
【図５９】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の軽鎖の定常領域及びフレームワーク領域（ＦＲ）に対するポリペプチド配列配位を提供する。
【図６０】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の重鎖の可変領域及び相補性決定領域（ＣＤＲ）に対するポリヌクレオチド配列配位を提供する。
【図６１】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の重鎖の定常領域及びフレームワーク領域（ＦＲ）に対するポリヌクレオチド配列配位を提供する。
【図６２】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の軽鎖の可変領域及び相補性決定領域（ＣＤＲ）に対するポリヌクレオチド配列配位を提供する。
【図６３】抗体Ａｂ１～Ａｂ２１及びＡｂ２３～２８の軽鎖の定常領域及びフレームワーク領域（ＦＲ）に対するポリヌクレオチド配列配位を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
発明を実施するための好ましい実施形態
定義
本発明は、記載される特定の手法、プロトコル、細胞株、動物種または属、及び試薬には、それらは変化し得るので、限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される用語が、単に特定の実施形態を説明するためのものであり、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定するようには意図されていないことも理解されたい。
【００３１】
本明細書で使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎｄ」、及び「ｔｈｅ」は、別途文脈が明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「１つの細胞（ａｃｅｌｌ）」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「タンパク質（ｔｈｅ　ｐｒ

ｏｔｅｉｎ）」への言及は、１つ以上のタンパク質及び当業者に既知のその等価物への言及を含むといった具合である。本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、別途明確に示されない限り、本発明が属する当技術分野の当業者により一般に理解される意味と同一の意味を有する。

【００３２】

肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）：本明細書で使用されるとき、ＨＧＦは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００５９２．３（ホモサピエンスＨＧＦイソ型１プレプロタンパク質）として利用可能な以下のプレプロタンパク質アミノ酸配列：

【００３３】

ＭＷＶＴＫＬＬＰＡＬＬＬＱＨＶＬＬＨＬＬＬＬＰＩＡＩＰＹＡＥＧＱＲＫＲＲＮＴＩＨ
ＥＦＫＫＳＡＫＴＴＬＩＫＩＤＰＡＬＫＩＫＴＫＫＶＮＴＡＤＱＣＡＮＲＣＴＲＮＫＧＬ
ＰＦＴＣＫＡＦＶＦＤＫＡＲＫＱＣＬＷＦＰＦＮＳＭＳＳＧＶＫＫＥＦＧＨＥＦＤＬＹＥ
ＮＫＤＹＩＲＮＣＩＩＧＫＧＲＳＹＫＧＴＶＳＩＴＫＳＧＩＫＣＱＰＷＳＳＭＩＰＨＥＨ
ＳＦＬＰＳＳＹＲＧＫＤＬＱＥＮＹＣＲＮＰＲＧＥＥＧＧＰＷＣＦＴＳＮＰＥＶＲＹＥＶ
ＣＤＩＰＱＣＳＥＶＥＣＭＴＣＮＧＥＳＹＲＧＬＭＤＨＴＥＳＧＫＩＣＱＲＷＤＨＱＴＰ
ＨＲＨＫＦＬＰＥＲＹＰＤＫＧＦＤＤＮＹＣＲＮＰＤＧＱＰＲＰＷＣＹＴＬＤＰＨＴＲＷ
ＥＹＣＡＩＫＴＣＡＤＮＴＭＮＤＴＤＶＰＬＥＴＴＥＣＩＱＧＱＧＥＧＹＲＧＴＶＮＴＩ
ＷＮＧＩＰＣＱＲＷＤＳＱＹＰＨＥＨＤＭＴＰＥＮＦＫＣＫＤＬＲＥＮＹＣＲＮＰＤＧＳ
ＥＳＰＷＣＦＴＴＤＰＮＩＲＶＧＹＣＳＱＩＰＮＣＤＭＳＨＧＱＤＣＹＲＧＮＧＫＮＹＭ
ＧＮＬＳＱＴＲＳＧＬＴＣＳＭＷＤＫＮＭＥＤＬＨＲＨＩＦＷＥＰＤＡＳＫＬＮＥＮＹＣ
ＲＮＰＤＤＤＡＨＧＰＷＣＹＴＧＮＰＬＩＰＷＤＹＣＰＩＳＲＣＥＧＤＴＴＰＴＩＶＮＬ
ＤＨＰＶＩＳＣＡＫＴＫＱＬＲＶＶＮＧＩＰＴＲＴＮＩＧＷＭＶＳＬＲＹＲＮＫＨＩＣＧ
ＧＳＬＩＫＥＳＷＶＬＴＡＲＱＣＦＰＳＲＤＬＫＤＹＥＡＷＬＧＩＨＤＶＨＧＲＧＤＥＫ
ＣＫＱＶＬＮＶＳＱＬＶＹＧＰＥＧＳＤＬＶＬＭＫＬＡＲＰＡＶＬＤＤＦＶＳＴＩＤＬＰ
ＮＹＧＣＴＩＰＥＫＴＳＣＳＶＹＧＷＧＹＴＧＬＩＮＹＤＧＬＬＲＶＡＨＬＹＩＭＧＮＥ
ＫＣＳＱＨＨＲＧＫＶＴＬＮＥＳＥＩＣＡＧＡＥＫＩＧＳＧＰＣＥＧＤＹＧＧＰＬＶＣＥ
ＱＨＫＭＲＭＶＬＧＶＩＶＰＧＲＧＣＡＩＰＮＲＰＧＩＦＶＲＶＡＹＹＡＫＷＩＨＫＩＩ
ＬＴＹＫＶＰＱＳ（配列番号１０８１）のみならず、このＨＧＦアミノ酸配列の任意のプロ、成熟、可溶、及び／または膜結合型、ならびにこの配列の変異体（ムテイン）、スプライス変異型、イソ型、オルソログ、ホモログ、及び変異型も包含する。

【００３４】

肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦ－Ｒ）：本明細書で使用されるとき、「ＨＧＦ－Ｒ」及び「ｃ－ｍｅｔ」という用語は、典型的には、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメイン、ならびにＨＧＦに結合する能力を維持するその変異型及び断片を含み、かつ全長天然アミノ酸配列を含むポリペプチド分子を含む肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）の細胞受容体を指す。ヒト肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）は、間葉細胞によって産生される多機能性ヘテロ二量体ポリペプチドである。ＨＧＦは、血管新生、形態形成、及び細胞遊走、ならびに様々な細胞型の増殖及び散乱を刺激することが示されている（Ｂｕｓｓｏｌｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１１９：６２９，１９９２、Ｚａｒｎｅｇａｒ ａｎｄ Ｍｉｃｈａｌｏｐｏｕｌｏｓ，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１２９：１１７７，１９９５、Ｍａｔｓｕｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｂａ．Ｆｏｕｎｄ．Ｓｙｍｐ．２１２：１９８，１９９７、Ｂｉｒｃｈｍｅｉｅｒ ａｎｄ Ｇｈｅｒａｒｄｉ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．８：４０４，１９９８、Ｘｉｎ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５８：１１１１，２００１）。ＨＧＦの多面的活性は、その受容体であるプロト癌遺伝子ｃ－ｍｅｔによってコードされる膜貫通チロシンキナーゼによって媒介される。様々な正常な細胞機能の調節に加えて、ＨＧＦ及びその受容体ｃ－ｍｅｔは、腫瘍の発症、浸潤、及び転移に関与することが示されている（Ｊｅｆｆｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７４：５０５，１９９６、Ｃｏｍｏｇｌｉｏ ａｎｄ Ｔｒｕｓｏｌｉｎｏ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０９：８５７，２００２）。ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔは、肺、結腸、直腸、胃、腎臓、卵巣、皮膚、多発性骨髄腫、及び甲状腺組織由来の

腫瘍を含む様々なヒト固形腫瘍上で共発現され、多くの場合、過剰発現される（Ｐｒａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ４９：３２３，１９９１、Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２：５９３，１９８８、Ｗｅｉｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．８：２２９，１９９３、Ｄｅｒｋｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ ９９：１４０５、２００２）。ＨＧＦは、これらの腫瘍に対するオートクリン（Ｒｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：４７３１，１９９４、Ｋｏｏｃｈｅｋｐｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：５３９１，１９９７）及びパラクリン増殖因子（Ｗｅｉｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．８：２２９，１９９３）ならびに抗アポトーシス調節因子（Ｇａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：４７２５７，２００１）として作用する。ＨＧＦは、プラスミノーゲン及び他の血液凝固酵素に対して配列及び構造的類似性を有する１０２ｋＤａのタンパク質である（Ｎａｋａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４４０，１９８９、Ｗｅｉｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．８：２２９，１９９３）。ヒトＨＧＦは、７２８アミノ酸前駆体（プレプロＨＧＦ）として合成され、これは、細胞内切断を経て不活性な一本鎖形態（プロＨＧＦ）になる（Ｎａｋａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４４０，１９８９、Ｒｏｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１２７：１７８３，１９９４）。細胞外分泌されると、プロＨＧＦが切断されて、ａ－サブユニット及びｎ－サブユニットから成る生物学的に活性なジスルフィド結合されたヘテロ二量体分子を産出する（Ｎａｋａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４４０，１９８９、Ｎａｌｄｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１１：４８２５，１９９２）。α－サブユニットは、Ｎ末端ヘアピンドメイン及び４個のクリングルドメインからなる４４０個の残基（６９ｋＤａ、グリコシル化を伴う）を含む。β－サブユニットは、２３４個の残基（３４ｋＤａ）を含み、タンパク質分解活性を欠くセリンプロテアーゼ様ドメインを有する。ＨＧＦは、ｃ－ｍｅｔ受容体への高親和性（Ｋｄ＝２×１０$^{-10}$Ｍ）結合部位及びヘパリン硫酸プロテオグリカン（ＨＳＰＧ）への低親和性（Ｋｄ＝１０$^{-9}$Ｍ）結合部位の、２つの特有の細胞特異的結合部位を有し、これらは、細胞表面及び細胞外マトリックス上に存在する（Ｎａｌｄｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ６：５０１，１９９１、Ｂａｒｄｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３７：１０９，１９９４、Ｓａｋａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７２：９４５７，１９９７）。

【００３５】

「Ｃ－ｍｅｔ」または「ＨＧＦ－Ｒ」は、クラスＩＶタンパク質チロシンキナーゼ受容体ファミリーのメンバーである。全長ｃ－ｍｅｔ遺伝子は、ｃ－ｍｅｔプロトオンコジーンとしてクローニング及び特定された（Ｃｏｏｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３１１：２９，１９８４、Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：６３７９，１９８７）。ＮＫ２（Ｎ末端及びα－サブユニットの最初の２つのクリングルドメインを含むタンパク質）は、ｃ－ｍｅｔへの結合及び運動性のためのシグナルカスケードの活性化に十分であるが、この全長タンパク質が、分裂促進応答に必要である（Ｗｅｉｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．８：２２９，１９９３）。ＨＳＰＧは、ＨＧＦのＮ末端と相互作用してＨＧＦに結合する。ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔは、腫瘍の発症、浸潤、転移、アポトーシス調節、及び血管新生等の癌発症のいくつかの側面において重要な役割を果たすことが報告されている。ＮＫ１（Ｎ末端ドメイン＋クリングルドメイン１、Ｌｏｋｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１７１４５，１９９３）、ＮＫ２（Ｎ末端ドメイン＋クリングルドメイン１及び２、Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５４：１３８２，１９９１）、及びＮＫ４（Ｎ末端ドメイン＋４個のクリングルドメイン、Ｋｕｂａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６０：６７３７，２０００）、抗ｃ－ｍｅｔ ｍＡｂ（Ｄｏｄｇｅ，Ｍａｓｔｅｒ’ｓ Ｔｈｅｓｉｓ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，１９９８）、及び抗ＨＧＦ ｍＡｂ（Ｃａｏ ｅ

ｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９８：７４４３，２００１）等の切断されたＨＧＦタンパク質である有効な拮抗分子を得るためのいくつかの異なる手法が調査されている。

【００３６】

「中和または拮抗抗ＨＧＦ抗体または抗体断片」または「ＨＧＦ抗体拮抗薬」という用語は、本明細書において、ＨＧＦに結合するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）（すなわち、抗ＨＧＦ　ｍＡｂ）を指し、その結合は、ＨＧＦの１つ以上の生物学的活性を部分的または完全に阻害する（すなわち、ｍＡｂが単剤として使用されるとき）。中和抗体が阻害し得るＨＧＦの生物学的特性の中でも、そのｃ－ｍｅｔ受容体に結合して、メイディン・ダービーイヌ腎臓（ＭＤＣＫ）細胞等のある特定の細胞株の散乱を引き起こし、肝細胞、Ｍｖ　１　Ｌｕミンク肺上皮細胞、及び様々なヒト腫瘍細胞を含むある特定の細胞の増殖を刺激し（すなわち、ある特定の細胞を分裂促進し）、特定の細胞の散乱を引き起こし、例えば、ヒト臍血管内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）増殖もしくは管形成の刺激によって、またはニワトリ胚絨毛尿膜（ＣＡＭ）への適用時の血管の誘導によって測定されたときに血管新生を刺激し、細胞浸潤または転移を促進し、かつ線維化を促進するＨＧＦの能力である。

【００３７】

「ブロック」抗体または「拮抗」抗体とは、好ましくは、それが結合する抗原（例えば、活性化ＨＧＦ－β鎖または活性化ＨＧＦ－βが結合するｃ－ｍｅｔ上の部位／エピトープ）の生物学的活性を阻害するか、または低下させる抗体である。好ましいブロック抗体または拮抗抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。

【００３８】

本明細書で使用されるとき、「作動薬抗体」とは、目的とするポリペプチドの機能活性のうちの少なくとも１つを模倣する抗体である（例えば、抗体は、活性化ＨＧＦ－β鎖のｃ－ｍｅｔ活性化機能のうちの少なくとも１つを提供し得る）。

【００３９】

「障害」とは、本発明の物質／分子または方法での治療から恩恵を受けるであろう任意の状態である。これには、哺乳動物を問題の障害にかかりやすくする病理学的状態を含む慢性及び急性障害または疾患が含まれる。本明細書における治療される障害の非限定的な例には、悪性及び良性腫瘍；非白血病及びリンパ性悪性腫瘍；ニューロン、グリア、星状膠細胞、視床下部、及び他の腺、マクロファージ、上皮、間質、及び胞胚腔障害；ならびに炎症性、免疫学的、及び他の血管新生関連障害が挙げられる。

【００４０】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態において、細胞増殖性障害は、癌である。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、「腫瘍」とは、悪性または良性にかかわらず、すべての腫瘍性細胞増殖（ｇｒｏｗｔｈ）及び増殖（ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ）を指し、すべての前癌性及び癌性細胞及び組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書において言及されるとき、互いに排他的ではない。

【００４２】

「癌」及び「癌性」という用語は、典型的には制御されていない細胞増殖（ｇｒｏｗｔｈ）／増殖（ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ）を特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはそれを描写する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのような癌のより具体的な例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、膜腺癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌（ｌｉｖｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌（ｈｅｐａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、及び様々な種類の頭頸部癌が挙げられる。

【００４３】
本明細書で使用されるとき、「治療」とは、治療される個体または細胞の自然経過の変化を試みる際の臨床的介入を指し、予防のために実施されるか、または臨床病理学経過中に実施されるかのいずれかであり得る。望ましい治療効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の減少、転移の予防、疾患進行速度の減少、病状の改善または緩和、及び寛解または予後の改善が含まれる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体を用いて、疾患または障害の発症を遅延させる。

【００４４】
「有効な量」とは、ある投薬量で必要な期間、所望の治療または予防結果を達成するのに有効な量を指す。本発明の物質／分子、作動薬、または拮抗薬の「治療的に有効な量」は、個体の病状、年齢、性別、及び体重等の要素、ならびに個体における所望の応答を誘発する物質／分子、作動薬、または拮抗薬の能力によって異なり得る。治療的に有効な量は、治療的に有益な効果が、物質／分子、作動薬、または拮抗薬の任意の毒性または有害な効果に勝る量でもある。

【００４５】
「予防的に有効な量」とは、ある投薬量で必要な期間、所望の予防結果を達成するのに有効な量を指す。必ずというわけではないが典型的には、予防的用量が疾患発症前または疾患のより初期の段階で対象に用いられるため、予防的に有効な量は、治療的に有効な量よりも少ない。

【００４６】
本明細書で使用されるとき、「細胞毒性薬」という用語は、細胞の機能を阻害もしくは阻止し、かつ／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語は、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、及びＬｕの放射性同位体）、化学療法薬、例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、または他の挿入剤、核酸分解酵素等の酵素及びその断片、抗生物質、及び細菌、真菌、植物、または動物由来の小分子毒素または酵素的に活性な毒素等の毒素（それらの断片及び／または変異型を含む）、ならびに以下に開示される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤を含むように意図される。他の細胞毒性薬は、以下に記載される。殺腫瘍剤は、腫瘍細胞の破壊を引き起こす。

【００４７】
「化学療法薬」は、癌等の増殖性疾患の治療において有用な化学化合物である。化学療法薬の例には、チオテパ及びシトキサン（登録商標）等のアルキル化剤；シクロホスファミド；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、ｅ、及びトリメチロールオメラミンを含む、エチレンイミン及びメチラメラミン；アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）；カンプトセシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン等のニトロソウレア；エンジイン抗生物質等の抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンγ１Ｉ及びカリケアマイシンωＩ１（例

えば、Ａｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）を参照のこと）；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団及び関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣ等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝拮抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤；フロリン酸等の葉酸補充物；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシン及びアンサミトシン等のメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、タキソール（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、アブラキサン（商標）クレモフォール不含のアルブミン操作されたパクリタキセルのナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、及びタキソテール（登録商標）ドセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロラムブシル；ジェムザール（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ナベルビン（登録商標）ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロナート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸等のレチノイド；カペシタビン；ならびに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。

【００４８】

腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、

ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮトレミフェンを含む、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節剤（ＳＥＲＭ）等；副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲース（登録商標）酢酸メゲストロール、アロマシン（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、リビソール（登録商標）ボロゾール、フェマーラ（登録商標）レトロゾール、及びアリミデックス（登録商標）アナストロゾール等；ならびにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン等の抗アンドロゲン；ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、ＰＫＣ－α、Ｒａｌｆ、及びＨ－Ｒａｓ等；ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、アンギオザイム（登録商標）リボザイム）及びＨＥＲ２発現阻害剤等のリボザイム；遺伝子療法ワクチン、例えば、アロベクチン（登録商標）ワクチン、ロイベクチン（登録商標）ワクチン、及びバキシド（登録商標）ワクチン等のワクチン；プロロイキン（登録商標）ｒＩＬ－２；ラルトテカン（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；アバレリクス（登録商標）ｒｍＲＨ；ならびに上述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体も、上述の「化学療法薬」の定義に含まれる。

【００４９】

本明細書で使用されるとき、「増殖阻害剤」とは、細胞の増殖が生体外または生体内のいずれかにおけるＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔ活性化に依存する、その細胞の増殖を阻害する化合物または組成物を指す。したがって、増殖阻害剤は、Ｓ期にＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔ依存性細胞の割合を著しく減少させる増殖阻害剤であり得る。増殖阻害剤の例には、Ｇ１停止及びＭ期停止を誘導する薬剤等の細胞周期の進行をブロックする（Ｓ期以外の期で）薬剤が挙げられる。古典的なＭ期ブロッカーには、ビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、トキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンが含まれる。Ｇ１を停止する薬剤は、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、及びアラ－Ｃ等のＤＮＡアルキル化剤は、Ｓ期停止にも波及する。さらに、Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ａｎｄ Ｉｓｒａｅｌ，ｅｄｓ．第１章、表題「Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ」（Ｍｕｒａｋａｍｉ ｅｔ ａｌ．）（ＷＢ Ｓａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、特に１３ページで情報を見つけることができる。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は、いずれもイチイ由来の抗癌剤である。ヨーロッパイチイ由来のドセタキセル（タキソテール（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ）は、パクリタキセル（タキソール（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成類似体である。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体からの微小管の構築を促進し、解重合を阻止して微小管を安定化させ、細胞における有糸分裂の阻害をもたらす。

【００５０】

「ドキソルビシン」は、アントラサイクリン系抗生物質である。ドキソルビシンの完全化学名は、（８Ｓ－シス）－１０－［（３－アミノ－２，３，６－トリデオキシ－α－Ｌ－リキソ－ヘキサピラノシル）オキシ］－７，－８，９，１０－テトラヒドロ－６，８，１１－トリヒドロキシ－８－（ヒドロキシアセチル）－１－メトキシ－５，１２－ナフト－ハセンジオンである。

【００５１】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、本明細書において、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態において、細胞増殖性障害は、癌または腫瘍である。前述のように、本明細書で使用されるとき、「腫瘍」とは、悪性または良

性にかかわらず、すべての腫瘍性細胞増殖（ｇｒｏｗｔｈ）及び増殖（ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ）を指し、すべての前癌性及び癌性細胞及び組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書において言及されるとき、互いに排他的ではない。

【００５２】

「癌」及び「癌性」という用語は、典型的には制御されない細胞増殖（ｇｒｏｗｔｈ）／増殖（ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ）を特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはそれを描写する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのような癌のより具体的な例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、膜腺癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌（ｌｉｖｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌（ｈｅｐａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、及び様々な種類の頭頸部癌が挙げられる。

【００５３】

「血管新生の調節不全」という用語は、本明細書において、異常な血管新生が存在する任意の状態を含む。これは、非腫瘍性及び腫瘍性状態の両方を含む。腫瘍性状態には、上述の癌が含まれるが、それらに限定されない。非腫瘍性障害には、望ましくないまたは異常な肥大、関節炎、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、乾癬、尋常性乾癬、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化性プラーク、未熟児網膜症を含む糖尿病性及び他の増殖性網膜症、後水晶体線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植新血管形成、角膜移植拒絶反応、網膜／脈絡膜血管新生、隅角の新血管形成（ルベオーシス）、眼血管新生疾患、血管再狭窄、動静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺過形成（グレーブス病を含む）、角膜及び他の組織移植、慢性炎症、肺炎症、急性肺損傷／ＡＲＤＳ、敗血症、原発性肺高血圧、悪性肺滲出、脳浮腫（例えば、急性発作／閉鎖性頭部損傷／外傷に関連する脳浮腫）、滑膜炎、ＲＡにおけるパンヌス形成、骨化性筋炎、肥大性骨形成、変形性関節症（ＯＡ）、難治性腹水症、多嚢胞卵巣疾患、子宮内膜症、サードスペース貯留液疾患（膵臓炎、コンパートメント症候群、熱傷、腸疾患）、子宮筋腫、早期分娩、ＩＢＤ（クローン病及び潰瘍性大腸炎）等の慢性炎症、腎臓同種移植拒絶、炎症性腸疾患、ネフローゼ症候群、望ましくないまたは異常な組織量増殖（非癌性）、血友病性関節、肥厚性瘢痕、発毛阻害、オスラーウェーバー症候群、化膿性肉芽腫後水晶体線維増殖症、強皮症、トラコーマ、血管接着、滑膜炎、皮膚炎、子癇前症、腹水症、心外膜液（心膜炎に関連する心外膜液等）、及び胸膜滲出が含まれるが、これらに限定されない。

【００５４】

「組換え細胞」または「組換え宿主細胞」という用語は、本明細書において、概して、本発明に従う１つ以上の抗体ポリペプチドを発現するように操作された任意の細胞を指す。これには、一例として、細菌、真菌、酵母、哺乳類、昆虫等の無脊椎動物、植物、及び鳥類細胞が含まれる。好ましい宿主細胞は、酵母、真菌、特に糸状真菌、及び哺乳類細胞である。酵母及び糸状真菌には、ピキア・パストリス、ピキア・フィンランディカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラマエ、ピキア・メンブラナエファシエンス、ピキア・ミヌタ（オガタエア・ミヌタ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オプンチアエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・ゲルカム、ピキア・ピペリ、ピキア・スティピティス、ピキア・メタノリカ、ピキア属種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、クリベロマイセス属種、クリベロマイセス・ラクティス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・オリゼ、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、フザリウム属種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、フィスコミトレラ・パテンス、及びニューロスポラ・クラッサ、ピキア属種、任意のサッカロミセス属種、ハンゼヌラ・ポリモルファ、任意のクリベロマイセス属種、カンジ

ダ・アルビカンス、任意のアスペルギルス属種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、任意のフザリウム属種、及びニューロスポラ・クラッサが含まれるが、これらに限定されない。

【００５５】

無脊椎動物細胞の例には、ショウジョウバエＳ２及びスポドプテラＳｆ９等の昆虫細胞、ならびに植物細胞が挙げられる。

【００５６】

有用な哺乳類宿主細胞株の例には、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）及びＣＯＳ細胞が挙げられる。より具体的な例として、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）；ヒト胚腎臓株（懸濁培養における増殖のためにサブクローニングされた２９３または２９３細胞、Ｇｒａｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ　Ｖｉｒｏｌ．，３６：５９（１９７７））；チャイニーズハムスター卵巣細胞／－ＤＨＦＲ（ＣＨＯ、Ｕｒｌａｕｂ　ａｎｄ　Ｃｈａｓｉｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６（１９８０））；マウスセルトリ細胞（ＴＭ４、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．，２３：２４３－２５１（１９８０））；ヒト肺細胞（Ｗ１３８、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　７５）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ　Ｇ２、ＨＢ　８０６５）；及びマウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ　０６０５６２、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ５１）が挙げられる。適切な宿主細胞の選択は、当業者の技術範囲内と見なされる。抗体発現の好ましい哺乳類細胞には、ＣＨＯ細胞及びＣＯＳ細胞が含まれる。例示の一実施形態において、組換え宿主細胞は、ピキア属の一倍体または倍数体酵母細胞である。

【００５７】

接合コンピテント酵母種：本発明において、これは、培養で増殖することのできる任意の二倍体または四倍体酵母を広範に包含するよう意図される。そのような酵母種は、一倍体、二倍体、または他の倍数体形態で存在し得る。所与の倍数性の細胞は、適切な条件下で、その形態で無限数の世代にわたって増殖し得る。二倍体細胞が胞子を形成して、一倍体細胞を形成することもできる。連続した接合は、二倍体菌株のさらなる接合または融合により四倍体菌株をもたらし得る。本発明は、一倍体酵母、ならびに例えば接合またはスフェロプラスト融合によって産生された二倍体または他の倍数体酵母細胞の使用を企図する。

【００５８】

接合コンピテント酵母には、サッカロミセス科のメンバーであり、アルキシオザイマ属、アスコボトリオジマ属、シテロマイセス属、デバリオミセス属、デッケラ属、エレモテシウム属、イッサチェンキア属、カザクスタニア属、クルイベロミセス属、コダマエア属、ロデロマイセス属、パチソレン属、ピキア属、サッカロミセス属、サツルニスポラ属、テトラピシスポラ属、トルラスポラ属、ウィリオプシス属、及びチゴサッカロミセス属を含む酵母が含まれる。本発明において有用である可能性のある他の種類の酵母には、ヤロウイア属、ロドスポリジウム属、カンジダ属、ハンゼヌラ属、フィロバシウム属、スポリジオボラス属、ブレラ属、ロイコスポリジウム属、及びフィロバシデラ属が含まれる。

【００５９】

本発明の好ましい一実施形態において、接合コンピテント酵母は、ピキア属のメンバーである。本発明のさらに好ましい実施形態において、ピキア属の接合コンピテント酵母は、ピキア・パストリス種、ピキア・メタノリカ種、及びハンゼヌラ・ポリモルファ（ピキア・アングスタ）種のうちの１つである。本発明の特に好ましい実施形態において、ピキア属の接合コンピテント酵母は、ピキア・パストリス種である。

【００６０】

一倍体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の各遺伝子の単一のコピーを有する細胞

【００６１】

倍数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の２つ以上のコピーを有する細胞

【００６２】

二倍体酵母細胞：典型的には２つの一倍体細胞の融合（接合）プロセスによって形成されたその正常なゲノム補体の本質的にすべての遺伝子それぞれの２つのコピー（対立遺伝子）を有する細胞

【００６３】

四倍体酵母細胞：典型的には２つの一倍体細胞の融合（接合）プロセスによって形成されたその正常なゲノム補体の本質的にすべての遺伝子それぞれの４つのコピー（対立遺伝子）を有する細胞四倍体は、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上の異なる発現カセットを担持し得る。そのような四倍体は、ホモ接合性異体性ａ／ａ及びα／α二倍体の選択的接合によってサッカロミセス・セレビシエ中に、かつ一倍体の連続した接合によってピキア中に得られて、栄養要求性二倍体を得ることができる。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］一倍体は、［ａｄｅ　ｈｉｓ］一倍体と接合して、二倍体［ｈｉｓ］を得ることができ、［ｍｅｔ　ａｒｇ］一倍体は、［ａｄｅ　ａｒｇ］一倍体と接合して、二倍体［ａｒｇ］を得ることができ、二倍体［ｈｉｓ］は、二倍体［ａｒｇ］と接合して、四倍体原栄養体を得ることができる。当業者であれば、二倍体細胞の利点及び使用への言及が四倍体細胞にも当てはまることを理解する。

【００６４】

酵母接合：２つの一倍体酵母細胞が自然に融合して１つの二倍体酵母細胞を形成するプロセス。

【００６５】

減数分裂：二倍体酵母細胞が減少的分裂を経て４つの一倍体胞子産物を形成するプロセス。その後、各胞子は発芽して、植物的に成長する（ｖｅｇｅｔａｔｉｖｅｌｙ　ｇｒｏｗｉｎｇ）一倍体細胞株を形成する。

【００６６】

選択可能なマーカー：選択可能なマーカーとは、例えば、形質転換事象によってその遺伝子を受け取った細胞に増殖表現型（物理的増殖特性）を付与する遺伝子または遺伝子断片である。選択可能なマーカーは、その細胞が、その選択可能なマーカーを受け取らない細胞が増殖することのできない条件下で、選択可能な増殖培地で生存及び増殖することを可能にする。選択可能なマーカー遺伝子は、一般に、抗生物質または他の薬物、２つの温度感受性（「ｔｓ」）変異体が交雑するか、またはｔｓ変異体が形質転換されるときの温度への耐性を細胞に付与する遺伝子等の陽性の選択可能なマーカー遺伝子；生合成遺伝子を有しないすべての細胞が必要とする特定の栄養素を有しない培地での増殖能力を細胞に付与する生合成遺伝子、または野生型遺伝子を有しない細胞の増殖不能を細胞に付与する変異誘発生合成遺伝子等の陰性の選択可能なマーカー遺伝子等を含むいくつかの種類に分類される。好適なマーカーには、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３等が含まれるが、これらに限定されない。

【００６７】

発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内の異種タンパク質の発現の操作を促進する要素を含む。好都合なことに、形質転換のためのＤＮＡの配列操作及び産生は、最初に細菌宿主、例えば、大腸菌において実施され、通常、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含む。選択マーカーは、選択培養培地で増殖する形質転換された宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含むベクターで形質転換されていない宿主細胞は、培養培地で生存することができない。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素への耐性を付与するか、（ｂ）栄養要求性欠乏を補足するか、または（ｃ）複合培地から入手不能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母の形質転換のための例示のベクター及び方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆　Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　ｙｅａｓｔ　ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｃｏｕｒｓｅ　ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓに記載されている。

【００６８】
本発明の方法で用いる発現ベクターは、酵母菌株等の形質転換細胞を特定するために選択可能な栄養要求性または薬物マーカーをさらに含む。薬物マーカーはさらに、宿主細胞中のベクターのコピー数を増幅するために使用され得る。
【００６９】
目的とするポリペプチドコード配列は、酵母細胞におけるポリペプチドの発現を提供する転写及び翻訳調節配列に作動可能に連結される。これらのベクター成分には、エンハンサー要素、プロモーター、及び転写終結配列のうちの１つ以上が含まれ得るが、これらに限定されない。ポリペプチド分泌のための配列、例えば、シグナル配列等も含まれ得る。発現ベクターが、多くの場合、宿主、例えば、酵母ゲノムに組み込まれるため、複製起点は任意である。本発明の一実施形態において、目的とするポリペプチドは、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適化分泌を提供する配列に作動可能に連結または融合される。
【００７０】
核酸は、別の核酸配列と機能的関係に置かれたときに「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、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、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」とは、連結されるＤＮＡ配列が連続しているか、また分泌リーダーの場合、それらが連続し、かつリーディングフレーム内に存在することを意味する。しかしながら、エンハンサーは、連続している必要はない。連結は、好都合な制限部位でのライゲーションによって、またはあるいは当業者に既知のＰＣＲ／組換え方法（ＧａｔｅｗａｙＲ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）によって達成される。そのような部位が存在しない場合、従来の実践に従って、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。
【００７１】
プロモーターは、それらが作動可能に連結され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の開始コドンに対して上流（５’）（一般に、１００～１０００ｂｐ以内）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、すなわち、誘導性プロモーター、構成的プロモーター、及び抑制性プロモーター（リプレッサーの不在に応答して転写レベルを増加させる）に分類される。誘導性プロモーターは、培養条件、例えば、栄養素の有無または温度の変化に応答して、それらの制御下でＤＮＡから高レベルの転写を開始させ得る。
【００７２】
プロモーター断片は、発現ベクターの宿主ゲノムの同一の部位への相同的組換え及び組込みのための部位としての機能も果たし、あるいは選択可能なマーカーは、相同的組換えのための部位として使用される。
【００７３】
ピキアにおいて有用な好適なプロモーターの例には、ＡＯＸ１及びプロモーター（Ｃｒｅｇｇ　ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９：１３１６－１３２３）、ＩＣＬ１プロモーター（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ　ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ｙｅａｓｔ　２０（１３）：１０９７－１０８）、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーター（ＧＡＰ）（Ｗａｔｅｒｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｇｅｎｅ　１８６（１）：３７－４４）、及びＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｇｅｎｅ　２１６（１）：９３－１０２）が挙げられる。ＧＡＰプロモーターは、強力な構成的プロモーターであり、ＡＯＸ及びＦＬＤ１プロモーターは、誘導性プロモーターである。
【００７４】
他の酵母プロモーターには、ＡＤＨ１、アルコールデヒドロゲナーゼＩＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋ、及びそれら由来のキメラプロモーターが含まれる。さらに、本発明において、哺乳類、昆虫、植物、爬虫類、両生類、細菌、真菌、ウイルス、及び

鳥類プロモーター等の非酵母プロモーターが使用され得る。最も典型的には、プロモーターは、哺乳類プロモーター（潜在的に発現遺伝子に対して内因性の）を含むか、または酵母系において十分な転写を提供する酵母もしくはウイルスプロモーターを含む。

【００７５】

目的とするポリペプチドは、直接的のみならず、異種ポリペプチド、例えば、成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ末端に特異的切断部位を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組換え的に産生され得る。一般に、シグナル配列は、ベクターの構成要素であり得るか、またはそのベクターに挿入されるポリペプチドコード配列の一部であり得る。選択された異種シグナル配列は、好ましくは、宿主細胞内で利用可能な標準の経路のうちの１つによって認識及びプロセシングされる配列である。サッカロミセス・セレビシエα因子プレプロシグナルは、ピキア・パストリスからの様々な組換えタンパク質の分泌に有効であることが証明されている。他の酵母シグナル配列には、α接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列、及び他の分泌酵母ポリペプチド由来のシグナル配列が含まれる。さらに、これらのシグナルペプチド配列は、二倍体酵母発現系における分泌の強化を提供するように操作され得る。目的とする他の分泌シグナルには、哺乳類シグナル配列も含まれ、この配列は、分泌されるタンパク質に対して異種であり得るか、または分泌されるタンパク質の天然配列であり得る。シグナル配列には、プレペプチド配列が含まれ、場合によって、プロペプチド配列が含まれ得る。免疫グロブリン鎖に見られるシグナル配列、例えば、Ｋ２８プレプロ毒素配列、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軽鎖等を含む多くのそのようなシグナル配列は、当技術分野で既知である。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。

【００７６】

転写は、転写活性化配列をベクターに挿入することによって増加し得る。これらの転写活性化因子は、通常、約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用要素であり、プロモーターに作用してその転写を増加させる。転写エンハンサーは、比較的配向及び位置に非依存性であり、イントロン内及びコード配列自体内の転写単位の５’及び３’で見つけられている。エンハンサーは、コード配列の５’位または３’位で発現ベクターにスプライスされ得るが、好ましくは、プロモーターから５’の部位に位置する。

【００７７】

真核宿主細胞中で用いられる発現ベクターは、転写の終結及びｍＲＮＡの安定化に必要な配列も含む。そのような配列は、一般に、真核もしくはウイルスＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域内の翻訳終結コドンの３’から使用可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳部分にポリアデニル化断片として転写されたヌクレオチドセグメントを含む。

【００７８】

上述の構成要素のうちの１つ以上を含む好適なベクターの構築は、標準のライゲーション技術またはＰＣＲ／組換え方法を用いる。単離されたプラスミドまたはＤＮＡ断片は、切断され、調整され、必要なプラスミドを生成するのに所望される形態で、または組換え方法により再ライゲートされる。構築されたプラスミドにおける正しい配列を確認する分析のために、ライゲーション混合物を用いて宿主細胞を形質転換し、適切な場合、成功を収めた形質転換体が抗生物質耐性（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。形質転換細胞由来のプラスミドは、調製され、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析され、かつ／または配列決定される。

【００７９】

断片の制限及びライゲーションの代替案として、ａｔｔ部位及び組換え酵素に基づく組換え方法を用いて、ＤＮＡ配列をベクターに挿入することができる。そのような方法は、例えば、Ｌａｎｄｙ（１９８９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９によって説明されており、当業者にも既知である。そのような方法は、λ及び大腸菌の

混合物によってコードされた組換えタンパク質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、相互作用するＤＮＡ分子上の特定の付着（ａｔｔ）部位で生じる。ａｔｔ部位の説明については、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ ａｎｄ Ｌａｎｄｙ（１９８３）Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｇｅ Ｌａｍｂｄａ，ｉｎ Ｌａｍｂｄａ ＩＩ，Ｗｅｉｓｂｅｒｇ，ｅｄ.（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ），ｐｐ.２１１－２５０を参照されたい。組換え後にａｔｔ部位が各親ベクターによって寄与された配列から成るハイブリッド配列になるように、組換え部位に隣接するＤＮＡセグメントが入れ替えられる。組換えは、任意のトポロジーのＤＮＡ間で生じ得る。

【００８０】

Ａｔｔ部位は、目的とする配列を適切なベクターにライゲートし、特異的プライマーを用いてａｔｔ　Ｂ部位を含むＰＣＲ産物を生成し、ａｔｔ部位を含む適切なベクターにクローニングされたｃＤＮＡライブラリを生成すること等によって目的とする配列に導入され得る。

【００８１】

本明細書で使用されるとき、折り畳みとは、ポリペプチド及びタンパク質の三次元構造を指し、アミノ酸残基間の相互作用が構造を安定化させるように働く。構造を決定する際に非共有結合性相互作用が重要であるが、通常、目的とするタンパク質は、２個のシステイン残基によって形成された分子内及び／または分子間共有結合性ジスルフィド結合を有する。天然に存在するタンパク質及びポリペプチドまたその誘導体及び変異型について、適切な折り畳みは、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、例えば、リガンド結合、酵素活性等をアッセイすることにより好都合に監視され得る。

【００８２】

ある場合において、例えば、所望の産物が合成由来である場合、生物学的活性に基づくアッセイは、あまり意味のないものである。そのような分子の適切な折り畳みは、物理的特性、エネルギー的考察、モデリング研究等に基づいて決定され得る。

【００８３】

発現宿主は、折り畳み及びジスルフィド結合形成を強化する１つ以上の酵素、すなわち、フォルダーゼ、シャペロニン等をコードする配列の導入によってさらに修飾され得る。そのような配列は、当技術分野で既知のベクター、マーカー等を用いて、酵母宿主細胞内で構成的または誘導的に発現され得る。好ましくは、所望の発現パターンに十分な転写調節要素を含むこれらの配列は、標的法により酵母ゲノムに安定的に組み込まれる。

【００８４】

例えば、真核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十分な触媒であるだけでなく、そのシャペロン活性も呈する。ＰＤＩの同時発現により、複数のジスルフィド結合を有する活性タンパク質の産生が促進され得る。ＢＩＰ（免疫グロブリン重鎖結合タンパク質）及びシクロフィリン等の発現も対象となる。本発明の一実施形態において、一倍体親菌株の各々は、はっきりと異なる折り畳み酵素を発現し、例えば、一方の菌株がＢＩＰを発現し得るか、他方の菌株がＰＤＩを発現し得るか、またはこれらの組み合わせであり得る。

【００８５】

「所望のタンパク質」または「所望の抗体」という用語は、同義に使用され、一般に、標的、すなわち、ＨＧＦもしくはキメラもしくはヒト化抗体またはそれら由来のそれらの結合部分に特異的な親抗体または断片、または本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体または断片のうちのいずれかと同一のＣＤＲまたはエピトープ特異性を有するものを指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合し、かつそれを認識する特定の形状を有する任意のポリペプチド鎖含有分子構造を含むよう意図され、１つ以上の非共有結合相互作用は、分子構造とエピトープとの間の複合体を安定化させる。原型的抗体分子は、免疫グロブリンであり、すべての源、例えば、ヒト、齧歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳動物、ニワトリ、他の鳥類等由来のすべての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、Ｉ

ｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等が「抗体」と見なされる。本発明に従う出発物質として有用な抗体の産生に好ましい源は、ウサギである。多数の抗体コード配列が記載されており、当技術分野で既知の方法によって産生され得るものもある。その例として、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等）、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（サメ由来の一本鎖抗体）、小モジュール免疫医薬品（ＳＭＩＰ）、ならびに抗体断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、一価抗体断片、例えば、ＭｅｔＭａｂ様分子、ＩｇＮａｒｓ等が挙げられる。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ−ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１−９．（２００５年９月３０日電子出版）、Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳ，ｅｔ ａｌ．，Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８−７３、Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ，ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｌｏｏｐ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１ Ａｕｇ；３８（４）：３１３−２６、Ｈａｍｅｒｓ−Ｃａｓｔｅｒｍａｎ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ ｃｈａｉｎｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６−８、Ｇｉｌｌ ＤＳ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３−８．（２００６年１０月１９日電子出版）を参照されたい。

【００８６】

本発明は、具体的には、ＭｅｔＭａｂ分子に類似したＨＧＦに結合する一価抗体分子を含む。ＭｅｔＭａｂは、Ｍｅｔに特異的な一価抗体である（Ｍｅｔは、Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８４，７４７９−−（１９８７）に記載されるヌクレオチド配列によってコードされたタンパク質またはその断片、ならびに対立遺伝子変異型、スプライス変異型、誘導体変異型、置換変異型、欠失変異型、及び／または挿入変異型、融合ポリペプチド、及び種間ホモログが含まれるが、これらに限定されない関連ポリペプチドである）。ＭｅｔＭａｂ抗体は、ＯＡ−５ｄ５（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）を含む異なる名称で知られている一価抗体であり、数ある中でもとりわけ、一アーム５ｄ５、５ｄ５、ＭｅｔＭａｂ、ＰＲＯ１４３９６６とも呼ばれている。その構造及び特性を含む抗体ＯＡ−５ｄ５、ならびにそれを作製及び使用するための方法は、米国公開第２００７／００９２５２０号に記載されている。一実施形態において、本発明に従う抗ＨＧＦ抗体は、Ｆｃ領域に連結される単一のＦａｂ領域を含み得る。そのような実施形態において、本発明の抗体は、本明細書に記載の軽鎖及び重鎖可変ドメインを含み得る。そのような一実施形態において、抗体は、一価抗体であり、無傷のＦｃ領域を含み得る。別のそのような実施形態において、Ｆｃ領域は、少なくとも１つの隆起（ノブ）及び少なくとも１つの空洞（ホール）を含み得、これらの隆起及び空洞の存在は、例えば、ＷＯ２００５／０６３８１６に記載されるように、隆起を含むＦｃポリペプチドと空洞を含むＦｃポリペプチドとの間の複合体の形成を強化する。一実施形態において、本発明の抗体のＦｃ領域は、第１及び第２のＦｃポリペプチドを含み得、これらの第１及び第２のポリペプチドは各々、野生型ヒトＦｃに対して１つ以上の変異を含む。一実施形態において、空洞変異は、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及び／またはＹ４０７Ｖである。別の実施形態において、隆起変異は、Ｔ３６６Ｗである。特定の実施形態において、本発明に従う一価抗体は、

ＷＯ２００５／０６３８１６に記載されるように合成された一アーム抗体を含み得る。そのような実施形態において、一アーム抗体は、ＷＯ２００５／０６３８１６に記載されるように「ノブ」及び「ホール」を構成するＦｃ変異を含み得る。例えば、ホール変異は、ＦｃポリペプチドにおけるＴ３６６Ａ、Ｌ３６８Ａ、及び／またはＹ４０７Ｖのうちの１つ以上であり得、空洞変異は、Ｔ３６６Ｗであり得る。本発明は、本明細書に開示される抗体または抗体断片と同一のＨＧＦエピトープと結合し、かつ／またはＨＧＦへの結合について抗ＨＧＦ抗体と競合する抗ヒトＨＧＦ一価薬剤も対象とする。

【００８７】

例えば、抗体または抗原結合断片は、遺伝子操作によって産生され得る。この技術において、他の方法と同様に、抗体産生細胞は、所望の抗原または免疫原に対して感作される。抗体産生細胞から単離されたメッセンジャーＲＮＡを鋳型として使用し、ＰＣＲ増幅を用いてｃＤＮＡを作製する。増幅された免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な区分を発現ベクターに挿入することにより、それぞれ初期抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子と１つの軽鎖遺伝子を含むベクターのライブラリが生成される。重鎖遺伝子ライブラリと軽鎖遺伝子ライブラリを組み合わせて、コンビナトリアルライブラリが構築される。これにより、重鎖と軽鎖（抗体分子のＦａｂ断片または抗原結合断片と類似している）を同時発現するクローンのライブラリが得られる。これらの遺伝子を担持するベクターは、宿主細胞に同時トランスフェクトされる。抗体遺伝子の合成がトランスフェクトされた宿主で誘導されると、重鎖及び軽鎖タンパク質が自己集合して、抗原または免疫原でスクリーニングすることにより検出することのできる活性な抗体を産生する。

【００８８】

目的とする抗体コード配列は、天然配列によってコードされる配列、ならびに遺伝子コードの縮重の理由から開示される核酸及びその変異型とは配列が同一ではない核酸によってコードされる配列を含む。変異ポリペプチドは、アミノ酸（ａａ）置換、付加、または欠失を含み得る。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換、または例えばグリコシル化部位を改変するか、または機能するのに必要ではない１つ以上のシステイン残基の置換もしくは欠失による誤った折り畳みを最小限に抑えるために非必須アミノ酸を排除する置換であり得る。変異型は、タンパク質の特定の領域（例えば、機能ドメイン、触媒アミノ酸残基等）の強化された生物学的活性を保持するか、または有するように設計され得る。変異型は、本明細書に開示されるポリペプチドの断片、特に、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む。クローニングされた遺伝子の生体外変異誘発技法が知られている。それらのタンパク質分解への耐性を改善するか、または溶解特性を最適化するか、またはそれらを治療薬としてより好適にするように、通常の分子生物学的技法を用いて修飾されたポリペプチドも本発明に含まれる。

【００８９】

キメラ抗体は、別の種由来の定常軽鎖領域及び定常重鎖領域を有する一種の抗体産生細胞から得られた可変軽鎖領域と可変重鎖領域（V_L及びV_H）を組み合わせることによる組換え手段により作製され得る。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産生するために、齧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産生は、当技術分野において周知であり、標準の手段（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，６５９号に記載される手段）によって達成され得る。本発明のキメラ抗体のヒト定常領域が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。

【００９０】

ヒト化抗体は、さらによりヒト様の免疫グロブリンドメインを含み、かつ動物由来の抗体の相補性決定領域を組み込むように操作される。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適合することによって達成される。表面的に複雑であるが、このプロセスは、実際には単純である。例えば、参照により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。

【００９１】
全免疫グロブリン（またはそれらの組換え対応物）に加えて、エピトープ結合部位を含む免疫グロブリン断片（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ、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法を利用することにより設計され得る。例えば、本発明において用いる「Ｆｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域と可変重鎖領域を合成することにより産生され得る。抗体の組み合わせ、例えば、２つのはっきりと異なるＦｖ特異性を有するダイアボディも対象とする。本発明の別の実施形態において、ＳＭＩＰ（小分子免疫医薬品）、キャメルボディ、ナノボディ、及びＩｇＮＡＲは、免疫グロブリン断片に包含される。

【００９２】
免疫グロブリン及びその断片は、翻訳後修飾されて、例えば、エフェクター部分、例えば、化学リンカー、検出可能な部分、例えば、蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分等を付加することができ、または特異的結合部分、例えば、ストレプトアビジン、アビジン、もしくはビオチン等が本発明の方法及び組成物において利用され得る。さらなるエフェクター分子の例は、以下に提供される。

【００９３】
ポリヌクレオチド配列は、遺伝子コードに従う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（すなわち、ポリヌクレオチド配列がそのポリペプチド配列を「コード」する）場合、ポリペプチド配列に「対応」し、２つの配列が同一のポリペプチド配列をコードする場合、１つのポリヌクレオチド配列は、もう１つのポリヌクレオチド配列に「対応」する。

【００９４】
ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインは、より大きい分子に伴って自然界では見られないより大きいＤＮＡ分子内のＤＮＡの特定可能なセグメントである。したがって、その異種領域が哺乳類遺伝子をコードする場合、この遺伝子は、通常、由来生物のゲノム中のその哺乳類ゲノムＤＮＡに隣接しないＤＮＡに隣接している。異種領域の別の例は、そのコード配列自体が自然界では見られない構築物である（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むｃＤＮＡ）。対立遺伝子変異または天然に存在する変異事象により、本明細書で定義されるＤＮＡの異種領域が生じることはない。

【００９５】
「コード配列」とは、（遺伝子コードの点で）タンパク質もしく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。２つのコード配列は、これらの配列またはそれらの相補配列が同一のアミノ酸配列をコードする場合、互いに対応する。適切な調節配列と共同したコード配列は、転写されてポリペプチドに翻訳され得る。ポリアデニル化シグナル及び転写終結配列は、通常、コード配列の３’側に位置する。「プロモーター配列」とは、細胞中のＲＮＡポリメラーゼに結合し、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調節領域である。プロモーター配列は、典型的には、コード配列の転写に影響を及ぼす調節分子（例えば、転写因子）に結合するための追加の部位を含む。コード配列は、ＲＮＡポリメラーゼが細胞にけるプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写し、その後、その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、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る」。

【００９６】
ベクターが、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質等の異物を生物または宿主細胞に導入するために使用される。典型的なベクターには、組換えウイルス（ポリヌクレオチドの場合）及びリポソーム（ポリペプチドの場合）が含まれる。「ＤＮＡベクター」とは、別のポリヌクレオチドセグメントと結合してその結合したセグメントの複製をもたらすプラスミド、ファージ、またはコスミド等のレプリコンである。「発現ベクター」とは、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成を指示する調節配列を含むＤＮＡベクターである。これ

は、通常、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、かつｍＲＮＡの転写を開始するプロモーター、ならびにリボソーム結合部位及びｍＲＮＡのポリペプチド（複数可）への翻訳を指示する開始シグナルを意味する。適切な部位及び正しいリーディングフレーム内でのポリヌクレオチド配列の発現ベクターへの組み込み、その後のベクターによる適切な宿主細胞の形質転換は、該ポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの産生を可能にする。

【００９７】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」とは、特定の核酸配列の複数のコピーの生体外産生である。増幅された配列は、通常、ＤＮＡの形態である。そのような増幅を行うための様々な技法が、Ｖａｎ　Ｂｒｕｎｔの総説（１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，８（４）：２９１－２９４）に記載されている。ポリメラーゼ連鎖反応またはＰＣＲは、核酸増幅の原型であり、本明細書におけるＰＣＲの使用は、他の好適な増幅技法の例であると見なされるべきである。

【００９８】

脊椎動物における抗体の一般構造は、現在十分に理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５（１９７１））。抗体は、約２３，０００ダルトンの分子量の２本の同一の軽鎖ポリペプチド（「軽鎖」）、及び５３，０００～７０，０００の分子量の２本の同一の重鎖（「重鎖」）からなる。これらの４本の鎖は、軽鎖が「Ｙ」配置の口で始まって重鎖をまとめる「Ｙ」配置でジスルフィド結合によって結合される。「Ｙ」配置の「枝」部分は、Ｆａｂ領域と指定され、「Ｙ」配置の幹部分は、ＦＣ領域と指定される。アミノ酸配列配向は、「Ｙ」配置の上部のＮ末端から各鎖の下部のＣ末端に及ぶ。Ｎ末端は、それを誘発した抗原に対して特異性を有する可変領域を有し、約１００アミノ酸長であり、軽鎖と重鎖との間及び抗体間でわずかな違いが存在する。

【００９９】

可変領域は、各鎖において、鎖の残りの長さを伸長し、かつ特定のクラスの抗体内では抗体（すなわち、それを誘発する抗原）の特異性によって変化しない定常領域に連結される。免疫グロブリン分子のクラスを決定する５つの既知の主なクラス（γ、μ、α、δ、及びε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはエプシロン）重鎖定常領域に対応するＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、及びＩｇＥ）の定常領域が存在する。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，Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））、及び他の細胞応答（Ａｎｄｒｅｗｓ，Ｄ．Ｗ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ　１－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）、Ｋｏｈｌ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４８：１８７（１９８３））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）のいずれかに分類される。各重鎖クラスは、カッパまたはラムダ軽鎖で調製され得る。免疫グロブリンがハイブリドーマまたはＢ細胞のいずれかによって生成されると、軽鎖及び重鎖は、互いに共有結合され、これら２本の重鎖の「尾」部分は、共有ジスルフィド結合によって互いに結合される。

【０１００】

「可変領域」または「ＶＲ」という語句は、抗体における軽鎖及び重鎖の各対に存在し、抗原への抗体の結合に直接関与するドメインを指す。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン（ＶＨ）を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン（ＶＬ）を、他方の端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。

【０１０１】

「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見られる超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）のうちの１つ以上を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）を参照のこと）。これらの表現には、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．によって定義される超可変領域（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｋａｂａｔ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，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））が含まれる。各鎖におけるＣＤＲは、フレームワーク領域によって近接近して保持されており、他方の鎖由来のＣＤＲとともに抗原結合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により用いられる重要な接触残基を代表する選択性決定領域（ＳＤＲ）と称される選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ，Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，３６：２５－３４（２００５））。

【０１０２】

「エピトープ」または「結合部位」とは、抗原－結合ペプチド（抗体等）が特異的に結合する抗原の区域または領域である。タンパク質エピトープは、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要素とも呼ばれる）及び結合に直接関与しない他のアミノ酸残基、例えば、特異的抗原結合ペプチドによって効果的にブロックされるアミノ酸残基を含み得る（つまり、アミノ酸残基は、特異的抗原結合ペプチドの「フットプリント」内にある）。エピトープという用語は、本明細書において、抗ＨＧＦ抗体に特異的に結合するＨＧＦの任意の特定の領域における両種のアミノ酸結合部位を含む。ＨＧＦは、（１）線形ペプチド抗原決定基、（２）成熟ＨＧＦ立体構造において互いに近くに位置する１つ以上の不連続なアミノ酸からなる立体配座抗原決定基、及び（３）炭水化物基等のＨＧＦタンパク質に共有結合される分子構造から全体または一部としていずれかでなる翻訳後抗原決定基を含み得るが、これらに限定されない、いくつかの異なるエピトープを含み得る。

【０１０３】

第１の抗体が第２の抗体と同一のエピトープに「実質的に」または「少なくとも部分的に」結合するという言い回しは、第１の抗体のエピトープ結合部位が第２の抗体のエピトープ結合部位を構成する抗原のアミノ酸残基の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上を含むことを意味する。また、第１の抗体が第２の抗体と同一のエピトープまたは重複するエピトープに実質的にまたは部分的に結合するという言い回しは、第１及び第２の抗体が上述のように抗原への結合において競合することを意味する。したがって、モノクローナル抗体と「実質的に同一のエピトープまたは決定基」という用語は、ある抗体がその抗体と「競合する」ことを意味する。

【０１０４】

目的とする抗体と「同一または重複するエピトープまたは決定基に結合する」という言い回しは、ある抗体が、目的とする該抗体が特異的に結合するＨＧＦの少なくとも１つまたはすべての残基について目的とする該抗体と「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一のエピトープに結合する１つ以上の抗体の特定は、抗体競合を評価することのできる様々な免疫学的スクリーニングアッセイのうちのいずれか１つを用い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、日常的に実践され、当技術分野において周知である（例えば、参照により本明細書に明確に組み込まれる、１９９７年８月２６日に発行された米国特許第５，６６０，８２７号を参照のこと）。本明細書に記載の抗体が結合するエピトープを実際に決定することが、本明細書に記載のモノクローナル抗体と同一もしくは実質的に同一または重複するエピトープに結合する抗体を特定することを決して必要としないことが理解される。

【０１０５】

例えば、試験される試験抗体が異なる動物源から得られる場合、またはさらには異なるＩｇアイソタイプのものである場合、対照抗体が試験抗体と混合され、その後、ＨＧＦを含有する試料に適用される単純な競合アッセイが用いられる。ＥＬＩＳＡ、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロット法に基づくプロトコル、及び（Ｂｉａｃｏｒｅ等の機器を用いた）表面プラズモン共鳴または（Ｏｃｔｅｔ等の機器を用いた）バイオレイヤー干渉法分析の使用は、そのような単純な競合研究における使用に好適である。

【０１０６】

ある特定の実施形態において、対照抗ＨＧＦ抗体を様々な量の試験抗体とある期間予混合（例えば、約１：１、１：２、１：１０、または約１：１００の比率で）した後に、ＨＧＦ抗原試料に適用する。他の実施形態において、対照及び様々な量の試験抗体が、単に別々に添加され、ＨＧＦ抗原試料への曝露中に混合される。結合抗体を遊離抗体と区別し（例えば、分離または洗浄技法を用いて非結合抗体を排除することによって）、かつ対照抗体を試験抗体と区別する（例えば、種特異的もしくはアイソタイプ特異的二次抗体を用いることにより、または対照抗体を検出可能な標識で特異的に標識することにより）ことができる限り、試験抗体がＨＧＦ抗原への対照抗体の結合を減少させるかを決定することができ、試験抗体が対照抗ＨＧＦ抗体と実質的に同一のエピトープを認識することを示す。完全に無関係の抗体（ＨＧＦに結合しない抗体）の存在下での（標識）対照抗体の結合は、対照高価としての機能を果たし得る。対照低価は、標識対照抗体を、同一であるが非標識対照抗体とともにインキュベートすることによって得ることができ、そこでは競合が生じ、標識抗体の結合を減少させる。試験アッセイにおいて、試験抗体の存在下での標識抗体の反応性の有意な減少は、実質的に同一のエピトープを認識する試験抗体、すなわち、標識対照抗体と競合する抗体を示す。例えば、ＨＧＦへの対照抗体の結合を、試験抗体に対して約１：１または１：１０及び約１：１００の任意の比率で、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一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と見なされる。

【０１０７】

好ましくは、そのような試験抗体は、ＨＧＦ抗原への対照抗体の結合を、好ましくは、試験抗体の不在下で観察される１つの対照抗体の結合の少なくとも約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％）減少させる。

【０１０８】

競合は、例えば、フローサイトメトリー試験によって評価することもでき、または代替としてフローサイトメトリー試験によって評価することができる。そのような試験において、ＨＧＦを有する細胞は、最初にＨＧＦに結合する対照抗体とともに、その後、蛍光色素またはビオチンで標識された試験抗体とともにインキュベートされ得る。この抗体は、飽和量の対照抗体とのプレインキュベーション時に得られた結合が、対照抗体とのプレインキュベーションなしで試験抗体によって得られた結合の約８０％、好ましくは約５０％、約４０％、またはそれ以下（例えば、約３０％）（蛍光法で測定された）である場合、対照抗体と競合すると考えられる。あるいは、飽和量の試験抗体とともにプレインキュベートされた細胞上の標識対照抗体（蛍光色素またはビオチンによって）によって得られた結合が、試験抗体とのプレインキュベーションなしで得られた結合の約８０％、好ましくは約５０％、約４０％、またはそれ以下（例えば、約３０％）である場合、抗体は、対照抗体と競合すると考えられる。

【０１０９】

ＨＧＦが固定される表面上に試験抗体を飽和濃度で事前吸着させて適用する単純な競合アッセイも有利に用いることができる。単純な競合アッセイにおけるその表面は、好ましくは、ＢＩＡＣＯＲＥチップ（または表面プラズモン共鳴分析に好適な他の媒体）である。ＨＧＦをＨＧＦコーティング表面に結合させる対照抗体の結合が測定される。対照抗体のＨＧＦ含有表面へのこの結合は単独で、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ＨＧＦ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「競合する」ように試験抗体が対照抗体と実質的に同一のエピトープを認識することを示す。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任意の試験抗体は、対照抗体と実質的に同一のエピトープまたは決定基に結合する抗体と見なされ得る。好ましくは、そのような試験抗体は、ＨＧＦ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。競合アッセイにおいて、対照抗体及び試験抗体の順序を逆転させてもよい、すなわち、対照抗体が最初に表面に結合され、その後に試験抗体が表面と接触させられることが理解される。好ましくは、ＨＧＦ抗原に対してより高い親和性を有する抗体は、（これらの抗体が競合していると想定して）第２の抗体に見られる結合の減少の程度がより大きいことが予想されるため、最初にＨＧＦ含有表面に結合される。そのようなアッセイのさらなる例は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、例えば、Ｓａｕｎａｌ ａｎｄ Ｒｅｎｍｏｒｔｅｌ，（１９９５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ １８３：３３－４１に提供されている。

【０１１０】

加えて、抗体がＨＧＦ上の別の抗体と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）または試験抗体によって結合されたエピトープに結合するかは、とりわけ、ウエスタンブロットベースのアッセイを用いて決定することができる。このアッセイにおいて、その抗体によって結合された抗原（本明細書において、ＨＧＦ）に対応するペプチドのライブラリが作成され、典型的には１０～２５、１０～２０、または１０～１５アミノ酸長のタンパク質の重複部分に対応する。ＨＧＦ配列を包含するこれらの異なる重複アミノ酸ペプチドが合成され、ＰｅｐＳｐｏｔｓニトロセルロース膜（ＪＰＴ Ｐｅｐｔｉｄｅ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｂｅｒｌｉｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）に共有結合される。その後、ブロットが調製され、製造業者の推奨に従ってプローブされる。

【０１１１】

本質的には、その後、免疫ブロットアッセイは、ライブラリ中のどのペプチドが試験抗体に結合するかを蛍光分析法によって検出し、それにより、抗原、すなわち、ＨＧＦ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（参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，９３５，３４０号におけるこの技法の実施形態を参照のこと）。

【０１１２】

「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うちの１つ以上を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）を参照のこと）。これらの表現は、抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域内のＣＤＲ間に挟まれたアミノ酸配列領域を含む。

【０１１３】

抗ＨＧＦ抗体及びその結合断片

抗体Ａｂ１

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＡＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＡＶＩＹＶＩＧＡＴＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＲＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＶＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴ

ＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１１４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＡＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＡＶＩＹＶＩＧＡＴＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＲＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＶＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１１５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１１６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む

【０１１７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１１８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１１９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含む

ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２０】

本発明は、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０１２１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号１もしくは配列番号２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号２１もしくは配列番号２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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

、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号２の可変重鎖領域、配列番号２２の可変軽鎖領域、域配列番号２の可変重鎖領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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１２９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号１及び配列番号２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１、またはＡｂ１のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０１３０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０１３１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０１３２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０１３３】

抗体Ａｂ２

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰ

ＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＡＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＹＶＩ
ＧＡＴＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＶＹＤＳＶＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳ
ＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡ
ＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ
ＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭ
ＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲ
ＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ
ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ
ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰ
ＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＡＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＹＶＩ
ＧＡＴＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＶＹＤＳＶＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹ
ＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ
ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣ
ＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ
ＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬ
ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹ
ＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮ
ＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ
ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳ
ＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡ
ＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤ
ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮ
ＲＧＥＣ（配列番号６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳ
ＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号６２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲ
ＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳ

ＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１３９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４０】

本発明は、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０１４１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号４１もしくは配列番号４２のポリペプチド配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号６１もしくは配列番号６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗

体断片は、配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号６１もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列の軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１４９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号４１及び配列番号６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２、またはＡｂ２のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０１５０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０１５１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限

定されない。

【０１５２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０１５３】

抗体Ａｂ３

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＬＴＩＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＴＩＮＰＧＡＮＴＹＦＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＧＤＳＮＤＷＧＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＬＴＩＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＴＩＮＰＧＡＮＴＹＦＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＧＤＳＮＤＷＧＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ３と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＩＡＶＧＧＴＶＴＩＲＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＤＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＩＡＶＧＧＴＶＴＩＲＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＤＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１０２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ３と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１１０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１５９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号８１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号１０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１０２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６０】

本発明は、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０１６１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号８１もしくは配列番号８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号１０１もしくは配列番号１０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列の相補性決定領

域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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１０２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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１６９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号８１及び配列番号１０１を含むか、またはそれらからなるＡｂ３、またはＡｂ３のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ３と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ３の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ３と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０１７０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異

性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０１７１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０１７２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ３の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０１７３】

抗体Ａｂ４

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＱＰＧＴＰＬＴＬＳＣＴＡＳＧＬＴＩＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＴＩＮＰＧＡＮＴＹＦＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＳＳＴＴＬＤＬＫＭＴＳＰＴＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＥＧＤＳＮＤＷＧＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１２１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＱＰＧＴＰＬＴＬＳＣＴＡＳＧＬＴＩＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＴＩＮＰＧＡＮＴＹＦＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＳＳＴＴＬＤＬＫＭＴＳＰＴＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＥＧＤＳＮＤＷＧＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ４と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮ

ＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１３０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＳＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＲＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＧＬＥＰＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＤＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１４１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＳＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＲＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＧＬＥＰＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＤＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ４と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１５０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１７９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号１２１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１２２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号１４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１４２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８０】

本発明は、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０１８１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示

される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号１２１もしくは配列番号１２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号１４１もしくは配列番号１４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０１８９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号１２１及び配列番号１４１を含むか、またはそれらからなるＡｂ４、またはＡｂ４のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ４と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ４の配列と少なくとも９０％または９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ４と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０１９０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０１９１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０１９２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ４の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０１９３】

抗体Ａｂ５

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＬＳＧＮＴＤＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＫＦＤＴＧＹＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１６１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＬＳＧ

ＮＴＤＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＫＦＤＴＧＹＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１６２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ５と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１７０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＭＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＤＷＳＤＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１８１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＭＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＤＷＳＤＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１８２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ５と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１９０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０１９９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号１６１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１６２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号１８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１８２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２００】
本発明は、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０２０１】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０２】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号１６１もしくは配列番号１６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号１８１もしくは配列番号１８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０３】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０４】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０５】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０６】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０７】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本

発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２０９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号１６１及び配列番号１８１を含むか、またはそれらからなるＡｂ５、またはＡｂ５のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ５と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ５の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ５と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２１０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０２１１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０２１２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ５の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０２１３】

抗体Ａｂ６

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＭＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＧＶＩＹＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＷＡＱＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ

ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２０１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＭＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＧＶＩＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＷＡＱＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２０２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ６と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＳＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＮＩＹＲＬＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＮＹＹＹＳＳＲＳＳＹＤＴＹＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＳＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＮＩＹＲＬＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＮＹＹＹＳＳＲＳＳＹＤＴＹＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ６と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２１９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号２０１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２０２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号２２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２２２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２０】

本発明は、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％または９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０２２１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号２０１もしくは配列番号２０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号２２１もしくは配列番号２２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２２９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号２０１及び配列番号２２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ６、またはＡｂ６のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ６と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ６の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ６と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２３０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％または９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０２３１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０２３２】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ６の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。
【０２３３】
抗体Ａｂ７
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＭＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＧＶＩＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＷＡＱＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０２３４】
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＭＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＧＶＩＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＷＡＱＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＰＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２４２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０２３５】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ７と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２５０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０２３６】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０２３７】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶ

ＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２６２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２３８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ７と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２３９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号２４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２４２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号２６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２６２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４０】

本発明は、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０２４１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号２４１もしくは配列番号２４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号２６１もしくは配列番号２６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号２４２の可変重鎖領域、列番号２６２の可変軽鎖領域配、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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２４９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号２４１及び配列番号２６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ７、またはＡｂ７のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ７と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ７の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ７と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２５０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体

Ａｂ７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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０２５１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０２５２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ７の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０２５３】

抗体Ａｂ８

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＳＡＱＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２８１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＹＶＩＧＶＴＤＹＡＳＳＡＱＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ８と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ

ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２９０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３０１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号３０２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ８と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３１０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２５９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号２８１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号２８２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号３０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号３０２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６０】

本発明は、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０２６１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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

つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号２８１もしくは配列番号２８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号３０１もしくは配列番号３０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２６９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号２８１及び配列番号３０１を含むか、またはそれらからなるＡｂ８、またはＡｂ８のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ８と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ８の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ８と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２７０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０２７１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ８等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０２７２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ８の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０２７３】

抗体Ａｂ９

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＮＳＮＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＡＳＳＩＤＧＴＴＹＹＴＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＴＲＧＥＹＡＧＶＶＧＳＮＹＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３２１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＮＳＮＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＡＳＳＩＤＧ

ＴＴＹＹＴＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＴＲＧＥＹＡＧＶＶＧＳＮＹＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ９と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３３０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＰＳＶＳＡＶＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＲＩＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＴＰＫＰＬＩＹＡＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＳＹＹＣＡＧＹＹＳＧＨＩＹＳＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３４１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＰＳＶＳＡＶＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＲＩＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＴＰＫＰＬＩＹＡＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＳＹＹＣＡＧＹＹＳＧＨＩＹＳＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号３４２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ９と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３５０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２７９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号３２１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号３２２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号３４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号３４２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８０】
本発明は、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０２８１】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８２】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号３２１もしくは配列番号３２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号３４１もしくは配列番号３４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８３】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８４】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８５】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８６】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８７】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本

発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０２８９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号３２１及び配列番号３４１を含むか、またはそれらからなるＡｂ９、またはＡｂ９のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、ＨＧＦへの結合においてＡｂ９と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ９の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ９と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０２９０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０２９１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ９等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０２９２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ９の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０２９３】

抗体Ａｂ１０

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＡＳＳＩＤＧＴＴＹＹＴＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＥＹＡＧＶＶＧＳＮＹＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ

ＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３６１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＡＳＳＩＤＧＴＴＹＹＴＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＥＹＡＧＶＶＧＳＮＹＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３６２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１０と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３７０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＱＲＩＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＡＧＹＹＳＧＨＩＹＳＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３８１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＱＲＩＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＡＧＹＹＳＧＨＩＹＳＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号３８２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１０と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３９０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０２９９】
別の実施形態において、本発明は、配列番号３６１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号３６２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号３８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号３８２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３００】
本発明は、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。
【０３０１】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３０２】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号３６１もしくは配列番号３６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号３８１もしくは配列番号３８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３０３】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３０４】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３０５】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレーム

ワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３０６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３０７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３０８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３０９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号３６１及び配列番号３８１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１０、またはＡｂ１０のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１０と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１０の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１０と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３１０】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ１０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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０３１１】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１０等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これ

に限定されない。

【０３１２】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１０の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０３１３】

抗体Ａｂ１１

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＭＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧ
ＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＤＹＡＬＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＳＳＧＤ
ＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＡＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲ
ＤＫＤＡＳＳＧＧＹＬＶＬＤＬＬＤＶＰＤＧＭＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰ
ＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ
ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮ
ＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ
ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥ
ＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶ
ＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶ
ＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ
ＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＰＧＫ（配列番号４０１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３１４】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＭＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧ
ＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＤＹＡＬＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＳＳＧＤ
ＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＡＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲ
ＤＫＤＡＳＳＧＧＹＬＶＬＤＬＬＤＶＰＤＧＭＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４０２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３１５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１１と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ
ＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶ
ＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨ
ＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ
ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶ
ＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥ
ＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭ
ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３１６】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡ
ＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＷＧＡＳ
ＹＬＰＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹ
ＤＧＤＡＤＴＹＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧ
ＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳ
ＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳ
ＦＮＲＧＥＣ（配列番号４２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有す

る抗体及び抗体断片を含む。

【０３１７】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＷＧＡＳＹＬＰＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＧＤＡＤＴＹＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号４２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３１８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１１と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３１９】

別の実施形態において、本発明は、配列番号４０１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４０２の可変重鎖配列を含む配列番号４０４、配列番号４０６、及び配列番号４０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号４２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４２２の可変軽鎖配列を含む配列番号４２４、配列番号４２６、及び配列番号４２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２０】

本発明は、配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４０３、配列番号４０５、配列番号４０７、及び配列番号４０９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４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４２３、配列番号４２５、配列番号４２７、及び配列番号４２９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０３２１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号４０１もしくは配列番号４０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号４２１もしくは配列番号４２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４０４、配列番号４０６、及び配列番号４０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４２４、配列番号４２６、及び配列番号４２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４０３、配列番号４０５、配列番号４０７、及び配列番号４０９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４２３、配列番号４２５、配列番号４２７、及び配列番号４２９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号４０２の可変重鎖領域、配列番号４２２の可変軽鎖領域、配列番号４０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４０４、配列番号４０６、及び配列番号４０８）、ならびに配列番号４２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２４、配列番号４２６、及び配列番号４２８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号４０２の可変重鎖領域、配列番号４２２の可変軽鎖領域、配列番号４０２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４０３、配列番号４０５、配列番号４０７、及び配列番号４０９）、ならびに配列番号４２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４２３、配列番号４２５、配列番号４２７、及び配列番号４２９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３２９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号４０１及び配列番号４２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１１、またはＡｂ１１のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１１と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１１の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１１と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３３０】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ１１に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号４０２の可変重鎖配列及び配列番号４２２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号４０２及び／または配列番号４２２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。
【０３３１】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０３３２】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１１の重鎖及び／または軽鎖、ならびにＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変断片、配列番号４０２の可変重鎖領域、配列番号４２２の可変軽鎖領域、配列番号４０２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４０３、配列番号４０５、配列番号４０７、及び配列番号４０９）、ならびに配列番号４２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４２３、配列番号４２５、配列番号４２７、及び配列番号４２９）のうちの１つ以上の断片、変異型、組み合わせを含む、ＨＧＦに対する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。
【０３３３】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号４０１及び配列番号４２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１１、またはＡｂ１１のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１１と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１１の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１１と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０３３４】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ１１に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号４０２の可変重鎖配列及び配列番号４２２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号４０２及び／または配列番号４２２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。
【０３３５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０３３６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１１の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれら

と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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Ａｂ１２

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＡＶＩＹＶＶＧＡＴＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３３８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＷＩＡＶＩＹＶＶＧＡＴＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４４２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３３９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１２と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４５０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３４０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＶＳＱＳＩＳＳＷＬＳＷＹＱＫＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３４１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＶＳＱＳＩＳＳＷＬＳＷＹＱＫＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号４６２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３４２】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１２と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０３４３】
別の実施形態において、本発明は、配列番号４４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４４２の可変重鎖配列を含む配列番号４４４、配列番号４４６、及び配列番号４４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号４６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４６２の可変軽鎖配列を含む配列番号４６４、配列番号４６６、及び配列番号４６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３４４】
本発明は、配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４４３、配列番号４４５、配列番号４４７、及び配列番号４４９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４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４６３、配列番号４６５、配列番号４６７、及び配列番号４６９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。
【０３４５】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３４６】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号４４１もしくは配列番号４４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号４６１もしくは配列番号４６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３４７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４４４、配列番号４４６、及び配列番号４４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０３４８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗

体断片は、配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４６４、配列番号４６６、及び配列番号４６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３４９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４４３、配列番号４４５、配列番号４４７、及び配列番号４４９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４６３、配列番号４６５、配列番号４６７、及び配列番号４６９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３５１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号４４２の可変重鎖領域、配列番号４６２の可変軽鎖領域、配列番号４４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４４、配列番号４４６、及び配列番号４４８）、ならびに配列番号４６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６４、配列番号４６６、及び配列番号４６８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３５２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号４４２の可変重鎖領域、配列番号４６２の可変軽鎖領域、配列番号４４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４４３、配列番号４４５、配列番号４４７、及び配列番号４４９）、ならびに配列番号４６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号４６３、配列番号４６５、配列番号４６７、及び配列番号４６９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３５３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号４４１及び配列番号４６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１２、またはＡｂ１２のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１２と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１２の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１２と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３５４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ１２に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号４４２の可変重鎖配列及び配列番号４６２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号４４２及び／または配列番号４６２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０３５５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１２等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０３５６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１２の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。
【０３５７】
抗体Ａｂ１３
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＹＶＶＧＡＴＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４８１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０３５８】
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＹＶＶＧＡＴＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４８２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０３５９】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１３と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４９０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０３６０】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＹＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡ

ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＶＳＱＳＩＳＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５０１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３６１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＹＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＶＳＱＳＩＳＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳＶＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号５０２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３６２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１３と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５１０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３６３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号４８１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号４８２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号５０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号５０２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３６４】

本発明は、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０３６５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３６６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号４８１もしく

は配列番号４８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号５０１もしくは配列番号５０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３６７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３６８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３６９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３７０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３７１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３７２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３７３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号４８１及び配列番号５０１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１３、またはＡｂ１３のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１３と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１３の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１３と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３７４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０３７５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０３７６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１３の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０３７７】

抗体Ａｂ１４

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＹＡＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＳＦＧＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＷＤＡＥＮＮＥＩＬＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５２１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３７８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＹＡＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＳＦＧＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＷＤＡＥＮＮＥＩＬＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５２２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３７９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１４と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以

下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５３０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３８０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＤＡＷＳＮＶＤＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５４１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３８１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＤＡＷＳＮＶＤＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号５４２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３８２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１４と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５５０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３８３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号５２１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号５２２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号５４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号５４２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３８４】

本発明は、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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

鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０３８５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３８６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号５２１もしくは配列番号５２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号５４１もしくは配列番号５４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３８７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３８８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３８９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３９０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３９１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ

以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３９２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０３９３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号５２１及び配列番号５４１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１４、またはＡｂ１４のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１４と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１４の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１４と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０３９４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０３９５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０３９６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１４の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０３９７】

抗体Ａｂ１５

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＹＡＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＳＦＧＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＷＤＡＥＮＮＥＩＬＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴ

ＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５６１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３９８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＹＡＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＳＦＧＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＷＤＡＥＮＮＥＩＬＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５６２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０３９９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１５と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５７０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４００】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＤＡＷＳＮＶＤＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５８１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４０１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＤＡＷＳＮＶＤＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号５８２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４０２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１５と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５９０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４０３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号５６１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号５６２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号５８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号５８２の可変軽鎖配列を含む配

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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４０４】

本発明は、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０４０５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４０６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号５６１もしくは配列番号５６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号５８１もしくは配列番号５８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４０８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４０９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４１０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体ま

たは抗体断片は、配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４１１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４１２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４１３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号５６１及び配列番号５８１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１５、またはＡｂ１５のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１５と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１５の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１５と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４１４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０４１５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０４１６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１５の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する結合特異性を有す

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。

【０４１７】

抗体Ａｂ１６

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＮＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＭＩＧＶＮＧＲＡＷＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＰＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＩＤＥＲＳＴＹＳＹＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６０１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４１８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＮＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＭＩＧＶＮＧＲＡＷＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＰＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＩＤＥＲＳＴＹＳＹＶＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６０２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４１９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１６と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４２０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＧＳＱＳＬＹＮＮＮＡＦＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＧＥＦＳＣＧＤＶＤＣＩＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４２１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＧＳＱＳＬＹＮＮＮＡＦＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＧＥＦＳＣＧＤＶＤＣＩＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号６２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４２２】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１６と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０４２３】
別の実施形態において、本発明は、配列番号６０１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６０２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号６２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６２２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４２４】
本発明は、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、及び／または配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。
【０４２５】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４２６】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号６０１もしくは配列番号６０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号６２１もしくは配列番号６２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４２７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４２８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗

体断片は、配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４２９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４３０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４３１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４３２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４３３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号６０１及び配列番号６２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１６、またはＡｂ１６のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１６と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１６の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１６と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４３４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０４３５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０４３６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１６の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。
【０４３７】
抗体Ａｂ１７
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＰＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＭＩＤＶＳＧＳＴＹＹＡＤＷＡＫＧＲＬＴＩＳＫＴＰＴＴＶＤＬＥＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＩＤＥＲＳＴＹＳＹＡＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０４３８】
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＰＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＭＩＤＶＳＧＳＴＹＹＡＤＷＡＫＧＲＬＴＩＳＫＴＰＴＴＶＤＬＥＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＩＤＥＲＳＴＹＳＹＡＦＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６４２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０４３９】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１７と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６５０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０４４０】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡ

ＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＦＹＮＮＧＡＦＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＧＤＡＡＴＹＹＣＱＧＥＦＳＣＧＳＡＤＣＶＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４４１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＦＹＮＮＧＡＦＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＧＤＡＡＴＹＹＣＱＧＥＦＳＣＧＳＡＤＣＶＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号６６２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４４２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１７と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４４３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号６４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６４２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号６６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６６２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４４４】

本発明は、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０４４５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４４６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号６４１もしく

は配列番号６４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号６６１もしくは配列番号６６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４４７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４４８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４４９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４５１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４５２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４５３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号６４１及び配列番号６６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１７、またはＡｂ１７のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１７と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１７の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１７と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４５４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０４５５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０４５６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１７の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０４５７】

抗体Ａｂ１８

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＤＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＡＳＴＷＦＡＳＷＶＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＧＹＳＧＹＧＹＤＤＮＬＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６８１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４５８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＤＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＡＳＴＷＦＡＳＷＶＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＧＹＳＧＹＧＹＤＤＮＬＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６８２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４５９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１８と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６９０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４６０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＤＡＳＫＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＡＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＨＱＧＹＳＳＳＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７０１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４６１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＤＡＳＫＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＡＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＨＱＧＹＳＳＳＮＶＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号７０２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４６２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１８と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７１０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４６３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号６８１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号６８２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号７０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号７０２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４６４】

本発明は、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０４６５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４６６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号６８１もしくは配列番号６８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号７０１もしくは配列番号７０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４６７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４６８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４６９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４７０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４７１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号６８２の可変重鎖領域、列番号７０２の可変軽鎖領域配、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７

０４、配列番号７０６、及び配列番号７０８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４７２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４７３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号６８１及び配列番号７０１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１８、またはＡｂ１８のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１８と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１８の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１８と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０４７４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０４７５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１８等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０４７６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１８の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０４７７】

抗体Ａｂ１９

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＷＭＧＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＴＩＳＹＤＧＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＩＹＦＣＡＴＶＮＹＰＤＹＳＴＧＡＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥ

ＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７２１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４７８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＷＭＧＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＴＩＳＹＤＧＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＩＹＦＣＡＴＶＮＹＰＤＹＳＴＧＡＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７２２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４７９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１９と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４８０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＤＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＲＬＬＩＹＹＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＦＴＡＹＹＳＴＹＩＧＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７４１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４８１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＤＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＲＬＬＩＹＹＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＦＴＡＹＹＳＴＹＩＧＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号７４２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４８２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１９と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７５０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４８３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号７２１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号７２２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号７４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号７４２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４８４】

本発明は、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０４８５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４８６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号７２１もしくは配列番号７２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号７４１もしくは配列番号７４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４８７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４８８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４８９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０４９０】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４９１】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４９２】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０４９３】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号７２１及び配列番号７４１を含むか、またはそれらからなるＡｂ１９、またはＡｂ１９のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ１９と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ１９の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ１９と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０４９４】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。
【０４９５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１９等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０４９６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ１９の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０４９７】

抗体Ａｂ２０

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＷＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＴＩＳＹＤＧＮＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＶＮＹＰＤＹＳＴＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７６１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４９８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＷＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＴＩＳＹＤＧＮＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＶＮＹＰＤＹＳＴＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７６２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０４９９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２０と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７７０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５００】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＤＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＦＴＡＹＹＳＴＹＩＧＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７８１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５０１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＤＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＦＴＡＹ

ＹＳＴＹＩＧＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７８２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５０２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２０と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７９０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５０３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号７６１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号７６２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号７８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号７８２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５０４】

本発明は、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０５０５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５０６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号７６１もしくは配列番号７６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号７８１もしくは配列番号７８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５０８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５０９】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５１０】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５１１】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、を有する抗体の断片ＨＧＦに対する結合特異性は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５１２】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５１３】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号７６１及び配列番号７８１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２０、またはＡｂ２０のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２０と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２０の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２０と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０５１４】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２０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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列

を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０５１５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２０等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０５１６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２０の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０５１７】

抗体Ａｂ２１

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＶＳＧＩＴＤＹＡＲＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＨＩＤＳＳＧＷＤＧＬＧＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８０１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５１８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＶＳＧＩＴＤＹＡＲＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＨＩＤＳＳＧＷＤＧＬＧＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８０２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５１９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２１と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５２０】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＬＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＴＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＴＹＧＹＳＤＴＤＮＳＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０５２１】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＬＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＴＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＴＹＧＹＳＤＴＤＮＳＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号８２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０５２２】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２１と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０５２３】
別の実施形態において、本発明は、配列番号８０１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８０２の可変重鎖配列を含む配列番号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つを含み、かつ／または配列番号８２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８２２の可変軽鎖配列を含む配列番号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つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５２４】
本発明は、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、または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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。
【０５２５】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５２６】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号８０１もしくは配列番号８０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号８２１もしくは配列番号８２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５２７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５２８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５２９】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５３０】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５３１】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５３２】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号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）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはある

いはそれらからなる。

【０５３３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号８０１及び配列番号８２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２１、またはＡｂ２１のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２１と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２１の配列と少なくとも９０％または９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２１と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５３４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２１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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦ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、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０５３５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０５３６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２１の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０５３７】

抗体Ａｂ２３

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＴＩＧＲＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＴＨＧＶＮＰＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＰＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＧＧＦＮＤＹＳＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５３８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＴＩＧＲＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＴＨＧＶＮＰＤＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＰＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＧＧＦＮＤＹＳＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８４２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５３９】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２３と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８５０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５４０】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＹＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５４１】
別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＹＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号８６２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５４２】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２３と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５４３】
別の実施形態において、本発明は、配列番号８４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８４２の可変重鎖配列を含む配列番号８４４、配列番号８４６、及び配列番号８４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号８６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８６２の可変軽鎖配列を含む配列番号８６４、配列番号８６６、及び配列番号８６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５４４】
本発明は、配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８４３、配列番号８４５、配

列番号８４７、及び配列番号８４９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８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８６３、配列番号８６５、配列番号８６７、及び配列番号８６９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０５４５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５４６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号８４１もしくは配列番号８４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号８６１もしくは配列番号８６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５４７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号８４４、配列番号８４６、及び配列番号８４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５４８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号８６４、配列番号８６６、及び配列番号８６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５４９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８４３、配列番号８４５、配列番号８４７、及び配列番号８４９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８６３、配列番号８６５、配列番号８６７、及び配列番号８６９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５５１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号８４２の可変重鎖領域、配列番号８６２の可変軽鎖領域、配列番号８４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８４４、配列番号８４６、及び配

列番号８４８）、ならびに配列番号８６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８６４、配列番号８６６、及び配列番号８６８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５５２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号８４２の可変重鎖領域、配列番号８６２の可変軽鎖領域、配列番号８４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８４３、配列番号８４５、配列番号８４７、及び配列番号８４９）、ならびに配列番号８６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８６３、配列番号８６５、配列番号８６７、及び配列番号８６９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５５３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号８４１及び配列番号８６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２３、またはＡｂ２３のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２３と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２３の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２３と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５５４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２３に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号８４２の可変重鎖配列及び配列番号８６２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号８４２及び／または配列番号８６２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０５５５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０５５６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２３の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０５５７】

抗体Ａｂ２４

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＧＲＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＴＨＧＶＮＰＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＧＧＦＮＤＹＳＤＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭ

ＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲ
ＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ
ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ
ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号
８８１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を
含む。

【０５５８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰ
ＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＧＲＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＴＨ
ＧＶＮＰＤＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹ
ＹＣＡＲＶＧＧＦＮＤＹＳＤＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８８２）を含む可変重
鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５５９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２４と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以
下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ
ＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶ
ＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨ
ＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ
ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶ
ＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥ
ＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭ
ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８９０）を含む定常重鎖配列を含む
ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５６０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＥＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳ
ＹＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡ
ＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤ
ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮ
ＲＧＥＣ（配列番号９０１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗
体及び抗体断片を含む。

【０５６１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＥＳＩＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳ
ＹＳＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号９０２）を含む可変軽鎖配列を含むＨ
ＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５６２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２４と同一のエピトープに結合し、かつ以下に
示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰ
ＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬ
ＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９１
０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含
む。

【０５６３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号８８１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤ
Ｒ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号８８２の可変重鎖配列を含む配列

番号８８４、配列番号８８６、及び配列番号８８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号９０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号９０２の可変軽鎖配列を含む配列番号９０４、配列番号９０６、及び配列番号９０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５６４】

本発明は、配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８８３、配列番号８８５、配列番号８８７、及び配列番号８８９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９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９０３、配列番号９０５、配列番号９０７、及び配列番号９０９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％または９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０５６５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５６６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号８８１もしくは配列番号８８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号９０１もしくは配列番号９０２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５６７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号８８４、配列番号８８６、及び配列番号８８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５６８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９０４、配列番号９０６、及び配列番号９０８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５６９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８８３、配列番号８８５、配列番号８８７、及び配列番号８８９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあ

るいはそれらからなる。

【０５７０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９０３、配列番号９０５、配列番号９０７、及び配列番号９０９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５７１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号８８２の可変重鎖領域、配列番号９０２の可変軽鎖領域、配列番号８８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８８４、配列番号８８６、及び配列番号８８８）、ならびに配列番号９０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号９０４、配列番号９０６、及び配列番号９０８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５７２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号８８２の可変重鎖領域、配列番号９０２の可変軽鎖領域、配列番号８８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号８８３、配列番号８８５、配列番号８８７、及び配列番号８８９）、ならびに配列番号９０２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号９０３、配列番号９０５、配列番号９０７、及び配列番号９０９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５７３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号８８１及び配列番号９０１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２４、またはＡｂ２４のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２４と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２４の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２４と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０５７４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２４に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号８８２の可変重鎖配列及び配列番号９０２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％または９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号８８２及び／または配列番号９０２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０５７５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０５７６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２４の重鎖及び／または軽鎖、なら

びに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０５７７】

抗体Ａｂ２５

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＧＷＦＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＹＩＦＡＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＥＬＫＩＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＧＡＲＦＦＰＮＹＦＡＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９２１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５７８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＧＷＦＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＹＩＦＡＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＥＬＫＩＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＧＡＲＦＦＰＮＹＦＡＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号９２２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５７９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２５と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９３０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５８０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＡＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＴＮＮＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＳＹＳＧＧＩＣＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９４１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５８１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＶＬＴＱＴＡＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＴＮＮＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳ

ＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＳＹＳＧＧＩＣＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号９４２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５８２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２５と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９５０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５８３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号９２１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号９２２の可変重鎖配列を含む配列番号９２４、配列番号９２６、及び配列番号９２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号９４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号９４２の可変軽鎖配列を含む配列番号９４４、配列番号９４６、及び配列番号９４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５８４】

本発明は、配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９２３、配列番号９２５、配列番号９２７、及び配列番号９２９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９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９４３、配列番号９４５、配列番号９４７、及び配列番号９４９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０５８５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５８６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号９２１もしくは配列番号９２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号９４１もしくは配列番号９４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０５８７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９２４、配列番号９２６、及び配列番号９２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと

少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５８８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９４４、配列番号９４６、及び配列番号９４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５８９】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９２３、配列番号９２５、配列番号９２７、及び配列番号９２９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５９０】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９４３、配列番号９４５、配列番号９４７、及び配列番号９４９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５９１】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号９２２の可変重鎖領域、配列番号９４２の可変軽鎖領域、配列番号９２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９２４、配列番号９２６、及び配列番号９２８）、ならびに配列番号９４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号９４４、配列番号９４６、及び配列番号９４８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５９２】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号９２２の可変重鎖領域、配列番号９４２の可変軽鎖領域、配列番号９２２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号９２３、配列番号９２５、配列番号９２７、及び配列番号９２９）、ならびに配列番号９４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号９４３、配列番号９４５、配列番号９４７、及び配列番号９４９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。
【０５９３】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号９２１及び配列番号９４１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２５、またはＡｂ２５のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２５と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２５の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２５と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。
【０５９４】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２５に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号９２２の可変重鎖配列及び配列

番号９４２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号９２２及び／または配列番号９４２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０５９５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０５９６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２５の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０５９７】

抗体Ａｂ２６

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＴＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩＳＳＳＳＳＩＤＹＶＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＦＹＡＤＹＩＧＧＧＹＰＹＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９６１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５９８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＴＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩＳＳＳＳＳＩＤＹＶＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＦＹＡＤＹＩＧＧＧＹＰＹＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号９６２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０５９９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２６と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９７０）を含む定常重鎖配列を含む

ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６００】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＫＬＴＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＮＹＤＩＹＳＹＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９８１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６０１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＫＬＴＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＮＹＤＩＹＳＹＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号９８２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６０２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２６と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９９０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６０３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号９６１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号９６２の可変重鎖配列を含む配列番号９６４、配列番号９６６、及び配列番号９６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号９８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号９８２の可変軽鎖配列を含む配列番号９８４、配列番号９８６、及び配列番号９８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６０４】

本発明は、配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９６３、配列番号９６５、配列番号９６７、及び配列番号９６９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９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９８３、配列番号９８５、配列番号９８７、及び配列番号９８９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０６０５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしく

は９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６０６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号９６１もしくは配列番号９６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号９８１もしくは配列番号９８２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９６４、配列番号９６６、及び配列番号９６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６０８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９８４、配列番号９８６、及び配列番号９８８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６０９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９６３、配列番号９６５、配列番号９６７、及び配列番号９６９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６１０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９８３、配列番号９８５、配列番号９８７、及び配列番号９８９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６１１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号９６２の可変重鎖領域、配列番号９８２の可変軽鎖領域、配列番号９６２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９６４、配列番号９６６、及び配列番号９６８）、ならびに配列番号９８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号９８４、配列番号９８６、及び配列番号９８８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６１２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号９６２の可変重鎖領域、配列番号９８２の可変軽鎖領域、配列番号９６２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号９６３、配列番号９６５、配列番号９６７、及び配列番号９６９）、ならびに配列番号９８２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号９８３、配列番号９８５、配列番号９８７、及び配列番号９８９

）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６１３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号９６１及び配列番号９８１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２６、またはＡｂ２６のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２６と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２６の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２６と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６１４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２６に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号９６２の可変重鎖配列及び配列番号９８２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号９６２及び／または配列番号９８２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０６１５】

本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０６１６】

さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２６の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０６１７】

抗体Ａｂ２７

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＧＴＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＤＤＨＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＱＷＩＡＣＭＹＶＧＳＳＧＡＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＷＴＳＹＹＡＷＧＹＷＡＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１００１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６１８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＧＴＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＤＤＨＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＱＷＩＡＣＭＹＶＧＳＳＧＡＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹ

ＦＣＡＲＤＤＷＴＳＹＹＡＷＧＹＷＡＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１００２）を含む可変重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６１９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２７と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０１０）を含む定常重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６２０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＩＶＭＴＱＮＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＮＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＩＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＦＳＮＳＧＴＩＹＧＳＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０２１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６２１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＡＤＩＶＭＴＱＮＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＮＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＩＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＦＳＮＳＧＴＩＹＧＳＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１０２２）を含む可変軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６２２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２７と同一のエピトープに結合し、かつ以下に示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０３０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６２３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号１００１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１００２の可変重鎖配列を含む配列番号１００４、配列番号１００６、及び配列番号１００８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号１０２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１０２２の可変軽鎖配列を含む配列番号１０２４、配列番号１０２６、及び配列番号１０２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６２４】
本発明は、配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１００３、配列番号１００５、配列番号１００７、及び配列番号１００９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１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０２３、配列番号１０２５、配列番号１０２７、及び配列番号１０２９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０６２５】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６２６】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号１００１もしくは配列番号１００２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号１０２１もしくは配列番号１０２２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６２７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１００４、配列番号１００６、及び配列番号１００８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６２８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１０２４、配列番号１０２６、及び配列番号１０２８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６２９】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１００３、配列番号１００５、配列番号１００７、及び配列番号１００９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６３０】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０２３、配列番号１０２５、配列番号１０２７、及び配列番号１０２９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６３１】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号１００２の可変重鎖領域、配列番号１０２２の可変軽鎖領域、配列番号１００２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１００４、配列番号１００６、及び配列番号１００８）、ならびに配列番号１０２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０２４、配列番号１０２６、及び配列番号１０２８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６３２】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号１００２の可変重鎖領域、配列番号１０２２の可変軽鎖領域、配列番号１００２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１００３、配列番号１００５、配列番号１００７、及び配列番号１００９）、ならびに配列番号１０２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１０２３、配列番号１０２５、配列番号１０２７、及び配列番号１０２９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６３３】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号１００１及び配列番号１０２１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２７、またはＡｂ２７のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２７と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２７の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２７と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６３４】
本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２７に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号１００２の可変重鎖配列及び配列番号１０２２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号１００２及び／または配列番号１０２２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０６３５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０６３６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２７の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。

【０６３７】
抗体Ａｂ２８
一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰ

ＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＹＶＩ
ＧＶＴＤＹＡＳＳＡＱＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳ
ＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡ
ＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤ
ＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭ
ＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲ
ＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩ
ＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ
ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ
ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号
１０４１）を含む重鎖配列を有するＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片
を含む。

【０６３８】

一実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰ
ＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＹＶＩ
ＧＶＴＤＹＡＳＳＡＱＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＶＹＤＳＧＷＮＨＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１０４２）を含む可変
重鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２８と同一のエピトープ特異性を有し、かつ以
下に示される配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ
ＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶ
ＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨ
ＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ
ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶ
ＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥ
ＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭ
ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０５０）を含む定常重鎖配列を含
むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６４０】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳ
ＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡ
ＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤ
ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮ
ＲＧＥＣ（配列番号１０６１）を含む軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する
抗体及び抗体断片を含む。

【０６４１】

別の実施形態において、本発明は、以下に示される配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡ
ＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＫ
ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＹＳ
ＶＡＮＶＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０６２）を含む可変軽鎖配列を含む
ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６４２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２８と同一のエピトープに結合し、かつ以下に
示される配列：ＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰ
ＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬ

ＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０７０）を含む定常軽鎖配列を含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６４３】

別の実施形態において、本発明は、配列番号１０４１の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１０４２の可変重鎖配列を含む配列番号１０４４、配列番号１０４６、及び配列番号１０４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つを含み、かつ／または配列番号１０６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応するか、または配列番号１０６２の可変軽鎖配列を含む配列番号１０６４、配列番号１０６６、及び配列番号１０６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つをさらに含むＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、またはそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一の配列の組み合わせを含む抗体または断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片は、例示の可変重鎖配列及び可変軽鎖配列または上に示される重鎖配列及び軽鎖配列のうちの１つ以上の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６４４】

本発明は、配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０４３、配列番号１０４５、配列番号１０４７、及び配列番号１０４９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１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０６３、配列番号１０６５、配列番号１０６７、及び配列番号１０６９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、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせ、またはそれらと少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％同一の配列を含む抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片をさらに企図する。

【０６４５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗体及び抗体断片またはその断片は、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６４６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体断片は、配列番号１０４１もしくは配列番号１０４２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体断片は、配列番号１０６１もしくは配列番号１０６２のポリペプチド配列、またはそれと少なくとも９０％もしくは９５％同一のポリペプチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６４７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１０４４、配列番号１０４６、及び配列番号１０４８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６４８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１０６４、配列番号１０６

６、及び配列番号１０６８のポリペプチド配列のうちの１つ、２つ、もしくは３つ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６４９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体または抗体断片は、配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０４３、配列番号１０４５、配列番号１０４７、及び配列番号１０４９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する主題の抗体または抗体断片は、配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０６３、配列番号１０６５、配列番号１０６７、及び配列番号１０６９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、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６５１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号１０４２の可変重鎖領域、配列番号１０６２の可変軽鎖領域、配列番号１０４２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０４４、配列番号１０４６、及び配列番号１０４８）、ならびに配列番号１０６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０６４、配列番号１０６６、及び配列番号１０６８）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６５２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片のうちの１つ以上を含む抗体断片も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片、すなわち配列番号１０４２の可変重鎖領域、配列番号１０６２の可変軽鎖領域、配列番号１０４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１０４３、配列番号１０４５、配列番号１０４７、及び配列番号１０４９）、ならびに配列番号１０６２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号１０６３、配列番号１０６５、配列番号１０６７、及び配列番号１０６９）のうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６５３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＨＧＦ抗体は、配列番号１０４１及び配列番号１０６１を含むか、またはそれらからなるＡｂ２８、またはＡｂ２８のＣＤＲを含み、かつ本明細書に記載の生物学的活性のうちの少なくとも１つを有する抗体もしくは抗体断片、またはＨＧＦへの結合においてＡｂ２８と競合する抗ＨＧＦ抗体、好ましくはＡｂ２８の配列と少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む抗体、またはＨＧＦ上のＡｂ２８と同一もしくは重複するエピトープ（複数可）に結合する抗体である。

【０６５４】

本発明のさらに特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片を含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２８に関して、Ｆａｂ断片は、好ましくは、配列番号１０４２の可変重鎖配列及び配列番号１０６２の可変軽鎖配列、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む。本発明のこの実施形態は、ＨＧＦに対する結合特異性を保持する配列番号１０４２及び／または配列番号１０６２の付加、欠失、及び変異型を含むＦａｂをさらに含む。

【０６５５】
本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２８等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、一倍体または二倍体ピキア等の一倍体または二倍体酵母）及び他の酵母菌株における発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０６５６】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２８の重鎖及び／または軽鎖、ならびに上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）の断片、変異型、組み合わせ、またはそれらと少なくとも９０％もしくは９５％同一の配列を含む、ＨＧＦに対する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。
【０６５７】
別の実施形態において、本発明は、上で特定されたV_Hポリペプチド配列のうちのいずれかを含み、かつ上で特定されたV_Lポリペプチド配列のうちのいずれかをさらに含む単離された抗ＨＧＦ抗体を企図し、該V_HまたはV_Lポリペプチド中のフレームワーク残基（ＦＲ残基）のうちの１つ以上は、別のアミノ酸残基で置換されており、ＨＧＦに特異的に結合する抗ＨＧＦ抗体をもたらす。本発明は、これらの抗体のヒト化及びキメラ形態を企図する。キメラ抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９、ＩｇＧ２０、ＩｇＧ２１由来のＦｃ、及び他の抗体定常領域を含み得、任意で変異誘発または断片化され得る。
【０６５８】
本発明の一実施形態において、抗体またはV_HまたはV_Lポリペプチドは、本明細書で参照されるヒト化プロセスの開始前に１つ以上のウサギＢ細胞集団に由来するか、またはそれから選択される。
【０６５９】
本発明の別の実施形態において、ヒトＨＧＦ及びヒトＨＧＦの対立遺伝子変異型に対する結合特異性を有する抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、チンパンジー、サル、類人猿、テナガザル、ゴリラ、キツネザル、及び他の霊長類において発現されるＨＧＦ等のヒトＨＧＦの霊長類ホモログを含む非ヒトＨＧＦポリペプチドにも結合し、ウサギ、イヌ、齧歯類、ネコ、及び他のＨＧＦ種ホモログ等の非霊長類ＨＧＦポリペプチドに結合する可能性がある。
【０６６０】
本発明の別の実施形態において、抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、ＨＧＦＲ（ｃ－ｍｅｔ）に対する結合特異性を有しない。本発明のさらなる実施形態において、抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、ＨＧＦとＨＧＦＲとの会合を阻害する。本発明の別の実施形態において、抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、ＨＧＦとＨＧＦＲ及び／もしくはその多量体との会合を阻害し、かつ／またはその生物学的効果を拮抗する。
【０６６１】
加えて、主題の抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、化学リンカー等のエフェクター部分、検出可能な部分、例えば、蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、及び化学発光部分等、または機能的部分、例えば、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性薬、及び放射性物質等を付加するように翻訳後に修飾され得る。
【０６６２】
検出可能な部分に関して、さらなる例示の酵素には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、及びル

シフェラーゼが含まれるが、これらに限定されない。さらなる例示の蛍光物質には、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、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が、これらに限定されない。さらなる例示の化学発光部分には、ルミノールが含まれるが、これらに限定されない。さらなる例示の生物発光物質には、ルシフェリン及びエクオリンが含まれるが、これらに限定されない。さらなる例示の放射性物質には、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）が含まれるが、これらに限定されない。

【０６６３】

別の実施形態において、主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片は、１つ以上の他の機能的部分に結合され得るか、または併用療法においてそれと投与され得、例示の細胞毒性薬には、メトトレキサート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジンが含まれるが、これらに限定されず、アルキル化剤は、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソ尿素、シクロスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、及びカルボプラチン（パラプラチン）等であり、アントラサイクリンには、ダウノルビシン（以前のダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、及びビサントレンが含まれ、抗生物質には、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ）が含まれ、抗有糸分裂薬は、ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、及びビンブラスチン等である。他の細胞毒性薬には、パクリタキセル（タキソール）、リシン、シュードモナス外毒素、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、エトポシド、テノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、１－ジヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、ミトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロン、及びこれらの細胞毒性薬の混合物が含まれる。

【０６６４】

さらに、細胞毒性薬には、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、マイトマイシンＣ、アクチノマイシンＤ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びブレオマイシン等の化学療法薬が含まれるが、これらに限定されない。リシン、ジフテリア毒素、及びシュードモナス毒素等の植物及び細菌由来の毒性タンパク質は、ヒト化またはキメラ抗体、またはその結合断片に結合されて、細胞型特異的死滅試薬（ｃｅｌｌ－ｔｙｐｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ－ｋｉｌｌｉｎｇ　ｒｅａｇｅｎｔ）を生成することができる（Ｙｏｕｌｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：５４８３（１９８０）、Ｇｉｌｌｉｌａｎｄ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：４５３９（１９８０）、Ｋｒｏｌｉｃｋ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：５４１９（１９８０））。

【０６６５】

主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片との組み合わせで用いることのできる他の細胞毒性薬には、米国特許第６，６５３，１０４号においてＧｏｌｄｅｎｂｅｒｇによって説明される胞毒性リボヌクレアーゼが含まれる。本発明の実施形態は、αまたはβ粒子を放出する放射性核種が複合体形成剤の使用を伴いまたは伴わず、抗体またはその結合断片に安定してカップリングされる、放射免疫複合体にも関する。そのような放射性核種には、β放射体、例えば、リン３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、銅６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、

ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、またはレニウム１８８（^{188}Ｒｅ）、及びα放射体、例えば、アスタチン２１１（^{211}Ａｔ）、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス２１２（^{212}Ｂｉ）もしくはビスマス２１３（^{213}Ｂｉ）、またはアクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）が含まれる。「細胞毒性薬」という用語は、本明細書で広義に使用されるとき、細胞機能を阻害または阻止し、かつ／または細胞破壊を引き起こす任意の物質を含み、「化学療法薬」は、癌治療に有用である。この用語は、放射性同位体、化学療法薬、例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、または他の挿入剤、核酸分解酵素等の酵素及びその断片、抗生物質、及び細菌、真菌、植物、または動物由来の小分子毒素または酵素的に活性な毒素等の毒素（それらの断片及び／または変異型を含む）、ならびに以下に開示される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤を含むよう意図される。他の細胞毒性薬は、以下に記載される。殺腫瘍剤は、腫瘍細胞の破壊を引き起こす。

【０６６６】

「化学療法薬」は、癌治療に有用な化学化合物である。化学療法薬の例には、チオテパ及びシトキサン（登録商標）シクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、及びトリメチロールオメラミンを含む、エチレンイミン及びメチラメラミン；アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）；カンプトセシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン等のニトロソウレア；エンジイン抗生物質等の抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンγ１Ｉ及びカリケアマイシンωＩ１（例えば、Ａｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）を参照のこと）；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団及び関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣ等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝拮抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピ

チオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤；フロリン酸等の葉酸補充物；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシン及びアンサミトシン等のメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベルカリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、タキソール（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、アブラキサン（商標）クレモフォール不含のアルブミン操作されたパクリタキセルのナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、及びタキソテール（登録商標）ドセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロラムブシル；ジェムザール（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ナベルビン（登録商標）ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロナート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸等のレチノイド；カペシタビン；ならびに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮトレミフェンを含む、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節剤（ＳＥＲＭ）等；副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲース（登録商標）酢酸メゲストロール、アロマシン（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、リビソール（登録商標）ボロゾール、フェマーラ（登録商標）レトロゾール、及びアリミデックス（登録商標）アナストロゾール等；ならびにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン等の抗アンドロゲン；ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、ＰＫＣ－α、Ｒａｌｆ、及びＨ－Ｒａｓ等；ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、アンギオザイム（登録商標）リボザイム）及びＨＥＲ２発現阻害剤等のリボザイム；遺伝子療法ワクチン、例えば、アロベクチン（登録商標）ワクチン、ロイベクチン（登録商標）ワクチン、及びバキシド（登録商標）ワクチン等のワクチン；プロロイキン（登録商標）ｒＩＬ－２；ラルトテカン（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；アバレリクス（登録商標）ｒｍＲＨ；ならびに上述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体も、上述の「化学療法薬」の定義に含まれる。主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片と併せて使用される細胞毒性薬の好ましい例には、エルロチニブ、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ドセタキセル、Ｆｏｌｆｏｘ化学療法レジーム併用（Ｆｏｌｆｏｘ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ

Ｒｅｇｉｍｅ Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎｓ）、パクリタキセル、及びベバシズマブがある。

【０６６７】

他の細胞毒性薬には、米国特許第６，６５３，１０４号においてＧｏｌｄｅｎｂｅｒｇによって説明される細胞毒性リボヌクレアーゼが含まれる。本発明の実施形態は、αまたはβ粒子を放出する放射性核種が、複合体形成剤の使用を伴ってまたは伴わず、抗体またはその結合断片に安定してカップリングされる、放射免疫複合体にも関する。そのような放射性核種には、β放射体、例えば、リン３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、銅６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、またはレニウム１８８（^{188}Ｒｅ）、及びα放射体、例えば、アスタチン２１１（^{211}Ａｔ）、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス２１２（^{212}Ｂｉ）もしくはビスマス２１３（^{213}Ｂｉ）、またはアクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）が含まれる。

【０６６８】

抗体またはその結合断片を検出可能な部分等に結合するための方法、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））、及びＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７（１９８２）によって説明される方法等は、当技術分野で既知である。

【０６６９】

本明細書に記載の実施形態は、本明細書に記載の抗体、抗体断片、ダイアボディ、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に実質的に相同な変異型及び等価物をさらに含む。これらは、例えば、保存置換変異（すなわち、１つ以上のアミノ酸の類似のアミノ酸での置換）を含み得る。例えば、保存置換は、同一の一般クラス内での１つのアミノ酸の別のアミノ酸との置換、例えば、１つの酸性アミノ酸の別の酸性アミノ酸との置換、１つの塩基性アミノ酸の別の塩基性アミノ酸との置換、または１つの中性アミノ酸の別の中性アミノ酸との置換を指す。保存的アミノ酸置換が意味することは、当技術分野において周知である。

【０６７０】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載の抗体断片、可変領域、及びＣＤＲのポリペプチド配列のうちのいずれか１つ以上と少なくとも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、本明細書に記載の抗体断片、可変領域、及びＣＤＲのポリペプチド配列のうちのいずれか１つ以上と少なくとも９５％以上の配列相同性、さらに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。核酸配列間及びアミノ酸配列間の相同性を決定するための方法は、当業者に周知である。

【０６７１】

別の実施形態において、本発明は、抗ＨＧＦ活性をさらに有する本明細書に記載の抗体断片、可変領域、及びＣＤＲの上記のポリペプチドホモログをさらに企図する。抗ＨＧＦ活性の非限定的な例は、本明細書に記載されている。

【０６７２】

別の実施形態において、本発明は、前述の配列のうちのいずれかに結合する抗イディオタイプ抗体の生成及び使用をさらに企図する。例示の一実施形態において、そのような抗イディオタイプ抗体を、抗ＨＧＦ抗体を受けている対象に投与して、抗ＨＧＦ抗体の効果を調節、軽減、または中和することができる。そのような抗イディオタイプ抗体は、抗ＨＧＦ抗体の存在を特徴とする自己免疫疾患の治療にも有用であり得る。そのような抗イデ

ィオタイプ抗体のさらなる例示の使用は、本発明の抗ＨＧＦ抗体を検出するための使用、例えば、対象の血液または他の体液中に存在する抗ＨＧＦ抗体のレベルを監視するための使用である。

【０６７３】

本発明は、本明細書に記載のポリヌクレオチド配列のうちのいずれかに置き換えられた本明細書に記載の他のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列のうちのいずれかを含む抗ＨＧＦ抗体も企図する。例えば、これらに限定されないが、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うちのいずれかの組み合わせを含む抗体を企図し、本明細書に記載のＣＤＲ配列のうちのいずれかを本明細書に記載の他のＣＤＲ配列のうちのいずれかに置き換えることによって得られる抗体をさらに企図する。

【０６７４】

本発明のさらなる例示の実施形態

別の実施形態において、本発明は、無傷のヒトＨＧＦポリペプチドまたはその断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８からなる群から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体と同一の線状または立体配座エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同一の線状または立体配座エピトープ（複数可）への結合について競合する１つ以上の抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片を企図する。好ましい一実施形態において、抗ヒトＨＧＦ抗体または断片は、その無傷のヒトＨＧＦポリペプチドまたは断片上のＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８と同一の線状または立体配座エピトープ（複数可）に特異的に結合し、かつ／またはそれらと同一の線状または立体配座エピトープ（複数可）への結合について競合する。

【０６７５】

本発明の別の実施形態において、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８のうちの１つによって特異的に結合される無傷のＨＧＦポリペプチドまたはその断片上の同一の線状または立体配座エピトープに特異的に結合する抗ヒトＨＧＦ抗体は、天然ヒトＨＧＦポリペプチドの全長に及ぶ重複する線状ペプチド断片を用いたエピトープマッピングによって確認されるＨＧＦエピトープ（複数可）に結合する。

【０６７６】

本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択されるか、または好ましくはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、もしくはＡｂ２８のうちの１つの抗ＨＧＦ抗体を含むが、これらに限定されない本明細書に開示される抗体または抗体断片と同一のＨＧＦエピトープに結合し、かつ／またはＨＧＦへの結合について抗ＨＧＦ抗体と競合する抗ＨＧＦ抗体も対象とする。別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択されるか、または好ましくはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８のうちの１つの抗ＨＧＦ抗体のＶＨポリペプチドに含まれるＣＤＲのうちの１つ以上を含む単離された抗ＨＧＦ抗

体または抗体断片も対象とする。

【０６７７】

本発明の一実施形態において、抗ヒトＨＧＦ抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択されるか、または好ましくはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８のうちの１つの抗ＨＧＦ抗体からなる群から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体に含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）と同一のＣＤＲを各可変軽鎖及び可変重鎖領域内に少なくとも２つ含む。

【０６７８】

好ましい一実施形態において、上述の抗ヒトＨＧＦ抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８から選択される抗ＨＧＦ抗体に含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）と同一のＣＤＲを各可変軽鎖及び可変重鎖領域内に少なくとも２つ含む。別の実施形態において、上述の抗ヒトＨＧＦ抗体のＣＤＲのすべては、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８から選択されるか、または好ましくはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８のうちの１つの抗ＨＧＦ抗体からなる群から選択される抗ヒトＨＧＦ抗体に含まれるＣＤＲと同一である。本発明の好ましい一実施形態において、上述の抗ヒトＨＧＦ抗体のＣＤＲのすべては、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、もしくはＡｂ２８、または好ましくはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８のうちの１つに含まれるＣＤＲと同一である。

【０６７９】

本発明は、上述の１つ以上の抗ヒトＨＧＦ抗体が非グリコシル化であり、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、及び／またはグリコシル化を変更するように修飾されたＦｃ領域を含み、ヒト、ヒト化、一本鎖、またはキメラであり、かつウサギ（親）抗ヒトＨＧＦ抗体由来のヒト化抗体であることをさらに企図する。

【０６８０】

本発明は、１つ以上の抗ヒトＨＧＦ抗体をさらに企図し、該抗体の可変軽鎖領域及び可変重鎖領域内のフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されていないヒトＦＲ、または親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基を有する可変軽鎖または重鎖領域における最大２つまたは３つのヒトＦＲ残基の置換によって修飾されたヒトＦＲであり、該ヒトＦＲは、ト生殖系列抗体配列のライブラリに含まれる他のヒト生殖系列抗体配列と比較して高レベルの対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域へのそれらの相同性に基づいてそのライブラリから選択されたヒト可変重鎖及び軽鎖抗体配列に由来したものである。

【０６８１】

本発明の一実施形態において、抗ヒトＨＧＦ抗体または断片は、ＨＧＦを発現する細胞に関連する疾患を有する患者におけるヒト細胞上で、またはそれによって発現されたＨＧＦを含む、ＨＧＦを発現するヒト細胞及び／または循環する可溶性ＨＧＦ分子に生体内で特異的に結合する。

【０６８２】

別の実施形態において、疾患は、卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）を含む癌；黄斑変性；アルツハイマー病；ならびにマラリア感染から

選択される。好ましい一実施形態において、疾患は、癌または黄斑変性から選択される。特に好ましい実施形態において、疾患は、小児または成人の卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）等の癌；白血病；リンパ腫；または別の癌である。

【０６８３】

本発明は、検出可能な標識または治療薬に直接または間接的に結合される抗ヒトＨＧＦ抗体または断片をさらに企図する。

【０６８４】

本発明は、酵母またはヒト好適コドンを含むか、またはあるいはそれらからなる核酸配列を含む、上述の抗ヒトＨＧＦ抗体または抗体断片の発現をもたらす１つ以上の核酸配列も企図する。本発明は、該核酸配列（複数可）を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルスベクターを含む）も企図する。本発明は、哺乳類、酵母、細菌、及び昆虫細胞を含む、上述の抗体のうちの少なくとも１つを発現する宿主細胞または組換え宿主細胞も企図する。好ましい一実施形態において、宿主細胞は、酵母細胞である。さらに好ましい実施形態において、酵母細胞は、二倍体酵母細胞である。より好ましい実施形態において、酵母細胞は、ピキア酵母である。

【０６８５】

本発明は、ＨＧＦ発現細胞に関連する疾患または状態を有する患者に治療的に有効な量の本明細書に記載の少なくとも１つの抗ヒトＨＧＦ抗体または断片を投与することを含む治療方法も企図する。本発明は、この治療方法が、本明細書に開示される２つ以上の抗ＨＧＦ抗体またはその断片の投与を含み得ることも企図する。２つ以上の抗体が患者に投与される場合、それらの複数の抗体は、同時に、または並行して投与され得るか、またはそれらは、時間をずらして投与され得る。治療することのできる疾患は、上述の非限定的な一覧表及び本明細書の他の箇所に提示される。好ましい一実施形態において、疾患は、癌または黄斑変性から選択される。特に好ましい実施形態において、疾患は、癌である。別の実施形態において、この治療は、化学療法、放射線療法、サイトカイン投与、もしくは遺伝子療法から選択される、別の治療薬の投与またはレジメンをさらに含む。

【０６８６】

本発明の非限定的な実施形態において、他の治療薬またはレジメンには、タキソール（パクリタキセル）もしくはその誘導体、カルボプラチンもしくはシスプラチン等の白金化合物、ドキソルビシン等のアントロサイクリン、シクロホスファミド等のアルキル化剤、５－フルオロウラシル等の代謝拮抗物質、またはエトポシドが含まれる。加えて、他の治療薬は、主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片、または他の薬剤もしくは方法と組み合わせて使用して、癌または他の状態を治療することができ、ＨＧＦ拮抗薬の使用は、治療的に有益である。

【０６８７】

例えば、他の薬剤は、放射線療法、化学療法、別の抗血管新生剤、抗増殖剤であり得る。主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片と併せて使用することのできる他の薬剤は、以下に開示される。好ましい例には、ヌクレオシド類似体等のＥＧＦＲ阻害剤、または血小板由来増殖因子受容体（ＰＤＧＦＲ）、血管内皮増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、ｃ－ＫＩＴキナーゼ、またはＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）の阻害剤が挙げられる。そのようなＥＧＦＲ拮抗薬は、ＥＧＦＲ、例えば、抗ＥＧＦＲｍＡｂであるセツキシマブ及びパニツムマブに結合し、かつＥＧＦの結合またはＥＧＦによる活性化を競合的にブロックすることによって、またはＥＧＦＲ、例えば、エルロチニブ及びゲフィチニブのチロシンキナーゼ活性を阻害することによって機能し得る。より一般的には、本発明における第２の薬剤によって阻害され得る下流シグナル伝達経路には、ＲＡＳ－ＲＡＦ－ＭＥＫ－ＡＰＫ経路及びＰ１３Ｋ－ＡＫＴ経路が含まれる。多くの他のシグナル伝達経路及びそれらの阻害剤は、細胞生物学の当業者に周知である。ヌクレオシド類似体には、ゲムシタビン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、ベヘノイルシトシンアラビ

ノシド、テガフール、ＵＦＴ等が含まれる。ＰＤＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ｃ－ＫＩＴキナーゼ、またはＦＬＴ３の阻害剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、モテサニブ等が含まれる。

【０６８８】

また、主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片は、ヘッジホッグ（ＨＨ）シグナル伝達経路（特に、ヒトにおけるＨＨ経路）の阻害剤、例えば、この経路を介して細胞を刺激するＨＨタンパク質の能力を阻害する薬剤（ＨＨ経路阻害剤または単にＨＨ阻害剤とも呼ばれる）等のヘッジホッグ阻害剤と組み合わせて使用することができる。そのような薬剤は、ＨＨリガンド（ソニックヘッジホッグ（ＳＨＨ）、インディアンヘッジホッグ（ＩＨＨ）、及びデザートヘッジホッグ（ＤＨＨ））のうちの１つ以上、またはそれらのＰａｔｃｈｅｄ １（ＰＴＣＨ１）もしくはＰａｔｃｈｅｄ ２（ＰＴＣＨ２）受容体、またはＳｍｏｏｔｈｅｎｅｄ（ＳＭＯＨ）もしくはＳｕＦｕもしくはＩｇｕａｎａ（別名、ＤＺＩＰ１）等の下流媒介物、またはその経路によって活性化される転写因子ＧＬＩ１、ＧＬＩ２、及びＧＬＩ３のうちの１つ以上に結合し得る。これらのヘッジホッグ経路タンパク質はすべて、配列がＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ及び同様のデータベースから入手可能な周知のヒトタンパク質である。個体間の天然対立遺伝子変異の理由から、タンパク質がある種において２つ以上の既知の形態を有する限り、阻害剤は、そのような既知の対立遺伝子形態のうちのいずれかまたはすべてに結合してそれらを阻害することができ、好ましくは、野生型の最も一般的な対立遺伝子ファウンまたは初めて公開された対立遺伝子ファウンに結合してそれらを阻害する。ヒトＳＨＨ、ＩＨＨ、及びＤＨＨの例示の配列には、それぞれ、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受入番号Ｑ１５４６５、Ｑ１４６２３、及びＯ４３３２３が割り当てられている。他のヒトヘッジホッグ経路タンパク質の例示の配列は、ＰＴＣＨ１（Ｑ１３６３５）、ＰＴＣＨ２（Ｑ９Ｙ６Ｃ５）、ＳＭＯＨ（Ｑ９９８３５）、ＤＺＩＰ１（Ｑ８６ＹＦ９）、ＳｕＦｕ（Ｑ９ＵＭＸ１）、Ｇｌｉ１（Ｐ０８１５１）、Ｇｌｉ２（Ｐ１００７０）、Ｇｌｉ３（Ｐ１００７１）である。薬剤は、ＨＨタンパク質のうちの１つ以上またはＰＴＣＨ１（もしくはＰＴＣＨ２）に結合する、ｍＡｂ、好ましくは、キメラ、ヒト化、またはヒトｍＡｂ等のタンパク質であり得るか、または小分子（すなわち、比較的低い分子量、ほとんどの場合、５００ｋＤａ未満もしくは６００ｋＤａ未満もしくは１０００ｋＤａ未満の分子量を有する化合物）であり得る。例示の小分子の第２の薬剤は、シクロパミン、ＫＡＡＤ－シクロパミン（３－Ｋｅｔｏ－Ｎ－（アミノエチル－アミノカプロイル－ジヒドロシンナモイル）シクロパミン）、ＳＡＮＴ１－４（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ２００２，９９：１４０７１－１４０７６）、ＣＵＲ６１４１４（Ｗｉｌｌｉａｍｓ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ２００３ １００：８ ４６１６－４６２１）、及びＨｈＡｎｔａｇ－６９１（Ｒｏｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．２００４；６：２２９－２４０）、ＪＫ８１４ Ｌｅｅ，ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ ２００７，８：１９１６－１９１９）である。ＨＨ拮抗薬の他の例は、ＷＯ／２００４／０２０５９９及びＫａｔｏｈ，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ．２００５ ４：１０５０－４、ならびに米国特許第７，３００，９２９号に記載されている。

【０６８９】

また、主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片は、ＰＴＥＮ、好ましくは、ヒトＰＴＥＮの作動薬と組み合わせて使用することができる。本明細書で使用されるとき、「ＰＴＥＮの作動薬」または「ＰＴＥＮ作動薬」とは、細胞におけるＰＴＥＮの発現を刺激するか、またはＰＴＥＮの活性を刺激する薬剤、またはＰＴＥＮの機能のうちの１つ以上、例えば、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ経路の調節を提供することのできる薬剤を意味する。例えば、ＰＴＥＮは、Ａｋｔ活性を下方制御することによって、ｍＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）の活性を直接低下させることができる。ｍＴＯＲの阻害剤は、ＰＴＥＮのこの特定の役割（ｍＴＯＲ活性の低下）を直接再現するため、そのような阻害剤は、本明細書において、ＰＴＥＮ作動薬であると見なされる。この種のＰＴＥＮ作動薬は、癌細胞における腫瘍抑制因子ＰＴＥＮの機能の必ずしもすべてではないが、一部を変異または欠失ＰＴＥＮと

置き換え、それ故に、その細胞をより正常な悪性度の低い表現型に戻すことができる。本発明で用いる好ましいＰＴＥＮ作動薬／ｍＴＯＲ阻害剤には、ラパマイシン（Ｗｙｅｔｈから市販されている、ラパミューン（商標）シロリムス（ＡＴＣコードＬ０４ＡＡ１０））、ならびにＣＣＩ－７７９（Ｗｙｅｔｈから市販されている、テムシロリムス（解剖治療化学（ＡＴＣ）コードＬ０１ＸＥ０９））、ＲＡＤ－００１（Ｎｏｖａｒｔｉｓから市販されている、エベロリムス（ＡＴＣコードＬ０４ＡＡ１８））、及びＡＰ－２３５７（Ｇｒａｎｖｉｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，ｏｐ．ｃｉｔ．）等のその化学類似体が含まれる。多くのＰＴＥＮ作動薬は、小分子（すなわち、比較的低い分子量、ほとんどの場合、５００ｋＤａもしくは６００ｋＤａ未満、またはラパマイシン等のマクロライドの場合、約１０００ｋＤａを有する化合物）である。他の作動薬には、ｍＡｂ、及びＰＴＥＮに結合するように操作され、かつＰＴＥＮの転写を活性化する亜鉛フィンガータンパク質またはそれをコードする核酸（例えば、ＷＯ００／００３８８を参照のこと）が含まれる。他のＰＴＥＮ作動薬は、ＵＳ２００７０２８０９１８に記載されている。タンパク質は、典型的には、非経口投与（例えば、静脈内投与）されるが、小分子は、非経口または経口投与され得る。ＰＴＥＮ及びｍＴＯＲ（別名、ＦＲＡＰ１）は、配列がＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ及び同様のデータベースから入手可能な周知のヒトタンパク質である。タンパク質が個体間の天然対立遺伝子変異のためある種において２つ以上の既知の形態を有する場合、阻害剤は、そのような既知の対立遺伝子形態のうちのいずれかまたはすべてに結合してそれらを阻害することができ、好ましくは、野生型の最も一般的な対立遺伝子形態または初めて公開された対立遺伝子形態に結合してそれらを阻害する。ヒトＰＴＥＮ及びｍＴＯＲ（ＦＲＡＰ１）の例示の配列には、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受入番号Ｐ６０４８４及びＰ４２３４５が割り当てられている。これは、例示目的であり、主題の抗ＨＧＦ抗体及び断片及び別の活性薬剤を伴う可能性のある併用療法を限定するものではない。

【０６９０】

本発明は、診断的に有効な量の少なくとも１つの本発明に従う抗ヒトＨＧＦ抗体、好ましくは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、またはＡｂ２８を投与することを含む、ＨＧＦを発現する細胞の存在を検出する生体内画像化方法をさらに企図する。一実施形態において、該投与は、ＨＧＦ発現疾患部位での抗体の検出を促進する放射性核種またはフルオロフォアの投与をさらに含む。本発明の別の実施形態において、生体内画像化方法を用いて、ＨＧＦ発現腫瘍もしくは転移、またはＨＧＦに結合することができるＨＧＦ－Ｒを発現する腫瘍もしくは転移を検出する。さらなる実施形態において、該生体内画像化方法の結果を用いて、放射線療法、化学療法、またはこれらの組み合わせを含む治療レジメンを含む、適切な治療レジメンの設計を促進する。

【０６９１】

抗ＨＧＦ抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

抗体Ａｂ１

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔｇｃｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａｇａａｔｃｃｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｔｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａ

agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag
gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcag
gcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtct
tcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggga
gcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatcgagaa
aaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag
gtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga
accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcc
cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg
acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtg
atgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcc
tctccctgtctccgggtaaa（配列番号１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：cagtcggtggag
gagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctga
cactcacctgcacagtctctggattctccctcagtgccta
tgcaatgagctgggtccgccaggctccagaggaaggggct
gagtggatcgcagtcatttatgttattggtgccactgact
acgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaac
ctcgaccacggtggatctgagaatccccagtccgacaacc
gaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatgatt
ctgtctggaatcactttaacttgtggggcccgggcaccct
ggtcaccgtctcgagc（配列番号１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctccaccaa
gggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagc
acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagg
actacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg
cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg
tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa
cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaga
gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccac

ｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔ
ｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃ
ｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃ
ａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇ
ｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇ
ｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇ
ｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇ
ｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａ
ａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇ
ｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａ
ｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃ
ａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇ
ａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａ
ｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａ
ｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔ
ｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａ
ｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｇｔ
ｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａ
ａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔｃｔａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔ
ｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃ
ａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａ
ｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａ
ｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ
ａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔ
ｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇｇｇｇｇｃ
ａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａ
ｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃ
ｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔｃｔａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃ
ｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔ
ｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃ
ｇｔ（配列番号３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９６】
本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０６９７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、ならびに／または配列番号２１の軽鎖配列のもしくは配列番号２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６９８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０６９９】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号１４、配列番号１６、及び配列番号１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号３４、配列番号３６、及び配列番号３８）をコードするポリヌクレオチド；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

列のフレームワーク領域（配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、及び配列番号１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、及び配列番号３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７００】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７０１】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７０２】

抗体Ａｂ２

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：

ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃ
ａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇ
ａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔｇｃｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇ
ｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｃａｇｔｃａｔｃｔａｔｇ
ｔｔａｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｔｇｃｇａａａｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔ
ｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｔｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔ
ｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ
ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ

ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔ
ｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃ
ｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔｇ
ｃｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇ
ｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｃａｇｔｃａｔｃｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔ
ｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｔｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａ
ｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇ
ｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａ
ｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｔｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃ
ａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａ
ｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃ
ａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇ
ａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇ
ｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａ
ｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇ
ｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａ
ｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａ
ｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔ
ｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃ
ｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃ
ａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇ
ｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇ
ｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇ
ｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇ
ｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａ
ａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇ
ｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａ
ｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃ
ａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇ

ａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａ
ｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａ
ｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔ
ｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａ
ｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｇｔ
ｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃｔａ
ａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｃａｇｇｃａｔｃｔａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇｔ
ｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔｃ
ａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａａ
ｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａ
ｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔ
ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇ
ａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔ
ｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇ
ａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａ
ｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａ
ｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａ
ｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔ
ｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃ
ａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａ
ｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃ
ｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｃａｇｇｃａｔｃｔａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａ
ｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃ
ａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔ
ｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃ
ｇｔ（配列番号７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃ
ｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇ
ａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔ
ｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａ
ｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇ
ｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃ
ｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａ
ｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃ
ａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７０８】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７０９】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７１０】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号５４、配列番号５６、及び配列番号５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号７４、配列番号７６、及び配列番号７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４１の重鎖配列もしくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、及び配列番号５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号６１の軽鎖配列もしくは配列番号６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、及び配列番号７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７１１】
本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７１２】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７１３】

抗体Ａｂ３

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃ
ｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｔｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｃｔ
ｃａｃｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｃｃａｔｔａａｔｃｃｔｇ
ｇｔｇｃｔａａｃａｃａｔａｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃａａａａｇｇｃｃｇａｔｔ
ｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃ
ａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃａｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｃａｇａｇａｇｇｇｇｇａｔａｇｔａａｔｇａｃｔｇｇｇｇｇｔｇｔｃｔｔｔｇａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃ
ａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａ
ａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔ
ｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃ
ｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇ
ｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔ
ｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃ
ｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇ
ｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａ
ｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａ
ｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔ
ｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇ
ｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇ
ａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔ
ｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃ
ａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇ
ａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃ
ａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃ
ａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔ
ａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａ
ｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃ
ｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇ
ａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃ
ｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａａｇ

ａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｔｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｃｔｃａｃｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｃｃａｔｔａａｔｃｃｔｇｇｔｇｃｔａａｃａｃａｔａｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃａｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｇｇｇｇｇｇａｔａｇｔａａｔｇａｃｔｇｇｇｇｔｇｔｃｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔａｇａｇａｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇｇａｃａｔｔｇａａａｇｃｔａｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃ

aaactcctgatctacagggcatccgatctggcatctgggg
tctcatcgcggttcaaaggcagtggatctggggacagacta
cactctcaccatcagcggcgtggagtgtgacgatgctgcc
acttactactgtcaacagggttatactatcgataatgttg
ataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacg
tacggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatct
gatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggag
agtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg
agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt（
配列番号１１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctatgata
tgacccagactccagcctctgtagagatagctgtggggagg
cacagtcaccatcaggtgccaggccagtgaggacattgaaa
agctatttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctc
ccaaactcctgatctacagggcatccgatctggcatctgg
ggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctggggacagac
tacactctcaccatcagcggcgtggagtgtgacgatgctg
ccacttactactgtcaacagggttatactatcgataatgt
tgataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa
acgt（配列番号１１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：acggtagcgg
ccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataac
ttctatcccagaggaggccaaagtacagtggaaggtggata
acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacaga
gcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacc
ctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgt
cacaaagagcttcaacaggggagagtgt（配列番号１２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７１９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含む

か、またはあるいはそれらからなる。

【０７２０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７２１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号９４、配列番号９６、及び配列番号９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号１１４、配列番号１１６、及び配列番号１１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８１の重鎖配列もしくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、及び配列番号９９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号１０１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、及び配列番号１１９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７２２】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７２３】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ３ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含ま

れるが、これに限定されない。

【０７２４】

抗体Ａｂ４

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃｔｃｃｔｇｔａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｃ
ｔｃａｃｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａａｃｃａｔｃａａｔｃｃｔ
ｇｇｔｇｃｔａａｃａｃａｔａｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃａａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｔｃｃｔｃｇａｃｃａｃｃｃｔｇｇａｔｃｔｔａａｇａｔ
ｇａｃｃａｇｃｃｃｇａｃａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔａｃａｔａｔｔａｃｔｇｔ
ｇｃｔａｇａｇａｇｇｇｇｇａｔａｇｔａａｔｇａｃｔｇｇｇｇｔｇｔｃｔｔｔｇａｃｔ
ｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃ
ｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃ
ａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇ
ｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａ
ｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔ
ｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇ
ｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔ
ｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａｃａａｇｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａａｃｔｃａｃａｃａｔ
ｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃ
ａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇ
ａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇ
ｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔ
ｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇ
ｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃ
ｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａ
ｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃ
ｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃ
ｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃ
ｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃ
ｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃ
ａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａ
ｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇ
ｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔ
ｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａ
ｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７２５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃｔｃｃｔｇｔａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｃｔｃａｃｃａｔｔａｇｔａｇｃ
ｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａａｃｃａｔｃａａｔｃｃｔｇｇｔｇｃｔａａｃａｃａｔａ
ｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃａａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａ
ｔｃｃｔｃｇａｃｃａｃｃｃｔｇｇａｔｃｔｔａａｇａｔｇａｃｃａｇｃｃｃｇａｃａｇ

ｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔａｃａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇａｇｇｇｇｇａ
ｔａｇｔａａｔｇａｃｔｇｇｇｇｔｇｔｃｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇ
ａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７２６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７２７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇ
ａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｃｇｔａｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｇｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇｇａｃａｔｔｇａａａｇ
ｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｔ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃｇａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔａ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｃｔｇｇａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｃｔｇｃａ
ａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｃｔａｔｃｇａｔａａｔｇｔｔｇ
ａｃａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ

ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７２８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｃｇｔａｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｇｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇｇａｃａｔｔｇａａａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃｇａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｃｔｇｇａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｃｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｃｔａｔｃｇａｔａａｔｇｔｔｇａｃａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔ（配列番号１５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７２９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７３０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７３１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体

またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７３２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号１３４、配列番号１３６、及び配列番号１３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号１５４、配列番号１５６、及び配列番号１５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１２１の重鎖配列もしくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、及び配列番号１３９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号１４１の軽鎖配列もしくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１５３、配列番号１５５、配列番号１５７、及び配列番号１５９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７３３】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７３４】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ４ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７３５】

抗体Ａｂ５

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａａｔａａｔｔａｔｇｃａｇｔｇｇｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｃｃｔｔａｇｔｇｇｔａａｃａｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｇｃｇａａａａｇｇｃｃｇａｔ

ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇｇａａａｔｔｔｇａｔａｃｇｇｇａｔａｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇ
ｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃ
ａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔ
ｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔ
ｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔ
ｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃ
ｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔ
ｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａ
ｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇ
ｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃ
ｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔ
ｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃ
ｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇ
ａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａ
ｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃ
ｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃ
ａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔ
ｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃ
ｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａ
ｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔ
ｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃ
ａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａ
ａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃ
ｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇ
ｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇ
ａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔ
ｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１７１）を含むか、またはあるいはそれからなる
。

【０７３６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａａｔａａｔ
ｔａｔｇｃａｇｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｃｃｔｔａｇｔｇｇｔａａｃａｃａｇａ
ｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇｇａａａｔｔｔｇａ
ｔａｃｇｇｇａｔａｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃ
ｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７３７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ

10 20 30 40 50

ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７３８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇ
ａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔａｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｃ
ｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃｇａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃ
ａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇａｔｔｇｇａｇｔｇａｔａｇｔａａｔｇｔｔｇ
ａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７３９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａ
ｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔａｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇ
ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｃｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃ
ｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃｇａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇ

ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇａｔｔｇｇａｇｔｇａｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号１９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７４０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７４１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７４２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７４３】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号

１７４、配列番号１７６、及び配列番号１７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１８１の軽鎖配列または配列番号１８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号１９４、配列番号１９６、及び配列番号１９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１６１の重鎖配列もしくは配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１７３、配列番号１７５、配列番号１７７、及び配列番号１７９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号１８１の軽鎖配列もしくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１９３、配列番号１９５、配列番号１９７、及び配列番号１９９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７４４】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７４５】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ５ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７４６】

抗体Ａｂ６

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｔｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔ
ａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃｃｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔ
ｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ
ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ

ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ
ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ
ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号２１１）を含むか、またはあ
るいはそれからなる。

【０７４７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｔｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃ
ａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａ
ｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃｃｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａ
ｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２１２）を含むか、またはあるいはそ
れからなる。

【０７４８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ

ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７４９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇ
ｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａａｃａｔｔｔａ
ｔａｇｇｔｔａｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔｃｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａａｃｔａｔｔａｔｔａｔａｇｔａｇｔａｇｇａ
ｇｔａｇｔｔａｔｇａｔａｃａｔａｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａ
ｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃ
ａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇ
ｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａ
ｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇ
ｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇ
ａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａ
ａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃ
ａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａ
ａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７５０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇ
ｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇ
ａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａａｃａｔｔ
ｔａｔａｇｇｔｔａｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔｃｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａａｃｔａｔｔａｔｔａｔａｇｔａｇｔａｇ
ｇａｇｔａｇｔｔａｔｇａｔａｃａｔａｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃ
ｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号２３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７５１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａ

ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７５２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７５３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７５４】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号２１４、配列番号２１６、及び配列番号２１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号２３４、配列番号２３６、及び配列番号２３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２０１の重鎖配列もしくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号２１３、配列番号２１５、配列番号２１７、及び配列番号２１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号２２１の軽鎖配列もしくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号２３３、配列番号２３５、配列番号２３７、及び配列番号２３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７５５】
本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。
【０７５６】
本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ６ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。
【０７５７】
抗体Ａｂ７
一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：
ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｔｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔ
ａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃｃｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔ
ｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ
ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ
ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ

ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ
ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号２５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７５８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｔｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃ
ａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａ
ｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃｃｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａ
ｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７５９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２６０）を含むか、またはあるい

はそれからなる。

【０７６０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃａａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７６１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃａａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号２７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７６２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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

列のうちの１つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７６４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７６５】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号２５４、配列番号２５６、及び配列番号２５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号２７４、配列番号２７６、及び配列番号２７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２４１の重鎖配列もしくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号２５３、配列番号２５５、配列番号２５７、及び配列番号２５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号２６１の軽鎖配列もしくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号２７３、配列番号２７５、配列番号２７７、及び配列番号２７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７６６】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７６７】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピ

キア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ７ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７６８】

抗体Ａｂ８

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃ
ｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇ
ｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａ
ｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔ
ｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃｇｃａａｇｇｃｃ
ｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａ
ｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇ
ｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔ
ｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃｃａａｇａｃａａａｇ
ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ
ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２９１）
を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７６９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８２の可変

重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃ
ｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃ
ｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔ
ａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇ
ｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃ
ｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃ
ａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａ
ｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇ
ａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃ
ｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７７０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７７１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇ
ａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａ
ｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｇ
ｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａａｇｃｃｃｃｔ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇ
ｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａ
ａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇｔｔｇ

ａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号３１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７７２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａ
ｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａ
ｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃ
ａｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃ
ｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇ
ｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号３１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７７３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７７４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７７５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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

重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７７６】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号２９４、配列番号２９６、及び配列番号２９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号３１４、配列番号３１６、及び配列番号３１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号２８１の重鎖配列もしくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号２９３、配列番号２９５、配列番号２９７、及び配列番号２９９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号３０１の軽鎖配列もしくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３１３、配列番号３１５、配列番号３１７、及び配列番号３１９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７７７】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７７８】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ８等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ８ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７７９】

抗体Ａｂ９

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｇｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａａｔａｇｃａａｔｇｇａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｃｃａｇｔａｇｔａｔｔｇａｔｇｇｇａｃｃａｃａｔａｃｔａｃａｃｃａａｔｔｇｇｇｃｇａａｇｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔａｃｃａｇａｇｇｇｇａｇｔａｔｇｃｔｇｇｔｇｔｔｇｔｔｇｇｔｔｃｇａａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａｇｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｇｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａａｔａｇｃａａｔｇｇａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｃｃａｇｔａｇｔａｔｔｇａｔｇｇｇａｃｃａｃａｔａｃｔａｃａｃｃａａｔｔｇｇｇｇｃｇａａｇｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔａｃｃａｇａｇｇｇｇａｇｔａｔｇｃｔｇｇｔｇｔｔｇｔｔｇｇｔｔｃｇａａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号３３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｃｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｔｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｇａｔｔｔａｔａｇｔａａｔｔｇｇｔｔａｔｃｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇａｃｔｃｃｃａａｇｃｃｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｔａｔｔａｔａｇｔｇｇｔｃａｔａｔｔｔａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｃｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｔｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｇａｔｔｔａｔａｇｔａａｔｔｇｇｔｔａｔｃｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇａｃｔｃｃｃａａｇｃｃｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｔａｔｔａｔａｇｔｇｇｔｃａｔａｔｔｔａａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号３５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７８５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７８６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７８７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号３３４、配列番号３３６、及び配列番号３３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号３５４、配列番号３５６、及び配列番号３５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号３２１の重鎖配列もしくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３３３、配列番号３３５、配列番号３３７、及び配列番号３３９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号３４１の軽鎖配列もしくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３５３、配列番号３５５、配列番号３５７、及び配列番号３５９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７８８】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０７８９】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ９等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ９ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０７９０】

抗体Ａｂ１０

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｇａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａｇｃｃａｇｔａｇｔａｔｔｇａｔｇｇｇａｃｃａｃａｔａｃｔａｃａｃｃａａｔｔｃｔｇｃｇａａｇｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｇｇｇａｇｔａｔｇｃｔｇｇｔｇｔｔｇｔｔｇｇｔｔｃｇａａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃ

cgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccc
ctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg
ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt
gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtg
cacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctact
ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttggg
cacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagc
aacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtg
acaaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaact
cctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccc
aaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacat
gcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaa
gttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtacc
gtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct
gaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagcc
ctcccagccccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaag
ggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc
ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
gggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac
gcctcccgtgctggactccgacggctccttctcctctac
agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa
ccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

（配列番号３７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gaggtgcagc
tggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtc
cctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagt
agcaatggaatgagctgggtccgtcaggctccagggaagg
ggctggagtgggtcggagccagtagtattgatgggaccac
atactacaccaattctgcgaagggccgattcaccatctcc
agagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaaca
gcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag
aggggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgac
ttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc（配列番号３７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag
gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcag
gcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccca

ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇ
ａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｔｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａ
ｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｇａｔｃｔａｔａｇ
ｔａａｔｔｇｇｔｔａｔｃｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｃｃ
ｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａ
ｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｔｔｔ
ｇｃａａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｇｃａｇｇｃｔａｃｔａｔａｇｔｇｇｔｃａｔａｔｃｔ
ａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃ
ｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔ
ｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃ
ｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａ
ｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔ
ｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａ
ｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａ
ｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃ
ｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａ
ｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｔｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａ
ｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｇａｔｃｔａｔ
ａｇｔａａｔｔｇｇｔｔａｔｃｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇ
ｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａ
ｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｔ
ｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｇｃａｇｇｃｔａｃｔａｔａｇｔｇｇｔｃａｔａｔ
ｃｔａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔ
（配列番号３９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９５】
本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０７９６】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７９７】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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うちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７９８】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号３７４、配列番号３７６、及び配列番号３７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号３９４、配列番号３９６、及び配列番号３９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番

号３６１の重鎖配列もしくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３７３、配列番号３７５、配列番号３７７、及び配列番号３７９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号３８１の軽鎖配列もしくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号３９３、配列番号３９５、配列番号３９７、及び配列番号３９９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０７９９】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ１０に関して、全長Ａｂ１０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、またはあるいはそれらからなる。

【０８００】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１０等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１０ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８０１】

抗体Ａｂ１１

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃａａｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔｇａｃｔａｔｇｃｇｔｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔａｇｔａｇｔ
ｇｇｔｇａｃａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇａｔａａａｇａｔｇｃｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｔｔｇｇｔｃｃ
ｔｔｇａｃｃｔａｔｔｇｇａｔｇｔｃｃｃｃｇａｃｇｇｃａｔｇｇａｃｃｔｃｔｇｇｇｇ
ｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａａｇ
ｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａ
ｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａ
ｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃ
ｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃ
ａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔ
ｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃ
ｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇ
ｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃ
ｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃ

ｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａ
ｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃ
ｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃ
ａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔ
ｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃ
ａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａ
ｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔ
ｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃ
ｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａ
ｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａ
ｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃ
ｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔ
ｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃ
ｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８０２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃａａｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔｇａｃｔａｔｇｃｇｔｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇａｃａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔａａａｇａｔｇｃｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｔｔｇｇｔｃｃｔｔｇａｃｃｔａｔｔｇｇａｔｇｔｃｃｃｃｇａｃｇｇｃａｔｇｇａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８０３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ

ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４２０）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０８０４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２１の軽鎖
ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃ
ｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇ
ｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｔａａ
ｃａａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｇｇｔｇｃａｔｃｃｔａｔｃｔｇｃｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｇａｔａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇｇｔｇａｔｇｃｔｇ
ａｔａｃａｔａｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ（配列番号４３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８０５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２２の可変
軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａ
ｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｔ
ａａｃａａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｇｇｔｇｃａｔｃｃｔａｔｃｔｇｃｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｇａｔａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇｇｔｇａｔｇｃ
ｔｇａｔａｃａｔａｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号４３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８０６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４３０の定常
軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ

ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４１４、配列番号４１６、及び配列番号４１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４３４、配列番号４３６、及び配列番号４３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８０８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４１３、配列番号４１５、配列番号４１７、及び配列番号４１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４３３、配列番号４３５、配列番号４３７、及び配列番号４３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８０９】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号４０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４１１；配列番号４０２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４１２；配列番号４２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４３１；配列番号４２２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４３２；配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号４１４、配列番号４１６、及び配列番号４１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号４３４、配列番号４３６、及び配列番号４３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４０１の重鎖配列もしくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号４１３、配列番号４１５、配列番号４１７、及び配列番号４１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号４２１の軽鎖配列もしくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号４３３、配列番号４３５、配列番号４３７、及び配列番号４３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８１０】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか

、またはあるいはそれらからなる。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４０１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４１１及び配列番号４２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４３１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８１１】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１１ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８１２】

抗体Ａｂ１２

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔａａｃｇ
ｃｃｔｇｇａｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａ
ｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔ
ｇｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔ
ｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ
ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ
ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ
ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ

ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔａａｃｇｃｃｔｇｇａｇｇａｔｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃ
ａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇａｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔｇｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｇａ
ｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｔｔａｔｇａ
ｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４６１の軽鎖

ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｔｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇａａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｔｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇａａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号４７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８１８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４５４、配列番号４５６、及び配列番号４５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号４７４、配列番号４７６、及び配列番号４７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、

またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８１９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号４５３、配列番号４５５、配列番号４５７、及び配列番号４５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号４７３、配列番号４７５、配列番号４７７、及び配列番号４７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８２０】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号４４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４５１；配列番号４４２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４５２；配列番号４６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４７１；配列番号４６２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４７２；配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号４５４、配列番号４５６、及び配列番号４５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号４７４、配列番号４７６、及び配列番号４７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４４１の重鎖配列もしくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号４５３、配列番号４５５、配列番号４５７、及び配列番号４５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号４６１の軽鎖配列もしくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号４７３、配列番号４７５、配列番号４７７、及び配列番号４７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８２１】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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４４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４５１及び配列番号４６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４７１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８２２】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形

態において、Ａｂ１２等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１２ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８２３】

抗体Ａｂ１３

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃ
ｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇ
ｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａ
ｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｃａｇｔｃａｔｃｔａｔ
ｇｔｔｇｔｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｔｇｃｇａａａｇｇｃｃ
ｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａ
ｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇ
ｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔ
ｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇ
ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ
ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４９１）
を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８２４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃ
ｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃ
ｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔ

ａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇ
ｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｃａｇｔｃａｔｃｔａｔｇｔｔｇｔｔｇｇｔｇｃｃａｃ
ｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｔｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃ
ａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａ
ｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇ
ａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃ
ｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４９２）を含むか
、またはあるいはそれからなる。

【０８２５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４９０の定常
重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５００）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０８２６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０１の軽鎖
ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃｔａｔｃａｇａｔｇ
ａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａ
ｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｔｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇ
ｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａａｇｃｃｃｃｔ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇ
ｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａ
ａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔｔｇ
ａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ

ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号５１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８２７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃｔａｔｃａｇａ
ｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａ
ｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｔｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｇｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃ
ｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇ
ｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔａｇｔａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号５１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８２８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔｇｇｃｔｇ
ｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８２９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８３０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８３１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号４９４、配列番号４９６、及び配列番号４９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号５１４、配列番号５１６、及び配列番号５１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号４８１の重鎖配列もしくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号４９３、配列番号４９５、配列番号４９７、及び配列番号４９９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号５０１の軽鎖配列もしくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号５１３、配列番号５１５、配列番号５１７、及び配列番号５１９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８３２】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８３３】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１３ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８３４】

抗体Ａｂ１４

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ

ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｃｔａｃｇｃａａｔｇａｃｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔａｇｔｔｔｔ
ｇｇｔｇｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｔｇｇｇａｔｇｃｔｇａａａａｃａａｔｇａｇａｔｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔ
ｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ
ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ
ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ
ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ
ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８３５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｃ
ｔａｃｇｃａａｔｇａｃｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔａｇｔｔｔｔｇｇｔｇｇｔａａｃａｃａｔａ
ｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｔｇｇｇａｔｇｃ
ｔｇａａａａｃａａｔｇａｇａｔｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８３６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ

agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
caccctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag
gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcag
gcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtct
tcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggga
gcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaagggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatcgagaa
aaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag
gtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga
accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcc
cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg
acggctccttctcctcctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtg
atgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcc
tctccctgtctccgggtaaa（配列番号５４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８３７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctatgatatg
acccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggca
cagtcaccatcaagtgccaggccagtgagagcattgaaag
ctatttagcctggtatcagcagaaatcagggcagcctccc
aagctcctgatctacagggcttccactctggcatctgggg
tctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagtt
cactctcaccatcagcggcgtggaatgtgccgatgctgcc
acttactactgtcaacagggtgatgcttggagtaatgttg
ataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacg
tacggtagcggcccccatctgtcttcatcttcccgccatct
gatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggag
agtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg
agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt（配列番号５５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８３８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctatgata
tgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggagg

ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔｇａａ
ａｇｃｔａｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｔｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃ
ｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃｔｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａａｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇ
ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｇａｔｇｃｔｔｇｇａｇｔａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号５５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８３９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８４０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８４１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８４２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードす

る以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号５３４、配列番号５３６、及び配列番号５３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号５５４、配列番号５５６、及び配列番号５５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号５２１の重鎖配列もしくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号５３３、配列番号５３５、配列番号５３７、及び配列番号５３９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号５４１の軽鎖配列もしくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号５５３、配列番号５５５、配列番号５５７、及び配列番号５５９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８４３】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８４４】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１４ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８４５】

抗体Ａｂ１５

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｃｔａｃｇｃａａｔｇａｃｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔａｇｔｔｔｔ
ｇｇｔｇｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｔｇｇｇａｔｇｃｔｇａａａａｃａａｔｇａｇａｔｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔ
ｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ

ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ
ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ
ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ
ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号５７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８４６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｃ
ｔａｃｇｃａａｔｇａｃｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔａｇｔｔｔｔｇｇｔｇｇｔａａｃａｃａｔａ
ｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｔｇｇｇａｔｇｃ
ｔｇａａａａｃａａｔｇａｇａｔｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８４７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ

ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５８０）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０８４８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇ
ａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇ
ｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｔｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃｔｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃ
ａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｇａｔｇｃｔｔｇｇａｇｔａａｔｇｔｔｇ
ａｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号５９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８４９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａ
ｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇ
ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｔｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃ
ｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃｔｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇ
ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｇａｔｇｃｔｔｇｇａｇｔａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号５９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８５０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ

ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６００）を含む
か、またはあるいはそれからなる。

【０８５１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８５２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８５３】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号５７４、配列番号５７６、及び配列番号５７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号５９４、配列番号５９６、及び配列番号５９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号５６１の重鎖配列もしくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号５７３、配列番号５７５、配列番号５７７、及び配列番号５７９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号５８１の軽鎖配列もしくは配列番号５８２の可変軽鎖配

列のフレームワーク領域（配列番号５９３、配列番号５９５、配列番号５９７、及び配列番号５９９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８５４】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８５５】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１５ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８５６】

抗体Ａｂ１６

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａ
ｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａａｔｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔｇｇｔｇｔｔ
ａａｔｇｇｔａｇｇｇｃａｔｇｇｔａｃｇｃｇａｃｔｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａｇａｃｃｔｃｇｃｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｔｔｇａｔｔｇａｃｇａｇｃｇｔｔｃａａｃｔｔａｔａｇｔｔａｔｇｔｔｔ
ｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇ
ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ

ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６１１）
を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８５７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａａｔ
ｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔｇｇｔｇｔｔａａｔｇｇｔａｇｇｇｃａｔｇ
ｇｔａｃｇｃｇａｃｔｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａｇ
ａｃｃｔｃｇｃｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｔｔｇａｔｔｇａ
ｃｇａｇｃｇｔｔｃａａｃｔｔａｔａｇｔｔａｔｇｔｔｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃ
ｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６１２）を含むか
、またはあるいはそれからなる。

【０８５８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ

ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６２０）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０８５９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃ
ｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇ
ｔｃａｃｃａｔｃａａｃｔｇｃｃａｇｇｇｃａｇｔｃａｇａｇｔｃｔｔｔａｔａａｔａａ
ｃａａｃｇｃｃｔｔｔｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃｔｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃｇｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇｃａｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｇａａｔｔｔａｇｔｔｇｔｇｇｔｇａｔｇ
ｔｔｇａｔｔｇｔａｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ（配列番号６３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８６０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａ
ｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｃｔｇｃｃａｇｇｇｃａｇｔｃａｇａｇｔｃｔｔｔａｔａａｔ
ａａｃａａｃｇｃｃｔｔｔｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃｔｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃｇｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇｃａｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｇａａｔｔｔａｇｔｔｇｔｇｇｔｇａ
ｔｇｔｔｇａｔｔｇｔａｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号６３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８６１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８６２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコ

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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８６４】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号６１４、配列番号６１６、及び配列番号６１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号６３４、配列番号６３６、及び配列番号６３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６０１の重鎖配列もしくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号６１３、配列番号６１５、配列番号６１７、及び配列番号６１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号６２１の軽鎖配列もしくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号６３３、配列番号６３５、配列番号６３７、及び配列番号６３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８６５】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８６６】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１６ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８６７】

抗体Ａｂ１７

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃｃｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａ
ｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔｇａｔｇｔｔ
ａｇｔｇｇｔａｇｃａｃｇｔａｃｔａｃｇｃｇｇａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｃｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｔｔｇａｔｔｇａｃｇａｇｃｇｔｔｃａａｃｔｔａｔａｇｔｔａｔｇｃｔｔ
ｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇ
ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ
ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６５１）

を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８６８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃｃｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｇａｔｔｇａｔｇｔｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃｇｔａｃｔａｃｇｃｇｇａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｃｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｔｔｇａｔｔｇａｃｇａｇｃｇｔｔｃａａｃｔｔａｔａｇｔｔａｔｇｃｔｔｔｔｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８６９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８７０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｃｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｔｔｔｔａｔａａｔａａｃｇｇｃｇｃｃｔｔｔｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ

ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔａｃａｇｔｇｔｇｇａｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｇａａｔｔｔａｇｔｔｇｔｇｇｔａｇｔｇ
ｃｔｇａｔｔｇｔｇｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ（配列番号６７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８７１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａ
ｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｃｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｔｔｔｔａｔａａｔ
ａａｃｇｇｃｇｃｃｔｔｔｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔａｃａｇｔｇｔｇｇａｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｇａａｔｔｔａｇｔｔｇｔｇｇｔａｇ
ｔｇｃｔｇａｔｔｇｔｇｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号６７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８７２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８７３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８７４】
本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８７５】
本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号６５４、配列番号６５６、及び配列番号６５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号６７４、配列番号６７６、及び配列番号６７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６４１の重鎖配列もしくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号６５３、配列番号６５５、配列番号６５７、及び配列番号６５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号６６１の軽鎖配列もしくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号６７３、配列番号６７５、配列番号６７７、及び配列番号６７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８７６】
本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８７７】
本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１７ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８７８】

抗体Ａｂ１８

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｔａｃｇａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｇｃｔｇｇｔａｇｔｇｃｔａｇｃａｃａｔｇｇｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｇｇｇｔｔａｔａｇｔｇｇｔｔａｔｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔａａｔｔｔｇｇａｃａｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８７９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｔａｃｇａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｇｃｔｇｇｔａｇｔｇｃｔａｇｃａｃａｔｇｇｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｇｇｇ

ｔｔａｔａｇｔｇｇｔｔａｔｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔａａｔｔｔｇｇａｃａｔｇｔｇｇ
ｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８８０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６９０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８８１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇ
ａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃ
ｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｇａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇｃａｃａｇｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃ
ａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｃｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔａｇｔａｇｔａａｔｇｔｔｇ
ａｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ

ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８８２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｇａａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｃｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔａｇｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８８３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８８４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８８５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８８６】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号６９４、配列番号６９６、及び配列番号６９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号７１４、配列番号７１６、及び配列番号７１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号６８１の重鎖配列もしくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号６９３、配列番号６９５、配列番号６９７、及び配列番号６９９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号７０１の軽鎖配列もしくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７１３、配列番号７１５、配列番号７１７、及び配列番号７１９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８８７】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８８８】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１８等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１８ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０８８９】

抗体Ａｂ１９

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｔｔａｔｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｃｃａｔｔａｇｔｔａｔｇａｔｇｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｇｃａａａａｇｇｃｃｇｃｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃｃｇａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ

ｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｔｃｔａｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｃａｇｔｃａａｔｔａｔｃｃｔｇａｔｔａｔａｇｔａｃｔｇｇｔｇｃｃｔｔｔａ
ａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃ
ｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃ
ｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇ
ｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇ
ｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇ
ｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａ
ｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇ
ｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａ
ｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃ
ｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃ
ａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇ
ａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａ
ｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇ
ｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇ
ｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａ
ｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃ
ａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇ
ａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔ
ｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇ
ｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔ
ｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔ
ｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａ
ｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号７３１）を含む
か、またはあるいはそれからなる。

【０８９０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａａｔ
ｔａｔｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｃｃａｔｔａｇｔｔａｔｇａｔｇｇｔａａｃａｃａｔａ
ｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃａａａａｇｇｃｃｇｃｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃｃｇａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃｇａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｔｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｃａｇｔｃａａｔｔａ
ｔｃｃｔｇａｔｔａｔａｇｔａｃｔｇｇｔｇｃｃｔｔｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａ
ｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号７３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８９１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ

ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８９２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔｇ
ａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｇａｔａａ
ｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃ
ａｇｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｔａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔａ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃ
ａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｔｔｔａｃｔｇｃｔｔａｔｔａｔａｇｔａｃｔｔａｔａ
ｔｔｇｇａｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８９３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａ
ｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇ
ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｇａｔ
ａａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃ
ｃｃａｇｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｔａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇ
ｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇ

ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｔｔｔａｃｔｇｃｔｔａｔｔａｔａｇｔａｃｔｔａｔａｔｔｇｇａｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ（配列番号７５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８９４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７５０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０８９５】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８９６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８９７】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号

７３４、配列番号７３６、及び配列番号７３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号７５４、配列番号７５６、及び配列番号７５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号７２１の重鎖配列もしくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７３３、配列番号７３５、配列番号７３７、及び配列番号７３９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号７４１の軽鎖配列もしくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７５３、配列番号７５５、配列番号７５７、及び配列番号７５９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０８９８】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。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、またはあるいはそれらからなる。

【０８９９】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１９等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ１９ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９００】

抗体Ａｂ２０

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃ
ｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇ
ｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａａｃｔａｔｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａ
ｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａａｃｃａｔｔａｇｔ
ｔａｔｇａｔｇｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｃｇｃａａａａｇｇｃｃ
ｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａ
ｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇ
ｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｃａｇｔｃａａｔｔａｔｃｃｔｇａｔｔａｔａｇｔａｃｔｇ
ｇｔｇｃｃｔｔｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔ
ｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇ
ｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃ
ｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃ
ｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃ
ａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃ
ｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃ
ａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａ

aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcct
ggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcg
tggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtt
caactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag
acaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtg
tggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctc
ccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc
agcccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccg
ggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc
tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc
aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg
tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号７７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９０１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gaggtgcagc
tggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtc
cctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagt
aactattggatgggctgggtccgtcaggctccagggaagg
ggctggagtggatcggaaccattagttatgatggtaacac
atactacgcgagcagcgcaaaaggccgattcaccatctcc
agagacaattccaagaacaccctgtatcttcaaatgaaca
gcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctac
agtcaattatcctgattatagtactggtgccttaacatc
tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc（配列番号７７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９０２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag
gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcag
gcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtct
tcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggga
gcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatcgagaa

ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７８０）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０９０３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇ
ａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａ
ｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｇａｔａａ
ｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｔｃｃｔ
ａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｔａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇ
ｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａ
ａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａｔｔｃａｃｔｇｃｔｔａｔｔａｔａｇｔａｃｔｔａｃａ
ｔｔｇｇａｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号７９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９０４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａ
ｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａ
ｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｇａｔ
ａａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｔｃ
ｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｔａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇ
ｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａｔｔｃａｃｔｇｃｔｔａｔｔａｔａｇｔａｃｔｔａ
ｃａｔｔｇｇａｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号７９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９０５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔｇｇｃｔｇ
ｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ

ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９０６】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９０８】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号７７４、配列番号７７６、及び配列番号７７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号７９４、配列番号７９６、及び配列番号７９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号７６１の重鎖配列もしくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７７３、配列番号７７５、配列番号７７７、及び配列番号７７９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号７８１の軽鎖配列もしくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号７９３、配列番号７９５、配列番号７９７、及び配列番号７９９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９０９】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する

結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２０に関して、全長Ａｂ２０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、またはあるいはそれらからなる。

【０９１０】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２０等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２０ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９１１】

抗体Ａｂ２１

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、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する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｃｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔ
ａｇｔｇｇｔａｔｃａｃｇｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｇｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｃａｔａｔｔｇａｔａｇｔａｇｔｇｇｃｔｇｇｇａｔｇｇａｃｔｇｇｇｃａ
ｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃ
ｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃ
ａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇ
ｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａ
ｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔ
ｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇ
ｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔ
ｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔ
ｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃ
ａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇ
ａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇ
ｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔ
ｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇ
ｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃ
ｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａ
ｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃ
ｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃ
ｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃ
ｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃ

ｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃ
ａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａ
ｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇ
ｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔ
ｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａ
ｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８１１）を含むか、ま
たはあるいはそれからなる。

【０９１２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｃｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｃｃ
ｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｇｔｇｇｔａｔｃａｃｇｇａ
ｃｔａｃｇｃｇａｇｇｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｃａｔａｔｔｇａ
ｔａｇｔａｇｔｇｇｃｔｇｇｇａｔｇｇａｃｔｇｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃ
ａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９１３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９１４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｔａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇａｃｔｔａｔｇｇｔｔａｔａｇｔｇａｔａｃｔｇａｔａａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９１５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｔａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇａｃｔｔａｔｇｇｔｔａｔａｇｔｇａｔａｃｔｇａｔａａｔｔｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａａｃｇｔ（配列番号８３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９１６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９１７】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号８

３４、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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９１８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体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の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、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の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）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つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９１９】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号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の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号８１４、配列番号８１６、及び配列番号８１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号８３４、配列番号８３６、及び配列番号８３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８０１の重鎖配列もしくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号８１３、配列番号８１５、配列番号８１７、及び配列番号８１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号８２１の軽鎖配列もしくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号８３３、配列番号８３５、配列番号８３７、及び配列番号８３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９２０】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２１に関して、全長Ａｂ２１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、またはあるいはそれらからなる。

【０９２１】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後

にＡｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２１等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２１ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９２２】

抗体Ａｂ２３

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃａｃｔａｔｃｇｇｔｃｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔａｃｔ
ｃａｔｇｇｔｇｔｔａａｃｃｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃ
ｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｃｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａ
ａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃ
ｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｔｔｔｔａａｔｇａｃｔａｃｔｃｔｇａｃａｔｔｔ
ｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃ
ｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇ
ａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａ
ａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃ
ａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃ
ｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇ
ｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇ
ａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃ
ｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃ
ａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａ
ｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔ
ｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃ
ｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃ
ｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃ
ａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇ
ｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇ
ｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号８５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２３】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ

ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｔａｔｃｇｇｔｃｇｃ
ｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔａｃｔｃａｔｇｇｔｇｔｔａａｃｃｃ
ａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃ
ａｇａｃｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａ
ｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｔｇｇｇ
ｔｇｇｔｔｔｔａａｔｇａｃｔａｃｔｃｔｇａｃａｔｔｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃ
ｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｃｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔｔａｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ

ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号８７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａ
ｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇ
ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｃｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃ
ｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇ
ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔｔａｔａｇｔａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号８７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９２８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８５４、配列番号８５６、及び配列番号８５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号８７４、配列番号８７６、及び配列番号８７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９２９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８５３、配列番号８５５、配列番号８５７、及び配列番号８５９のポ

リヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号８７３、配列番号８７５、配列番号８７７、及び配列番号８７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９３０】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号８４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８５１；配列番号８４２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８５２；配列番号８６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８７１；配列番号８６２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８７２；配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号８５４、配列番号８５６、及び配列番号８５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号８７４、配列番号８７６、及び配列番号８７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８４１の重鎖配列もしくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号８５３、配列番号８５５、配列番号８５７、及び配列番号８５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号８６１の軽鎖配列もしくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号８７３、配列番号８７５、配列番号８７７、及び配列番号８７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９３１】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２３に関して、全長Ａｂ２３抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８５１及び配列番号８６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８７１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９３２】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２３等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２３ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９３３】

抗体Ａｂ２４

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチ

ド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃ
ｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇ
ｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃｇｇｔｃｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａ
ｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｃｔａｔ
ａｃｔｃａｔｇｇｔｇｔｔａａｃｃｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｃｇｃｇａａａｇ
ｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔ
ｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔ
ｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｔｔｔｃａａｔｇａｃｔａｃｔ
ｃｔｇａｃａｔｔｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇ
ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ
ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８９１）
を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９３４】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８８２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃ
ｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃ
ｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃｇｇｔ
ｃｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇ
ｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｃｔａｔａｃｔｃａｔｇｇｔｇｔｔａａ
ｃｃｃａｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃａｇｃｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃ
ｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａ
ａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃ
ｔａｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｔｔｔｃａａｔｇａｃｔａｃｔｃｔｇａｃａｔｔｔｇｇｇｇｃ
ｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８９２）を含むか
、またはあるいはそれからなる。

【０９３５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８９０の定常

重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９００）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９３６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｃｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔｔａｔａｇｔａａｔｇｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９３７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａ

ｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａ
ｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｃｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｔｃ
ｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇ
ｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔａｇｔｔａｔａｇｔａａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ
ｃｇｔ（配列番号９１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９３８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９１０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔｇｇｃｔｇ
ｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９３９】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８９４、配列番号８９６、及び配列番号８９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９１４、配列番号９１６、及び配列番号９１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９４０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号８９３、配列番号８９５、配列番号８９７、及び配列番号８９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９１３、配列番号９１５、配列番号９１７、及び配列番号９１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９４１】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対

する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号８８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８９１；配列番号８８２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８９２；配列番号９０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９１１；配列番号９０２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９１２；配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号８９４、配列番号８９６、及び配列番号８９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号９１４、配列番号９１６、及び配列番号９１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号８８１の重鎖配列もしくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号８９３、配列番号８９５、配列番号８９７、及び配列番号８９９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号９０１の軽鎖配列もしくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９１３、配列番号９１５、配列番号９１７、及び配列番号９１９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９４２】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２４に関して、全長Ａｂ２４抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号８９１及び配列番号９０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９１１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９４３】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２４等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２４ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９４４】

抗体Ａｂ２５

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｔｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔａｃａｔｔｔｔｔｇｃｔ
ａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｇｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｔｃｇｔｔｔｔｔｔｃｃｃｃａａｃｔａｃｔｔｔｇ
ｃｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃ
ｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃ
ｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃ

tggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtg
gaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccg
gctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcg
tggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctа
catctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtg
gacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcaca
catgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc
gtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgg
acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg
cggggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcg
tcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc
atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat
gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc
ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccgggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgct
ggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat
gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgca
gaagagcctctccctgtctccgggtaaa（配列番号９３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９４５】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：cagtcgctgg
aggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccct
gacactcacctgcacagcctctggattctccctcagtagc
tatgcaatgggctggttccgccaggctccagggaaggggc
tggagtggatcgcatacatttttgctagtggtagcacata
ctacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaa
acctcgaccacggtggagctgaaaatcaccagtctgacaa
ccgaggacacggccacctatttctgtgccagaggtagtgg
tgctcgtttttttcccccaactactttgccatctgggggccca
ggcaccctcgtcaccgtctcgagc（配列番号９３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９４６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９３０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag
gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcag
gcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca
acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca
ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtct
tcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc

ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９４７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９４１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａｃｃ
ｃａｇａｃｔｇｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇ
ｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔａｃｔａａｔａａ
ｃａａｃｇａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃａｇｔｔａｔａｇｔｇｇｔｇｇｔａｔｔｔ
ｇｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃ
ｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔ
ｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃ
ｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａ
ｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔ
ｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａ
ｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａ
ｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃ
ｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９４８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａａｇｔｇｃｔｇａ
ｃｃｃａｇａｃｔｇｃａｔｃｇｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃ
ａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔａｃｔａａｔ
ａａｃａａｃｇａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃｃａｇｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃａｇｔｔａｔａｇｔｇｇｔｇｇｔａｔ
ｔｔｇｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ
（配列番号９５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９４９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９５０の定常

軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９３４、配列番号９３６、及び配列番号９３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９５４、配列番号９５６、及び配列番号９５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９５１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９３３、配列番号９３５、配列番号９３７、及び配列番号９３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９５３、配列番号９５５、配列番号９５７、及び配列番号９５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９５２】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号９２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９３１；配列番号９２２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９３２；配列番号９４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９５１；配列番号９４２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９５２；配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号９３４、配列番号９３６、及び配列番号９３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号９５４、配列番号９５６、及び配列番号９５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号９２１の重鎖配列もしくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９３３、配列番号９３５、配列番号９３７、及び配列番号９３９）をコードするポリ

ヌクレオチド；ならびに配列番号９４１の軽鎖配列もしくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９５３、配列番号９５５、配列番号９５７、及び配列番号９５９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９５３】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２５に関して、全長Ａｂ２５抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９３１及び配列番号９４１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９５１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９５４】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２５等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２５ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９５５】

抗体Ａｂ２６

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９６１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇ
ｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔ
ｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｃｃｔａｔａｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃ
ｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａｔｔｃａｔｔａｇｔａｇｔ
ａｇｔａｇｔａｇｃａｔａｇａｔｔａｔｇｔｇａｇｔｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔ
ｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔ
ｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔ
ｇｃｃａｇａｇａｔｔｔｔｔａｔｇｃｔｇａｔｔａｔａｔｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｃ
ｃｔｔａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇ
ｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃ
ｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃ
ｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃ
ｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａ
ｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃ
ｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃ
ａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇ
ａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃ
ｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇ
ｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇ
ｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇ

ｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａ
ｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａ
ｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃ
ｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃ
ｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａ
ｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａ
ｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａ
ａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔ
ｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃ
ａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔ
ｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃ
ｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９７１）
を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９５６】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９６２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇ
ａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔ
ｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｃｃ
ｔａｔａｃａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃ
ｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａｔｔｃａｔｔａｇｔａｇｔａｇｔａｇｔａｇｃａｔａｇａ
ｔｔａｔｇｔｇａｇｔｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａ
ａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａ
ｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｔｔｔｔａ
ｔｇｃｔｇａｔｔａｔａｔｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｔａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃ
ｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号９７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９５７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９７０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ

ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９８０）を含むか、またはあるい
はそれからなる。

【０９５８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９８１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇａｔｇｔｔｇｔｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇ
ｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇ
ｔａｇｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇａｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａ
ｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃａａｔｔａｔｇａｔａｔｔｔａｔａｇｔｔ
ａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃ
ｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔ
ｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔ
ｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａ
ｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔ
ｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａ
ｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａ
ｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃ
ｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番
号９９１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９５９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇａｔｇｔｔｇ
ｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇ
ａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔ
ａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇａｃａｔｃ
ｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａ
ｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇ
ｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃａａｔｔａｔｇａｔａｔｔｔａｔａｇ
ｔｔａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔ
（配列番号９９２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９６０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９９０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇｇ
ｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔ
ｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃ
ｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａ
ａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａ
ｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃ
ｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔ
ａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔ
ｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１０００）を含
むか、またはあるいはそれからなる。

【０９６１】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９７４、配列番号９７６、及び配列番号９７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号９９４、配列番号９９６、及び配列番号９９８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９６２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号９７３、配列番号９７５、配列番号９７７、及び配列番号９７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号９９３、配列番号９９５、配列番号９９７、及び配列番号９９９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９６３】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号９６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９７１；配列番号９６２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９７２；配列番号９８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９９１；配列番号９８２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９９２；配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号９７４、配列番号９７６、及び配列番号９７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号９９４、配列番号９９６、及び配列番号９９８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号９６１の重鎖配列もしくは配列番号９６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９７３、配列番号９７５、配列番号９７７、及び配列番号９７９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号９８１の軽鎖配列もしくは配列番号９８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号９９３、配列番号９９５、配列番号９９７、及び配列番号９９９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９６４】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２６に関して、全長Ａｂ２６抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９６１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９７１及び配列番号９８１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号９９１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９６５】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２６等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２６ポリヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９６６】

抗体Ａｂ２７

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１００１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｔｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｃｃｔｇｇａｇｇａａｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａ
ｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔｇａｃｇａｃｃａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃ
ａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｃａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｇｔａ
ｔｇｔｔｇｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇ
ａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇ
ｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃ
ｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｇａｔｔｇｇａｃｔａｇｔｔａｔｔａｔ
ｇｃｇｔｇｇｇｇｇｔａｔｔｇｇｇｃｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇ
ｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔ
ｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａ
ｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃ
ｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇ
ｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃ
ｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔ
ｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃ
ｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔ
ｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇ
ａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａ
ａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇ
ｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａ
ｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇ
ｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔ
ｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａ
ａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃ
ａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃ
ｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃ
ｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇ
ｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａ
ｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔ
ｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇ
ｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃ

ａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇ
ｔａａａ（配列番号１０１１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９６７】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１００２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｔｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇａｇｇａａｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔｇａ
ｃｇａｃｃａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ｇｇｇｃｔｇｃａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｇｔａｔｇｔｔｇｇｔａｇｔａｇｔｇ
ｇｔｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｇａｇａｇａｔｇａｔｔｇｇａｃｔａｇｔｔａｔｔａｔｇｃｇｔｇｇｇｇｇｔａｔｔｇ
ｇｇｃｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ
（配列番号１０１２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９６８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０１０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号１０２０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９６９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇａａｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａ
ｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃｇｔｔａ
ａｔａｇｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃ

ｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇｇａｔｔｇｇｇａｃａｇ
ａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃ
ｔｇｃｃａｃｇｔａｃｔａｔｔｇｃｃａａｔｔｔａｇｔａａｔａｇｔｇｇｔａｃｔａｔｔ
ｔａｔｇｇｇａｇｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａ
ａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃ
ａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇ
ｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃ
ａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａ
ｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃ
ａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇ
ａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇ
ｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇ
ｔｇｔ（配列番号１０３１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９７０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａａｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇ
ｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃｇｔ
ｔａａｔａｇｔｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇ
ｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇｇａｔｔｇｇｇａｃ
ａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔ
ｇｃｔｇｃｃａｃｇｔａｃｔａｔｔｇｃｃａａｔｔｔａｇｔａａｔａｇｔｇｇｔａｃｔａ
ｔｔｔａｔｇｇｇａｇｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｃａａａｃｇｔ（配列番号１０３２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９７１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０３０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔａｇｃｇ
ｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔ
ｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａ
ｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔ
ａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇ
ａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃ
ｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃ
ｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇ
ｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１０４０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９７２】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１０１４、配列番号１０１６、及び配列番号１０１８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１０３４、配列番号１０３６、及び配列番号１０３８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリ

ヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９７３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１０１３、配列番号１０１５、配列番号１０１７、及び配列番号１０１９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０３３、配列番号１０３５、配列番号１０３７、及び配列番号１０３９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９７４】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号１００１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０１１；配列番号１００２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１０１２；配列番号１０２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０３１；配列番号１０２２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１０３２；配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号１０１４、配列番号１０１６、及び配列番号１０１８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号１０３４、配列番号１０３６、及び配列番号１０３８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１００１の重鎖配列もしくは配列番号１００２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１０１３、配列番号１０１５、配列番号１０１７、及び配列番号１０１９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号１０２１の軽鎖配列もしくは配列番号１０２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１０３３、配列番号１０３５、配列番号１０３７、及び配列番号１０３９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９７５】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２７に関して、全長Ａｂ２７抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１００１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０１１及び配列番号１０２１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０３１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９７６】

本発明の別の実施形態は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３、または真菌、昆虫、もしくは微生物系、例えば、酵母ピキア等の酵母細胞における発現のために発現ベクターに組み込まれたポリヌクレオチドを企図する。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。本明細書の以下に記載の本発明の一実施形態において、Ｆａｂ断片は、好適な宿主における全長ポリヌクレオチドの発現後にＡｂ２７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生され得る。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２７等の抗ＨＧＦ抗体またはそれらの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、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び他の酵母菌株におけるＡｂ２７ポ

リヌクレオチドの発現によって産生され得る。好適なピキア種には、ピキア・パストリスが含まれるが、これに限定されない。

【０９７７】

抗体Ａｂ２８

一実施形態において、本発明はさらに、ＨＧＦに対する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において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０４１の重鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔ
ｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔ
ｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃ
ａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａ
ｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃｇｃａａｇｇｃ
ｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔ
ａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔ
ｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃ
ｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａ
ｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃ
ｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃ
ｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔ
ｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔ
ｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃ
ａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａ
ｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａ
ｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔ
ｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇ
ｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃ
ｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇ
ｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔ
ｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａ
ｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃ
ａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａ
ａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃ
ｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃ
ｃｇａｇａａｃｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇ
ａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃ
ａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇ
ｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔ
ｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃ
ｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａ
ｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号１０５１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９７８】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０４２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ
ｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇ
ｔａｇｃａａｔｇｃａａｔａａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｇｇａｇｔｃａｔｔｔａｔｇｔｔａｔｔｇｇｔｇｔｃａ
ｃｔｇａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｃｔｇｃｇｃａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃ

ｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃ
ａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａ
ｇａｇｔｔｔａｔｇａｔｔｃｔｇｇｃｔｇｇａａｔｃａｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇ
ｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１０５２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９７９】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０５０の定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１０６０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９８０】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０６１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔ
ｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃ
ａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａ
ｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａａｇｃｃｃｃ
ｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａ
ｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃ
ａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇｔｔ
ｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃ
ｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃ
ｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃ
ｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔ
ｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａ
ｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃ

ｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａ
ａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔ
ｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ
（配列番号１０７１）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９８１】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇ
ａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇ
ｃａｇｔｔｇｇｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃ
ｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａａｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａ
ａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔ
ｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｃａａｃａｇｇｃｔｔａｔａｇｔｇｔｔｇｃｃａａｔｇ
ｔｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａ
ａｃｇｔ（配列番号１０７２）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９８２】

本発明の別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０７０の定常軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：ａｃｇｇｔｇｇｃｔ
ｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔ
ｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａ
ｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔ
ａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇ
ａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃ
ｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃ
ｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇ
ｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１０８０）を含むか、またはあるいはそれからなる。

【０９８３】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１０５４、配列番号１０５６、及び配列番号１０５８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号１０７４、配列番号１０７６、及び配列番号１０７８のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示される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つ以上（それらのすべてを含む）をコードするポリヌクレオチドの組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９８４】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号１０５３、配列番号１０５５、配列番号１０５７、及び配列番号１０５９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、ならびに／または配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ、または定常領域）に対応する配列番号１０７３、配列番号１０７５、配列番号１０７７、及び配列番号１０７９のポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上、またはこれらのポリヌクレ

オチド配列の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、上に示されるＦＲ、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つ以上（それらのすべてを含む）の組み合わせを含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９８５】

本発明は、本明細書に記載の抗体断片をコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する抗体断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチド、すなわち配列番号１０４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０５１；配列番号１０４２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１０５２；配列番号１０６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０７１；配列番号１０６２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１０７２；配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（配列番号１０５４、配列番号１０５６、及び配列番号１０５８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（配列番号１０７４、配列番号１０７６、及び配列番号１０７８）をコードするポリヌクレオチド；配列番号１０４１の重鎖配列もしくは配列番号１０４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１０５３、配列番号１０５５、配列番号１０５７、及び配列番号１０５９）をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号１０６１の軽鎖配列もしくは配列番号１０６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（配列番号１０７３、配列番号１０７５、配列番号１０７７、及び配列番号１０７９）をコードするポリヌクレオチドのうちの１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上（すべてを含む）を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９８６】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＨＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコードするポリヌクレオチドを含むか、またはあるいはそれらからなる。抗体Ａｂ２８に関して、全長Ａｂ２８抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０４１の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０５１及び配列番号１０６１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号１０７１を含むか、またはあるいはそれらからなる。

【０９８７】

一実施形態において、本発明は、配列番号１２、配列番号５２、配列番号９２、配列番号１３２、配列番号１７２、配列番号２１２、配列番号２５２、配列番号２９２、配列番号３３２、配列番号３７２、配列番号４１２、配列番号４５２、配列番号４９２、配列番号５３２、配列番号５７２、配列番号６１２、配列番号６５２、配列番号６９２、配列番号７３２、配列番号７７２、配列番号８１２、配列番号８５２、配列番号８９２、配列番号９３２、配列番号９７２、配列番号１０１２、配列番号１０５２から選択される抗ＨＧＦ　V_H抗体アミノ酸配列をコードするか、またはその変異型をコードするポリヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＨＧＦ抗体ＶＨポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、または保存的アミノ酸置換である。

【０９８８】

別の実施形態において、本発明は、配列番号３２、配列番号７２、配列番号１１２、配列番号１５２、配列番号１９２、配列番号２３２、配列番号２７２、配列番号３１２、配列番号３５２、配列番号３９２、配列番号４３２、配列番号４７２、配列番号５１２、配列番号５５２、配列番号５９２、配列番号６３２、配列番号６７２、配列番号７１２、配列番号７５２、配列番号７９２、配列番号８３２、配列番号８７２、配列番号９１２、配列番号９５２、配列番号９９２、配列番号１０３２、もしくは配列番号１０７２から選択された抗ＨＧＦ　ＶＬ抗体アミノ酸をコードするか、またはその変異型をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレ

ームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＨＧＦ抗体ＶＬポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、または保存的アミノ酸置換である。

【０９８９】

なお別の実施形態において、本発明は、配列番号２及び配列番号２２、配列番号４２及び配列番号６２、配列番号８２及び配列番号１０２、配列番号１２２及び配列番号１４２、配列番号１６２及び配列番号１８２、配列番号２０２及び配列番号２２２、配列番号２４２及び配列番号２６２、配列番号２８２及び配列番号３０２、配列番号３２２及び配列番号３４２、配列番号３６２及び配列番号３８２、配列番号４０２及び配列番号４２２、配列番号４４２及び配列番号４６２、配列番号４８２及び配列番号５０２、配列番号５２２及び配列番号５４２、配列番号５６２及び配列番号５８２、配列番号６０２及び配列番号６２２、配列番号６４２及び配列番号６６２、配列番号６８２及び配列番号７０２、配列番号７２２及び配列番号７４２、配列番号７６２及び配列番号７８２、配列番号８０２及び配列番号８２２、配列番号８４２及び配列番号８６２、配列番号８８２及び配列番号９０２、配列番号９２２及び配列番号９４２、配列番号９６２及び配列番号９８２、配列番号１００２及び配列番号１０２２、ならびに配列番号１０４２及び配列番号１０６２に含まれるポリペプチドをコードする配列を含む１つ以上の異種ポリヌクレオチドを対象とする。

【０９９０】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８等の本発明に従う抗ＨＧＦ抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含むポリペプチドを発現する単離されたポリヌクレオチドを対象とし、該発現されたポリペプチドは、単独でＨＧＦに特異的に結合するか、または抗ＨＧＦ抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含むポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列に伴って発現されるときにＨＧＦに特異的に結合し、該少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号２、２２、４２、６２、８２、１０２、１２２、１４２、１６２、１８２、２０２、２２２、２４２、２６２、２８２、３０２、３２２、３４２、３６２、３８２、４０２、４２２、４４２、４６２、４８２、５０２、５２２、５４２、５６２、５８２、６０２、６２２、６４２、６６２、６８２、７０２、７２２、７４２、７６２、７８２、８０２、８２２、８４２、８６２、８８２、９０２、９２２、９４２、９６２、９８２、１００２、１０２２、１０４２、及び１０６２のＶＬまたはＶＨポリペプチドに含まれるＣＤＲから選択される。より具体的には、少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号４、６、８、２４、２６、２８、４４、４６、４８、６４、６６、６８、８４、８６、８８、１０４、１０６、１０８、１２４、１２６、１２８、１４４、１４６、１４８、１６４、１６６、１６８、１８４、１８６、１８８、２０４、２０６、２０８、２２４、２２６、２２８、２４４、２４６、２４８、２６４、２６６、２６８、２８４、２８６、２８８、３０４、３０６、３０８、３２４、３２６、３２８、３４４、３４６、３４８、３６４、３６６、３６８、３８４、３８６、３８８、４０４、４０６、４０８、４２４、４２６、４２８、４４４、４４６、４４８、４６４、４６６、４６８、４８４、４８６、４８８、５０４、５０６、５０８、５２４、５２６、５２８、５４４、５４６、５４８、５６４、５６６、５６８、５８４、５８６、５８８、６０４、６０６、６０８、６２４、６２６、６２８、６４４、６４６、６４８、６６４、６６６、６６８、６８４、６８６、６８８、７０４、７０６、７０８、７２４、７２６、７２８、７４４、７４６、７４８、７６４、７６６、７６８、７８４、７８６、７８８、８０４、８０６、８０８、８２４、８２６、８２８、８４４、８４６、８４８、８６４、８６６、８８４、８８６、８８８、９０４、９０６、９０８、９２４、９２６、９２８、９４４、９４６、または９４８、９６４、９６６、９６８、９８４、９８６、または９８８；１００４、１００６、１００８、１０２４、１０２６、または１０２８；１０４４、１０４６、１０４８、１０６４、１０６６、または１０６８を含む。

【０９９１】

該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。

【０９９２】

本発明は、本明細書に記載の可変重鎖及び軽鎖ポリペプチド配列、ならびに個々の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチド配列を含むベクター、ならびに該ベクター配列を含む宿主細胞をさらに企図する。本発明の一実施形態において、宿主細胞は、酵母細胞である。本発明の別の実施形態において、酵母宿主細胞は、ピキア属に属する。

【０９９３】

抗ＨＧＦ活性

ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、それらの結合強度またはＨＧＦに対するそれらの親和性によって説明することもできる。本発明の一実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、５×１０$^{-7}$、１０$^{-7}$、５×１０$^{-8}$、１０$^{-8}$、５×１０$^{-9}$、１０$^{-9}$、５×１０$^{-10}$、１０$^{-10}$、５×１０$^{-11}$、１０$^{-11}$、５×１０$^{-12}$、１０－１２、５×１０$^{-13}$、１０$^{-13}$、５×１０－１４、１０$^{-14}$、５×１０$^{-15}$、または１０$^{-15}$以下の解離定数（ＫＤ）でＨＧＦに結合する。

【０９９４】

好ましくは、抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、５×１０$^{-10}$以下の解離定数でＨＧＦに結合する。本発明の別の実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、線状または立体配座ＨＧＦエピトープに結合する。

【０９９５】

本発明の別の実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗ＨＧＦ抗体及びその断片は、１０$^{-4}$ Ｓ$^{-1}$、５×１０$^{-5}$ Ｓ$^{-1}$、１０$^{-5}$ Ｓ$^{-1}$、５×１０$^{-6}$ Ｓ$^{-1}$、１０$^{-6}$ Ｓ$^{-1}$、５×１０$^{-7}$ Ｓ$^{-1}$、または１０$^{-7}$ Ｓ$^{-1}$以下の解離速度でＨＧＦに結合する。

【０９９６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＨＧＦ抗体及びＨＧＦに対する結合特異性を有するその断片（上述の結合親和性または解離定数を有するものを含む）は、少なくとも１つのＨＧＦに関連する生物学的活性を阻害またはブロックする。本明細書で使用されるとき、「ＨＧＦ生物学的活性」という用語は、ＨＧＦの任意の分裂促進活性、遊走促進活性、もしくは形態形成活性を指すか、またはＨＧＦがＨＧＦ受容体に結合した結果生じる任意の活性を指す。特に、主題の抗体及び抗体断片を使用して、ＨＧＦ関連の細胞増殖、浸潤、散乱、転移、血管新生、線維化、及びＣ－ｍｅｔまたはＨＧＦ受容体活性化を阻害またはブロックすることができる。

【０９９７】

「ＨＧＦ受容体またはｃ－ｍｅｔ活性化」という用語は、ＨＧＦ受容体二量体化またはＨＧＦ受容体誘導チロシンキナーゼ活性を指す。ＨＧＦ受容体活性化は、ＨＧＦがＨＧＦ受容体に結合した結果生じ得るが、代替としてＨＧＦ受容体に結合する任意のＨＧＦとは無関係に生じ得る。ＨＧＦ生物学的活性は、例えば、肝細胞増殖促進の生体外または生体内アッセイにおいて、またはより好ましくは以下の実施例１２に開示されるプロトコル等において４ｍＢｒ－５細胞を用いて決定され得る。初代培養における成人ラット肝細胞を使用して、肝細胞増殖に対するＨＧＦの影響を試験することができる。あるいは、本発明に従うＨＧＦ抗体拮抗薬の影響は、ＨＧＦ受容体（複数可）を発現する他の種類の細胞（ミンク肺細胞またはヒト乳房上皮細胞及び以下の実施例に記載の細胞等）にＤＮＡ合成を誘導するＨＧＦの能力の試験に好適なアッセイにおいて決定することができる。ＤＮＡ合成は、例えば、３Ｈ－チミジンのＤＮＡへの組み込みを測定することによってアッセイすることができる。ＨＧＦ受容体拮抗薬の有効性は、増殖及び３Ｈ－チミジンのＤＮＡへの組み込みをブロックするその能力によって決定することができる。ＨＧＦ拮抗薬の影響は、動物モデル、特に以下に開示の腫瘍異種移植モデルにおいて生体内でも試験することができる。また、以下の実施例に記載される本発明に従う抗ＨＧＦ抗体または断片のｃ－ｍ

ｅｔ活性化への影響も評価することができる。

【０９９８】

本発明のさらなる実施形態において、ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗ＨＧＦ抗体及びその断片の抗ＨＧＦ活性は、ＨＧＦに関連する症状を予防、改善、もしくは軽減するか、またはあるいはＨＧＦに関連する疾患及び障害を治療することによって抗ＨＧＦ活性を呈する。ＨＧＦに関連する疾患及び障害の非限定的な例は、以下に記載される。

【０９９９】

Ｂ細胞のスクリーニング及び単離

一実施形態において、本発明は、所望のＨＧＦ抗原に特異的なＨＧＦ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産生するために使用することのできる少なくとも１つのＨＧＦ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細胞の該クローン集団を調製及び単離する方法は、例えば、その開示が参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、Ｃａｒｖａｌｈｏ－Ｊｅｎｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許公開第ＵＳ２００７／０２６９８６８号に教示されている。抗原特異的Ｂ細胞の該クローン集団を調製及び単離する方法は、本明細書の実施例でも教示される。大きさまたは密度によって細胞集団を「濃縮する」方法は、当技術分野で既知である。例えば、米国特許第５，６２７，０５２号を参照されたい。これらのステップは、抗原特異性による細胞集団の濃縮に加えて用いられ得る。

【１０００】

抗体をヒト化する方法

別の実施形態において、本発明は、重鎖及び軽鎖抗体をヒト化するための方法を企図する。抗ＨＧＦ抗体に適用され得る重鎖及び軽鎖抗体をヒト化するための方法は、例えば、各々の開示が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、Ｏｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許出願公開第ＵＳ２００９／００２２６５９号、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許第７，９３５，３４０号に教示されている。

【１００１】

抗体及びその断片を産生する方法

別の実施形態において、本発明は、抗ＨＧＦ抗体及びその断片を産生するための方法を企図する。接合コンピテント酵母の倍数体、好ましくは二倍体または四倍体菌株から分泌された抗ＨＧＦ抗体及びその断片を産生するための方法は、例えば、各々の開示が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、Ｏｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許出願公開第ＵＳ２００９／００２２６５９号、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許第７，９３５，３４０号に教示されている。抗体の製造に好ましい酵母は、ピキア、及びより好ましくはピキア・パストリスである。しかしながら、本発明に従う抗体は、アルキシオザイマ属、アスコボトリオジマ属、シテロマイセス属、デバリオミセス属、デッケラ属、エレモテシウム属、イッサチェンキア属、カザクスタニア属、クルイベロミセス属、コダマエア属、ロデロマイセス属、パチソレン属、ピキア属、サッカロミセス属、サツルニスポラ属、テトラピシスポラ属、トルラスポラ属、ウィリオプシス属、及びチゴサッカロミセス属を含む、サッカロミセス科の他の接合コンピテント酵母等の他の酵母においても作製され得る可能性がある。本発明に従う抗体タンパク質の作製に潜在的に有用な他の種類の酵母には、ヤロウイア属、ロドスポリジウム属、カンジダ属、ハンゼヌラ属、フィロバシウム属、スポリジオボラス属、ブレラ属、ロイコスポリジウム属、及びフィロバシデラ属が含まれる。

【１００２】

抗体を産生する他の方法が当業者に周知である。例えば、キメラ抗体を産生する方法は、現在、当技術分野で既知である（例えば、それら各々の開示が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、Ｃａｂｉｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許第４，８１６，５６７号、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．ＵＳＡ，８１：８６５

１－５５（１９８４）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１４：２６８－２７０（１９８５）、Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：６４３－４６（１９８４）を参照のこと）。

【１００３】

同様に、ヒト化抗体を産生する他の方法は、現在、当技術分野で周知である（例えば、それら各々の開示が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌの米国特許第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の米国特許第５，２２５，５３９号及び同第６，５４８，６４０号、Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌの米国特許第６，０５４，２９７号、同第６，４０７，２１３号、及び同第６，６３９，０５５号、Ａｄａｉｒの米国特許第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）を参照のこと）。

【１００４】

ＨＧＦに対する結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドは、当業者に周知の従来の技法を用いて、オペロン及び抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含む発現ベクターを構築することによっても産生することができ、抗体特異性に必要な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細胞源由来である一方で、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列がヒト細胞源由来である。

【１００５】

第２の発現ベクターが、当業者に周知の同一の従来の手段、オペロン及び抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列を含む該発現ベクターを用いて産生され、抗体特異性に必要な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細胞源由来である一方で、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列がヒト細胞源由来である。

【１００６】

これらの発現ベクターは、当業者に周知の従来技法によって宿主細胞にトランスフェクトされ、トランスフェクトされた宿主細胞を産生し、該トランスフェクトされた宿主細胞は、当業者に周知の従来の技法によって培養され、本抗体ポリペプチドを産生する。

【１００７】

宿主細胞は、第１の発現ベクターがオペロン及び軽鎖由来のポリペプチドをコードするＤＮＡを含み、第２のベクターがオペロン及び重鎖由来のポリペプチドをコードするＤＮＡを含む、上述の２つの発現ベクターで同時トランスフェクトされ得る。これら２つのベクターは、異なる選択可能なマーカーを含むが、好ましくは、実質的に同等の重鎖及び軽鎖ポリペプチド発現を達成する。あるいは、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの両方をコードするＤＮＡを含む、単一のベクターが使用され得る。重鎖及び軽鎖のコード配列は、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、またはこれら両方を含み得る。

【１００８】

主題の抗体ポリペプチドを発現させるために使用され得る可能性のある宿主細胞には、大腸菌等の細菌細胞、またはピキア・パストリス等の真核細胞、他の酵母細胞、真菌細胞、昆虫細胞、哺乳類細胞、及び植物細胞が含まれる。本発明の一実施形態において、骨髄腫細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株、ＮＳＯ細胞株、またはＨＥＫ２９３細胞株等の明確に定義された種類の哺乳類細胞は、この目的のためのものであり得る。

【１００９】

ベクターを構築することのできる一般的方法、宿主細胞の産生に必要なトランスフェクション方法、及び該宿主細胞からの抗体ポリペプチドの産生に必要な培養方法はすべて、従来の技法を含む。好ましくは抗体の産生に使用される細胞株は、哺乳類細胞株であるが、任意の他の好適な細胞株、例えば、細菌細胞株、例えば、大腸菌由来の細菌菌株、または酵母細胞株を代わりに使用することもできる。

【１０１０】
同様に、産生されると、本抗体ポリペプチドは、例えば、クロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈殿、親和性カラムクロマトグラフィー等の当技術分野において標準の手順に従って精製され得る。
【１０１１】
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一の治療用途に有用であろうペプチド模倣体または非ペプチド模倣体のいずれか一方の設計及び合成のためにも使用され得る。例えば、内容が参照によりその全体とし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。
【１０１２】
スクリーニングアッセイ
本発明は、ＨＧＦ関連疾患または障害の症状を呈する患者におけるＨＧＦに関連する疾患及び障害の特定を支援するように設計されたスクリーニングアッセイも含む。
【１０１３】
いくつかの実施形態において、抗体は、診断的手段として使用される。この抗体を用いて、試料及び／または対象中に存在するＨＧＦの量をアッセイすることができる。当業者に理解されるように、そのような抗体は、中和抗体である必要はない。いくつかの実施形態において、診断用抗体は、中和抗体ではない。いくつかの実施形態において、診断用抗体は、中和抗体が結合するエピトープとは異なるエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、これら２つの抗体は、互いに競合しない。
【１０１４】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示される抗体は、哺乳類組織または細胞におけるＨＧＦを検出してＨＧＦレベルの変化に関連する疾患または障害をスクリーニング／診断するためのアッセイキット中に、かつ／または方法において使用または提供される。このキットは、ＨＧＦに結合する抗体と、ＨＧＦへの抗体の結合（存在する場合）及び任意にＨＧＦタンパク質レベルを示す手段を含む。抗体の存在を示すための様々な手段を使用することができる。例えば、フルオロフォア、他の分子プローブ、または酵素を抗体に連結させることができ、抗体の存在を様々な方法で観察することができる。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、または開示される抗体のうちの１つの単なる使用及び抗体が試料中のＨＧＦに結合するかの決定を含み得る。当業者に理解されるように、高レベルまたは上昇したレベルのＨＧＦは、より多くの抗体が試料中のＨＧＦに結合する結果となる。したがって、抗体結合の程度を用いて、どの程度のＨＧＦが試料中に存在するかを決定することができる。所定の量（例えば、ＨＧＦ関連障害を有しないヒトが有するであろう量または範囲）を超える量のＨＧＦを有する対象または試料は、ＨＧＦ媒介性障害を有すると特徴づけられ得る。いくつかの実施形態において、この抗体を、スタチンを摂取している対象に投与して、スタチンが対象におけるＨＧＦの量に影響を及ぼしたかを決定する。
【１０１５】
本発明は、診断的に有効な量の診断用組成物を投与することを含む、ＨＧＦを発現する細胞の存在を検出する生体内画像化方法も対象とする。該生体内画像化は、例えば、ＨＧＦを発現する細胞または臓器の検出または画像化に有用であり、有効な癌治療プロトコルの設計のための計画レジメンの一環としても有用であり得る。この治療プロトコルは、例えば、放射線療法、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子療法、及び抗体療法、ならびに抗ＨＧＦ抗体またはその断片のうちの１つ以上を含み得る。
【１０１６】
本発明は、本発明の抗ＨＧＦ抗体のＨＧＦへの結合を検出するためのキットをさらに提供する。具体的には、このキットは、本発明の抗ＨＧＦ抗体またはその免疫反応性断片と特異的に反応するＨＧＦの存在を検出するために使用することができる。このキットは、基質に結合された抗体、抗原と反応する二次抗体、及び二次抗体と抗原との反応を検出す

るための試薬も含み得る。そのようなキットは、ＥＬＩＳＡキットであり得、基質、一次及び二次抗体（適切な場合）、ならびに例えば、本明細書に記載の検出可能な部分、酵素基質、及び呈色試薬等の任意の他の必要な試薬を含み得る。この診断用キットは、免疫ブロットキットの形態でもあり得る。この診断用キットは、化学発光キット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）の形態でもあり得る。この診断用キットは、ランタニドベースの検出キット（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，ＣＡ）でもあり得る。

【１０１７】

熟練臨床医であれば、生物学的試料には、血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸膜水、滑液、及び髄液が含まれるが、これらに限定されないことを理解するであろう。

【１０１８】

ＨＧＦ及び／もしくはＨＧＦ／ＨＧＦＲ（ｃ－ｍｅｔ）相互作用及び／もしくはＣ－ｍｅｔ活性化に関連する疾患及び障害の症状を改善もしくは軽減するか、またはそれらを治療もしくは予防する方法

本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体またはその断片は、それらの結合及び機能特性に基づいて、ＨＧＦに関連する疾患及び障害（ＨＧＦ／ＨＧＦ－Ｒ相互作用及びＨＧＦ関連ｃ－ｍｅｔ活性化に関連する疾患及び障害を含む）の症状の改善もしくは軽減、またはそれらの治療もしくは予防によく適している。本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体またはその断片、ならびに組み合わせは、以下により詳細に記載される薬学的組成物の形態で、ＨＧＦに関連する疾患及び障害の治療を必要とする患者に治療的に有効な量で投与することもできる。

【１０１９】

本発明の一実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体またはその断片は、以下の非限定的な一覧の疾患及び障害の改善もしくは軽減、またはそれらの治療もしくは予防に有用である：小児または成人の卵巣癌、乳癌、肺癌（小細胞または非小細胞）、結腸及び結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、頭頸部腫瘍、黒色腫、肉腫、白血病、リンパ腫、及び脳腫瘍（例えば、膠芽腫）を含む癌；黄斑変性；アルツハイマー病；ならびにマラリア感染の症状。好ましい一実施形態において、疾患は、癌または黄斑変性から選択される。

【１０２０】

本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の抗ＨＧＦ抗体の使用を提供する。本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の核酸の使用を提供する。

【１０２１】

本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の発現ベクターの使用を提供する。本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の宿主細胞の使用を提供する。本発明の別の実施形態において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明の製品の使用を提供する。

【１０２２】

別の態様において、本発明は、癌、腫瘍、細胞増殖性障害、免疫（自己免疫等）障害、及び／または血管新生関連障害等の疾患の治療的及び／または予防的治療のための薬剤の調製における本発明のキットの使用を提供する。

【１０２３】

本発明の好ましい実施形態において、本発明は、ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔシグナル伝達軸の調節不全に関連する病状の調節に有用な方法及び組成物を提供する。ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔシグナル伝達経路は、例えば、細胞増殖及び血管新生を含む、複数の生物学的及び生理学的機能に関与する。したがって、一態様において、本発明は、対象に本発明の抗体を投与することを含む方法を提供する。一態様において、本発明は、ｃ－ｍｅｔ活性化細胞増殖を阻害する方法を提供し、該方法は、細胞または組織を有効な量の本発明の抗体と接触させることを含み、それによりｃ－ｍｅｔ活性化に関連する細胞増殖が阻害される。別の態様において、本発明は、対象におけるｃ－ｍｅｔ活性化の調節不全に関連する病理学的状態を治療する方法を提供し、該方法は、対象に有効な量の本発明の抗体を投与することを含み、それにより該状態が治療される。別の態様において、本発明は、ｃ－ｍｅｔもしくは肝細胞増殖因子またはこれら両方を発現する細胞の増殖を阻害する方法を提供し、該方法は、該細胞を本発明の抗体と接触させることを含み、それにより該細胞の増殖の阻害を引き起こす。一実施形態において、該細胞は、（例えば、パラクリン作用により）異なる細胞によって発現されたＨＧＦと接触する。別の態様において、本発明は、ｃ－ｍｅｔもしくは肝細胞増殖因子またはこれら両方を発現する細胞を含む癌性腫瘍を有する哺乳動物を治療的に治療する方法を提供し、該方法は、該哺乳動物に有効な量の本発明の抗体を投与することを含み、それにより該哺乳動物を効果的に治療する。一実施形態において、該細胞は、（例えば、パラクリン作用により）異なる細胞によって発現されたＨＧＦと接触する。別の態様において、本発明は、ｃ－ｍｅｔの発現もしくは活性の増加もしくは肝細胞増殖またはこれら両方に関連する細胞増殖性障害を治療または予防するための方法を提供し、該方法は、そのような治療を必要とする対象に有効な量の本発明の抗体を投与することを含み、それにより該細胞増殖性障害を効果的に治療または予防する。一実施形態において、該増殖性障害は、癌である。別の態様において、本発明は、細胞増殖を阻害するための方法を提供し、該細胞の増殖は、ｃ－ｍｅｔもしくは肝細胞増殖因子またはこれら両方の増殖増強効果に少なくとも部分的に依存し、該方法は、該細胞を有効な量の本発明の抗体と接触させることを含み、それにより該細胞の増殖を阻害する。一実施形態において、該細胞は、（例えば、パラクリン作用により）異なる細胞によって発現されたＨＧＦと接触する。

【１０２４】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における腫瘍を治療的に治療する方法を提供し、該腫瘍の増殖は、ｃ－ｍｅｔもしくは肝細胞増殖因子またはこれら両方の増殖増強効果に少なくとも部分的に依存し、該方法は、該細胞を有効な量の本発明の抗体と接触させることを含み、それにより該腫瘍を効果的に治療する。一実施形態において、該細胞は、（例えば、パラクリン作用により）異なる細胞によって発現されたＨＧＦと接触する。

【１０２５】

本発明の方法を用いて、ＨＧＦまたはＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔ相互作用の拮抗が治療的に有益である任意の好適な病理学的状態、例えば、ＨＧＦ／ｃ－ｍｅｔシグナル伝達経路の調節不全に関連する細胞及び／または組織を治療することができる。一実施形態において、本発明の方法において標的とされる細胞は、癌細胞である。例えば、癌細胞は、乳癌細胞、結腸直腸癌細胞、肺癌細胞、乳頭癌細胞（例えば、甲状腺乳頭癌細胞）、結腸癌細胞、膵臓癌細胞、卵巣癌細胞、子宮頸癌細胞、中枢神経系癌細胞、骨肉腫細胞、腎臓癌細胞、肝細胞細胞、膀胱癌細胞、胃癌細胞、頭頸部扁平上皮癌細胞、黒色腫細胞、及び白血病細胞からなる群から選択される癌細胞であり得る。一実施形態において、本発明の方法において標的とされる細胞は、過剰増殖性及び／または過形成性細胞である。一実施形態において、本発明の方法において標的とされる細胞は、異形成細胞である。なお別の実施形態において、本発明の方法において標的とされる細胞は、転移細胞である。

【１０２６】

本発明の方法は、さらなる治療ステップをさらに含み得る。例えば、一実施形態において、方法は、標的とされる細胞及び／または組織（例えば、癌細胞）が放射線治療または化学療法薬に曝露されるステップをさらに含む。

【１０２７】
述べられるように、ｃ－ｍｅｔ活性化は、重要な生物学的プロセスであり、その調節不全は、多数の病理学的状態につながる。したがって、本発明の方法の一実施形態において、標的とされる細胞（例えば、癌細胞）は、ｃ－ｍｅｔの活性化が同一の組織由来の正常な細胞と比較して強化された細胞である。一実施形態において、本発明の方法は、標的とされた細胞の死を引き起こす。例えば、本発明の拮抗薬との接触は、結果的にｃ－ｍｅｔ経路を介してシグナル伝達する細胞の能力を不能にすることもあり、細胞死をもたらす。
【１０２８】
ｃ－ｍｅｔ活性化（故に、シグナル伝達）の調節不全は、例えば、ＨＧＦ（ｃ－ｍｅｔの同族リガンド）及び／またはｃ－ｍｅｔ自体の過剰発現を含む、いくつかの細胞変化に起因し得る。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の方法は、細胞であって、ｃ－ｍｅｔもしくは肝細胞増殖因子またはこれら両方が、同一の組織由来の正常な細胞と比較して該細胞（例えば、癌細胞）によってより異常に発現される細胞を標的とすることを含む。ｃ－ｍｅｔ発現細胞は、様々な源由来のＨＧＦによって、すなわち、オートクリンまたはパラクリン様式で調節され得る。例えば、本発明の方法の一実施形態において、標的とされる細胞は、（例えば、パラクリン作用によって）異なる細胞において発現された肝細胞増殖因子と接触する／それによって結合される。該異なる細胞は、同一または異なる組織由来の細胞であり得る。一実施形態において、標的とされる細胞は、（例えば、オートクリン作用／ループによって）標的とされた細胞自体によって発現されたＨＧＦと接触する／それによって結合される。Ｃ－ｍｅｔ活性化及び／またはシグナル伝達は、リガンドとは無関係に生じることもある。したがって、本発明の方法の一実施形態において、標的とされた細胞におけるｃ－ｍｅｔ活性化は、リガンドとは無関係に生じる。
【１０２９】
本発明の抗ＨＧＦ抗体または断片で治療される障害には、本発明に従う抗ＨＧＦ抗体または断片での治療またはその使用方法から恩恵を受けるであろう任意の状態が含まれる。これには、哺乳動物を問題の障害にかかりやすくする病理学的状態を含む慢性及び急性障害または疾患が含まれる。本明細書における治療される障害の非限定的な例には、悪性及び良性腫瘍；非白血病及びリンパ性悪性腫瘍；ニューロン、グリア、星状膠細胞、視床下部、及び他の腺、マクロファージ、上皮、間質、及び胞胚腔障害；ならびに炎症性、免疫学的、及び他の血管新生関連障害が挙げられる。前述のように、本発明に従って治療可能な細胞増殖性障害には、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害が含まれる。一実施形態において、細胞増殖性障害は、癌である。
【１０３０】
そのような癌の特定の例には、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、膜腺癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌（ｌｉｖｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌（ｈｅｐａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、及び様々な種類の頭頸部癌が挙げられる。
【１０３１】
本発明の抗ＨＧＦ抗体または断片で治療することのできる別の種類の障害には、血管新生の調節不全に関与する障害が含まれる。これらの障害には、非腫瘍性状態及び腫瘍性状態の両方が含まれる。腫瘍性状態には、上述の癌が含まれるが、これらに限定されない。非腫瘍性障害には、望ましくないまたは異常な肥大、関節炎、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、乾癬、尋常性乾癬、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化性プラーク、未熟児網膜症を含む糖尿病性及び他の増殖性網膜症、後水晶体線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植新血管形成、角膜移植拒絶反応、網膜／脈絡膜血管新生、隅角の新血管形成（ルベオーシス）、眼血管新生疾患、血管再狭窄、動静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺過形成（グレーブス病を含む）、角膜及び他の組織移植、慢性炎症、肺炎症、急性肺損傷／ＡＲＤＳ、敗血症、原発性肺高血圧、悪性肺滲出、脳浮腫（例えば、急性発作／閉鎖性頭部損傷

／外傷に関連する脳浮腫）、滑膜炎、ＲＡにおけるパンヌス形成、骨化性筋炎、肥大性骨形成、変形性関節症（ＯＡ）、難治性腹水症、多嚢胞卵巣疾患、子宮内膜症、サードスペース貯留液疾患（膵臓炎、コンパートメント症候群、熱傷、腸疾患）、子宮筋腫、早期分娩、ＩＢＤ（クローン病及び潰瘍性大腸炎）等の慢性炎症、腎臓同種移植拒絶、炎症性腸疾患、ネフローゼ症候群、望ましくないまたは異常な組織量増殖（非癌性）、血友病性関節、肥厚性瘢痕、発毛阻害、オスラーウェーバー症候群、化膿性肉芽腫後水晶体線維増殖症、強皮症、トラコーマ、血管接着、滑膜炎、皮膚炎、子癇前症、腹水症、心外膜液（心膜炎に関連する心外膜液等）、及び胸膜滲出が含まれるが、これらに限定されない。

【１０３２】

好ましい実施形態において、ＨＧＦに対する抗体は、様々な癌を治療するために使用される１つ以上の他の治療薬またはレジメンとともに使用される。ある特定の実施形態において、ＨＧＦに対する抗体は、マラリアを治療または予防するための１つ以上の特定の治療薬とともに使用される。ある特定の実施形態において、ＨＧＦに特異的な抗体は、増殖性糖尿病性網膜症を治療または予防するための１つ以上の特定の治療薬とともに使用される。ある特定の実施形態において、治療の条件及び所望のレベルを考慮して、２つ、３つ、またはそれ以上の薬剤が投与され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、同一の製剤中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤及びＨＧＦに対する特異的結合剤は、同一の製剤中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、別々に製剤化され得、治療キット中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤及びＨＧＦに対する特異的結合剤は、別々に製剤化され得、治療キット中に包含することにより一緒に提供され得る。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は、別々に提供され得る。

【１０３３】

本発明の方法は、異常な血管新生を伴う疾患または状態の改善及び／または治療に有用であり得る。本明細書で使用されるとき、「異常な血管新生」とは、進行、再生、創傷治癒等の通常の生物学的プロセスでは生じない血管新生を指す。本発明の方法を用いて軽減することのできる血管新生は、いくつかの実施形態において、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）、塩基性線維芽細胞増殖因子（ｂＦＧＦ）、リポ多糖類（ＬＰＳ）、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される因子によって刺激され得る。

【１０３４】

血管新生が様々な病理学的プロセスに関与するので、発明の方法は、例えば、癌（転移性癌を含む）、眼の新血管形成（黄斑変性等）、炎症性疾患（関節炎等）等の疾患を治療及び／または改善する際に有用であり得る。

【１０３５】

腫瘍は、増殖を継続させ、かつ／または転移を進行させるために、多くの場合、結果的に新たな血管の形成に依存する。したがって、発明の方法は、腫瘍を改善及び／または治療する際に有用であり得る。クロロトキシン剤が投与され得る対象は、転移し始めているか、またはすでに転移した腫瘍を有し得る。対象は、１つ以上の転移を有し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍の大きさ及び／または転移が低減する。

【１０３６】

いくつかの実施形態において、対象は、脈絡膜血管新生を特徴とする状態もしくは疾患に罹患しているか、またはその危険性がある。そのような状態には、黄斑変性、近視、眼外傷、弾性線維性仮性黄色腫、及びこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【１０３７】

黄斑変性は、６５歳以上のアメリカ人における失明及び盲目の主な原因である。黄斑変性は、典型的には、加齢性形態（多くの場合、ＡＭＤまたはＡＲＭＤと呼ばれる）で生じ

るが、若年性黄斑変性も同様に生じる。ＡＭＤ／ＡＲＭＤにおいて、鋭い中心視に関与する網膜の一部である黄斑が変性する。黄斑変性は、典型的には、ドライ型（非血管新生）またはウェット型（血管新生）のいずれかと診断される。ドライ型黄斑変性において、ドルーゼとして知られている帯黄色のスポットが、大部分が黄斑由来の悪化した組織からの堆積物または破片から蓄積し始める。一般的な視力低下は、通常、徐々に生じ、ウェット型黄斑変性における失明ほど重症ではない。

【１０３８】

「血管新生」という意味が示唆するウェット型黄斑変性は、例えば、黄斑上で異常に増殖する新たな血管を特徴とする。そのような新たな血管は、網膜の下で増殖し、液体及び流体を漏出させ得る。そのような漏出は、感光性網膜細胞に永久的な損傷を与え、それらの感光性網膜細胞死に至り、中心視に盲点を作成する。ウェット型黄斑変性は、さらに２つのカテゴリーに分類することができる。ウェット型黄斑変性の潜在的な形態において、網膜の下での新たな血管の増殖は、さほど顕著ではなく、漏出の明瞭さはより低く、典型的には、より軽度の視力低下をもたらす。ウェット型黄斑変性の古典的な形態において、血管増殖及び瘢痕化は、網膜の下で観察可能な非常に明らかな線引きされた輪郭を有する。古典的なウェット型黄斑変性は、古典的脈絡膜血管新生としても知られており、通常、より重度の失明につながる。

【１０３９】

多くのＡＭＤ／ＡＲＭＤ症例を含むウェット型黄斑変性における血管新生の役割を考慮して、発明の方法は、そのような障害を治療及び／または改善する際に有用であり得る。現在のウェット型黄斑変性療法は、ルセンティス（商標）、マクジェン（商標）、及び／またはビスダイン（商標）等の血管新生阻害剤を伴い、任意に、光線力学療法（ＰＤＴ）と組み合わせられて、薬物を特定の細胞に標的化する。高エネルギーレーザービームを使用して異常な血管を有する網膜領域に小さい火傷を作成する光凝固もウェット型黄斑変性を治療するために使用される。

【１０４０】

いくつかの実施形態において、対象は、ウェット型黄斑変性及び／または加齢性黄斑変性に罹患している。ウェット型黄斑変性に罹患している対象のうち、対象は、潜伏形態または典型的な形態に罹患している場合がある。いくつかの実施形態において、クロロトキシン剤は、既存の新生血管系の退行を引き起こす。いくつかの実施形態において、クロロトキシン剤は、新たな血管の出芽を予防する。ある特定の実施形態において、クロロトキシン剤は、光凝固、他の血管新生阻害剤での治療、光線力学療法等のウェット型黄斑変性用の他の治療と組み合わせられる。

【１０４１】

前述は、本発明に従う抗ＨＧＦ抗体または断片の投与が治療的に有益であり得る疾患及び状態を例示するよう意図される。

【１０４２】

投与

本発明の一実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体、またはそのＨＧＦ結合断片、ならびに該抗体または抗体断片の組み合わせは、約０．１～１０．０ｍｇ／ｋｇ（レシピエント対象の体重）の濃度で対象に投与される。本発明の好ましい一実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体、またはそのＨＧＦ結合断片、ならびに該抗体または抗体断片の組み合わせは、約０．４ｍｇ／ｋｇ（レシピエント対象の体重）の濃度で対象に投与される。本発明の好ましい一実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体、またはそのＨＧＦ結合断片、ならびに該抗体または抗体断片の組み合わせは、２６週間に１回以下、例えば、１６週間に１回以下、８週間に１回以下、または４週間に１回以下の頻度でレシピエント対象に投与される。

【１０４３】

当業者であれば、例えば、本開示により本明細書において指導される日常的な実験、ならびにＧｏｏｄｍａｎ，Ｌ．Ｓ．，Ｇｉｌｍａｎ，Ａ．，Ｂｒｕｎｔｏｎ，Ｌ．Ｌ．，Ｌ

azo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York:McGraw-Hill、Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins、及びGolan, D. E. (2008). Principles of pharmacology:the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]:Lippincott Williams & Wilkinsの教示から有効な投薬量及び投与頻度を決定することができるであろう。

【１０４４】

本発明の別の実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体、またはそのＨＧＦ結合断片、ならびに該抗体または抗体断片の組み合わせは、薬学的製剤で対象に投与される。

【１０４５】

「薬学的組成物」とは、哺乳動物への投与に好適な化学組成物または生物学的組成物を指す。そのような組成物は、口腔、皮膚上、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、髄腔内、鞘内、静脈内、経口、非経口、浣腸または坐薬による直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜を含むが、これらに限定されないいくつかの経路のうちの１つ以上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、注入、粉末、液体、ゲル、滴下、または他の投与手段を用いて行われ得る。

【１０４６】

本発明の一実施形態において、本明細書に記載の抗ＨＧＦ抗体、またはそのＨＧＦ結合断片、ならびに該抗体または抗体断片の組み合わせは、任意に、１つ以上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、鎮痛剤、解熱薬、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含まれる。活性薬剤には、前述のうちのいずれかに対して反応性の抗体、及び抗体それらの受容体のうちのいずれかに対して反応性の抗体を含む、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、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンの作動薬、拮抗薬、及び調節剤が含まれる。活性薬剤には、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）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、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、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デキシブプロフェン、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、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、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、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、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含まれる。抗生物質に

は、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、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｈｉｎ）、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｉｎ）、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、糖ペプチド、ハービマイシン、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、ミノサイクリン、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、ネチルミシン、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、プロントシル、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、スルファナミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、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含まれる。活性薬剤には、アルドステロン、ベクロメタゾン、βメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、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含まれる。これらの活性薬剤の任意の好適な組み合わせも企図される。

【１０４７】

「薬学的賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」とは、担体、通常、活性治療薬がその中で製剤化される液体である。本発明の一実施形態において、活性治療薬は、本明細書に記載のヒト化抗体または１つ以上のその断片である。賦形剤は、一般に、製剤にいかなる薬理学的活性も提供しないが、化学的及び／または生物学的安定性ならびに放出特性を提供し得る。例示の製剤は、例えば、参照により組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９ｔｈ Ｅｄ．，Ｇｒｅｎｎａｒｏ，Ａ．，Ｅｄ．，１９９５で見つけることができる。

【１０４８】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」または「賦形剤」は、生理学的に相溶性のありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤を含む。一実施形態において、担体は、非経口投与に好適である。あるいは、担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、または舌下投与に好適であり得る。薬学的に許容される担体には、滅菌水溶液または分散液、及び滅菌注入用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質へ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。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物と不相溶性である場合を除いて、本発明の薬学的組成物におけるそれらの使用が企図される。補助的活性化合物も組成物に組み込むことができる。

【１０４９】

薬学的組成物は、典型的には、製造及び貯蔵条件下で、滅菌で安定でなければならない。本発明は、薬学的組成物が凍結乾燥形態で存在することを企図する。この組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高薬物濃度に好適な他の秩序構造物として製剤化することができる。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）、ならびにこれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散培地であり得る。本発明は、薬学的組成物への安定剤の包含をさらに企図する。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング剤の使用、分散時における要求される粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。

【１０５０】

多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、マンニトール等の多価アルコール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを含ませることが好ましい。注入用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、一ステアリン酸塩及びゼラチンを組成物中に含ませることによってもたらされ得る。さらに、アルカリ性ポリペプチドは、持続放出性製剤、例えば、徐放性ポリマーを含む組成物中に製剤化され得る。活性化合物は、化合物を、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出性製剤等の迅速な放出から保護する担体とともに調製され得る。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、及びポリ乳酸／グリコール酸コポリマー（ＰＬＧ）等の生分解性の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。

【１０５１】

列挙される実施形態の各々について、化合物は、様々な剤形で投与され得る。当業者に既知の任意の生物学的に許容される剤形及びそれらの組み合わせが企図される。そのような剤形の例には、再構成可能な粉末、エリキシル剤、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、粉末、顆粒、粒子、微粒子、分散性顆粒、カシェ剤、吸入剤、エアロゾル吸入剤、パッチ、粒子吸入剤、インプラント、デポーインプラント、注入可能物（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）、輸液、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【１０５２】

様々な図解される本発明の実施形態の上述の説明は、包括的であるようにも本発明を開示される通りの形態に限定するようにも意図されていない。以下の実施例は、当業者に本発明の作製及び使用方法の完全な開示及び説明をさらに提供するように提示されており、本発明と見なされるものの範囲を限定するようには意図されていない。使用される数（例えば、量、温度、濃度等）の精度を保証するための努力がなされているが、いくつかの実験的誤差及び偏差が考慮されるべきである。別途示されない限り、部は、重量部であり、分子量は、平均分子量であり、温度は、摂氏温度であり、圧力は、大気圧またはほぼ大気圧である。

【１０５３】

以下の実施例は、当業者に本発明の作製及び使用方法の完全な開示及び説明を提供するように提示されており、本発明と見なされるものの範囲を限定するようには意図されていない。使用される数（例えば、量、温度、濃度等）の精度を保証するための努力がなされているが、いくつかの実験的誤差及び偏差が考慮されるべきである。別途示されない限り、部は、重量部であり、分子量は、平均分子量であり、温度は、摂氏温度であり、圧力は、大気圧またはほぼ大気圧である。

[実施例]

【実施例１】

【１０５４】

濃縮された抗原特異的Ｂ細胞抗体培養物の産生

従来の抗体宿主動物を免疫化して目的とする標的抗原に対する天然免疫応答を利用することにより、抗体パネルを得る。典型的には、免疫化のために使用される宿主は、同様の

成熟プロセスを用いて抗体を産生し、かつ同等の多様性、例えば、エピトープ多様性の抗体を産生する抗原特異的Ｂ細胞集団を提供するウサギまたは他の宿主である。完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）を用いて最初の抗原免疫化を行い、その後に不完全アジュバントで誘発して追加免疫することができる。免疫化の約５０～６０日後に、好ましくは、５５日目に、抗体力価を試験し、適切な力価が確立された場合、抗体選択（ＡＢＳ）プロセスを開始する。ＡＢＳ開始の２つの主な基準は、ポリクローナル血清における強力な抗原認識と機能修飾活性である。

【１０５５】

抗体選択力価の評価

ｈｕＨＧＦに結合する抗体を特定及び特徴付けるために、抗体含有溶液をＥＬＩＳＡによって試験した。簡潔に、ニュートラアビジンコーティングプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をＥＬＩＳＡ緩衝液（０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、１×ＰＢＳ（ｐＨ７．４）、０．００２％Ｔｗｅｅｎ　２０、及び０．００５％アジ化ナトリウム）で、室温で１時間ブロックした。その後、これらのプレートをＥＬＩＳＡ緩衝液中の１μｇ／ｍＬのビオチン化ｈｕＨＧＦ溶液で、室温で１時間コーティングした。次に、これを洗浄し（ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０を用いて３回）、ＥＬＩＳＡ緩衝液での２回目のブロックを行った。その後、組換え抗体をこれらのプレートに添加し、室温で１時間インキュベートした後に、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液で３回洗浄した。発色させるために、抗ウサギＦｃ－ＨＲＰ（ＥＬＩＳＡ緩衝液中１：５０００希釈）をウェルに添加し、室温で４５分間インキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液で３回洗浄した後、ＴＭＢ基質を用いてプレートを３分間発色させ、０．５Ｍ　ＨＣｌを用いて停止させ、４５０ｎｍで読み取った。

【１０５６】

陽性抗体力価が確立された時点で、動物を屠殺し、Ｂ細胞源を単離する。これらの源には、脾臓、リンパ節、骨髄、及び末梢血単核球細胞（ＰＢＭＣ）が含まれる。単一細胞懸濁液を生成し、これらの細胞懸濁液を洗浄して低温長期貯蔵に適合させる。その後、これらの細胞を典型的には凍結させる。

【１０５７】

抗体特定プロセスを開始するために、凍結させた細胞懸濁液のごく一部を解凍し、洗浄し、組織培養培地中に静置する。その後、これらの懸濁液を、動物免疫応答を引き起こすために使用した抗原のビオチン化形態と混合し、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ電磁ビーズ細胞選択手法を用いて抗原特異的細胞を回収する。ストレプトアビジンビーズを用いて特異的濃縮を行う。濃縮された集団を回収し、次の特異的Ｂ細胞単離段階に進む。

【実施例２】

【１０５８】

クローン抗原特異的Ｂ細胞含有培養物の産生

その後、実施例１に従って産生された濃縮されたＢ細胞を、９６ウェルマイクロタイタープレートに様々な細胞密度／ウェルでプレーティングする。一般に、これは、１０プレート／群で、５０、１００、２５０、または５００細胞／ウェルである。この培地に、５０Ｋ凍結放射線照射ＥＬ４Ｂフィーダー細胞に加えて４％の活性化ウサギＴ細胞馴化培地を補充する。これらの培養物を乱すことなく５～７日間静置し、その時点で上清含有分泌抗体を収集し、別個のアッセイ設定で標的特性について評価する。残りの上清をそのまま静置し、このプレートを－７０℃で凍結させる。これらの条件下で、培養プロセスは、典型的には、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を含む混合された細胞集団を含有するウェルをもたらし、すなわち、単一ウェルは、所望の抗原に特異的な単一モノクローナル抗体のみを含有する。

【実施例３】

【１０５９】

所望の特異性及び／または機能特性を有するモノクローナル抗体についての抗体上清のスクリーニング

最初に、実施例２に従って産生されたクローン抗原特異的Ｂ細胞集団を含有するウェル由来の抗体含有上清を、ＥＬＩＳＡ方法を用いて抗原認識についてスクリーニングする。これには、選択的抗原固定化（例えば、ストレプトアビジンコーティングプレートによるビオチン化抗原捕捉）、非特異的抗原プレートコーティング、またはあるいは、抗原蓄積（ａｎｔｉｇｅｎ　ｂｕｉｌｄ－ｕｐ）戦略（例えば、選択的抗原を捕捉した後に結合パートナーを添加して、ヘテロマータンパク質－抗原複合体を生成する）が含まれる。その後、抗原陽性ウェル上清をリガンドに厳密に依存する機能修飾アッセイにおいて任意に試験する。そのような例の１つに、抗原リガンドと組換え受容体タンパク質との天然相互作用を再現する生体外タンパク質－タンパク質相互作用アッセイがある。あるいは、リガンド依存性であり、かつ容易に監視される細胞に基づく応答（例えば、増殖応答）が利用される。有意な抗原認識及び効力を示す上清は、陽性ウェルと見なされる。その後、元の陽性ウェル由来の細胞を抗体回収段階に移す。

【実施例４】

【１０６０】

所望の抗原特異性を有する単一抗体産生Ｂ細胞の回収

抗原特異的Ｂ細胞（実施例２または３に従って産生されたもの）を単離し、以下の実施例に開示される抗体配列をクローニングするために使用した。この細胞をすぐに使用しても、抗体配列回収を開始するまで貯蔵するためにエッペンドルフＰＣＲ管中に－８０℃で急速凍結させてもよい。

【実施例５】

【１０６１】

抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

組み合わせたＲＴ－ＰＣＲに基づく方法を用いて、抗体配列を、実施例４に従って産生された単一単離Ｂ細胞または実施例２に従って得られたクローンＢ細胞集団から単離された抗原特異的Ｂ細胞から回収する。ウサギ免疫グロブリン配列等の標的免疫グロブリン遺伝子（重鎖及び軽鎖）の保存領域及び定常領域においてアニールするようにプライマーを設計し、２段階入れ子型ＰＣＲ回収ステップを用いて抗体配列を得る。各ウェル由来の増幅産物を回収及び大きさの整合性について分析する。その後、元の重鎖及び軽鎖増幅産物断片をクローニングして発現ベクターにし、プラスミド増殖及び産生のために細菌に形質転換する。配列を特徴付けるためにコロニーを選択する。

【実施例６】

【１０６２】

所望の抗原特異性及び／または機能特性を有するモノクローナル抗体の組換え産生

単一モノクローナル抗体を含む各ウェルの正しい全長抗体配列を確立し、ミニプレップＤＮＡを調製する。その後、このＤＮＡを用いて哺乳類細胞をトランスフェクトして組換え全長抗体を産生する。粗抗体産物を抗原認識及び機能特性について試験して、元来の特徴が組換え抗体タンパク質において見られることを確認する。適切な場合に、大規模一過性哺乳類トランスフェクションを完了し、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーによって抗体を精製する。標準の方法（例えば、表面プラズモン共鳴またはバイオレイヤー干渉法）を用いてＫＤを評価し、効力アッセイにおけるＩＣ５０も評価する。

【実施例７】

【１０６３】

ＨｕＨＧＦに結合する抗体の調製

本明細書に記載の抗体選択プロトコルを用いて、ＨＧＦの強力な機能的拮抗を示す抗体を含む一群の抗体を生成する。これらの抗体は、様々なＨＧＦエピトープを解明し、それ故に、以前に特定されたＨＧＦエピトープを標的とする抗体の有用な代替物またはこれらの抗体との補助物を提供し得る。

【実施例８】

【１０６４】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体のＥＬＩＳＡ反応性

ヒトＨＧＦに結合するそれらの能力について発明の組換え発現抗体を特徴付けるために、ＥＬＩＳＡによって抗体含有溶液を試験した。コーティングを除くすべてのインキュベーションを室温で行った。簡潔に、Ｉｍｍｕｌｏｎ　４Ｈｂｘプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）をＨＧＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号２９４－ＨＧＮ／ＣＦ）含有溶液（ＰＢＳ中１ｕｇ／ｍＬ）で、４℃で一晩コーティングした。その後、ＨＧＦコーティングプレートを洗浄緩衝液（ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０）中で３回洗浄した。その後、ブロッキング溶液（ＰＢＳ、０．５％魚皮膚ゼラチン）を用いてこれらのプレートを約１時間ブロックした。次いで、ブロッキング溶液を除去した後に、プレートを試験される抗体の希釈系列と約１時間インキュベートした。このインキュベーションが終了した時点で、プレートを洗浄緩衝液で３回洗浄し、二次抗体含有溶液（ペルオキシダーゼ共役親和性精製Ｆ（ａｂ’）２断片ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆｃ断片特異的（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ））と約４５分間さらにインキュベートし、３回洗浄した。その時点で、基質溶液（ＴＭＢペルオキシダーゼ基質（ＢｉｏＦｘ））、暗所で３～５分間インキュベートした。ＨＣｌ含有溶液（０．５Ｍ）を添加して反応を停止させ、プレートをプレートリーダー上で、４５０ｎｍで読み取った。

【１０６５】

本明細書に記載されるように決定された本発明に従う抗体のＥＬＩＳＡ反応性、すなわち、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、及びＡｂ２８のＥＬＩＳＡ反応性を、図１～２７に含める。

【実施例９】

【１０６６】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体の親和定数の決定

親和定数の決定

Ｆａｂ断片を用いてＡｂ８及びＡｂ１０の結合親和性を決定した。Ａｂ１２の場合、全長抗体を使用した。製造業者の指示通りに固定化パパイン（Ｔｈｅｒｍｏ／Ｐｉｅｒｃｅ）を用いてパパイン消化を行った。簡潔に、精製された抗体を、穏やかに振動させながらシステイン／ＨＣｌ含有緩衝液中で固定化パパインと３７℃でインキュベートした。アリコートを採取し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを用いて重鎖の切断について分析することにより、消化を監視した。反応を停止させるために、固定化パパインを回転させ、５０ｍＭトリス（ｐＨ７．５）を用いて洗浄し、濾過した。ＭａｂＳｅｌｅｃｔＳｕｒｅ（ＧＥ）カラムを用いて未消化の全長抗体及びＦｃ断片を除去した。

【１０６７】

Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上でバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を用いてモノクローナル抗体及び抗体断片のＨＧＦへの結合親和性を予測した。ビオチン化抗体または抗体断片をストレプトアビジン（ＳＡ）バイオセンサの表面上に固定した（５００秒間に１ｕｇ／ｍＬ）。１倍動力学的緩衝液（ＮａＣｌ　０．０１３８Ｍ、ＫＣｌ　０．０００２７Ｍ、０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、０．００２％Ｔｗｅｅｎ、及び０．００５％アジ化ナトリウム、ｐＨ７．４、ＦｏｒｔｅＢｉｏから購入）中で調製されたヒトＨＧＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号２９４－ＨＧＮ／ＣＦ）の希釈系列を用いて抗体を検索した。複数の濃度の抗原（約８０ｎｇ／ｍＬ～６４０ｎｇ／ｍＬの範囲）を使用した。Ｏｃｔｅｔ分析ソフトウェア（ｖ３．１　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）とともに１５分の会合時間及び３５分の解離時間を用いて、１：１ラングミュア結合モデルを用いて個々のセンサデータに当てはめた。

【１０６８】

上述のように決定されたヒトＨＧＦへのＡｂ８、Ａｂ１０、及びＡｂ１２の動力学的結合値を、以下の表に含める。

【表１】

	K_d（1／s）	K_a（1／Ms）	K_D（pM）
Ab８	４．５５Ｅ－０５	３．７３Ｅ＋０５	１５０
Ab１０	５．１３Ｅ－０５	２．０５Ｅ＋０５	２５０
Ab１２	３．７３Ｅ－０５	２．７６Ｅ＋０５	１４０

【実施例１０】

【１０６９】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体の抗腫瘍活性

生体内評価

抗ＨＧＦ抗体の能力である抗ＨＧＦ抗体の抗腫瘍効果を試験するために、皮下移植されたＵ－８７ＭＧヒト神経膠腫異種移植モデルを使用した。５週齢の無胸腺ＮＣｒ／ｎｕ／ｎｕマウスを１６日間順化させた後に、生体外細胞培養由来のＵ－８７ＭＧヒト神経膠腫細胞（ＡＴＣＣ、ＨＴＢ－１４、ロット番号１６５３１２２）を皮下注入によって接種した。各マウスは、０．２ｍＬのＭＥＭイーグル培地中に再懸濁した２０００万個（２×１０７）のＵ－８７ＭＧ神経膠腫細胞を受けた。Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ　ＶＩ　ＣＥＬＬ　ＸＲ細胞計数器及び生存率分析器を用いて細胞数及び生存率を決定した。腫瘍移植日を０日目と指定した。処理を開始する前に、腫瘍を各１６２～２９４ｍｇ（重量）（１６２～２９４ｍｍ^3（寸法））に達しさせた。可能な限り狭い重量範囲の腫瘍がこの試験のために処理開始日（腫瘍移植の１８日目、ＳＤと指定）に選択されるように、十分な数のマウスに移植した。適切な寸法範囲の腫瘍で選択された動物を、処理１日目の腫瘍重量中央値が互いに可能な限り近くなるように様々な処理群に割り当てた。

【１０７０】

薬物処置

図２８及び２９に対応する抗腫瘍及び生存率データについて、各群は、１０匹の動物から成った。すべての試験化合物を、４日毎に２回の注入を５週間（Ｑ４Ｄ×２／５週間）、１０ｍｇ／ｋｇ／注入の投薬量で腹腔内（ｉｐ）注入によって投与した。

【１０７１】

それぞれ、図３０及び３１ならびに図３２及び３３に対応する抗腫瘍及び生存率データについて、各群は、この場合も同様に、１０匹の動物から成った。すべての試験化合物を、４日毎に２回の注入を５週間（Ｑ４Ｄ×２／５週間）、１０ｍｇ／ｋｇ／注入の投薬量で腹腔内（ｉｐ）注入によって投与した。

【１０７２】

図３４及び３５に対応する抗腫瘍及び生存率データについて、各群は、この場合も同様に、１０匹の動物から成った。すべての試験化合物を、４日毎に２回の注入を５週間（Ｑ４Ｄ×２／５週間）、腹腔内（ｉｐ）注入によって投与した。投薬量は、Ａｂ８及びＡｂ１０の場合、３０、１０、または２．５ｍｇ／ｋｇ／注入であった。陰性対照抗体の投薬量は、３０ｍｇ／ｋｇ／注入であった。

【１０７３】

腫瘍測定及び体重

皮下腫瘍を測定し、これらの動物の体重を処理１日目から開始して週に２回量った。ノギス測定（ｍｍ）により、かつ楕円球の式：Ｌ×Ｗ２／２＝ｍｍ^3（式中、Ｌ及びＷは、各測定時に収集されたより大きい垂直方向寸法及びより小さい垂直方向寸法を指す）を用いて、腫瘍体積を決定した。この式は、単位密度（１ｍｍ^3＝１ｍｇ）を想定して、腫瘍重量を計算するためにも用いられる。

【１０７４】

試験期間

図２８及び２９に対応するデータについて、生体内試験を腫瘍移植の４６日後に終了し

た。瀕死の動物、または腫瘍が４，０００ｍｇに達した動物、潰瘍形成した動物、もしくは腐肉形成した動物を試験終了前に安楽死させた。図２８は、プロトコルに従って得られた陰性対照抗体、Ａｂ１０、またはＡｂ１２（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処置に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。図２９は、プロトコルに従って得られた陰性対照抗体またはＡｂ１０もしくはＡｂ１２（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処理された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。

【１０７５】

図３０及び３１ならびに図３２及び３３に対応する抗腫瘍及び生存率データについて、生体内試験を腫瘍移植の７９日後に終了した。瀕死の動物、または腫瘍が４，０００ｍｇに達した動物、潰瘍形成した動物、もしくは腐肉形成した動物を試験終了前に安楽死させた。図３０は、漸増用量のＡｂ８（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）ならびに陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処理に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。図３１は、漸増用量のＡｂ８（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処理された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。

【１０７６】

図３２は、漸増用量のＡｂ１０（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処理に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。図３３は、漸増用量のＡｂ１０（１０、２．５、及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（１０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処理された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。

【１０７７】

図３４及び３５に対応するデータについて、生体内試験を腫瘍移植の８０日後に終了した。瀕死の動物、または腫瘍が４，０００ｍｇに達した動物、潰瘍形成した動物、もしくは腐肉形成した動物を試験終了前に安楽死させた。図３４は、プロトコル（上記参照）に従って得られた漸増用量のＡｂ２８（３０、１０、及び２．５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（３０ｍｇ／ｋｇ／注入）での処理に対する皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の応答を提供する。図３５は、プロトコル（上記参照）に従って得られた漸増用量のＡｂ２８（３０、１０、及び２．５ｍｇ／ｋｇ／注入）または陰性対照抗体（３０ｍｇ／ｋｇ／注入）のいずれかで処理された皮下Ｕ－８７ＭＧ神経膠腫の生存率曲線を提供する。

【実施例１１】

【１０７８】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体によるｃ－ｍｅｔリン酸化の阻害

ｃ－ｍｅｔ受容体は、特有の機能を有するいくつかのリン酸化部位を有する。Ｙ１００３は、膜近傍領域内にあり、受容体のユビキチン化に関与するｃ－Ｃｂｌタンパク質を動員する。それは陰性調節部位と考えられている。Ｙ１２３４／３５は、主な部位である。キナーゼ活性ならびに運動性及び形態形成等の生物学的機能が必要である。Ｙ１３４９及びＹ１３５６は、ＰＩ３Ｋ及びＰＬＣ－γ等のタンパク質のドッキング部位としての機能を果たす。

【１０７９】

ヒトＨＧＦ指向性Ｍｅｔリン酸化を阻害するＡｂ８の能力を調査するために、抗ホスホＭｅｔウエスタンブロットを以下のように実行する。１０％ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ，Ａｕｓｔｒａｌｉａ）を含有する増殖培地（Ｆ－１２Ｋ、番号３０－２００４、ＡＴＣＣ Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ．）中で予め維持された前立腺腺癌ＰＣ－３細胞（ＣＲＬ－１４３５、ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ．）のコンフルエント培養物を、０．２５％トリプシン（Ｈｙｃｌｏｎｅ、Ｌｏｇａｎ，Ｕｔａｈ）を用いて剥離し、５００，０００細胞／ウェルの密度で６ウェルプレートに播種した。３７℃で一晩インキュベートした後、増殖培地を除去し、細胞を、ＦＢＳを有しない培地で血清飢餓させた。Ａｂ８または陰性対照抗体によるヒトＨＧＦ依存性Ｍｅｔリン酸化の阻害を決定した。無血清培地中で１５ｍＬの円錐管中の１００ｎＭ抗体及び１．２５ｎＭ ＨＧＦ（Ｇｉｂ

ｃｏ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号ＰＨ６０２５４）を３７℃で１時間インキュベートした後に細胞に添加し、３７℃でさらに１０分間インキュベートし、培地を除去し、冷ＰＢＳですすぎ、細胞を、プロテアーゼ阻害剤カクテル（プロテアーゼ阻害剤（カタログ番号１８３６１７０、Ｒｏｃｈｅ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ．）＋１０ｍＭ ＮａＦ）、ホスファターゼ阻害剤カクテル１（カタログ番号Ｐ－２８５０、Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ．）、及びホスファターゼ阻害剤カクテル２（カタログ番号Ｐ－５７２６、Ｓｉｇｍａ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）を補充したトリス溶解緩衝液（カタログ番号Ｒ６ＯＴＸ－２、Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）で溶解した。細胞溶解物を６ウェルプレートから掻き集め、氷上でインキュベートしながら２３ｇ針に５回通過させた。約２０ｕｇの全タンパク質を４～１２％ビストリスＮｕｐａｇｅゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）上に装填し、ｉＢｌｏｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）を介して移した。ニトロセルロース膜を、穏やかに振盪しながらＴＢＳ中３％ＢＳＡで、室温で１時間ブロックし、以下の抗体（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ）：ホスホ－Ｍｅｔ（Ｙ１２３４／３５）ウサギｍＡｂ（カタログ番号３１２９、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ）、ホスホ－Ｍｅｔ（Ｙ１３４９）ウサギｍＡｂ（カタログ番号３１３３、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ）、ＧＡＰＤＨ ＸＰウサギｍＡｂ（カタログ番号５１７４、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ）、または親和性精製ウサギ抗ホスホ－ＨＧＦ Ｒ／ｃ－ｍｅｔ（Ｙ１００３）抗体（カタログ番号ＡＦ４０５９、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）のうちの１つとともに、ＴＢＳ中３％ＢＳＡ＋０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０中で、４℃で一晩インキュベートした。その後、ニトロセルロース膜をＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０中で３回すすぎ、ＴＢＳ中３％ＢＳＡ＋０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０＋１：１０，０００の希釈率でＦｃ断片特異的なペルオキシダーゼ共役親和性精製ヤギ抗ウサギＩｇＧ（番号１１１－０３５－０４６、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｗｅｓｔ Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）を含有する０．０１％ＳＤＳ中で、室温で２時間インキュベートした。その後、上述のように３回すすいだ。最後に、膜をＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ Ｗｅｓｔ Ｐｉｃｏ化学発光基質を用いて５分間発色させ、Ｘ線フィルムに曝露した。図３６における結果は、ＰＣ－３細胞（前立腺腺癌）を用いたＡｂ８によるｃ－ｍｅｔのＹ１２３４／３５、Ｙ１００３、及びＹ１３４９のヒトＨＧＦによるリン酸化の阻害を示す。図３６におけるデータは、Ａｂ８がすべての部位でのヒトＨＧＦ依存性Ｍｅｔリン酸化の阻害を示す一方で、陰性対照がｃ－ｍｅｔリン酸化を変化させないことを示す。

【実施例１２】

【１０８０】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体の細胞増殖への影響

増殖アッセイ

本発明に従う抗ＨＧＦ抗体の生体外における細胞増殖への影響をアッセイした。これらの実験において、４ｍＢｒ－５細胞（アカゲザル気管支上皮細胞株）をＡＴＣＣから得て、これらの細胞を用いて複数の抗体調製物によってＨＧＦによる細胞増殖の阻害を特徴付けた。４ｍＢｒ－５細胞は、上皮増殖因子（ＥＧＦ）またはＨＧＦに曝露されると増殖する因子依存性細胞株である。

【１０８１】

４ｍＢｒ－５細胞を、１０％ＦＢＳ及び５０ｎｇ／ｍＬの組換えヒトＥＧＦ（Ｇｉｂｃｏ Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を補充したハムＦ－１２Ｋ培地で増殖させた。これらの細胞を０．２５％トリプシンで処理し、ＰＢＳで２回洗浄し、２．５％ＦＢＳを補充したハムＦ－１２Ｋ培地（アッセイ培地）中に再懸濁した。ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのＣｏｕｎｔｅｓｓ自動細胞計数器を用いて細胞密度を決定した。１００μＬ／ウェルを用いて２００，０００細胞／ｍＬの細胞を透明底黒色壁９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａ

ｒ）に播種し、一晩インキュベートした。１００ｎｇ／ｍＬのＨＧＦ（Ｇｉｂｃｏ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号ＰＨ６０２５４）を補充したアッセイ培地を、１０μｇ／ｍＬの陰性対照抗体の存在下で、または３７度で１時間のいずれかでインキュベートした。この培地を除去し、後に１００ｎｇ／ｍＬのＨＧＦを補充するアッセイ培地のみと置き換えるか、または１００ｎｇ／ｍＬのＨＧＦを補充したアッセイ培地と置き換え、様々な抗体の存在下でインキュベートした。すべての条件を三連で実行した。細胞を４８時間増殖させた。培地を除去し、細胞をＰＢＳで２回洗浄した。細胞を４μｇ／ｍＬ　Ｃａｌｃｅｉｎ　ＡＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と３７℃で３０分間インキュベートし、励起／発光極大４９０／５２０ｎｍを用いてＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２上で蛍光読み取りを行った。

【１０８２】

図３７～５０は、それぞれ、これらの実験の結果を含む。それらに示されるように、本発明に従う異なる抗ＨＧＦ抗体（Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１２、Ａｂ１４、Ａｂ１９、Ａｂ２１、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、及びＡｂ２８）は、４ｍＢｒ－５細胞の増殖を阻害する。

【実施例１３】

【１０８３】

発明の組換え発現抗ＨＧＦ抗体による細胞浸潤の阻害

細胞浸潤アッセイ

本発明に従う抗ＨＧＦ抗体の細胞浸潤への影響を試験した。これらの実験において、ＤＢＴＲＧ細胞（ヒト膠芽腫細胞株）をＡＴＣＣから得て、１０％ＦＢＳ、Ｌ－グルタミン（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、及び非必須アミノ酸（Ｈｙｃｌｏｎｅ）を補充したＲＰＭＩ－１６０中で培養した。増殖因子減少マトリゲル浸潤チャンバ（２４ウェルプレート、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を、下方チャンバ内で０．７５ｍＬの無血清ＲＰＭＩ－１６４０と、インサート内で０．５ｍＬの無血清ＲＰＭＩ－１６４０と水和させた。チャンバを３７oCで２時間インキュベートした。この培地を両方のチャンバから除去し、０．１％ＢＳＡ及び１０ｎｇ／ｍＬのＨＧＦまたは１０ｎｇ／ｍＬのＨＧＦのいずれかを補充した０．７５ｍＬの無血清ＲＰＭＩ１６４０を、２μｇ／ｍＬの陰性対照抗体またはＡｂ８と３７℃で３０分間プレインキュベートした。すべての条件を二連で実行した。ＥＤＴＡを用いてＰＢＳを補充したプレートからＤＢＴＲＧ細胞を除去し、遠心分離によりペレット化し、ＰＢＳで２回洗浄した。その後、０．５ｍＬの無血清培地を用いて２０，０００細胞／ｍＬの細胞密度で細胞を挿入チャンバに添加した。チャンバを３７℃で２４時間インキュベートした。インキュベーション後、培地をインサートから除去し、非浸潤細胞を綿棒で除去した。インサートを固定し、Ｄｉｆｆ－Ｑｕｉｃｋ染色キット（供給業者）を用いて染色した。膜をインサートから除去し、空気乾燥させ、顕微鏡法によって浸潤細胞を計数した。図３９に示されるように、Ａｂ８がＤＢＴＲＧマトリゲル浸潤を完全にブロックした一方で、陰性対照抗体は細胞浸潤に影響を及ぼさなかった。

【１０８４】

結論

新規の抗ＨＧＦ抗体及び抗体断片、核酸、それらを含む組成物、及びそれらの使用方法、特に、単剤療法として、または他の療法または活性薬剤と組み合わせて用いられるときの治療適用が本明細書に記載される。本明細書に開示される実施形態が好ましいが、当業者であれば、当業者によってそれらの実施形態に様々な代替案、修正、変形、または改善が加えられ、それらが以下の特許請求の範囲によって包含されるよう意図されることを理解する。

【１０８５】

様々な図解される本発明の実施形態の上述の説明は、包括的であるようにも本発明を開示される通りの形態に限定するようにも意図されていない。本発明の特定の実施形態及び実施例は、図解目的で本明細書に記載されているが、当業者が認識するように、様々な等価修正が本発明の範囲内で可能である。本明細書に提供される本発明の教示を上述の実施

例以外の他の目的に適用することができる。

【１０８６】

上述の詳細な説明を考慮して、これら及び他の変更を本発明に加えることができる。一般に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語が、本発明を明細書に開示される特定の実施形態及び特許請求の範囲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なく、その代わりに、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって完全に決定されるものとする。

【１０８７】

本発明は、前述の説明及び実施例において具体的に記載される方法以外の方法で実践され得る。上述の教示を考慮して本発明の多数の修正及び変形が可能であり、それ故に添付の特許請求の範囲内にある。

【１０８８】

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するある特定の教示は、２００６年５月１９日出願の米国仮特許出願第６０／８０１，４１２号に開示されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１０８９】

ウサギ由来の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するある特定の教示は、２００８年５月２１日出願のＷＯ／２００８／１４４７５７、表題「Ｎｏｖｅｌ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｈｕｍａｎｉｚａｔｉｏｎ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」に対応する国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０６４４２１号に開示されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１０９０】

接合コンピテント酵母を用いた抗体またはその断片の産生及び対応する方法に関するある特定の教示は、２００６年５月８日出願の米国特許出願第１１／４２９，０５３号（米国特許出願公開第ＵＳ２００６／０２７００４５号）に開示されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

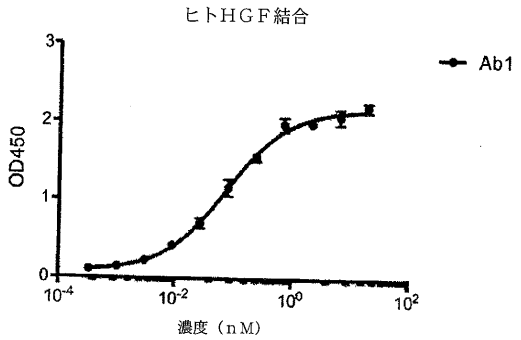
【１０９１】

ある特定のＨＧＦ抗体ポリヌクレオチド及びポリペプチドが、この特許出願書に添付される配列表に開示され、該配列表の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１０９２】

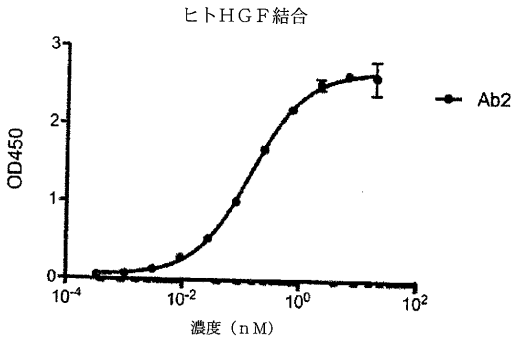
背景技術、発明を実施するための形態、及び実施例において引用される各文書（特許、特許出願、学術論文、要約、取扱説明書、書籍、または他の開示を含む）の全開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【図１】



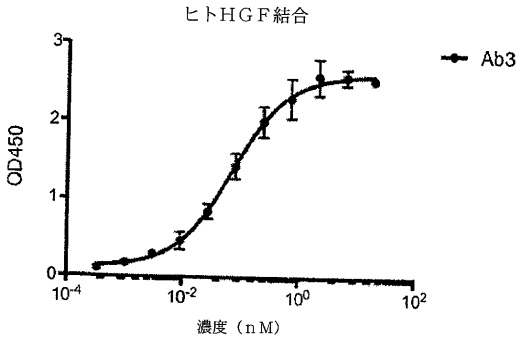
EC50 (pM)	77

【図２】



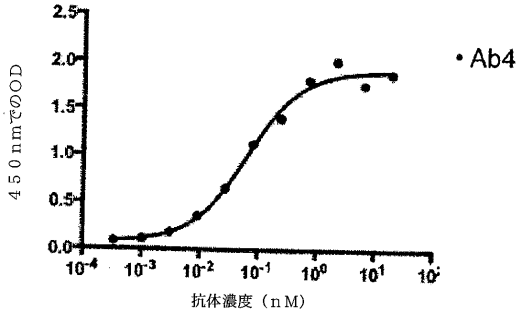
EC50 (pM)	146

【図３】



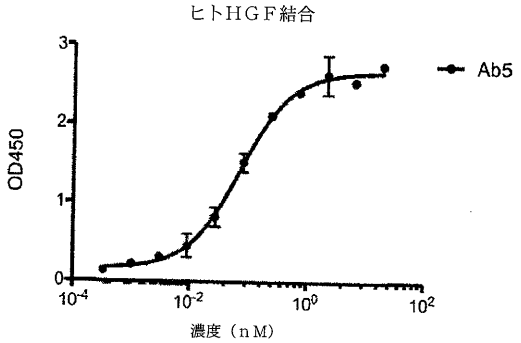
EC50 (pM)	72

【図４】



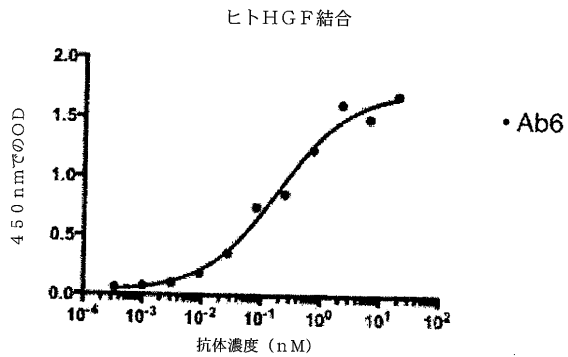
EC50(pM)	65

【図５】



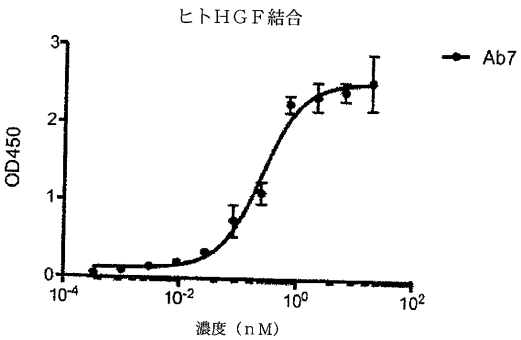
EC50 (pM)	73

【図６】



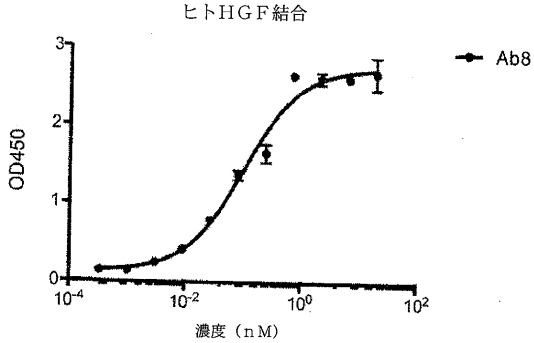
EC50(pM)	188

【図７】



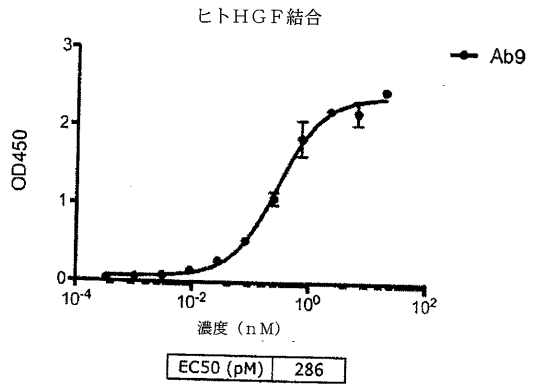
EC50 (pM)	248

【図８】



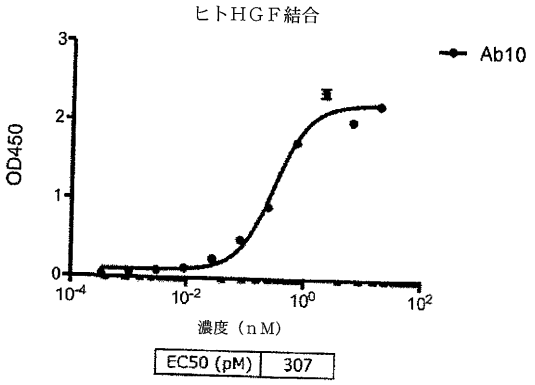
EC50 (pM)	103

【図９】



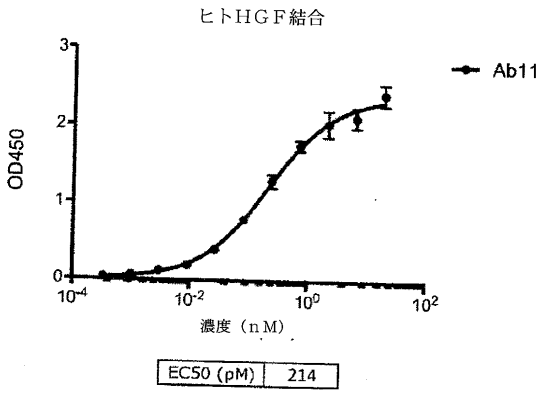
EC50 (pM)	286

【図１０】



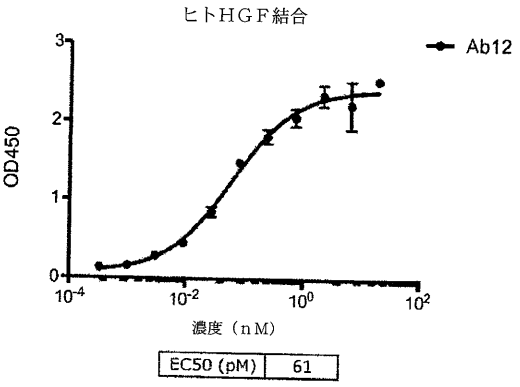
EC50 (pM)	307

【図１１】



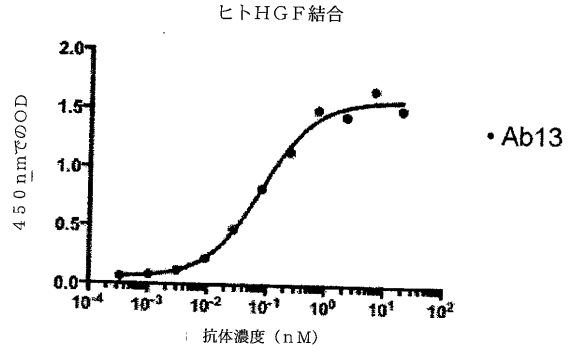
EC50 (pM)	214

【図１２】



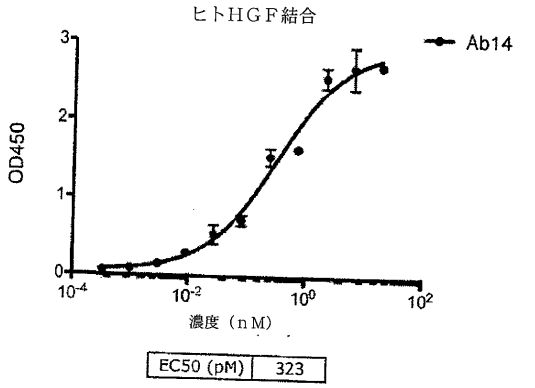
EC50 (pM)	61

【図１３】



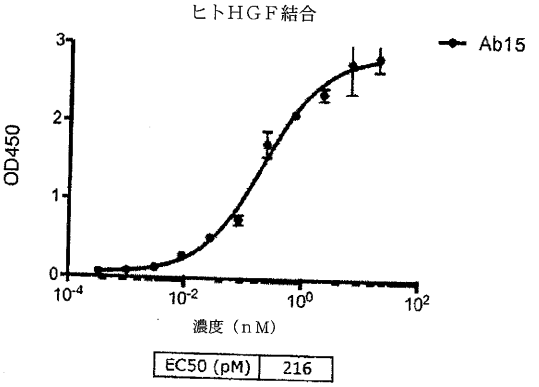
EC50(pM)	81

【図１４】



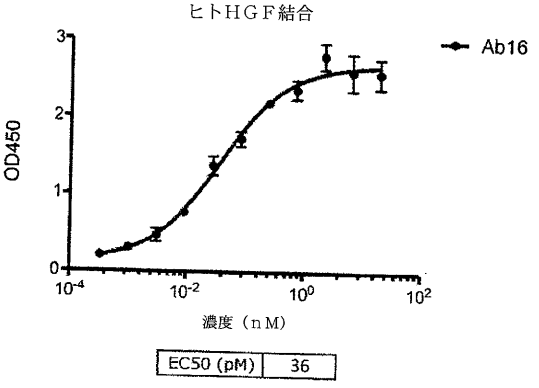
EC50 (pM)	323

【図１５】



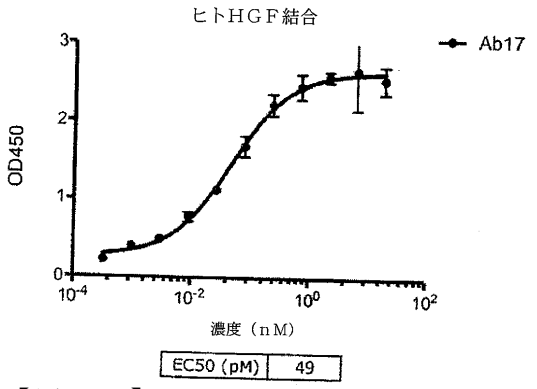
EC50 (pM)	216

【図１６】

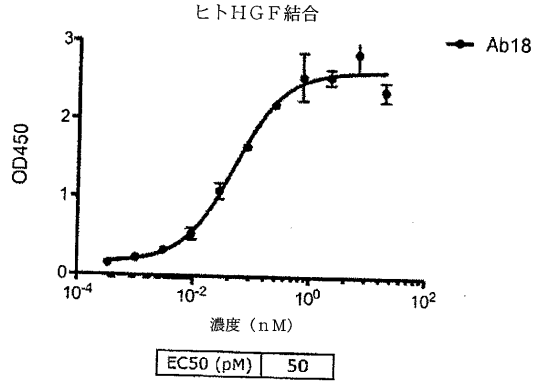


EC50 (pM)	36

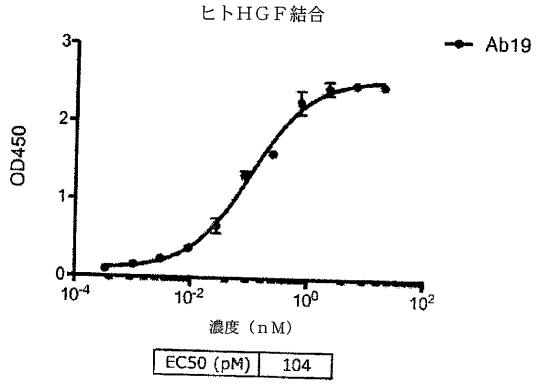
【図１７】



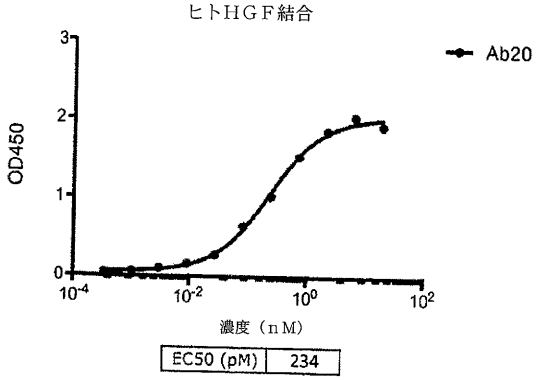
【図１８】



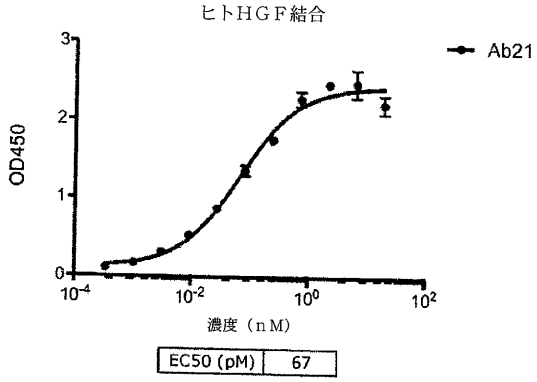
【図１９】



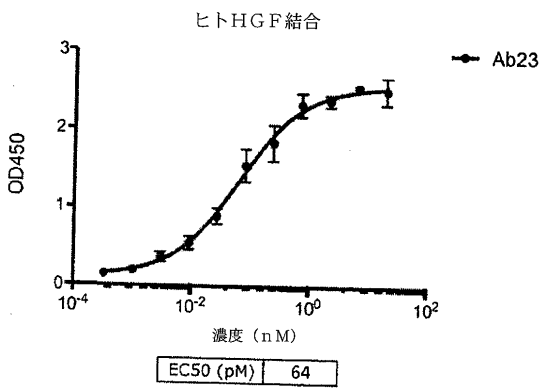
【図２０】



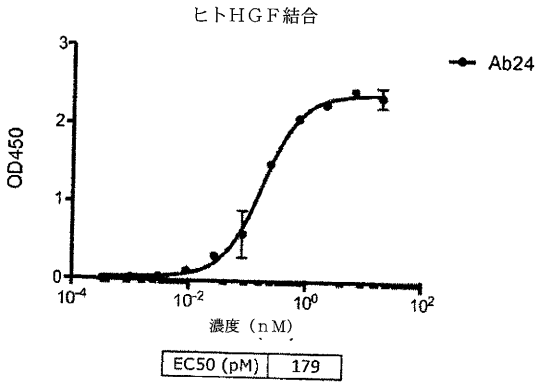
【図２１】



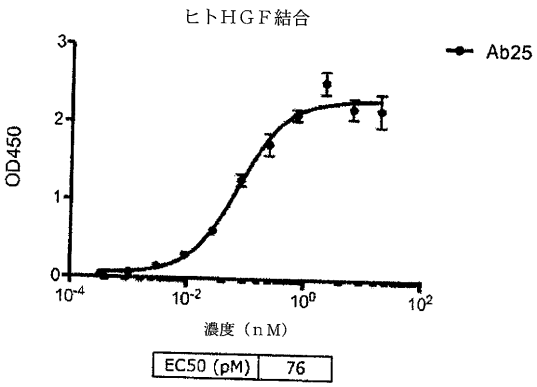
【図２２】



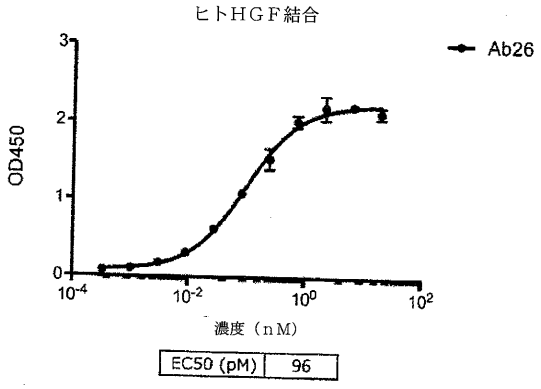
【図２３】



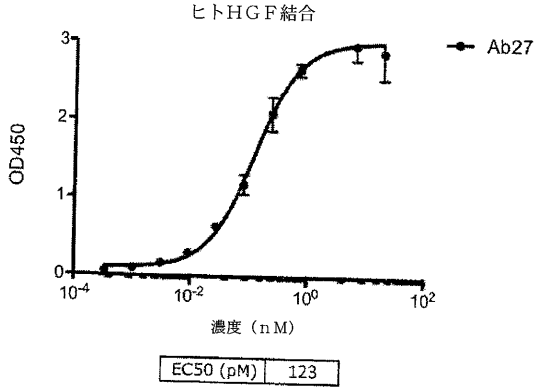
【図２４】



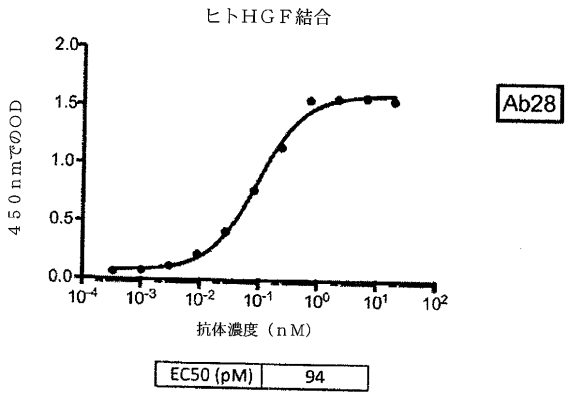
【図２５】



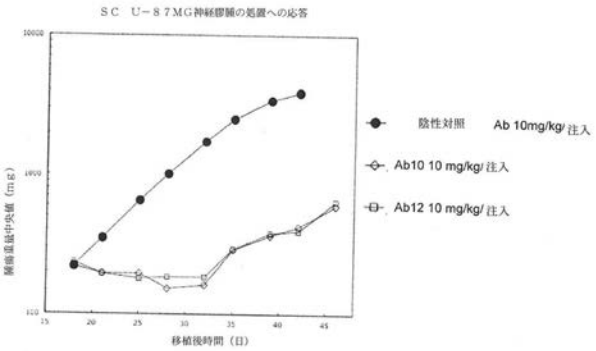
【図２６】



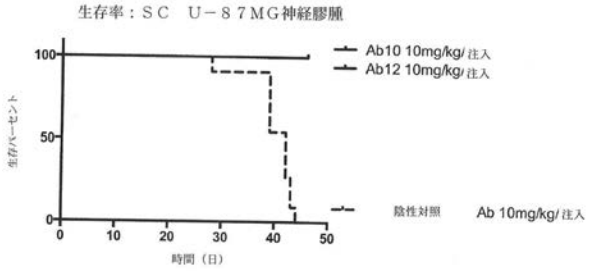
【図２７】



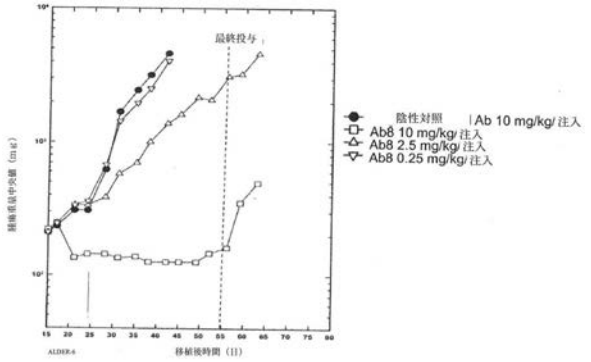
【図２８】



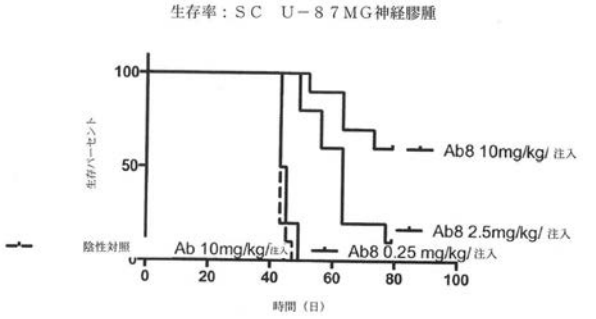
【図２９】



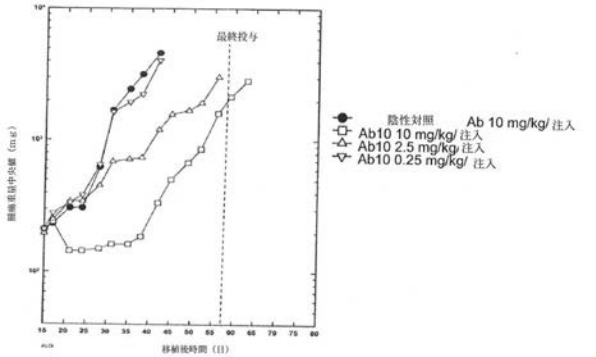
【図３０】



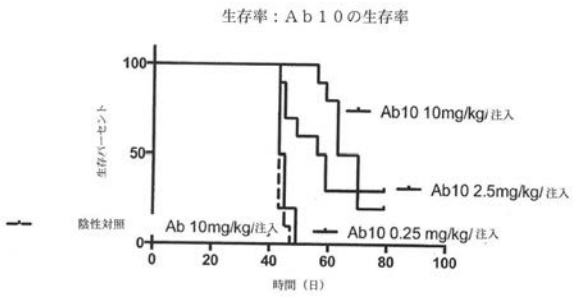
【図３１】



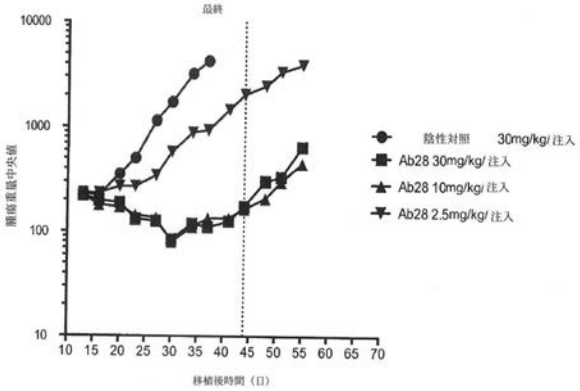
【図３２】



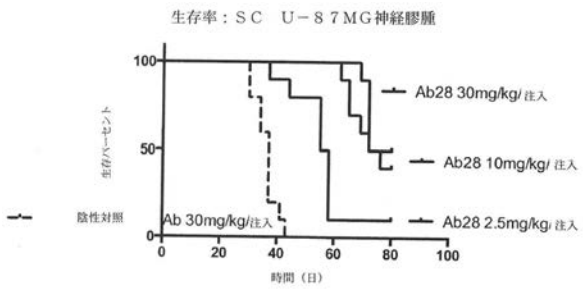
【図３３】



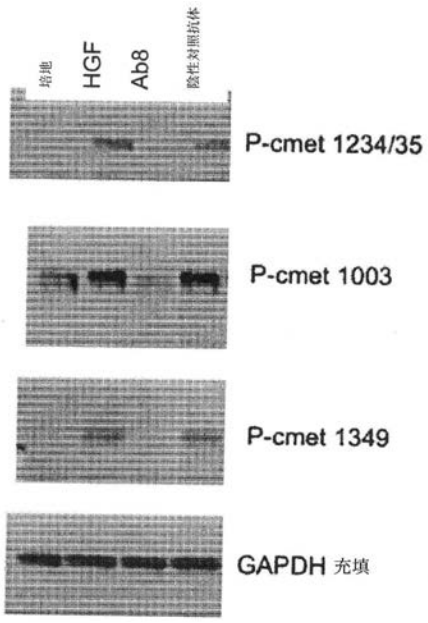
【図３４】



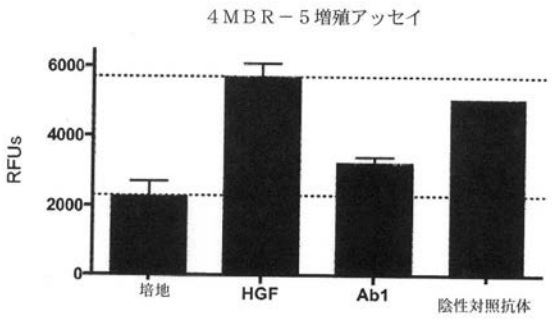
【図３５】



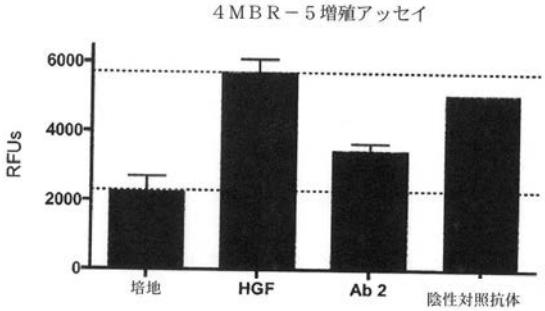
【図３６】



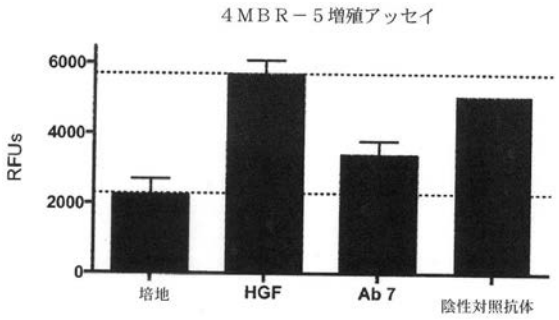
【図３７】



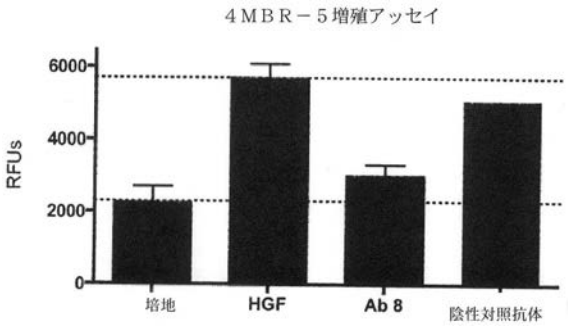
【図３８】



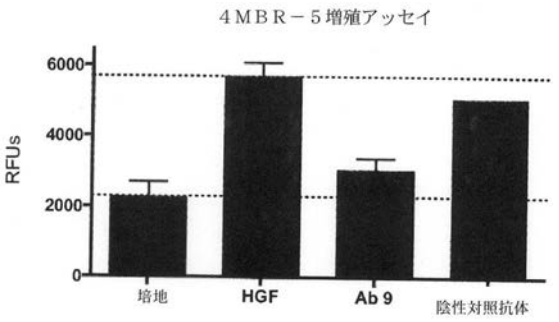
【図３９】



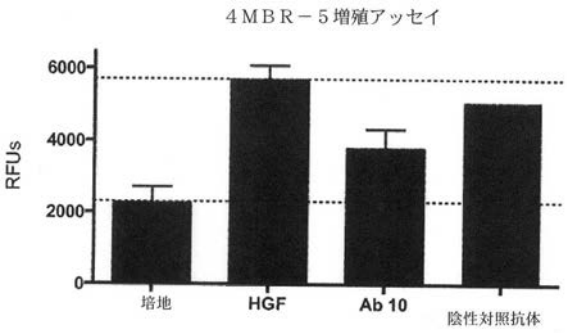
【図４０】



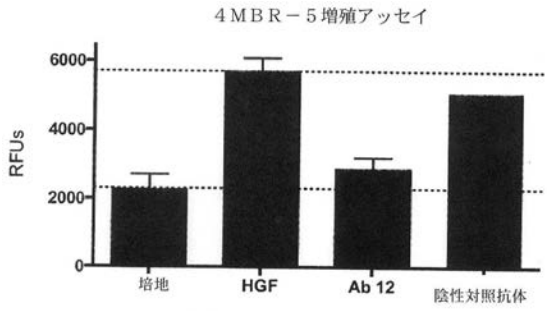
【図４１】



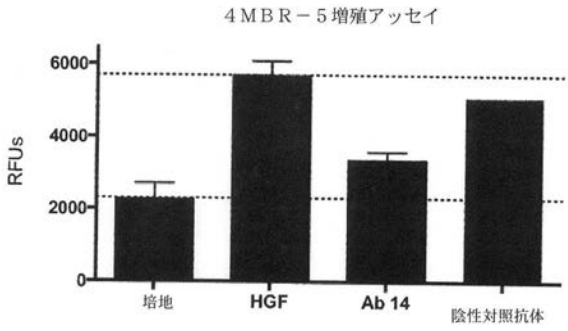
【図４２】



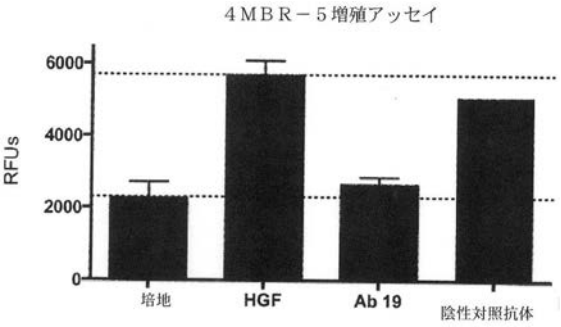
【図４３】



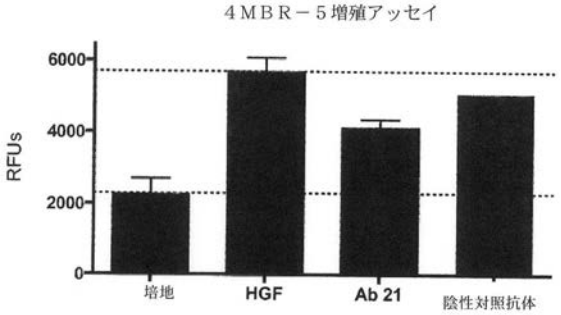
【図４４】



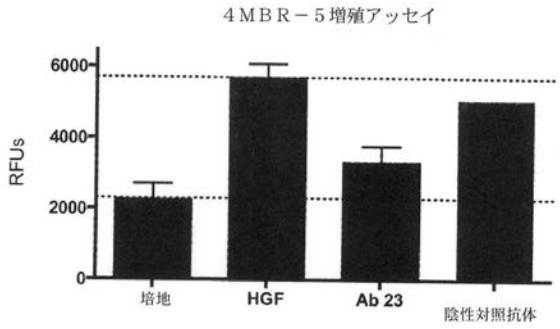
【図４５】



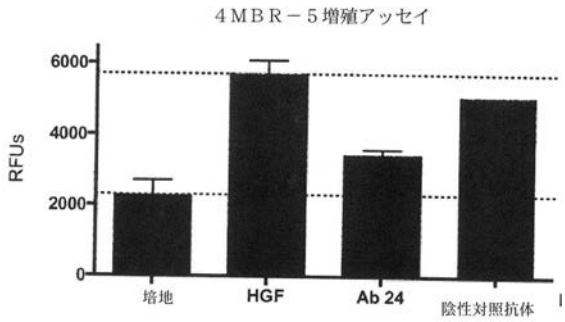
【図４６】



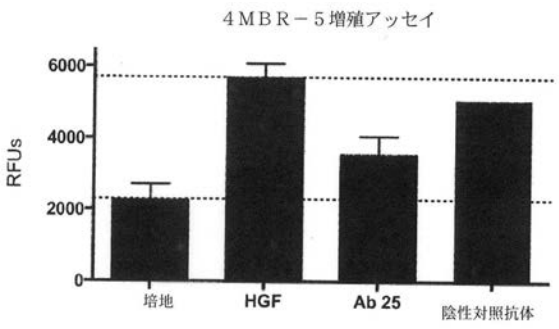
【図４７】



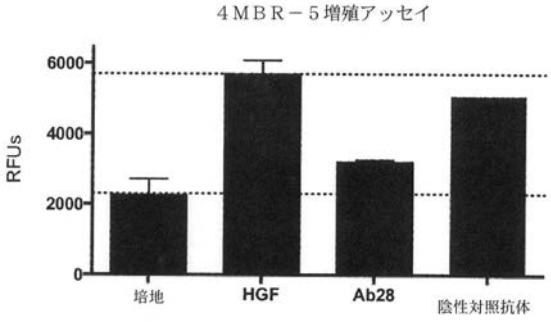
【図４８】



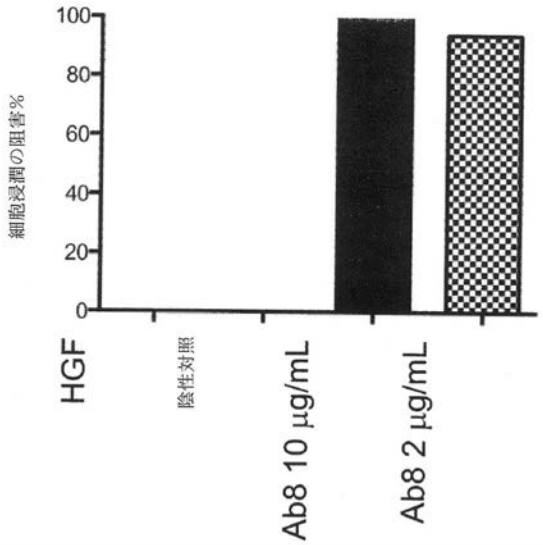
【図４９】



【図５０】



【図５１】



【図５２Ａ】

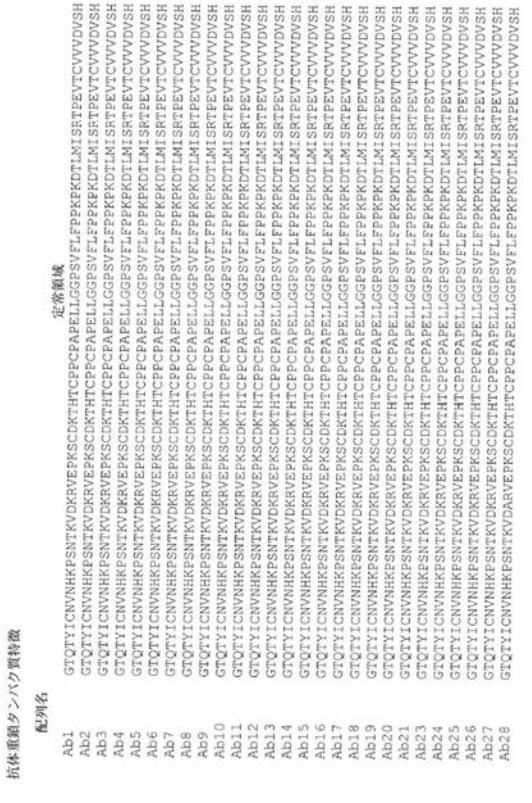
抗体重鎖タンパク質特徴

配列名	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	AYAMS	WVRQAPEKGLEWIA	VIYVIGATDYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	AYAMS	WVRQAPGKGLEWVA	VIYVIGATDYASSAKG
Ab3	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIIS	SYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	TINPGANTYFASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVQPGTPLTLSCTASGLTIS	SYYMS	WVRQAPGKGLEWVG	TINPGANTYFASSAKG
Ab5	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN	NYAVG	WVRQAPGKGLEWIG	IIYLSGNTDYANWAKG
Ab6	QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLS	SNAIS	WVRQAPEKGLEWIG	VIYVIGVTDYASWAQG
Ab7	QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLS	SNAIS	WVRQAPEKGLEWIG	VIYVIGVTDYASWAQG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNAIS	WVRQAPGKGLEWVG	VIYVIGVTDYASSAQG
Ab9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SNGMS	WVRQAPGEGLEWIG	ASSIDGTTYYTNWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNGMS	WVRQAPGKGLEWVG	ASSIDGTTYYTNSAKG
Ab11	QSMEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	DYALS	WVRQAPGKGLEWIG	MISSGDNTYYASWAKG
Ab12	QSLEESGGRLVTPGGSLILTCTVSGIDLS	SNAIS	WVRQAPEKGLEWIA	VIYVVGATDYASWAKG
Ab13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNAIS	WVRQAPGKGLEWVA	VIYVVGATDYASSAKG
Ab14	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	NYAMT	WVRQAPGKGLEWIG	VISFGGNTYYANWAKG
Ab15	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	NYAMT	WVRQAPGKGLEWIG	VISFGGNTYYANWAKG
Ab16	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	NYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	MIGVNGRAWYATWAKG
Ab17	QSVEESGGRLVPPGTPLTLTCTVSGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	MIDVSGSTYYADWAKG
Ab18	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	SYDMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYAGSAIWFASWVKG
Ab19	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYWMG	WVRQAPGEGLEWIG	TISYDGNTYYASWAKG
Ab20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	NYWMG	WVRQAPGKGLEWIG	TISYDGNTYYASSAKG
Ab21	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	TYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYVSGITDYARWAKG
Ab23	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTIG	RYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYTHGVNPDYASWAKG
Ab24	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVG	RYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYTHGVNPDYASSAKG
Ab25	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	SYAMG	WFRQAPGKGLEWIA	YIFASGSTYYASWAKG
Ab26	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	TYINN	WVRQAPGKGLEYIG	FISSSSSIDYVSWAKG
Ab27	QSLEESGGDLVKPGGTLTLTCTASGFSFS	DDHYMC	WVRQAPGKGLQWIA	CMYVGSSGATYYASWAKG
Ab28	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNAIS	WVRQAPGRGLEWVG	VIYVIGVTDYASSAQG

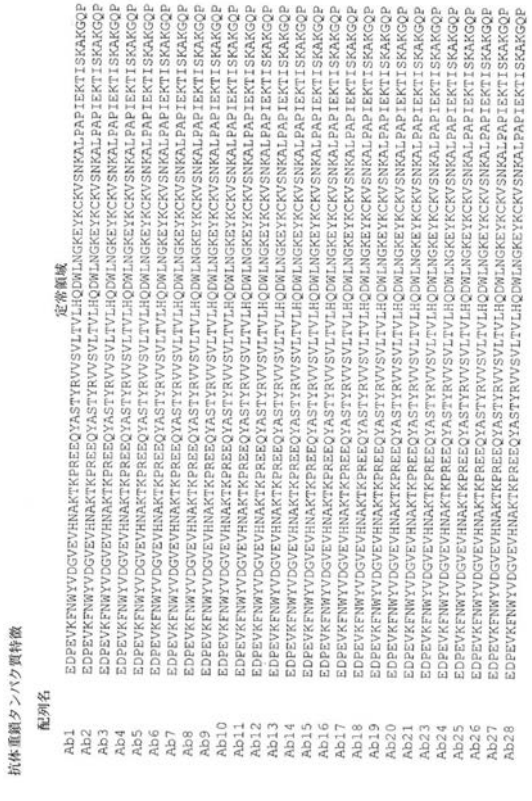
【図５２Ｂ】

【図５２Ｃ】

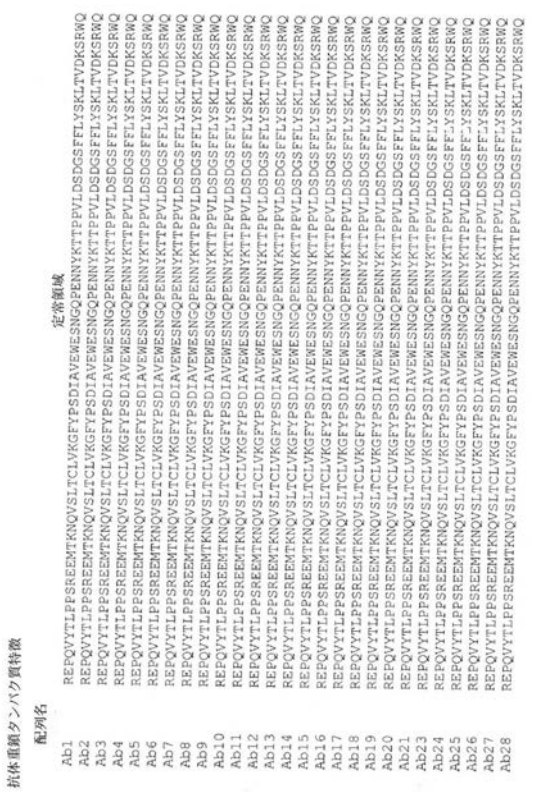
【図５２Ｄ】



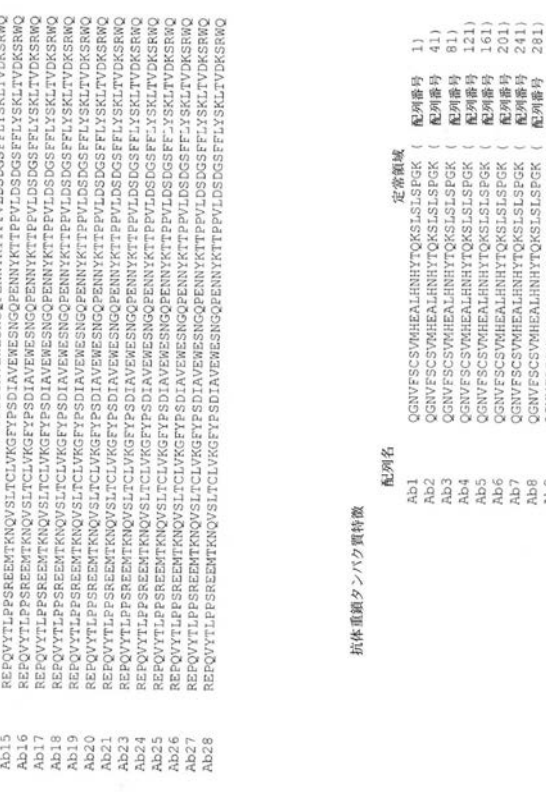
【図５２Ｅ】



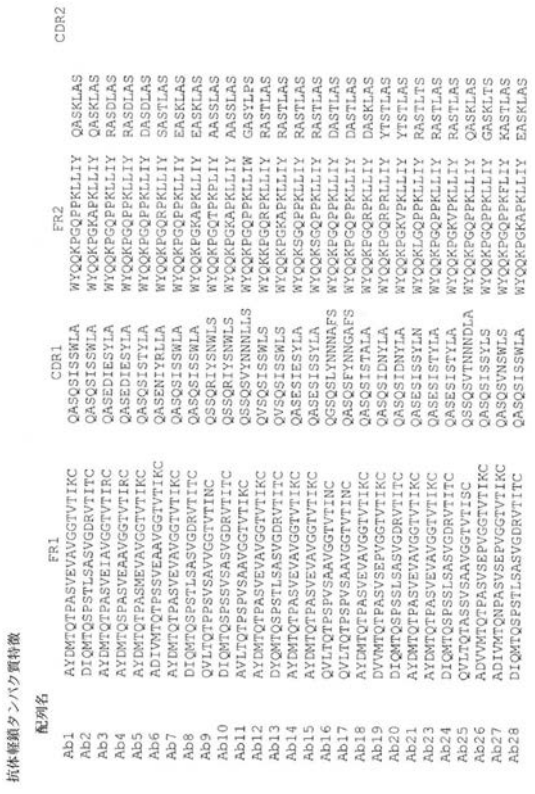
【図５２Ｆ】



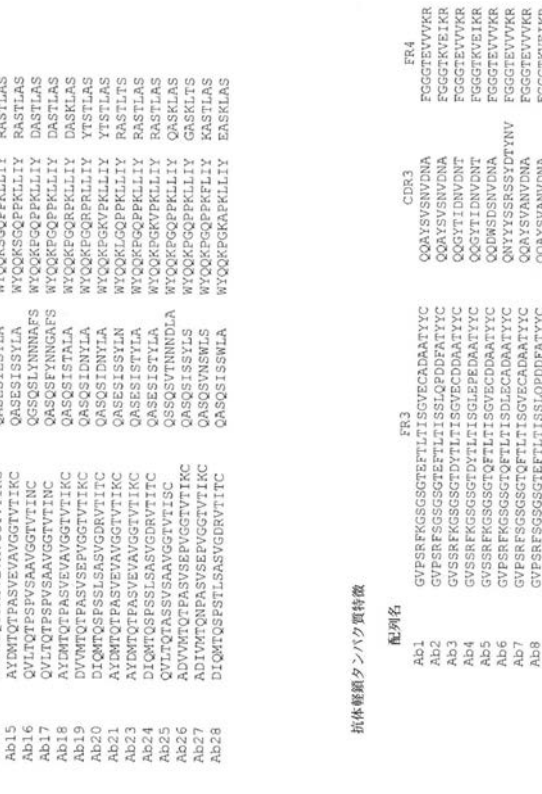
【図５２Ｇ】



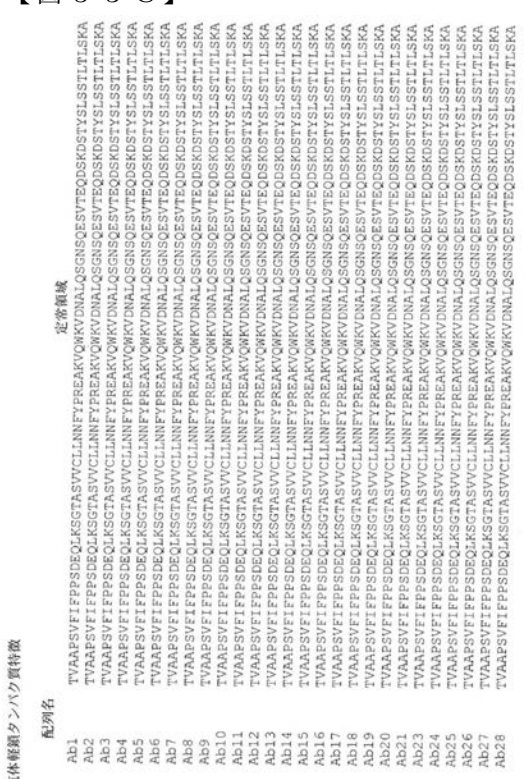
【図５３Ａ】



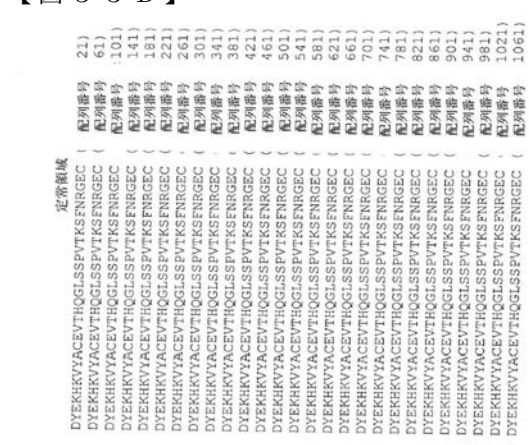
【図５３Ｂ】



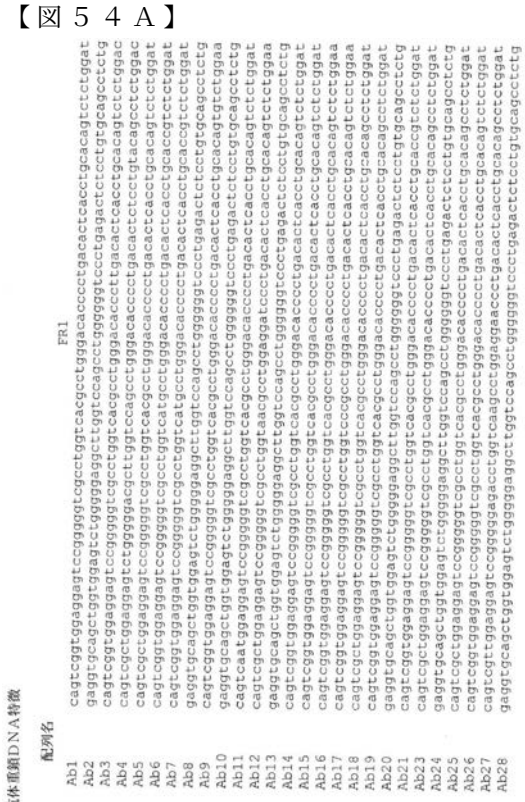
【図５３Ｃ】



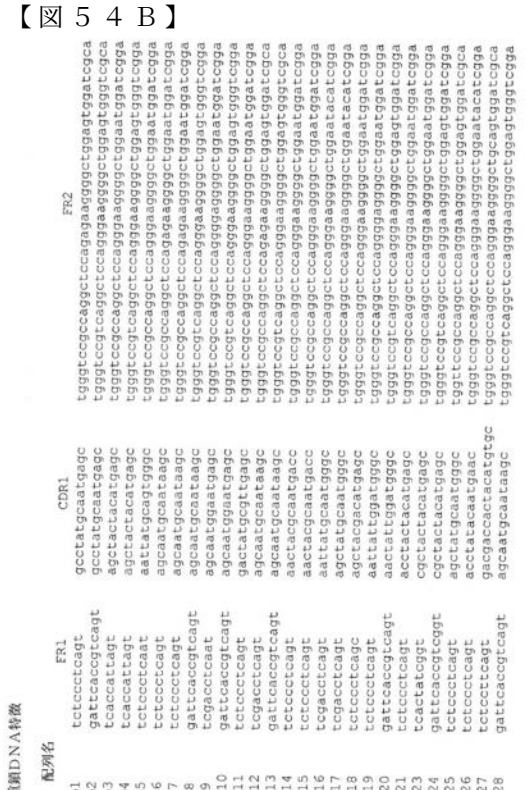
【図５３Ｄ】



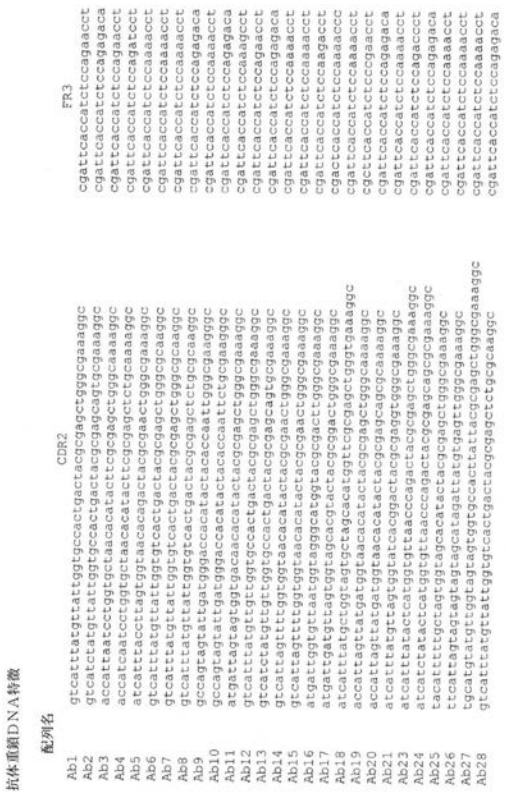
【図５４Ａ】



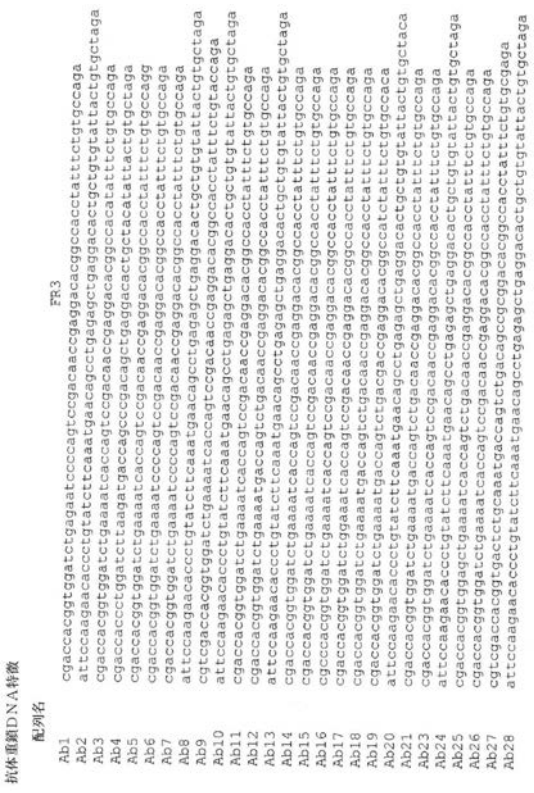
【図５４Ｂ】



【図５４Ｃ】



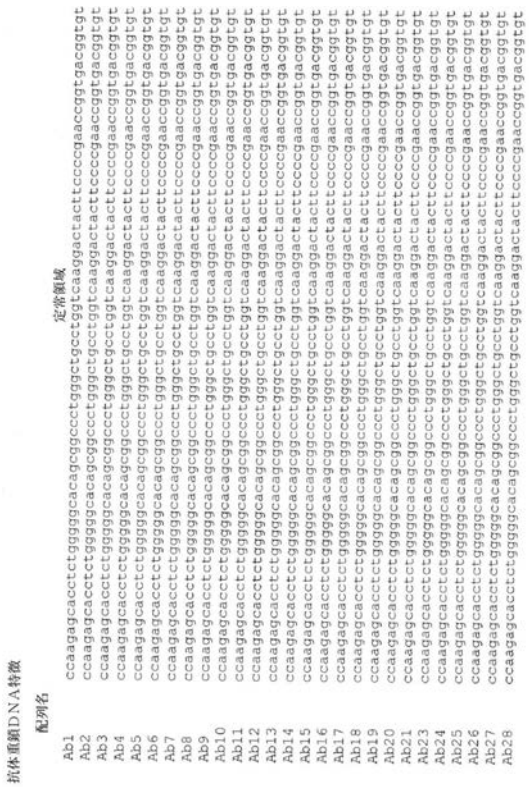
【図５４Ｄ】



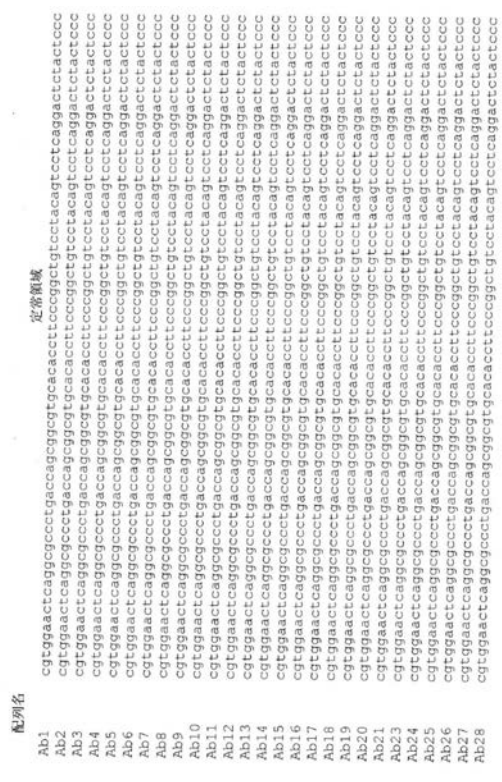
【図５４Ｅ】

【図５４Ｆ】

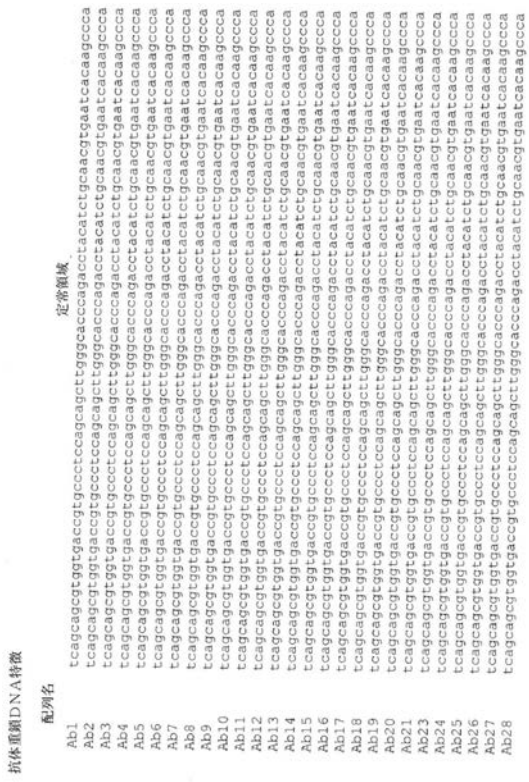
【図５４Ｇ】



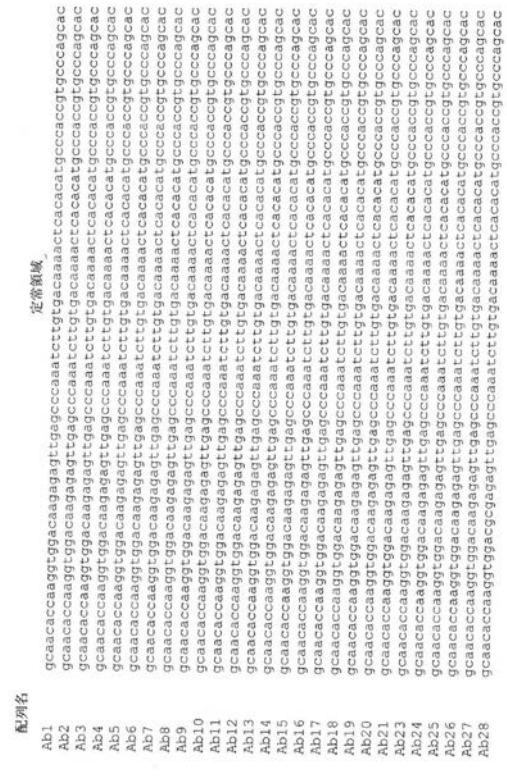
【図５４Ｈ】



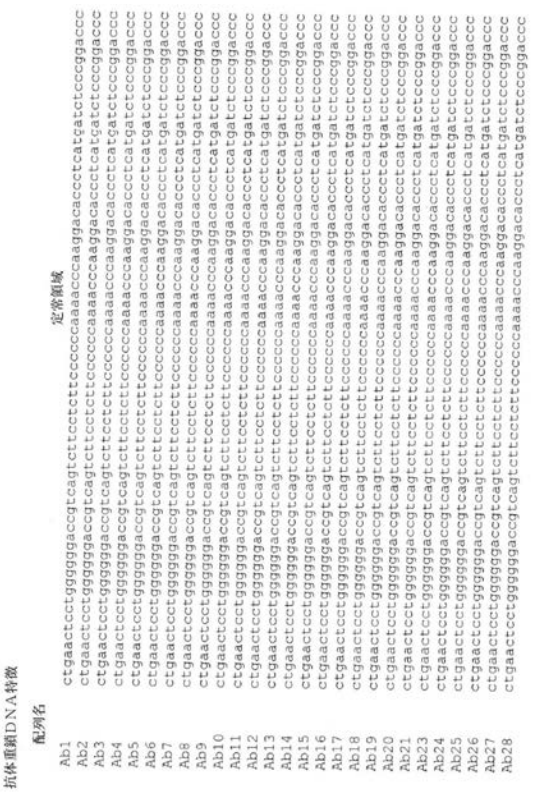
【図５４Ｉ】



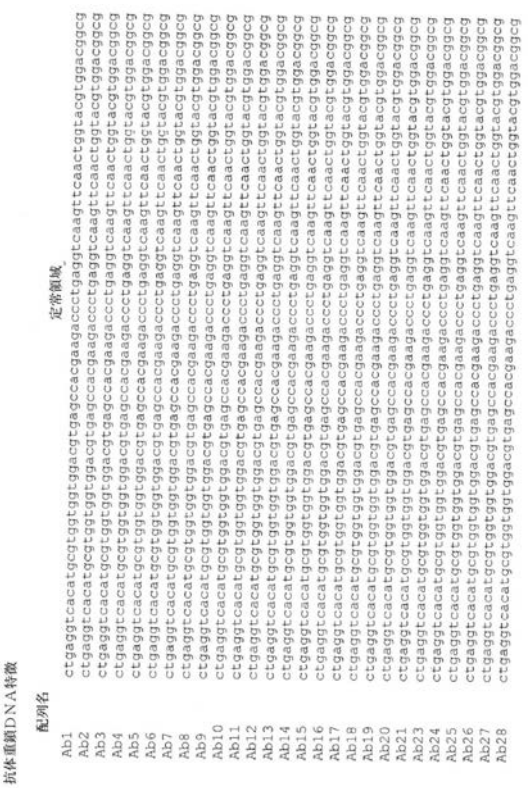
【図５４Ｊ】



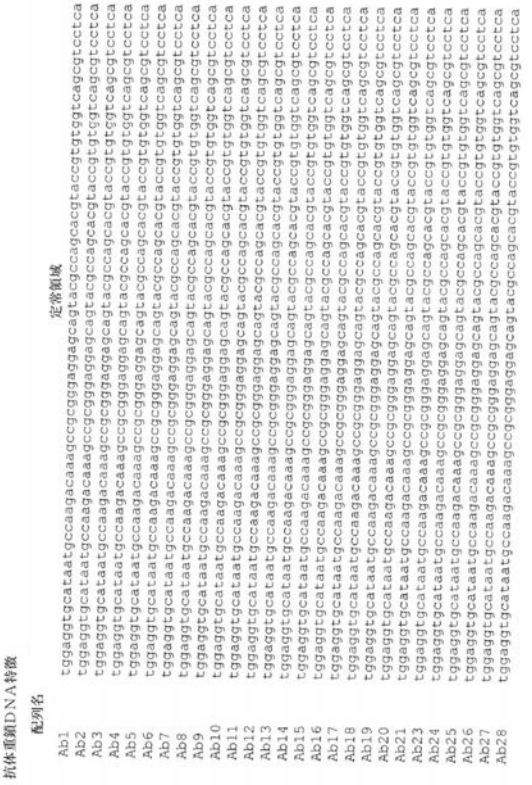
【図５４Ｋ】



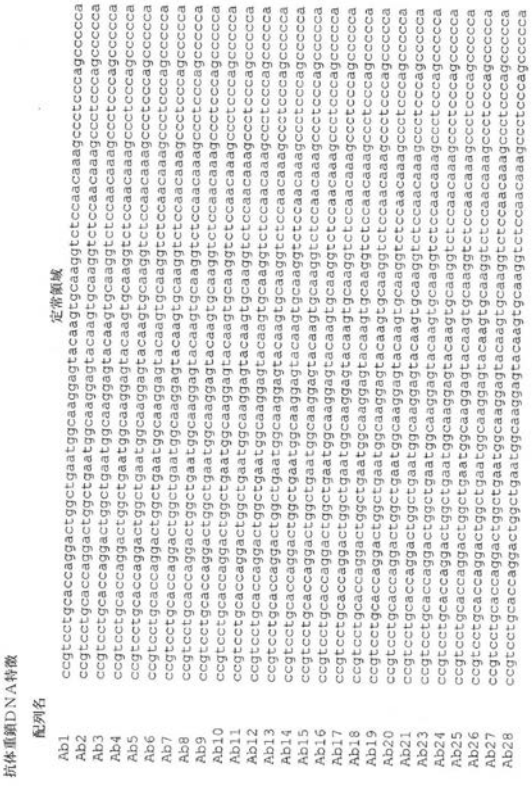
【図５４Ｌ】



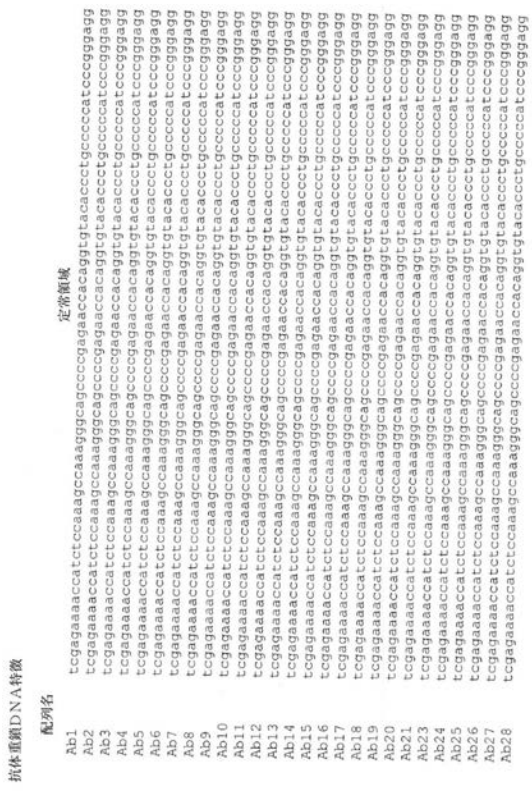
【図５４Ｍ】



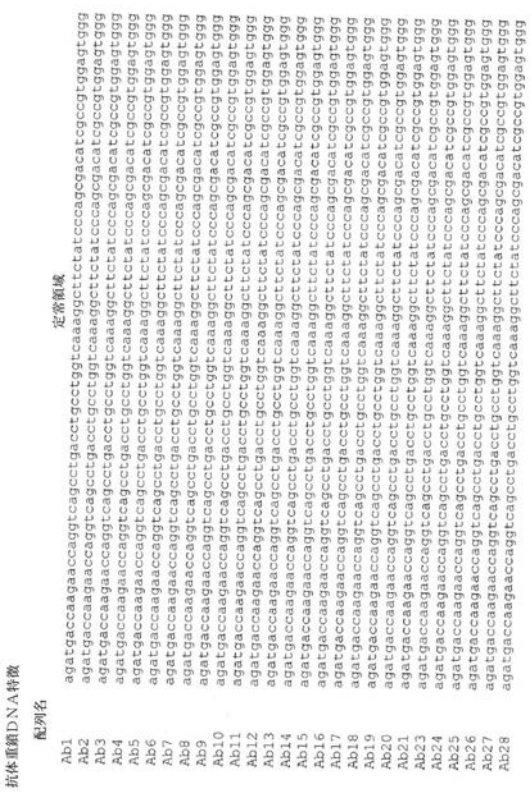
【図５４Ｎ】



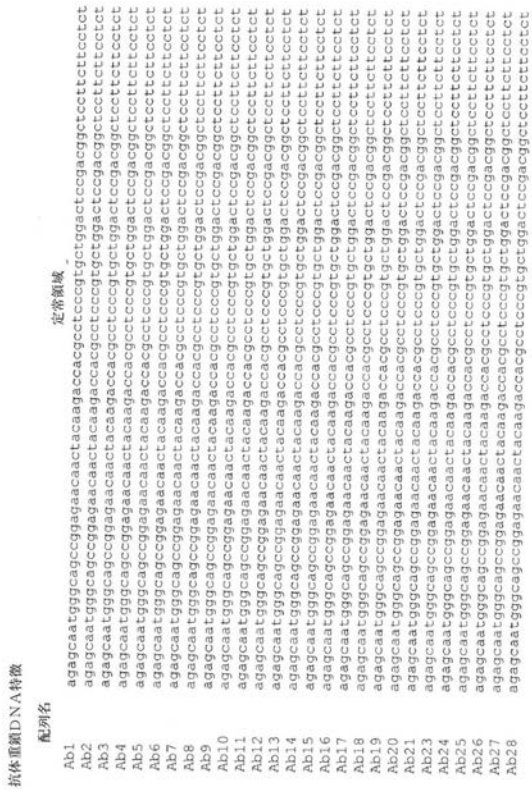
【図５４Ｏ】



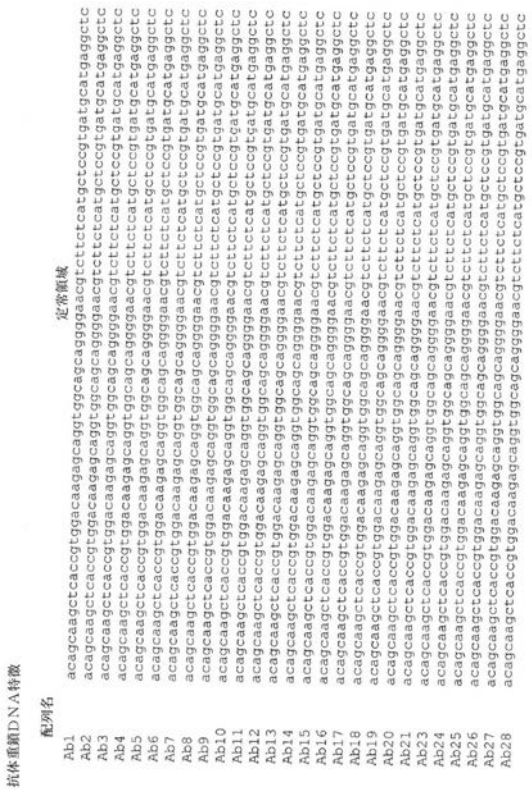
【図５４Ｐ】



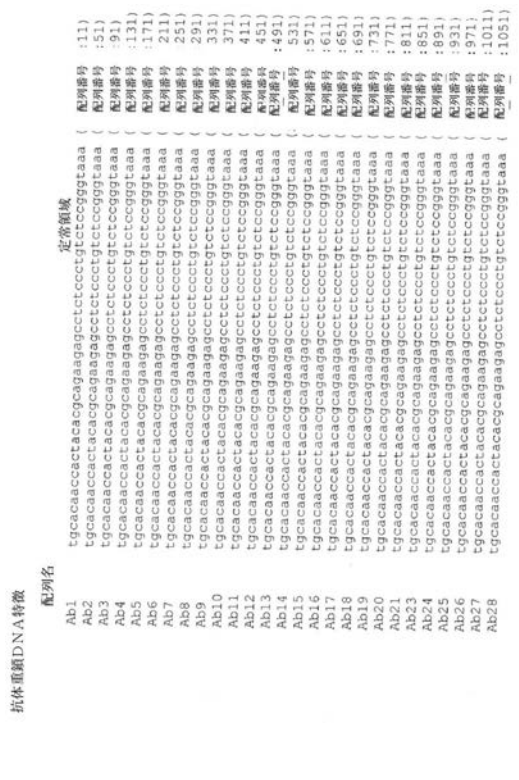
【図５４Ｑ】



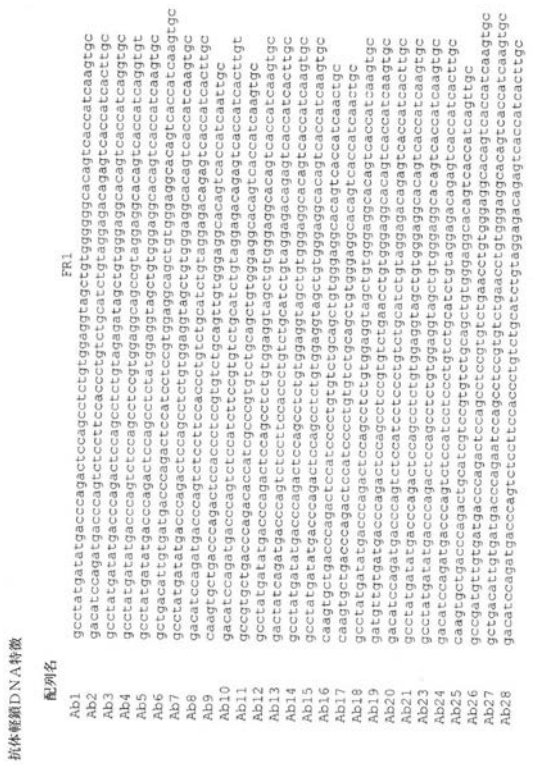
【図５４Ｒ】



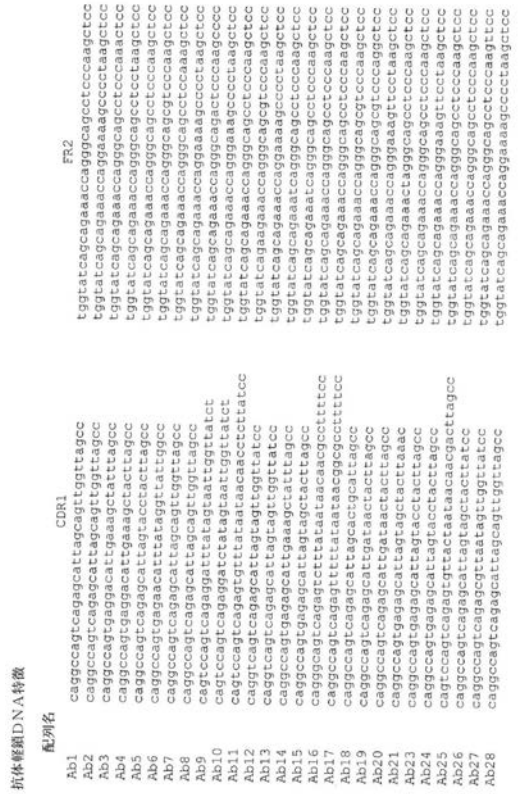
【図５４Ｓ】



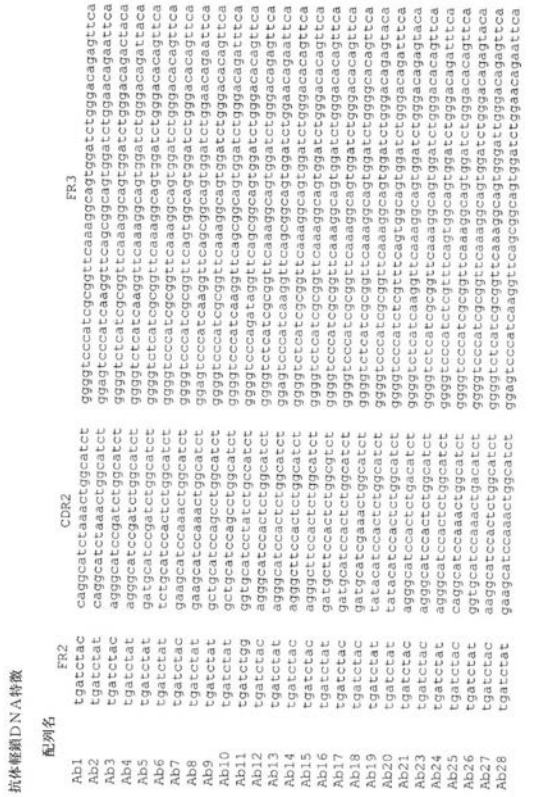
【図５５Ａ】



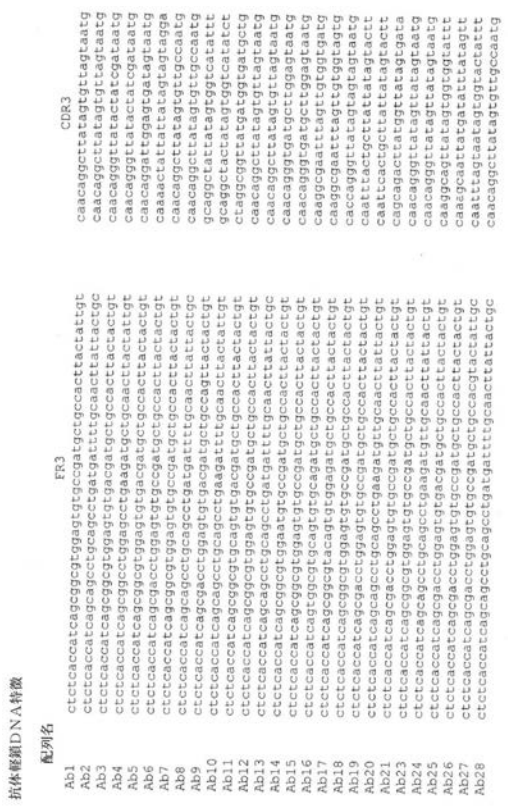
【図５５Ｂ】



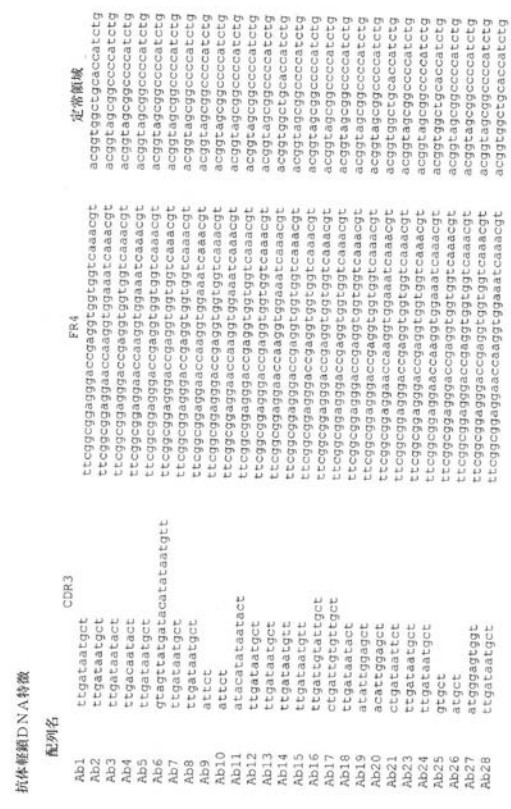
【図５５Ｃ】



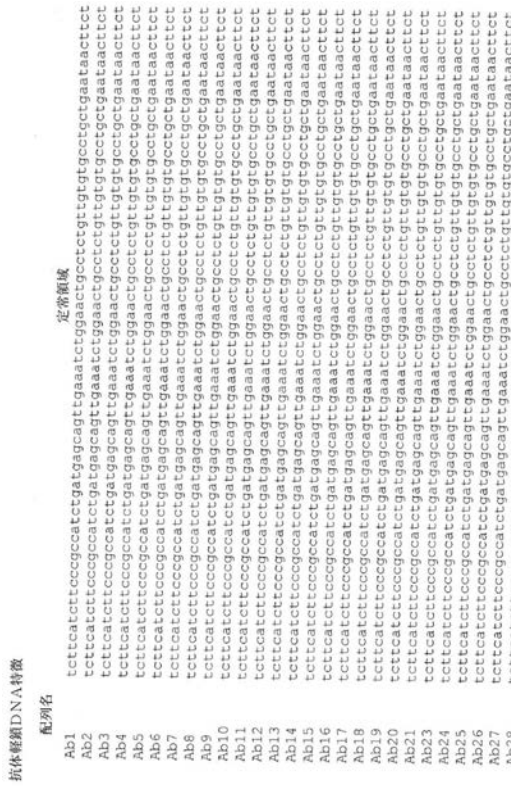
【図５５Ｄ】



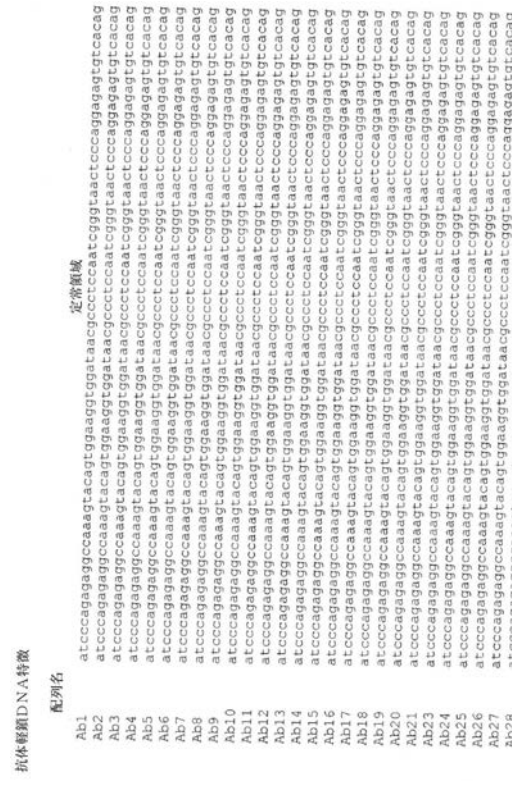
【図５５Ｅ】



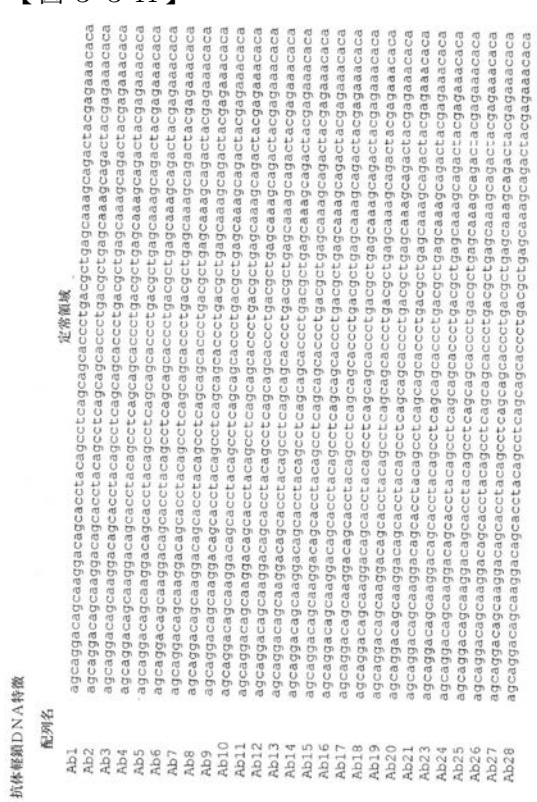
【図５５Ｆ】



【図５５Ｇ】



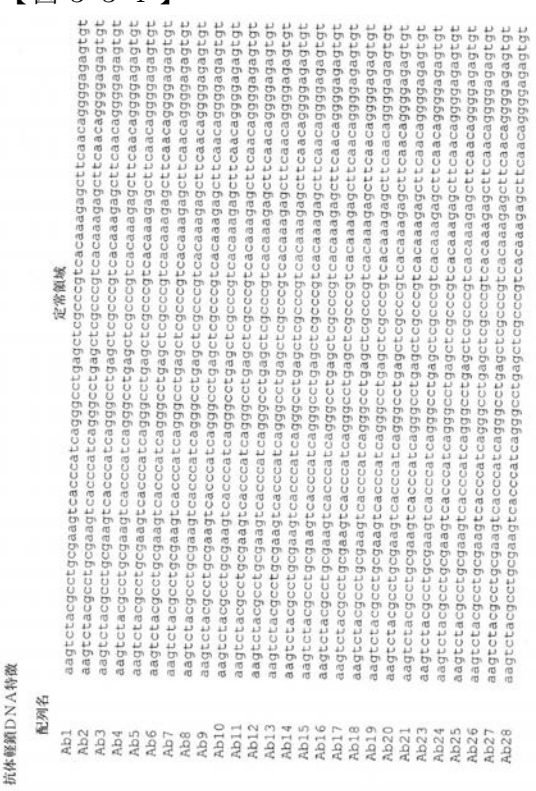
【図５５Ｈ】



抗体軽鎖DNA特徴

配列名	定常領域
Ab1	agcaggacagcaagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab2	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab3	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab4	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab5	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab6	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab7	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab8	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab9	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab10	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab11	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab12	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab13	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab14	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab15	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab16	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab17	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab18	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab19	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab20	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab21	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab23	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab24	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab25	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab26	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagac-acgagaaacaca
Ab27	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca
Ab28	agcaggacagcaggacgcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca

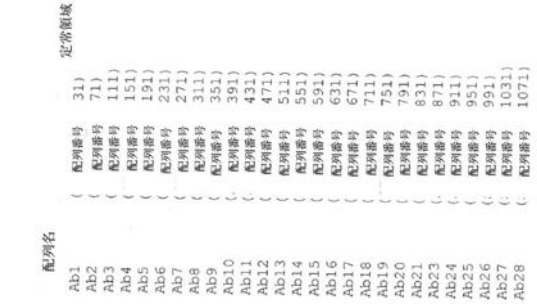
【図５５Ｉ】



抗体軽鎖DNA特徴

配列名	定常領域
Ab1	aagtctacgcctgcgaagtcaccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab2	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab3	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab4	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab5	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab6	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab7	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab8	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab9	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab10	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab11	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab12	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab13	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab14	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab15	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab16	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab17	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab18	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab19	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab20	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab21	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab23	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab24	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab25	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab26	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab27	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab28	aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

【図５５Ｊ】



抗体軽鎖DNA特徴

配列名	定常領域
Ab1	(配列番号 31)
Ab2	(配列番号 71)
Ab3	(配列番号 111)
Ab4	(配列番号 151)
Ab5	(配列番号 191)
Ab6	(配列番号 231)
Ab7	(配列番号 271)
Ab8	(配列番号 311)
Ab9	(配列番号 351)
Ab10	(配列番号 391)
Ab11	(配列番号 431)
Ab12	(配列番号 471)
Ab13	(配列番号 511)
Ab14	(配列番号 551)
Ab15	(配列番号 591)
Ab16	(配列番号 631)
Ab17	(配列番号 671)
Ab18	(配列番号 711)
Ab19	(配列番号 751)
Ab20	(配列番号 791)
Ab21	(配列番号 831)
Ab23	(配列番号 871)
Ab24	(配列番号 911)
Ab25	(配列番号 951)
Ab26	(配列番号 991)
Ab27	(配列番号 1031)
Ab28	(配列番号 1071)

【図５６】

抗体重鎖タンパク質特徴

配列名	可変領域配位	配列番号	CDR1配位	配列番号	CDR2配位	配列番号	CDR3配位	配列番号
Ab1	1-116	2	30-34	4	49-64	6	95-105	8
Ab2	1-119	42	31-35	44	50-65	46	98-108	48
Ab3	1-117	82	30-34	84	49-64	86	95-106	88
Ab4	1-117	122	30-34	124	49-64	126	95-106	128
Ab5	1-113	162	30-34	164	49-64	166	95-102	168
Ab6	1-116	202	30-34	204	49-64	206	95-105	208
Ab7	1-116	242	30-34	244	49-64	246	95-105	248
Ab8	1-119	282	31-35	284	50-65	286	98-108	288
Ab9	1-120	322	30-34	324	49-64	326	96-109	328
Ab10	1-122	362	31-35	364	50-65	366	98-111	368
Ab11	1-128	402	30-34	404	49-64	406	95-117	408
Ab12	1-116	442	30-34	444	49-64	446	95-105	448
Ab13	1-119	482	31-35	484	50-65	486	98-108	488
Ab14	1-116	522	30-34	524	49-64	526	95-105	528
Ab15	1-116	562	30-34	564	49-64	566	95-105	568
Ab16	1-119	602	30-34	604	49-64	606	95-108	608
Ab17	1-119	642	30-34	644	49-64	646	95-108	648
Ab18	1-120	682	30-34	684	49-65	686	96-109	688
Ab19	1-118	722	30-34	724	49-64	726	95-107	728
Ab20	1-121	762	31-35	764	50-65	766	98-110	768
Ab21	1-117	802	30-34	804	49-64	806	95-106	808
Ab23	1-116	842	30-34	844	49-65	846	96-105	848
Ab24	1-119	882	31-35	884	50-66	886	99-108	888
Ab25	1-118	922	30-34	924	49-64	926	95-107	928
Ab26	1-119	962	30-34	964	49-64	966	95-108	968
Ab27	1-123	1002	30-35	1004	50-67	1006	99-112	1008
Ab28	1-119	1042	31-35	1044	50-65	1046	98-108	1048

【図５７】

抗体重鎖タンパク質特徴

配列名	ＦＲ１配位	配列番号	ＦＲ２配位	配列番号	ＦＲ３配位	配列番号	ＦＲ４配位	配列番号	定常領域配位	配列番号
Ab1	1-23	23	35-49	25	57-88	27	101-111	29	112-217	30
Ab2	1-23	63	35-49	65	57-88	67	101-111	69	112-217	70
Ab3	1-23	103	35-49	105	57-88	107	101-111	109	112-217	110
Ab4	1-23	143	35-49	145	57-88	147	101-111	149	112-217	150
Ab5	1-23	183	35-49	185	57-88	187	101-111	189	112-217	190
Ab6	1-24	223	36-50	225	58-89	227	106-116	229	117-222	230
Ab7	1-23	263	35-49	265	57-88	267	101-111	269	112-217	270
Ab8	1-23	303	35-49	305	57-88	307	101-111	309	112-217	310
Ab9	1-22	343	35-49	345	57-88	347	99-109	349	110-215	350
Ab10	1-23	383	36-50	385	58-89	387	100-110	389	111-216	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-23	463	35-49	465	57-88	467	101-111	469	112-217	470
Ab13	1-23	503	35-49	505	57-88	507	101-111	509	112-217	510
Ab14	1-23	543	35-49	545	57-88	547	101-111	549	112-217	550
Ab15	1-23	583	35-49	585	57-88	587	101-111	589	112-217	590
Ab16	1-22	623	36-50	625	58-89	627	103-113	629	114-219	630
Ab17	1-22	663	36-50	665	58-89	667	103-113	669	114-219	670
Ab18	1-23	703	35-49	705	57-88	707	101-111	709	112-217	710
Ab19	1-23	743	35-49	745	57-88	747	101-111	749	112-217	750
Ab20	1-23	783	35-49	785	57-88	787	101-111	789	112-217	790
Ab21	1-23	823	35-49	825	57-88	827	101-111	829	112-217	830
Ab23	1-23	863	35-49	865	57-88	867	101-111	869	112-217	870
Ab24	1-23	903	35-49	905	57-88	907	101-111	909	112-217	910
Ab25	1-22	943	36-50	945	58-89	947	100-110	949	111-216	950
Ab26	1-24	983	36-50	985	58-89	987	100-110	989	111-216	990
Ab27	1-24	1023	36-50	1025	58-89	1027	102-112	1029	113-218	1030
Ab28	1-23	1063	35-49	1065	57-88	1067	101-111	1069	112-217	1070

【図５８】

抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名	可変領域配位	配列番号	ＣＤＲ１配位	配列番号	ＣＤＲ２配位	配列番号	ＣＤＲ３配位	配列番号	ＦＲ１配位	配列番号	ＦＲ２配位	配列番号	ＦＲ３配位	配列番号	ＦＲ４配位	配列番号	定常領域配位	配列番号
Ab1	1-111	22	24-34	24	50-56	26	89-100	28	1-23	22	24-34	24	50-56	26	89-100	28	112-217	30
Ab2	1-111	62	24-34	64	50-56	66	89-100	68	1-23	62	24-34	64	50-56	66	89-100	68	112-217	70
Ab3	1-111	102	24-34	104	50-56	106	89-100	108	1-23	102	24-34	104	50-56	106	89-100	108	112-217	110
Ab4	1-111	142	24-34	144	50-56	146	89-100	148	1-23	142	24-34	144	50-56	146	89-100	148	112-217	150
Ab5	1-111	182	24-34	184	50-56	186	89-100	188	1-23	182	24-34	184	50-56	186	89-100	188	112-217	190
Ab6	1-116	222	25-35	224	51-57	226	90-105	228	1-24	222	25-35	224	51-57	226	90-105	228	117-222	230
Ab7	1-111	262	24-34	264	50-56	266	89-100	268	1-23	262	24-34	264	50-56	266	89-100	268	112-217	270
Ab8	1-111	302	24-34	304	50-56	306	89-100	308	1-23	302	24-34	304	50-56	306	89-100	308	112-217	310
Ab9	1-109	342	23-34	344	50-56	346	89-98	348	1-23	342	23-34	344	50-56	346	89-98	348	112-217	350
Ab10	1-110	382	24-35	384	51-57	386	90-99	388	1-23	382	24-35	384	51-57	386	90-99	388	112-217	390
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428	1-22	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428	111-216	430
Ab12	1-111	462	24-34	464	50-56	466	89-100	468	1-22	462	24-34	464	50-56	466	89-100	468	114-219	470
Ab13	1-111	502	24-34	504	50-56	506	89-100	508	1-23	502	24-34	504	50-56	506	89-100	508	112-217	510
Ab14	1-111	542	24-34	544	50-56	546	89-100	548	1-23	542	24-34	544	50-56	546	89-100	548	112-217	550
Ab15	1-111	582	24-34	584	50-56	586	89-100	588	1-23	582	24-34	584	50-56	586	89-100	588	112-217	590
Ab16	1-113	622	23-35	624	51-57	626	90-102	628	1-23	622	23-35	624	51-57	626	90-102	628	114-219	630
Ab17	1-113	662	23-35	664	51-57	666	90-102	668	1-23	662	23-35	664	51-57	666	90-102	668	114-219	670
Ab18	1-111	702	24-34	704	50-56	706	89-100	708	1-23	702	24-34	704	50-56	706	89-100	708	112-217	710
Ab19	1-111	742	24-34	744	50-56	746	89-100	748	1-23	742	24-34	744	50-56	746	89-100	748	112-217	750
Ab20	1-111	782	24-34	784	50-56	786	89-100	788	1-23	782	24-34	784	50-56	786	89-100	788	112-217	790
Ab21	1-111	822	24-34	824	50-56	826	89-100	828	1-23	822	24-34	824	50-56	826	89-100	828	112-217	830
Ab23	1-111	862	24-34	864	50-56	866	89-100	868	1-23	862	24-34	864	50-56	866	89-100	868	112-217	870
Ab24	1-111	902	24-34	904	50-56	906	89-100	908	1-23	902	24-34	904	50-56	906	89-100	908	112-217	910
Ab25	1-110	942	23-35	944	51-57	946	90-99	948	1-22	942	23-35	944	51-57	946	90-99	948	111-216	950
Ab26	1-110	982	25-35	984	51-57	986	90-99	988	1-24	982	25-35	984	51-57	986	90-99	988	111-216	990
Ab27	1-112	1022	25-35	1024	51-57	1026	90-101	1028	1-24	1022	25-35	1024	51-57	1026	90-101	1028	113-218	1030
Ab28	1-111	1062	24-34	1064	50-56	1066	89-100	1068	1-23	1062	24-34	1064	50-56	1066	89-100	1068	112-217	1070

【図５９】

抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名	ＦＲ１配位	配列番号	ＦＲ２配位	配列番号	ＦＲ３配位	配列番号	ＦＲ４配位	配列番号	定常領域配位	配列番号
Ab1	1-23	23	35-49	25	57-88	27	101-111	29	112-217	30
Ab2	1-23	63	35-49	65	57-88	67	101-111	69	112-217	70
Ab3	1-23	103	35-49	105	57-88	107	101-111	109	112-217	110
Ab4	1-23	143	35-49	145	57-88	147	101-111	149	112-217	150
Ab5	1-23	183	35-49	185	57-88	187	101-111	189	112-217	190
Ab6	1-24	223	36-50	225	58-89	227	106-116	229	117-222	230
Ab7	1-23	263	35-49	265	57-88	267	101-111	269	112-217	270
Ab8	1-23	303	35-49	305	57-88	307	101-111	309	112-217	310
Ab9	1-22	343	35-49	345	57-88	347	99-109	349	110-215	350
Ab10	1-23	383	36-50	385	58-89	387	100-110	389	111-216	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-23	463	35-49	465	57-88	467	101-111	469	112-217	470
Ab13	1-23	503	35-49	505	57-88	507	101-111	509	112-217	510
Ab14	1-23	543	35-49	545	57-88	547	101-111	549	112-217	550
Ab15	1-23	583	35-49	585	57-88	587	101-111	589	112-217	590
Ab16	1-22	623	36-50	625	58-89	627	103-113	629	114-219	630
Ab17	1-22	663	36-50	665	58-89	667	103-113	669	114-219	670
Ab18	1-23	703	35-49	705	57-88	707	101-111	709	112-217	710
Ab19	1-23	743	35-49	745	57-88	747	101-111	749	112-217	750
Ab20	1-23	783	35-49	785	57-88	787	101-111	789	112-217	790
Ab21	1-23	823	35-49	825	57-88	827	101-111	829	112-217	830
Ab23	1-23	863	35-49	865	57-88	867	101-111	869	112-217	870
Ab24	1-23	903	35-49	905	57-88	907	101-111	909	112-217	910
Ab25	1-22	943	36-50	945	58-89	947	100-110	949	111-216	990
Ab26	1-24	983	36-50	985	58-89	987	100-110	989	111-216	990
Ab27	1-24	1023	36-50	1025	58-89	1027	102-112	1029	113-218	1030
Ab28	1-23	1063	35-49	1065	57-88	1067	101-111	1069	112-217	1070

【図６０】

抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名	可変領域配位	配列番号	ＣＤＲ１配位	配列番号	ＣＤＲ２配位	配列番号	ＣＤＲ３配位	配列番号
Ab1	1-348	12	88-102	14	145-192	16	283-315	18
Ab2	1-357	52	91-105	54	148-195	56	292-324	58
Ab3	1-351	92	88-102	94	145-192	96	283-318	98
Ab4	1-351	132	88-102	134	145-192	136	283-318	138
Ab5	1-339	172	88-102	174	145-192	176	283-306	178
Ab6	1-348	212	88-102	214	145-192	216	283-315	218
Ab7	1-348	252	88-102	254	145-192	256	283-315	258
Ab8	1-357	292	91-105	294	148-195	296	292-324	298
Ab9	1-360	332	88-102	334	145-192	336	286-327	338
Ab10	1-366	372	91-105	374	148-195	376	292-333	378
Ab11	1-384	412	88-102	414	145-192	416	283-351	418
Ab12	1-348	452	88-102	454	145-192	456	283-315	458
Ab13	1-357	492	91-105	494	148-195	496	292-324	498
Ab14	1-348	532	88-102	534	145-192	536	283-315	538
Ab15	1-348	572	88-102	574	145-192	576	283-315	578
Ab16	1-357	612	88-102	614	145-192	616	283-324	618
Ab17	1-357	652	88-102	654	145-192	656	283-324	658
Ab18	1-360	692	88-102	694	145-195	696	286-327	698
Ab19	1-354	732	88-102	734	145-192	736	283-321	738
Ab20	1-363	772	91-105	774	148-195	776	292-330	778
Ab21	1-351	812	88-102	814	145-192	816	283-318	818
Ab23	1-348	852	88-102	854	145-195	856	286-315	858
Ab24	1-357	892	91-105	894	148-198	896	295-324	898
Ab25	1-354	932	88-102	934	145-192	936	283-321	938
Ab26	1-357	972	88-102	974	145-192	976	283-324	978
Ab27	1-369	1012	88-105	1014	148-201	1016	295-336	1018
Ab28	1-357	1052	91-105	1054	148-195	1056	292-324	1058

【図６１】

抗体重鎖DNA特徴

配列名	FR1配位	配列番号	FR2配位	配列番号	FR3配位	配列番号	FR4配位	配列番号	定常領域配位	配列番号
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-282	17	316-348	19	349-1338	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	325-357	59	358-1347	60
Ab3	1-87	93	103-144	95	193-282	97	319-351	99	352-1341	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-282	137	319-351	139	352-1341	140
Ab5	1-87	173	103-144	175	193-282	177	307-339	179	340-1329	180
Ab6	1-87	213	103-144	215	193-282	217	316-348	219	349-1338	220
Ab7	1-87	253	103-144	255	193-282	257	316-348	259	349-1338	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	325-357	299	358-1347	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	328-360	339	361-1350	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	334-366	379	367-1356	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-282	417	352-384	419	385-1374	420
Ab12	1-87	453	103-144	455	193-282	457	316-348	459	349-1338	460
Ab13	1-90	493	106-147	495	196-291	497	325-357	499	358-1347	500
Ab14	1-87	533	103-144	535	193-282	537	316-348	539	349-1338	540
Ab15	1-87	573	103-144	575	193-282	577	316-348	579	349-1338	580
Ab16	1-87	613	103-144	615	193-282	617	325-357	619	358-1347	620
Ab17	1-87	653	103-144	655	193-282	657	325-357	659	358-1347	660
Ab18	1-87	693	103-144	695	196-285	697	328-360	699	361-1350	700
Ab19	1-87	733	103-144	735	193-282	737	322-354	739	355-1344	740
Ab20	1-90	773	106-147	775	196-291	777	331-363	779	364-1353	780
Ab21	1-87	813	103-144	815	193-282	817	319-351	819	352-1341	820
Ab23	1-87	853	103-144	855	196-285	857	316-348	859	349-1338	860
Ab24	1-90	893	106-147	895	199-294	897	325-357	899	358-1347	900
Ab25	1-87	933	103-144	935	193-282	937	322-354	939	355-1344	940
Ab26	1-87	973	103-144	975	193-282	977	325-357	979	358-1347	980
Ab27	1-87	1013	106-147	1015	202-294	1017	337-369	1019	370-1359	1020
Ab28	1-90	1053	106-147	1055	196-291	1057	325-357	1059	358-1347	1060

【図６２】

抗体軽鎖DNA特徴

配列名	可変領域配位	配列番号	CDR1配位	配列番号	CDR2配位	配列番号	CDR3配位	配列番号
Ab1	1-333	32	70-102	34	148-168	36	265-300	38
Ab2	1-333	72	70-102	74	148-168	76	265-300	78
Ab3	1-333	112	70-102	114	148-168	116	265-300	118
Ab4	1-333	152	70-102	154	148-168	156	265-300	158
Ab5	1-333	192	70-102	194	148-168	196	265-300	198
Ab6	1-348	232	73-105	234	151-171	236	268-315	238
Ab7	1-333	272	70-102	274	148-168	276	265-300	278
Ab8	1-327	352	67-102	354	148-168	356	265-294	358
Ab10	1-330	392	70-105	394	151-171	396	268-297	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-333	472	70-102	474	148-168	476	265-300	478
Ab13	1-333	512	70-102	514	148-168	516	265-300	518
Ab14	1-333	552	70-102	554	148-168	556	265-300	558
Ab15	1-333	592	70-102	594	148-168	596	265-300	598
Ab16	1-339	632	67-105	634	151-171	636	268-306	638
Ab17	1-339	672	67-105	674	151-171	676	268-306	678
Ab18	1-333	712	70-102	714	148-168	716	265-300	718
Ab19	1-333	752	70-102	754	148-168	756	265-300	758
Ab20	1-333	792	70-102	794	148-168	796	265-300	798
Ab21	1-333	832	70-102	834	148-168	836	265-300	838
Ab24	1-333	872	70-102	874	148-168	876	265-300	878
Ab25	1-330	912	70-102	914	148-168	916	265-300	918
Ab26	1-330	952	67-105	954	151-171	956	268-297	958
Ab27	1-336	992	73-105	994	151-171	996	268-297	998
Ab28	1-333	1032	73-105	1034	151-171	1036	268-303	1038
		1072	70-102	1074	148-168	1076	265-300	1078

【図６３】

抗体軽鎖DNA特徴

配列名	FR1配位	配列番号	FR2配位	配列番号	FR3配位	配列番号	FR4配位	配列番号	定常領域配位	配列番号
Ab1	1-69	33	103-147	35	169-264	37	301-333	39	334-651	40
Ab2	1-69	73	103-147	75	169-264	77	301-333	79	334-651	80
Ab3	1-69	113	103-147	115	169-264	117	301-333	119	334-651	120
Ab4	1-69	153	103-147	155	169-264	157	301-333	159	334-651	160
Ab5	1-69	193	103-147	195	169-264	197	301-333	199	334-651	200
Ab6	1-72	233	106-150	235	172-267	237	316-348	239	349-666	240
Ab7	1-69	273	103-147	275	169-264	277	301-333	279	334-651	280
Ab8	1-69	313	103-147	315	169-264	317	301-333	319	334-651	320
Ab9	1-66	353	103-147	355	169-264	357	295-327	359	328-645	360
Ab10	1-69	393	106-150	395	172-267	397	298-330	399	331-648	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-657	440
Ab12	1-69	473	103-147	475	169-264	477	301-333	479	334-651	480
Ab13	1-69	513	103-147	515	169-264	517	301-333	519	334-651	520
Ab14	1-69	553	103-147	555	169-264	557	301-333	559	334-651	560
Ab15	1-69	593	103-147	595	169-264	597	301-333	599	334-651	600
Ab16	1-66	633	106-150	635	172-267	637	307-339	639	340-657	640
Ab17	1-66	673	106-150	675	172-267	677	307-339	679	340-657	680
Ab18	1-69	713	103-147	715	169-264	717	301-333	719	334-651	720
Ab19	1-69	753	103-147	755	169-264	757	301-333	759	334-651	760
Ab20	1-69	793	103-147	795	169-264	797	301-333	799	334-651	800
Ab21	1-69	833	103-147	835	169-264	837	301-333	839	334-651	840
Ab23	1-69	873	103-147	875	169-264	877	301-333	879	334-651	880
Ab24	1-69	913	103-147	915	169-264	917	301-333	919	334-651	920
Ab25	1-66	953	106-150	955	172-267	957	298-330	959	331-648	960
Ab26	1-72	993	106-150	995	172-267	997	298-330	999	331-648	1000
Ab27	1-72	1033	106-150	1035	172-267	1037	304-336	1039	337-654	1040
Ab28	1-69	1073	103-147	1075	169-264	1077	301-333	1079	334-651	1080

【配列表】
2016516052000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/029163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/22 (2014.01)
USPC - 530/387.3
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) - A61K 51/10, 38/18; C07K 16/00, 16/18; C12N 15/62 (2014.01)
USPC - 424/141.1, 145.1; 530/387.1, 387.3, 391.3

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - C07K 2317/50, 2317/51, 2317/515, 2317/56, 2317/565; G01N 33/57407 (2014.09)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Pubmed, Google Patents, Google

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0129357 A1 (GARCIA-MARTINEZ et al) 27 May 2010 (27.05.2010) entire document	1, 2, 8-10
A	US 7,718,174 B2 (CHUNG et al) 18 May 2010 (18.05.2010) entire document	1, 2, 8-10
A	BURGESS et al. 'Fully Human Monoclonal Antibodies to Hepatocyte Growth Factor with Therapeutic Potential against Hepatocyte Growth Factor/c-Met–Dependent Human Tumors'. Cancer Research, 01 February 2006 (01.02.2006), Vol. 66, Pgs. 1721-1729. entire document	1, 2, 8-10
P,Y	US 2013/0344068 A1 (GARCIA-MARTINEZ et al) 26 December 2013 (26.12.2013) entire document	1, 2, 8-10

☐ 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
02 October 2014	28 OCT 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/029163

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.: 3-7, 11-23
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.:

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.:
claims 1, 2, and 8-10 to the extent that they read on an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody "Ab1".

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/029163

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 need to be paid.

Group I+: claims 1, 2, and 8-10 are drawn to an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which: (1) specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody.

The first invention of Group I+ is restricted to an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody selected to be Ab1; said anti-human HGF antibody or antibody fragment contains at least 2 complementarity determining regions (CDRs) of an anti-HGF antibody selected to be Ab1; and an isolated nucleic acid and vector, which encodes for and which when expressed in a suitable host cell, result in the expression of an anti-human HGF antibody or antibody fragment or the variable heavy or light chain thereof; and wherein the antibody or antibody fragment encoded by said nucleic acid or nucleic acids is selected to be chimeric. It is believed that claims 1, 2, and 8-10 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody selected to be Ab1.

Applicant is invited to elect additional anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibodies or antibody fragments to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody selected to be Ab2; said anti-human HGF antibody or antibody fragment contains at least 2 complementarity determining regions (CDRs) of an anti-HGF antibody selected to be Ab2; and an isolated nucleic acid and vector, which encodes for and which when expressed in a suitable host cell, result in the expression of an anti-human HGF antibody or antibody fragment or the variable heavy or light chain thereof; and wherein the antibody or antibody fragment encoded by said nucleic acid or nucleic acids is selected to be chimeric. Additional inventions will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on 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/examined.

The inventions listed in Groups I+ 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:

The Group I+ formulas do not share a significant structural element that is responsible for the anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment, requiring the selection of alternatives where "an anti-human HGF antibody selected from Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27 and Ab28."

Further, Group I+ share the technical feature of an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody selected to be Ab1; said anti-human HGF antibody or antibody fragment contains at least 2 complementarity determining regions (CDRs) of an anti-HGF antibody selected to be Ab1; and an isolated nucleic acid and vector, which encodes for and which when expressed in a suitable host cell, result in the expression of an anti-human HGF antibody or antibody fragment or the variable heavy or light chain thereof; and wherein the antibody or antibody fragment encoded by said nucleic acid or nucleic acids is selected to be chimeric. However, this shared technical feature does not represent a contribution over the prior art.

Specifically; US 2010/0129357 A1 to Garcia-Martinez et al. discloses an anti-human hepatocyte growth factor (HGF) antibody or antibody fragment (The present invention is directed to therapeutic methods...such as an Ab1 antibody, Abstract; Antigen-specificity can be measured with respect to any antigen. The antigen can be any substance to which an antibody can bind including, but not limited to... HGF, Para. [0513]) which specifically binds to the same or overlapping epitope(s) and/or competes for binding to the same or overlapping epitope(s) on an intact human HGF polypeptide or fragment thereof as an anti-human HGF antibody selected to be Ab1 (an antibody or antibody fragment that specifically binds to the same linear or conformational epitope(s) on an intact human...fragment thereof as Ab1, Para. [0047]; Antigen-specificity can be measured with respect to any antigen. The antigen can be any substance to which an antibody can bind including, but not limited to...HGF, Para. [0513]); said anti-human HGF antibody or antibody fragment contains at least 2 complementarity determining regions (CDRs) of an anti-HGF antibody selected to be Ab1 (Antigen-specificity can be measured with respect to any antigen. The antigen can be any substance to which an antibody can bind including, but not limited to... HGF, Para. [0513]; In an embodiment of the invention, the anti-IL-6 antibody or antibody fragment or variant thereof may comprise at least 2 complementarity determining regions (CDRs) in each the variable light and the variable heavy regions which are identical to those contained inAb1, Para. [0073]); and an isolated nucleic acid (Isolated plasmids or DNA, Para. [0257]) and vector (Construction of suitable vectors containing one or more of the above-listed components employs standard ligation techniques, Para. [0257]), which encodes for and which when expressed in a suitable host cell (the production of...antibodies in recombinant host cells, Para. [0046]), result in the expression of an anti-human HGF antibody or antibody fragment or the variable heavy or light chain thereof (an antibody or antibody fragment that specifically binds to the same linear or conformational epitope(s) on an intact human...fragment thereof as Ab1, Para. [0047]; Antigen-specificity can be measured with respect to any antigen. The antigen can be any substance to which an antibody can bind including, but not limited to...HGF, Para. [0513]; DNA vectors contain elements that facilitate manipulation for the expression of a foreign protein within the target host cell, Para. [0245]); and wherein the antibody or antibody fragment encoded by said nucleic acid or nucleic acids is selected to be chimeric (Examples thereof include chimeric antibodies, Para. [0264]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　1/15	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ　5/10	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ１２Ｐ　21/08	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		
Ａ６１Ｋ　39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ　49/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	49/00	Ａ	
Ａ６１Ｐ　15/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ　11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ　1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ　1/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ　13/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ　13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08		
Ａ６１Ｐ　1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ　13/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ　5/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10		
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14		
Ａ６１Ｐ　17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ　25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ　27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ　33/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ　38/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/06		
Ａ６１Ｋ　48/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ｇ０１Ｎ　33/53	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/02		
Ｇ０１Ｎ　33/532	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ｃ４０Ｂ　30/04	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
		Ｇ０１Ｎ	33/532	Ｂ	
		Ｃ４０Ｂ	30/04		

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,LT,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　100128750
弁理士　廣瀬　しのぶ
(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９８１０２，シアトル，イースト，フランクリン・アベニュー　３１２４エイ
(72)発明者　アンダーソン，ケイティ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０３４，カークランド，ノースイースト，エイティシックスティーンス・プレイス，１３２３５

(72)発明者 コヴァセヴィッチ，ブライアン・アール
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９６，スノホミッシュ，サウスイースト，トゥーハンドレッドサーティーサード・ストリート １３９１６
(72)発明者 フェルダウス，アンドリュー・エル
アメリカ合衆国ワシントン州９８０３６，リンウッド，サウスウエスト，ワンハンドレッドエイティナインス・プレイス ６９０３
(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，ノースウエスト，テンス・アベニュー ２４０９
(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，サウスイースト，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 ４９２６

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA44 CA04 CA06 DA02 DA05 DA11 DA12 EA04
GA11 HA01
4B064 AG27 CA06 CA19 DA01 DA05 DA13 DA14
4B065 AA01X AA57X AA72X AA77X AA88X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA01
CA25 CA44 CA46
4C084 AA02 AA13 AA19 DA01 MA02 MA16 MA24 MA28 MA35 MA43
MA44 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
ZA021 ZA022 ZA072 ZA082 ZA142 ZA161 ZA162 ZA331 ZA332 ZA542
ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892
ZB082 ZB112 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB332 ZB352
ZB371 ZB372 ZC032 ZC061 ZC062 ZC202 ZC212 ZC411 ZC412 ZC422
4C085 AA14 AA27 CC23 DD84 EE01 GG02 GG08 HH20 JJ01 JJ05
KA04 KB82 LL18
4H045 AA11 AA20 AA30 BA70 BA71 BA72 CA40 DA76 EA20 EA51
FA74 GA26

专利名称(译)	抗HGF的抗体和含有它们的组合物		
公开(公告)号	JP2016516052A	公开(公告)日	2016-06-02
申请号	JP2016503002	申请日	2014-03-14
[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	デュツァーベンジャミンエイチ アンダーソンケイティ コヴァセヴィッチブライアンアール フェルダウスアンドリューエル ラザムジョンエイ ガルシアマルティネスレオンエフ		
发明人	デュツァー,ベンジャミン·エイチ アンダーソン,ケイティ コヴァセヴィッチ,ブライアン·アール フェルダウス,アンドリュー·エル ラザム,ジョン·エイ ガルシア-マルティネス,レオン·エフ		
IPC分类号	C07K16/22 C12N15/09 C12N15/00 C12N1/19 C12N1/21 C12N1/15 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395 A61K49/00 A61P35/00 A61P15/00 A61P11/00 A61P43/00 A61P1/04 A61P1/18 A61P13/08 A61P13/12 A61P1/16 A61P13/10 A61P5/14 A61P25/00 A61P17/00 A61P35/02 A61P25/28 A61P27/02 A61P33/06 A61K45/00 A61K38/00 A61K48/00 G01N33/53 G01N33/532 C40B30/04		
CPC分类号	A61K45/06 A61K2039/505 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P11/00 A61P13/08 A61P13/10 A61P13/12 A61P15/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P25/28 A61P27/02 C07K16/22 C07K2317/73 Y02A50/412		
FI分类号	C07K16/22 C12N15/00.A C12N15/00.ZNA C12N1/19 C12N1/21 C12N1/15 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395.N A61K39/395.T A61K49/00.A A61P35/00 A61P15/00 A61P11/00 A61P43/00.105 A61P1/04 A61P1/18 A61P13/08 A61P13/12 A61P1/16 A61P13/10 A61P5/14 A61P25/00 A61P17/00 A61P35/02 A61P25/28 A61P27/02 A61P43/00.111 A61P33/06 A61K45/00 A61K37/02 A61K48/00 G01N33/53.D G01N33/532.B C40B30/04		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA44 4B024/CA04 4B024/CA06 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/DA12 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA01 4B064/AG27 4B064/CA06 4B064/CA19 4B064/DA01 4B064/DA05 4B064/DA13 4B064/DA14 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA77X 4B065/AA88X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA13 4C084/AA19 4C084/DA01 4C084/MA02 4C084/MA16 4C084/MA24 4C084/MA28 4C084/MA35 4C084/MA43 4C084/MA44 4C084/MA52 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA63 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/ZA021 4C084/ZA022 4C084/ZA072 4C084/ZA082 4C084/ZA142 4C084/ZA161 4C084/ZA162 4C084/ZA331 4C084/ZA332 4C084/ZA542 4C084/ZA591 4C084/ZA592 4C084/ZA661 4C084/ZA662 4C084/ZA751 4C084/ZA752 4C084/ZA811 4C084/ZA812 4C084/ZA891 4C084/ZA892 4C084/ZB082 4C084/ZB112 4C084/ZB211 4C084/ZB212 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4C084/ZB332 4C084/ZB352 4C084/ZB371 4C084/ZB372 4C084/ZC032 4C084/ZC061 4C084/ZC062 4C084/ZC202 4C084/ZC212 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC422 4C085/AA14 4C085/AA27 4C085/CC23 4C085/DD84 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG08 4C085/HH20 4C085/JJ01 4C085/JJ05 4C085/KA04 4C085/KB82 4C085/LL18 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/BA72 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA51 4H045/FA74 4H045/GA26		

代理人(译)	小林 泰 竹内茂雄 山本修
优先权	61/781643 2013-03-14 US 61/782868 2013-03-14 US
其他公开文献	JP2016516052A5
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明涉及对HGF具有结合特异性的抗体及其片段。本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的抗体及其结合片段，其包含本文所述的VH，VL和CDR多肽序列，以及编码它们的多核苷酸。本发明还涉及与一种或多种功能性或可检测部分结合的抗HGF抗体及其结合片段的缀合物。本发明还涉及产生抗HGF抗体及其结合片段的方法。本发明的实施方案还涉及抗HGF抗体及其结合片段用于HGF相关疾病和病症的诊断，评估和治疗的用途。