(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2015-519050
(P2015-519050A)
(43)公表日　平成27年7月9日(2015.7.9)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B024
C07K 16/40	(2006.01)	C07K	16/40	ZNA	4B064
C12P 21/08	(2006.01)	C12P	21/08		4B065
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C076
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 382 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-511658 (P2015-511658)
(86)(22)出願日　平成25年5月8日 (2013.5.8)
(85)翻訳文提出日　平成27年1月7日 (2015.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2013/040112
(87)国際公開番号　WO2013/169886
(87)国際公開日　平成25年11月14日 (2013.11.14)
(31)優先権主張番号　61/644,065
(32)優先日　平成24年5月8日 (2012.5.8)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/654,481
(32)優先日　平成24年6月1日 (2012.6.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　13/795,674
(32)優先日　平成25年3月12日 (2013.3.12)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　511305553
アルダーバイオ・ホールディングズ・エルエルシー
アメリカ合衆国ネバダ州８９１０９，ラスベガス，コンベンション・センター・ドライブ　１０１，スイート　８５０
(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】抗ＰＣＳＫ９抗体およびその使用

(57)【要約】
本発明は、ＰＣＳＫ９に結合特異性を有する抗体およ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V_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列、およびそれらをコードするポリヌクレオチドを含む本明細書に記載の抗体、およびその結合断片に関する。本発明はまた、１つ以上の機能性または検出可能な部分と複合体化したした抗ＰＣＳＫ９抗体およびその結合断片の複合体も企図する。本発明はまた、当該抗ＰＣＳＫ９抗体およびその結合断片を製造する方法も企図する。本発明の実施形態はまた、ＰＣＳＫ９に関係する疾病および障害の診断、評価および治療のための抗ＰＣＳＫ９抗体およびその結合断片の使用にも関連する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と同じまたは重複するエピトープと、ヒトＰＣＳＫ９において、競合および／または特異的に結合する抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項２】
前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と同じもしくは重複するエピトープと、ヒトＰＣＳＫ９において、特異的に結合する、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項３】
前記エピトープが、全長または実質的に全長のヒトＰＣＳＫ９ポリペプチドに対応するヒトＰＣＳＫ９の重複するペプチド断片である１０～１５アミノ酸長ペプチドのライブラリー中の１つ以上のペプチドへの前記抗ヒトＰＣＳＫ９抗体の結合を検出する結合アッセイを使用して特定される、請求項２に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項４】
前記結合アッセイが、前記ライブラリー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起こるとき、検出可能な化学発光シグナルを発光する化学発光標識の使用により前記ライブラリー中の１つ以上の前記１０～１５アミノ酸長ペプチドへの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、請求項３に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項５】
前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項６】
前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項７】
前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項８】
前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項９】

前記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、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の全６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１０】

前記抗体または抗体断片は、（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、および配列番号９２４から成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、および配列番号９２６から成る群から選択されるＣＤＲ２配列；および配列番号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、および配列番号９２８から成る群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；および／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、および配列番号９４４から成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、および配列番号９４６から成る群から選択されるＣＤＲ２配列；および配列番号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、および配列番号９４８から成る群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、上記特定したＣＤＲポリペプチドのいずれか１つもしくは２つ残基が、別のアミノ酸、好ましくは、保存的アミノ酸置換で置換され得ることを条件とする、請求項１～９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１】

前記可変重鎖が、配列番号４のＣＤＲ１配列、配列番号６のＣＤＲ２配列、および配列番号８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号２４のＣＤＲ１配列、配列番号２６のＣＤＲ２配列、および配列番号２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１２】

前記可変重鎖が、配列番号４４のＣＤＲ１配列、配列番号４６のＣＤＲ２配列、および配列番号４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６４のＣ

ＤＲ１配列、配列番号６６のＣＤＲ２配列、および配列番号６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１３】

前記可変重鎖が、配列番号８４のＣＤＲ１配列、配列番号８６のＣＤＲ２配列、および配列番号８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１０４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６のＣＤＲ２配列、および配列番号１０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１４】

前記可変重鎖が、配列番号１２４のＣＤＲ１配列、配列番号１２６のＣＤＲ２配列、および配列番号１２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１４４のＣＤＲ１配列、配列番号１４６のＣＤＲ２配列、および配列番号１４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１５】

前記可変重鎖が、配列番号１６４のＣＤＲ１配列、配列番号１６６のＣＤＲ２配列、および配列番号１６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１８４のＣＤＲ１配列、配列番号１８６のＣＤＲ２配列、および配列番号１８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１６】

前記可変重鎖が、配列番号２０４のＣＤＲ１配列、配列番号２０６のＣＤＲ２配列、および配列番号２０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号２２４のＣＤＲ１配列、配列番号２２６のＣＤＲ２配列、および配列番号２２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１７】

前記可変重鎖が、配列番号２４４のＣＤＲ１配列、配列番号２４６のＣＤＲ２配列、および配列番号２４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号２６４のＣＤＲ１配列、配列番号２６６のＣＤＲ２配列、および配列番号２６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１８】

前記可変重鎖が、配列番号２８４のＣＤＲ１配列、配列番号２８６のＣＤＲ２配列、および配列番号２８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３０４のＣＤＲ１配列、配列番号３０６のＣＤＲ２配列、および配列番号３０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１９】

前記可変重鎖が、配列番号３２４のＣＤＲ１配列、配列番号３２６のＣＤＲ２配列、および配列番号３２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３４４のＣＤＲ１配列、配列番号３４６のＣＤＲ２配列、および配列番号３４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２０】

前記可変重鎖が、配列番号３６４のＣＤＲ１配列、配列番号３６６のＣＤＲ２配列、および配列番号３６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３８４のＣＤＲ１配列、配列番号３８６のＣＤＲ２配列、および配列番号３８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２１】

前記可変重鎖が、配列番号４０４のＣＤＲ１配列、配列番号４０６のＣＤＲ２配列、および配列番号４０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号４２４のＣＤＲ１配列、配列番号４２６のＣＤＲ２配列、および配列番号４２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２２】

前記可変重鎖が、配列番号４４４のＣＤＲ１配列、配列番号４４６のＣＤＲ２配列、および配列番号４４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号４６４のＣＤＲ１配列、配列番号４６６のＣＤＲ２配列、および配列番号４６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２３】

前記可変重鎖が、配列番号４８４のＣＤＲ１配列、配列番号４８６のＣＤＲ２配列、および配列番号４８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５０４のＣＤＲ１配列、配列番号５０６のＣＤＲ２配列、および配列番号５０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２４】

前記可変重鎖が、配列番号５２４のＣＤＲ１配列、配列番号５２６のＣＤＲ２配列、および配列番号５２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５４４のＣＤＲ１配列、配列番号５４６のＣＤＲ２配列、および配列番号５４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２５】

前記可変重鎖が、配列番号５６４のＣＤＲ１配列、配列番号５６６のＣＤＲ２配列、および配列番号５６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５８４のＣＤＲ１配列、配列番号５８６のＣＤＲ２配列、および配列番号５８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２６】

前記可変重鎖が、配列番号６０４のＣＤＲ１配列、配列番号６０６のＣＤＲ２配列、および配列番号６０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６２４のＣＤＲ１配列、配列番号６２６のＣＤＲ２配列、および配列番号６２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２７】

前記可変重鎖が、配列番号６４４のＣＤＲ１配列、配列番号６４６のＣＤＲ２配列、および配列番号６４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６６のＣＤＲ２配列、および配列番号６６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２８】

前記可変重鎖が、配列番号６８４のＣＤＲ１配列、配列番号６８６のＣＤＲ２配列、および配列番号６８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７０４のＣＤＲ１配列、配列番号７０６のＣＤＲ２配列、および配列番号７０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項２９】

前記可変重鎖が、配列番号７２４のＣＤＲ１配列、配列番号７２６のＣＤＲ２配列、および配列番号７２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７

４４のＣＤＲ１配列、配列番号７４６のＣＤＲ２配列、および配列番号７４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３０】

前記可変重鎖が、配列番号７６４のＣＤＲ１配列、配列番号７６６のＣＤＲ２配列、および配列番号７６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７８４のＣＤＲ１配列、配列番号７８６のＣＤＲ２配列、および配列番号７８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３１】

前記可変重鎖が、配列番号８０４のＣＤＲ１配列、配列番号８０６のＣＤＲ２配列、および配列番号８０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号８２４のＣＤＲ１配列、配列番号８２６のＣＤＲ２配列、および配列番号８２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３２】

前記可変重鎖が、配列番号８４４のＣＤＲ１配列、配列番号８４６のＣＤＲ２配列、および配列番号８４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号８６４のＣＤＲ１配列、配列番号８６６のＣＤＲ２配列、および配列番号８６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３３】

前記可変重鎖が、配列番号８８４のＣＤＲ１配列、配列番号８８６のＣＤＲ２配列、および配列番号８８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号９０４のＣＤＲ１配列、配列番号９０６のＣＤＲ２配列、および配列番号９０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３４】

前記可変重鎖が、配列番号９２４のＣＤＲ１配列、配列番号９２６のＣＤＲ２配列、および配列番号９２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号９４４のＣＤＲ１配列、配列番号９４６のＣＤＲ２配列、および配列番号９４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３５】

前記可変重鎖が、配列番号２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、および／または前記可変軽鎖が、配列番号２２を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２および配列番号２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項３５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３７】

前記可変重鎖が、配列番号４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４２および配列番号６２それぞれの可変重鎖およ

び軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項３７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項３９】

前記可変重鎖が、配列番号８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号１０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８２および配列番号１０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項３９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４１】

前記可変重鎖が、配列番号１２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号１４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号１２２および配列番号１４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項４１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４３】

前記可変重鎖が、配列番号１６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号１８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号１６２および配列番号１８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項４３のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４５】

前記可変重鎖が、配列番号２０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号２２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２０２および配列番号２２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項４５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４７】

前記可変重鎖が、配列番号２４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号２６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２４２および配列番号２６２それぞれの可変重鎖

および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項４７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項４９】

前記可変重鎖が、配列番号２８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号３０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２８２および配列番号３０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項４９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５１】

前記可変重鎖が、配列番号３２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号３４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号３２２および配列番号３４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項５１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５３】

前記可変重鎖が、配列番号３６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号３８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号３６２および配列番号３８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項５３のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５５】

前記可変重鎖が、配列番号４０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号４２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４０２および配列番号４２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項５５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５７】

前記可変重鎖が、配列番号４４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号４６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４４２および配列番号４６２それぞれの可変重鎖

および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項５７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項５９】

前記可変重鎖が、配列番号４８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号５０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４８２および配列番号５０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項５９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６１】

前記可変重鎖が、配列番号５２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号５４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号５２２および配列番号５４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項６１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６３】

前記可変重鎖が、配列番号５６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号５８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号５６２および配列番号５８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項６３のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６５】

前記可変重鎖が、配列番号６０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号６２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６０２および配列番号６２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項６５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６７】

前記可変重鎖が、配列番号６４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号６６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６４２および配列番号６６２それぞれの可変重鎖

および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項６７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項６９】

前記可変重鎖が、配列番号６８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号７０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６８２および配列番号７０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項６９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７１】

前記可変重鎖が、配列番号７２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号７４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号７２２および配列番号７４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項７１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７３】

前記可変重鎖が、配列番号７６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号７８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号７６２および配列番号７８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項７３のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７５】

前記可変重鎖が、配列番号８０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号８２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８０２および配列番号８２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項７５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７７】

前記可変重鎖が、配列番号８４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号８６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８４２および配列番号８６２それぞれの可変重鎖

および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項７７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項７９】

前記可変重鎖が、配列番号８８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号９０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８８２および配列番号９０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項７９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８１】

前記可変重鎖が、配列番号９２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記可変軽鎖が、配列番号９４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号９２２および配列番号９４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項８１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８３】

前記重鎖が、配列番号１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８４】

前記重鎖が、配列番号４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８５】

前記重鎖が、配列番号８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号１０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８６】

前記重鎖が、配列番号１２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号１４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８７】

前記重鎖が、配列番号１６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号１８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９

９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８８】

前記重鎖が、配列番号２０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号２２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項８９】

前記重鎖が、配列番号２４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号２６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９０】

前記重鎖が、配列番号２８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号３０１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９１】

前記重鎖が、配列番号３２１を含み、前記軽鎖が、配列番号３４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９２】

前記重鎖が、配列番号３６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号３８１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９３】

前記重鎖が、配列番号４０１を含み、前記軽鎖が、配列番号４２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９４】

前記重鎖が、配列番号４４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号４６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９５】

前記重鎖が、配列番号４８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号５０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項９６】

前記重鎖が、配列番号５２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号５４１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗

体断片。
【請求項９７】
前記重鎖が、配列番号５６１を含み、前記軽鎖が、配列番号５８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項９８】
前記重鎖が、配列番号６０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号６２１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項９９】
前記重鎖が、配列番号６４１を含み、前記軽鎖が、配列番号６６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１００】
前記重鎖が、配列番号６８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号７０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０１】
前記重鎖が、配列番号７２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号７４１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０２】
前記重鎖が、配列番号７６１を含み、前記軽鎖が、配列番号７８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０３】
前記重鎖が、配列番号８０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０４】
前記重鎖が、配列番号８４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０５】
前記重鎖が、配列番号８８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記軽鎖が、配列番号９０１を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１０６】

前記重鎖が、配列番号９２１を含み、前記軽鎖が、配列番号９４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１０７】

前記抗体または抗体断片が、キメラ抗体もしくは抗体断片、ヒト化抗体もしくは抗体断片、およびヒト抗体もしくは抗体断片から成る群から選択される、請求項１～１０６のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１０８】

前記抗体または抗体断片が、ｓｃＦｖ、ラクダ抗体、ナノ抗体、ＩｇＮＡＲ、F_{ab}断片、$F_{ab'}$断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、および$F_{(ab')_2}$断片から成る群から選択される、請求項１～１０６のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１０９】

前記抗体または抗体断片が、Ｎ－グリコシル化および／またはＯ－グリコシル化を実質的にもしくは全くしていない、請求項１～１０８のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１０】

前記抗体または抗体断片が、ヒト定常ドメインを含む、請求項１～１０９のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１１】

前記抗体が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、またはＩｇＧ４抗体である、請求項１１０に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１２】

前記抗体または抗体断片が、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも１つを改変させるために修飾されたＦｃ領域を含む、請求項１～１１１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１３】

前記Ｆｃ領域が、Ｎ－グリコシル化および／またはＯ－グリコシル化を改変または取り除く１つ以上の変異を含む、請求項１１２に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１４】

前記抗体または抗体断片が、ヒト化抗体または抗体断片である、請求項１～１０８のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１５】

前記抗体または抗体断片が、10^{-2}Ｍ、５ｘ１０－３Ｍ、10^{-3}Ｍ、$5x10^{-4}$Ｍ、10^{-4}Ｍ、$5x10^{-5}$Ｍ、10^{-5}Ｍ、$5x10^{-6}$Ｍ、10^{-6}Ｍ、$5x10^{-7}$Ｍ、10^{-7}Ｍ、５ｘ１０－８Ｍ、10^{-8}Ｍ、$5x10^{-9}$Ｍ、10^{-9}Ｍ、$5x10^{-10}$Ｍ、10^{-10}Ｍ、$5x10^{-11}$Ｍ、10^{-11}Ｍ、$5x10^{-12}$Ｍ、１０－１２Ｍ、$5x10^{-13}$Ｍ、または10^{-13}Ｍ以下の解離定数（K_d）でＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１１４のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１６】

前記抗体または抗体断片が、10^{-11}Ｍ、$5x10^{-12}$Ｍ、または10^{-12}Ｍ以下の解離定数（K_d）でＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１１５のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１１７】

前記抗体または抗体断片が、$10^{-4}S^{-1}$、$5x10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5x10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、５ｘ１０－７S^{-1}、または$10^{-7}S^{-1}$以下のオフ率（off-rate）でＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１１６のいずれか１項に記載

の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１１８】
前記抗体または抗体断片が、検出可能な標識もしくは治療剤に、直接的に、もしくは間接的に付加される、請求項１～１１７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１１９】
対象に投与されるとき、ＰＣＳＫ９により誘発される少なくとも１つの生物学的作用を抑制もしくは中和する、請求項１～１０８のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２０】
対象に投与されるとき、血清コレステロールを低減する、請求項１～１０８のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２１】
前記抗体または抗体断片が、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を阻害可能である、請求項１～１１８のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２２】
前記抗体または抗体断片が、約１００ｎＭ未満であるK_DでＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２３】
前記抗体または抗体断片が、約１０ｎＭ未満であるK_DでＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２４】
前記抗体または抗体断片が、約１ｎＭ未満であるK_DでＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２５】
前記抗体または抗体断片が、約１ｎＭと約１０ｎＭとの間であるK_Dを有するＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２６】
前記抗体または抗体断片が、約０．１ｎＭと約１ｎＭとの間であるK_DでＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２７】
前記抗体または抗体断片が、０．１２ｎＭと７．９９ｎＭとの間であるK_DでＰＣＳＫ９に結合する、請求項１～１２１のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２８】
前記抗体または抗体断片が、少なくとも１つのエフェクター部分に付加される、請求項１～１２７のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１２９】
エフェクター部分が化学的リンカーを含む、請求項１２８に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１３０】
前記抗体または抗体断片が、１つ以上の検出可能な部分に付加される、請求項１２９に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１３１】
検出可能な部分が、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、もしくはそれらの混合物を含む、請求項１３０に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。
【請求項１３２】

前記抗体または抗体断片が、１つ以上の官能基に付加される、請求項１～１３２のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片。

【請求項１３３】

請求項１～１３２のいずれか１項に記載の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片に対して産生される抗イディオタイプ抗体。

【請求項１３４】

請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体または抗体断片の治療的に、予防的にもしくは診断的に有効な量を含む治療用途、予防用途、もしくは診断用途に適切な組成物。

【請求項１３５】

皮下投与に適切である、請求項１３４に記載の組成物。

【請求項１３６】

静脈内投与に適切である、請求項１３４に記載の組成物。

【請求項１３７】

局所投与に適切である、請求項１３４に記載の組成物。

【請求項１３８】

凍結乾燥されている、請求項１３４に記載の組成物。

【請求項１３９】

薬剤的に許容可能な希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、またはそれらの混合物をさらに含む、請求項１３４～１３７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１４０】

別の活性剤をさらに含む、請求項１３４～１３７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１４１】

前記他の活性剤が、以下から成る群から選択される、請求項１４０のいずれか１項に記載の組成物：スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤、コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、パンテチンなどの他の抗コレステロール薬、降圧薬、抗糖尿病薬（anti diabetigenic drugs）、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤。

【請求項１４２】

前記ＡＣＥ阻害薬が、カポテン（カポトプリル）、バソテック（アナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（ホシノプリル）、アルタセ（ラミプリル）、アクプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。

【請求項１４３】

前記ＡＲＢが、コザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ（イルベサルタン）、アタカンド（カンデサルタン）、およびミカルディス（テルミサルタン）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。

【請求項１４４】

前記抗不整脈薬が、タンボコール（フレカイニド）、プロカンビド（Procanbid）（プロカインアミド）、コルダロン（アミオダロン）、およびベタペース（ソタロール）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。

【請求項１４５】

前記抗血小板薬が、以下を含む、前記主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片る対象と併用され得る抗血小板薬から選択される、請求項１４１に記載の組成物：組織プラスミノーゲンアクチベーター（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、ストレプトキナーゼ、Ｆｘｌ拮抗薬および抗血栓薬。

【請求項１４６】
前記β遮断薬が、セクトラール（アセブトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、Ｔｒａｎｄａｔｅ（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロプレソール、およびトプロールＸＬ（メトプロロール）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１４７】
前記カルシウムチャネル遮断薬が、ノルバスク（アムロジピン）、プレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムＣＤ、カルジゼムＳＲ、ジラコルＸＲ、ジルチアＸＴ、チアザク（Tiazac）（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ（ベラパミル）、アダラット、アダラットＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、カルデン、カルデンＳＲ（ニカルジピン）、スラー（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、およびカデュエットから選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１４８】
前記利尿薬が、ラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、エシドリックス（Esidrix）（ヒドロクロロチアジド）、ザロキソリン（メトラゾン）、およびアルダクトン（スピロノラクトン）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１４９】
前記心不全治療薬が、ドブトレックス（ドブタミン）、およびプリマコール（ミルリノン）から選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１５０】
前記血管拡張薬が、ジラトレートＳＲ、Ｉｓｏ－Ｂｉｄ、Ｉｓｏｎａｔｅ、イソルビド、イソルジル、Ｉｓｏｔｒａｔｅ、ソルビトレート（二硝酸イソソルビド）、ＩＭＤＵＲ（一硝酸イソソルビド）、およびＢｉＤｉｌ（二硝酸イソソルビド配合ヒドララジンから選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１５１】
前記抗凝血剤が、ワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノクス、およびフラグミンから選択される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１５２】
前記組成物が、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める別の治療薬をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１５３】
前記組成物が、コレステロール合成を遮断または抑制する別の治療薬をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１５４】
前記組成物が、スタチン系薬剤をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１５５】
前記スタチン系薬剤が、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの混合物から選択される、請求項１５４に記載の組成物。
【請求項１５６】
前記組成物が、ＨＤＬ値を上昇させる別の治療薬、またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤、または両方をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１５７】
前記組成物が、フィブラート系薬剤をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１５８】
前記フィブラート系薬剤が、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物を含む、請求項１５

７に記載の組成物。
【請求項１５９】
前記組成物が、胆汁酸捕捉剤をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１６０】
前記胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、またはそれらの混合物を含む、請求項１５９に記載の組成物。
【請求項１６１】
前記組成物が、腸内でコレステロールの吸収を低下させる薬剤をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１６２】
前記薬剤が、エゼチミブを含む、請求項１６１に記載の組成物。
【請求項１６３】
前記組成物が、肝性トリグリセリド産生物を抑制、ＶＬＤＬ分泌物を抑制、または両方である薬剤を含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１６４】
前記薬剤が、アシピモックスを含む、請求項１６３に記載の組成物。
【請求項１６５】
前記組成物が、腸内で脂質の吸収を低下させる薬剤をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１６６】
前記薬剤が、オルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含む、請求項１６５に記載の組成物。
【請求項１６７】
前記組成物が、降圧薬である薬剤、狭心症を治療する薬剤、または両方をさらに含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１６８】
前記降圧薬または抗狭心症剤が、利尿薬、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張薬またはα２作動薬から選択される、請求項１６７に記載の組成物。
【請求項１６９】
前記利尿薬が、ブメタニド、タクリン酸（thacrynic acid）、フロセミド、およびトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジドまたはクロロチアジド、またはベンドロフルメチアジドなどのチアジド系利尿薬；インダパミド、クロルタリドン、またはメトラゾンなどのチアジド様利尿薬；アミロライド、トリアムテレン、またはスピロノラクトンなどのカリウム保持性利尿薬を含み；アドレナリン受容体拮抗薬が、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、またはチモロールなどのβ遮断薬を含み；α遮断薬が、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、およびトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、およびラベタロールなどの混合α＋β遮断薬を含み；カルシウムチャネル遮断薬が、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、およびニトレンジピンなどのジヒドロピリジン系；ジルチアゼムおよびベラパミルなどの非ジヒドロピリジン系；アリスキレンなどのレニン阻害剤；カポトプリル、アナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、およびベナゼプリルなどのＡＣＥ阻害薬；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタンなどのアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノンおよびスピロノラクトンなどのアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウムなどの血管拡張薬；およびクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジンまたはレセルピンなどのα２作動薬；またはニトログリセリン(三硝酸グリセリル)

、四硝酸ペンタエリスリトール、二硝酸イソソルビドまたは一硝酸イソソルビドなどの硝酸薬を含む、請求項１６８に記載の組成物。
【請求項１７０】
１つの他の薬剤をさらに含む、請求項１３４～１６９のいずれか１項に記載の組成物であって、その組み合わせが、そこに含有された少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする、組成物。
【請求項１７１】
少なくとも１つの炎症治療薬をさらに含む、請求項１４０～１７０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７２】
前記炎症治療薬が、シクロオキシゲナーゼ－１阻害薬、シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬、ｐ３８－ＭＡＰＫの小分子調節因子、炎症経路に関与する細胞内分子の小分子調節因子、またはそれらの混合物を含む、請求項１７１に記載の組成物。
【請求項１７３】
凍結乾燥され、安定化され、および／または、または注射による投与のために処方される、請求項１４０～１７２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７４】
ＰＣＳＫ９に関連した１つ以上の生物学的作用を遮断、抑制または中和する方法であって、それを必要とする対象に、請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体、または請求項１３４～１７３のいずれか１項に記載の組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【請求項１７５】
患者の血清コレステロール値の上昇に関連する状態を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体、または請求項１３４～１７３のいずれか１項に記載の組成物の有効量を投与することを含む、方法。
【請求項１７６】
血清コレステロール値の上昇を治療または予防することを、それを必要とするかまたは既存の疾患のために血清コレステロール値が上昇する危険性がある患者において行う方法であって、請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体、または請求項１３４～１７３のいずれか１項に記載の組成物の有効量を、前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項１７７】
前記疾患が、高コレステロール血症、冠動脈心疾患、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症 メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、糖尿病、肥満症、高血圧症、および狭心症から成る群から選択される、請求項１７４、１７５または１７６に記載の方法。
【請求項１７８】
請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体、または請求項１３４～１７３のいずれか１項に記載の組成物の有効量を、患者に投与することを含む、コレステロールもしくは脂質恒常性が関与する障害、もしくはそれに関連する合併症を侵す疾患を治療または予防する方法。
【請求項１７９】
前記治療される状態が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、およびシトステロール血症から選択される、請求項１７８に記載の方法。
【請求項１８０】
前記少なくとも１つの単離された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体が、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を阻害する、請求項１７４～１７９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８１】
前記少なくとも１つの単離された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体または抗体断片が、コレステロ

ール合成の遮断または阻害をもたらす、請求項１７４～１８０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８２】

前記方法が、ＬＤＬＲタンパク質の有効性を高め、またはコレステロール合成を遮断もしくは抑制する薬剤とは別の薬剤を、別々に投与もしくは同時投与することをさらに含む、請求項１７４～１８１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８３】

前記投与が、以下の少なくとも１つの、他の抗コレステロール薬の投与をさらに含む治療法の一部である、請求項１７３～１８０のいずれか１項に記載の方法：スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤、コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、パンテチン、降圧薬、抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤。

【請求項１８４】

前記ＡＣＥ阻害薬が、カポテン（カポトプリル）、バソテック（アナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（ホシノプリル）、アルタセ（ラミプリル）、アクプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８５】

前記ＡＲＢが、コザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ（イルベサルタン）、アタカンド（カンデサルタン）、およびミカルディス（テルミサルタン）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８６】

前記抗不整脈薬が、タンボコール（フレカイニド）、プロカンビド（Procanbid）（プロカインアミド）、コルダロン（アミオダロン）、およびベタペース（ソタロール）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８７】

前記抗凝固薬が、組織プラスミノーゲンアクチベーター（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、およびストレプトキナーゼから選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８８】

前記β遮断薬が、セクトラール（アセブトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、トランデート（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロプレソール、およびトプロールＸＬ（メトプロロール）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８９】

前記カルシウムチャネル遮断薬が、ノルバスク（アムロジピン）、プレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムＣＤ、カルジゼムＳＲ、ジラコルＸＲ、ジルチアＸＴ、チアザク（Tiazac）（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ（ベラパミル）、アダラット、アダラットＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、カルデン、カルデンＳＲ（ニカルジピン）、スラー（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、およびスタチン系コレステロール薬とアムロジピンの配合であるカデュエットから選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９０】

前記抗利尿薬が、ラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデック

ス（トルセミド）、Ｅｓｉｄｒｉｘ（ヒドロクロロチアジド）、ザロキソリン（メトラゾン）、およびアルダクトン（スピロノラクトン）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９１】

前記心不全治療薬が、ドブトレックス（ドブタミン）、およびプリマコール（ミルリノン）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９２】

前記血管拡張薬が、ジラトレートＳＲ、Ｉｓｏ－Ｂｉｄ、Ｉｓｏｎａｔｅ、イソルビド、イソルジル、Ｉｓｏｔｒａｔｅ、ソルビトレート（二硝酸イソソルビド）、ＩＭＤＵＲ（一硝酸イソソルビド）、およびＢｉＤｉｌ（二硝酸イソソルビド配合のヒドララジン）から選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９３】

前記抗凝血剤が、ワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノクス、およびフラグミンから選択される、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９４】

ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高め、またはコレステロール合成を遮断もしくは抑制する前記薬剤が、前記抗体または含有組成物と同時に投与される、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１９５】

ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高め、またはコレステロール合成を遮断もしくは抑制する前記薬剤が、前記抗体または含有組成物に対して順次に投与される、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１９６】

コレステロール合成タンパク質を遮断もしくは抑制する前記薬剤が、スタチン系薬剤を含む、請求項１９５に記載の方法。

【請求項１９７】

前記スタチン系薬剤が、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの混合物から選択される、請求項１９６に記載の方法。

【請求項１９８】

前記方法が、ＨＤＬ値を高める薬剤、トリグリセリドレベルを低下させる薬剤、または両方を投与することをさらに含む、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１９９】

前記薬剤が、フィブラート系薬剤を含む、請求項１９８に記載の方法。

【請求項２００】

前記フィブラート系薬剤が、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物を含む、請求項１９９に記載の方法。

【請求項２０１】

前記方法が、胆汁酸捕捉剤を投与することをさらに含む、請求項１８２に記載の方法。

【請求項２０２】

前記胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、またはそれらの混合物を含む、請求項２０１に記載の方法。

【請求項２０３】

前記方法が、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項１８２に記載の方法。

【請求項２０４】

前記薬剤が、エゼチミブを含む、請求項２０３に記載の方法。

【請求項２０５】

前記方法が、肝性トリグリセリド産生物を抑制、ＶＬＤＬ分泌物を抑制、または両方で

ある薬剤を投与することをさらに含む、請求項１８２に記載の方法。
【請求項２０６】
前記薬剤が、アシピモックスを含む、請求項２０５に記載の方法。
【請求項２０７】
前記方法が、腸内で脂質の吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項１８２に記載の方法。
【請求項２０８】
前記薬剤が、オルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２０９】
前記方法が、降圧薬である薬剤、狭心症を治療するもの、または両方を投与することをさらに含む、請求項１８２１７４に記載の方法。
【請求項２１０】
前記降圧薬または抗狭心症薬が、利尿薬、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張薬またはα２作動薬から選択される、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１１】
前記利尿薬が、ブメタニド、タクリン酸（thacrynicacid）、フロセミド、およびトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジドまたはクロロチアジド、またはベンドロフルメチアジドなどのチアジド系利尿薬；インダパミド、クロルタリドン、またはメトラゾンなどのチアジド様利尿薬；アミロライド、トリアムテレン、またはスピロノラクトンなどのカリウム保持性利尿薬を含み；アドレナリン受容体拮抗薬が、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、またはチモロールなどのβ遮断薬を含み；α遮断薬が、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、およびトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、およびラベタロールなどの混合α＋β遮断薬を含み；カルシウムチャネル遮断薬が、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、およびニトレンジピンなどのジヒドロピリジン系；ジルチアゼムおよびベラパミルなどの非ジヒドロピリジン系；アリスキレンなどのレニン阻害剤；カポトプリル、アナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、およびベナゼプリルなどのＡＣＥ阻害薬；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタンなどのアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノンおよびスピロノラクトンなどのアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウムなどの血管拡張薬；およびクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジンまたはレセルピンなどのα２作動薬；またはニトログリセリン(三硝酸グリセリル)、四硝酸ペンタエリスリトール、二硝酸イソソルビドまたは一硝酸イソソルビドなどの硝酸薬を含む、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１２】
前記方法が、少なくとも１つの他の薬剤を投与することをさらに含み、その組み合わせが、少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする、請求項１７４～２１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１３】
前記抗体もしくは抗体断片、または含有組成物および前記少なくとも１つの他の薬剤が同時に投与される、請求項１８２～２１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１４】
前記抗体または抗体断片が、前記少なくとも１つの他の薬剤の前または後に投与される、請求項１８２～２１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１５】

請求項１～１３３のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片、または請求項１３４～１７２に記載の組成物の有効量を、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法。

【請求項２１６】

前記少なくとも１つの単離された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片または組成物を投与することにより、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を阻害する、請求項１７４～２１５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１７】

前記方法が、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める、または血清コレステロールを低減する薬剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１８】

ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める、または血清コレステロールを低減する前記薬剤が、前記抗体または含有組成物と同時に投与される、請求項２１７に記載の方法。

【請求項２１９】

ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める、または血清コレステロールを低減する前記薬剤が、順次に投与される、請求項２１７に記載の方法。

【請求項２２０】

血清コレステロールを低減する前記薬剤が、スタチン系薬剤を含む、請求項２１７に記載の方法。

【請求項２２１】

前記スタチン系薬剤が、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの混合物を含む、請求項２２０に記載の方法。

【請求項２２２】

前記方法が、ＨＤＬ値を上昇させる薬剤、トリグリセリドレベルを低下させる、または両方である薬剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２２１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２３】

前記薬剤が、フィブラート系薬剤を含む、請求項２２２に記載の方法。

【請求項２２４】

前記フィブラート系薬剤が、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物を含む、請求項２２３に記載の方法。

【請求項２２５】

前記方法が、胆汁酸捕捉剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２６】

前記胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、またはそれらの混合物を含む、請求項２２５に記載の方法。

【請求項２２７】

前記方法が、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２１９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２８】

前記薬剤が、エゼチミブを含む、請求項２２７に記載の方法。

【請求項２２９】

前記方法が、肝性トリグリセリド産生物を抑制、ＶＬＤＬ分泌物を抑制、または両方である薬剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２２８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２３０】

前記薬剤が、アシピモックス、ゲムフィブロジルまたはニコチン酸、およびニコチン酸類似体を含む、請求項２２９に記載の方法。
【請求項２３１】
前記方法が、腸内の脂質吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項１７４～２３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３２】
前記薬剤が、オルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含む、請求項２３１に記載の方法。
【請求項２３３】
前記抗体または抗体断片が、他の活性剤の前または後に投与される、請求項１７４～２３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３４】
前記方法が、請求項１～１３２のいずれか１項に記載の少なくとも１つの単離抗体もしくは抗体断片、または請求項１３４～１７３のいずれか１項に記載の組成物の有効量を、対象に投与することを含む、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを高める方法。
【請求項２３５】
前記少なくとも１つの単離された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片の投与が、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を抑制する、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２３６】
前記方法が、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させる別の薬剤、または血清コレステロールを低減させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項２３５に記載の方法。
【請求項２３７】
ＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させるまたは血清コレステロールを低減させる前記薬剤が、前記抗体または抗体組成物と同時に投与される、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２３８】
ＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させるまたは血清コレステロールを低減させる前記薬剤が、前記抗体または抗体組成物に関して、順次に投与される、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２３９】
血清コレステロールタンパク質を低減させる前記薬剤が、スタチン系薬剤である、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２４０】
前記スタチン系薬剤が、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの配合物を含む、請求項２３９に記載の方法。
【請求項２４１】
前記方法が、ＨＤＬ値を上昇させる薬剤、トリグリセリドレベルを低下させる薬剤、または両方を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２４２】
前記他の薬剤が、フィブラート系薬剤を含む、請求項２４１に記載の方法。
【請求項２４３】
前記フィブラート系薬剤が、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物を含む、請求項２４２に記載の方法。
【請求項２４４】
前記方法が、胆汁酸捕捉剤を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２４５】
前記胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、またはそれらの混合物を含む、請求項２４４に記載の方法。
【請求項２４６】

前記方法が、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２４７】
前記薬剤が、エゼチミブを含む、請求項２４６に記載の方法。
【請求項２４８】
前記方法が、肝性トリグリセリド産生物を抑制、ＶＬＤＬ分泌物を抑制、または両方である薬剤を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２４９】
前記薬剤が、アシピモックス、ゲムフィブロジルまたはニコチン酸、もしくはニコチン酸類似体を含む、請求項２４６に記載の方法。
【請求項２５０】
前記方法が、腸内の脂質吸収を低下させる薬剤を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２５１】
前記薬剤が、オルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含む、請求項２５０に記載の方法。
【請求項２５２】
前記方法が、降圧薬である、狭心症を治療する、または両方である薬剤を投与することをさらに含む、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２５３】
前記薬剤が、アムロジピン、利尿薬、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害薬、 アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張薬、硝酸薬またはα２作動薬を含む、請求項２５２に記載の方法。
【請求項２５４】
前記利尿薬が、ブメタニド、タクリン酸（thacrynicacid）、フロセミド、およびトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジドまたはクロロチアジド、またはベンドロフルメチアジドなどのチアジド系利尿薬；インダパミド、クロルタリドン、またはメトラゾンなどのチアジド様利尿薬；アミロライド、トリアムテレン、またはスピロノラクトンなどのカリウム保持性利尿薬を含み；アドレナリン受容体拮抗薬が、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、またはチモロールなどのβ遮断薬を含み；α遮断薬が、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、およびトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、およびラベタロールなどの混合α＋β遮断薬を含み；カルシウムチャネル遮断薬が、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、およびニトレンジピンなどのジヒドロピリジン系；ジルチアゼムおよびベラパミルなどの非ジヒドロピリジン系；アリスキレンなどのレニン阻害剤；カポトプリル、アナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、およびベナゼプリルなどのＡＣＥ阻害薬；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタンなどのアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノンおよびスピロノラクトンなどのアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウムなどの血管拡張薬；およびクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジンまたはレセルピンなどのα２作動薬；またはニトログリセリン(三硝酸グリセリル)、四硝酸ペンタエリスリトール、二硝酸イソソルビドまたは一硝酸イソソルビドなどの硝酸薬を含む、請求項２５３に記載の方法
【請求項２５５】
前記抗体もしくは抗体断片または含有組成物および少なくとも１つの他の薬剤が、同時に投与される、請求項１７４～２５４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２５６】

前記抗体もしくは抗体断片または含有組成物および少なくとも１つの他の薬剤が、任意に異なる投薬法で、別々に投与される、請求項１７４～２５５のいずれか１つに記載の方法。

【請求項２５７】

前記抗体もしくは抗体断片が、前記少なくとも１つの他の薬剤の前または後に投与される、請求項２５６に記載の方法。

【請求項２５８】

前記抗体もしくは抗体断片または含有組成物が、炎症を抑制する薬剤と併用して投与される、請求項１７４～２５７に記載の方法。

【請求項２５９】

前記炎症治療薬が、シクロオキシゲナーゼ－１阻害薬、シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬、ｐ３８－ＭＡＰＫの小分子調節因子、炎症経路に関与する細胞内分子の小分子調節因子、またはそれらの混合物を含む、請求項２５８に記載の方法。

【請求項２６０】

非致死的心臓発作、致死的および非致死的脳卒中、ある特定の種類の心臓手術、心不全による入院、以前の心臓発作、以前の心臓手術、および／または動脈血栓の形跡を示している腰痛または再発性心血管事象の危険性などの確立した心疾患のために、心疾患、および／または心血管事象を患っている患者の腰痛の危険性を低減して、高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病、脂質代謝異常、血清総コレステロール上昇、ＬＤＬ上昇、トリグリセリド上昇、ＶＬＤＬ上昇、低ＨＤＬ、メタボリックシンドローム、糖尿病、家族性複合型高脂血症、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症、家族性アポリポタンパク質Ｂ－１００欠損症（familial defective apolipoprotein B-100）を含む家族性高コレステロール血症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患（remnant removal disease）、肝性リパーゼ欠損症；次のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン療法およびプロゲステロン療法を含む薬剤、β遮断薬、およびチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、およびアルコール誘発性高トリグリセリド血症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中（虚血性および出血性）、狭心症、脳血管疾患および急性冠症候群、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患から選択される疾病もしくは状態の疾病もしくは合併症を治療もしくは予防するために使用される、請求項１７４～２５９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６１】

抗ヒトＰＣＳＫ９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、適切な宿主細胞内で発現したときに、抗ヒトＰＣＳＫ９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の発現をもたらす単離核酸または核酸であって、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と同じもしくは重複しているヒトＰＣＳＫ９上のエピトープと競合するもしくは特異的に結合する、単離核酸または核酸。

【請求項２６２】

前記発現された抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と同じもしくは重複しているヒトＰＣＳＫ９上のエピトープと特異的に結合する、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２６３】
前記エピトープが、前記ヒトＰＣＳＫ９ポリペプチドの全長もしくは実質的に全長に対応する重複している断片である１０～１５アミノ酸長ペプチドのライブラリー中の１つ以上のペプチドへの抗ヒトＰＣＳＫ９抗体の結合を検出する結合アッセイにおいて特定され得る、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６４】
前記結合アッセイが、前記ライブラリー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起こるとき、検出可能な化学発光シグナルを発光する化学発光標識の使用により前記ライブラリー中の１つ以上の前記１０～１５アミノ酸長ペプチドへの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、請求項２６３に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６５】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６６】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗ヒト抗ＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６７】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６８】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２６９】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗体もしくは抗体断片が、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３およびＡｂ２４から成る群から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の全６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２７０】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片が、（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、および配列番号９２４から成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、および配列番号９２６から成る群から選択されるＣＤＲ２配列；および配列番号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、および配列番号９２８から成る群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変重鎖；および／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、および配列番号９４４から成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、および配列番号９４６から成る群から選択されるＣＤＲ２配列；および配列番号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、および配列番号９４８から成る群から選択されるＣＤＲ３配列を含む可変軽鎖を含み、上記特定したＣＤＲポリペプチドのいずれか１つもしくは２つ残基が、別のアミノ酸で置換され得ることを条件とする、請求項２６１に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４のＣＤＲ１配列、配列番号６のＣＤＲ２配列、および配列番号８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号２４のＣＤＲ１配列、配列番号２６のＣＤＲ２配列、および配列番号２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７２】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４４のＣＤＲ１配列、配列番号４６のＣＤＲ２配列、および配列番号４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６のＣＤＲ２配列、および配列番号６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８４のＣＤＲ１配列、配列番号８６のＣＤＲ２配列、および配列番号８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１０４のＣＤＲ１配列、配列番号１０６のＣＤＲ２配

列、および配列番号１０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７４】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号１２４のＣＤＲ１配列、配列番号１２６のＣＤＲ２配列、および配列番号１２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１４４のＣＤＲ１配列、配列番号１４６のＣＤＲ２配列、および配列番号１４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号１６４のＣＤＲ１配列、配列番号１６６のＣＤＲ２配列、および配列番号１６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号１８４のＣＤＲ１配列、配列番号１８６のＣＤＲ２配列、および配列番号１８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７６】

前記発現された抗ヒトＰＣＳＫ９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、および配列番号２０８のＣＤＲ３配列を含む可変重鎖を含み；および前記可変軽鎖が、配列番号２２４のＣＤＲ１配列、配列番号２２６のＣＤＲ２配列、および配列番号２２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２４４のＣＤＲ１配列、配列番号２４６のＣＤＲ２配列、および配列番号２４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号２６４のＣＤＲ１配列、配列番号２６６のＣＤＲ２配列、および配列番号２６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７８】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２８４のＣＤＲ１配列、配列番号２８６のＣＤＲ２配列、および配列番号２８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３０４のＣＤＲ１配列、配列番号３０６のＣＤＲ２配列、および配列番号３０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２７９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号３２４のＣＤＲ１配列、配列番号３２６のＣＤＲ２配列、および配列番号３２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３４４のＣＤＲ１配列、配列番号３４６のＣＤＲ２配列、および配列番号３４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２８０】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号３６４のＣＤＲ１配列、配列番号３６６のＣＤＲ２配列、および配列番号３６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号３８４のＣＤＲ１配列、配列番号３８６のＣＤＲ２配列、および配列番号３８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２８１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４０４のＣＤＲ１配列、配列番号４０６のＣＤＲ２配列、および配列番号４０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号４２４のＣＤＲ１配列、配列番号４２６のＣＤＲ２配列、および配列番号４２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２８２】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４４４のＣＤＲ１配列、配列番号４４６のＣＤＲ２配列、および配列番号４４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号４６４のＣＤＲ１配列、配列番号４６６のＣＤＲ２配列、および配列番号４６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８３】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４８４のＣＤＲ１配列、配列番号４８６のＣＤＲ２配列、および配列番号４８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５０４のＣＤＲ１配列、配列番号５０６のＣＤＲ２配列、および配列番号５０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８４】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号５２４のＣＤＲ１配列、配列番号５２６のＣＤＲ２配列、および配列番号５２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５４４のＣＤＲ１配列、配列番号５４６のＣＤＲ２配列、および配列番号５４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８５】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号５６４のＣＤＲ１配列、配列番号５６６のＣＤＲ２配列、および配列番号５６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号５８４のＣＤＲ１配列、配列番号５８６のＣＤＲ２配列、および配列番号５８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８６】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６０４のＣＤＲ１配列、配列番号６０６のＣＤＲ２配列、および配列番号６０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６２４のＣＤＲ１配列、配列番号６２６のＣＤＲ２配列、および配列番号６２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８７】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６４４のＣＤＲ１配列、配列番号６４６のＣＤＲ２配列、および配列番号６４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号６６４のＣＤＲ１配列、配列番号６６６のＣＤＲ２配列、および配列番号６６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８８】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６８４のＣＤＲ１配列、配列番号６８６のＣＤＲ２配列、および配列番号６８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７０４のＣＤＲ１配列、配列番号７０６のＣＤＲ２配列、および配列番号７０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２８９】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号７２４のＣＤＲ１配列、配列番号７２６のＣＤＲ２配列、および配列番号７２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７４４のＣＤＲ１配列、配列番号７４６のＣＤＲ２配列、および配列番号７４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項２９０】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号７６４のＣＤＲ

１配列、配列番号７６６のＣＤＲ２配列、および配列番号７６８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号７８４のＣＤＲ１配列、配列番号７８６のＣＤＲ２配列、および配列番号７８８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８０４のＣＤＲ１配列、配列番号８０６のＣＤＲ２配列、および配列番号８０８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号８２４のＣＤＲ１配列、配列番号８２６のＣＤＲ２配列、および配列番号８２８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９２】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８４４のＣＤＲ１配列、配列番号８４６のＣＤＲ２配列、および配列番号８４８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号８６４のＣＤＲ１配列、配列番号８６６のＣＤＲ２配列、および配列番号８６８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８８４のＣＤＲ１配列、配列番号８８６のＣＤＲ２配列、および配列番号８８８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号９０４のＣＤＲ１配列、配列番号９０６のＣＤＲ２配列、および配列番号９０８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９４】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号９２４のＣＤＲ１配列、配列番号９２６のＣＤＲ２配列、および配列番号９２８のＣＤＲ３配列を含み；および／または前記可変軽鎖が、配列番号９４４のＣＤＲ１配列、配列番号９４６のＣＤＲ２配列、および配列番号９４８のＣＤＲ３配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、および／または前記可変軽鎖が、配列番号２２を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２および配列番号２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４２および配列番号６２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項２９９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８２に、少なく

とも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号１０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３００】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８２および配列番号１０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号１２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号１４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号１２２および配列番号１４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号１６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号１８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号１６２および配列番号１８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号２２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２０２および配列番号２２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号２６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２４２および配列番号２６２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３０９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号２８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号３０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号２８２および配列番号３０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号３２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号３４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号３２２および配列番号３４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号３６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号３８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号３６２および配列番号３８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号４２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４０２および配列番号４２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００

％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号４６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４４２および配列番号４６２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３１９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号４８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号５０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号４８２および配列番号５０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号５２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号５４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号５２２および配列番号５４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号５６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号５８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号５６２および配列番号５８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号６２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６０２および配列番号６２２それぞれの可変重鎖

および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号６６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６４２および配列番号６６２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３２９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号６８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号７０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号６８２および配列番号７０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号７２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号７４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号７２２および配列番号７４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号７６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号７８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３４】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号７６２および配列番号７８２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が

、配列番号８２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３６】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８０２および配列番号８２２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号８６２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３８】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８４２および配列番号８６２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３３９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号８８２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号９０２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４０】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号８８２および配列番号９０２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変重鎖が、配列番号９２２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記可変軽鎖が、配列番号９４２に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４２】

前記可変重鎖および軽鎖が、配列番号９２２および配列番号９４２それぞれの可変重鎖および軽鎖に、各々少なくとも９０％一致している、請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４４】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致して

いる配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号１０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４６】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号１２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号１４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号１６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号１８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４８】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号２０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号２２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３４９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号２４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号２６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５０】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号２８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号３０１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号３２１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号３４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５２】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号３６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号３８１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５３】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号４０１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号４２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５４】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号４４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号４６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５５】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号４８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号５０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５６】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号５２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号５４１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５７】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号５６１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号５８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５８】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号６０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号６２１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３５９】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号６４１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号６６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３６０】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号６８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号７０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３６１】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号７２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号７４１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６２】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号７６１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号７８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６３】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号８０１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号８２１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６４】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号８４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号８６１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６５】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号８８１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号９０１を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６６】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる重鎖が、配列番号９２１を含み、前記核酸又は複数の核酸によりコードされる軽鎖が、配列番号９４１に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致している配列を含む。請求項２６１～２７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６７】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記抗体または抗体断片が、キメラ抗体もしくは抗体断片、ヒト化抗体もしくは抗体断片、およびヒト抗体もしくは抗体断片から成る群から選択される、請求項２６１～３６６のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６８】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、ｓｃＦｖ、ラクダ抗体、ナノ抗体、ＩｇＮＡＲ、$Ｆ_{ａｂ}$断片、$Ｆ_{ａｂ'}$断片、ＭｅｔＭａｂ、一価抗体断片、および$Ｆ_{(ａｂ')_2}$断片から成る群から選択される、請求項２６１～３６７のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３６９】
前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、Ｎ－グリコシル化および／またはＯ－グリコシル化を実質的にもしくは全くしていない、請求項２６１～３６８のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。
【請求項３７０】
前記核酸又は複数の核酸により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、請求項２６１～３６９のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３７１】

前記核酸又は複数の核酸によりコードされる前記発現された抗体または抗体断片が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、またはＩｇＧ４抗体である、請求項２６１～３７０のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３７２】

前記抗体もしくは抗体断片をコードする前記核酸又は複数の核酸が、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；またはそのコドン縮重と少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％一致するＶＨおよびＶＬ領域をコードする配列を含む、請求項２６１～３７１のいずれか１項に記載の核酸又は複数の核酸。

【請求項３７３】

請求項２６１～３７２のいずれかに記載の核酸配列又は複数の核酸配列を含むベクター又は複数のベクター。

【請求項３７４】

請求項２６１～３７２のいずれかに記載の核酸配列又は複数の核酸配列または請求項３７３に記載のベクター又は複数のベクターを含む宿主細胞。

【請求項３７５】

前記宿主細胞が、哺乳類細胞、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、トリ細胞または昆虫細胞である、請求項３７４に記載の宿主細胞。

【請求項３７６】

糸状菌または酵母を含む、請求項３７４に記載の宿主細胞。

【請求項３７７】

ピキア・パストリス、ピキア・フィンランジカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラメ、ピキア・メンブラネファシエンス、ピキア・ミニュータ（オガテア・ミニュータ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オプンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルカム、ピキア・ピジペリ、ピキア・スチプチス、ピキア・メタノリカ、ピキア種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセス種、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、クロコウジカビ、コウジカビ、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、フザリウム種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、ニセツリガネゴケおよびアカパンカビ、ピキア種、いずれものサッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれものクルイベロミセス種、 カンジダ・アルビカンス、いずれものアスペルギルス種、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、いずれものフザリウム種およびアカパンカビを含む糸状菌または酵母を含む、請求項３７６に記載の宿主細胞。

【請求項３７８】

前記宿主細胞が、哺乳類細胞である、請求項３７７に記載の宿主細胞。

【請求項３７９】

前記宿主細胞が、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、骨髄腫、ＳＶ４０により形質転換したサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１６５１）；ヒト胎児腎臓株（２９３また

は浮遊培養増殖のためにサブクローニングした２９３細胞）、マウスセルトリ細胞；ヒト肺細胞；ヒト肝臓細胞、またはマウス乳癌細胞である、請求項３７８に記載の宿主細胞。
【請求項３８０】
前記哺乳類細胞が、ＣＨＯ細胞である、請求項３７９に記載の宿主細胞。
【請求項３８１】
ピキア属に属する酵母細胞である、請求項３７４に記載の宿主細胞。
【請求項３８２】
ピキア・パストリスである、請求項３８１に記載の宿主細胞。
【請求項３８３】
組み換え宿主細胞中で前記抗体または抗体断片の発現のためにコードする核酸を発現することにより、請求項１～１３２のいずれか１項に記載の抗体または抗体断片を製造する方法。
【請求項３８４】
前記宿主細胞が、細菌、酵母、真菌、昆虫細胞、植物細胞、トリ細胞、または哺乳類細胞から選択される、請求項３８３に記載の方法。
【請求項３８５】
前記宿主細胞が、至適に多倍数体であり得る酵母または糸状菌である、請求項３８３に記載の方法。
【請求項３８６】
前記酵母または糸状菌が、ピキア・パストリス、ピキア・フィンランジカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラメ、ピキア・メンブラネファシエンス、ピキア・ミニュータ(オガテア・ミニュータ、ピキア・リンドネリ)、ピキア・オプンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルカム、ピキア・ピジペリ、ピキア・スチプチス、ピキア・メタノリカ、ピキア種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセス種、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、クロコウジカビ、コウジカビ、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、フザリウム種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、ニセツリガネゴケおよびアカパンカビ.ピキア種、いずれものサッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれものクルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、いずれものアスペルギルス種、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、いずれものフザリウム種およびアカパンカビを含む、請求項３８５に記載の方法。
【請求項３８７】
前記宿主細胞が、哺乳類細胞である、請求項３８４に記載の方法。
【請求項３８８】
前記宿主細胞が、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、骨髄腫、ＳＶ４０により形質転換したサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１６５１）；ヒト胎児腎臓株（２９３または浮遊培養増殖のためにサブクローニングした２９３細胞）、マウスセルトリ細胞；ヒト肺細胞；ヒト肝臓細胞、またはマウス乳癌細胞である、請求項３８７に記載の方法。
【請求項３８９】
前記哺乳類細胞が、ＣＨＯ細胞である、請求項３８８に記載の方法。
【請求項３９０】
前記組み換え宿主細胞が、前記培養培地中に、少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルの前記抗体または抗体断片を、安定に発現および分泌する多倍数体酵母培養物である、請求項３８３に記載の方法。
【請求項３９１】
前記多倍数体酵母が、
（ｉ）前記抗体をコードする１つ以上の異種性ポリヌクレオチドを、プロモーターおよびシグナル配列に操作可能に結合して含有する少なくとも１つのベクターを半数体酵母細胞に導入することと、

（ｉｉ）前記第一のおよび／または第二の半数体酵母細胞から、多倍数体酵母を接合またはスフェロプラスト融合することにより産生することと、
（ｉｉｉ）前記抗体を安定に発現する多倍数体酵母細胞を選択することと、および
（ｉｖ）前記培養培地中に前記抗体を安定に発現する前記多倍数体酵母細胞から、安定な多倍数体酵母培養物を製造することと、
を含む方法により製造される、請求項３９０に記載の方法。
【請求項３９２】
前記酵母属がピキアである、請求項３９１に記載の方法。
【請求項３９３】
請求項１～１３３のいずれかに記載の少なくとも１つの抗体または抗体断片の治療有効量または診断有効量の投与を含む治療方法または診断方法。
【請求項３９４】
前記抗体または抗体断片が、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、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または座薬経由直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜から選択される手段により投与される、請求項３９３に記載の方法。
【請求項３９５】
前記抗体または抗体断片が、皮下、静脈内、動脈内、心臓内、脳室内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、くも膜下腔内、および非経口から選択される手段により投与される、請求項３９４に記載の方法。
【請求項３９６】
前記抗体または抗体断片が、皮下の手段により投与される、請求項３９４に記載の方法。
【請求項３９７】
前記抗体または抗体断片が、静脈内の手段により投与される、請求項３９４に記載の方法。
【請求項３９８】
前記抗体または抗体断片が、散剤、液剤、ゲル剤、ドロップ剤、または他の投与手段中に含有される、請求項３９４に記載の方法。
【請求項３９９】
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、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または座薬経由直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜から選択される手段により投与するために適切である請求項１～１３３のいずれか１項に記載の前記抗体または抗体断片を含有する組成物。
【請求項４００】
前記組成物が、皮下、静脈内、動脈内、心臓内、脳室内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、くも膜下腔内、および非経口から選択される手段により投与可能である、請求項３９９に記載の組成物。
【請求項４０１】
皮下手段により投与可能である、請求項３９９に記載の組成物。
【請求項４０２】
静脈内手段により投与可能である、請求項３９９に記載の組成物。
【請求項４０３】
散剤、液剤、ゲル剤、ドロップ剤、リポソーム、または他の剤形である、請求項３９９に記載の組成物。
【請求項４０４】
試料中のＰＣＳＫ９を単離、検出または精製するために、請求項１～１３２のいずれか１項に記載の抗体または抗体断片を使用する方法。
【請求項４０５】

生体内または生体外のＰＣＳＫ９のレベルを検出するために、請求項１～１３２のいずれか１項に記載の抗体または抗体断片を使用する方法。
【請求項４０６】
患者に抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を投与するべきかどうかまたは別の治療を施すべきかを評価するために使用される、請求項４０５に記載の方法。
【請求項４０７】
前記検出方法が、コレステロール低下または脂質レベルを改変させる目的の治療方法の有効性を評価するために使用される、請求項４０５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１２年６月１日に出願された米国特許仮出願第６１／６５４，４８１号および２０１２年５月８日に出願された米国特許仮出願第６１／６４４，０６５号の優先権の利益を主張し、これら各出願の全内容は、それらの全文を参照することにより本明細書に組み入れられるものとする。
【０００２】
本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを経てＡＳＣＩＩ形式で提出した配列表を含み、その全体を参照することにより本明細書に組み入れられるものとする。２０１３年３月１０日に作成した当該ＡＳＣＩＩコピーは、６７８５８ｏ７９１０００．ｔｘｔのファイル名で、６２１，２１０バイトの大きさである。
【０００３】
技術分野
本発明は、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン様／ケキシン９型（以下「ＰＣＳＫ９」）に特異的に結合する新規抗体および抗体断片、および含有組成物に関する。加えて、本発明は、当該抗体および抗体断片をコードする核酸、および所望の宿主細胞中で当該抗体および抗体断片を発現するためのその使用に関する。また、本発明は、これらの抗体および抗体断片の治療用途および診断用途に関する。
【０００４】
より具体的には、本発明は、ＰＣＳＫ９に特異的なウサギ抗体ならびにそれ由来のヒト化およびキメラ抗体、ならびに例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫薬）、ラクダ抗体（camelbodies）、ナノ抗体（nanobodies）、ＭｅｔＭａｂ様抗体などの一価抗体、およびＩｇＮＡＲを含むＰＣＳＫ９に特異的な抗体断片を提供する。
【０００５】
さらに、本発明は、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体、すなわち、ウサギ抗体、および例として、それ由来のヒト化およびキメラ抗体、ならびにＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫薬）、ラクダ抗体（camelbodies）、ナノ抗体（nanobodies）、ＭｅｔＭａｂ様抗体などの一価抗体、およびＩｇＮＡＲを含む抗体断片を含む、抗体断片ならびにその修飾形態をコードし、その発現をもたらす核酸および含有宿主細胞を提供する。
【０００６】
本発明はまた、抗体および抗体断片の製造に有用な酵母、真菌、哺乳類、および他の細胞を含む本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体の製造のための発現系に関する。
【０００７】
本発明はまた、本明細書中に例示される抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片のいずれかと同じまたは重複しているＰＣＳＫ９上のエピトープと競合および／または特異的に結合するヒトＰＣＳＫ９に特異的に結合する新規の抗体または抗体断片に関する。
【０００８】
本発明はさらに、単独の、または他の活性剤または薬剤と併用した、ＰＣＳＫ９を遮断

、阻害または中和するための、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片の生体内使用に関する。

【０００９】

本発明はさらに、単独の、または、他の活性剤または薬剤と併用して、ＬＤＬＲとＰＣＳＫ９の相互作用を遮断または阻害するための、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片の生体内使用に関する。

【００１０】

本発明はまた、具体的に、例として、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、黄色腫、高血圧症、狭心症、肥満症、糖尿病および血管炎症などを含む、コレステロールまたは脂質恒常性障害、およびそれと関連する障害を、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を、投与することにより、治療または予防するための方法に関し、主題の抗体および抗体断片は単独で、または他の活性剤と併用して使用され得る。

【００１１】

本発明はさらに、具体的に、ＰＣＳＫ９に関連する疾病および障害、例えば、ＰＣＳＫ９レベルの増減に関連する疾病および／またはＰＣＳＫ９タンパク質発現、一次配列および／または機能に影響するＰＣＳＫ９遺伝子の変異などを、当該抗体またはその抗体断片を、単独で、または他の活性剤と併用で投与することにより、予防または治療するための方法に関する。

【００１２】

本発明は、主題の抗体および抗体断片を、単独で、または他の活性剤と併用で使用して、心疾患の危険性増加に関連する血中コレステロールマーカーを改善する方法をさらに提供する。これらのマーカーとしては、高総コレステロール、高ＬＤＬ、ＨＤＬに対する高総コレステロールの比率およびＨＤＬに対する高ＬＤＬ－Ｃの比率が挙げられるが、これに限定されない。

【００１３】

本発明はさらに、例えば、血清総コレステロール上昇、ＬＤＬ上昇、トリグリセリド上昇、ＶＬＤＬ上昇、および／または低ＨＤＬにより明らかにされ得る、高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病および一般的な脂質代謝異常などの状態またはそれらの合併症のいずれかを治療または予防する方法を提供する。単独で、または１つ以上の他の薬剤との併用のいずれかで本発明の抗体または抗体断片を使用して治療され得る原発性および二次性脂質代謝異常のいくつかの制限のない例としては、メタボリックシンドローム、糖尿病、家族性複合型高脂血症、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症、家族性アポリポタンパク質Ｂ－１００欠損症（familial defective apoplipoprotein B-100）を含む家族性高コレステロール血症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患（remnant removal disease）、肝性リパーゼ欠損症；次のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン療法およびプロゲステロン療法を含む薬剤、β遮断薬、およびチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、およびアルコール誘発性高トリグリセリド血症が挙げられる。

【００１４】

加えて、本発明に従った抗体または抗体断片はまた、例えば、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中（虚血性および出血性）、狭心症、または脳血管疾患および急性冠症候群、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患を予防または治療するのに有用でもあり得る。いくつかの実施形態では、本発明に従った抗体または抗体断片は、非致死的心臓発作、致死的および非致死的脳卒中、ある特定のタイプの心臓手術、心不全による入院、以前の心臓発作、以前の心臓手術、および／または動脈血栓の形跡を示している胸痛などの確立

した心疾患のために、心疾患、および／または心血管事象を患っている患者の胸痛の危険性を低減するのに有用である。いくつかの実施形態では、本発明に従った抗体または抗体断片および方法は、再発性心血管事象の危険性を低減するために使用され得る。

【００１５】

本発明はまた、具体的に、前述の治療指標または状態のいずれかにおける、主題の抗体または抗体断片の、そのような障害を治療するために通常使用される他の薬剤と併用した使用に関し、当該抗体および他の薬剤は、同時投与または別々に投与され得る。主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片と同時投与され得る、または同じ治療レジメンで使用される薬剤の制限されない例としては、スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤；コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、およびパンテチンなどの他の抗コレステロール薬、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、および治療を受ける個体が高コレステロールを有し得る状態を治療するために使用される他の薬剤が挙げられる。

【００１６】

本発明はさらに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を含む組成物、特に、例えば、皮下、静脈内、皮内、鼻腔内、直腸、膣、くも膜下腔内、経口、および他の投与可能な投薬形態などの生体内投与に適切な組成物に関する。

【００１７】

本発明はさらに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を含む組成物、特に、生体内投与、例えば、スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤；コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、およびパンテチンなどの他の抗コレステロール薬、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、および治療を受ける個体が高いまたは異常な脂質レベルまたはコレステロール値を有し得る状態を治療するために使用される他の薬剤などの別の活性剤を含有する、例えば、皮下、静脈内、皮内、鼻腔内、直腸、膣、くも膜下腔内、経口、および他の投与可能な投薬形態に適切な組成物に関する。

【００１８】

本発明はさらに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を含む安定貯蔵形態、例えば、凍結乾燥品（lyophilisate）、懸濁液、および緩衝化した、または温度安定化した組成物に関する。

【００１９】

本発明はまた、将来の可能性として、ＰＣＳＫ９に関連する疾病および障害の診断用に、またはＰＣＳＫ９に特異的結合する主題の抗体および抗体断片の投与が治療効果もしくは予防効果を有し得る個体を特定するため、またはＰＣＳＫ９を調節もしくは中和またはコレステロール合成の抑制するために計画された治療、例えば、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の１つの投与を含む治療の効果をモニターするために、血清試料中のＰＣＳＫ９レベルを検出およびモニターするためのスクリーニングアッセイ中のＰＣＳＫ９に特異的結合する主題の抗体および抗体断片を使用する方法に関する。

【背景技術】

【００２０】

プロタンパク質転換酵素サブチリシンケキシン９型（ＰＣＳＫ９）は、低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）タンパク質レベルの調節に関与するセリンプロテアーゼである

（Horton et al., 32(2) Trends Biochem. Sci. 71-77 (2007)；Seidah and Prat, 85(7) J. Mol. Med. 685-96 2007）。生体外実験において、ＰＣＳＫ９をＨｅｐＧ２細胞へ添加すると、細胞表面ＬＤＬＲレベルが低下することが示されている（Benjannet et al., 279 J. Bio. Chem. 48865-75 (2004)；Lagace et al., 116(11) J. Clin. Invest. 2995-3005 (2006)；Maxwell et al., 102(6) Proc. Nat. Acad. Sci. 2069-74 (2005)；Park et al., 279 J. Biol. Chem. 50630-38 (2004)）。（このタンパク質は、一般的にＰＣＳＫ９と呼ばれるが、このタンパク質および対応する遺伝子はまた、特許文献および非特許文献において、ＰＳＥＣ００５２、ＦＨ３、ＨＣＨＯＬＡ３、ＬＤＬＣＱ１、ＮＡＲＣ－１、ＮＡＲＣ１、ＰＣ９を含む他の呼び名でも呼ばれている。）

【００２１】

マウスを用いた実験において、ＰＣＳＫ９タンパク質レベルが増加すると、肝臓中のＬＤＬＲタンパク質レベルが低下し（Benjannet et al., 279 J. Bio. Chem. 48865-75 (2004); Lagace et al., 116(11) J. Clin. Invest. 2995-3005 (2006)；Maxwell et al., 102(6) Proc. Nat'l Acad. Sci. 2069-74 (2005)；Park et al., 279 J. Biol. Chem. 50630-38 (2004)）、一方ＰＣＳＫ９ノックアウトマウスが、肝臓中のＬＤＬＲタンパク質レベルを増加させた（Rashid et al., 102(15) Proc. Nat'l Acad. Sci. 5374-79 (2005)）ことが示されている。さらに、血漿ＬＤＬ－Ｃレベルの増加か減少をもたらす種々のヒトＰＣＳＫ９変異が、特定されている（Kotowski et al., 78(3) Am. J. Hum. Genet. 410-22 (2006); Zhao et al., 79(3) Am. J. Hum. Genet. 514-23 (2006)）。ＰＣＳＫ９は、直接、ＬＤＬＲタンパク質と相互作用し、ＬＤＬＲと一緒に飲食陥入され、エンドソーム経路にわたって、ＬＤＬＲと同時に免疫発光することが示されている（Lagace et al., 116(11) J. Clin. Invest. 2995-3005 (2006)）。ヒトＰＣＳＫ９のいくつかの変異は、高コレステロール血症、ＬＤＬ－Ｃコレステロール値上昇、および冠動脈心疾患危険性の増加を含むヒトの機能獲得効果の原因となる。（Garnier, 11(3) Am. J. Cardiovasc. Drugs 145-52 (2011)）。よりまれなヒトＰＣＳＫ９変異でさえ、機能損失を誘発し、ＬＤＬ－Ｃレベルの低下および冠動脈心疾患危険性の８８％の低下をもたらす（同文献）。ＰＣＳＫ９は、ＥＧＦドメインを介してＬＤＬＲとの相互作用し、その複合体は内在化する。エンドソーム中では、低ｐＨは、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲ間の親和性増加をもたらし、複合体は、リソソーム中で分解の標的となる（Horton et al., April Supp., J. Lipid Res. S172-177 (2009), Sci. 928-33 (2003)）。

【００２２】

いくつかの証拠が、ＰＣＳＫ９は、特に、肝性ＬＤＬＲタンパク質量を低下させ、従って、血液循環からＬＤＬコレステロールを除去する肝臓の能力を損なうことを示している。マウスの肝臓中のＰＣＳＫ９のアデノウィルス介在性過剰発現は、ＬＤＬＲ　ｍＲＮＡレベルに影響なく、肝性ＬＤＬＲタンパク質の劇的な損失のために循環しているＬＤＬ－Ｃの蓄積をもたらす；Benjannet et al., 2004 J. Biol. Chem. 279:48865-48875; Maxwell & Breslow, 2004 PNAS 101:7100-7105; Park et al., 2004 J. Biol. Chem. 279:50630-50638；およびLalanne et al., 2005 J. Lipid Res. 46:1312-1319。マウスの循環ＬＤＬ－Ｃレベル上昇によるＰＣＳＫ９過剰発現の影響は、ＬＤＬＲの発現に、完全に依存しており、再び、ＰＣＳＫ９によるＬＤＬ－Ｃの調節がＬＤＬＲタンパク質の下方制御を介していることを示している。これらの発見と一致して、ＰＣＳＫ９欠乏マウスまたはＰＣＳＫ９　ｍＲＮＡがアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害薬により低下しているマウスは、より高レベルの肝性ＬＤＬＲタンパク質、および循環ＬＤＬ－Ｃを一掃するより高い能力を有する；Rashid et al., 2005 PNAS 102:5374-5379；およびGraham et al., 2007 J. Lipid Res. 48(4):763-767。加えて、ｓｉＲＮＡによる培養ヒト肝細胞中のＰＣＳＫ９レベル低下はまた、より高いＬＤＬＲタンパク質レベル、およびより高いＬＤＬ－Ｃ除去能力をもたらす；Benjannet et al., 2004 J. Biol. Chem. 279:48865-48875；およびLalanne et al., 2005 J Lipid Res. 46:1312-1319。総合して、これらのデータは、ＰＣＳＫ９の作用が、ＬＤＬＲタンパク質レベル低下によるＬＤＬ－Ｃ増加に至ることを示している。

【００２３】
多くのＰＣＳＫ９遺伝子変異はまた、決定的に、早発性循環不全に至り得る血漿中の低密度リポタンパク質（「ＬＤＬ」）粒子の著しい上昇により特徴付けられる遺伝性代謝障害である、常染色体優性高コレステロール血症（「ＡＤＨ」）にも関係している；Abifadel et al., 2003 Nature Genetics 34:154-156; Timms et al., 2004 Hum. Genet. 114:349-353；Leren, 2004 Clin. Genet. 65:419-422参照。Abifadelら（上記参照）のＳ１２７Ｒ変異に関する最近公表された研究は、そのような変異を保有する患者が、（１）低密度リポタンパク質（「ＬＤＬ」）、超低密度リポタンパク質（「ＶＬＤＬ」）および中間密度リポタンパク質（「ＩＤＬ」）などのアポＢ１００含有リポタンパク質の過剰産生、および（２）当該リポタンパク質の排除または変換の関連した低下による、血漿中のより高い総コレステロールおよびアポＢ１００を示したことを報告した；Ouguerram et al., 2004 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24:1448-1453。
【００２４】
ＰＣＳＫ９は、セリンプロテアーゼのサブチリシン（Ｓ８）ファミリーのプロホルモンープロタンパク質転換酵素である（Seidah et al., 100(3) Proc. Nat’l Acad. Sci. 928-33 (2003)）。ヒトは、Ｓ８ＡおよびＳ８Ｂサブファミリー間に分割され得る９つのプロホルモンープロタンパク質転換酵素を有する（Rawlings et al., 34 Nucleic Acids Research D270-72 (2006)）。フューリン、ＰＣ１／ＰＣ３、ＰＣ２、ＰＡＣＥ４、ＰＣ４、ＰＣ５／ＰＣ６およびＰＣ７／ＰＣ８／ＬＰＣ／ＳＰＣ７は、Ｓ８Ｂサブファミリーに分類される。マウスフューリンおよびＰＣ１からの異なるドメインの結晶およびＮＭＲ構造は、サブチリシン様プロドメインおよび触媒ドメイン、ならびにその触媒ドメインに対して直接Ｃ末端であるＰドメインを明らかにしている（Henrich et al., 10(7) Nature Structural Bio. 520-26 (2005)；Tangrea et al., 320(4) J. Mol. Bio. 801-12 (2002)）。このサブファミリー内のアミノ酸配列の類似性に基づいて、全７つのメンバーは、類似の構造を有すると予想される（Henrich et al., 345(2) J. Mol. Bio. 211-27 (2005)）。ＳＫ－１／Ｓ１ＰおよびＰＣＳＫ９は、サブファミリーＳ８Ａに分類される。これらのタンパク質との配列の比較はまた、サブチリシン様プロドメインおよび触媒ドメインの存在を示唆している（Sakai et al., 2(4) Mol. Cell 505-15 (1998)；Seidah et al., 100(3) Proc. Nat’l Acad. Sci. 928-33 (2003)；Seidah et al., 96(4) Proc. Nat’l Acad. Sci. 1321-26 (1999)）。これらのタンパク質では、触媒ドメインに対してＣ末端であるアミノ酸配列は、より可変であり、Ｐドメインの存在を示唆しない。
【００２５】
プロホルモンープロタンパク質転換酵素は、酵素前駆体として発現され、多段階プロセスを経て成熟する。このプロセス中のプロドメインの機能は、二つある。プロドメインは、第一に、シャペロンとして作用し、触媒ドメインの適切な折りたたみに必要である（Ikemura et al., 262 J. Biol. Chem. 7859-64 (1987)）。一旦、触媒ドメインが折りたたまれると、自己触媒が、プロドメインと触媒ドメイン間で起こる。この最初の開裂反応に続いて、プロドメインは触媒ドメインに結合したままであり、そこでプロドメインは触媒活性阻害剤として作用する（Fu et al., 275 J. Biol. Chem. 16871-78 (2000)）。条件が妥当であるとき、成熟は、プロドメイン内部位で二次自己触媒事象に移る（Anderson et al., 16 Nature 1508-18 (1997)）。二次自己触媒事象が起こった後、プロドメインおよび触媒ドメインは、解離して、活性プロテアーゼを生じる。
【００２６】
ＰＣＳＫ９酵素前駆体の自己触媒は、Ｇｌｎ１５２およびＳｅｒ１５３（ＶＦＡＱ｜ＳＩＰ）間で起こり（Naureckiene et al., 420(1) Archives of Biochem. & Biophysics 55-67 (2003)）、その自己触媒は、その細胞からの分泌に必要とされることが示されている（Seidah et al., 100(3) Proc. Nat’l Acad. Sci. 928-33 (2003)）。ＰＣＳＫ９のプロドメイン内部位での二次自己触媒事象は、観察されていない。精製されたＰＣＳＫ９は、非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分別され得る２つの化学種、すなわち１７Ｋｄのプロドメイン、および６５Ｋｄの触媒付加Ｃ末端ドメインから成る。ＰＣＳＫ９は、阻害性の

プロドメインなしで単離されておらず、ＰＣＳＫ９触媒活性の測定は可変である（Naureckiene et al., 420(1) Archives of Biochem. & Biophysics 55-67 (2003)；Seidah et al., 100(3) Proc. Nat'l Acad. Sci. 928-33 (2003)）。

【００２７】

従って、ＰＣＳＫ９が、ＬＤＬの調節の役割をすること；ＰＣＳＫ９の発現または上方制御が、血漿ＬＤＬコレステロール値上昇に関連していること、ＰＣＳＫ９の発現の対応する阻害または欠乏が、血漿ＬＤＬコレステロール値低下に関連していること；およびＬＤＬコレステロール値低下が、ＰＣＳＫ９の配列変異に関連していることが、冠動脈心疾患に対する保護作用を与えることが発見されていることを示している実質的証拠がある；Cohen, 2006 N. Engl. J. Med. 354:1264-1272。

【００２８】

臨床治験では、ＬＤＬコレステロール値の低下は、冠動脈事象の率 に直接関係づけられている；Law et al., 2003 BMJ 326:1423-1427。血漿ＬＤＬコレステロール値の適度な生涯にわたる低下はまた、冠動脈事象の発生率の実質的低下に相関があることも分かった；Cohenら、上記参照。これは、非脂質関連性心血管危険性因子が多くみられる集団にでさえ当てはまった；上記参照。従って、ＬＤＬコレステロール値の管理制御から受ける大きな利点がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２９】

これらに基づいて、コレステロール値を調節およびＰＣＳＫ９活性を遮断または抑制または中和するために使用され得る他分子の特定は、非常に興味あるものであろう。本発明は、１つ以上のＰＣＳＫ９活性を遮断、抑制もしくは中和する、および／またはＬＤＬＲとＰＣＳＫ９の相互作用を遮断するために使用するため、および／または本明細書に特定された治療状態、特に、高いあるいは異常な脂質レベルもしくはコレステロール値に関与もしくは関連するものの治療のための新規ＰＣＳＫ９拮抗薬を提供することにより、これらの興味を前進させる。

【課題を解決するための手段】

【００３０】

本発明は、ＰＣＳＫ９に特異的に結合する新規の抗体および抗体断片、ならびにそのような抗体もしくは抗体断片と競合する抗体、または同じもしくは重複するエピトープと特異的結合する抗体、または本明細書に例示した新規の抗体および抗体断片のいずれかのもしくは全てのＣＤＲを含む抗体を提供する。これらの抗体および抗体断片は、生体内血清ＰＣＳＫ９の生体内効果を遮断、抑制または中和するために使用され得、いくつかの実施形態では、ＰＣＳＫ９／ＬＤＬＲ結合相互作用を特異的に抑制または遮断し、それによって、この結合相互作用に関連する１つもしくは全ての生物学的効果を抑制または中和するために使用され得る。

【００３１】

具体的に、本発明は、ヒトＰＣＳＫ９と特異的結合する新規抗体および抗体断片ならびに含有組成物を提供する。より具体的には、本発明は、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片、ならびにＦａｂ、Ｆａｂ'、$F(ab')_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫薬）、ラクダ抗体（camelbodies）、ナノ抗体（nanobodies）、ＭｅｔＭａｂ様抗体などの一価抗体、およびＩｇＮＡＲなどの、それ由来のヒト化およびキメラ抗体および抗体断片を提供する。

【００３２】

本発明は、生体内ＰＣＳＫ９の遮断、抑制もしくは中和、またはＰＣＳＫ９およびＬＤＬＲの相互作用の遮断もしくは抑制が治療的に望ましい、いずれかの対象を治療するための主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片の使用を、さらに記載し、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片は、単独で、または他の活性剤または薬剤と併用して使用され得る。

【００３３】
本発明はまた、例として、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、糖尿病、肥満症、狭心症、高血圧症および黄色腫を含む、コレステロールもしくは脂質恒常性の障害、およびそれに関連し得る障害を、ＰＣＳＫ９に特異的結合する主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を投与することにより、治療または予防する方法も記載し、主題の抗体および抗体断片は、単独で、または他の活性剤と併用して使用され得る。
【００３４】
本発明は、ＰＣＳＫ９に関連する疾病および障害、例えば、ＰＣＳＫ９レベルの増減に関連する疾病および／またはＰＣＳＫ９タンパク質の発現、一次配列、および／または機能に影響するＰＣＳＫ９遺伝子の変異を、単独でもしくは他の活性剤と併用して、当該抗体もしくはその断片を投与することにより、予防または治療する方法をさらに提供する。
【００３５】
本発明は、脂質レベルもしくはコレステロール値の調節が臨床的に望ましい、または対象が高脂質もしくは高コレステロールに、しばしば、関連する状況にある状態を患う状態もしくは危険性を有するいずれかの対象を治療するときに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および断片を使用する方法を広範に包含する。
【００３６】
また、具体的には、本発明は、コレステロールまたは脂質恒常性の障害およびそれに関連する障害および合併症、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、高血圧症、狭心症および関係する状態を、単独で、または他の活性剤と併用して、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を投与することにより、治療または予防する方法を提供する。
【００３７】
本発明は、単独で、または他の活性剤と併用で、主題の抗体および抗体断片を使用して、心疾患の危険性増加に関連する血中コレステロールマーカーを改善する方法をさらに提供する。これらのマーカーとしては、高い総コレステロール、高ＬＤＬ、ＨＤＬに対する高い総コレステロールの比率およびＨＤＬに対する高いＬＤＬ－Ｃの比率が挙げられるが、これらに限定されない。
【００３８】
本発明はまた、特に、前述の治療指標または状態のいずれかで、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片の、そのような障害を治療するために通常使用される他の薬剤と併用した使用に関し、抗体および他の薬剤もしくは作用薬は同時投与または別々に投与され得る。主題の抗ＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片と、または同じ治療レジメンで同時投与され得る、薬剤の例としては、スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤；コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、およびパンテチンなどの他の抗コレステロール薬、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、および治療を受ける個体が高コレステロールまたは異常な脂質レベルもしくは脂質代謝を有し得る状態を治療するために使用される他の薬剤が挙げられる。
【００３９】
本発明はさらに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を含む組成物、特に、生体内投与、例えば、皮下、静脈内、皮内、鼻腔内、くも膜下腔内、膣、腸、および他の注射可能な、または局所投与可能な剤形に適切な組成物に関する。

【００４０】
本発明は、高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病および一般的に、例えば、血清総コレステロール上昇、ＬＤＬ上昇、トリグリセリド上昇、ＶＬＤＬ上昇、および／または低ＨＤＬにより明らかにされ得る脂質代謝異常などの、それに関連する状態または合併症のいずれかを治療または予防する方法をさらに提供する。単独で、あるいは１つ以上の他の活性剤と併用して、本発明による抗体または抗体断片を使用して治療され得る原発性および二次性脂質代謝異常のいくつかの制限のない例としては、メタボリックシンドローム、糖尿病、家族性複合型高脂血症、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症、家族性アポリポタンパク質Ｂ－１００欠損症（familial defective apoplipoprotein B-100）を含む家族性高コレステロール血症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患（remnant removal disease）、肝性リパーゼ欠損症；次のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン療法およびプロゲステロン療法を含む薬剤、β遮断薬、およびチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、およびアルコール誘発性高トリグリセリド血症が挙げられる。

【００４１】
加えて、本発明は、例えば、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中（虚血性および出血性）、狭心症、または脳血管疾患および急性冠症候群、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患を；非致死的心臓発作、致死的および非致死的脳卒中、ある特定のタイプの心臓手術、心不全による入院、以前の心臓発作、以前の心臓手術、および／または動脈血栓の形跡を示している胸痛または再発性心血管事象の危険性などの確立した心疾患のために、心疾患、および／または心血管事象を患っている患者の胸痛の危険性を低減して、予防または治療するときに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を使用する方法を、さらに提供する。

【００４２】
より具体的には、本発明は、少なくとも１つの主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を含む組成物、特に、生体内投与、例えば、皮下、静脈内、皮内、鼻腔内、くも膜下腔内、膣、腸、経口および他の注射可能な、または局所の剤形に適切であり、任意に、スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤；コレスチラミン（holestyramine）（ケストラン）、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、およびパンテチンなどの他の抗コレステロール薬、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、および治療される個体が高コレステロールを有し得る状態を治療するために使用される他の薬剤などの別の活性剤を含有してもよい組成物を提供する。本発明はまた、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を、単独で、または別の活性剤と併用で使用する新規の投与レジメン、特に、皮下、経口および静脈内投与レジメンも提供する。

【００４３】
本発明はさらに、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を含む貯蔵安定化した形態、例えば、凍結乾燥品（lyophilisate）、懸濁液、および緩衝化した、または温度安定化した含有組成物に関する。

【００４４】
本発明はまた、将来の可能性として、ＰＣＳＫ９に関連する疾病および障害の診断用に、またはＰＣＳＫ９に特異的結合する主題の抗体および抗体断片の投与が治療効果もしくは予防効果を有し得る個体を特定することにおいて、またはＰＣＳＫ９を調節もしくは中和またはコレステロール合成の抑制するために計画された治療、例えば、主題のもしくは

他の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の１つの投与に関与する治療の効果をモニターするために、血清試料中のＰＣＳＫ９レベルを検出およびモニターするためのスクリーニングアッセイにおいて、ＰＣＳＫ９に特異的結合する主題の抗体および抗体断片を使用する方法も提供する。

【００４５】

さらに、本発明は、ＰＣＳＫ９に対する特定のエピトープ特異性を有する特異的抗ＰＣＳＫ９抗体およびその断片および含有する診断または医薬の組成物、好ましくは、高親和性もしくは高結合活性および／または他の望ましい機能特性を有する抗体またはその断片を提供する。

【００４６】

加えて、本発明は、本明細書に記載の抗体、または同じもしくは重複するエピトープ特異性と競合もしくは有する抗体、好ましくは、例示された抗ＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片の１つの１つもしくは全てのＣＤＲ、より好ましくは、本明細書に記載のＶＨ、ＶＬおよびＣＤＲポリペプチドのいずれかに、およびこれらの抗体および抗体断片をコードするポリヌクレオチドおよび含有宿主細胞に、少なくとも８０％、９０％、もしくは９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する１つ以上の可変、もしくはＣＤＲ配列を含む抗体のいずれかの治療用途または診断用途に関する。本発明の好ましい実施形態は、ＰＣＳＫ９に結合可能な、好ましくは、ＰＣＳＫ９の生物学的活性を抑制、遮断もしくは中和する、またはＬＤＬＲへのＰＣＳＫ９の結合を遮断もしくは阻害するキメラ抗体またはヒト化抗体およびその断片（ＦａｂまたはＦｖまたは一価断片など）を対象とする。

【００４７】

いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９への結合について競合する、またはＰＣＳＫ９上の、本発明による抗体もしくは抗体断片と同じもしくは重複するエピトープと結合する単離された抗体または抗体断片を含む。

【００４８】

いくつかの態様では、本発明は、患者の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、その方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００４９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を投与することを含む、ＬＤＬＲへのＰＣＳＫ９の結合を阻害することを、それを必要とする対象において行う方法を含む。

【００５０】

いくつかの態様では、本発明は、１００ｎＭ未満であるＫＤでＰＣＳＫ９に結合する、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を含む。

【００５１】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、本発明に記載少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、別の活性剤、例えば、コレステロール値を低下させるもの、またはＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させるものと同時にもしくは順次に、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００５２】

いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含み、当該方法は、本発明に記載少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することを含む。

【００５３】

いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含み、当該方法は、本発明に記載少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させ、または血清コレステロールを低減させる別

の薬剤と同時にもしくは順次に、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００５４】

いくつかの態様では、本発明は、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを増加させる方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を対象に投与することを含む。

【００５５】

いくつかの態様では、本発明は、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを増加させる方法を含み、当該方法は、本発明に記載少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を上昇させる薬剤、または血清コレステロールを低減させるものと同時にもしくは順次に、対象に投与することを含む。

【００５６】

いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９と関連する疾病および障害、例えば、ＰＣＳＫ９のレベルの増減および／またはＰＣＳＫ９タンパク質発現、一次配列および／または機能に影響するＰＣＳＫ９遺伝子の変異に関連する疾病などを予防または治療することを、少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体もしくは抗体断片を、他の薬剤と併用して、投与することによって行う方法を、さらに提供する。

【００５７】

他の態様では、本発明は、コレステロールまたは脂質恒常性の障害およびそれに関連する障害および合併症、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫および関係する状態などを治療または予防することを、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を使用して行う方法を提供する。

【００５８】

他の具体的態様では、本発明は、コレステロールまたは脂質恒常性の障害およびそれに関連する障害および合併症、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫など、および肥満症、高血圧症、糖尿病などの他の状態を治療または予防する方法を提供され、対象は、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を、例えば、スタチン系薬剤、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤、コレスチラミン（holestyramine）（ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、パンテチン、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ４阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、および治療される個体が高コレステロールを有し得る状態を治療するために使用される他の薬剤などのそうような障害を治療するために使用される他の薬剤と併用して、治療される。

【００５９】

ＡＣＥ阻害薬が、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得、成分は、同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得、例として、カポテン（カポトプリル）、バソテック（アナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（ホシノプリル）、アルタセ（ラミプリル）、アクプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）を含む。

【００６０】

ＡＲＢが、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得、成分は、同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得、例として、コザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ（イルベサルタン）、アタカンド

（カンデサルタン）、およびミカルディス（テルミサルタン）を含む。

【００６１】

抗不整脈薬が、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得、例として：タンボコール（フレカイニド）、プロカンビド（Procanbid）（プロカインアミド）、コルダロン（アミオダロン）、およびベタペース（ソタロール）を含む。

【００６２】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得る抗凝固薬は、組織プラスミノーゲンアクチベーター（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、およびストレプトキナーゼを含む。

【００６３】

β遮断薬が主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得、その成分は、同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得、成分の例として：セクトラール（アセブトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、Ｔｒａｎｄａｔｅ（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロプレソール、およびトプロールＸＬ（メトプロロール）が挙げられる。

【００６４】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得るカルシウムチャネル遮断薬は、例として：ノルバスク（アムロジピン）、プレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムＣＤ、カルジゼムＳＲ、ジラコルＸＲ、ジルチアＸＴ、チアザク（Tiazac）（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ（ベラパミル）、アダラット、アダラットＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、カルデン、カルデンＳＲ（ニカルジピン）、スラー（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、およびスタチン系コレステロール薬剤およびアムロジピンの組み合わせであるカデュエットを含む。

【００６５】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得る利尿薬は、例としてラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、エシドリックス（Esidrix）（ヒドロクロロチアジド）、ザロキソリン（メトラゾン）、およびアルダクトン（スピロノラクトン）を含む。

【００６６】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得る心不全治療薬は、例としてドブトレックス（ドブタミン）、およびプリマコール（ミルリノン）を含む。

【００６７】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得る血管拡張薬は、例としてジラトレートＳＲ、Ｉｓｏ－Ｂｉｄ、Ｉｓｏｎａｔｅ、イソルビド、イソルジル、Ｉｓｏｔｒａｔｅ、ソルビトレート（二硝酸イソソルビド）、ＩＭＤＵＲ（一硝酸イソソルビド）、およびＢｉＤｉｌ（二硝酸イソソルビド配合ヒドララジンを含む。

【００６８】

成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る主題の抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と併用して使用され得る抗凝血剤は、例としてワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノクス、およびフラグミンを含む。

【００６９】

他の態様では、本発明は、成分が同じまたは異なる投与手段により、一緒にまたは別々に投与され得る、いずれかの前述のものまたは他の活性剤に関連する主題の抗体および抗

体断片を使用して、心疾患の危険性増加に関連する血中コレステロールマーカーを改善する方法をさらに提供する。これらのマーカーとしては、高総コレステロール、高ＬＤＬ、ＨＤＬに対する高総コレステロールの比率およびＨＤＬに対する高ＬＤＬ－Ｃの比率が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質または断片および別の活性剤、例えば、上記活性剤のひとつ、例えば、ＬＤＬＲタンパク質レベルの可用性を向上させる薬剤またはコレステロール合成を遮断または阻害する薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、コレステロール合成を遮断する薬剤はスタチン系薬剤を含む。スタチン系薬剤は、場合によっては、潜在的に、ＬＤＬＲレベルをさらに上昇させ得る。いくつかの実施形態では、スタチン系薬剤は、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、スタチン系薬剤は、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質改質剤、またはこれらの組み合わせとさらに併用される。いくつかの実施形態では、ＬＤＬＲタンパク質レベルの可用性を向上させる薬剤は、オンコスタチンＭなどのサイトカイン、またはエストロゲンのようなホルモン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【００７１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質もしくは断片またはその変異体および高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる該薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００７２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質または断片および胆汁酸捕捉剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００７３】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または抗体断片および腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤はエゼチミブである。

【００７４】

くつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片およびコレステロール値を低下させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、コレステロール値を低下させる該薬剤は、ある特定の抗精神病薬、ある特定のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、高果糖、ショ糖、コレステロールまたはある特定の脂肪酸などの食事要因、および特定の核内受容体作動薬およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲに対する拮抗薬から成る群から選択される。

【００７５】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片およびＰＰＡＲγアゴニスト、ＰＰＡＲα／γアゴニスト、スクワレンシンターゼ阻害薬、ＣＥＴＰ阻害薬、降圧薬、抗糖尿病薬（スルホニル尿素薬、インスリン、ＧＬＰ－１類似体、ＤＤＰＩＶ阻害薬など）、アポＢモジュレーター、ＭＴＰ阻害薬、閉塞性動脈硬化症治療、またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物を含む。

【００７６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片およびＨＤＬレベルを増

加させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＨＤＬレベルを増加させる該薬剤は、ナイアシンであり、ニコチン酸としても知られている。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、徐放性処方物である。

【００７７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片および肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する該薬剤は、アシピモックスである。

【００７８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片および腸内の脂質吸収を低下させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、腸内の脂質吸収を低下させる該薬剤は、オルリスタット、リプスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００７９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片および降圧薬および／または狭心症を治療する薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、降圧薬および／または狭心症を治療する該薬剤は、アムロジピンである。

【００８０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または抗体断片およびその併用が少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする少なくとも１つの他の薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、本発明による抗体もしくは断片および該少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、本発明による抗体もしくは断片またはその断片もしくは変異体、および該少なくとも１つの他の薬剤は同時投与されず、本発明による抗体または抗体断片は、該少なくとも１つの他の薬剤が投与される前または後に投与される。

【００８１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体もしくは断片および異常なコレステロールに関連する状態の治療または個体がしばしば高コレステロールを有する状態の治療のための少なくとも１つの他の薬剤を含む医薬組成物を含む。例えば、本発明による抗体タンパク質もしくは断片またはその変異体は、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤；コレスチラミン（holestyramine）(ケストラン)、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、オマコル、およびパンテチンなどの他の抗コレステロール薬、他の降圧薬、αグルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬、インスリン療法、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジン系薬剤などの抗糖尿病薬（antidiabetigenic drugs）、または治療を受ける個体が高コレステロールを有する状態を治療するために使用される他の薬剤などの他の薬剤と併用または同時投与され得る。そのような薬剤の例は、上に示されている。いくつかの実施形態では、本発明による抗体または断片および該少なくとも１つの他の薬剤は同時投与されず、本発明による抗体または抗体断片は、該少なくとも１つの他の薬剤が投与される前または後に投与される。

【００８２】

いくつかの態様では、本発明は、患者の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、本明細書に記載の本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該状態は、高コレステロール血症である。

【００８３】

いくつかの態様では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１００ｎＭ未満

のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１０ｎＭと約１００ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１０ｎＭ未満のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、該抗体または断片は、約１ｎＭと約１０ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１ｎＭ未満のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１ｎＭと約１ｎＭの間であるＫＤを有する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１ｎＭと約０．５ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．０１ｎＭと約０．１ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１ｎＭと約１０ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１２０ｎＭと約７．９９ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。

【００８４】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、コレステロールを低減し、任意でＬＤＬＲタンパク質の可用性をさらに向上させ得る薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、コレステロールを低減させ、任意でＬＤＬＲタンパク質の可用性をさらに向上させ得る薬剤は、スタチン系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、スタチン系薬剤は、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、スタチン系薬剤は、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質改質剤、またはこれらの組み合わせとさらに併用される。いくつかの実施形態では、ＬＤＬＲタンパク質レベルの可用性を向上させる該薬剤は、オンコスタチンＭなどのサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【００８５】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）および／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）および／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００８６】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、胆汁酸捕捉剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００８７】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形

態では、腸内のコレステロール吸収を低下させる該薬剤は、エゼチミブである。

【００８８】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、コレステロール値を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、コレステロール値を低下させる該薬剤は、特定の抗精神病薬、特定のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、高果糖、ショ糖、コレステロールまたは特定の脂肪酸などの食事要因、および特定の核内受容体作動薬およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲに対する拮抗薬から成る群から選択される。

【００８９】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、ＨＤＬレベルを増加させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ＨＤＬレベルを増加させる該薬剤は、ナイアシンであり、ニコチン酸としても知られている。いくつかの実施形態では、該ナイアシンは、徐放性処方物である。

【００９０】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する該薬剤は、アシピモックスである。

【００９１】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、腸内の脂質吸収を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該腸内の脂質吸収を低下させる該薬剤は、オルリスタット、リプスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【００９２】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、降圧剤であり、および／または狭心症を治療する薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、降圧剤であり、および／または狭心症を治療する該薬剤は、アムロジピンである。

【００９３】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関連する状態を治療または予防する方法を含み、当該方法は、その併用が少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする、少なくとも１つの他の薬剤と併用して、同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片および該少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、本発明による抗体または抗体断片および該少なくとも１つの他の薬剤は、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片と同時に投与されず、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、該少なくとも１つの他の薬剤が投与される前または後に投与される。

【００９４】
いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。該方法は、少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、対象に投与することを含む。
【００９５】
いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。該方法は、少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、コレステロールを低減し、任意でＬＤＬＲタンパク質の可用性をさらに向上させ得る薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、コレステロールを低減し、任意でＬＤＬＲタンパク質の可用性をさらに向上させ得る該薬剤は、スタチン系薬剤である。いくつかの実施形態では、該スタチン系薬剤は、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、スタチン系薬剤は、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質改質剤、またはこれらの組み合わせとさらに併用される。いくつかの実施形態では、ＬＤＬＲタンパク質レベルの可用性を向上させる該薬剤は、オンコスタチンＭなどのサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。
【００９６】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加および／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加および／またはトリグリセリドレベルを低下させる該薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。
【００９７】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、胆汁酸捕捉剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。
【００９８】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、腸内のコレステロール吸収を低下させる該薬剤は、エゼチミブである。
【００９９】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、コレステロール値を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、コレステロール値を低下させる該薬剤は、特定の抗精神病薬、特定のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、高果糖、ショ糖、コレステロールまたは特定の脂肪酸などの食事要因、および特定の核内受容体作動薬およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲに対する拮抗薬から成る群から選択される。
【０１００】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗体また

は抗体断片の有効量を、ＨＤＬレベルを増加させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、ＨＤＬレベルを増加させる該薬剤は、ナイアシンであり、ニコチン酸としても知られている。いくつかの実施形態では、該ナイアシンは、徐放性処方物である。

【０１０１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する該薬剤は、アシピモックスである。

【０１０２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、腸内の脂質の吸収を低下させる薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該腸内の脂質の吸収を低下させる該薬剤は、オルリスタット、リプスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせ、および当該分野で知られる別のものから成る群から選択される。

【０１０３】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、降圧薬でありおよび／または狭心症を治療する薬剤と併用して、同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該降圧薬でありおよび／または狭心症を治療する該薬剤は、アムロジピンまたは本明細書に開示および当業者に周知のものなど別の降圧薬である。

【０１０４】

いくつかの態様では、本発明は、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含み、その併用は、少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする。いくつかの実施形態では、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片および該少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片および該少なくとも１つの他の薬剤は同時投与されず、本発明による抗体または抗体断片は、該少なくとも１つの他の薬剤が投与される前または後に投与される。

【０１０５】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書中に提供される本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。

【０１０６】

いくつかの態様では、本発明は、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を向上させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を向上させる該薬剤は、スタチン系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、該スタチン系薬剤は、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせまたは当業者に周知の別のスタチン系薬剤から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、該スタチン系薬剤は、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質改質剤、またはこれらの

組み合わせとさらに併用される。いくつかの実施形態では、ＬＤＬＲタンパク質レベルの可用性を向上させる薬剤は、オンコスタチンＭのような特定のサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどの特定のハーブ成分を含む。

【０１０７】

いくつかの態様では、本発明は、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加および／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加および／またはトリグリセリドレベルを低下させる該薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態では、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【０１０８】

いくつかの態様では、本発明は、胆汁酸捕捉剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【０１０９】

いくつかの態様では、本発明は、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、腸内のコレステロール吸収を低下させる該薬剤は、エゼチミブである。

【０１１０】

いくつかの態様では、本発明は、コレステロール値を低減させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、コレステロール値を低減させる該薬剤は、特定の抗精神病薬、特定のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、高果糖、ショ糖、コレステロールまたは特定の脂肪酸などの食事要因、および特定の核内受容体作動薬およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲに対する拮抗薬から成る群から選択される。

【０１１１】

いくつかの態様では、本発明は、ＨＤＬレベルを増加させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、ＨＤＬレベルを増加させる該薬剤は、ナイアシンであり、ニコチン酸としても知られている。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、徐放性処方物である。

【０１１２】

いくつかの態様では、本発明は、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、肝性トリグリセリド産生物および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌物を抑制する該薬剤は、アシピモックスである。

【０１１３】

いくつかの態様では、本発明は、腸内の脂質吸収を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該腸内の脂質吸収を低下させる該薬剤は、オルリスタット、リプスタチン、およびそれらのいくつかの組み合わせから成る群から選択される。

【０１１４】
いくつかの態様では、本発明は、降圧薬でありおよび／または狭心症を治療する薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、該降圧薬でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。
【０１１５】
いくつかの態様では、本発明は、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することにより、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含み、その併用が少なくとも１つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする。いくつかの実施形態では、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片および該少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片および少なくとも１つの他の薬剤は同時投与されず、本発明による抗体または抗体断片は、該少なくとも１つの他の薬剤が投与される前または後に投与される。
【０１１６】
いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９と結合し、ＬＤＬＲ上でのＰＣＳＫ９の低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）を減少させる効果を低下させる、中和抗体または抗体断片を含む。いくつかの実施形態では、該抗体または抗体断片は、ＰＣＳＫ９に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗体または断片は、ＰＣＳＫ９の触媒ドメインに結合する。
【０１１７】
本発明の別の実施形態では、本発明の抗体のヒト化バージョンを、本明細書中に開示されるヒト化方法または他の既知のヒト化方法を使用して、ウサギ抗体から得ることができる。
【０１１８】
特に、本発明は、本明細書中に例示される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは６つ全てのＣＤＲを含むいずれかの抗ＰＣＳＫ９抗体、ならびに本明細書中に例示されるいずれかの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片のＶＨ領域および／またはＶＬ領域に少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％一致するＶＨ領域および／またはＶＬ領域を含む抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を企図する。加えて、本発明は、本明細書中に例示される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは６つ全てのＣＤＲを含むいずれかの抗ＰＣＳＫ９抗体をコードするポリヌクレオチド、ならびに本明細書中に例示される、任意の抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片のＶＨ領域および／またはＶＬ領域に少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％一致するＶＨ領域および／またはＶＬ領域を含む抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片、および含有宿主細胞、すなわち、ＰＣＳＫ９および／またはＰＣＳＫ９／ＬＤＬＲ複合体に結合可能な抗体または断片を含むものを企図する。
【０１１９】
本発明はまた、１つ以上のエフェクター部分、例えば、検出可能な部分などと複合体化され得る抗ＰＣＳＫ９抗体およびその結合断片の複合体も企図する。本発明はまた、限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ断片、ＳＭＩＰ（小分子免疫薬）、ラクダ抗体（camelbodies）、ナノ抗体（nanobodies）、ＭｅｔＭａｂなどの一価抗体およびＩｇＮＡＲを含む抗ＰＣＳＫ９抗体および断片を製造する方法も企図する。
【０１２０】
いくつかの態様では、本発明は、少なくとも１つの本発明による単離された抗体または抗体断片を含む、医薬または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態では、該医薬または診断用組成物は、薬剤的に許容可能な希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、またはそれ

らの混合物をさらに含む。いくつかの実施形態では、該医薬または診断用組成物は、少なくとも１つの炎症治療薬をさらに含む。ある特定の実施形態では、該炎症治療薬は、シクロオキシゲナーゼ－１阻害薬、シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬、ｐ３８－ＭＡＰＫの小分子調節因子、炎症経路に関与する細胞内分子の小分子調節因子、またはそれらの混合物を含む。他の実施形態では、該医薬または診断用組成物は、凍結乾燥される。

【０１２１】

いくつかの態様では、本発明は、組み換え宿主細胞、例えば、酵母、真菌、哺乳類細胞、昆虫細胞、細菌、トリ細胞もしくは卵、または植物細胞、好ましくは、酵母、糸状菌または哺乳類細胞などにおいて、本明細書中に開示されるＶＨ、ＶＬまたはＣＤＲアミノ酸配列のいずれかを含む抗体または抗体断片のいずれかを製造する方法を含む。

【０１２２】

これは、例として、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、哺乳類細胞、昆虫細胞、植物細胞およびトリ細胞を含む。好ましい宿主細胞は、酵母細胞、真菌細胞、特に糸状菌、および哺乳類細胞である。酵母および糸状菌としては、ピキア・パストリス、ピキア・フィンランジカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラメ、ピキア・メンブラネファシエンス、ピキア・ミニュータ （オガテア・ミニュータ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オプンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルカム、ピキア・ピジペリ、ピキア・スチプチス、ピキア・メタノリカ、ピキア種、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセス種、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニデュランス、クロコウジカビ、コウジカビ、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、フザリウム種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、ニセツリガネゴケおよびアカパンカビ、ピキア種、いずれかの サッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれかの クルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、いずれかの アスペルギルス種、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、いずれかの フザリウム種およびアカパンカビが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２３】

無脊椎動物細胞の例としては、ショウジョウバエＳ２およびスポドプテラＳｆ９などの昆虫細胞、ならびに植物細胞が挙げられる。有用な哺乳類宿主細胞株の例としては、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞およびＣＯＳ細胞が挙げられる。より具体例としては、ＳＶ４０（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ ＣＲＬ１６５１）により形質転換したサル腎臓ＣＶ１株；ヒト胎児腎臓株（２９３細胞または浮遊培養増殖のためのサブクローン化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 ＣＣＬ７５）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２、ＨＢ８０６５）；およびマウス乳癌細胞（ＭＭＴ０６０５６２、ＡＴＣＣ ＣＣＬ５１）が挙げられる。適切な宿主細胞の選択は、当分野技術の範囲内であると考えられる。好ましい抗体発現のための哺乳類細胞としては、ＣＨＯ細胞およびＣＯＳ細胞が挙げられる。例示的実施形態では、組み換え宿主細胞は、ピキア属の多倍数体酵母細胞である。

【０１２４】

例示的実施形態では、該宿主細胞は、ピキア・パストリス細胞、好ましくは、二倍体を含むだろう。好ましい実施形態では、宿主細胞は、宿主細胞、例えば、ピキア・パストリスを含有する培養培地に、少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルの当該抗体の濃度の抗ＰＣＳＫ９抗体または断片を分泌するだろう。

【０１２５】

配列をコードし、機能的抗体を発現および分泌する異種抗体組み換え宿主細胞、例えば、酵母細胞、真菌細胞、哺乳類細胞、昆虫細胞、植物細胞、トリ細胞、細菌などを製造する方法は、周知である。例示的実施形態では、本発明による抗体または断片を発現する宿主細胞は、二倍体ピキア・パストリスである。しかしながら、半数体形態を含む他の酵母

または真菌が、使用され得る。

【０１２６】

もし、二倍体ピキアを使用する場合、これらの方法は、一般に、（ｉ）当該抗体または抗体断片の可変領域、および任意に定常領域をコードし、その配列がプロモーターおよびシグナル配列に作動可能に結合されている、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、例えば半数体酵母または真菌細胞などの寄主細胞に導入すること（ｉｉ）当該第一のおよび／または第二の多倍数体酵母または真菌細胞から多倍数体酵母または真菌を接合またはスフェロプラスト融合により産生しすること、（ｉｉｉ）当該抗体を安定に発現する半数体酵母または真菌細胞を選択すること、および（ｉｖ）培養培地に当該抗体を安定に発現する当該多数倍体酵母または真菌細胞から安定な多数倍体酵母または真菌培養液を製造することにより、該抗体を発現および分泌する組み換え多数倍体酵母または真菌細胞を製造することを含む。

【０１２７】

しかしながら、使用される酵母は、以下の属のいずれをも含み得る：アルキシオジマ属；アスコボトリオジマ属；シテロマイセス属；デバリオマイセス属；デッケラ属；エレモテシウム属；イッサチェンキア属；カザツタニア属；クルイベロマイセス属；コダマエ属；ロデロマイセス属；パキソレン属；ピキア属；サッカロマイセス属；サタニスポラ属；テトラピシスポラ属；トルラスポラ属；ウィリオプシス属；またはジゴサッカロマイセス属。ある特定の実施形態では、酵母属はピキア属である。特定の実施形態では、ピキア属の種は、ピキア・パストリス、ピキア・メタノリカまたはハンセヌラ・ポリモルファ（ピキア・アングスタ）から選択される。主題の抗体または断片を発現するために使用され得る適切な糸状菌は、上に特定されている。

【０１２８】

より具体的には、本発明は、組み換え細胞中、本明細書に開示されるいずれかのＶＨ、ＶＬまたはＣＤＲアミノ酸配列を含むいずれかの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片を製造する方法を企図し、該組み換え細胞は、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、または配列番号９３２のＶＨアミノ酸配列のいずれかに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるＶＨアミノ酸配列を含む抗ＰＣＳＫ９抗体をコードする、または少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）またはＣＤＲ残基が改変、例えば、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体ＶＨポリペプチドまたは保存的アミノ酸置換中の対応する位置に存在するアミノ酸で置換されている、その変異体をコードする異種ポリヌクレオチドを含む。

【０１２９】

他の実施形態では、該異種ポリヌクレオチドは、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５４２、配列番号５８２、配列番号６２２、配列番号６６２、配列番号７０２、配列番号７４２、配列番号７８２、配列番号８２２、配列番号８６２、配列番号９０２、または配列番号９４２のいずれかのＶＬアミノ酸配列に少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一である抗ＰＣＳＫ９ＶＬアミノ酸配列をコードする、または少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）またはＣＤＲ残基が改変、例えば、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体ＶＨポリペプチドまたは保存的アミノ酸置換中の対応する位置に存在するアミノ酸で置換されている、その変異体をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む。他の実施形態では、該異種ポリヌクレオチドは、配列番号１２および配列番号３２；配列番号５２および配列番号７２；配列番号９２および配列番号１１２；配列番号１３２および配列番号１５２；配列番号１７２および

配列番号１９２；配列番号２１２および配列番号２３２；配列番号２５２および配列番号２７２；配列番号２９２および配列番号３１２；配列番号３３２および配列番号３５２；配列番号３７２および配列番号３９２；配列番号４１２および配列番号４３２；配列番号４５２および配列番号４７２；配列番号４９２および配列番号５１２；配列番号５３２および配列番号５５２；配列番号５７２および配列番号５９２；配列番号６１２および配列番号６３２；配列番号６５２および配列番号６７２；配列番号６９２および配列番号７１２；配列番号７３２および配列番号７５２；配列番号７７２および配列番号７９２；配列番号８１２および配列番号８３２；配列番号８５２および配列番号８７２；配列番号８９２および配列番号９１２；配列番号９３２および配列番号９５２；または本明細書に例示されるいずれかのＶＨおよびＶＬアミノ酸配列に少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一なＶＨおよびＶＬ配列のいずれかの組み合わせ中に含まれるＶＨおよびＶＬアミノ酸配列のいずれかに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるＶＨおよびＶＬポリペプチドをコードする配列を含む。

【０１３０】

他の実施形態では、該異種ポリヌクレオチドは、該抗体または断片が、ＶＬポリペプチド中に含まれる少なくとも１つのＣＤＲ、２つもしくは３つ全てのＣＤＲ、および／またはＶＨポリペプチド中に含まれる少なくとも１つのＣＤＲ、２つもしくは３つ全てのＣＤＲを含む抗ＰＣＳＫ９抗体または断片をコードし、当該ＶＨおよびＶＬポリペプチド配列が、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；またはそれらの混合物中のものから選択される。

【０１３１】

いくつかの態様では、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、または配列番号９３２中のＶＨポリペプチド配列に少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％同一なまたは同一な抗ＰＣＳＫ９ＶＨ抗体アミノ酸配列をコードする、または少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）またはＣＤＲ残基が改変、例えば、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体ＶＨポリペプチドまたは保存的アミノ酸置換中の対応する位置に存在するアミノ酸で置換されている、その変異体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含む。他の実施形態では、本発明は、上記ポリヌクレオチド配列を含むベクターを含む。他の実施形態では、本発明は、上述のベクターを含む宿主細胞を含む。特定の実施形態では、上述の宿主細胞は、ピキア属に属する酵母細胞である。

【０１３２】

いくつかの態様では、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、または 配列番号５９２、配列番号６３２、配列番号６７２、配列番号７１

２、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、または配列番号９５２中のもののいずれか１つに少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％同一である、または同一な抗ＰＣＳＫ９ＶＬ抗体アミノ酸配列をコードする、または少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）またはＣＤＲ残基が改変、例えば、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体ＶＨポリペプチドまたは保存的アミノ酸置換中の対応する位置に存在するアミノ酸で置換されている、その変異体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含む。他の実施形態では、本発明は、上記ポリヌクレオチド配列のいずれかの組み合わせを含むベクターを含む。特定の実施形態では、本発明は、上述のいずれかのポリヌクレオチドを含む１つ以上のベクターを含む宿主細胞を含む。特定の実施形態では、本発明は、前述のいずれかのポリヌクレオチドまたは含有ベクター、例えば、酵母、真菌、昆虫、植物、トリ、細菌または哺乳類細胞、および例示的な実施形態として、ピキア属に属する酵母細胞を含む宿主細胞を包含する。

【０１３３】

いくつかの態様では、本発明は、ストリンジェントな条件下、ＰＣＳＫ９と結合する抗体のＶＨまたはＶＬ領域をコードする、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；その縮退コドン；またはその混合物にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む単離された核酸を含む。

【０１３４】

本発明はまた、本明細書中に開示されるいずれかの疾病および障害、すなわち、特に、ＰＣＳＫ９に関連する障害またはその異常な発現の診断、評価および治療のための、前述のアミノ酸またはポリヌクレオチド配列およびその変異体のいずれかによって含有またはコードされる抗ＰＣＳＫ９抗体およびその結合断片の使用にも関する。

【０１３５】

本発明はまた、ＰＣＳＫ９に関連する疾病および障害またはその異常な発現の診断、評価および治療のための、前述のアミノ酸またはポリヌクレオチド配列およびその変異体のいずれかを含有、またはそれによってコードされる抗ＰＣＳＫ９抗体断片およびその結合断片の使用も企図する。本発明の他の具体的な実施形態は、ＣＨＯ細胞、ＮＳＯ細胞またはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳類細胞、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキアなどの二倍体酵母）および他の酵母菌株中での抗ＰＣＳＫ９抗体またはその断片の産生に関する。

【図面の簡単な説明】

【０１３６】

【図１Ａ】図１Ａ～１Ｇは、抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。

【図１Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。

【図１Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。

【図１Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。

【図１Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図１Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図１Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図２Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図２Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図２Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図２Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖のポリペプチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｈ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｉ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｊ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｋ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｌ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。

【図３Ｍ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｎ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｏ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｐ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｑ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｒ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図３Ｓ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長重鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ａ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｂ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｃ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｄ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｅ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｆ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｇ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｈ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｉ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたものを示す。
【図４Ｊ】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の全長軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を、フレームワーク領域（ＦＲ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び定常領域の別に整列させたも

のを示す。
【図５】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の重鎖の可変領域と相補性決定領域（ＣＤＲ）のポリペプチド配列の座標（ｃｏｏｒｄｉｎａｔｅ）を示す。
【図６】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の重鎖の定常領域とフレームワーク領域（ＦＲ）のポリペプチド配列の座標を示す。
【図７】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の軽鎖の可変領域と相補性決定領域（ＣＤＲ）のポリペプチド配列の座標を示す。
【図８】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の軽鎖の定常領域とフレームワーク領域（ＦＲ）のポリペプチド配列の座標を示す。
【図９】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の重鎖の可変領域と相補性決定領域（ＣＤＲ）のポリヌクレオチド配列の座標を示す。
【図１０】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の重鎖の定常領域とフレームワーク領域（ＦＲ）のポリヌクレオチド配列の座標を示す。
【図１１】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の軽鎖の可変領域と相補性決定領域（ＣＤＲ）のポリヌクレオチド配列の座標を示す。
【図１２】抗体Ａｂ１～Ａｂ２４の軽鎖の定常領域とフレームワーク領域（ＦＲ）のポリヌクレオチド配列の座標を示す。
【図１３】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、及びＡｂ４についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１４】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１５】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ７、Ａｂ１０、及びＡｂ１３についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１６】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１１及びＡｂ１２についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１７】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１４についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１８】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１５についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図１９】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７抗体についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２０】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１８についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２１】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１９についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２２】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２０についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２３】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２１についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２４】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２２についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２５】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２３についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２６】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２４についての、ヒトＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図２７】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。

【図２８】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図２９】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ３についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３０】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ４についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３１】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ５についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３２】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ６及びＡｂ７についての、取り込み阻害データを示す。
【図３３】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ８についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３４】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ９についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３５】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１０、Ａｂ１１、及びＡｂ１２についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３６】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１３についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３７】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１４についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３８】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１５についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図３９】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４０】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１８についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４１】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１９についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４２】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２０についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４３】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２１についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４４】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２２についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４５】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２３についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４６】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２４についての、ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害データを示す。
【図４７】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、及びＡｂ４についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図４８】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、及びＡｂ８についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図４９】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、及びＡｂ１２についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５０】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１３についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５１】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１４についての

、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５２】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１５についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５３】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５４】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１８についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５５】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１９についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５６】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２０についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５７】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２１についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５８】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２２についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図５９】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２３についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図６０】後述実施例１におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２４についての、カニクイザルＰＣＳＫ９に対する抗ＰＣＳＫ９抗体の結合データを示す。
【図６１】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１についての、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６２】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６３】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ３についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６４】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ４についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６５】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ５についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６６】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ６についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６７】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ７についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６８】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ８についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図６９】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ９についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７０】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１０についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７１】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１１についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７２】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１２についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７３】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１３についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７４】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１４についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７５】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１５についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７６】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１６についての

、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７７】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１７についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７８】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１８についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図７９】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１９についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８０】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２０についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８１】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２１についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８２】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２２についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８３】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２３についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８４】後述実施例６におけるプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２４についての、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲの相互作用を遮断する抗ＰＣＳＫ９抗体の阻害データを示す。
【図８５】Ａｂ１８を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値を表すデータを示す。
【図８６】Ａｂ１８を注射したカニクイザルにおける血清合計コレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図８７】Ａｂ１８を注射したカニクイザルにおける血清ＨＤＬコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図８８】Ａｂ１１を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図８９】Ａｂ１１を注射したカニクイザルにおける血清合計コレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図９０】Ａｂ１１を注射したカニクイザルにおける血清ＨＤＬコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図９１】Ａｂ１９を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図９２】Ａｂ２０を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図９３】Ａｂ２２を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【図９４】Ａｂ２４を注射したカニクイザルにおける血清ＬＤＬ－Ｃコレステロール値の、投与前レベルからの変化をパーセントで表すデータを示す。
【発明を実施するための形態】
【０１３７】
本発明の様々な好ましい実施形態を下に列記し、さらに、本願の、発明を実施するための形態の節及び実施例の節においてより詳しく記載する。
【０１３８】
本発明の１つの好ましい実施形態は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群よりより選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と競合し、及び／又は、その選択される抗体が特異的に結合するヒトＰＣＳＫ９のエピトープと同じかオーバーラップするエピトープに特異的に結合する、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関する。
【０１３９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体が特異的に結合するヒトＰＣＳＫ９のエピトープと同じかオーバーラップするエピトープに、特異的に結合する。

【０１４０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該エピトープは、１つ又は複数のペプチドへの当該抗ヒトＰＣＳＫ９抗体の結合を検出する結合アッセイを使用して特定され、当該ペプチドは、ヒトＰＣＳＫ９のペプチド断片とオーバーラップしている１０～１５ｍｅｒペプチドのライブラリーにあり、当該ペプチド断片は、ヒトＰＣＳＫ９ポリペプチドの全長又は実質的全長に対応するものである。

【０１４１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該結合アッセイは、当該ライブラリーにある１つ又は複数の当該１０～１５ｍｅｒペプチドへの抗体又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・アッセイであって、当該ライブラリーのペプチドへの当該抗体又は抗体断片の特異的結合が起こると検出可能化学発光信号を発信する化学発光標識を使用することによる。

【０１４２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０１４３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０１４４】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０１４５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０１４６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、

Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の６つ全部の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０１４７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、当該抗体又は抗体断片は、

（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からなる群より選択されるＣＤＲ１配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ２配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ３配列と、を含む可変重鎖、及び／又は

（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からなる群より選択されるＣＤＲ１配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ２配列と、

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、及び配列番号９４８からなる群より選択されるＣＤＲ３配列と、を含む可変軽鎖、

を含有し、但し、上に特定されるＣＤＲポリペプチドのいずれかの１つ又は２つの残基は、他のアミノ酸で置換していてもよく、好ましくは保存的アミノ酸置換であってもよい。

【０１４８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０１４９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０１５０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０１５１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号１２４のＣＤＲ配列１、配列番号１２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号１４４のＣＤＲ配列１、配列番号１４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１４８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号１６４のＣＤＲ配列１、配列番号１６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１６８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号１８４のＣＤＲ配列１、配列番号１８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１８８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２０４のＣＤＲ配列１、配列番号２０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号２２４のＣＤＲ配列１、配列番号２２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２２８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５４】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２４４のＣＤＲ配列１、配列番号２４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号２６４のＣＤＲ配列１、配列番号２６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２６８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２８４のＣＤＲ配列１、配列番号２８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２８８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号３０４のＣＤＲ配列１、配列番号３０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３０８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号３２４のＣＤＲ配列１、配列番号３２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号３４４のＣＤＲ配列１、配列番号３４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３４８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号３６４のＣＤＲ配列１、配列番号３６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号３８４のＣＤＲ配列１、配列番号３８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３８８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４０４のＣＤＲ配列１、配列番号４０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号４２４のＣＤＲ配列１、配列番号４２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４２８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１５９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４４４のＣＤＲ配列１、配列番号４４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４４８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号４６４のＣＤＲ配列１、配列番号４６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４６８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６０】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４８４のＣＤＲ配列１、配列番号４８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５０４のＣＤＲ配列１、配列番号５０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５０８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号５２４のＣＤＲ配列１、配列番号５２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５４４のＣＤＲ配列１、配列番号５４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５４８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６２】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号５６４のＣＤＲ配列１、配列番号５６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５８４のＣＤＲ配列１、配列番号５８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５８８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６０４のＣＤＲ配列１、配列番号６０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号６２４のＣＤＲ配列１、配列番号６２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６２８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６４】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６４４のＣＤＲ配列１、配列番号６４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号６６４のＣＤＲ配列１、配列番号６６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６６８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６８４のＣＤＲ配列１、配列番号６８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７０４のＣＤＲ配列１、配列番号７０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７０８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６６】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号７２４のＣＤＲ配列１、配列番号７２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７４４のＣＤＲ配列１、配列番号７４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７４８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号７６４のＣＤＲ配列１、配列番号７６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７８４のＣＤＲ配列１、配列番号７８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７８８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１６８】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８０４のＣＤＲ配列１、配列番号８０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号８２４のＣＤＲ配列１、配列番号８２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８２８のＣＤＲ配列３を含む。

【０１６９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８４４のＣＤＲ配列１、配列番号８４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号８６４のＣＤＲ配列１、配列番号８６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８６８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１７０】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８８４のＣＤＲ配列１、配列番号８８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号９０４のＣＤＲ配列１、配列番号９０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９０８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１７１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号９２４のＣＤＲ配列１、配列番号９２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号９４４のＣＤＲ配列１、配列番号９４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９４８のＣＤＲ配列３を含む。
【０１７２】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号２２を含む。
【０１７３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２及び配列番号２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１７４】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１７５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４２及び配列番号６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１７６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号１０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１７７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８２及び配列番号１０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１７８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号１２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号１４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１７９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号１２２及び配列番号１４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０１８０】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号１６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号１８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１８１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号１６２及び配列番号１８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１８２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１８３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２０２及び配列番号２２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１８４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号２６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１８５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２４２及び配列番号２６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１８６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号２８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号３０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１８７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２８２及び配列番号３０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１８８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号３２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号３４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１８９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号３２２及び配列番号３４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１９０】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号３６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号３８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０１９１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号３６２及び配列番号３８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１９２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号４２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１９３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片５５に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４０２及び配列番号４２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１９４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号４６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１９５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４４２及び配列番号４６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１９６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号４８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号５０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１９７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４８２及び配列番号５０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０１９８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号５２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号５４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０１９９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号５２２及び配列番号５４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０２００】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号５６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号５８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２０１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号５６２及び配列番号５８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０２０２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号６２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２０３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６０２及び配列番号６２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２０４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号６６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２０５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６４２及び配列番号６６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２０６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号６８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号７０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２０７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６８２及び配列番号７０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２０８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号７２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号７４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２０９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号７２２及び配列番号７４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２１０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号７６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号７８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２１１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号７６２及び配列番号７８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２１２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号８２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２１３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８０２及び配列番号８２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２１４】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号８６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２１５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８４２及び配列番号８６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２１６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号８８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号９０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２１７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８８２及び配列番号９０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２１８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖は、配列番号９２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、可変軽鎖は、配列番号９４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２１９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号９２２及び配列番号９４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０２２０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２２１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２２２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号１０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２２３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号１２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号１４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２２４】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号１６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号１８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２２５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２２６】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号２６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２２７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号２８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号３０１を含む。
【０２２８】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号３２１を含み、軽鎖は、配列番号３４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２２９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号３６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号３８１を含む。
【０２３０】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号４０１を含み、軽鎖は、配列番号４２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２３１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号４４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号４６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２３２】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号４８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号５０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２３３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号５２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号５４１を含む。
【０２３４】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号５６１を含み、軽鎖は、配列番号５８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０２３５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号６０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号６２１を含む。

【０２３６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号６４１を含み、軽鎖は、配列番号６６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２３７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号６８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号７０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２３８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号７２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号７４１を含む。

【０２３９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号７６１を含み、軽鎖は、配列番号７８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２４０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号８０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号８２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２４１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号８４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号８６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２４２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号８８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、軽鎖は、配列番号９０１を含む。

【０２４３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、重鎖は、配列番号９２１を含み、軽鎖は、配列番号９４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０２４４】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びヒト抗体又は抗体断片からなる群より選択される。

【０２４５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、ｓｃＦｖｓ、ラクダ抗体（ｃａｍｅｌｂｏｄｉｅｓ）、ナノ抗体（ｎａｎｏｂｏｄｉｅｓ）、ＩｇＮＡＲ、$Ｆ_{ａｂ}$断片、$Ｆ_{ａｂ'}$断片、ＭｅｔＭａｂ様抗体、一価抗体断片、及び$Ｆ_{（ａｂ'）2}$断片からなる群より選択される。

【０２４６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、Ｎ－グリコシル化及び／又はＯ－グリコシル化を実質的に又は完全に欠く

。

【０２４７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、ヒト定常ドメインを含む。

【０２４８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である。

【０２４９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、エフェクター機能、半減期、タンパク質加水分解、又はグリコシル化の少なくとも１つを変更するように修飾されたＦｃ領域を含む。

【０２５０】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、Ｆｃ領域は、Ｎ－及び／又はＯ－グリコシル化を変更又は除去する１つ又は複数の突然変異を含有する。

【０２５１】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、ヒト化抗体又は抗体断片である。

【０２５２】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、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、又は10^{-13}Ｍ以下の解離定数（K_d）でＰＣＳＫ９と結合する。

【０２５３】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、又は10^{-12}Ｍ以下の解離定数（K_d）でＰＣＳＫ９と結合する。

【０２５４】

本発明の別の好ましい実施形態は、$10^{-4}S^{-1}$、$5\times10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5\times10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5\times10^{-7}S^{-1}$、又は$10^{-7}S^{-1}$以下のオフ率（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）でＰＣＳＫ９に結合する抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関する。

【０２５５】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、検出可能標識又は治療剤に、直接又は間接的に付加される。

【０２５６】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片であって、ヒト対象に投与されると、ＰＣＳＫ９が誘発する少なくとも１つの生物学的作用を阻害又は中和するもの、に関する。

【０２５７】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片であって、ヒト対象に投与されると、血清コレステロールを低減するもの、に関する。

【０２５８】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を阻害することができる。

【０２５９】

本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約１００ｎＭ未満のK_DでＰＣＳＫ９に結合する。

【０２６０】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約１０ｎＭ未満のK_DでＰＣＳＫ９に結合する。
【０２６１】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約１ｎＭ未満のK_DでＰＣＳＫ９に結合する。
【０２６２】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約１～約１０ｎＭのK_DでＰＣＳＫ９に結合する。
【０２６３】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約０．１～約１ｎＭのK_DでＰＣＳＫ９に結合する。
【０２６４】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、約０．１２～約７．９９ｎＭのK_DでＰＣＳＫ９に結合する。
【０２６５】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、少なくとも１つのエフェクター部分に付加される。
【０２６６】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、エフェクター部分は、化学的リンカーを含む。
【０２６７】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、１つ又は複数の検出可能部分に付加される。
【０２６８】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、検出可能部分は、蛍光色素、酵素、基質、生物発光材料、放射性材料、化学発光部分、又はその混合物を含む。
【０２６９】
本発明の別の好ましい実施形態は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に関し、抗体又は抗体断片は、１つ又は複数の官能基に付加される。
【０２７０】
本発明による抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片に対して産生される抗イディオタイプ抗体。
【０２７１】
治療的、予防的、又は診断的に有効な量の、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含む、治療的、予防的、又は診断的な使用に適した組成物。
【０２７２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する、皮下投与に適した組成物に関する。
【０２７３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する、静脈内投与に適した組成物に関する。
【０２７４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する、局所投与に適した組成物に関する。
【０２７５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する、凍結乾燥した組成物に関する。
【０２７６】

本発明の別の好ましい実施形態は、薬剤的に許容できる希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、又はその混合物をさらに含む、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関する。

【０２７７】

本発明の別の好ましい実施形態は、他の活性薬剤をさらに含む、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関する。

【０２７８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、他の活性薬剤は、次からなる群より選択される：スタチン、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬（ＡＲＢ）、抗不整脈剤、抗血小板剤、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固剤、ジゴキシン、利尿剤、心不全剤、血管拡張剤、血液抗凝結剤、コレスチラミン（クエストラン）等の他の抗コレステロール剤、ゲムフィブロジル（ロピッド、ゲムコール）、オマコール、パンテチン、抗高血圧、抗糖尿病誘発剤、メグリチニド、スルホニル尿素、及びチアゾリジンジオン。

【０２７９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、ＡＣＥ阻害剤は、カポテン（カプトプリル）、バソテック（エナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（フォシノプリル）、アルテイス（ラミプリル）、アキュプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）より選択される。

【０２８０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、ＡＲＢは、コザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ（イルベサルタン）、アタカンド（カンデサルタン）、及びミカルディス（テルミサルタン）より選択される。

【０２８１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、抗不整脈剤は、タンボコール（フレカイニド）、プロカンビド（プロカインアミド）、コーダロン（アミオダロン）、及びベータペース（ソタロール）より選択される。

【０２８２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、抗凝固剤は、主題の抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片と組み合わせて用いることのできる抗凝固剤より選択され、組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、及びストレプトキナーゼが挙げられる。

【０２８３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、β遮断薬は、セクトラル（アセブトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、トランダート（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロプレソール、及びトプロール－ＸＬ（メトプロロール）より選択される。

【０２８４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、カルシウムチャネル遮断薬は、ノルバスク（アムロジピン）、プレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムＣＤ、カルジゼムＳＲ、ディラコールＸＲ、ジルチアＸＴ、ティアザック（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラ－ＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ、アダラート、アダラート

ＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、カルジン、カルジンＳＲ（ニカルジピン）、スラール（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、及び、スタチン・コレステロール剤とアムロジピンの組み合わせであるカデュエットより選択される。

【０２８５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、利尿剤は、ラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、エシドリックス（ヒドロクロロチアジド）、ザロキソリン（メトラゾン）、及びアルダクトーン（スピロノラクトン）より選択される。

【０２８６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、心不全剤は、ドブトレックス（ドブタミン）及びプリマコール（ミルリノン）より選択される。

【０２８７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は断片を含有する組成物に関し、血管拡張剤は、ジラトラート－ＳＲ、イソバイド、イソナート、イソルビド、イソルジル、イソトラート、ソルビトラート（硝酸イソソルビド）、ＩＭＤＵＲ（一硝酸イソルビド）、及びバイディル（ヒドララジンと硝酸イソソルビド）より選択される。

【０２８８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、血液抗凝結剤は、ワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノックス、及びフラグミンより選択される。

【０２８９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を含有する組成物に関し、組成物は、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める他の治療剤をさらに含む。

【０２９０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、コレステロール合成を遮断又は阻害する別の治療剤をさらに含む。

【０２９１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、スタチンをさらに含む。

【０２９２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、又はその混合物より選択される。

【０２９３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、ＨＤＬレベルを高める別の治療剤若しくはトリグリセリド・レベルを低減する剤、又はその両方をさらに含む。

【０２９４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、フィブラートをさらに含む。

【０２９５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、フィブラートは、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、又はその混合物を含む。

【０２９６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を

含有する組成物に関し、組成物は、胆汁捕捉剤をさらに含む。

【０２９７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、胆汁捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、又はその混合物を含む。

【０２９８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、腸におけるコレステロールの吸収を低減する剤をさらに含む。

【０２９９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、剤は、エゼチミブを含む。

【０３００】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、肝性トリグリセリド産生若しくはＶＬＤＬ分泌、又はその両方を阻害する剤を含む。

【０３０１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、剤は、アシピモックスを含む。

【０３０２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、腸における脂質の吸収を低減する剤を更に含む。

【０３０３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を含有する組成物に関し、剤は、オーリスタット、リプスタチン、又はその混合物を含む。

【０３０４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、抗高血圧性の剤若しくは狭心症を治療する剤、又は両方をさらに含む。

【０３０５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、当該抗高血圧又は抗狭心症剤は、利尿剤、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張剤、又はα２作動薬より選択される。

【０３０６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、

利尿剤としては、ブメタニド、タクリン酸、フロセミド、及びトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジド若しくはクロロチアジド、又はベンドロフルメチアジド等のチアジド利尿剤；インダパミド、クロルタリドン、又はメトラゾン等のチアジド様の利尿剤；アミロライド、トリアムテレン、又はスピロノラクトン等のカリウム保持性利尿剤が挙げられ、

アドレナリン受容体拮抗薬としては、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、又はチモロール等のβ遮断薬が挙げられ、

α遮断剤としては、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、及びトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、及びラベタロール等のα＋β混合遮断剤が挙げられ、

カルシウムチャネル遮断薬としては、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、及びニトレンジピン等のジヒ

ドロピリジン；ジルチアゼム及びベラパミル等の非ジヒドロピリジン；アリスキレン等のレニン阻害剤；カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、及びベナゼプリル等のＡＣＥ阻害剤；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、及びバルサルタン等のアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノン及びスピロノラクトン等のアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウム等の血管拡張剤；及び、クロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジン又はレセルピン等のα２作動薬；又は、ニトログリセリン（三硝酸グリセリン）、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド若しくは一硝酸イソソルビド等の硝酸塩が挙げられる。

【０３０７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、少なくとも１つの他の剤をさらに含み、その組み合わせは、そこに含有される少なくとも１つの他の剤の望ましくない副作用を軽減する効果のあるものである。

【０３０８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、少なくとも１つの炎症の治療剤をさらに含む。

【０３０９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、炎症の治療剤は、シクロオキシゲナーゼ１型阻害剤、シクロオキシゲナーゼ２型阻害剤、ｐ３８－ＭＡＰＫの小分子調節因子、炎症経路に関与する細胞内分子の小分子調節因子、又はその混合物を含む。

【０３１０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、注射による投与のために凍結乾燥、安定化、及び／又は製剤化される。

【０３１１】

本発明の別の好ましい実施形態は、ＰＣＳＫ９に関連する１つ又は複数の生物学的作用を遮断、阻害、又は中和する方法であって、それを必要とする対象に、本発明による少なくとも１つの抗体又は組成物の有効量を投与することを含む方法に関する。

【０３１２】

本発明の別の好ましい実施形態は、患者における血清コレステロール値の上昇に関連する異常を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は他の活性薬剤をともに含有してもよい組成物の有効量を投与することを含む方法に関する。

【０３１３】

本発明の別の好ましい実施形態は、患者における血清コレステロール値の上昇の治療又は予防を、それを必要とする患者、又は現在の状態からして血清コレステロール値の上昇を生じさせる危険性のある患者に行う方法であって、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を患者に投与することを含む方法に関する。

【０３１４】

本発明の別の好ましい実施形態は、治療される異常が、高コレステロール血症、冠動脈心疾患、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、糖尿病、肥満症、高血圧、及び狭心症からなる群より選択される方法に関する。

【０３１５】

本発明の別の好ましい実施形態は、コレステロール若しくは脂質恒常性又はそれに関連する合併症が関与する障害を治療又は予防する方法であって、本発明による少なくとも１

つの抗体の有効量による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を患者に投与することを含む方法である。

【０３１６】

本発明の別の好ましい実施形態は、治療される異常が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、及びシトステロール血症からなる群より選択されるものであり、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を使用する、治療方法に関する。

【０３１７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、少なくとも１つの単離した抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体は、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合を阻害する。

【０３１８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、少なくとも１つの単離した抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、コレステロール合成の遮断又は阻害を引き起こす。

【０３１９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか又はコレステロール合成を遮断若しくは阻害する他の剤を、別々に投与するか又は同時に投与することをさらに含む。

【０３２０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、投与は、次のうち少なくとも１つの投与をさらに含む治療レジメンの一部である：スタチン、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬（ＡＲＢ）、抗不整脈剤、抗血小板剤、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固剤、ジゴキシン、利尿剤、心不全剤、血管拡張剤、血液抗凝結、コレスチラミン（クエストラン）等の他の抗コレステロール剤、ゲムフィブロジル（ロピッド、ゲムコール）、オマコール、パンテチン、抗高血圧、抗糖尿病誘発剤、メグリチニド、スルホニル尿素、及びチアゾリジンジオン。

【０３２１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＡＣＥ阻害剤は、カポテン（カプトプリル）、バソテック（エナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（フォシノプリル）、アルテイス（ラミプリル）、アキュプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）からなる群より選択される。

【０３２２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＡＲＢは、コザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ（イルベサルタン）、アタカンド（カンデサルタン）、及びミカルディス（テルミサルタン）からなる群より選択される。

【０３２３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗不整脈剤は、タンボコール（フレカイニド）、プロカンビド（プロカインアミド）、コーダロン（ア

ミオダロン）、及びベータペース（ソタロール）より選択される。
【０３２４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗凝固剤は、組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、及びストレプトキナーゼより選択される。
【０３２５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、β遮断薬は、セクトラル（アセブトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、トランダート（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロプレソール、及びトプロール－ＸＬ（メトプロロール）より選択される。
【０３２６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、カルシウムチャネル遮断薬は、ノルバスク（アムロジピン）、プレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムＣＤ、カルジゼムＳＲ、ディラコールＸＲ、ジルチアＸＴ、ティアザック（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラ－ＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ（ベラパミル）、アダラート、アダラートＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、カルジン、カルジンＳＲ（ニカルジピン）、スラール（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、並びに、スタチン・コレステロール剤及びアムロジピンの組み合わせであるカデュエットより選択される。
【０３２７】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗利尿剤は、ラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、エシドリックス（ヒドロクロロチアジド）、ザロキソリン（メトラゾン）、及びアルダクトーン（スピロノラクトン）より選択される。
【０３２８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、心不全剤は、ドブトレックス（ドブタミン）及びプリマコール（ミルリノン）より選択される。
【０３２９】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、血管拡張剤は、ジラトラート－ＳＲ、イソバイド、イソナート、イソルビド、イソルジル、イソトラート、ソルビトラート（硝酸イソソルビド）、ＩＭＤＵＲ（一硝酸イソルビド）、及びバイディル（ヒドララジンと硝酸イソソルビド）より選択される。
【０３３０】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を含有する方法に関し、血液抗凝結剤は、ワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノックス、及びフラグミンより選択される。
【０３３１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか、又はコレステロール合成を遮断若しくは阻害する剤は、抗体、又は含有をする組成物と、同時に投与される。
【０３３２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は

任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか、又はコレステロール合成を遮断若しくは阻害する他の剤は、抗体又は含有をする組成物の投与と順次に投与される。

【０３３３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、コレステロール合成タンパク質を遮断又は阻害する剤は、スタチンを含む。

【０３３４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、又はその混合物より選択される。

【０３３５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＨＤＬレベルを高める剤、トリグリセリド・レベルを低減する剤、又はその両方を投与することをさらに含む。

【０３３６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、フィブラートを含む。

【０３３７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、フィブラート剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、又はその混合物を含む。

【０３３８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、胆汁捕捉剤を投与することをさらに含む。

【０３３９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、胆汁捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、又はその混合物を含む。

【０３４０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、腸におけるコレステロール吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３４１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、エゼチミブを含む。

【０３４２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤１７４をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、肝性トリグリセリド産生を阻害するか、ＶＬＤＬ分泌を阻害するか、又は両方を阻害する剤を投与することをさらに含む。

【０３４３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は

任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、アシピモックスを含む。

【０３４４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、腸における脂質吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３４５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、オーリスタット、リプスタチン、又はその混合物を含む。

【０３４６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤１７４をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、抗高血圧性の剤、狭心症を治療する剤、又はその両方を投与することをさらに含む。

【０３４７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、当該抗高血圧剤又は抗狭心症剤は、利尿剤、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張剤、又はα２作動薬より選択される。

【０３４８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、

利尿剤としては、ブメタニド、タクリン酸、フロセミド、及びトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジド若しくはクロロチアジド、又はベンドロフルメチアジド等のチアジド利尿剤；インダパミド、クロルタリドン、又はメトラゾン等のチアジド様利尿剤；アミロライド、トリアムテレン、又はスピロノラクトン等のカリウム保持性利尿剤が挙げられ、

アドレナリン受容体拮抗薬としては、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、又はチモロール等のβ遮断薬が挙げられ、；

α遮断剤としては、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、及びトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、及びラベタロール等のα＋β混合遮断剤が挙げられ、；

カルシウムチャネル遮断薬としては、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、及びニトレンジピン等のジヒドロピリジン；ジルチアゼム及びベラパミル等の非ジヒドロピリジン；アリスキレン等のレニン阻害剤；カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、及びベナゼプリル等のＡＣＥ阻害剤；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、及びバルサルタン等のアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノン及びスピロノラクトン等のアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウム等の血管拡張剤；及びクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジン又はレセルピン等のα２作動薬；又はニトログリセリン（三硝酸グリセリン）、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド若しくは一硝酸イソソルビド等の硝酸塩が挙げられる。

【０３４９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、少なくとも１つの他の剤を投与することをさらに含み、その組み合わせは、少なくとも１つの

他の剤の望ましくない副作用を軽減する効果のあるものである。

【０３５０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体若しくは抗体断片又は含有をする組成物と、少なくとも１つの他の剤とは同時に投与される。

【０３５１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体又は抗体断片は、少なくとも１つの他の剤の前又は後に投与される。

【０３５２】

本発明による少なくとも１つの抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の有効量、又は、含有をする組成物の有効量を対象に投与することを含む、対象における血清コレステロール値を下げる方法。

【０３５３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、少なくとも１つの単離した抗ヒトＰＣＳＫ９抗体若しくは抗体断片、又は組成物を投与することは、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲに結合することを阻害する。

【０３５４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか、又は血清コレステロールを低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３５５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか、又はコレステロールを低減する剤は、抗体又は含有をする組成物と同時に投与される。

【０３５６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高めるか、又は血清コレステロールを低減する剤は、順次に投与される。

【０３５７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、血清コレステロールを減少させる剤は、スタチンを含む。

【０３５８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、又はその組み合わせを含む。

【０３５９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＨＤＬレベルを高める剤、トリグリセリド・レベルを低減する剤、又は両方を投与することをさらに含む。

【０３６０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は

任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、フィブラートを含む。

【０３６１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、フィブラートは、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートを含む。

【０３６２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、胆汁捕捉剤を投与することをさらに含む。

【０３６３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、胆汁捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、又はその混合物を含む。

【０３６４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、腸におけるコレステロールの吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３６５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、エゼチミブを含む。

【０３６６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を含有するあらゆるものの方法に関し、方法は、肝性トリグリセリドの産生を阻害するか、ＶＬＤＬ分泌を阻害するか、又は両方を阻害する剤を投与することをさらに含む。

【０３６７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、アシピモックス、ゲムフィブロジル、又はニコチン酸及びニコチン酸類似物を含む。

【０３６８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、腸における脂質吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３６９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、オーリスタット、リプスタチン、又はその混合物を含む。

【０３７０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いる方法に関し、抗体又は抗体断片は、他の活性薬剤の前又は後に投与される。

【０３７１】

別の実施形態は、対象におけるＬＤＬＲタンパク質レベルを増加させる方法であって、本明細書に記載の本発明による少なくとも１つの単離した抗体若しくは抗体断片、又は含有をする組成物の有効量を対象に投与することを含む、方法に関する。

【０３７２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、少なくとも１つの単離した抗ヒトＰＣＳＫ９抗体若しくは抗体断片を投与することは、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲに結合することを阻害する。

【０３７３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める別の剤、又は血清コレステロールを低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３７４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める剤、又は血清コレステロールを低減する剤は、抗体又は抗体組成物と同時に投与される。

【０３７５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、ＬＤＬＲタンパク質の可用性を高める剤、又は血清コレステロールを減少させる剤は、抗体又は抗体組成物と順次に投与される。

【０３７６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、血清コレステロールタンパク質を減少させる剤はスタチンを含む。

【０３７７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、又はその組み合わせを含む。

【０３７８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、ＨＤＬレベルを高める剤、トリグリセリド・レベルを低減する剤、又は両方を投与することをさらに含む。

【０３７９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、他の剤は、フィブラートを含む。

【０３８０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、フィブラートは、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、又はその混合物を含む。

【０３８１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤２３４をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、胆汁捕捉剤を投与することをさらに含む。

【０３８２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、胆汁捕捉剤は

、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、又はその混合物を含む。

【０３８３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、腸におけるコレステロールの吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３８４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、エゼチミブを含む。

【０３８５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、肝性トリグリセリドの産生を阻害するか、ＶＬＤＬ分泌を阻害するか、又は両方を阻害する剤を投与することをさらに含む。

【０３８６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、アシピモックス、ゲムフィブロジル、又はニコチン酸又はニコチン酸類似物を含む。

【０３８７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、腸における脂質吸収を低減する剤を投与することをさらに含む。

【０３８８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤２５０をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、オーリスタット、リプスタチン、又はその混合物を含む。

【０３８９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、方法は、抗高血圧性の剤、狭心症を治療する剤、又はその両方を投与することをさらに含む。

【０３９０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、剤は、アムロジピン、利尿剤、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張剤、硝酸塩、又はα２作動薬を含む。

【０３９１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、

利尿剤としては、ブメタニド、タクリン酸、フロセミド、及びトルセミド；エピチジド、ヒドロクロロチアジド又はクロロチアジド、又はベンドロフルメチアジド等のチアジド利尿剤；インダパミド、クロルタリドン、又はメトラゾン等のチアジド様利尿剤；アミロライド、トリアムテレン、又はスピロノラクトン等のカリウム保持性利尿剤が挙げられ、

アドレナリン受容体拮抗薬としては、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、又はチモロール等のβ遮断薬が挙げられ、；

α遮断剤としては、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、及びトラゾリン；ブシンドロール、カルベジロール、及びラベタロール等の混合α＋β遮断薬が挙げられ、；

カルシウムチャネル遮断薬としては、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レ

ルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、及びニトレンジピン等のジヒドロピリジン；ジルチアゼム及びベラパミル等の非ジヒドロピリジン；アリスキレン等のレニン阻害剤；カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、及びベナゼプリル等のＡＣＥ阻害剤；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、及びバルサルタン等のアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬；エプレレノン及びスピロノラクトン等のアルドステロン拮抗薬；ニトロプルシドナトリウム等の血管拡張剤；及びクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアネチジン又はレセルピン等のα２作動薬；又はニトログリセリン（三硝酸グリセリン）、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド若しくは一硝酸イソソルビド等の硝酸塩が挙げられる。

【０３９２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体若しくは抗体断片又は含有をする組成物と、少なくとも１つの他の剤とは同時に投与される。

【０３９３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体若しくは抗体断片又は含有をする組成物と、少なくとも１つの他の剤とは、別々に、異なる投与方法によって投与される。

【０３９４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体又は抗体断片は、少なくとも１つの他の剤の前又は後に投与される。

【０３９５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、抗体若しくは抗体断片又は含有をする組成物は、炎症を阻害する剤とともに投与される。

【０３９６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、炎症の治療剤は、シクロオキシゲナーゼ１型阻害剤、シクロオキシゲナーゼ２型阻害剤、ｐ３８－ＭＡＰＫの小分子調節因子、炎症経路で関係する細胞内分子の小分子調節因子、又はその混合物を含む。

【０３９７】

別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体の有効量、又は任意で他の活性薬剤をともに含有する組成物の有効量を用いた方法に関し、それを使用して、

高コレステロール血症、心臓疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ）、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病、脂質代謝異常、総血清コレステロール上昇、高ＬＤＬ、高トリグリセリド、高ＶＬＤＬ、低ＨＤＬ、メタボリックシンドローム、糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｍｅｌｌｉｔｕｓ）、家族性複合型高脂血症、家族性高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症（ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ接合性高コレステロール血症等）、家族性アポリポタンパク質Ｂ－１００欠損症；

多遺伝子性高コレステロール血症；

レムナント除去疾患（ｒｅｍｎａｎｔ　ｒｅｍｏｖａｌｄｉｓｅａｓｅ）、肝性リパーゼ欠損症；

次のいずれかに続いて起こる脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下、薬剤（エストロゲン及びプロゲステロン療法等）、β遮断薬、及びチアジド系利尿剤；

ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝

細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、及びアルコール誘発性高トリグリセリド血症；
冠動脈心疾患、冠動脈疾患、抹消動脈疾患、脳卒中（虚血性及び出血性）、狭心症、脳血管性疾患及び急性冠症候群等の動脈硬化性疾患、心筋梗塞、
より選択される疾患、又は、疾患若しくは異常の合併症を治療又は予防し、
非致死的心臓発作、致死的及び非致死的脳卒中、特定の種類の心臓手術、心不全による入院、心疾患患者における胸痛、及び／又は、心血管事象（過去の心臓発作、過去の心臓手術、及び／又は、動脈血栓の形跡を示す胸痛、等の罹患中の心臓疾患によるもの）による危険性、
又は再発性心血管事象による危険性、を減少させる。

【０３９８】
本発明の他の好ましい実施形態は、１つの単離核酸又は複数の単離核酸に関し、核酸は、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体若しくは抗体断片又はその可変重鎖若しくは軽鎖をコードし、発現させ、この発現は、核酸が適切な宿主細胞において発現するともたらされ、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる当該抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体と競合し、及び／又は、その選択される抗体が特異的に結合するヒトＰＣＳＫ９のエピトープと同じかオーバーラップするエピトープに特異的に結合する。

【０３９９】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該発現した抗体又は抗体断片は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４らなる群より選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体が特異的に結合するヒトＰＣＳＫ９のエピトープと同じかオーバーラップするエピトープに、特異的に結合する。

【０４００】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該エピトープは、１つ又は複数のペプチドへの抗ヒトＰＣＳＫ９抗体の結合を検出する結合アッセイを使用して特定することができ、ペプチドは、ヒトＰＣＳＫ９ポリペプチドの全長又は実質的全長に対応する断片とオーバーラップしている１０～１５ｍｅｒペプチドのライブラリーにある。

【０４０１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、それによって結合されたエピトープは、当該ライブラリーにある１つ又は複数の当該１０～１５ｍｅｒペプチドへの抗体又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・アッセイを使用して判定し、当該ライブラリーのペプチドへの当該抗体又は抗体断片の特異的結合が起こると検出可能化学発光信号を発信する化学発光標識を使用することによる。

【０４０２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０４０３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗ヒト抗ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の、少なくとも３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０４０４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の、少なくとも４つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０４０５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の、少なくとも５つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０４０６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、及びＡｂ２４からなる群より選択される抗ＰＣＳＫ９抗体の、６つ全部の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有する。

【０４０７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の当該発現したものは、

（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からなる群より選択されるＣＤＲ１配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ２配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ３配列と、を含む可変重鎖、及び／又は

（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からなる群より選択されるＣＤＲ１配列と、

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からなる群より選択されるＣＤＲ２配列と、

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、及び配列番号９４８からなる群より選択されるＣＤＲ３配列と、を含む可変軽鎖、

を含有し、但し、上に特定されるＣＤＲポリペプチドのいずれかの１つ又は２つの残基は、他のアミノ酸で置換していてもよいことを、さらなる条件とする。

【０４０８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０４０９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０４１０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を発現させる１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、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、及び／又は、可変軽鎖は、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。

【０４１１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号１２４のＣＤＲ配列１、配列番号１２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号１４４のＣＤＲ配列１、配列番号１４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１４８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番

号１６４のＣＤＲ配列１、配列番号１６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１６８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号１８４のＣＤＲ配列１、配列番号１８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号１８８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該発現した抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、配列番号２０４のＣＤＲ配列１、配列番号２０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号２２４のＣＤＲ配列１、配列番号２２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２２８のＣＤＲ配列３を含む可変重鎖を含有する。

【０４１４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２４４のＣＤＲ配列１、配列番号２４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号２６４のＣＤＲ配列１、配列番号２６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２６８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２８４のＣＤＲ配列１、配列番号２８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号２８８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号３０４のＣＤＲ配列１、配列番号３０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３０８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号３２４のＣＤＲ配列１、配列番号３２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号３４４のＣＤＲ配列１、配列番号３４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３４８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号３６４のＣＤＲ配列１、配列番号３６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号３８４のＣＤＲ配列１、配列番号３８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号３８８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４０４のＣＤＲ配列１、配列番号４０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号４２４のＣＤＲ配列１、配列番号４２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４２８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４１９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４４４のＣＤＲ配列１、配列番号４４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４４８のＣＤＲ配列３を含み、可変軽鎖は、配列番号４６４のＣＤＲ配列１、配列番号４６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４６８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４２０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４８４のＣＤＲ配列１、配列番号４８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号４８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５０４のＣＤＲ配列１、配列番号５０

６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５０８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号５２４のＣＤＲ配列１、配列番号５２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５４４のＣＤＲ配列１、配列番号５４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５４８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号５６４のＣＤＲ配列１、配列番号５６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号５８４のＣＤＲ配列１、配列番号５８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号５８８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６０４のＣＤＲ配列１、配列番号６０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号６２４のＣＤＲ配列１、配列番号６２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６２８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６４４のＣＤＲ配列１、配列番号６４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号６６４のＣＤＲ配列１、配列番号６６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６６８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６８４のＣＤＲ配列１、配列番号６８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号６８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７０４のＣＤＲ配列１、配列番号７０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７０８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号７２４のＣＤＲ配列１、配列番号７２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７４４のＣＤＲ配列１、配列番号７４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７４８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２７】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号７６４のＣＤＲ配列１、配列番号７６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７６８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号７８４のＣＤＲ配列１、配列番号７８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号７８８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８０４のＣＤＲ配列１、配列番号８０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８０８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号８２４のＣＤＲ配列１、配列番号８２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８２８のＣＤＲ配列３を含む。
【０４２９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８４４のＣＤＲ配列１、配列番号８４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８４８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、可変軽鎖は、配列番号８６４のＣＤＲ配列１、配列番号８６６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８６８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４３０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８８４のＣＤＲ配列１、配列番号８８６のＣＤＲ配列２、及び配列番号８８８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号９０４のＣＤＲ配列１、配列番号９０６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９０８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４３１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号９２４のＣＤＲ配列１、配列番号９２６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９２８のＣＤＲ配列３を含み、及び／又は、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号９４４のＣＤＲ配列１、配列番号９４６のＣＤＲ配列２、及び配列番号９４８のＣＤＲ配列３を含む。

【０４３２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、及び／又は、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号２２を含む。

【０４３３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２及び配列番号２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４３４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４３５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４２及び配列番号６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４３６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号１０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４３７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８２及び配列番号１０２それぞれ

における可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４３８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号１２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号１４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４３９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号１２２及び配列番号１４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４４０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号１６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号１８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４４１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号１６２及び配列番号１８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４４２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号２２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４４３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２０２及び配列番号２２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４４４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号２６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４４５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、４７、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２４２及び配列番号２６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４４６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号２８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配

列番号３０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４４７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号２８２及び配列番号３０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４４８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号３２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号３４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４４９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号３２２及び配列番号３４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４５０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号３６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号３８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４５１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号３６２及び配列番号３８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４５２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号４２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４５３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、５５、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４０２及び配列番号４２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４５４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号４６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４５５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４４２及び配列番号４６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４５６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号４８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号５０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４５７】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号４８２及び配列番号５０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０４５８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号５２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号５４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４５９】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号５２２及び配列番号５４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０４６０】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号５６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号５８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４６１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号５６２及び配列番号５８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０４６２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号６２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４６３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６０２及び配列番号６２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。
【０４６４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号６６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１０

０％同一の配列を含む。

【０４６５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６４２及び配列番号６６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４６６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号６８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号７０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４６７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号６８２及び配列番号７０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４６８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号７２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号７４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４６９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号７２２及び配列番号７４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４７０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号７６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号７８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４７１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号７６２及び配列番号７８２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４７２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号８２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４７３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８０２及び配列番号８２２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４７４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号８６２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４７５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８４２及び配列番号８６２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４７６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号８８２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号９０２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４７７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号８８２及び配列番号９０２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４７８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変重鎖は、配列番号９２２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる可変軽鎖は、配列番号９４２と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４７９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、可変重鎖及び軽鎖はそれぞれ、配列番号９２２及び配列番号９４２それぞれにおける可変重鎖及び軽鎖と少なくとも９０％同一である。

【０４８０】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の

配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号１０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号１２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号１４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号１６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列で、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号１８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号２０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号２２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号２４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号２６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号２８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号３０１を含む。

【０４８８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号３２１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号３４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。

【０４８９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号３６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号３８１を含む。

【０４９０】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号４０１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号４２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４９１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号４４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号４６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４９２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号４８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号５０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４９３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号５２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号５４１を含む。
【０４９４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号５６１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号５８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４９５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号６０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列で、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号６２１を含む。
【０４９６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号６４１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号６６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０４９７】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号６８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号７０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一

の配列を含む。
【０４９８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号７２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号７４１を含む。
【０４９９】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号７６１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号７８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０５００】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号８０１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号８２１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０５０１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号８４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号８６１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０５０２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号８８１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号９０１を含む。
【０５０３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる重鎖は、配列番号９２１を含み、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる軽鎖は、配列番号９４１と少なくとも８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一の配列を含む。
【０５０４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片は、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びヒト抗体又は抗体断片からなる群より選択される。
【０５０５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、ｓｃＦｖｓ、ラクダ抗体（ｃａｍｅｌｂｏｄｉｅｓ）、ナノ抗体（ｎａｎｏｂｏｄｉｅｓ）、ＩｇＮＡＲ、F_{ab}断片、$F_{ab'}$断片、ＭｅｔＭａｂ、一価抗体断片、及び$F_{(ab')_2}$断片からなる群より選択される。
【０５０６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、Ｎ－グリコシル化及び／又はＯ－グリコシル化を実質的又は完全に欠く。

【０５０７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、ヒト定常ドメインを含む。

【０５０８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該１つの核酸又は複数の核酸によってコードされる抗体又は抗体断片の当該発現したものは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である。

【０５０９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸に関し、当該抗体又は抗体断片をコードする当該１つの核酸又は複数の核酸は、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、又はそのコドン縮退と少なくとも８０、９０、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％同一のＶＨ及びＶＬ領域をコードする配列を含む。

【０５１０】

本発明による抗体をコードする１つの核酸配列又は複数の核酸配列を含む１つのベクター又は複数のベクター。

【０５１１】

本発明による抗体をコードする１つ若しくは複数の核酸配列、又は、含有をする１つのベクター又は複数のベクターを含む宿主細胞。

【０５１２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする１つの核酸又は複数の核酸を含有する宿主細胞に関し、当該宿主細胞は、哺乳動物、細菌、真菌、酵母、トリ、又は昆虫の細胞である。

【０５１３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、その宿主細胞は糸状菌又は酵母を含む。

【０５１４】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、それとしては、糸状菌又は酵母を含み、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・コクラメ、ピキア・メンブラネファシエンス、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・オプンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルクム、ピキア・ピジュペリ、ピチア・スチプティス、ピキア・メサノリカ、ピキア種、サッカロマイセス・セレビシエ、サッカロマイセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセス種、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニズランス、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・ルッ

クノウエンス、フサリウム種、フサリウム・グラミニウム、フザリウム・ベネナチウム、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、ピキア種、いずれものサッカロマイセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれものクルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、いずれものアスペルギルス種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルックノウエンス、いずれものフサリウム種、及びニューロスポラ・クラッサが挙げられる。

【０５１５】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、当該宿主細胞は、哺乳動物細胞である。

【０５１６】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、当該宿主細胞は、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ミエローマ、ＳＶ４０によって形質転換したサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）、ヒト胎生腎株（懸濁培養中でサブクローニングして成長させた２９３又は２９３細胞）、マウス・セルトリ細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝臓細胞、又はマウス乳がん細胞である。

【０５１７】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、哺乳動物細胞は、ＣＨＯ細胞である。

【０５１８】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、それは、ピキア属に属する酵母細胞である。

【０５１９】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする宿主細胞に関し、それは、ピキア・パストリスである。

【０５２０】

組換え宿主細胞における当該抗体又は抗体断片の発現をコードする核酸を発現することにより、本発明による抗体又は抗体断片を産生する方法。

【０５２１】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、宿主細胞は、細菌、酵母、菌類、昆虫細胞、植物細胞、トリ細胞、又は哺乳動物細胞より選択される。

【０５２２】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、宿主細胞は、酵母又は糸状菌であって、これらは、多倍数体であってもよい。

【０５２３】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、当該酵母又は糸状菌としては、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・コクラメ、ピキア・メンブラネファシエンス、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・オプンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルクム、ピキア・ピジュペリ、ピチア・スチプティス、ピキア・メサノリカ、ピキア種、サッカロマイセス・セレビシエ、サッカロマイセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセス種、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニズランス、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・ルックノウエンス、フサリウム種、フサリウム・グラミニウム、フザリウム・ベネナチウム、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・ピキア種、いずれものサッカロマイセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれものクルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、いずれものアスペルギルス種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ルックノウエンス、いずれものフサリウム種、及びニューロスポラ・クラッサが挙げられる。

【０５２４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、当該宿主細胞は哺乳動物細胞である。
【０５２５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、当該宿主細胞は、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ミエローマ、ＳＶ４０によって形質転換したサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５１）、ヒト胎生腎株（懸濁培養中でサブクローニングして成長させた２９３又は２９３細胞）、マウス・セルトリ細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝臓細胞、又はマウス乳がん細胞である。
【０５２６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、哺乳動物細胞は、ＣＨＯ細胞である。
【０５２７】
本発明の他の好ましい実施形態は、３８３の方法に関し、組換え宿主細胞は、少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルの当該抗体又は抗体断片を安定的に発現し、培地の中へ分泌する多倍数体酵母培地である。
【０５２８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する細胞を使用する方法に関し、細胞は、
（ｉ）プロモーター及びシグナル配列に操作可能に結合した、当該抗体をコードする１つ又は複数の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを、半数体酵母細胞の中へ導入することと、
（ｉｉ）接合又はスフェロプラスト融合によって、当該第１及び／又は第２の半数体酵母細胞から多倍数体酵母を産生することと、
（ｉｉｉ）当該抗体を安定的に発現する多倍数体酵母細胞を選択することと、
（ｉｖ）当該抗体を培地の中に安定的に発現する当該多倍数体酵母細胞から、安定多倍数体酵母培地を産生することと、
を含む方法によって産生される多倍数体である。
【０５２９】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を発現する酵母細胞を使用する方法に関し、当該酵母は、ピキア属である。
【０５３０】
別の好ましい実施形態は、本発明による少なくとも１つの抗体又は抗体断片の治療的又は診断的に有効な量の投与を含むどのような治療方法又は診断方法にも関する。
【０５３１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を使用する方法に関し、抗体又は抗体断片は、頬側、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、脊髄内、髄腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸又は坐剤による経直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜より選択される経路の手段により投与される。
【０５３２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を使用する方法に関し、抗体又は抗体断片は、皮下、静脈内、動脈内、心臓内、脳室内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、髄腔内、及び非経口より選択される経路の手段により投与される。
【０５３３】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を使用する方法に関し、抗体又は抗体断片は、皮下への手段によって投与される。
【０５３４】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を使用する方法に関し、抗体又は抗体断片は、静脈内への手段によって投与される。

【０５３５】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を使用する方法に関し、抗体又は抗体断片は、粉末、液体、ゲル、ドロップ、又は他の投与手段に含有される。
【０５３６】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を含有する組成物に関し、組成物は、頬側、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、脊髄内、髄腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸又は坐剤による経直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜より選択される経路の手段による投与に適切である。
【０５３７】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体を含有する組成物に関し、組成物は、皮下、静脈内、動脈内、心臓内、脳室内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、髄腔内、及び非経口より選択される経路の手段により投与可能である。
【０５３８】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体をコードする組成物に関し、組成物は、皮下への手段により投与可能である。
【０５３９】
本発明の別の好ましい実施形態は、静脈内への手段により投与可能である組成物に関する。
【０５４０】
本発明の別の好ましい実施形態は、粉末、液、ゲル、ドロップ、リポソーム、又は他の投与形式を含む組成物に関する。
【０５４１】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を使用して試料中のＰＣＳＫ９を単離、検出、又は精製する方法に関する。
【０５４２】
本発明の別の好ましい実施形態は、本発明による抗体又は抗体断片を使用してＰＣＳＫ９のレベルを生体内又は生体外で検出する方法に関する。
【０５４３】
本発明の別の好ましい実施形態は、主題の抗体を使用して、患者に抗ＰＣＳＫ９抗体若しくは抗体断片を投与すべきか、又は他の治療法とすべきかを評価する方法に関する。
【０５４４】
本発明の別の好ましい実施形態は、コレステロールを低減すること、又は脂質レベルを変化させることが目的である治療方法の有効性を、主題の抗体を使用して評価する検出方法に関する。
【０５４５】
好ましい実施形態の詳細説明
ＰＣＳＫ９と結合する抗体及びその結合断片が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片はＰＣＳＫ９と結合し、様々な様式でＰＣＳＫ９の機能を阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、他の物質、例えばＬＤＬＲと相互作用するＰＣＳＫ９の能力を阻害又は低下させる。例えば、いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲと結合する可能性を防止又は減少する様式でＰＣＳＫ９と結合する。他の実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片はＰＣＳＫ９と結合するが、ＬＤＬＲと相互作用するＰＣＳＫ９の能力を阻害しない。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片はヒトモノクローナル抗体である。
【０５４６】
当業者に認識されるように、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲとの相互作用を変化させることにより、ＬＤＬとの結合に利用できるＬＤＬＲの量を増加させることができ、それが次いで対象における血清ＬＤＬ－Ｃの量を減少させ、対象の血清コレステロール値の減少をもたら

す。したがって、本発明の抗体又は抗体断片は、血清コレステロールが上昇した患者、血清コレステロール値が上昇する危険性を有する患者、又は血清コレステロール値が減少することにより利益を受け得る患者を治療するための種々の方法及び組成物で使用することができる。上記病状としては、上述のあらゆる病状が挙げられる。したがって、血清コレステロールの低下、維持、又は上昇の予防のための種々の方法及び技術も、本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片はＰＣＳＫ９及びＬＤＬＲ間の結合を許すが、本発明の抗体又は抗体断片はＬＤＬＲに対するＰＣＳＫ９の不都合な活性を阻害する、又は減少させる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片はＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの結合を阻害する、又は減少させる。

【０５４７】

便宜のため、本明細書で用いる用語の種々の意味について、以下の節に大まかに概要を説明する。この説明に続き、本発明の抗体又は抗体断片に関する一般的態様を説明し、それに続き、特定の実施例により、本発明の抗体又は抗体断片の種々の実施形態の特性、および本発明の抗体又は抗体断片をどのように使用できるかを説明する。

【０５４８】

定義

記載される特定の方法論、プロトコル、細胞系、動物種又は属、及び試薬は、異なる場合があるので、本発明は、それらに限定されないことを理解すべきである。また、本明細書で用いられる専門用語は特定の実施形態を説明するためのみの目的であり、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は添付の請求の範囲によってのみ限定されることを理解すべきである。本明細書で用いられる場合、単数系「ａ」「及び」及び「ｔｈｅ」には文脈が特に指定しない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば「細胞」への言及には、複数のこのような細胞が含まれ、「タンパク質」への言及には、１種以上のタンパク質及び当業者に公知のその等価物等への言及が含まれる。本明細書で用いられる全ての技術及び科学用語は、別様に明示されない限り、本発明が属する分野の当業者に通常に理解されるのと同じ意味を有する。

【０５４９】

「プロタンパク質転換酵素サブチリシンケキシン９型」又は「ＰＣＳＫ９」という用語は、配列番号９６１及び／若しくは配列番号９６２、又はそれらの断片で示されるポリペプチド、並びに関連ポリペプチドを意味し、対立遺伝子変異型、スプライス変異体、派生変異体、置換変異体、欠失変異体、及び／又は挿入変異体が含まれるが、これらに限定されず、Ｎ末端メチオニン付加、融合ポリペプチド、種間同族体を含む。ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９ポリペプチドは、リーダー配列残基、標的残基、アミノ末端メチオニン残基、リシン残基、タグ残基、及び／又は融合タンパク質残基等の末端残基を含むがこれらに限定されない。「ＰＣＳＫ９」は、ＦＨ３、ＮＡＲＣ１、ＨＣＨＯＬＡ３、プロタンパク質転換酵素サブチリシンケキシン９型、及び神経系アポトーシス調整転換酵素１（ｎｅｕｒａｌ　ａｐｏｐｔｏｓｉｓ　ｒｅｇｕｌａｔｅｄ　ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ　１）とも呼ばれている。ＰＣＳＫ９遺伝子は、分泌性サブチラーゼファミリーのプロテイナーゼＫサブファミリーに属する、プロタンパク質変換酵素タンパク質をコードする。「ＰＣＳＫ９」という用語は、プロタンパク質（配列番号９６１）、及び後に続くプロタンパク質の自己触媒により生成される生成物（配列番号９６２）の両方を意味する。自己触媒された生成物のみに言及する場合（例えば、切断されたＰＣＳＫ９に選択的に結合する、本発明の抗体又は抗体断片について）、該タンパク質は「熟成」、「処理」又は「活性」ＰＣＳＫ９と呼ぶことができる。不活性型のみに言及する場合、タンパク質は、「不活性」、「形式上の」又は「未処理」型ＰＣＳＫ９と呼ぶことができる。本明細書で用いられる場合、ＰＣＳＫ９という用語は、天然の対立遺伝子型、例えば変異体Ｄ３７４Ｙ、Ｓ１２７Ｒ及びＦ２１６Ｌも含む。ＰＣＳＫ９という用語には、ＰＣＳＫ９のアミノ酸配列の翻訳後修飾が組み込まれたＰＣＳＫ９分子、例えば、グリコシル化され、ＰＥＧ化されたＰＣＳＫ９配列、シグナル配列が切断されたＰＣＳＫ９配列、プロドメインが触媒ドメインから切断されているが、触媒ドメインからは分離していないＰＣＳＫ９配列も包含さ

れる。

【０５５０】

「ＰＣＳＫ９の活性」という用語はＰＣＳＫ９のあらゆる生物学的効果を含む。特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９の活性としては、基質又は受容体と相互作用又は結合するＰＣＳＫ９の能力が挙げられる。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９の活性はＬＤＬ－Ｒ（ＬＤＬＲ）と結合するＰＣＳＫ９の能力により表される。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９は、ＬＤＬＲと結合し、ＬＤＬＲに関与する反応を触媒する。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９の活性としては、ＬＤＬＲの可用性を変化させる（例えば低下させる）ＰＣＳＫ９の能力が挙げられる。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９の活性としては、対象におけるＬＤＬ－Ｃの量を上昇させることが挙げられる。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９の活性としてはＬＤＬと結合するのに利用可能なＬＤＬＲの量を減少させることが挙げられる。ある実施形態において、「ＰＣＳＫ９の活性」としては、ＰＣＳＫ９のシグナル伝達から得られるあらゆる生物学的活性が挙げられる。例示的な活性としては、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの結合、ＬＤＬＲ又は他のタンパク質を切断するＰＣＳＫ９の酵素活性、ＰＣＳＫ９の作用を促進するＬＤＬＲ以外のタンパク質とのＰＣＳＫ９の結合、ＰＣＳＫ９がＡＰＯＢ分泌を変化させること（Ｓｕｎ Ｘ－Ｍら、“Ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｆｏｒ ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｍｕｔａｎｔ ＰＣＳＫ９ ｏｎ ａｐｏｌｉｐｒｏｔｅｉｎ Ｂ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ａｓ ｔｈｅ ｃａｕｓｅ ｏｆ ｕｎｕｓｕａｌｌｙ ｓｅｖｅｒｅ ｄｏｍｉｎａｎｔ ｈｙｐｅｒｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌｅｍｉａ，Ｈｕｍａｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １４：１１６１－１１６９，２００５、及びＯｕｇｕｅｒｒａｍ Ｋら、“Ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｂ１００ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ｉｎ ａｕｔｏｓｏｍａｌ－ｄｏｍｉｎａｎｔ ｈｙｐｅｒｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌｅｍｉａ ｒｅｌａｔｅｄ ｔｏ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ＰＣＳＫ９，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２４：１４４８－１４５３，２００４）、肝臓の発生及び神経細胞の発生におけるＰＣＳＫ９の役割（Ｓｅｉｄａｈ Ｎ Ｇら、“Ｔｈｅ ｓｅｃｒｅｔｏｒｙ ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｎｅｕｒａｌ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ－ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ １（ＮＡＲＣ－１）：Ｌｉｖｅｒ ｒｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｎｅｕｒｏｎａｌ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ”ＰＮＡＳ １００：９２８－９３３，２００３）、及び肝臓でのグルコース代謝におけるＰＣＳＫ９の役割（Ｃｏｓｔｅｔら、“Ｈｅｐａｔｉｃ ＰＣＳＫ９ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｓ ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｂｙ ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ ｓｔａｔｕｓ ｖｉａ ｉｎｓｕｌｉｎ ａｎｄ ｓｔｅｒｏｌ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｅｌｅｍｅｎｔ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ １ｃ”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８１（１０）：６２１１－１８，２００６）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５５１】

本明細書で用いられる場合、「高コレステロール血症」という用語は、コレステロール値が望ましいレベルよりも上昇している病状を意味する。ある実施形態において、これは血清中コレステロールが上昇していることを示す。ある実施形態において、望ましい濃度は、当業者に公知である（また、本明細書に記載又は言及されている）「危険因子」を考慮する。

【０５５２】

本明細書で、「組換え細胞」又は「組換え宿主細胞」という用語は、通常は、本発明の１種以上の抗体ポリペプチドを発現するために設計された、あらゆる細胞を意味する。これには、例示の目的として、細菌、真菌、酵母、哺乳動物、無脊椎動物、例えば、昆虫、植物及びトリの細胞が挙げられる。好ましい宿主細胞は、酵母、真菌、特に糸状菌、及び哺乳動物細胞である。酵母及び糸状菌としては、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）、ピキア・フィンランディカ（Ｐｉｃｈｉａ ｆｉｎｌａｎｄｉｃａ）、ピキア・トレハロフィア（Ｐｉｃｈｉａ ｔｒｅｈａｌｏｐｈｉｌａ）、ピキア・コクラマエ（Ｐｉｃｈｉａ ｋｏｃｌａｍａｅ）、ピキア・メンブラネファシエンス（Ｐｉｃ

hia membranaefaciens）、ピキア・ミヌタ（Pichia minuta）、オガタエ・ミヌタ（Ogataea minuta）、ピキア・リンドネリ（Pichia lindneri）、ピキア・オプンティア（Pichia opuntiae）、ピキア・サーモトレランス（Pichia thermotolerans）、ピキア・サリクタリア（Pichia salictaria）、ピキア・グエルカム（Pichia guercuum）、ピキア・ピジュペリ（Pichia pijperi）、ピキア・スティプティス（Pichia stiptis）、ピキア・ メタノリカ（Pichia methanolica）、ピキア種（Pichia sp.）、サッカロミセス・セレビシエ（Saccharomyces cerevisiae）、サッカロミセス種（Saccharomyces sp.）、ハンセヌラ・ポリモルファ（Hansenula polymorpha）、クルイベロミセス種（Kluyveromyces sp.）、クルイベロミセス・ラクチス（Kluyveromyces lactis）、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、アスペルギルス・ニドゥランス（Aspergillus nidulans）、アスペルギルス・ニガー（Aspergillus niger）、アスペルギルス・オリゼー（Aspergillus oryzae）、トリコデルマ・リーゼイ（Trichoderma reesei）、クリソスポリウム・ラックノウェンス（Chrysosporium lucknowense）、フザリウム種（Fusarium sp.）、フザリウム・グラミネウム（Fusarium gramineum）、フザリウム・ベネナタム（Fusarium venenatum）、フィスコミトレラ・パテンス（Physcomitrella patens）及びニューロスポラ・クラッサ（Neurospora crassa）が挙げられるが、これらに限定されない。ピキア種、任意のサッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、任意のクルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、任意のアスペルギルス種、トリコデルマ・リーゼイ、クリソスポリウム・ラックノウェンス、任意のフザリウム種、及びニューロスポラ・クラッサ。

【０５５３】

無脊椎動物細胞の例としては、ショウジョウバエＳ２、スプドプテラＳｆ９、並びに植物細胞が挙げられる。有用な哺乳動物細胞系の例としては、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。更に具体的な例としては、ＳＶ４０で形質転換したサル腎臓ＣＶ１系（ＣＯＳ－７，ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）；ヒト胚腎臓系（２９３細胞、浮遊培養で増殖するためにサブクローニングされた２９３細胞、Ｇｒａｈａｍら、Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．，３６：５９ （１９７７））；チャイニーズハムスター卵巣細胞／－ＤＨＦＲ （ＣＨＯ，Ｕｒｌａｕｂ及び，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）；ヒト肝臓細胞（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、当業者の範囲内であると考えられる。抗体発現のための好ましい哺乳動物細胞としては、ＣＨＯ細胞及びＣＯＳ細胞が挙げられる。典型的な実施形態において、組換え宿主細胞は、ピキア属の多倍数体酵母細胞である。

【０５５４】

接合コンピテント酵母種：本発明においては、これは、培養において増殖可能な二倍体又は四倍体の酵母を広く包含することを意図する。酵母のこのような種は、半数体、二倍体、又は他の多倍数体で存在する。所与の倍数性の細胞は、適切な条件下、不定の世代数で増殖し得る。二倍体細胞も、半数体細胞を生成するために胞子を形成することができる。続いて起こる接合は、二倍体株の更なる接合又は融合によって四倍体の株を生じ得る。本発明は、半数体、並びに例えば、接合又はスフェロプラスト融合により産生した二倍体又は他の多倍数体酵母細胞の使用を意図する。

【０５５５】

接合コンピテント酵母としては、サッカロミセス科ファミリーのメンバーである酵母が

挙げられ、アルキシオジマ属（ｇｅｎｅｒａ　Ａｒｘｉｏｚｙｍａ）、アスコボトリオジマ（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）；シテロミセス（Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ）；デバリオミセス；デッケラ；エレモテシウム；イサチェンキア（Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ）；カザクスタニア（Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ）；クルイベロミセス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）；コダマエ（Ｋｏｄａｍａｅａ）；ロデロミセス；パキソレン（Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ）；ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）；サッカロミセス（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）；サターニスポラ（Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ）；テトラピシスポラ（Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ）；トルラスポラ（Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ）；ウィリオプシス（Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ）；及びジゴサッカロミセス（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）が挙げられる。本発明に潜在的に有用な他のタイプの酵母には、他のヤロウィワ（Ｙａｒｒｏｗｉａ）；ロドスポリジウム（Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）；カンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）；ハンセヌラ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ）；フィロバシウム（Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ）；スポリジオボーラス（Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ）；ブレラ（Ｂｕｌｌｅｒａ）；ロイコスポリジウム（Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）及びフィロバシデラ（Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａ）が挙げられる。

【０５５６】

本発明の好ましい実施形態において、接合コンピテント酵母はピキア属のメンバーである。本発明の更に好ましい実施形態において、接合コンピテントピキア属の酵母は、以下の種：ピキア・パストリス、ピキア・メタノリカ、及びハンセヌラ・ポリモルファ（ピキア・アングスタ（（Ｐｉｃｈｉａ　ａｎｇｕｓｔａ））のうちの１種である。本発明の特に好ましい実施形態において、接合コンピテントピキア属の酵母は、ピキア・パストリス種である。

【０５５７】

半数体酵母細胞：正常なゲノム（染色体）の相補体の各遺伝子の単一コピーを含む細胞。

【０５５８】

多倍数体酵母細胞：正常なゲノム（染色体）の相補体の１より多いコピーを含む細胞。

【０５５９】

二倍体酵母細胞：通常、２つの半数体細胞の融合（接合）過程で形成される、正常なゲノムの相補体の基本的に全ての遺伝子の２つのコピー（対立遺伝子）を含む細胞。

【０５６０】

四倍体酵母細胞：２つの半数体細胞の融合（接合）過程で形成される、正常なゲノムの相補体の基本的に全ての遺伝子の４つのコピー（対立遺伝子）を含む細胞。四倍体は、２、３、４又はそれ以上の異なる発現カセットを持っている場合がある。このような四倍体は、栄養要求性二倍体を得るために、選択的接合ホモ接合性異体性ａ／ａ及びアルファ／アルファ二倍体によってＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ内に、および半数体の順次接合によってＰｉｃｈｉａに得ることもできる。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］半数体は、二倍体［ｈｉｓ］を得るために［ａｄｅ　ｈｉｓ］半数体と接合することができ、［ｍｅｔ　ａｒｇ］半数体は、二倍体［ａｒｇ］を得るために［ａｄｅ　ａｒｇ］半数体と接合することができ、また二倍体［ｈｉｓ］は、四倍体原栄養体を得るために二倍体［ａｒｇ］と接合することができる。二倍体細胞の利点及び使用への言及は、四倍体細胞にも適用し得ることは当業者によって理解されるであろう。

【０５６１】

酵母接合：２つの半数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過程。

【０５６２】

減数分裂：二倍体酵母細胞が還元分裂を経て、４つの半数体胞子生成物を形成する過程。その後、各胞子は発芽し、植物性に細胞系を成長する半数体を形成する。

【０５６３】

選択可能なマーカー：選択可能なマーカーは、例えば、形質転換現象を介して、その遺

伝子を受け取る細胞上で、増殖表現型（物理的増殖特徴）を付与する、遺伝子又は遺伝子断片である。選択可能なマーカーは、選択可能なマーカー遺伝子を受け取らない細胞が成長できない条件下で、その細胞が選択的増殖培地内で生存し、成長ることを可能にする。選択可能なマーカーは２種の温度抵抗性（ｔｓ）突然変異体が交差され、又はｔｓ突然変異体が形質転換されるときに、　抗生物質又は他の薬剤、温度に細胞抵抗性を付与する遺伝子等の陽性の選択可能なマーカー遺伝子；全ての細胞により必要とされる特定の栄養素を含まない培地で増殖する能力を細胞に付与する生合成遺伝子等の陰性の選択可能なマーカー、野生型遺伝子を有しない細胞による成長する細胞能力を付与しない突然変異生合成遺伝子を含む、いくつかの型に分類される。適切なマーカーとしては、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３等が挙げられるが、それらに限定されない。

【０５６４】

発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内で、異種タンパク質の発現のための操作を促進する要素を含む。好都合には、形質転換のためのＤＮＡの配列及び産生の操作は、最初に、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ等の細菌宿主で実施され、ベクターは通常、複製の細菌起源及び適切な細菌選択マーカーを含むような操作を促進するための配列を含む。選択マーカーは、選択培地で増殖する形質転換される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とともに形質転換されない宿主細胞は培地で生存しない。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質又は他の毒素に対する耐性を付与し、（ｂ）栄養要求性欠乏を補完し、（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母の形質転換のための例示的なベクター及び方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．及びＳｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｙｅａｓｔ ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｃｏｕｒｓｅ ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓに開示されている。

【０５６５】

本発明の方法で使用するための発現ベクターは、形質転換された酵母菌株を識別するための選択可能な栄養要求性または薬物マーカーを含む、酵母の特定配列を更に含む。薬物マーカーは、更に酵母宿主細胞内のベクターのコピー数を増幅するためにさらに使用される。

【０５６６】

目的の配列をコードするポリペプチドは、酵母細胞でポリペプチドの発現を提供する転写および翻訳調節配列に操作可能に連結される。これらのベクター成分は、エンハンサー要素、プロモーター、及び転写終結配列の１以上を含み得るが、これらに限定されない。また、ポリペプチドの分泌のための配列、例えば、シグナル配列等も含み得る。複製の酵母起源は、発現ベクターが酵母ゲノム内に組み込まれる場合があるように任意である。本発明の１つの実施形態において、目的のポリペプチドは、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適分泌を提供する配列に、操作可能に連結されるか融合される。

【０５６７】

核酸は、他の核酸配列との機能的な関係内であると認められる場合に、「操作可能に連結される」。例えば、シグナル配列の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に操作可能に連結され、プロモーター又はエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合に、コード配列に操作可能に連結される。一般に、「操作可能に連結される」とは、連結されるＤＮＡ配列が隣接しており、分泌リーダーについては、隣接し、およびリーディングフレーム内に存在していることを意味する。しかし、エンハンサーは隣接する必要はない。連結は、好都合な制限部位で、又は当業者によく知られているＰＣＲ／組換え法（ＧａｔｅｗａｙＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）によって、核酸連結によって達成される。このような部位が存在しない場合には、合成オリゴヌク

レオチドアダプター、又はリンカーが、従来の慣用に従って用いられる。

【０５６８】

プロモーターは、それらが操作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（通常、約１００～１０００ｂｐ以内）の開始コドンに対して上流（５’）に位置する非翻訳配列である。こ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、構成的、及び抑制可能なプロモーター（リプレッサーの不在に応じて、転写レベルを上昇させる）に分類される。誘導性プロモーターは、例えば、栄養素の存在若しくは不在、又は温度の変化のような、培養条件の一部の変化に応じて、それらの制御下で、ＤＮＡからの転写レベルの上昇を開始し得る。

【０５６９】

プロモーター断片は、宿主ゲノム中の同一部位の発現ベクターの相同的組換え及び組込み部位の役割をも果たし、または、選択可能なマーカーは、相同的組換えの部位として使用される。

【０５７０】

ピキアにおいて有用な適切なプロモーターの例としては、ＡＯＸ１及びプロモーター（Ｃｒｅｇｇら（１９８９）　Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９：１３１６－１３２３）、ＩＣＬ１プロモーター（Ｍｅｎｅｎｄｅｚら，（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ら（１９９７）　Ｇｅｎｅ　１８６（１）：３７－４４）、及びＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎら（１９９８）　Ｇｅｎｅ２１６（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およびＦＬＤ１プロモーターは誘導性である。

【０５７１】

他の酵母プロモーターとしては、ＡＤＨ１、アルコールデヒドロゲナーゼＩＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋ、及びそれらに由来するキメラプロモーターが挙げられる。更に、非酵母プロモーターとしては、本発明においては、哺乳動物、昆虫、植物、爬虫類、両生類、細菌、真菌、ウイルス、および鳥類プロモーターを使用することができる。最も典型的には、プロモーターは、哺乳動物プロモーター（発現遺伝子に対して潜在的に内在性である）を含み、又は酵母系で効率的な転写をもたらす酵母またはウイルス性プロモーターを含む。

【０５７２】

目的のポリペプチドは、直接的のみならず、例えば、成熟タンパク質又はポリペプチドのＮ終端に特定の切断部位を有するシグナル配列又は他のポリペプチド等の異種ポリペプチドを伴う融合ポリペプチドとして、組換えにより産生することができる。一般的に、シグナル配列は、ベクターの成分であり、又はベクターに挿入される配列をコードするポリペプチドの一部であり得る。選択される異種シグナル配列は、好ましくは、宿主細胞内で入手可能な標準経路の１つを介して認識および処理されるものである。サッカロミセス・セレビシエアルファ因子プレプロシグナルは、ピキア・パストリスからの種々の組換えタンパク質の分泌において、有効であることが証明された。他の酵母シグナル配列としては、アルファ接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列、および他の分泌酵母ポリペプチドに由来するシグナル配列が挙げられる。更に、これらのシグナルペプチド配列は遺伝子設計され、二倍体酵母発現系において分泌が改善向上し得る。また、他の目的の分泌シグナルは、分泌タンパク質に対して異種であり得るか、分泌タンパク質のための未変性の配列であり得る、哺乳動物シグナル配列を含む。シグナル配列は、プレペプチド配列を含み、場合によってはプロペプチド配列を含む。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軽鎖等の、免疫グロブリン鎖状で見出されるシグナル配列を含む、多くのこのようなシグナル配列が、当技術分野で公知である。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ １１（２）７５（１９９８）、及びＫｏｂａｙａｓｈｉら Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ ２（４）２５７（１９９８）を参照されたい。

【０５７３】
転写は、転写活性化因子配列をベクターに挿入することによって増加させることができる。これらの活性化因子は、その転写を増加するためにプロモーター上で作用する、通常約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用要素である。イントロン内で、並びにそのコード配列内で、転写ユニットに対して５’及び３’であることが見出された転写エンハンサーは、比較的、配向及び位置に依存しない。エンハンサーは、コード配列に対して５’または３’の位置で発現ベクターにスプライスされ得るが、好ましくは、プロモーターから５’部位に配置される。
【０５７４】
真核宿主細胞内で使用される発現ベクターは、転写の終結のために、及びｍＲＮＡを安定化するために必要である配列を含有してもよい。このような配列は、真核動物性若しくはウイルス性ＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域において、３’から翻訳終結コドンで通常使用可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳部分で、ポリアデニル化された断片として転写されたヌクレオチドセグメントを含有する。
【０５７５】
上述の成分の１以上を含む適切なベクターの構築には、標準的な核酸連結技術又はＰＣＲ／組換え方法が採用される。単離されたプラスミド又はＤＮＡ断片は、必要とされるプラスミドを生成するための所望の形態で、又は組換え法により、切断され、調整され、および再連結される。構築されたプラスミド中の正確な配列を確認するための分析のために、宿主細胞を形質転換するための連結混合物が使用され、必要に応じて、良好な形質転換体を、抗生物質耐性（例えば、アンピシリン又はＺｅｏｃｉｎ（商標））により選択する。形質転換体からのプラスミドが調製され、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析され、及び／又は配列決定される。
【０５７６】
断片の制限及び連結の他の方法として、ａｔｔ部位及び組換え酵素を基本とする組換え方法が、ＤＮＡ配列をベクターに挿入するために使用され得る。このような方法は、例えば、Ｌａｎｄｙ（１９８９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９に開示されており、当業者に公知である。このような方法は、ラムダおよびＥ．ｃｏｌｉコードされた組換えタンパク質の混合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（ｉｎｔｅｒａｃｔｉｎｇ）ＤＮＡ分子上の特定付着（ａｔｔ）部位の間で生じる。ａｔｔ部位の説明としては、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ及び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。組換え部位を隣接するＤＮＡセグメントは、組換え後、ａｔｔ部位が、各親ベクターによって示される配列からなるハイブリッド配列になるように転換される。組換えは、任意のトポロジーのＤＮＡ間で発生し得る。
【０５７７】
Ａｔｔ部位を、目的の配列を適切なベクター内に連結することによって、特定のプライマーの使用を介して、ａｔｔＢ部位を含むＰＣＲ生成物を産生することによって、ａｔｔ部位を含む適切なベクターにクローニングされるｃＤＮＡライブラリを産生することによって、目的の配列内に導入することができる。
【０５７８】
本明細書で用いられる場合、折りたたみは、アミノ酸残基間の相互作用が構造を安定させるように作用する、ポリペプチド及びタンパク質の三次元構造を意味する。非共有相互作用が構造を決定する上で重要である一方、通常、目的のタンパク質は、２つのシステイン残基によって形成される、分子内及び／又は分子間共有ジスルフィド結合を有する。自然発生するタンパク質及びポリペプチド、又はそれらの誘導体及び変異体については、適切な折りたたみは、通常は最適な生物活性をもたらす配置であり、好都合には、例えば、リガンド結合、酵素活性等の活性のためのアッセイによってモニタリングされる。

【０５７９】
場合によっては、所望の生成物が合成起源である場合には、生物活性に基づくアッセイは、あまり有意義ではない。このような分子の適切な折りたたみは、物理的性質、エネルギー的考察、モデリング研究等に基づいて決定することができる。
【０５８０】
発現宿主は、折りたたみ及びジスルフィド結合形成を増強する、１種以上の酵素、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、さらに修飾することができる。このような配列は、当該技術分野において公知であるように、ベクター、マーカー等を使用し、酵母宿主細胞で、構造的にまたは誘導的に発現することができる。好ましくは、発現の所望のパターンに十分な転写調節要素を含む配列は、標的方法を介して、酵母ゲノム中に安定的に組み込まれる。
【０５８１】
例えば、真核性ＰＤＩは、タンパク質システイン酸化及びジスルフィド結合異性化の効率的な触媒であるだけでなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの共発現は、多重ジスルフィド結合を有する活性タンパク質の産生を促進し得る。更に興味深いことは、ＢＩＰ（タンパク質に結合する免疫グロブリン重鎖）、サイクロフィリン等の発現である。本発明の１つの実施形態において、各半数体親株は、異なる折りたたみ酵素を発現し、例えば、１つの株はＢＩＰを発現し、他の株はＰＤＩ又はそれらの組み合わせを発現する場合がある。
【０５８２】
「所望のタンパク質」又は「所望の抗体」という用語は、互換的に使用され、通常、標的、すなわち、ＰＣＳＫ９、又は本明細書に開示される抗－ＰＣＳＫ９抗体若しくは断片のいずれかと同一のＣＤＲ若しくはエピトープ特異性を含むものに由来するキメラ若しくはヒト化抗体、又はそれらの結合部位に特異的な親抗体又は断片を意味する。「抗体」という用語は、エピトープに適合し認識する特定の形状を有する分子構造を含む任意のポリペプチド鎖を含むように意図し、そこで１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させる。典型的な抗体分子は免疫グロブリンであり、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、他の鳥類等の全ての供給源から由来の、全ての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等は、「抗体」であると認められる。本発明において出発原料として有用な抗体を産生すための好ましい供給源はウサギである。多数の抗体コード配列が開示されており、他の抗体コード配列は、当該技術分野で周知の方法によってもたらされ得る。その例としては、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳動物抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（ｓｃＦｖｓ等）、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（サメ由来の単一鎖抗体）、小分子免疫製剤（ＳＭＩＰｓ）、及びＦａｂｓ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$等の抗体断片ＭｅｔＭａｂ様分子、ＩｇＮａｒｓ等の一価抗体断片等が挙げられる。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡら、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９．Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０；Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳら、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ら、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ら、Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ

ｃｈａｉｎｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６－８；Ｇｉｌｌ ＤＳら、Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３－８．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ １９を参照されたい。

【０５８３】

本発明は、特に、ＭｅｔＭａｂ分子と類似するＰＣＳＫ９に結合する一価の抗体分子を含む。ＭｅｔＭａｂはＭｅｔに特異的な一価の抗体である（Ｍｅｔは、Ｐａｒｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８４，７４７９－－（１９８７）に開示されたヌクレオチド配列によりコードされるタンパク質又はその断片、並びに関連ポリペプチドであり、対立遺伝子変異型、スプライス変異体、派生変異体、置換変異体、欠失変異体、及び／又は挿入変異体、融合ペプチド、及び種間類似体が含まれるが、これらに限定されない）。ＭｅｔＭａｂ抗体は、ＯＡ－５ｄ５ （Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）を含む異なる名称で公知である一価の抗体でもあり、Ｏｎｅ Ａｒｍｅｄ ５ｄ５、５ｄ５、ＭｅｔＭａｂ、ＰＲＯ１４３９６６等とも呼ばれる。抗体ＯＡ－５ｄ５は、その構造及び性質、並びに製造方法及び使用方法と共に、米国特許出願公開第２００７／００９２５２０号に記載されている。１つの実施形態において、本発明の抗－ＰＣＳＫ９抗体は、Ｆｃ領域と連結する単一のＦａｂ領域を含み得る。こ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される軽鎖及び重鎖可変ドメインを含み得る。このような実施形態において、抗体は一価であり、無傷のＦｃ領域を含み得る。他の実施形態において、Ｆｃ領域は少なくとも１つの突起（ｋｎｏｂ）及び少なくとも１つの空洞（ｈｏｌｅ）を含んでいてもよく、突起及び空洞の存在は、例えば、ＷＯ ２００５／０６３８１６に開示されているように、突起を含むＦｃポリペプチドと、空洞を含むＦｃポリペプチドとの複合体形成を促進する。１つの実施形態において、本発明の抗体のＦｃ領域は、第一及び第二のＦｃポリペプチドを含んでいてもよく、該第一及び第二のポリペプチドは、それぞれ野生型ヒトＦｃに対して１以上の突然変異を有している。１つの実施形態において空洞変異はＴ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及び／又はＹ４０７Ｖである。他の実施形態において、突起変異はＴ３６６Ｗである。特定の実施形態において、本発明の一価の抗体は、ＷＯ２００５／０６３８１６に開示されたようにして合成された、１本のアームの抗体を含んでいてもよい。このような実施形態において、１本のアームの抗体は、ＷＯ２００５／０６３８１６に記載されるような、「ｋｎｏｂｓ」及び「ｈｏｌｅｓ」を構成するＦｃ変異を含んでいてもよい。例えば、ｈｏｌｅ変異はＦｃポリペプチド中のＴ３６６Ａ、Ｌ３６８Ａ及び／又はＹ４０７Ｖの１以上であってもよく、空洞変異はＴ３６６Ｗであってもよい。本発明は、本明細書に開示された抗体又は抗体断片として、同一のＰＣＳＫ９エピトープと結合し、及び／又はＰＣＳＫ９と結合する抗－ＰＣＳＫ９抗体と競合する一価の抗－ヒトＰＣＳＫ９薬剤にも関する。

【０５８４】

例えば、抗体又は抗原結合断片は遺伝子工学により産生することができる。この技術では、他の方法と同様、抗体産生細胞は、所望の抗原又は免疫原に対して感作される。ＰＣＲ増幅法を用いてｃＤＮＡを製造するための鋳型として、抗体産生細胞から分離したメッセンジャーＲＮＡを使用する。それぞれ初期の抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子及び１つの軽鎖遺伝子を含むベクターのライブラリが、発現ベクターへの増幅免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な部分の挿入によって産生される。組み合わせのライブラリは、重鎖遺伝子ライブラリと軽鎖遺伝子ライブラリを結合することによって構築される。これは、重鎖及び軽鎖（抗体分子のＦａｂ断片又は抗原結合断片に類似する）を共発現するクローンのライブラリをもたらす。これらの遺伝子を有するベクターは宿主細胞に共形質移入される。抗体遺伝子合成が形質移入宿主内に誘発されるときに、活性抗体を産生するために自己組織化した重鎖及び軽鎖タンパク質は、抗原又は免疫原を用いたスクリーニングによって検出することができる。

【０５８５】

目的の抗体コード配列は、天然配列によってコードされるもの、並びに遺伝子コードの縮重によって、開示される核酸と配列において同一ではない核酸、及びその変異体を含む。変異ポリペプチドは、アミノ酸（ａａ）置換、付加、又は欠失を含み得る。アミノ酸置換は、グリコシル化部位を変化させるための、または機能に必要ではない１つ以上のシステイン残基の置換または欠失によるミスフォールディングを最小化するため等の、不必要なアミノ酸を排除するための保存アミノ酸置換又は置換であってもよい。 変異体は、タンパク質（例えば、機能的ドメイン、触媒アミノ酸残基等）の特定の領域の増強さらた生物活性を保持し、又は有するように設計することができる。 また、変異体は、本明細書に開示されるポリペプチドの断片、特に、生物学的活性断片及び／又は機能的ドメインに対応する断片を含む。クローニングされた遺伝子のインビトロにおける突然変異生成のための技術は公知である。また、本発明に含まれるものは、タンパク質分解に対する抵抗性を改善するため、又は溶解特性を最適化するため、又は治療薬としてより適切にするため、通常に分子生物学的技術を使用して修飾されたポリペプチドである。

【０５８６】

キメラ抗体は、１種の抗体産生細胞から得られた可変軽鎖及び重鎖領域（V_L及びV_H）を他の種由来の定常軽鎖及び重鎖領域と組み合わせることによる、組換え手段によって生成することができる。一般的には、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とヒト定常領域とを利用する。このようなキメラ抗体の産生は、当該技術分野で周知であり、標準手段（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号に開示されているような）により達成することができる。更に、本発明のキメラ抗体のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４定常領域から選択され得ることが意図される。

【０５８７】

ヒト化抗体は、より一層ヒト様免疫グロブリンドメインを含むように設計され、動物由来抗体の相補性決定領域のみを組み込んでいる。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調査することによって、またそれらをヒト抗体鎖の構造に適合させることによって達成される。表面的には複雑であるが、過程は実際には単純で容易である。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６，１８７，２８７号を参照されたい。

【０５８８】

全免疫グロブリン（又はそれらの組換え対応物）に加え、エピトープ結合部位（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、又は他の断片）を含む免疫グロブリン断片を合成することができる。「断片」又は最小の免疫グロブリンは、組換え免疫グロブリン技術を利用することによって設計することができる。例えば、本発明で用いる「Ｆｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域及び可変重鎖領域を合成することによって産生することができる。抗体の組み合わせ、例えば２つの別々のＦｖ特異性を含むデアボディ等も興味深い。本発明の多の実施形態において、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫製剤）、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含まれる。

【０５８９】

免疫グロブリン及びその断片は、例えば、化学的リンカー、蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光成分等の検出可能な成分、またはストレプトアビジン、アビジン、またはビオチン等の特定の結合成分等の効果成分を加えるように、翻訳後に修飾することができ、本発明の方法及び組成物で利用することができる。付加的な効果又は分子の実施例は、以下に提供される。

【０５９０】

遺伝コードによるポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列を産生する（すなわち、ポリヌクレオチド配列がポリペプチド配列を「コード」する）場合、ポリヌクレオチド配列は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他のポリヌクレオチド配列に「対応」する。

【０５９１】

ＤＮＡ構築物の「異種」領域又はドメインは、より大きな分子と関連して本来見出されない、より大きなＤＮＡ分子内で、ＤＮＡの識別可能な部分である。したがって、異種領域が哺乳動物遺伝子をコードする場合、遺伝子は、通常、供給源生物のゲノム中の哺乳動物ゲノムＤＮＡと隣接しないＤＮＡに隣接される。異種領域の他の例は、コード配列自体が本来見出さ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を含むｃＤＮＡ、又は未変性遺伝子と異なるコドンを有する合成配列）。対立遺伝子変異または自然に発生する突然変異現象は、本明細書に定義されるように、ＤＮＡの異種領域を生じない。

【０５９２】

「コード配列」は、（遺伝コードを考慮して）タンパク質又はペプチド配列に対応する、またはコードするコドンのインフレーム配列である。配列またはその相補配列が同一のアミノ酸配列コードする場合、２つのコード配列は相互に対応する。適切な調節配列に関連するコード配列は、ポリペプチドに転写及び翻訳され得る。ポリアデニル化シグナル及び転写終結配列は、通常、コード配列に対して３’に位置する。「プロモーター配列」は、細胞内の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し得るＤＮＡ調節領域である。プロモーター配列は、通常は、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）の結合のための付加的な部位を含む。コード配列は、ＲＮＡポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写する時に、プロモーター配列の「支配下」であり、又はプロモーターに「動作可能に連結」され、次いで、ｍＲＮＡは、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。

【０５９３】

ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はタンパク質のような異物を生物又は宿主細胞に導入するために使用される。典型的なベクターとしては、組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）及びリポソーム（ポリペプチド用）が挙げられる。「ＤＮＡベクター」は、付着断片の複製をもたらすために、他のポリヌクレオチド断片が付着することのできる、プラスミド、ファージ、又はコスミド等のレプリコンである。「発現ベクター」は、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成を導く調節配列を含むＤＮＡベクターである。これは、通常、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、ｍＲＮＡの転写を開始するプロモーター、並びにｍＲＮＡのポリペプチドへの翻訳を指示するリボソーム結合部位及び開始シグナルを意味する。適切な部位及び正確な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。

【０５９４】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」は、特定の核酸配列の多重複製のインビトロでの産生である。増幅配列は、通常ＤＮＡの形態である。このような増幅を実施するための種々の技術は、Ｖａｎ Ｂｒｕｎｔ（１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，８（４）：２９１－２９４）による総説に開示されている。ポリメラーゼ鎖反応又は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、他の適切な増幅技術の例示であると考えるべきである。

【０５９５】

脊椎動物における抗体の一般構造は、現在では十分に理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５（１９７１））。抗体は、分子量約２３，０００ダルトンの２つの同一軽ポリペプチド鎖（「軽鎖」）と、分子量５３，０００～７０，０００の２つの同一重鎖（「重鎖」）とからなる。４つの鎖は、軽鎖が「Ｙ」配置の口状部分で始まる重鎖を一括する「Ｙ」配置で、ジスルフィド結合によって連結されている。「Ｙ」配置の「分岐」部分は、F_{ab}領域と呼ばれ、「Ｙ」配置の幹の部分はF_{c}領域と呼ばれる。アミノ酸配列の配向は、「Ｙ」配置の上部におけるＮ端末側終端から、各鎖の下部におけるＣ端末側終端の方向となる。Ｎ端末終端は、それを誘発した抗原に対する特異性を有する可変領域を有しており、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に異なっている。

【０５９６】

可変領域は、鎖の残りの長さに延在し、特定のクラス内で抗体（すなわち、それを誘発する抗原）の特異性とともに変化しない定常領域に対して各鎖内で連結される。免疫グロブリン分子のクラスを決定する、定常領域の５種の公知の主要クラスがある（γ、μ、α、δ、及びε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、又はイプシロン）重鎖定常領域に対応する、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥ）。定常領域またはクラスは、補体の活性（Ｋａｂａｔ、Ｅ．Ａ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，ｐ．４１３－４３６，Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））、および他の細胞性応答（Ａｎｄｒｅｗｓ，Ｄ．Ｗ．ら，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ１－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）；Ｋｏｈｌ，Ｓ．ら，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し、一方、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）又はλ（ラムダ）のいずれかに分類される。各重鎖クラスは、カッパ又はラムダ軽鎖のいずれかにより調製することができる。軽鎖及び重鎖は相互に共有結合され、２つの重鎖の「尾」部分は、免疫グロブリンがハイブリドーマ又はＢ細胞のいずれかによって産生される時に、共有ジスルフィド結合によって相互に結合される。

【０５９７】

「可変領域」又は「ＶＲ」という表現は、抗体を抗原に結合することに直接的に関与する、抗体中の軽鎖及び重鎖の各対内のドメインを意味する。各重鎖は、一方の末端で可変ドメイン（V_H）を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一方の末端で可変ドメイン（V_L）及びその他の末端で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ており、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列している。

【０５９８】

「相補性決定領域」、「超可変領域」、又は「ＣＤＲ」という表現は、抗体の軽鎖又は重鎖の可変領域で見出される１以上の超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）を意味する（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）を参照されたい）。これらの表現は、Ｋａｂａｔら．（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｋａｂａｔ Ｅ．ら．，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８３）によって定義される、超可変領域、又は抗体の三次元構造における超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６ ９０１－９１７（１９８７））を含む。各鎖内のＣＤＲは、フレームワーク領域により接近して維持され、他方の鎖からのＣＤＲとともに、抗原結合部位の形成に寄与している。ＣＤＲ内に、抗体抗原相互作用において、ＣＤＲに使用される必須の接触残基を示す選択性決定領域（ＳＤＲ）として説明される選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ、Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，３６：２５－３４（２００５））。

【０５９９】

「エピトープ」又は「結合部位」は、特に抗原結合ペプチドが結合する、抗原上の範囲又は領域である。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成分とも呼ばれる）、及び特異的抗原結合ペプチドによって効果的に阻害されるアミノ酸残基（言い換えると、特異的抗原結合ペプチドの「フットプリント」内にあるアミノ酸残基）のような結合に直接関与しない他のアミノ酸残基を含み得る。本明細書において、エピトープという用語は、抗－ＰＣＳＫ９抗体と特異的に結合する、ＰＣＳＫ９の任意の特定の領域内に両方のタイプのアミノ酸結合部位を含む。ＰＣＳＫ９はいくつかの異なるエピトープを含み、これらとしては、（１）直鎖状ペプチド抗原決定基、（２）成熟ＰＣＳＫ９立体配座内に相互に近接して配置する１以上の非連続的アミノ酸からなる立体配座抗原決定基（３）全体として、又は一部のいずれかで、炭水化物基等のＰＣＳ

Ｋ９タンパク質と共有結合する分子構造からなる翻訳後抗原決定基が挙げられるが、これらに限定されない。

【０６００】

第一抗体が、第二の抗体の同一のエピトープと「実質的に」又は「少なくとも部分的に」結合するという表現は、第一抗体に対する該エピトープ結合部位が、第二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％、又はそれ以上を含むことを意味する。また、第一抗体が、第二抗体の同一又は重複するエピトープと実質的又は部分的に結合するとは、上述のように、第一及び第二抗体が抗原に対する結合と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「同一のエピトープ又は抗原決定基と実質的に結合する」という用語は、抗体が抗体と「競合する」ことを意味する。

【０６０１】

目的の抗体と「同一又は重複するエピトープ又は決定基と結合する」という表現は、抗体が、上記目的の抗体が特異的に結合する、ＰＣＳＫ９上の少なくとも１つ又は全ての上記目的の抗体と「競合する」ことを意味する。本明細書に記載されるモノクローナル抗体と実質的に、又は本質的に同じエピトープと結合する１種以上の抗体の識別は、抗体競合を評価し得る、種々の免疫学的スクリーニングアッセイのいずれか１つを用いて容易に決定することができる。このような多数のアッセイは日常的に実施され、当該技術分野において周知である（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、１９９７年８月２６日に発行された米国特許第５，６６０，８２７号を参照されたい）。本明細書に開示される抗体が結合するエピトープを実際に決定することは、本明細書に開示されるモノクローナル抗体と同一、又は実質的に同一、重複するエピトープと結合する抗体を識別するためには多少なりとも必要である。

【０６０２】

例えば、調査すべき試験抗体が異なる起源動物から得られる場合、又は異なるＩｇアイソタイプでさえある場合も、対照抗体を試験抗体と混合した後、ＰＣＳＫ９を含む試料に適用する簡単な競合アッセイを使用することができる。ＥＬＩＳＡ、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロッティング、及びＢＩＡＣＯＲＥ分析の使用に基づくプロトコルは、このような簡単な競合研究に使用するのに適している。

【０６０３】

ある特定の実施形態において、　ＰＣＳＫ９抗原試料に適用する前に、種々の量の試験抗体を、対照抗－ＰＣＳＫ９抗体と予備混合する（例えば、約１：１、１：２、１：１０又は約１：１００の割合）。他の実施形態において、対照及び種々の量の試験抗体を別個に簡単に加え、ＰＣＳＫ９抗原試料にさらしながら混合することができる。結合を、試験抗体からの遊離の抗体（例えば、未結合抗体を除外するために分離又は洗浄技術を用いることにより）と対照抗体（特定の種、若しくはアイソタイプ特異的二次抗体を使用することにより、又は検出可能な標識を有する対照抗体を特異的に標識することにより）とを区別できる限り、試験抗体がＰＣＳＫ９抗原に対する対照抗体の結合を減少することができ、これは、試験抗体が、対照の抗－ＰＣＳＫ９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。標識された対照抗体を、同一であるが標識されていない対照抗体とインキュベートすることによって低い対照値を得ることができ、競合が生じ、標識抗体の結合が減少する。試験アッセイでは、試験抗体の存在下における標識抗体の反応性の著しい低下は、同一のエピトープを十分に認識する、すなわち、標識された対照抗体と競合する試験抗体の存在を示す。例えば、約１：１又は１：１０～約１：１００の試験抗体の任意の割合で、ＰＣＳＫ９との対照抗体の結合が、少なくとも約５０％、例えば少なくとも約６０％、更に好ましくは少なくとも約７０％（例えば、約６５～１００％）低下する任意の試験抗体は、対照抗体の実質的に同一又は重複するエピトープ又は決定基と結合する抗体であると考えられる。

【０６０４】

好ましくは、このような試験抗体は、ＰＣＳＫ９抗原との対照抗体の結合を、試験抗体

の非存在下に観察される対照抗体の結合の好ましくは少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％（例えば、約９５％）減少させる。

【０６０５】

競合は、代替的に、例えばフローサイトメトリー試験により評価することもできる。このような試験においては、ＰＣＳＫ９を有する細胞は、最初にＰＣＳＫ９と結合する対照抗体とインキュベートし、その後、蛍光色素又はビオチンで標識した試験抗体とインキュベートすることができる。抗体は、飽和量の対照抗体とプレインキュベーションして得られる結合が、対照抗体とプレインキュベーションせずに試験抗体により得られる結合（蛍光により測定した時に）の約８０％、好ましくは約５０％、約４０％以下（例えば、約３０％）である場合に、対照抗体と競合的であると言われる。または、抗体は、飽和量の対照抗体とプレインキュベーションして得られた細胞における、標識した対照抗体により得られる結合（蛍光又はビオチンによる）が、試験抗体とプレインキュベーションせずに試験抗体により得られる結合（蛍光により測定した時に）の約８０％、好ましくは約５０％、約４０％以下（例えば、約３０％）である場合に、対照抗体と競合的であると言われる。

【０６０６】

ＰＣＳＫ９が固定される表面に、試験抗体が前もって吸着され飽和濃度で適用される、簡単な競合アッセイを有利に使用することができる。簡単な競合アッセイにおける表面は、好ましくはＢＩＡＣＯＲＥチップ（又は表面プラズモン共鳴解析に適している他の媒体）である。ＰＣＳＫ９がＰＣＳＫ９をコーティングした表面に結合する対照抗体の結合を測定する。試験抗体単独のＰＣＳＫ９－含有表面に対する結合を、試験抗体存在下における対照抗体の結合と比較する。試験抗体の存在下に対照抗体によりＰＣＳＫ９－含有表面に対する結合が著しく低下したことは、試験抗体が対照抗体の「競合」しているように、試験抗体が、対照抗体と実質的に同じエピトープを認識していることを意味する。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％以上、対照抗体の結合を低下させる、あらゆる試験抗体は、対照抗体と実質的に同じエピトープ、決定基と結合する抗体であると考えることができる。好ましくは、このような試験抗体は、ＰＣＳＫ９に対する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％、又はそれ以上）低下させる。対照抗体及び試験抗体の順序を逆転することができること；すなわち、競合アッセイ法において、試験抗体を最初に表面に結合させ、その後に対照抗体を表面と接触させることができることが理解されるであろう。好ましくは、二次抗体について見られる結合の減少は（抗体が競合すると仮定する場合）、より大きくなるであろうことが予想されるため、ＰＳＫ９抗原に対して、より高い親和性を有する抗体を最初にＰＣＳＫ９含有表面と結合させる。このようなアッセイ法の更なる例は、本明細書に実施例において、また、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｓａｕｎａｌ及びＲｅｇｅｎｍｏｒｔｅｌ，（１９９５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８３：３３－４１において提供される。

【０６０７】

更に、抗体が、他の抗体としてＰＣＳＫ９上の同じ又は重複するエピトープと結合するか、又はエピトープが試験抗体により結合するかは、特にウェスタンブロットをベースとする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は、抗体により結合する抗原、本明細書ではＰＣＳＫ９に対応するペプチドライブラリー（通常、タンパク質の重複部分、通常１０～２５、１０～２０又は１０～１５アミノ酸長に対応する）を作成する。ＰＣＳＫ９配列を含む、これらの種々の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）に共有結合する。その後、ブロットを準備し、製造業者の提案に従い、プローブする。

【０６０８】

基本的に、免疫ブロッティングアッセイは次いで、蛍光分析手段により、ライブラリ中

のどのペプチドが試験抗体と結合するかを検出し、それにより、抗原、すなわちＰＣＳＫ９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（本明細書に参照として組み入れられる、米国特許第７，９３５，３４０号における、この技術の実施形態を参照されたい）。

【０６０９】

「フレームワーク領域」又は「ＦＲ」という表現は、抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域内の１つ以上のフレームワーク領域を意味する（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）を参照されたい）。これらの表現は、抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域内で、ＣＤＲの間に挿入されるアミノ酸配列領域を含む。

【０６１０】

ＰＣＳＫ９に対する結合活性を有する抗－ＰＣＳＫ９抗体及びその結合断片

本発明の背景技術において述べたように、プロタンパク質転換酵素サブチリシンケキシン９型（ＰＣＳＫ９）は、低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）タンパク質のレベルの調節に関与するセリンプロテアーゼである（Ｈｏｒｔｏｎら，３２（２）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．７１－７７（２００７）；Ｓｅｉｄａｈ及びＰｒａｔ，８５（７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．６８５－９６ ２００７）。ＰＣＳＫ９は、セリンプロテーゼのサブチリシン（Ｓ８）ファミリーのプロホルモン－プロタンパク質転換酵素である（Ｓｅｉｄａｈら，１００（３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９２８－３３（２００３））。ヒトＰＣＳＫ９のアミノ酸配列の例を、配列番号９６１及び配列番号９６２に示す。ヒトＰＣＳＫ９コード配列の例を配列番号９６３に示す。本明細書に記載されるように、ＰＣＳＫ９タンパク質は、全長のＰＣＳＫ９タンパク質の断片をも含む。ＰＣＳＫ９タンパク質の構造は、最近、２つのグループ（Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍら，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２００７，及びＰｉｐｅｒら，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，１５：１－８，２００７、この両者は、全体が参照として本明細書に組み込まれる）によって解決された。ＰＣＳＫ９は、シグナル配列、Ｎ末端プロドメイン、サブチリシン様触媒ドメイン、及びＣ末端ドメインを含む。

【０６１１】

本発明は、ヒトＰＣＳＫ９を含むＰＣＳＫ９と結合する、新規な抗体及び抗体断片を提供する。好ましい実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、本明細書に開示される抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片の１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【０６１２】

いくつかの実施形態において、本発明の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲとの相互作用を妨害し、阻害し、又は調節する。いくつかの例では、本発明の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、例えば、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲとの相互作用を完全に阻害する場合、「中和」と示される。ある実施形態において、抗体又は抗体断片は、例えばＰＣＳＫ９との結合を存続させることにより、ＰＣＳＫ９を中和する。例えば、いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は応対断片は、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲ結合部位を遮断することなく、ＬＤＬＲ上のＰＣＳＫ９の悪影響を阻止又は減少する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９の能力を調節又は変更し、ＰＣＳＫ９とＬＤＬＲとの結合相互作用を阻止することなく、ＬＤＬＲの分解をもたらす。更に具体的に言うと、本発明のそのような抗体又は抗体断片は、特に「非競争的中和」抗体又は抗体断片と表現することができる。いくつかの実施形態において、本発明の中和抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲと結合することをする阻害位置及び／又は様式でＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態において、本発明の中和抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９／ＬＤＬＲ複合体のエンドサイトーシスを阻止する位置及び／又は様式でＰＣＳＫ９と結合する。本発明のこのような抗体又は抗体断片は、特に本発明の「競争的中和」抗体又は抗体断片と表現される。インビボ投与により、上記全ての中和抗体は、対象内に存在する遊離のＬＤＬＲの量の増加をもたらし、これにより、Ｌ

ＤＬＲのＬＤＬ－Ｃへのより多くの結合がもたらされる（その結果、対象内のＬＤＬ－Ｃの量は減少する）。これは、次いで、対象内に存在する血清コレステロール量の減少をもたらす。

【０６１３】

いくつかの実施形態において本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９が介在する活性（結合を含む）を阻害し得る。いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９に対する完全なヒト抗体等のヒト抗体である。

【０６１４】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９の触媒ドメインと結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は成熟形態のＰＣＳＫ９と結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９のプロドメインと結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は成熟形態のＰＣＳＫ９と選択的に結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＬＤＬＲと結合できないか、あまり効率的に結合しない様式で、触媒ドメインと結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、触媒ドメインのＣ末端と結合しない。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、触媒ドメインのＮ末端と結合しない。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９タンパク質のＮ又はＣ末端と結合しない。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＬＤＬＲとの相互作用からＰＣＳＫ９を阻止するように、特定の立体配座状態のＰＣＳＫ９と結合する。ある実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９のＶドメインと結合する。更なる一部の実施形態において、本発明の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９のＶドメインと結合し、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲと結合するのを阻止する（又は減少させる）。

【０６１５】

上述のように、本発明の抗－ＰＣＳＫ９抗体は、様々な有用性を有している。例えば、本発明の抗体及び断片は、治療用途において有用であり、結合アッセイにおいて診断上有用であり、ＰＣＳＫ９、特にヒトＰＣＳＫ９又はそのリガンドの親和性精製、ＰＣＳＫ９活性の他の拮抗薬を特定するためのスクリーニングアッセイにおいて有用である。本発明の抗体又は抗体断片の一部は、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲの結合を阻害し、又はＰＣＳＫ９が介在する活性を阻害するのに有用である。

【０６１６】

本発明の抗体又は抗体断片は、様々な治療用途に使用することができる。例えば、ある実施形態において、本発明のＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、本明細書で更に記述する、高コレステロール血症として知られるコレステロール関連障害（又は血清コレステロール関連障害）等のＰＣＳＫ９と関連する病状の治療に有用である

【０６１７】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、特にＰＣＳＫ９のインビボにおける効果を遮断、阻害若しくは中和し、又はＰＣＳＫ９とＬＤＬＲとの相互作用を遮断又は阻害することが治療的に望ましいあらゆる患者を治療するのに使用することができ、主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片は、単独で、又は他の活性剤又は薬剤と併用して使用することができる。

【０６１８】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及びＰＣＳＫ９と特異的に結合する抗体断片を投与することによる、特に、コレステロール又は脂質恒常性の障害、並びに例として、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、糖尿病、肥満症、狭心症、黄色腫を含む、関連する障害治療又は予防に有用であり、主題の抗体及び抗体断片は、単独で、又は他の活性剤と併用して使用することができる。

【０６１９】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、上記抗体又はその断片を単独で、又は他の活性剤と併用して投与することにより、特に、ＰＣＳＫ９と関連する疾病及び障害、例えば、ＰＣＳＫ９濃度の増加若しくは低下、及び／又はＰＣＳＫ９タンパク質の発現、一次配列及び／又は機能に影響するＰＣＳＫ９遺伝子中の突然変異と関連する疾患を予防又は治療するためにも使用することができる。

【０６２０】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、特に、脂質又はコレステロール値の調節が臨床的に好ましい病状を有しているか、このような病状を発症する危険性を有している、あらゆる対象、又は高脂質又はコレステロールと関連する場合のある病状を有する患者を治療するためにも使用することができる。

【０６２１】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片を単独で、又は他の活性剤と併用して投与することにより、特に、コレステロール又は脂質恒常性の障害、及びそれに関連する障害及び合併症、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、高血圧症、狭心症、及び関連する病状を治療するためにも使用することができる。

【０６２２】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、特に、主題の抗体及び抗体断片を、単独で、又は他の活性剤と併用して用いて、心臓疾患の危険性の増大と関連する血中コレステロールマーカーを改善するためにも使用される。これらのマーカーとしては、高い総コレステロール、高いＬＤＬ、ＨＤＬに対する総コレステロールの高い割合、及びＨＤＬに対するＬＤＬ－Ｃの高い割合が上げられるがこれらに限定されない。

【０６２３】

本発明の主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片は、他の薬剤と併用し、上記治療指標又は治療状態のいずれかにおいて用いることもでき、抗体及び他の薬剤又は物質は、共に投与してもよく、別個に投与してもよい。主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片と併用することができ、又は同じ治療レジメンで併用される薬剤の例としては、スタチン、ＡＣＥ阻害剤、アンギオテンシンＩＩ受容体阻害剤（ＡＲＢｓ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張剤、血液希釈剤；ホレスチラミン（ｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ）（Ｑｕｅｓｔｒａｎ）、ゲムフィブロジル（Ｌｏｐｉｄ，Ｇｅｍｃｏｒ）、Ｏｍａｃｏｒ、及びパンテチン等の抗コレステロール薬；他の抗高血圧薬；アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、ジペプチジルペプチダーゼ４阻害剤、インスリン治療薬、メグリチニド、スルホニルウレア及びチアゾリジンジオン等の抗糖尿病薬；治療される個人が高コレステロール又は異常な脂質レベル又は脂質代謝を有する病状の治療に用いられる他の薬剤が挙げられる。

【０６２４】

本発明は、更に主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片を含む組成物に関し、特に、組成物はインビボにおける投与、例えば、皮下投与、静脈投与、皮内投与、鼻腔内投与、くも膜下投与、膣内投与、直腸投与、及び他の注射可能若しくは局所投与剤形に適している。

【０６２５】

より具体的には、本発明は、主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片を含む組成物、特に、インビボにおける投与、例えば、皮下投与、静脈投与、皮内投与、鼻腔内投与、くも膜下投与、膣内投与、直腸投与、経口投与、及び他の注射可能若しくは局所投与剤形に適した、他の活性剤、例えば、スタチン、ＡＣＥ阻害剤、アンギオテンシンＩＩ受容体阻害剤（ＡＲＢｓ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張剤、血液希釈剤；ホレスチラミン（ｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ）（Ｑｕｅｓｔｒａｎ）、ゲムフ

ィブロジル（Ｌｏｐｉｄ，Ｇｅｍｃｏｒ）、Ｏｍａｃｏｒ、及びパンテチン等の抗コレステロール薬；他の抗高血圧薬；アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、ジペプチジルペプチダーゼ４阻害剤、インスリン治療薬、メグリチニド、スルホニルウレア及びチアゾリジンジオン等の抗糖尿病薬；治療される個人が高コレステロールを有する病状の治療に用いられる他の薬剤を含んでいても良い組成物を提供する。また、本発明は、、特に皮下投与、経口投与、及び静脈投与により、主題の抗－ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片を、単独で、又は他の活性剤と併用して使用する、新規な投与計画を提供する。

【０６２６】

本発明の抗体又は抗体断片の他の用途としては、例えば、ＰＣＳＫ９－関連疾患又は病状の診断、ＰＣＳＫ９の存在又は非存在を検出するための診断アッセイが挙げられる。本明細書に記載される、本発明の一部の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９活性と関連する予後、症状、及び／又は病状を治療するのに有用である。

【０６２７】

本発明の典型的な抗－ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びにその特定のＣＤＲを、以下の項で特定する。読者の利便性のために、各例示された抗体又は断片、並びそれらに含まれる配列は、特定の命名、例えば、Ａｂ１、Ａｂ２等で例示された抗体を特定する見出しの下で別々に説明される。

【０６２８】

抗体Ａｂ１

【０６２９】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＷＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＥＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＳＡＦＳＳＧＬＥＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＷＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＥＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＳＡＦＳＳＧＬＥＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３１】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１と同様のエピトープ特異性を持ち、下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ

ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０）を含む定常重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＹＤＬＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＱＳＳＳＤＩＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＹＤＬＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＳＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＱＳＳＳＤＩＤＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号２２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３０）を含む定常軽鎖配列を含有するＡｂ１と同様のエピトープと結合する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６３５】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２の可変重鎖配列を含有する、配列番号４；配列番号６；及び配列番号８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号２４；配列番号２６；及び配列番号２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列をさらに含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６３６】

本発明はさらに、配列番号１の重鎖配列若しくは配列番号２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、並びに／又は配列番号２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片を企図する。

【０６３７】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦ

Ｒ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６３８】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号１若しくは配列番号２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６３９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１の重鎖配列若しくは配列番号２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４；配列番号６；及び配列番号８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２４；配列番号２６；及び配列番号２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１の重鎖配列若しくは配列番号２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４３】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４４】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：配列番号２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号３；配列番号５；配列番号７；及び配列番号９）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５

％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６４５】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号２１、若しくはＡｂ１のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。

【０６４６】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号２及び／又は配列番号２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０６４７】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０６４８】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０６４９】

抗体Ａｂ２

【０６５０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＤＡＩＤＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＧＤＴＡＴＹＦＣＡＲＡＳＩＬＧＹＳＩＡＴＧＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６５１】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＤＡＩＤＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＧＤＴＡＴＹＦＣＡＲＡＳＩＬＧＹＳＩＡＴＧＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６５２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０６５３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＨＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＥＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＧＶＳＤＶＤＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６５４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＨＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＥＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＧＶＳＤＶＤＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号６２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６５５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ２と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６５６】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４２の可変重鎖配列を含有する、配列番号４４；配列番号４６；及び配列番号４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明

した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６５７】

本発明はさらに、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０６５８】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６５９】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号４１若しくは配列番号４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６６０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４４；配列番号４６；及び配列番号４８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６６１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６６２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６６４】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号４２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号６２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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０６６５】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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２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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０６６６】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号４１、若しくはＡｂ２のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０６６７】
本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号４２及び／又は配列番号６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。
【０６６８】
本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。
【０６６９】
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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。
【０６７０】

抗体Ａｂ３

【０６７１】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＶＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＹＡＴＬＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６７２】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＶＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＹＡＴＬＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６７３】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ３と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０６７４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＨＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＫＬＴＳＧＶＳＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６７５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＨＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＫＬＴＳＧＶＳＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号１０２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６７６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳ

ＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１１０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ３と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６７７】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８２の可変重鎖配列を含有する、配列番号８４；配列番号８６；及び配列番号８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号１０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号１０４；配列番号１０６；及び配列番号１０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６７８】

本発明はさらに、配列番号８１の重鎖配列若しくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号１０１の軽鎖配列若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０６７９】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８０】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号８１若しくは配列番号８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号１０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８１の重鎖配列若しくは配列番号８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８４；配列番号８６；及び配列番号８８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１０１の軽鎖配列若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１０４；配列番号１０６；及

び配列番号１０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８１の重鎖配列若しくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号１０１の軽鎖配列若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８５】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８６】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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２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）；並びに配列番号８２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８７】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号８１及び配列番号１０１、若しくはＡｂ３のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ３であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ３の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ３と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ３と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０６８８】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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６２の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号８２及び／又は配列番号１０２の付加、欠失、及び変

異体を含有するＦａｂを含む。

【０６８９】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ３又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０６９０】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０６９１】

抗体Ａｂ４

【０６９２】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＹＩＧＹＩＧＧＩＤＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲＷＳＧＴＳＧＹＮＴＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１２１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６９３】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＥＹＩＧＹＩＧＧＩＤＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲＷＳＧＴＳＧＹＮＴＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０６９４】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ４と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１３０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０６９５】
別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＲＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＧＧＧＤＳＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１４１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０６９６】
別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＲＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＧＧＧＤＳＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号１４２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０６９７】
別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１５０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ４と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０６９８】
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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列を含有する、配列番号１２４；配列番号１２６；及び配列番号１２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号１４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号１４４；配列番号１４６；及び配列番号１４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０６９９】
本発明はさらに、配列番号１２１の重鎖配列若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号１４１の軽鎖配列若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。
【０７００】
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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７０１】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号１２１若しくは配列番号１２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号１４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０２】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１２１の重鎖配列若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１２４；配列番号１２６；及び配列番号１２８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０３】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１４１の軽鎖配列若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１４４；配列番号１４６；及び配列番号１４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０４】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１２１の重鎖配列若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０５】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号１４１の軽鎖配列若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０６】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７０７】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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１４３；配列番号１４５；配列番号１４７；及び配列番号１４９）；並びに配列番号１４２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６３；配列番号６５；配列番号６７；及び配列番号６９）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又は

それ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７０８】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１２１及び配列番号１４１、若しくはＡｂ４のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ４であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ４の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ４と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ４と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７０９】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号１２２及び／又は配列番号１４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０７１０】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ４又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０７１１】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０７１２】

抗体Ａｂ５

【０７１３】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＳＮＳＧＴＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＩＹＷＹＷＲＶＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１６１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７１４】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＳＮＳＧＴＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＩＹＷＹＷＲＶＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１６２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７１５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ５と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１７０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０７１６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１８１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７１７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号１８２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７１８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１９０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ５と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７１９】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号１６２の可変重鎖配列を含有する、配列番号１６４；配列番号１６６；及び配列番号１６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号１８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号１８４；配列番号１８６；及び配列番号１８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽

鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２０】

本発明はさらに、配列番号１６１の重鎖配列若しくは配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号１８１の軽鎖配列若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０７２１】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号１６１若しくは配列番号１６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号１８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１６１の重鎖配列若しくは配列番号１６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１６４；配列番号１６６；及び配列番号１６８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１８１の軽鎖配列若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１８４；配列番号１８６；及び配列番号１８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号１６１の重鎖配列若しくは配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号１８１の軽鎖配列若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２７】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２８】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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２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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７２９】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１６１及び配列番号１８１、若しくはＡｂ５のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ５であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ５の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ５と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ５と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７３０】
本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号１６２及び／又は配列番号１８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０７３１】
本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ５又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０７３２】
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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０７３３】

抗体Ａｂ６

【０７３４】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＬＴＩＳＭＴＳＳＴＴＶＴＬＱＬＮＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２０１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７３５】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＬＴＩＳＭＴＳＳＴＴＶＴＬＱＬＮＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２０２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７３６】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ６と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２１０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０７３７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２２１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７３８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号２２２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７３９】
別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２３０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ６と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【０７４０】
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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列を含有する、配列番号２０４；配列番号２０６；及び配列番号２０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号２２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号２２４；配列番号２２６；及び配列番号２２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７４１】
本発明はさらに、配列番号２０１の重鎖配列若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号２２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。
【０７４２】
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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７４３】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号２０１若しくは配列番号２０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号２２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７４４】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２０１の重鎖配列若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２０４；配列番号２０６；及び配列番号２０８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０７４５】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は

抗体断片は、配列番号２２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２２４；配列番号２２６；及び配列番号２２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７４６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２０１の重鎖配列若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７４７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号２２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７４８】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７４９】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７５０】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号２０１及び配列番号２２１、若しくはＡｂ６のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ６であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ６の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ６と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ６と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７５１】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９

８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号２０２及び／又は配列番号２２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０７５２】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ６又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０７５３】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０７５４】

抗体Ａｂ７

【０７５５】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２４１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７５６】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２４２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７５７】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ７と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ

ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２５０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０７５８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２６１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７５９】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２６２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７６０】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２７０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ７と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７６１】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列を含有する、配列番号２４４；配列番号２４６；及び配列番号２４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号２６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６２】

本発明はさらに、配列番号２４１の重鎖配列若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号２６１の軽鎖配列若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０７６３】

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又はその断片は、それら全

て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６４】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号２４１若しくは配列番号２４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号２６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２４１の重鎖配列若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２４４；配列番号２４６；及び配列番号２４８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２６１の軽鎖配列若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２４１の重鎖配列若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号２６１の軽鎖配列若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７６９】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号２４２の可変重鎖領域；配列番号２２２の可変軽鎖領域；配列番号２６２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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６４；配列番号２６６；及び配列番号２６８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７７０】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：配列番号２４２の可変重鎖領域；配列番号２６２の可変軽鎖領域；配列番号２４２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号２４３；配列番号２４５；配列番号

２４７；及び配列番号２４９）；並びに配列番号２４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７７１】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号２４１及び配列番号２６１、若しくはＡｂ７のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ７であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ７の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ７と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ７と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７７２】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号２４２及び／又は配列番号２６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０７７３】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ７又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０７７４】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０７７５】

抗体Ａｂ８

【０７７６】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＴＳＤＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＳＴＧＤＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＰＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＲＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＲＹＹＳＹＡＹＧＡＹＶＹＡＳＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳ

ＰＧＫ（配列番号２８１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７７７】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＴＳＤＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＳＴＧＤＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＰＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＲＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＲＹＹＳＹＡＹＧＡＹＶＹＡＳＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７７８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ８と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２９０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０７７９】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＳＩＲＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＮＹＧＩＳＳＲＳＹＶＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３０１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７８０】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＳＩＲＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＮＹＧＩＳＳＲＳＹＶＮＧＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号３０２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７８１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３１０）を含む定常軽鎖配列を含有するＡｂ８と同様のエピトープと結合する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７８２】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列を含有する、配列番号２８４；配列番号２８６；及び配列番号２８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号３０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号３０４；配列番号３０６；及び配列番号３０８の１つ、２つ、若しくは

３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８３】

本発明はさらに、配列番号２８１の重鎖配列若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号３０１の軽鎖配列若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０７８４】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号２８１若しくは配列番号２８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号３０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２８１の重鎖配列若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２８４；配列番号２８６；及び配列番号２８８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３０１の軽鎖配列若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３０４；配列番号３０６；及び配列番号３０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号２８１の重鎖配列若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７８９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号３０１の軽鎖配列若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のフ

レームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７９０】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７９１】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７９２】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号２８１及び配列番号３０１、若しくはＡｂ８のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ８であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ８の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ８と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ８と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０７９３】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号２８２及び／又は配列番号３０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０７９４】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ８又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０７９５】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配

列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０７９６】

抗体Ａｂ９

【０７９７】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＮＳＳＧＹＹＧＣＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３２１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７９８】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＮＳＳＧＹＹＧＣＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０７９９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ９と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３３０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０８００】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＶＬＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＳＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＥＬＥＩＬＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３４１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８０１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列を：ＡＶＶＬＴＱＴＰＡＳＶＳＡ

ＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＳＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＥＬＥＩＬ（配列番号３４２）含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８０２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３５０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ９と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８０３】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列を含有する、配列番号３２４；配列番号３２６；及び配列番号３２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号３４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号３４４；配列番号３４６；及び配列番号３４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８０４】

本発明はさらに、配列番号３２１の重鎖配列若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号３４１の軽鎖配列若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０８０５】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８０６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号３２１若しくは配列番号３２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号３４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３２１の重鎖配列若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３２４；配列番号３２６；及

び配列番号３２８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８０８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３４１の軽鎖配列若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３４４；配列番号３４６；及び配列番号３４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８０９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３２１の重鎖配列若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８１０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号３４１の軽鎖配列若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８１１】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８１２】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８１３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号３２１及び配列番号３４１、若しくはＡｂ９のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ９であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ９の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ９と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ９と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８１４】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号３２２及び／又は配列番号３４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０８１５】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ９又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０８１６】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０８１７】

抗体Ａｂ１０

【０８１８】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３６１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８１９】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３６２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８２０】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１０と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹ

ＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３７０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０８２１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３８１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８２２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号３８２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８２３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３９０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１０と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８２４】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列を含有する、配列番号３６４；配列番号３６６；及び配列番号３６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号３８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号３８４；配列番号３８６；及び配列番号３８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８２５】

本発明はさらに、配列番号３６１の重鎖配列若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号３８１の軽鎖配列若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若し

くはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０８２６】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８２７】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号３６１若しくは配列番号３６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号３８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８２８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３６１の重鎖配列若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３６４；配列番号３６６；及び配列番号３６８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８２９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３８１の軽鎖配列若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３８４；配列番号３８６；及び配列番号３８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号３６１の重鎖配列若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号３８１の軽鎖配列若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３２】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３３】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３４】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号３６１及び配列番号３８１、若しくはＡｂ１０のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１０であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１０の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１０と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１０と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８３５】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号３６２及び／又は配列番号３８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０８３６】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１０又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０８３７】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０８３８】

抗体Ａｂ１１

【０８３９】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴ

ＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４０１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８４０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４０２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８４１】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１１と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４１０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０８４２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４２１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８４３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号４２２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８４４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４３０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１１と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８４５】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列を含有する

、配列番号４０４；配列番号４０６；及び配列番号４０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号４２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号４２４；配列番号４２６；及び配列番号４２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８４６】

本発明はさらに、配列番号４０１の重鎖配列若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号４２１の軽鎖配列若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０８４７】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８４８】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号４０１若しくは配列番号４０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号４２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８４９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４０１の重鎖配列若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４０４；配列番号４０６；及び配列番号４０８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４２１の軽鎖配列若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４２４；配列番号４２６；及び配列番号４２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４０１の重鎖配列若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的に

それらからなる。

【０８５２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号４２１の軽鎖配列若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５３】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５４】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５５】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号４０１及び配列番号４２１、若しくはＡｂ１１のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１１であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１１の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１１と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１１と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８５６】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号４０２及び／又は配列番号４２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０８５７】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１１又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・

パストリスが挙げられる。

【０８５８】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０８５９】

抗体Ａｂ１２

【０８６０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４４１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８６１】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＲＡＧＧＧＮＹＹＡＮＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４４２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８６２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１２と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４５０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０８６３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳ

ＦＮＲＧＥＣ（配列番号４６１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８６４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＴＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＡＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号４６２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８６５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４７０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１２と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８６６】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列を含有する、配列番号４４４；配列番号４４６；及び配列番号４４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号４６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号４６４；配列番号４６６；及び配列番号４６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８６７】

本発明はさらに、配列番号４４１の重鎖配列若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号４６１の軽鎖配列若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０８６８】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８６９】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号４４１若しくは配列番号４４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号４６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８７０】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４４１の重鎖配列若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４４４；配列番号４４６；及び配列番号４４８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７１】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４６１の軽鎖配列若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４６４；配列番号４６６；及び配列番号４６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７２】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４４１の重鎖配列若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７３】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号４６１の軽鎖配列若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７４】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７５】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【０８７６】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号４４１及び配列番号４６１、若しくはＡｂ１２のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１２であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１２の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１２と同じ若しくは重

複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１２と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８７７】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号４４２及び／又は配列番号４６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０８７８】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１２又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０８７９】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０８８０】

抗体Ａｂ１３

【０８８１】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＴＹＧＶＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＷＳＳＴＴＧＹＹＧＹＦＮＭＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４８１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８８２】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＴＹＧＶＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＷＳＳＴＴＧＹＹＧＹＦＮＭＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号４８２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８８３】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１３と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４９０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０８８４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＦＥＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＩＹＹＣＱＳＳＹＧＳＳＴＬＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５０１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８８５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＦＥＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＩＹＹＣＱＳＳＹＧＳＳＴＬＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号５０２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８８６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５１０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１３と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０８８７】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列を含有する、配列番号４８４；配列番号４８６；及び配列番号４８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号５０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号５０４；配列番号５０６；及び配列番号５０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８８８】

本発明はさらに、配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若し

くは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０８８９】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９０】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号４８１若しくは配列番号４８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号５０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４８４；配列番号４８６；及び配列番号４８８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５０４；配列番号５０６；及び配列番号５０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９５】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９６】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９７】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号４８１及び配列番号５０１、若しくはＡｂ１３のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１３であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１３の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１３と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１３と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０８９８】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号４８２及び／又は配列番号５０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０８９９】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１３又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０９００】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０９０１】

抗体Ａｂ１４

【０９０２】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＧＳＧＦＳＦＳＳＩＡＹＭＣＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＧＳＧＳＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＳＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＴＮＮＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ

ＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５２１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９０３】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＧＳＧＦＳＦＳＳＩＡＹＭＣＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＧＳＧＳＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＳＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＴＮＮＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５２２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９０４】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１４と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５３０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０９０５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５４１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９０６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号５４２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９０７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５５０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１４と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断

片を含む。

【０９０８】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列を含有する、配列番号５２４；配列番号５２６；及び配列番号５２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号５４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号５４４；配列番号５４６；及び配列番号５４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９０９】

本発明はさらに、配列番号５２１の重鎖配列若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号５４１の軽鎖配列若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０９１０】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号５２１若しくは配列番号５２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号５４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５２１の重鎖配列若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５２４；配列番号５２６；及び配列番号５２８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５４１の軽鎖配列若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５４４；配列番号５４６；及び配列番号５４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は

抗体断片は、配列番号５２１の重鎖配列若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号５４１の軽鎖配列若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１６】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１７】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１８】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号５２１及び配列番号５４１、若しくはＡｂ１４のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１４であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１４の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１４と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１４と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９１９】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号５２２及び／又は配列番号５４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０９２０】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態

において、Ａｂ１４又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、一倍体若しくは二倍体ピキア等の一倍体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０９２１】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０９２２】

抗体Ａｂ１５

【０９２３】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＤＡＧＮＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＡＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＬＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５６１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２４】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＤＡＧＮＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＡＳＳＴＴＶＴＬＱＭＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＬＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５６２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２５】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１５と同様のエピトープ特異性を持ち、下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５７０）を含む定常重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＧＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＤＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴ

ＬＡＳＧＶＰＳＲＦＲＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＴＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５８１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＮＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＧＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＤＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＲＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＴＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号５８２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５９０）を含む定常軽鎖配列を含有するＡｂ１と同様のエピトープと結合する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９２９】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列を含有する、配列番号５６４；配列番号５６６；及び配列番号５６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列をさらに含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３０】

本発明はさらに、配列番号５６１の重鎖配列若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、並びに／又は配列番号５８１の軽鎖配列若しくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片を企図する。

【０９３１】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３２】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号５６１若

しくは配列番号５６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号５８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５６１の重鎖配列若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５６４；配列番号５６６；及び配列番号５６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５８１の軽鎖配列若しくは配列番号５８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号５８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号５６１の重鎖配列若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号５６３；配列番号５６５；配列番号５６７；及び配列番号９のポリペプチド配列の１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号５８１の軽鎖配列若しくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号５８３；配列番号５８５；配列番号５８７；及び配列番号２９のポリペプチド配列の１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３７】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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２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）；並びに配列番号２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８４；配列番号５８６；及び配列番号５８８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３８】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号２２の可変軽鎖領域のフレームワーク領域（配列番号５８３；配列番号５８５；配列番号５８７；及び配列番号５８９）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９３９】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号５６１及び配列番号５８１、若しくはＡｂ１のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１５と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。

【０９４０】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号２及び／又は配列番号５６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０９４１】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１５又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０９４２】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０９４３】

抗体Ａｂ１６

【０９４４】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＤＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＳＹＹＡＮＷＡＫＧＲＬＴＩＳＭＴＳＳＴＴＶＧＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６０１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９４５】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＤＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＳＹＹＡＮＷＡＫＧＲＬＴＩＳＭＴＳＳＴＴＶＧＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹ

ＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６０２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９４６】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１６と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６１０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０９４７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６２１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９４８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＶＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号６２２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９４９】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６３０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１６と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９５０】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列を含有する、配列番号６０４；配列番号６０６；及び配列番号６０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号６４；配列番号６６；及び配列番号６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５１】
本発明はさらに、配列番号６０１の重鎖配列若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号６２１の軽鎖配列若しくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０９５２】
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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５３】
本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号６０１若しくは配列番号６０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号６２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５４】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６０１の重鎖配列若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６０４；配列番号６０６；及び配列番号６０８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５５】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６２１の軽鎖配列若しくは配列番号６２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６２４；配列番号６２６；及び配列番号６２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５６】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５７】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５８】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発

明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号６０２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号６２２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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９５９】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９６０】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号４１、若しくはＡｂ２のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１６であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１６の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１６と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１６と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９６１】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号６０２及び／又は配列番号６２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０９６２】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１６又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０９６３】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０９６４】

抗体Ａｂ１７

【０９６５】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＰＧＳＡＤＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＡＳＳＳＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６４１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９６６】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＥＱＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＳＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＰＧＳＡＤＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＡＳＳＳＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６４２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９６７】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１７と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６５０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０９６８】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＬＳＩＡＤＹＬＡＷＹＬＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６６１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９６９】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＬＳＩＡＤＹＬＡＷＹＬＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号６６２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９７０】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳ

ＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６７０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ３と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９７１】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列を含有する、配列番号６４４；配列番号６４６；及び配列番号６４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号６６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７２】

本発明はさらに、配列番号６４１の重鎖配列若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号６６１の軽鎖配列若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０９７３】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７４】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号６４１若しくは配列番号６４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６４４；配列番号６４６；及び配列番号６４８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列の相補性決

定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６４１の重鎖配列若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号６６１の軽鎖配列若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９７９】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号６４２の可変重鎖領域；配列番号２２の可変軽鎖領域；配列番号６６２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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号６６４；配列番号６６６；及び配列番号６６８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９８０】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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２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）；並びに配列番号６４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９８１】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号４１、若しくはＡｂ１７のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１７であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１７の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１７と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１７と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９８２】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。抗体Ａｂ２に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号６４２の可変重鎖配列及び配列番号６６２の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９

に対する結合特異性を保持する配列番号６４２及び／又は配列番号６６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【０９８３】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１７又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【０９８４】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【０９８５】

抗体Ａｂ１８

【０９８６】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６８１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９８７】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＮＹＷＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＲＤＧＧＧＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＤＩＮＤＧＷＬＧＱＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６８２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９８８】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１８と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬ

ＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号６９０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【０９８９】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７０１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９９０】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＡＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＲＡＹＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＶＴＴＮＴＹＧＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号７０２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９９１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７１０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１８と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【０９９２】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列を含有する、配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号７０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９３】

本発明はさらに、配列番号６８１の重鎖配列若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号７０１の軽鎖配列若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【０９９４】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦ

Ｒ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９５】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号６８１若しくは配列番号６８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号７０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６８１の重鎖配列若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７０１の軽鎖配列若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６８１の重鎖配列若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【０９９９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号７０１の軽鎖配列若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０００】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号６８２の可変重鎖領域；配列番号７０２の可変軽鎖領域；配列番号６８２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号６８４；配列番号６８６；及び配列番号６８８）；並びに配列番号７０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７０４；配列番号７０６；及び配列番号７０８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１００１】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：配列番号６８２の可変重鎖領域；配列番号７０２の可変軽鎖領域；配列番号６８２の可変重鎖領域のフレームワーク領域（配列番号６８３；配列番号６８５；配列番号６８７；及び配列番号６８９）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１００２】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号６８１及び配列番号７０１、若しくはＡｂ１８のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１８であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１８の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１８と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１８と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１００３】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号６８２及び／又は配列番号７０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１００４】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１８又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１００５】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１００６】

抗体Ａｂ１９

【１００７】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＱＳＳＧＹＹＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７２１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体

及び抗体断片を含む。

【１００８】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＱＳＳＧＹＹＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７２２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１００９】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ１９と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【１０１０】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７４１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０１１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号７４２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０１２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７５０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ１９と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０１３】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列を含有する、配列番号７２４；配列番号７２６；及び配列番号７２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号７４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗

体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０１４】

本発明はさらに、配列番号７２１の重鎖配列若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号７４１の軽鎖配列若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１０１５】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０１６】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号７２１若しくは配列番号７２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号７４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０１７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７２１の重鎖配列若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７２４；配列番号７２６；及び配列番号７２８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０１８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７４１の軽鎖配列若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０１９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７２１の重鎖配列若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０２０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号７４１の軽鎖配列若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０２１】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７４４；配列番号７４６；及び配列番号７４８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０２２】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０２３】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号７２１及び配列番号１７４１、若しくはＡｂ１９のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ１９であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ１９の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ１９と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ１９と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０２４】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。抗体Ａｂ２に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号７２２の可変重鎖配列及び配列番号７４２の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号４２及び／又は配列番号６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１０２５】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１９又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１０２６】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５

％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１０２７】

抗体Ａｂ２０

【１０２８】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＳＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＱＳＳＧＹＹＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７６１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０２９】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＶＳＹＧＰＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＳＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＬＤＡＱＳＳＧＹＹＧＡＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号７６２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０３０】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２０と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７７０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【１０３１】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７８１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０３２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳ

ＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＳＴＡＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＰＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＹＹＧＳＳＮＩＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号７８２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０３３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７９０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ２０と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０３４】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列を含有する、配列番号７６４；配列番号７６６；及び配列番号７６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号７８１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０３５】

本発明はさらに、配列番号７６１の重鎖配列若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号７８１の軽鎖配列若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１０３６】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０３７】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号７６１若しくは配列番号７６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号７８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０３８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７６１の重鎖配列若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７６４；配列番号７６６；及

び配列番号７６８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０３９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７８１の軽鎖配列若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号７６１の重鎖配列若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号７６３；配列番号７６５；配列番号７６７；及び配列番号４９のポリペプチド配列の１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号７８１の軽鎖配列若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４２】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７８４；配列番号７８６；及び配列番号７８８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４３】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４４】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号７６１及び配列番号７８１、若しくはＡｂ２０のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２０であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２０の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２０と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２０と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０４５】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号７６２及び／又は配列番号７８２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１０４６】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２０又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１０４７】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１０４８】

抗体Ａｂ２１

【１０４９】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＡＩＲＳＳＧＡＴＦＦＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＴＮＤＧＷＹＩＮＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８０１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０５０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＡＩＲＳＳＧＡＴＦＦＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＴＮＤＧＷＹＩＮＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８０２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０５１】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２１と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰ

ＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８１０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【１０５２】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＫＳＶＹＳＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＤＴＮＩＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８２１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０５３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＫＳＶＹＳＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＤＴＮＩＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ　（配列番号８２２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０５４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８３０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ２１と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０５５】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列を含有する、配列番号８０４；配列番号８０６；及び配列番号８０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号８２１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０５６】

本発明はさらに、配列番号８０１の重鎖配列若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号８２１の軽鎖配列若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９

％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１０５７】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０５８】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号８０１若しくは配列番号８０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号８２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０５９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８０１の重鎖配列若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８０４；配列番号８０６；及び配列番号８０８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８０１の重鎖配列若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号８２１の軽鎖配列若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６３】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８２４；配列番号８２６；及び配列番号８２８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６４】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発

明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６５】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号４１、若しくはＡｂ２１のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２１であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２１の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２１と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２１と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０６６】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号８０及び／又は配列番号８２２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１０６７】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２１又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１０６８】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１０６９】

抗体Ａｂ２２

【１０７０】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＡＩＲＳＳＧＡＴＦＦＡＳＳＶＮＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＴＮＤＧＷＹＩＮＲＬＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰ

ＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８４１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０７１】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＡＩＲＳＳＧＡＴＦＦＡＳＳＶＮＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＴＮＤＧＷＹＩＮＲＬＤＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８４２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０７２】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２２と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８５０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【１０７３】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＫＳＶＹＳＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＡＧＧＤＴＮＩＡＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ　（配列番号８６１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０７４】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＡＶＬＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＫＳＶＹＳＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＦＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＡＧＧＤＴＮＩＡＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号８６２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０７５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号８７０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ２２と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０７６】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列を含有する、配列番号８４４；配列番号８４６；及び配列番号８４８の１つ、２つ、若しくは３つの

ポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号８６１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号８６４；配列番号８６６；及び配列番号８６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０７７】

本発明はさらに、配列番号８４１の重鎖配列若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号８６１の軽鎖配列若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１０７８】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０７９】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号８４１若しくは配列番号８４のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号８６２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０８０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８４１の重鎖配列若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８４４；配列番号８４６；及び配列番号８４８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０８１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８６１の軽鎖配列若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８６４；配列番号８６６；及び配列番号８６８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０８２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８４１の重鎖配列若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０８３】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号８６１の軽鎖配列若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１０８４】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８６４；配列番号８６６；及び配列番号８６８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１０８５】
本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１０８６】
本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号８４１及び配列番号８６１、若しくはＡｂ２２のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２２であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２２の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２２と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２２と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１０８７】
本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。抗体Ａｂ２２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の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号８４２及び／又は配列番号８６２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。
【１０８８】
本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２２又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１０８９】
さらなる実施形態において、本発明はさらに、Ａｂ２２の重鎖及び／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。
【１０９０】
抗体Ａｂ２３
【１０９１】
１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＡＧＳＧＧＳＴＦＦＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＧＹＡＧＹＧＹＡＦＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８８１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【１０９２】
１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＡＧＳＧＧＳＴＦＦＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＧＹＡＧＹＧＹＡＦＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８８２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。
【１０９３】
別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２３と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号８９０）を含む定常重鎖配列を含有する。
【１０９４】
別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＲＩＹＳＧＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＩＹＹＣＱＣＴＹＹＧＳＳＹＰＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９０１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を

有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０９５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＲＩＹＳＧＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＩＹＹＣＱＣＴＹＹＧＳＳＹＰＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号９０２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０９６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９１０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ３と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１０９７】

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（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列を含有する、配列番号８８４；配列番号８８６；及び配列番号８８８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号９０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号９０４；配列番号９０６；及び配列番号９０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１０９８】

本発明はさらに、配列番号８８１の重鎖配列若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、配列番号８８；配列番号８８５；配列番号８８７；及び配列番号８９のポリペプチド配列の１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号９０１の軽鎖配列若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１０９９】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１００】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号８８１若しくは配列番号８８２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号９０２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８８１の重鎖配列若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８８４；配列番号８８６；及び配列番号８８８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号９０１の軽鎖配列若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号９０４；配列番号９０６；及び配列番号９０８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号８８１の重鎖配列若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号９０１の軽鎖配列若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０５】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：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８８；配列番号８８６；及び配列番号８８８）；並びに配列番号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）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０６】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０７】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号１及び配列番号４１、若しくはＡｂ２３のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２３であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２３の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２３と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２

３と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１０８】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。抗体Ａｂ２３に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号８８２の可変重鎖配列及び配列番号９０２の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号８８２及び／又は配列番号９０２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１１０９】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２３又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１１１０】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１１１１】

抗体Ａｂ２４

【１１１２】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＡＧＳＧＧＳＴＦＦＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＧＹＡＧＹＧＹＡＦＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９２１）を含む重鎖配列を持つ、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１１１３】

１つの実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＡＧＳＧＧＳＴＦＦＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＧＹＡＧＹＧＹＡＦＦＮＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号９２２）を含む可変重鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１１１４】

別の実施形態において、本発明は、Ａｂ２４と同様のエピトープ特異性を持つ、ＰＣＳ

Ｋ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含み、これは下に説明する配列：ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号９３０）を含む定常重鎖配列を含有する。

【１１１５】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＲＩＹＳＧＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＩＹＹＣＱＡＴＹＹＧＳＳＹＰＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９４１）を含む軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１１１６】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＥＰＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＲＩＹＳＧＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＩＹＹＣＱＡＴＹＹＧＳＳＹＰＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫ（配列番号９４２）を含む可変軽鎖配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１１１７】

別の実施形態において、本発明は、下に説明する配列：ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号９５０）を含む定常軽鎖配列を含有する、Ａｂ２４と同様のエピトープと結合するＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片を含む。

【１１１８】

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、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列を含有する、配列番号９２４；配列番号９２６；及び配列番号９２８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、並びに／又は配列番号９４１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応するか、若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列を含有する、配列番号９４４；配列番号９４６；及び配列番号９４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列を含有する、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体及び抗体断片、又はそれらと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを含有する、抗体又は断片を含む。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片は、例証した可変重鎖及び可変軽鎖配列、又は上で説明した重鎖及び軽鎖配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１１９】

本発明はさらに、配列番号９２１の重鎖配列若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応するか、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つを含む、抗ＰＣＳＫ９抗体及び抗体断片、並びに／又は配列番号９４１の軽鎖配

列若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はこれらのポリペプチド配列若しくはそれらと少なくとも８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の組み合わせを企図する。

【１１２０】

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又はその断片は、それら全て又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含む、上で説明したＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２１】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体断片は、配列番号９２１若しくは配列番号９２２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。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若しくは配列番号９４２のポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一であるポリペプチドを含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号９２１の重鎖配列若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号９２４；配列番号９２６；及び配列番号９２８の１つ、２つ、又は３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号９４１の軽鎖配列若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号９４４；配列番号９４６；及び配列番号９４８の１つ、２つ、若しくは３つのポリペプチド配列、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体又は抗体断片は、配列番号９２１の重鎖配列若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する対象抗体又は抗体断片は、配列番号９４１の軽鎖配列若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、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１つ、２つ、３つ、若しくは４つ、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２６】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９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：配列番号９２２の可変重鎖領域；配列番号２２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）；並びに配列番号６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号９４４；配列番号９４６；及び配列番号９４８）、又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％

、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２７】

本発明はまた、本明細書に記載の１つ以上の抗体断片を含む抗体断片を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体の断片以下の抗体断片：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）；並びに配列番号４２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）、又はそれらと少なくとも９０％若しくは９５％同一である配列の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２８】

本発明の特に好ましい実施形態において、抗ＰＣＳＫ９抗体は、配列番号９２１及び配列番号９４１、若しくはＡｂ２４のＣＤＲを含み本明細書で説明される少なくとも１つの生物活性を有する抗体若しくは抗体断片を含むか、若しくは代替的にそれらからなるＡｂ２４であるか、又は少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％がＡｂ２４の配列と同一である配列、若しくはＰＣＳＫ９上でＡｂ２４と同じ若しくは重複エピトープ（複数可）と結合する抗体を好ましくは１つが含む、ＰＣＳＫ９結合の際にＡｂ２４と競合する抗ＰＣＳＫ９抗体である。本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１１２９】

本発明のさらなる特に好ましい実施形態において、抗体断片は、ＰＣＳＫ９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、又は代替的にそれらからなる。抗体Ａｂ２４に関して、Ｆａｂ断片は好ましくは、配列番号９２２の可変重鎖配列及び配列番号９４２の可変軽鎖配列又はそれらと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％同一である配列を含む。本発明のこの実施形態はさらに、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を保持する配列番号９２２及び／又は配列番号９４２の付加、欠失、及び変異体を含有するＦａｂを含む。

【１１３０】

本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（以下）において、Ｆａｂ断片は、Ａｂ２４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２４又はそのＦａｂ断片等の抗ＰＣＳＫ９抗体は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞、真菌、昆虫、又は酵母細胞等の微生物細胞（例えば、半数体若しくは二倍体ピキア等の半数体又は二倍体酵母）及び他の酵母菌株中における発現を介して、産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１１３１】

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／又は軽鎖並びに断片、変異体、ＦＲ、ＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、及び上で説明した重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせを含み、それら全て又はそれらと少なくとも９０％又は９５％同一である配列を含む、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。

【１１３２】

別の実施形態において、本発明は、配列番号２、配列番号４２、配列番号８２、配列番号１２２、配列番号１６２、配列番号２０２、配列番号２４２、配列番号２８２、配列番号３２２、配列番号３６２、配列番号４０２、配列番号４４２、配列番号４８２、配列番号５２２、配列番号５６２、配列番号６０２、配列番号６４２、配列番号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，　またはその変異体から選択されるV_Hポリペプチド配列を含み、そしてさらに配列番号２２、配列番号６２、配列番号１０２、配列番号１４２、配列番号１８２、配

列番号２２２、配列番号２６２、配列番号３０２、配列番号３４２、配列番号３８２、配列番号４２２、配列番号４６２、配列番号５０２、配列番号５４２、配列番号５８２、配列番号６２２、配列番号６６２、配列番号７０２、配列番号７４２、配列番号７８２、配列番号８２２、配列番号８６２、配列番号９０２、配列番号９４２、またはそれらの変異体から選択されるV_Lポリペプチド配列を含む単離された抗ＰＣＳＫ９抗体であって、当該V_HポリペプチドまたはV_Lポリペプチドにおいて一つ以上のフレームワーク残基（ＦＲ残基）および／またはＣＤＲ残基が、他のアミノ酸残基に置換されており、ＰＣＳＫ９に特異的に結合する抗ＰＣＳＫ９抗体をもたらすものを意図する。本発明はまた、これらの抗体によるヒト化形態およびキメラ形態も含む。キメラ抗体およびヒト化抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９のすべての定常領域に由来のＦｃを含み得る。

【１１３３】

本発明の一実施形態において、キメラあるいはヒト化抗体または断片またはV_HポリペプチドあるいはV_Lポリペプチドは、１つ以上のウサギ抗体、たとえばクローンウサギＢ細胞集団から単離されたウサギ抗体に由来するか、それらから得られたものである。

【１１３４】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体またはその断片をコードする核酸分子を含むベクターを含む。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体またはその断片をコードする核酸分子を含む宿主細胞を含む。

【１１３５】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示される本発明による抗体または抗体断片とＰＣＳＫ９との結合について競合する本発明による単離された抗体または抗体断片を含む。

【１１３６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または抗体断片をコードする核酸分子を含む。

【１１３７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。

【１１３８】

いくつかの態様では、本発明は、患者の上昇した血清コレステロール値を予防または治療ための方法を、本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効必要量を患者に投与することを含めて、含む。

【１１３９】

いくつかの態様では、本発明は、対象のＬＤＬＲに対してＰＣＳＫ９の結合を阻害する方法を、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を投与することを含めて、含む。

【１１４０】

いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９と選択的に結合する本発明による抗体または抗体断片を含み、本発明による抗体または抗体断片は、１００ｐＭ未満であるＫＤで、ＰＣＳＫ９と結合する。

【１１４１】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関係する疾病を予防、または治療するための方法も、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効必要量を、例えばＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させる、または血清コレステロールを低下させる薬剤などの別の活性剤とともに、同時にまたは順次に対象に投与する方法も含む。

【１１４２】

いくつかの態様では、本発明は、対象における血清コレステロール値を低下させる方法も含み、当該方法は、本明細書に開示される本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を対象に投与することを含む。

【１１４３】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載の抗体の使用、またはそれと競合するかあるいは同一または重複するエピトープ特異性を有する抗体の使用、好ましくは１つの例示したＰＣＳＫ９抗体または抗体断片のあらゆるＣＤＲを含む抗体または抗体断片、さらに好ましくは本明細書に記載の任意のＶＨポリペプチド、ＶＬポリペプチドおよびＣＤＲポリペプチドと少なくとも８０％、９０％、または９５％同一性を有する１つ以上の可変配列またはＣＤＲ配列を含む抗体の使用、そしてこれらの抗体および抗体断片をコードするポリヌクレオチドとそれを含む宿主細胞に関する。本発明の好ましい実施形態は、ＰＣＳＫ９と結合可能な、好ましくはＰＣＳＫ９の生物学的活性を阻害するか、阻止するか、中和するか、またはＬＤＬＲへのＰＣＳＫ９の結合を阻止するか、阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそれらの断片（例えば、ＦａｂまたはＦｖまたは一価断片の）を対象とする。

【１１４４】

いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９との結合について競合するか、またはＰＣＳＫ９で、本発明による抗体または抗体断片と同一かまたは重複するエピトープと結合する、単離された抗体または抗体断片を含む。

【１１４５】

いくつかの態様では、本発明は、患者の上昇した血清コレステロール値に関係する疾病を予防または治療するための方法を、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効必要量を患者に投与することを含めて、含む。

【１１４６】

いくつかの態様では、本発明は、治療を必要とする対象のＬＤＬＲに対してＰＣＳＫ９の結合を阻害する方法を、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を投与することを含めて、含む。

【１１４７】

いくつかの態様では、本発明は、１００ｎＭ未満であるＫＤでＰＣＳＫ９と結合する本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片を含む。

【１１４８】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を予防または治療するための方法も、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効必要量を、例えばコレステロール値を低下させる、またはＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させる薬剤などの別の活性剤とともに、同時にまたは順次に対象に投与する方法も含む。

【１１４９】

いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法も、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を対象に投与する方法も含む。

【１１５０】

いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法として、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させる別の薬剤と同時にまたは連続して対象に投与する方法を含む。

【１１５１】

いくつかの態様では、本発明は、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法として、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量を対象に投与する方法を含む。

【１１５２】

いくつかの態様では、本発明は、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させるための方法として、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片の有効量と、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させる薬剤を同時にまたは連続して対象に投与する方法を含む。

【１１５３】

いくつかの態様では、本発明は、例えばＰＣＳＫ９の増加レベルまたは減少レベルが関係する疾患、および／またＰＣＳＫ９タンパク質の発現や一次配列に影響を与えるＰＣＳＫ９遺伝子の変異が関与する疾患、および／または本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または抗体断片と他の薬剤を組合せて投与することにより発生する疾患などのＣＳＫ９に関係する疾患および障害を、さらに予防または治療する方法を提供する。

【１１５４】

別の特定の態様では、本発明は、例えば、高コレステロール血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠動脈症候群、血管炎症、黄色腫および関連疾病などの、コレステロール恒常性または脂質恒常性の障害および疾患、そしてそれらによる障害および合併症を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を使用して、治療または予防する方法を提供する。

【１１５５】

他の特定の態様において、本発明は、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫および他の疾病（肥満症、高血圧症、糖尿病などの）などの、コレステロール恒常性または脂質恒常性の障害および疾患、そしてそれらによる障害および合併症を治療または予防する方法を提供する。そして本発明では、当該障害を治療するために、抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と以下の他の薬剤と組合せて対象に投与する。他の薬剤とは、例えば、スタチン、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、抗凝固剤、利尿薬、心不全薬、血管拡張薬、血液シンナー、他の抗コレステロール薬｛例えば、ｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ（クエストラン）、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、Ｏｍａｃｏｒ、およびパンテチンなどの｝、他の抗高血圧薬、抗糖尿病誘発薬（例えば、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、ジペプチジルペプチダーゼ４阻害剤、インスリン治療薬、メグリチニド、スルホニル尿素、およびチアゾリジンジオンなどの）、および高コレステロール症かもしれない患者の治療に使用する他の薬剤のことである。

【１１５６】

ＡＣＥ阻害剤を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてキャポテン（カプトプリル）、バソテック（エナラプリル）、プリニビル、ゼストリル（リシノプリル）、ロテンシン（ベナゼプリル）、モノプリル（ホシノプリル）、アルテース（ラミプリル）、アキュプリル（キナプリル）、アセオン（ペリンドプリル）、マビック（トランドラプリル）、ユニバスク（モエキシプリル）を含む。

【１１５７】

ＡＲＢを、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてコザール（ロサルタン）、ディオバン（バルサルタン）、アバプロ：（イルベサルタン）、Ａｔａｃａｎｄ（カンデサルタン）、およびミカルディス（テルミサルタン）を含む。

【１１５８】

抗不整脈薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、例としてタンボコール（フレカイニド）、Ｐｒｏｃａｎｂｉｄ（プロカインアミド）、コルダローン（アミオダロン）、およびベタペース（ソタロール）を含む。

【１１５９】

抗血小板薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例として以下を含む。

【１１６０】

抗凝固薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例として組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、およびストレプトキナーゼを含む。

【１１６１】

β遮断薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてセクトラール（アセブトロール）、Ｚｅｂｅｔａ（ビソプロロール）、ブレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノーミン（アテノロール）、ノルモダイン、トランデート（ラベタロール）、Ｃｏｒｅｇ（カルベジロール）、ロプレッサーおよびトプロールＸＬ（メトプロロール）を含む。

【１１６２】

カルシウムチャネル遮断薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてノルバスク（アムロジピン）、スプレンジール（フェロジピン）、カルディゼム、カルディゼムＣＤ、カルディゼムＳＲ、Ｄｉｌａｃｏｒ　ＸＲ、Ｄｉｌｔｉａ　ＸＴ、チアザック（ジルチアゼム）、カラン、カランＳＲ、コベラＨＳ、イソプチン、イソプチンＳＲ、ベレラン、ベレランＰＭ（ベラパミル）、アダラート、アダラートＣＣ、プロカルディア、プロカルディアＸＬ（ニフェジピン）、Ｃａｒｄｅｎｅ、Ｃａｒｄｅｎｅ　ＳＲ（ニカルジピン）、スタチンコレステロール薬とアムロジピンとの組合せである、Ｓｕｌａｒ（ニソルジピン）、　Ｖａｓｃｏｒ（ベプリジル）、　およびスタチンコレステロール薬とアムロジピンの混合薬であるカデュエットを含む。

【１１６３】

利尿剤を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、Ｅｓｉｄｒｉｘ（ヒドロクロロチアジド）、Ｚａｒｏｘｏｌｙｎ（メトラゾン）、およびアルダクトン（スピロノラクトン）を含む。

【１１６４】

心不全薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてドブトレックス（ドブタミン）およびＰｒｉｍａｃｏｒ（ミルリノン）を含む。

【１１６５】

血管拡張剤を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてＤｉｌａｔｒａｔｅ－ＳＲ、Ｉｓｏ－Ｂｉｄ、Ｉｓｏｎａｔｅ、Ｉｓｏｒｂｉｄ、アイソーディル、Ｉｓｏｔｒａｔｅ、ソルビトレート（硝酸イソソルビド）、イムデュール（一硝酸イソソルビド）およびＢｉＤｉｌ（硝酸イソソルビドとともものヒドララジン）を含む。

【１１６６】

血液抗凝結薬を、主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片と組合せて使用してもよく、同じかまたは異なる投与方法で、一緒かまたは別々に投与することができ、例としてワルファリン（クマディン）、ヘパリン、　ラブノックス，　およびフラグミンを含む。

【１１６７】

他の態様において、本発明は、上記のまたは他の任意の活性物質を伴う主題抗ＰＣＳＫ９抗体および抗体断片を使用して心臓病の危険性を増大させることに関連する血中コレステロールマーカーを改善するための方法を提供し、成分は、同じかまたは異なる投与方法で

、一緒かまたは別々に投与してもよい。これらのマーカーは、高い総コレステロール、高ＬＤＬ、ＨＤＬ比に対しての高い総コレステロールおよび高ＬＤＬ－ＣＴＯ　ＨＤＬ比を含むが、これらに限定されない。

【１１６８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質または抗体断片と、例えば上で特定した１つの活性物質、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤、またはコレステロール合成を阻止、阻害する薬剤などの別の活性物質を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール合成を阻止、阻害する薬剤として、スタチンがある。該スタチンは、潜在的にＬＤＬＲレベルをさらに上昇させることができる。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらのいくつかの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと、さらに混合される。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、またはエストロゲンのようなホルモン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【１１６９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質または断片もしくはその変異体と、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下する薬剤は、フィブラート系薬剤である。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１７０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体タンパク質または断片と、胆汁酸捕捉剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１７１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または抗体断片と、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１１７２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、コレステロール値を低下させる薬剤を含む医薬組成物を含有する。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（例えば高果糖、蔗糖、コレステロールまたは脂肪酸などの）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲのための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１１７３】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、ＰＰＡＲガンマ作動薬、ＰＰＡＲアルファ／ガンマ作動薬、スクアレン合成酵素阻害剤、ＣＥＴＰ阻害剤、抗高血圧剤、抗糖尿病薬（例えば、スルホニル尿素、インスリン、ＧＬＰ－１類縁体、ＤＤＰＩＶ阻害剤など）、アポＢモジュレーター、ＭＴＰ阻害剤、閉塞性動脈硬化症治療薬、またはその組合せを含む医薬組成物を含む。

【１１７４】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態にお

いて、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１１７５】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する該薬剤は、アシピモックスである。

【１１７６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、腸の脂質吸収を減少させる薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１７７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤はアムロジピンである。

【１１７８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、少なくとも１つの他の薬剤を含む医薬組成物を含み、この組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片もしくは断片またはその変異体と少なくとも１つの他の薬剤は、少なくとも１つの他の薬剤が投与された前後に投与された本発明による抗体または抗体断片とともに、同時に投与されることはない。

【１１７９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による抗体または断片と、異常なコレステロール値が関係する症状を治療するための、または高頻度で高コレステロール症状になることを特徴とする症状を治療するための少なくとも１つの他の薬剤を含む医薬組成物を含む。例えば、本発明による抗体タンパク質または断片もしくはその変異体は、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、β遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、抗凝固薬、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、血液シンナー、他の抗コレステロール薬｛例えば、ｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ（クエストラン）、ゲムフィブロジル（ロピッド、Ｇｅｍｃｏｒ）、Ｏｍａｃｏｒ、およびパンテチンなどの｝、他の抗高血圧薬、抗糖尿病誘発薬（例えば、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、ジペプチジルペプチダーゼ４阻害剤、インスリン治療薬、メグリチニド、スルホニル尿素、およびチアゾリジンジオンなどの）、および高コレステロール症かもしれない患者の治療に使用する他の薬剤のことである。このような薬剤の例としては、上で特定されている。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１１８０】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示された本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効必要量を患者に投与して上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療または予防する方法を含む。いくつかの実施形態において、その症状は、高コレステロール血症である。

【１１８１】

いくつかの態様では、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１００ｎＭ未満のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１０から約１００ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態において、本発明によるＰＣＳＫ９の抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１０ｎＭ未満のＫＤで結合する。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または

断片は、約１から約１０ｎＭの間のＫＤで結合する。いくつかの実施形態において、ＰＣＳＫ９と結合する本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約１ｎＭ未満のＫＤを有する。いくつかの実施形態において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１から約１ｎＭの間のＫＤを有する。いくつかの実施形態において、ＰＣＳＫ９と結合する本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１から約０．５ｎＭの間のＫＤを有する。いくつかの実施形態において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．０１から約０．１ｎＭの間のＫＤで結合する。いくつかの実施形態において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１から約１０ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。いくつかの実施形態において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片は、約０．１２０から約７．９９ｎＭの間のＫＤでＰＣＳＫ９と結合する。

【１１８２】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、コレステロールを減少させ、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を必要に応じてさらに上昇させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、コレステロールを低下させ、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を必要に応じて上昇させる薬剤は、スタチンである。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはそれらの組合せで混合される。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ原料を含む。

【１１８３】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤である。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１８４】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、胆汁酸捕捉剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１８５】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１１８６】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、コレステロール値を低下させる薬剤を同時

にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（高フルクトース、スクロース、コレステロールまたは脂肪酸）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１１８７】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは、徐放製剤である。

【１１８８】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスである。

【１１８９】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関係する疾病を治療、または防止するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量と、腸の脂質吸収を減少させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびその組合せからなる群から選択される。

【１１９０】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量を、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。

【１１９１】

いくつかの態様では、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含み、当該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量を、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含み、ここで、この組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの実施態様において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片とともに、同時に投与されることはない。

【１１９２】

いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。該方法は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を対象に投与することを含む。

【１１９３】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効必要量を、コレステロールを減少させ、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を必要に応じてさらに上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、

対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロールを低下させ、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を必要に応じて上昇させる薬剤は、スタチンを含む。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと混合される。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなある種のサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ原料を含む。

【１１９４】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルの減少させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１９５】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、胆汁酸捕捉剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１１９６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１１９７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、コレステロール値を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（高フルクトース、スクロース、コレステロールまたは脂肪酸）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１１９８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１１９９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２００】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、腸の脂質吸収を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。
【１２０１】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、抗高血圧剤である、および／または狭心症を治療する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のコレステロール値を低下させる方法を含む。いくつかの実施態様において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。
【１２０２】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を、少なくとも１つの他薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含み、その組み合わせは、少なくとも１つの他薬剤の好ましくない副作用の軽減できる。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗ＰＣＳＫ９抗体または断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。
【１２０３】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に提供されるように本発明の少なくとも１つの抗ＰＣＳＫ９抗体または断片の有効量を対象に投与することにより対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。
【１２０４】
いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、ＬＤＬＲタンパク質を増加させる、またはコレステロールを減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロールを低下させる薬剤はスタチンを含む。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと混合する。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ原料を含む。
【１２０５】
いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。
【１２０６】
いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、胆汁酸捕捉剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は

、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２０７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態では、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１２０８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、コレステロール値を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（高フルクトース、スクロース、コレステロールまたは脂肪酸）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１２０９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは、徐放製剤である。

【１２１０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２１１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、腸の脂質吸収を減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらのいくつかの組合せからなる群から選択される。

【１２１２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明よる少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによってＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。

【１２１３】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含み、そのの組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用の軽減できる。いくつかの態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１２１４】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させるか、または血清コレステロール値を低下させる別の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを低下させる方法を含む。

【１２１５】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を対象に投与することを含む、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。

【１２１６】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。

【１２１７】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明の抗体または抗体断片と、コレステロール合成を阻止、または阻害するか、あるいはＬＤＬＲの利用可能性を上昇させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール合成を阻止、または阻害する薬剤はスタチンを含み、そしてＬＤＬＲの利用可能性を上昇させることもまたできる。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと混合される。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【１２１８】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２１９】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、胆汁酸捕捉剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２２０】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１２２１】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、コレステロール値を低下させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（例えば高果糖、蔗糖、コレステロールまたは脂

肪酸などの）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲのための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１２２２】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１２２３】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２２４】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、腸の脂質吸収を低下させる薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態では、腸の脂質吸収を低下させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２２５】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの態様において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤はアムロジピンである。

【１２２６】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に開示されるような本発明による抗体または抗体断片と、少なくとも１つの他の薬剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含み、その組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１２２７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による当該抗体または抗体断片を分泌する宿主細胞から本発明による当該抗体または抗体断片を調製するステップを含む、本明細書に記載のような本発明による抗体または抗体断片を作製する方法を含む。

【１２２８】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載の本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片と、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物または診断用組成物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物または診断用組成物は、付加的な活性薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、該付加的活性薬剤は、放射性同位体、放射性核種、毒素、または治療薬グループと化学療法薬グループからなる群から選択される。

【１２２９】

いくつかの態様では、本発明は、患者の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療または予防するための方法を含む。該方法は、本明細書に開示されるような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効必要量を、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、該症状とは、高コレステロール血症である。

【１２３０】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を投与することを含む、患者のＬＤＬＲへのＰＣＳＫ９の

結合を阻害する方法を含む。

【１２３１】

いくつかの態様では、本発明は、１００ｎＭ未満であるＫＤでＰＣＳＫ９と結合する本発明による抗体または抗体断片を含む。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、１０ｎＭ未満であるＫＤで結合する。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は５ｎＭ未満であるＫＤで結合する。

【１２３２】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載されるような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させ、または血清コレステロールを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの態様では、コレステロール合成を阻止、阻害する薬剤は、スタチンである。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと混合する。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【１２３３】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２３４】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、胆汁酸捕捉剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２３５】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１２３６】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、コレステロール値を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（例えば高果糖、蔗糖、コレステロールまたは脂肪酸などの）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲのための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１２３７】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効必要量を、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１２３８】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含めむ、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２３９】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または断片の有効必要量を、腸の脂質吸収を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せの群から選択される。

【１２４０】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つ単離された抗体または抗体断片の有効必要量を、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。

【１２４１】
いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効必要量を、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の上昇した血清コレステロール値と関連する疾患を治療、または予防するための方法を含み、その組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの態様において、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片と他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１２４２】
いくつかの態様では、本発明は、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含む。該方法は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を対象に投与することを含む。

【１２４３】
いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させるか、またはコレステロール合成を阻止、または阻害する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール合成を阻止、阻害する薬剤はスタチンを含む。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと結合する。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【１２４４】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２４５】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、胆汁酸捕捉剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、胆汁酸捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２４６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

【１２４７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、コレステロール値を低下させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（例えば高果糖、蔗糖、コレステロールまたは脂肪酸などの）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲのための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１２４８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１２４９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２５０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の

有効量と、腸の脂質吸収を減少させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、腸の脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２５１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させるための方法を含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。

【１２５２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象の血清コレステロール値を低下させる方法を含み、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる組合せを特徴とする、その組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１２５３】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載のような本発明による少なくとも１つの単離された抗体または抗体断片の有効量を、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを向上させる方法を含む。

【１２５４】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、ＬＤＬＲタンパク質の利用可能性を上昇させるか、またはコレステロール合成を阻止、または阻害する薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、薬剤コレステロール合成を阻止、または阻害する薬剤はスタチンを含む。いくつかの実施形態において、該スタチンは、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該スタチンは、ナイアシン、吸収阻害剤（エゼチミブ）、脂質修飾剤、またはその組合せと結合する。いくつかの実施形態において、ＬＤＬＲタンパク質レベルの利用可能性を上昇させる薬剤は、オンコスタチンＭのようなサイトカイン、エストロゲン、および／またはベルベリンなどのハーブ成分を含む。

【１２５５】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、高密度リポタンパク質を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）を増加させるおよび／またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤は、フィブラート系薬剤を含む。いくつかの実施形態において、該フィブラート系薬剤は、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラートおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２５６】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、胆汁酸捕捉剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、該胆汁酸

捕捉剤は、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２５７】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、腸のコレステロール吸収を減少させる薬剤は、エゼチミブである。

［０１２８７］

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、コレステロール値を低下させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、コレステロール値を低下させる薬剤は、抗精神病薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、栄養因子（例えば高果糖、蔗糖、コレステロールまたは脂肪酸などの）、およびＲＸＲ、ＲＡＲ、ＬＸＲ、ＦＸＲのための核内受容体作動薬および拮抗薬からなる群から選択される。

【１２５８】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量を、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＬレベルを上昇させる薬剤は、ニコチン酸としても知られるナイアシンである。いくつかの実施形態において、該ナイアシンは徐放製剤である。

【１２５９】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、肝性トリグリセリド産生および／または超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分泌を阻害する薬剤は、アシピモックスある。

【１２６０】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、腸の脂質吸収を減少させる薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、腸における脂質吸収を減少させる薬剤は、オルリスタット、リプスタチンおよびそれらの組合せからなる群から選択される。

【１２６１】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤を同時にまたは順次に、対象に投与することによって対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含む。いくつかの実施形態において、抗高血圧剤でありおよび／または狭心症を治療する薬剤は、アムロジピンである。

【１２６２】

いくつかの態様では、本発明は、本発明による少なくとも１つの抗体または抗体断片の有効量と、少なくとも１つの他の薬剤と同時にまたは順次に、対象に投与することを含む、対象のＬＤＬＲタンパク質レベルを上昇させる方法を含み、その組み合わせは、少なくとも１つの他の薬剤の好ましくない副作用を軽減できる。いくつかの態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様において、本発明による抗体または抗体断片と少なくとも１つの他の薬剤は、同時に投与されることはなく、本発明による抗体または抗体断片は、少なくとも１つの他の薬剤が投与される前後に投与される。

【１２６３】
いくつかの態様では、本発明は、ＰＣＳＫ９と結合し、そしてＬＤＬＲに対するＰＣＳＫ９の効果を低減させる低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）を減少させる中和抗体を含む。いくつかの実施形態において、該抗体は、ＰＣＳＫ９と特異的に結合する。いくつかの態様において、該抗体は、ＰＣＳＫ９の触媒ドメインと結合する。
【１２６４】
いくつかの態様では、本発明は、配列番号９６１のアミノ酸配列を含むＰＣＳＫ９タンパク質と結合する本発明による単離された中和抗体または抗体断片を含み、本発明による中和抗体または抗体断片は、ＰＣＳＫ９の能力を減退させ、ＬＤＬＲレベルを低下させる。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、本発明によるＬＤＬＲ非競合的中和抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、本発明によるＬＤＬＲ競合的中和抗体または抗体断片である。
【１２６５】
いくつかの態様では、本発明は、配列番号９６２のアミノ酸配列を含むＰＣＳＫ９タンパク質と結合する本発明による単離された中和抗体または抗体断片を含み、本発明による中和抗体または抗体断片は、ＬＤＬＲに対するＰＣＳＫ９の低下効果を弱める。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、本発明によるＬＤＬＲ非競合的中和抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、本発明によるＬＤＬＲ競合的中和抗体または抗体断片である。
【１２６６】
いくつかの態様では、本発明は、結晶化したＰＣＳＫ９タンパク質と、ＰＣＳＫ９と結合する本発明による抗体または抗体断片を含む組成物を含む。該組成物は、ＰＣＳＫ９タンパク質の三次元構造が約２．２オングストロームまたはそれ以上の分解能を測定できるように結晶化したＰＣＳＫ９タンパク質であることを含む。いくつかの実施形態において、本発明による抗体または抗体断片は、抗体またはその断片である。
【１２６７】
いくつかの態様において、本発明は、血清コレステロールを低下させるための薬剤の調製において、本明細書に記載のような本発明による抗体または抗体断片の使用を含む。
【１２６８】
いくつかの態様において、本発明は、対象の上昇した血清コレステロール値に関係する疾病を治療または予防するための薬剤の調製において、本明細書に記載のような本発明による抗体または抗体断片の使用を含む。
【１２６９】
本発明の抗体およびその断片は、化学的リンカーなどのエフェクター部分、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、および化学発光部分などの検出可能な部分、または例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒、細胞毒性剤、および放射性物質などの官能基を追加するために翻訳後に修飾してもよい。
【１２７０】
抗体またはその断片は、増加した溶解性、ポリペプチドの安定性および循環時間（生体内半減期）、または減少免疫原性（などの追加的利便性を提供するように化学的に改変してもよい米国特許Ｎｏ．４，１７９，３３７を参照）。誘導体化のための化学的部分は、ポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなどの水溶性ポリマーから選択してもよい。抗体およびその断片は、分子内のランダムな位置でまたは分子内の所定の位置で修飾してもよいし、さらに１つ、２つ、３つまたはそれ以上の結合化学的部分を含んでいてもよい。
【１２７１】
該ポリマーは任意の分子量であってもよく、分岐または非分岐であってもよい。ポリエチレングリコールについては、好ましいその分子量は、取り扱いを容易にするため約１ＫＤから約１００ＫＤ（「約」という用語は、ポリエチレングリコールの調製において、い

くつかの分子が規定分子量よりも前後する重量になることを示す）の間である。他の分子量サイズを、所望の治療プロファイル（例えば、所望の徐放の継続時間、もしあれば、任意の生物学的活性に対する効果、取り扱いの容易さ、抗原性の強弱または欠落、およびポリエチレングリコールの治療用タンパク質または類似物への他の既知の効果）に応じて、使用してもよい。 例えば、ポリエチレングリコールは、約２００、約５００、約１，０００、約１，５００、約２，０００、約２，５００、約３，０００、約３，５００、約４，０００、約４，５００、約５０００、約５５００、約６０００、約６５００、約７０００、約７５００、約８，０００、約８，５００、約９，０００、約９，５００、約１０，０００、約１０，５００、約１１，０００、約１１，５００、約１２，０００、約１２，５００、約１３，０００、約１３，５００、約１４，０００、約１４，５００、約１５，０００、約１５，５００、約１６，０００、約１６，５００、約１７，０００、約１７，５００、約１８，０００、約１８，５００、約１９，０００、約１９，５００、約２０，０００、約２５，０００、約３０，０００、約３５，０００、約４０，０００、約５０，０００、約５５，０００、約６０，０００、約６５，０００、約７０，０００、約７５，０００、約８０，０００、約８５，０００、約９０，０００、約９５，０００， または約１００，０００ｋＤａの平均分子量を有していてもよい。分岐ポリエチレングリコールは、例えば、米国特許第５６４３５７５号、Ｍｏｒｐｕｒｇｏら『Ａｐｐｌ． Ｂｉｏｃｈｅｍ． Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．』第５６巻５９から７２頁 １９９６年、Ｖｏｒｏｂｊｅｖら『Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ』第１８巻２７４５から２７５０頁 １９９９年、およびＣａｌｉｃｅｔｉら『Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ． ＣＨＥＭ』第１０巻： ６３８から６４６頁 １９９９年に記述があり、これらの各開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【１２７２】

当業者に利用可能ないくつかの結合方法があり、例えば欧州特許第０４０１３８４号「Ｇ－ＣＳＦへのＰＥＧの結合」を参照のこと。当該文献は参照により、本明細書に組み入れられる。またＭａｌｉｋら『Ｅｘｐ． Ｈｅｍａｔｏｌ．』第２０巻第１０２８から１０３５頁１９９２年の「塩化トレシルを用いたＧＭ－ＣＳＦのペグ報告」も参照のこと。例えば、ポリエチレングリコールを、遊離アミノ基またはカルボキシル基などの反応基を介してさらにアミノ酸残基を経由して、共有結合的に結合してもよい。反応基は、活性化ポリエチレングリコール分子が結合し得るものである。遊離アミノ基を有するアミノ酸残基は、リジン残基およびＮ末端アミノ酸残基を含んでもよいし、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸残基は、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基およびＣ末端アミノ酸残基を含んでもよい。

【１２７３】

上で示唆したように、ポリエチレングリコールは、任意の多数のアミノ酸残基のうちの任意のものとの結合を介してタンパク質と結合してもよい。例えば、ポリエチレングリコールは、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン残基への共有結合を介してポリペプチドに連結することができる。１つ以上の反応化学を、ポリエチレングリコールを、特定のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン）、または複数のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システインおよびそれらの組合せ）に付加するために使用することができる。

【１２７４】

あるいは、抗体またはその断片によって、アルブミン（限定されないが、組換えヒト血清アルブミンまたは断片あるいはその変異体（例えば、１９９９年３月２日発行米国特許第５，８７６，９６９号、欧州特許第０４１３６２２号、および１９９８年６月１６日発行米国特許第５，７６６，８８３号は、その全体が引用文献とされており、参照のこと））あるいはトランスフェリンまたはフェリチンなどの他の循環血液タンパク質との融合を経由して、生体内半減期を増加してもよい。好ましい実施形態において、本発明のポリペプチドおよび／または抗体（断片またはその変異体を含む）は、ヒト血清アルブミン（す

なわち、欧州特許第０３２２０９４号の図１と２に示すようにヒト血清アルブミンのアミノ酸１から５８５）の成熟形態と融合し、そしてこれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。。本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドもまた本発明に包含される。

【１２７５】

検出可能な部分に関して、さらなる例示的な酵素としては、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、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、およびルシフェラーゼを含むが、これらに限定されない。さらなる例示的な蛍光体材料としては、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、フィコエリスリン、および塩化ダンシルを含むが、これらに限定されない。さらなる例示的な化学発光部分としては、ルミノールを含むが、これに限定されない。さらなる例示的な生物発光材料としては、ルシフェリン、およびエクオリンを含むが、これらに限定されない。さらなる例示的な放射性物質としては、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）およびリン３２（^{32}Ｐ）を含むが、これらに限定されない。

【１２７６】

官能基に関しては、典型的な細胞傷害性薬剤としては、限定されないが、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、そしてメクロレタミン、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、シクロトス、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）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）などのアルキル化剤を含み、アントラサイクリンは、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、カルミノマイシン、ミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビサントレンを含み、抗生物質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、およびアントラマイシン（ＡＭＣ）、そしてビンカアルカロイド、ビンクリスチンおよびビンブラスチンなどの抗有糸分裂剤を含む。他の細胞毒性剤は、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－デ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、ヒドロキシ尿素、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、およびこれらの細胞毒性剤の混合物を含む.

【１２７７】

さらなる細胞毒性剤には、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、およびブレオマイシンなどの化学療法剤などを含むが、これらに限定されない。リシン、ジフテリア毒素およびシュードモナス毒素などの植物や細菌からの毒性酵素は、細胞結合型固有の殺傷試薬を産生するために、ヒト化抗体またはキメラ抗体、またはその結合断片と結合してもよい（Ｙｏｕｌｅら，『米国科学アカデミー紀要』、第７７巻４５３９頁、１９８０年。Ｇｉｌｌｉｌａｎｄら、『米国科学アカデミー紀要』、第７７巻４５３９頁、１９８０年。Ｋｒｏｌｉｃｋら、『米国科学アカデミー紀要』、第７７巻５４１９頁１９８０年）。

【１２７８】

他の細胞毒性剤は、Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇ米国特許第６，６５３，１０４号に記載のように細胞傷害性リボヌクレアーゼが含む。本発明の実施形態はまた、アルファ粒子またはベータ粒子を放射する放射性核種が、錯体形成剤使用の有無とかかわりなく、安定的に抗体またはその結合断片と結合し、そこでの放射性免疫複合体に関する。そのような放射性

核種は、例えばリン－３２（３２Ｐ）を含む、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）などのベータ放射体、およびアスタチン２１１（２１１Ａｔ）、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス２１２（^{212}Ｂｉ）、ビスマス２１３（^{213}Ｂｉ）またはアクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）などのアルファ放射体を含む。

【１２７９】

抗体またはその結合断片を検出可能な部分などと複合体化するため方法は、例えばＨｕｎｔｅｒら『ネイチャー』第１４４巻９４５頁１９６２年、Ｄａｖｉｄら『バイオケミストリー』第１３巻１０１４頁１９７４年、Ｐａｉｎら『Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｍｅｔｈ．』第４０巻２１９頁１９８１年、そしてＮｙｇｒｅｎら『Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．　ａｎｄ　Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．』第３０巻４０９頁１９８２年などにより、当技術分野で知られている

【１２８０】

本明細書に記載の実施形態は、抗体、抗体断片、二重特異性抗体、ＳＭＩＰ、ラクダ抗体、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域および本明細書に記載のＣＤＲと実質的に相同である変異体および同等物をさらに含む。これらは、例えば保存的置換変異体（すなわち、類似のアミノ酸による１つ以上のアミノ酸の置換体）を含んでいてもよい。例えば、保存的置換体とは、例えば別の酸性アミノ酸を有する１つの酸性アミノ酸、別の塩基性アミノ酸を有する１つの塩基性アミノ酸、または別の中性アミノ酸による中性アミノ酸などの同じ一般的クラス内にある別のアミノ酸の置換を意味している。保存的アミノ酸置換によって目的とするものは、当該技術分野において周知である。

【１２８１】

別の実施形態において、本発明は、抗体断片、可変領域および本明細書に当該記載のＣＤＲの任意の１つ以上のポリペプチド配列に対して少なくとも９０％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。より好ましくは、本発明は、抗体断片、可変領域および本明細書に当該記載のＣＤＲの任意の１つ以上のポリペプチド配列に対して、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％以上の配列相同性を有し、さらに一層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意図する。核酸およびアミノ酸配列間の相同性を決定する方法は、当業者に知られている。

【１２８２】

別の実施形態において、本発明は、抗体断片、可変領域および本明細書に当該記載のＣＤＲのポリペプチドの相同体、さらに抗ＰＣＳＫ９活性を有する当該列挙したポリペプチドの相同体を、さらに企図する。抗ＰＣＳＫ９活性の非限定的な例としては、本明細書に記載されている。

【１２８３】

別の実施形態において、本発明はさらに、任意の上記配列と結合する抗イディオタイプ抗体の産生および使用を企図する。例示的な実施形態では、そのような抗イディオタイプ抗体は、抗ＰＣＳＫ９抗体の効果を調節、低下または、中和するために抗ＰＣＳＫ９抗体の投薬を受けている対象に投与することができ得る。このような抗イディオタイプ抗体は、抗ＰＣＳＫ９抗体の存在によって特徴付けられる自己免疫疾患の治療のためにも有用であるはずである。このような抗イディオタイプ抗体のさらに別の例示的な使用は、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体を検出するためのものであり、例えば、対象の血液または他の体液中に存在する抗ＰＣＳＫ９抗体のレベルをモニターすることである。

【１２８４】

本発明はまた、本明細書に記載の他の任意のポリヌクレオチド配列の代替となる本明細書に記載の任意のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を含む抗ＰＣＳＫ９抗体を企図する。例えば、これに限定するものではないが、本発明は、本明細書に記載の可変軽鎖

配列および可変重鎖配列の任意の組合せを含む抗体を企図し、そしてさらに本明細書に記載の他の任意のＣＤＲ配列ために本明細書に記載の任意のＣＤＲ配列での置換に由来する抗体を企図する。

【１２８５】

本発明のさらなる例示的な実施形態

別の実施形態において、本発明は、同様の直線状若しくは立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合する、及び／又はＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、若しくはＡｂ２４から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体としての、無傷のヒトＰＣＳＫ９ポリペプチド若しくはその断片上の、同様の若しくは重複する直線状若しくは立体構造エピトープ（複数可）への結合について競合する、１つ以上の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体若しくはその抗体断片を企図する。好ましい実施形態において、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又はその断片は、Ａｂ７と同様の直線状若しくは立体構造エピトープ（複数可）に特異的に結合し、及び／又は無傷のヒトＰＣＳＫ９ポリペプチド若しくはその断片上の、同様の直線状若しくは立体構造エピトープ（複数可）への結合につい競合する。

【１２８６】

本発明の好ましい実施形態は、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有し、かつＰＣＳＫ９のＬＤＬＲへの結合により媒介される生物活性を阻害する、キメラ又はヒト化抗体及びその断片（Ｆａｂ断片を含む）を対象とする。

【１２８７】

ある特定の例において、ＰＣＳＫ９活性はいくつかのヒト病態と相関する。例えば、ある特定の例において、高すぎる又は低すぎるＰＣＳＫ９活性は、いくつかの状態、高コレステロール血症等と相関する。従って、ある特定の例において、ＰＣＳＫ９活性を調節することは治療上有用であり得る。ある実施形態において、本発明によるＰＣＳＫ９に対する中和抗体又は抗体断片は、少なくとも１つのＰＣＳＫ９活性（例えば、ＬＤＬＲへの結合）の調節に使用される。そのような方法で、血清コレステロール高値に関する、若しくはそこでのコレステロール値の上昇に関連している障害の危険性を治療する及び／又は予防する及び／又は減少することができる。

【１２８８】

当業者に理解されるように本開示を考慮すると、変化したコレステロール、ＬＤＬ、若しくはＬＤＬＲ値に関する、それらが関与する、又はそれらによって影響され得る障害を、本発明による抗体又は抗体断片の種々の実施形態によって対処することができる。いくつかの実施形態において、「コレステロール関連障害」（「血清コレステロール関連障害」を含む）は、以下のいずれか１つ以上を含む：高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病並びに、例えば、総血清コレステロール高値、高ＬＤＬ、高トリグリセリド、高ＶＬＤＬ、及び／又は低ＨＤＬによって顕在化する場合のある一般的な脂質代謝異常。本発明による抗体又は抗体断片を、単独で又は１つ以上の他の薬剤と組み合わせてのいずれかで使用して治療することができる、一次性及び二次性脂質代謝異常のいくつかの非限定的な例として、メタボリックシンドローム、真性糖尿病、家族性複合型高脂結晶、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症を含む家族性高コレステロール血症、家族性アポプリポタンパク質（ａｐｏｐｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ）Ｂ－１００欠失症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患（ｒｅｍｎａｎｔ　ｒｅｍｏｖａｌ　ｄｉｓｅａｓｅ）、肝性リパーゼ欠損症；以下のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン及びプロゲステロン療法を含む薬剤、β遮断薬、並びにチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、及びアルコール誘発性高トリグリセリド血症が挙げられる。本発明による抗体又は抗体断片はまた、動脈硬化性疾患、例えば、冠動脈心疾患

、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中（虚血性及び出血性）、狭心症、又は脳血管疾患及び急性冠症候群、心筋梗塞等の予防又は治療に有用であり得る。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、以下の危険性を減少させるのに有用である：非致死性心臓発作、致死性及び非致死性脳卒中、心臓手術のいくつかの型、心不全による入院、前述の心臓発作、前述の心臓手術等の確立した心疾患が原因である心疾患、並びに／又は心血管事象、及び／若しくは動脈血栓の証拠である胸痛を有する患者における胸痛。いくつかの実施形態において、本発明及び方法による抗体又は抗体断片を再発性心血管事象の危険性を減少させるために使用することができる。

【１２８９】

当業者に理解されるように、スタチンの使用を通じて一般的に対処可能（治療可能又は予防可能のいずれか）な疾患又は障害はまた、本発明による本抗体又は本抗体断片の適用によって利益を受けることができる。さらに、いくつかの実施形態において、コレステロール合成又はＬＤＬＲ発現の増加の予防によって利益を受けることができる障害又は疾患はまた、本発明による抗体又は抗体断片の種々の実施形態で治療することができる。そのうえ、当業者に理解されるように、抗ＰＣＳＫ９抗体の使用は糖尿病の治療に特に有用であり得る。糖尿病は冠動脈心疾患の危険因子であるばかりでなく、インスリンはＰＣＳＫ９の発現を増加させる。すなわち、糖尿病に罹患した人々は、高い血漿脂質濃度（高ＰＣＳＫ９値に関係する場合がある）を有し、それらの値を低下させることで利益を受けることができる。これは概して、Ｃｏｓｔｅｔら（「Ｈｅｐａｔｉｃ　ＰＣＳＫ９　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｉｓ　Ｒｅｇｕｌａｔｅｄ　ｂｙ　Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　Ｓｔａｔｕｓ　ｖｉａ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　ａｎｄ　Ｓｔｅｒｏｌ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ　Ｅｌｅｍｅｎｔ－ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　１Ｃ」、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２８１：６２１１－６２１８、２００６）によってより詳細に考察されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【１２９０】

いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、真性糖尿病、腹部大動脈瘤、アテローム性動脈硬化症及び／又は抹消血管疾患を有する人々に、血清コレステロール値を安全な範囲にまで低下させる目的で投与される。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、本明細書に記載の障害のいずれかが発生する危険性のある患者に投与される。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、喫煙をする対象、高血圧症である対象又は早期心臓発作の家族歴を有する対象に投与される。

【１２９１】

いくつかの実施形態において、２００４　ＮＣＥＰ治療目標にて対象が中程度の危険性又は高い危険性にある場合、対象は本発明による抗体又は抗体断片を投与される。いくつかの実施形態において、対象のＬＤＬ－Ｃコレステロール値が１６０ｍｇ／ｄＬを超える場合、本発明による抗体又は抗体断片は対象に投与される。いくつかの実施形態において、対象ＬＤＬ－Ｃコレステロール値が１３０を超える（及びそれらが、２００４　ＮＣＥＰ治療目標に基づいた中程度（ｍｏｄｅｒａｔｅ）又は中程度に高い（ｍｏｄｅｒａｔｅｌｙ　ｈｉｇｈ）危険性を有する）場合、本発明による抗体又は抗体断片は投与される。いくつかの実施形態において、対象ＬＤＬ－Ｃコレステロール値が１００を超える（及びそれらが、２００４　ＮＣＥＰ治療目標に基づいた高度な（ｈｉｇｈ）又は非常に高い（ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ）危険性を有する）場合本発明による抗体又は抗体断片は投与される。

【１２９２】

医師は、特定の患者の個別プロフィールに応じた、適切な治療適応及び標的脂質レベルを選択することができる。高脂血症治療の広く受け入れられている１つの一般的な手引きは、ｔｈｅ　Ｔｈｉｒｄ　Ｒｅｐｏｒｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ　Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ　Ｐｒｏｇｒａｍ（ＮＣＥＰ）Ｅｘｐｅｒｔ　Ｐａｎｅｌ　ｏｎ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ，Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ

ｏｆ ｔｈｅ Ｈｉｇｈ Ｂｌｏｏｄ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ ｉｎ Ａｄｕｌｔｓ（Ａｄｕｌｔ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｐａｎｅｌ ＩＩＩ）Ｆｉｎａｌ Ｒｅｐｏｒｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．０２－５２１５（２００２）であり、この刊行物はその全てが参照により本明細書に組み込まれる。

【１２９３】

いくつかの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、異常に高い値から又はさらに正常値からＰＣＳＫ９活性の量を減少させるのに使用される。いくつかの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、高コレステロール血症の治療又は予防、並びに／又は薬物の調製において、従って並びに／又は他のコレステロール関連障害（本明細書で記載したもの等）に対して使用される。ある実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９活性が正常である高コレステロール血症等の状態の治療又は予防に使用される。そのような状態において、例えば、正常未満までのＰＣＳＫ９活性の低下により治療効果を提供することができる。

【１２９４】

いくつかの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による２つ以上の抗体又は抗体断片がＰＣＳＫ９活性の調節に使用される。

【１２９５】

ある特定の実施形態において、方法は、治療効果のある量の１つ以上のＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片及び別の治療薬の投与を含む、高コレステロール血症等のコレステロール関連障害の治療を提供する。

【１２９６】

本発明の医薬組成物又は診断的組成物は併用療法、すなわち他の薬剤と組み合わせて投与することができる。ある実施形態において、併用療法は、少なくとも１つの抗コレステロール薬剤と組み合わせて、ＰＣＳＫ９を結合することができる本発明による抗体又は抗体断片を含む。薬剤は、限定されないが、インビトロ合成によって調製された化学組成、抗体、抗原結合領域、並びに組み合わせ及びそれらの複合体を含む。ある実施形態において、薬剤は、作動薬、拮抗薬、アロステリックモジュレーター、又は毒素として作用することができる。ある特定の実施形態において、薬剤はその標的（例えば、受容体又は酵素活性化又は阻害）を阻害又は刺激するように作用することができ、それによりＬＤＬＲの発現増加又は血清コレステロール値の低下を促進することができる。

【１２９７】

ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、コレステロール低下（血清及び／又は総コレステロール）薬を用いる治療に先んじて、治療と同時に、又は治療の後に、投与することができる。ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、高コレステロール血症、心疾患、糖尿病、及び／又はコレステロール関連障害のいずれかの発症を予防又は軽減するために、予防的に投与することができる。ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は存在する高コレステロール血症状態の治療のために投与することができる。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は障害及び／又は障害に関連した症状の発症を遅らせる。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、コレステロール関連障害又はそのサブセットのいずれか１つのあらゆる症状を欠く対象に提供される。

【１２９８】

ある実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、高コレステロール血症等の種々のコレステロール関連障害を治療する特定の治療薬と共に使用される。ある実施形態において、状態及び所望の治療水準を考慮して、２つ、３つ、又はそれ以上の薬剤が投与されてもよい。ある特定の実施形態において、そのような薬剤は同様の製剤に包含されることによって、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（複数可）及びＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、同様の製剤に包含されることによって、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処方されてもよく、治療キットに包含されて一緒に提供されてもよい。ある実施形態において、そのような薬剤及びＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は、別々に処方されてもよく、治療キットに包含されて一緒に提供されてもよい。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てもよい。ある特定の実施形態において、遺伝子治療によって投与される場合、タンパク物質をコード化する遺伝子及び／又はＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体若しくは抗体断片は、同様のベクターに含まれ得る。ある特定の実施形態において、タンパク物質をコード化する遺伝子及び／又はＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体若しくは抗体断片は、同じプロモーター領域の支配下にあり得る。ある特定の実施形態において、タンパク物質をコード化する遺伝子及び／又はＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体若しくは抗体断片は、別々のベクター中に存在し得る。

【１２９９】

ある特定の実施形態において、本発明は、薬剤的に許容できる希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、又は保存剤を伴う、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片を含む、医薬組成物又は診断的組成物を提供する。

【１３００】

ある特定の実施形態において、本発明は、薬剤的に許容できる希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤及び／又はアジュバントを伴う、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片及び治療効果のある量の少なくとも１つのさらなる治療薬を含む、医薬組成物又は診断的組成物を提供する。

【１３０１】

ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は少なくとも１つの炎症に対する治療薬と共に使用することができる。ある特定の実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は少なくとも１つの免疫異常に対する治療薬と共に使用することができる。炎症及び免疫異常に対する例示的な治療薬として、限定されないが、シクロオキシゲナーゼ１型（ＣＯＸ－１）及びシクロオキシゲナーゼ２型（ＣＯＸ－２）阻害剤、３８　ｋＤａマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ｐ３８－ＭＡＰＫ）の小分子調節因子；炎症経路中に含まれる細胞内分子の小分子調節因子で、そのような細胞内分子が、限定されないが、ｊｎｋ、ＩＫＫ、ＮＦ－κＢ、ＺＡＰ７０、及びｌｃｋを含む小分子調節因子等が挙げられる。いくつかの例示的な炎症に対する治療薬が、例えば、Ｃ．Ａ．Ｄｉｎａｒｅｌｌｏ＆Ｌ．Ｌ．Ｍｏｌｄａｗｅｒ Ｐｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ａｎｄ Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｉｎ Ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ：Ａ Ｐｒｉｍｅｒ ｆｏｒ Ｃｌｉｎｉｃｉａｎｓ Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ａｍｇｅｎ Ｉｎｃ．Ｔｈｏｕｓａｎｄ Ｏａｋｓ，Ｃａｌｉｆに記載されている。

【１３０２】

ある特定の実施形態において、医薬組成物又は診断的組成物は２つ以上の異なるＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片を含む。ある特定の実施形態において、医薬組成物又は診断的組成物は２つ以上のＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片を含み、ＰＣＳＫ９に対する本発明による抗体又は抗体断片は２つ以上のエピトープと結合する。いくつかの実施形態において、本発明による種々の抗体又は抗体断片は、ＰＣＳＫ９との結合について互いに競合しない。

【１３０３】

ある特定の実施形態において、許容できる製剤物質は好ましくは、使用する投与量及び濃度でレシピエントに対して無毒性である。いくつかの実施形態において、製剤物質（複数可）は皮下投与及び／又は静脈内投与のためのものである。ある特定の実施形態において、医薬組成物又は診断的組成物は、例えば、ｐＨ、モル浸透圧濃度、粘性、透明性、色、等張性、香り、無菌性、安定性、溶解率又は放出率、組成物の吸着又は浸透の、修正、

維持又は保存のための製剤物質を含有してもよい。ある特定の実施形態において、適切な製剤物質として、限定されないが、アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリジン等）；抗菌剤；抗酸化剤（アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸水素ナトリウム等）；緩衝液（ホウ酸、炭酸水素塩、トリス塩酸、シトレート、ホスフェート又は他の有機酸等）；増量剤（マンニトール又はグリシン等）；キレート化剤（エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等）；錯化剤（カフェイン、ポリビニルピロリドン、βシクロデキストリン又はヒドロキシプロピル－βシクロデキストリン等）；充填剤；単糖類；二糖類；並びに他の炭水化物（グルコース、マンノース又はデキストリン等）；タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン等）；着色剤、香味料及び希釈剤；乳化剤；親水性ポリマー（ポリビニルピロリドン等）；低分子量ポリペプチド；造塩対イオン（ナトリウム等）；保存剤（塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸又は過酸化水素等）；溶媒（グリセリン、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等）；糖アルコール（マンニトール又はソルビトール等）；懸濁剤；界面活性剤又は湿潤剤（プルロニック、ＰＥＧ、ソルビタンエステル、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパル（ｔｙｌｏｘａｐａｌ）等のポリソルベート等）；安定性促進剤（スクロース又はソルビトール等）；張度促進剤（アルカリ金属ハロゲン化物等、好ましくはナトリウム又は塩化カリウム、マンニトールソルビトール）；送達媒体；希釈剤；賦形剤及び／又は補助薬、が挙げられる。（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ（１９９５）。いくつかの実施形態において、製剤はＰＢＳ；２０ｍＭのＮａＯＡＣ、ｐＨ ５．２、５０ｍＭのＮａＣｌ；及び／又は１０ｍＭのＮＡＯＡＣ、ｐＨ ５．２、９％のスクロースを含む。

【１３０４】

本発明はまた、本明細書に開示される抗体又は抗体断片と同じＰＣＳＫ９エピトープと結合する及び／又は抗ＰＣＳＫ９抗体と、ＰＣＳＫ９との結合について競合する、抗ＰＣＳＫ９抗体を対象にし、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、又はＡｂ２４から選択される抗ＰＣＳＫ９抗体を含むが、これらに限定されない。

【１３０５】

別の実施形態において、本発明はまた、以下から選択されるV_Hポリペプチド配列に含まれる１つ以上のＣＤＲ：配列番号２、配列番号４２、配列番号８２、配列番号１２２、配列番号１６２、配列番号２０２、配列番号２４２、配列番号２８２、配列番号３２２、配列番号３６２、配列番号４０２、配列番号４４２、配列番号４８２、配列番号５２２、配列番号５６２、配列番号６０２、配列番号６４２、配列番号６８２、配列番号７２２、配列番号７６２、配列番号８０２、配列番号８４２、配列番号８８２、配列番号９２２、若しくはそれらの変異体、及び／又は以下から選択されるV_Lポリペプチド配列に含まれる１つ以上のＣＤＲ：配列番号２２、配列番号６２、配列番号１０２、配列番号１４２、配列番号１８２、配列番号２２２、配列番号２６２、配列番号３０２、配列番号３４２、配列番号３８２、配列番号４２２、配列番号４６２、配列番号５０２、配列番号５４２、配列番号５８２、配列番号６２２、配列番号６６２、配列番号７０２、配列番号７４２、配列番号７８２、配列番号８２２、配列番号８６２、配列番号９０２、配列番号９４２、若しくはそれらの変異体、を含む、単離抗ＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片を対象とする。

【１３０６】

本発明の１つの実施形態において、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体は、可変軽領域及び可変重領域の各々に、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、又はＡｂ２４から

選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体中に含有されるものと同一である、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【１３０７】

好ましい実施形態において、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体は、可変軽領域及び可変重領域の各々に、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、又はＡｂ２４から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体中に含有されるＣＤＲと同一である、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。別の実施形態において、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体のＣＤＲは全て、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、又はＡｂ２４から選択される抗ヒトＰＣＳＫ９抗体中に含有されるＣＤＲと同一である。

【１３０８】

本発明はさらに、上で論じられた１つ以上の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体が、アグリコシル化（ａｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅｄ）される；又は、例えば、Ｆｃ領域コード化の結果として、Ｎ及び／若しくはＯ－グリオシル化（ｇｌｙｏｓｙｌａｔｉｏｎ）を欠く若しくは実質的に欠くことを企図する。また、主題の抗体は、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解又は抗体の他の特性を変更する修飾をされているＦｃ領域を含有してもよく；特に本発明によるヒト、ヒト化若しくはキメラ抗体は、そのような修飾Ｆｃ領域を含有し得る。

【１３０９】

本発明はさらに、１つ以上の抗ヒトＰＣＳＫ９抗体を企図する。ここでは、当該抗体のそれぞれ可変軽領域及び可変重領域中にあるフレームワーク領域（ＦＲ）が、未修飾である、又は親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基を有する可変軽鎖若しくは重鎖領域中にて１つ以上のヒトＦＲ残基の置換によって修飾されている、ヒトＦＲであって、かつここでは、当該ヒトＦＲは、ライブラリに含有される他のヒト生殖系列抗体配列に関する、対応するウサギ可変重鎖又は軽鎖領域への配列の高レベルの相同性に基づいた、ヒト生殖系列抗体配列のライブラリから選択されるヒト可変重鎖及び軽鎖抗体配列に由来している。

【１３１０】

本発明の１つの実施形態において、抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は断片は、ＰＣＳＫ９を発現する細胞に関連する疾患を有する患者においてヒト細胞またはヒト細胞によって発現されるＰＣＳＫ９を含む、ＰＣＳＫ９を発現するヒト細胞及び／又は循環可溶性ＰＣＳＫ９分子へ、インビボで、特異的に結合する。

【１３１１】

本発明はさらに、直接的に又は間接的に検出可能な標識又は治療薬に付加された抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は断片を企図する。

【１３１２】

本発明はまた、上に記載した通り、結果として抗ヒトＰＣＳＫ９抗体又は抗体断片の発現をもたらす１つ以上の核酸配列を企図し、それは、酵母又はヒトに好まれるコドンを含むか、又は代替的にそれらからなるものを含む。本発明はまた、当該核酸配列（複数可）を含むベクター（プラスミド又は組換えウイルス性ベクターを含む）を企図する。本発明はまた、少なくとも１つの上に記載した抗体を発現する宿主細胞又は組換え宿主細胞を企図し、例えば、哺乳類、酵母、真菌、バクテリア、植物、トリ、及び昆虫細胞を含む。好ましい実施形態において、宿主細胞は、酵母又は真菌又は哺乳類細胞である。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。

【１３１３】

本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体及びＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するその断片の抗ＰＣＳＫ９活性はまた、それらの結合の強度又はそれらのＰＣＳＫ９に対する親和性により表され得る。本発明の１つの実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体、及びＰＣＳ

Ｋ９に対する結合特異性を有するその断片は、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、若しくは１０$^{-13}$Ｍ以下の解離定数（K_d）で、ＰＣＳＫ９と結合する。好ましくは、抗ＰＣＳＫ９抗体及びその断片は、１０$^{-11}$Ｍ、５×１０$^{-12}$Ｍ、若しくは１０$^{-12}$Ｍ以下の解離定数で、ＰＣＳＫ９と結合する。本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体、及びＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するその断片は、直線状又は立体構造ＰＣＳＫ９エピトープと結合する。

【１３１４】

本発明の別の実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体、及びＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するその断片の抗ＰＣＳＫ９活性は、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$^{-1}$、若しくは１０$^{-7}$Ｓ$^{-1}$未満又はこれらと等しいオフ率（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）で、ＰＣＳＫ９に結合する。

【１３１５】

本発明のさらなる実施形態において、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体の抗ＰＣＳＫ９活性、及びＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するその断片は、ＰＣＳＫ９に関連する疾患及び障害の、症状を予防、寛解若しくは減少させることにより、又はＰＣＳＫ９に関連する疾患及び障害を代替的に治療することにより、抗ＰＣＳＫ９活性を示す。ＰＣＳＫ９に関連する疾患及び障害の非限定的な例は、本明細書に記載してある。

【１３１６】

抗ＰＣＳＫ９抗体ポリペプチドをコード化するポリヌクレオチド

抗体Ａｂ１

【１３１７】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇ
ｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔ
ｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｃｔｇｇａｔｇａｃｔｔｇｇｇｇｔｃｃｇ
ｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔ
ａｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｃｃｔｇｇｇｇｃｇａａａａｇ
ｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｇｔｇｇａ
ｔｃｔｇｇａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃ
ｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｃｔｃｔｇｃｔｔｔｔａｇｔｔｃｔｇｇｔｔｔｇｇ
ａａｔｔｃａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃ
ｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａ
ｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇ
ｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔ
ｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃ
ｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａ
ｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａ
ｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃ
ａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａ
ｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇ
ｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃ
ａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇ
ｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａ

ｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａ
ａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇ
ｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇ
ｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａ
ｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃ
ｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａ
ｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃ
ａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａ
ｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃ
ｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇ
ｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔ
ｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａ
ｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１
１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３１８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａ
ｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇ
ａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔ
ａｃｔｇｇａｔｇａｃｔｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔ
ｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔａｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃ
ｔａｃｇｃｇａｃｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａ
ｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃ
ａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｃｔｃｔ
ｇｃｔｔｔｔａｇｔｔｃｔｇｇｔｔｔｇｇａａｔｔｃａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇ
ｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３１９】

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化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
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ

ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３２０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔｇｇｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃｇａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｇｇｇｃａｇａｇｔａｇｔａｇｔｇａｔａｔｔｇａｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３２２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３２３】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列若しくは配列番号２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ又は、超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１４；配列番号１６；及び配列番号１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３４；配列番号３６；及び配列番号３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１３２４】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１の重鎖配列若しくは配列番号２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１３；配列番号１５；配列番号１７；及び配列番号１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号３３；配列番号３５；配列番号３７；及び配列番号３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１３２５】
本発明はまた、本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３２；配列番号１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１３２６】
本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドは、を含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１に関して、完全長Ａｂ１抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３１を含むか、又は代替的にそれらからなる。
【１３２７】
本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真

菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現のための発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３２８】

抗体Ａｂ２

【１３２９】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔ
ｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃ
ｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃ
ｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔ
ｔｇａｔｇｃｔａｔｔｇａｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａ
ｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇｇｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａ
ｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｃｃｔｃｔａｔｔｃｔｔｇｇｔｔａｔａｇｔａｔｔｇｃｔ
ａｃｇｇｇｃｔｔｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇ
ｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔ
ｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃ
ｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａ
ｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａ
ｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃ
ｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａ
ｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａ
ｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃ
ａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃ
ｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａ
ｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃ
ｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔ
ｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａ
ｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔ
ｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａ
ａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔ
ｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇ
ｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃ
ｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔ
ｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇ
ｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃ
ｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇ
ｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃ
ｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃ
ａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配

列番号５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｇａｔｇｃｔａｔｔｇａｔａａｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇｇｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｃｃｔｃｔａｔｔｃｔｔｇｇｔｔａｔａｇｔａｔｔｇｃｔａｃｇｇｇｃｔｔｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｃｃａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｔｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇａａｔｃｔｇｇｇｇ

ｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔ
ｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃ
ａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔｇｇｔｇｔｔａｇｔｇａｔｇｔｔｇ
ａｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇ
ｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（
配列番号７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔａｔｇａｔａ
ｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇ
ｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔ
ａｇｃｃａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｔｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃ
ｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇａａｔｃｔｇｇ
ｇｇｔｃｔｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇ
ｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇ
ｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇｇｇｔｔａｔｇｇｔｇｔｔａｇｔｇａｔｇｔ
ｔｇａｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ
（配列番号７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇ
ｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａ
ｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔ
ａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇ
ａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃ
ａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃ
ａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇ
ｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃ
ｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３３５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５４；配列番号５６；及び配列番号５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７４；配列番号７６；及び配列番号７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３３６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４１の重鎖配列若しくは配列番号４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５３；配列番号５５；配列番号５７；及び配列番号５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号６１の軽鎖配列若しくは配列番号６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号７３；配列番号７５；配列番号７７；及び配列番号７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３３７】

本発明はまた、本発明に記載の抗体断片をコード化する１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号４１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７２；配列番号４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ、又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３３８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドは、を含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２に関して、完全長Ａｂ２抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３３９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクターに組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３４０】

抗体Ａｂ３

【１３４１】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇａｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｃｃｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａｇｔｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｇａｇｇｔｇｃｔｔａｔｇｃｔａｃｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇａｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｃｔａｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｔａｔｃｃｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａｇｔｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｇａｇｇｔｇｃｔｔａｔｇｃｔａｃｔｃｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃａｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔｃａｔａａｃａａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｔｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔａａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃａｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔｃａｔａａｃａａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｔｔｇａｔｃｔａｃｇａｔｇｃａｔｃｃａａａｃｔｇａｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔａａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号１１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３４７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列若しくは配列番号８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号９４；配列番号９６；及び配列番号９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号１０１の軽鎖配列若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１１４；配列番号１１６；及び配列番号１１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３４８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８１の重鎖配列若しくは配列番号８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号９３；配列番号９５；配列番号９７；及び配列番号９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号１０１の軽鎖配列若しくは配列番号１０２の可変軽鎖配列フレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号１１３；配列番号１１５；配列番号１１７；及び配列番号１１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３４９】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド

配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号８１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号１１２；配列番号８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号１０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号１０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３５０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ３に関して、完全長Ａｂ３抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号１１１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３５１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ３等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ３ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３５２】

抗体Ａｂ４

【１３５３】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇａｔｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇａａａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａｔａｔａｔｔｇｇｔｇｇｔａｔｔｇａｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｇｃａｇａｔｇｇｔｃｃｇｇｔａｃｔａｇｔｇｇｔｔａｔａａｔａｃｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃ

ｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔ
ｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔ
ｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇ
ａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇ
ｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔ
ｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃ
ａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇ
ａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃ
ａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇ
ｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａ
ｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａ
ｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃ
ｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃ
ｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔ
ｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇ
ｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａ
ａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇ
ａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔ
ｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇ
ｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇ
ｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇ
ｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇ
ｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇ
ａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１３１）を含むか
、又は代替的にそれからなる。

【１３５４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇ
ｃｔａｔｇｃａａｔｇａｔｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇａａａａｇｇｇｇ
ｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａｔａｔａｔｔｇｇｔｇｇｔａｔｔｇａｔａｇｃａｃａｔ
ａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａ
ａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａ
ａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｇｃａｇａｔｇｇｔｃｃｇ
ｇｔａｃｔａｇｔｇｇｔｔａｔａａｔａｃｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３５５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ

ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号１４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３５６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔ
ｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃ
ａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｔａｔａ
ｇｃａａｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃ
ｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｃｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔ
ａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃ
ｃａｃｃｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｔｇｃａｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔｇａｔａｇｃｇｇｔ
ａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａ
ｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａ
ｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇ
ｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａ
ａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇ
ｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃ
ａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃ
ａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇ
ｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３５７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇ
ｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔｔａ
ｔａｇｃａａｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｃｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａ
ｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｃｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｔｇｃａｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔｇａｔａｇｃｇ
ｇｔａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号１５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３５８】
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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３５９】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１３４；配列番号１３６；及び配列番号１３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、並びに／又は配列番号１４１の軽鎖配列若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１５４；配列番号１５６；及び配列番号１５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３６０】
本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１２１の重鎖配列若しくは配列番号１２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１３３；配列番号１３５；配列番号１３７；及び配列番号１３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１４１の軽鎖配列若しくは配列番号１４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号１５３；配列番号１５５；配列番号１５７；及び配列番号１５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３６１】
本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号１２１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号１５２；配列番号１２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号１４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド

；配列番号１２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号１４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３６２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ４に関して、完全長Ａｂ４抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号１５１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３６３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ４等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ４ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３６４】

抗体Ａｂ５

【１３６５】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔ
ｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃ
ｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａ
ｔｔａｇｔａａｔａｇｔｇｇｔａｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａ
ａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔ
ｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔ
ａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｇａａｔａｔａｔｔｇｇｔａｃｔｇｇａｇａｇｔｔｔｔ
ｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ
ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ

ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ
ａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇ
ｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａ
ｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇ
ｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａ
ｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃ
ａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇ
ｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号１７１）を
含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３６６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇ
ｃｔａｔｇｃａａｔｇａｇｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇｇａａｇｇｇｇ
ｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔａｇｔａａｔａｇｔｇｇｔａｃｃａｃａｔ
ａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａ
ａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａ
ａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇｇａａｔａｔ
ａｔｔｇｇｔａｃｔｇｇａｇａｇｔｔｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｇａｃ
ｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号１７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３６７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ

ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号１８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３６８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃ
ｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａ
ｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａｃａ
ａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃ
ｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｃｃａｇａｔａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃ
ｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｔ
ａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａ
ｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａ
ｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇ
ｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａ
ａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇ
ｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃ
ａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃ
ａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇ
ｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号１９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３６９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇ
ａｃｃｃａｇａｃａｃｃａｔｃｇｃｃｔｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａ
ｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａａ
ｃａａｃｃｔｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇａｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｇａｔａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃｔａｇｇｃｇｇｔｔａｔｇａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇ
ａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号１９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３７０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａ
ｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃ
ａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａ
ｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇ
ｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａ
ｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａ
ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃ

ｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３７１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列若しくは配列番号１６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１７４；配列番号１７６；及び配列番号１７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１８１の軽鎖配列若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号１９４；配列番号１９６；及び配列番号１９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３７２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列又は配列番号１６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号１７３；配列番号１７５；配列番号１７７；及び配列番号１７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１８１の軽鎖配列若しくは配列番号１８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号１９３；配列番号１９５；配列番号１９７；及び配列番号１９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３７３】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号１６１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号１９２；配列番号１６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号１８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号１６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号１８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３７４】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ５に関して、完全長Ａｂ５抗体をコード化す

るポリヌクレオチドは、配列番号１６１の重鎖配列をコード化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化するポリヌクレオチド配列番号１９１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３７５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ５等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ５ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３７６】

抗体Ａｂ６

【１３７７】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：
ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇ
ａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇ
ｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｔｇａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃ
ａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａｃｔｇａａｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａ
ｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇ
ｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃ
ａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃ
ｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇ
ｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇ
ｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａ
ｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇ
ｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａ
ｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇ
ｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａｃ
ｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃ
ａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇ
ｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａ
ｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇ
ｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａａｃａａａａｇ
ｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａ
ａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａ

ｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃ
ａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇ
ｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃ
ａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａ
ａａ（配列番号２１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３７８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇ
ｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｔｇａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａｃｔｇａａｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａ
ｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２１２）
を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３７９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３８０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇｃｇｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３８１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｔｇｔｇｇａｇｇｔａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇｃｇｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号２３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３８２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３８３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号２１４；配列番号２１６；及び配列番号２１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２３４；配列番号２３６；及び配列番号２３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又はこれら

のポリヌクレオチド配列の組み合わせを含むか、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３８４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２０１の重鎖配列若しくは配列番号２０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号２１３；配列番号２１５；配列番号２１７；及び配列番号２１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２１の軽鎖配列若しくは配列番号２２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号２３３；配列番号２３５；配列番号２３７；及び配列番号２３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３８５】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号２０１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号２３２；配列番号２０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号２２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３８６】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ６に関して、完全長Ａｂ６抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号２３１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３８７】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。

本発明の別の実施形態において、Ａｂ６等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ６ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１３８８】

抗体Ａｂ７

【１３８９】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｃ
ｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇ
ａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇ
ａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇ
ｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ
ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号２５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ
ｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ

ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇ
ｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｃｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇ
ａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇ
ｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２
５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号２６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａ
ｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａ
ｇｔｇｃｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔ
ｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇ
ａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔ
ｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔ
ａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇ
ａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔ

ｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔ
ｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａ
ａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａ
ｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃ
ａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇ
ａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａ
ｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇ
ｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇ
ｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔ
ｔａｇｔｇｃｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａ
ｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃ
ａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔ
ｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａ
ｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔ
ｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号２７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇ
ｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃ
ａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａ
ｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇ
ｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａ
ｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａ
ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃ
ｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号２８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号２５４；配列番号２５６；及び配列番号２５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２６１の軽鎖配列若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号２７４；配列番号２７６；及び配列番号２７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３９６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２４１の重鎖配列若しくは配列番号２４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号２５３；配列番号２５５；配列番号２５７；及び配列番号２５

９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２６１の軽鎖配列若しくは配列番号２６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号２７３；配列番号２７５；配列番号２７７；及び配列番号２７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３９７】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号２４１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号２７２；配列番号２４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号２６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１３９８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ７に関して、完全長Ａｂ７抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号２７１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１３９９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ７等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ７ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４００】

抗体Ａｂ８

【１４０１】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態

において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｃｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｔｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｃｔａｇｃｇａｃｔａｔｔａｃａｔｇｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｔｃｔａｃｔｇｇｔｇａｔｇｇｃａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇ
ｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｃｃｃｔｃｇｔｃｇ
ａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｇｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇ
ａｃａｃｇｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｃｇａｔａｃｔａｔａｇ
ｔｔａｔｇｃｔｔａｔｇｇｔｇｃｔｔａｔｇｔｔｔａｔｇｃｔａｇｃｇａｃｔｔｇｔｇｇ
ｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａ
ａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇ
ｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇ
ｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇ
ｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔ
ａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃ
ｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａ
ａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇ
ａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａ
ｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃ
ｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃ
ｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇ
ｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａ
ｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃ
ｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔ
ｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａ
ａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇ
ｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａ
ａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃ
ｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇ
ｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇ
ａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａ
ｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇ
ａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃ
ｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号２９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇｇｃｃｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｔｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｃ
ｔａｇｃｇａｃｔａｔｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｔｃｔａｃｔｇｇｔｇａｔｇ
ｇｃａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａｃｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇ
ａｃｃａｇｇｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｇａｇａｇａｔｃｇａｔａｃｔａｔａｇｔｔａｔｇｃｔｔａｔｇｇｔｇｃｔｔａｔｇｔ
ｔｔａｔｇｃｔａｇｃｇａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃ
ｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号２９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａａａａｇｃａｔｔａｇｇａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａａｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃａａｔｔａｔｇｇｔａｔｔａｇｔａｇｔｃｇｔａｇｔｔａｔｇｔｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａａａｇｃａｔｔａｇｇａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔａｔｃａａｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃａａｔｔａｔｇｇｔａｔｔａｇｔａｇｔｃｇｔａｇｔｔａｔｇｔｔａａｔｇｇｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号３１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４０７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化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１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３０１の軽鎖配列若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３１４；配列番号３１６；及び配列番号３１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４０８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号２８１の重鎖配列若しくは配列番号２８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号２９３；配列番号２９５；配列番号２９７；及び配列番号２９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３０１の軽鎖配列若しくは配列番号３０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号３１３；配列番号３１５；配列番号３１７；及び配列番号３１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４０９】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号２８１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３１２；配列番号２８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号３０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号２８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号３０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４１０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ８に関して、完全長Ａｂ８抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３１１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４１１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ８等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ８ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４１２】

抗体Ａｂ９

【１４１３】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔａａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｇｔｔａｇｔｔａｔｇｇｇｃｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃｇｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｃｔｇｇａｔｇｃｔａａｔａｇｔａｇｔｇｇｔｔａ

ttatggatgctttaacatctggggccagggggaccctcgtc
accgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcc
ccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg
gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcg
tgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta
ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttg
ggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccca
gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg
tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaa
ctcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaac
ccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcac
atgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatg
ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgta
ccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaag
ccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccca
tcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacct
gcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggaa
gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
acgcctcccgtgctggactccgacggctccttctcctcta
acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
gaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcac
aaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
aa（配列番号３３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：cagtcggtg
gaggagtccggggggtcgcctggtaacgcctgggacacccct
tgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtag
ctatgcaatgggctgggtccgccaggctccagggaagggg
ctggaatacatcggaatcattgttagttatgggcccacat
actacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaa
aacctcgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacg
gccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatctgg
atgctaatagtagtggttattatggatgctttaacatctg
gggccagggggaccctcgtcaccgtctcgagc（配列番号３３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacc
aagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaaga
gcacctctgggggcacagcgggccctgggctgcctggtcaa
ggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactca
ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcc
tacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgac
cgtgccctccagcagcttggggcacccagacctacatctgc
aacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaaaga

ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｃｇｔｇｃｔ
ｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇｇｔｇｇｃ
ａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａ
ｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃ
ｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａｇａｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｇｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃ
ｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｔａｔｔ
ｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｃｔｇｇａｇａｔｃｃｔａｃｇｔａｃｇｇ
ｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａ
ｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇ
ａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇ
ｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔ
ｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃ
ａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａ
ａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃ
ｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｃｇｔｇ
ｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇｇｔｇ
ｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇ
ｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｔｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａｇａｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａ
ｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｔａ
ｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｃｔｇｇａｇａｔｃｃｔａ（配列番号

３５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４１９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号３３４；配列番号３３６；及び配列番号３３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３４１の軽鎖配列若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３５４；配列番号３５６；及び配列番号３５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４２０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号３２１の重鎖配列若しくは配列番号３２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号３３３；配列番号３３５；配列番号３３７；及び配列番号３３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３４１の軽鎖配列若しくは配列番号３４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号３５３；配列番号３５５；配列番号３５７；及び配列番号３５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４２１】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号３２１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３５２；配列番号３２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号３４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号３２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号３４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４２２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ９に関して、完全長Ａｂ９抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３５１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４２３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ９等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ９ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４２４】

抗体Ａｂ１０

【１４２５】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇ
ａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇ
ｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃ
ａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａ
ｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇ
ｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃ
ａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃ
ｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇ
ｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇ
ｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａ
ｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇ
ｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａ
ｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇ
ｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａ

ｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃ
ｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃ
ａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇ
ｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａ
ｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇ
ｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇ
ｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａ
ａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａ
ｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃ
ａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇ
ｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃ
ａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａ
ａａ（配列番号３７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４２６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇ
ｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａ
ｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号３７２）
を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４２７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ

ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号３８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４２８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａ
ｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａ
ｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃ
ｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｃｇｇｇａｃａｃ
ａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃ
ｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔ
ｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇ
ｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔ
ｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔ
ｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａ
ａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａ
ｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃ
ａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇ
ａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａ
ｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇ
ｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号３９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４２９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇ
ｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔ
ｔａｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇ
ｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｃｇｇｇａｃ
ａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔ
ｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａ
ｃｔｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号３９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４３０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａ
ｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃ
ａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａ
ｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇ
ｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａ
ｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａ

ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４３１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号３７４；配列番号３７６；及び配列番号３７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は、配列番号３８１の軽鎖配列若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号３９４；配列番号３９６；及び配列番号３９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４３２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号３６１の重鎖配列若しくは配列番号３６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号３７３；配列番号３７５；配列番号３７７；及び配列番号３７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３８１の軽鎖配列若しくは配列番号３８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号３９３；配列番号３９５；配列番号３９７；及び配列番号３９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４３３】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号３６１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３９２；配列番号３６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号３８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号３６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号３８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４３４】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含

むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１０に関して、完全長Ａｂ１０抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号３９１を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４３５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１０等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１０ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４３６】

抗体Ａｂ１１

【１４３７】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｔａａｃｔｃ
ｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａａｇ
ａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇ
ａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇ
ｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ

ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号４１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４３８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ
ｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇ
ｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｔａａｃｔｃｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇ
ａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇ
ｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４３９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号４２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４４０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４４１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号４３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４４２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４４３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号４１４；配列番号４１６；及び配列番号４１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号４２１の軽鎖配列若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４３４

；配列番号４３６；及び配列番号４３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４４４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４０１の重鎖配列若しくは配列番号４０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号４１３；配列番号４１５；配列番号４１７；及び配列番号４１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号４２１の軽鎖配列若しくは配列番号４２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号４３３；配列番号４３５；配列番号４３７；及び配列番号４３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４４５】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号４０１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号４３２；配列番号４０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号４２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４４６】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１１に関して、完全長Ａｂ１１抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号４３１を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４４７】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオ

チドの発現に続く、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１１等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１１ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４４８】

抗体Ａｂ１２

【１４４９】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｔａａｃｔｃ
ｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇ
ａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇ
ａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇ
ｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ
ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号４５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ

ｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇ
ｔａｇｃａｇｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇｃｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｇａａｔｔａｃｔａｃｇｃｔａａｃｔｃｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇ
ａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇ
ｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４
５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号４６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａ
ｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａ
ｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔ
ｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇ
ａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔ
ｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔ
ｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇ

ａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔ
ｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔ
ｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａ
ａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａ
ｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃ
ａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇ
ａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａ
ｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇ
ｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇ
ｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔ
ｔａｇｔａａｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａ
ｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇａｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃ
ａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔ
ｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａ
ｃｔｇｔｔｇｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔ
ｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号４７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇ
ｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃ
ａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａ
ｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇ
ｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａ
ｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａ
ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃ
ｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号４８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４５５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号４５４；配列番号４５６；及び配列番号４５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号４６１の軽鎖配列若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号４７４；配列番号４７６；及び配列番号４７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４５６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４４１の重鎖配列若しくは配列番号４４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオ

チドと対応する、配列番号４５３；配列番号４５５；配列番号４５７；及び配列番号４５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号４６１の軽鎖配列若しくは配列番号４６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号４７３；配列番号４７５；配列番号４７７；及び配列番号４７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４５７】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号４４１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号４７２；配列番号４４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号４６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４５８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１２に関して、完全長Ａｂ１２抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号４７１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４５９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１２等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１２ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４６０】

抗体Ａｂ１３

【１４６１】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔ
ｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｃｃｔａｔｇｇａｇｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃ
ｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａ
ｔｔａｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａ
ａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇ
ｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａ
ｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｔｇｇｔｃｔａｇｔａｃｔａｃｔｇｇｔｔａ
ｔｔａｔｇｇｇｔａｔｔｔｔａａｔａｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃ
ａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃ
ｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇ
ｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇ
ｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａ
ｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇ
ｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａ
ｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇ
ｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａｃ
ｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃ
ａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇ
ｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａ
ｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇ
ｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇ
ｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａ
ａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａ
ｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃ
ａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇ
ｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃ
ａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａ
ａａ（配列番号４９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｃ
ｃｔａｔｇｇａｇｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇ
ｃｔｇｇａａｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔａｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃａｔ
ａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａ
ａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇ
ａｃａａｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｔ
ｇｇｔｃｔａｇｔａｃｔａｃｔｇｇｔｔａｔｔａｔｇｇｇｔａｔｔｔｔａａｔａｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号４９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃａｔｔｃｇａａｔｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇａａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔｃｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｔａｃｔｔｔｇｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃａｔｔｃｇａａｔｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａａｔｃｔｇｇａａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔｃｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｔａｃｔｔｔｇｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号５１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４６７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号４９４；配列番号４９６；及び配列番号４９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５１４；配列番号５１６；及び配列番号５１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４６８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号４８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号４９３；配列番号４９５；配列番号４９７；及び配列番号４９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号５０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号５１３；配列番号５１５；配列番号５１７；及び配列番号５１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４６９】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号４８１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号５１２；配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号４８１の重鎖配列若しくは配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号５０１の軽鎖配列若しくは配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４７０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１３に関して、完全長Ａｂ１３抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号５１１、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４７１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１３等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１３ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４７２】

抗体Ａｂ１４

【１４７３】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｇｔｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａｔｃｇｃｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇａｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｇｇｔｔｃｔｇｇｔａｇｔｇｇｇａａｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｔｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔａｃｔａａｔａａｔｇｇ

ｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ
ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号５３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｇｔｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇ
ｔａｇｃａｔｃｇｃｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇａｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｇｇｔｔｃｔｇｇｔａｇｔｇ
ｇｇａａｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｔｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｇａｇｃｇａｔａｃｔａａｔａａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ

ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｇｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａ
ｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａ
ｇｔａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃ
ｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｃ
ａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃ
ｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔ
ａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇ
ｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔ
ｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔ
ｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａ
ａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａ
ｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃ
ａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇ
ａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａ
ｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇ
ｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｇｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇ
ｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｔｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔ
ｔａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇ
ｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃ
ａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔ
ｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａ
ｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ

ｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号５５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号５６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４７９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５３４；配列番号５３６；及び配列番号５３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５５４；配列番号５５６；及び配列番号５４１の軽鎖配列若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化すると対応する、配列番号５５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４８０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列若しくは配列番号５２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５３３；配列番号５３５；配列番号５３７；及び配列番号５３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５４１の若しくは配列番号５４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号５５３；配列番号５５５；配列番号５５７；及び配列番号５５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４８１】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号５２１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号５５２；配列番号５２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号５４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号５２１の又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号５４１の又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４８２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１４に関して、完全長Ａｂ１４抗体をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号５２１の重鎖配列コード化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化するポリヌクレオチド配列番号５５１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４８３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１４等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１４ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４８４】

抗体Ａｂ１５

【１４８５】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：
ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇ
ａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａｇｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｃａｔｇｃａｔｔｇａｔｇｃｔｇｇｔａａｔａｇｔｇｇｔａｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃ
ｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａｇｇｃｃｔｃｇ
ｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇ
ｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔｃｔｔａａｔｇａ
ｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃ
ｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇ
ｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇ
ｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃ
ｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａ
ｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇ
ａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃ
ａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａ
ａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａ
ａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａ

ｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃ
ｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａ
ｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔ
ｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃ
ａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇ
ｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇ
ｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａ
ａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａ
ａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇ
ｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃ
ｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃ
ｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃ
ａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔ
ｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａ
ｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔ
ｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃ
ｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４８６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇ
ｔａｇｃａｇｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｇａｔｇｃｔｇｇｔａａｔａ
ｇｔｇｇｔａｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔ
ｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａｇｇｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａ
ａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔ
ｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔｃｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａ
ｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号５７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４８７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ

ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号５８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４８８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｃｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｇａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａａｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号５９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４８９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃａａｃａｔｃｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｃｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｇａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａａｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号５９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４９０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａ

ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４９１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５７４；配列番号５７６；及び配列番号５７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５８１の軽鎖配列若しくは配列番号５８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号５９４；配列番号５９６；及び配列番号５９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４９２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号５６１の重鎖配列若しくは配列番号５６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号５７３；配列番号５７５；配列番号５７７；及び配列番号５７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５８１の軽鎖配列若しくは配列番号５８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号５９３；配列番号５９５；配列番号５９７；及び配列番号５９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４９３】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号５６１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号５９２；配列番号５６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号５８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号５６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号５８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４９４】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含

むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１５に関して、完全長Ａｂ１５抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号５９１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１４９５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１５等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１５ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１４９６】

抗体Ａｂ１６

【１４９７】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：

ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｃｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｔａｇｔａｇｔｇａｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｃｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇｇｇａｇｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇ
ｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｔｇａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃ
ａｃｇｇｔｇｇｇｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａ
ｃｇｇｃｃａｃｇｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇ
ｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃ
ａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃ
ｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇ
ｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇ
ｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａ
ｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇ
ｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａ
ｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇ
ｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃ
ｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃ
ａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇ
ｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａ
ｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇ
ｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇ
ｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａ
ａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔ

ｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａ
ｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃ
ａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇ
ｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃ
ａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａ
ａａ（配列番号６１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４９８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ
ｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇｇｃｃｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｔａｇ
ｔａｇｔｇａｔｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｃｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｇａｇｔｔａｃｔａｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｃｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｔｇａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｇｔｇｇｇｔｃｔｇａａａａｔｇａｃｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｇｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａ
ｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６１２）
を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１４９９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号６２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５００】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃｃｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５０１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔａｇｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号６３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５０２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５０３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号６１４；配列番号６１６；及び配列番号６１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号６２１の軽鎖配列若しくは配列番号６２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６３４

；配列番号６３６；及び配列番号６３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５０４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６０１の重鎖配列若しくは配列番号６０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号６１３；配列番号６１５；配列番号６１７；及び配列番号６１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号６２１の軽鎖配列若しくは配列番号６２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号６３３；配列番号６３５；配列番号６３７；及び配列番号６３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５０５】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号６０１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号６３２；配列番号６０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号６２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５０６】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１６に関して、完全長Ａｂ１６抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号６３１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５０７】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオ

チドの発現に続く、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１６等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１６ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５０８】

抗体Ａｂ１７

【１５０９】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇ
ａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃａｇｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇｔａｇｔｇｃｇｇａｔｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇ
ｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇｃｃｔｃｇｔｃｇｔｃｃ
ａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａ
ｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇ
ｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃ
ａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃ
ｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇ
ｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇ
ｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａ
ｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇ
ｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａ
ｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇ
ｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃ
ｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃ
ａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇ
ｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａ
ｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇ
ｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇ
ｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａ
ａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａ
ｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔ
ｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａ
ｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃ
ａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇ
ｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃ
ａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａ
ａａ（配列番号６５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｇａｇｃａｇ

ｃｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇａｇｇｇａｔ
ｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇ
ｔａｇｃａｇｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇｔａｇｔｇ
ｃｇｇａｔｔａｃｔａｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａｇｃｃｔｃｇｔｃｇｔｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃ
ａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｔｔｇｔｇｃｇａ
ｇｃｇａｔａｔｔａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇ
ｇｇｇｃｃｃａｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６５２）
を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号６６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇａｔｇｔｔｇｔ
ｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａ
ｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃｔｇａｇｃａｔｔｇ
ｃｔｇａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃｔｃｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃ
ｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔ
ｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａｇｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇ
ａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔｇｃ
ｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔ
ａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇ

ｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔ
ｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔ
ｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａ
ａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａ
ｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃ
ａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇ
ａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａ
ｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇ
ｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇａｔｇｔｔ
ｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｇａｇｇｃａｇｃｔｇｔｇｇ
ｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃｔｇａｇｃａｔ
ｔｇｃｔｇａｃｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃｔｃｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇ
ｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａｇｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔ
ｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａｇｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃ
ａｇａｇｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇｃｃｇａｔ
ｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａ
ｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号６７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａ
ｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃ
ａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａ
ｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇ
ｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａ
ｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａ
ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃ
ｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号６８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５１５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチド、配列番号６５４；配列番号６５６；及び配列番号６５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号６６１の軽鎖配列若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号６７４；配列番号６７６；及び配列番号６７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５１６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６４１の重鎖配列若しくは配列番号６４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオ

チドと対応する、配列番号６５３；配列番号６５５；配列番号６５７；及び配列番号６５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号６６１の軽鎖配列若しくは配列番号６６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号６７３；配列番号６７５；配列番号６７７；及び配列番号６７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５１７】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号６４１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号６７２；配列番号６４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号６６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５１８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１７に関して、完全長Ａｂ１７抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号６７１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５１９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１７等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１７ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５２０】

抗体Ａｂ１８

【１５２１】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃ
ｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇ
ｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｃ
ｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇ
ａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇ
ａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇ
ｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ
ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号６９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ
ｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃａｃｃｇｔｃａｇ
ｔａｇｃａａｃｔａｃｔｇｇａｔａｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇ
ａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｔｇｃａｔｔｃｇｔｇａｔｇｇｔｇｇｔｇ
ｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｃｔｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｃｃｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇ
ａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇ
ｃｔａｇｃｇａｔａｔｃａａｔｇａｔｇｇｇｔｇｇｃｔｔｇｇｃｃａａｔｔｃａａｃｔｔ
ｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号６９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇｃｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇａａａａｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｔｇａｃａｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｔｇｃｔｔａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｔｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａｇｇｇｃａｔａｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｔｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｃｔａｔｔｃｃｇｔｔａｃｔａｃｔａａｔａｃｔｔａｔｇｇａａａｔａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号７１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５２７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号６９４；配列番号６９６；及び配列番号６９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７１４；配列番号７１６；及び配列番号７０１の軽鎖配列若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５２８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号６８１の重鎖配列若しくは配列番号６８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号６９３；配列番号６９５；配列番号６９７；及び配列番号６９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７０１の軽鎖配列若しくは配列番号７０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号７１３；配列番号７１５；配列番号７１７；及び配列番号７１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５２９】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号６８１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７１２；配列番号６８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号７０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号６８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号７０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５３０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、配列番号６８１の重鎖配列をコード化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化するポリヌクレオチド配列番号７１１又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１８に関して、完全長Ａｂ１８抗体をコード化するポリヌクレオチドは、を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１８等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１８ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５３２】

抗体Ａｂ１９

【１５３３】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔａｃａｔｃｇｇａａ
ｔｃａｔｔｇｔｔａｇｔｔａｔｇｇｇｃｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｇｇｇｃ
ｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃ
ａｃｃｇｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａ
ｃｔｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｃｔｇｇａｔｇｃｔｃａａａｇ

tagtggttactatggagcttttaacatctggggccaaggg
accctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgg
ggcacagcgggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctga
ccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcctacagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcc
agcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcc
caaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcc
ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac
cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgc
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct
ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacc
ctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacat
cgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcct
tcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ctccgggtaaa（配列番号７３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：gaggtgcag
cttgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggt
ccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcag
tagctatgcaatgggctgggtccgtcaggctccagggaag
gggctggagtacatcggaatcattgttagttatgggcccca
catactacgctagctgggctaaaggccgattcaccatctc
cagagacaattccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaac
agcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgcca
gagatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttt
taacatctggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc
（配列番号７３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacc
aagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaaga
gcacctctgggggcacagcgggccctgggctgcctggtcaa
ggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactca
ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcc
tacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgac
cgtgccctccagcagcttggggcacccagacctacatctgc
aacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaaaga

ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔ
ｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃ
ａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａ
ｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃ
ｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａ
ｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃ
ａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｃａｔｔ
ｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇ
ｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａ
ｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇ
ａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇ
ｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔ
ｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃ
ａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａ
ａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃ
ｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇ
ａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇ
ｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃ
ｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａ
ａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔ
ｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｃａ
ｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号

７５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５３９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号７３４；配列番号７３６；及び配列番号７３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７４１の軽鎖配列若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７５４；配列番号７５６；及び配列番号７５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５４０】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号７２１の重鎖配列若しくは配列番号７２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号７３３；配列番号７３５；配列番号７３７；及び配列番号７３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７４１の軽鎖配列若しくは配列番号７４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号７５３；配列番号７５５；配列番号７５７；及び配列番号７５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５４１】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号７２１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７５２；配列番号７２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号７４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号７２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号７４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５４２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ１９に関して、完全長Ａｂ１９抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７５１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５４３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ１９等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ１９ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５４４】

抗体Ａｂ２０

【１５４５】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔａｃａｔｃｇｇａａ
ｔｃａｔｔｇｔｔａｇｔｔａｔｇｇｇｃｃｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｇｇｇｃ
ｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇｔｃｃ
ａｃｃｇｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａ
ｃｔｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｃｔｇｇａｔｇｃｔｃａａａｇ
ｔａｇｔｇｇｔｔａｃｔａｔｇｇａｇｃｔｔｔｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇ
ａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔ
ｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇ
ｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃ
ｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａ
ｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃ
ａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃ
ａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃ
ａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃ
ｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａ

ｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃ
ｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃ
ｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇ
ｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃ
ｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃ
ｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔ
ｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃ
ｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃ
ｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａ
ｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔ
ｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃ
ｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔ
ｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇ
ｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇ
ｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔ
ｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５４６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ
ｃｔｔｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａａｔｃｇａｃｃｔｃａｇ
ｔａｇｃｔａｔｇｃａａｔｇｇｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｔｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ｇｇｇｃｔｇｇａｇｔａｃａｔｃｇｇａａｔｃａｔｔｇｔｔａｇｔｔａｔｇｇｇｃｃｃａ
ｃａｔａｃｔａｃｇｃｔａｇｃｔｇｇｇｃｔａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃ
ｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇｔｃｃａｃｃｇｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃ
ａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｔｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａ
ｇａｇａｔｃｔｇｇａｔｇｃｔｃａａａｇｔａｇｔｇｇｔｔａｃｔａｔｇｇａｇｃｔｔｔ
ｔａａｃａｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ
（配列番号７７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５４７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ

ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号７８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５４８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｃａｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｇｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号７９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５４９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｔｃａｇｇｃｃａｇｔｃａｇａｇｃａｔｔａｇｃａｃｔｇｃａｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃｃｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇａａｃａｇａａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇｃｔａｔｔａｔｇｇｔａｇｔａｇｃａａｃａｔｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号７９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５５０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａ

ｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５５１】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号７７４；配列番号７７６；及び配列番号７７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７８１の軽鎖配列若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号７９４；配列番号７９６；及び配列番号７９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５５２】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号７６１の重鎖配列若しくは配列番号７６２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号７７３；配列番号７７５；配列番号７７７；及び配列番号７７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号７８１の軽鎖配列若しくは配列番号７８２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号７９３；配列番号７９５；配列番号７９７；及び配列番号７９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５５３】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号７６１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７９２；配列番号７６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号７８１の軽鎖配列又は配列番号７８２の可変軽鎖配列相補性決定領域（配列番号７９４；配列番号７９６；及び配列番号７９８）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号７６１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号７８１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５５４】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含

むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２０に関して、完全長Ａｂ２０抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号７９１を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５５５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２０等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２０ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５５６】

抗体Ａｂ２１

【１５５７】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔ
ｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｔｔａｔｇｃａａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｃ
ｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇｇｇｃｃａ
ｔｔｃｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｃａｃａｔｔｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａ
ｔｇｇｃｃｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔ
ｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａｃｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔ
ａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔａｃｔａａｔｇａｔｇｇｔｔｇｇｔａｔａｔｔａａ
ｔｃｇｇｔｔｇｇａｔｃｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇ
ｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔ
ｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇ
ｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａ
ｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔ
ｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃ
ｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａ
ｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａ
ａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇ
ｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇ
ａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔ
ｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃ
ａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａ
ｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔ
ｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔ
ｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃ
ｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａ
ｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇ
ｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇ

ｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａ
ｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔ
ｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａ
ａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔ
ｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃ
ｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号８１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５５８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｇｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｔｃｇｃｃｔｇｇｔｃａｃｇｃｃｔｇｇｇａｃａｃｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃａｇｔｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇ
ｔｔａｔｇｃａａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇ
ｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇｇｇｃｃａｔｔｃｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｃａｃａｔ
ｔｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｇｇｇｔｇａａｔｇｇｃｃｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａ
ａａｃｃｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇｇａｔｃｔｇａａａａｔｃａｃｃａｇｔｃｃｇａｃａ
ｃｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔａｃｔａ
ａｔｇａｔｇｇｔｔｇｇｔａｔａｔｔａａｔｃｇｇｔｔｇｇａｔｃｔｃｔｇｇｇｇｃｃｃ
ｇｇｇｃａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５５９】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃ
ａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａ
ｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａ
ｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａ
ｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃ
ｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃ
ｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃ
ａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａ
ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｇｔａａａ（配列番号８２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５６０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｔｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｇｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔａａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｇａｔａｃｔａａｔａｔｔａｇｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５６１】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｔｃｔｃｃｃｇｔｇｔｃｔｇｃａｇｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｇｃａｔｃａｇｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔａａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｃａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｃａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｇｔｇｃａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｇｃａｇｇｃｇｇｔｇａｔａｃｔａａｔａｔｔａｇｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号８３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５６２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５６３】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号８１４；配列番号８１６；及び配列番号８１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号８２１の軽鎖配列若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８３４

；配列番号８３６；及び配列番号８３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５６４】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８０１の重鎖配列若しくは配列番号８０２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号８１３；配列番号８１５；配列番号８１７；及び配列番号８１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号８２１の軽鎖配列若しくは配列番号８２２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号８３３；配列番号８３５；配列番号８３７；及び配列番号８３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５６５】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号８０１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号８３２；配列番号８０１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号８２１の軽鎖配列又は配列番号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の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号８２１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５６６】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２１に関して、完全長Ａｂ２１抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号８３１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５６７】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオ

チドの発現に続く、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２１等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２１ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５６８】

抗体Ａｂ２２

【１５６９】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇ
ｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃ
ａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇｔａｇｔｔａｔｇｃａａｔｇａａｔｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇｇｇ
ｃｃａｔｔｃｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｃａｃａｔｔｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａａｔｇｇｃａｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃ
ａｃｇｇｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｃｇａｇｇａｃａ
ｃｇｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔａｃｔａａｔｇａｔｇｇｔｔｇ
ｇｔａｔａｔｔａａｔｃｇｇｔｔｇｇａｔｃｔｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｇｃａｃ
ａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａ
ｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇ
ｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔ
ｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃ
ｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃ
ｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃ
ｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔ
ｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａ
ａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔ
ｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇ
ｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａ
ａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃ
ｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃ
ｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａ
ａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃ
ｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａ
ｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔ
ｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇ
ａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃ
ｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａ
ｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇ
ｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇ
ｇｔａａａ（配列番号８５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７０】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｇｇｔｇｃａｇ

ｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔｃｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇｔ
ｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｃｔｃａｇ
ｔａｇｔｔａｔｇｃａａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇｇｇｃｃａｔｔｃｇｔａｇｔａｇｔｇｇｔｇｃｃａ
ｃａｔｔｃｔｔｃｇｃｇａｇｃｔｃｃｇｔｇａａｔｇｇｃａｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃ
ｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｇｇｔｇｔａｔｃｔｔｃａａａｔｇａａｃ
ａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａ
ｇａｇａｔａｃｔａａｔｇａｔｇｇｔｔｇｇｔａｔａｔｔａａｔｃｇｇｔｔｇｇａｔｃｔ
ｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ（配列番号８
５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７１】

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以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃ
ｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃ
ｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃ
ｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃ
ｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃ
ｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃ
ｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａ
ａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃｇｃｇａｇａｇｔｔｇａ
ｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃ
ｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔ
ｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃ
ｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａ
ｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇ
ａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａ
ｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇ
ｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇ
ｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔ
ｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃ
ａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇ
ｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａ
ｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃ
ａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔ
ｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇ
ｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔ
ｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃ
ｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃ
ｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａ
ｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔａａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａ
ａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａａｃｃａｇｇｇａａａａｇｃｃｃｃ
ｔａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａａｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃ
ａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｇｃａｇｇｃｇｇｔｇａｔａｃｔａａｔａｔｔｇｃｔｇａｔ
ａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａｃｇｔａ

ｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８７１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｔｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｔｃｃａｇｔａａｇａｇｔｇｔｔｔａｔａｇｔａａｃｔａｃｔｔａｔｃｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔａａｇｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｃｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａａｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｔｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｃｇｃａｇｇｃｇｇｔｇａｔａｃｔａａｔａｔｔｇｃｔｇａｔａａｔｇｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇａａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａａ（配列番号８７２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号８８０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７５】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８５４；配列番号８５６；及び配列番号８４１の重鎖配列若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号８５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号８６１の若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号８７４；配列番号８７６；及び配列番号８７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５７６】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８４１の重鎖配列若しくは配列番号８４２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオ

チドと対応する、配列番号８５３；配列番号８５５；配列番号８５７；及び配列番号８５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号８６１の軽鎖配列若しくは配列番号８６２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号８７３；配列番号８７５；配列番号８７７；及び配列番号８７９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５７７】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号８４１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号８７２；配列番号８４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号８６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号８４１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号８６１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５７８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２２に関して、完全長Ａｂ２２抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号８７１を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５７９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ２２の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２２等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２２ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５８０】

抗体Ａｂ２３

【１５８１】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｔｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇａｃｃ
ｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇｇｇｃａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａａａｇｃ
ｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃｇｇｃｔａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇ
ｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔ
ｇｃａｔｔｔａｔｇｃｔｇｇｔａｇｔｇｇｔｇｇｔａｇｃａｃｔｔｔｃｔｔｃｇｃｇａａ
ｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇ
ａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇ
ａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｇｃ
ｔｇｇｃｔａｔｇｇｔｔａｔｇｃｔｔｔｃｔｔｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｇ
ａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔ
ｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇ
ｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃ
ｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａ
ｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃ
ａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃ
ａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃ
ａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃ
ｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａ
ｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃ
ｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃ
ｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃ
ｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇ
ｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃ
ｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃ
ｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔ
ｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃ
ｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃ
ｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａ
ｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔ
ｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃ
ｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔ
ｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇ
ｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇ
ｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔ
ｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号８９１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８２】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｔｔｇ
ｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇｇｇｃａｔｃｃｃ
ｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａａａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇ
ｃｇｇｃｔａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｔａｔｇｃｔｇｇｔａｇｔｇｇｔｇ
ｇｔａｇｃａｃｔｔｔｃｔｔｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃ
ｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇ
ａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇ
ｃｇａｇａｇａｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｇｃｔｇｇｃｔａｔｇｇｔｔａｔｇｃｔｔｔｃｔｔ
ｔａａｃｔｔｇｔｇｇｇｇｃｃｃｇｇｇｇａｃｃｃｔｃｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｃ
（配列番号８９２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８３】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａａｇｇｔｇｇａｃａａａｇａｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９００）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｇａｔｔｔａｔａｇｔｇｇｔｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｔｇｔａｃｔｔａｔｔａｔｇｇｔｔｃｔａｇｔｔａｔｃｃｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９１１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｇａｔｔｔａｔａｇｔｇｇｔｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇｇａｃａｇａａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｔｇｔａｃｔｔａｔｔａｔｇｇｔｔｃｔａｇｔｔａｔｃｃｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａ（配列番号９１２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９２０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５８７】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８８１の若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号８９４；配列番号８９６；及び配列番号８９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９０１の軽鎖配列若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号９１４；配列番号９１６；及び配列番号９１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５８８】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号８８１の重鎖配列若しくは配列番号８８２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号８９３；配列番号８９５；配列番号８９７；及び配列番号８９９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１３；配列番号９１５；配列番号９１７；及び配列番号９１９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、配列番号９０１の軽鎖配列若しくは配列番号９０２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５８９】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号８８１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号９１２；配列番号８８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号９０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号８８１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号９０１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５９０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２３に関して、完全長Ａｂ２３抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号９１１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１５９１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ２３の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２３等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２３ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１５９２】

抗体Ａｂ２４

【１５９３】

１つの実施形態において、本発明はさらに、ＰＣＳＫ９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化するポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列をコード化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃａｇｔｃｇｔｔｇｇａｇｇａｇｔｃｃｇｇｇｇｇｇａｇａｃｃｔｇｇｔｃａａｇｃｃｔｇｇｇｇｃａｔｃｃｃｔｇａｃａｃｔｃａｃｃｔｇｃａａａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔｃｔｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃｇｇｃｔａｃｔａｃａｔｇｔｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｃｇｃａｔｇｃａｔｔｔａｔｇｃｔｇｇｔａｇｔｇｇｔｇｇｔａｇｃａｃｔｔｔｃｔｔｃｇｃｇａａｃｔｇｇｇｃｇａａａｇｇｃｃｇａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃｔｃｇｔｃｇａｃｃａｃｇｇｔｇａｃｔｃｔｇｃａａａｔｇａｃｃａｇｔｃｔｇａｃａｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃａｃｃｔａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｇｇｔｇｇｔｔａｔｇｃ

tggctatggttatgctttctttaacttgtggggcccgggg
accctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgg
ggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctga
ccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcctacagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcc
agcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcc
caaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcc
ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac
cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgc
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct
ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacc
ctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacat
cgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcct
tcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ctccgggtaaa（配列番号９３１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９４】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：cagtcgttg
gaggagtccggggggagacctggtcaagcctgggggcatccct
gacactcacctgcaaagcctctggattctcccttcagtag
cggctactacatgtgctgggtccgccaggctccagggaaag
gggctggagtggatcgcatgcatttatgctggtagtggtg
gtagcacttttcttcgcgaactggggcgaaaggccgattcac
catctccaaaaacctcgtcgaccacgggtgactctgcaaatg
accagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtg
cgagagatggtggttatgctggctatggttatgctttctt
taacttgtggggcccggggaccctcgtcaccgtctcgagc
（配列番号９３２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９５】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：gcctccacc
aagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaaaga
gcacctctgggggcacagcgggccctgggctgcctggtcaa
ggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactca
ggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcc
tacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgac
cgtgccctccagcagcttggggcacccagacctacatctgc
aacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaaaga

ｇａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃ
ａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃ
ｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔ
ｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇ
ｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃ
ｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇ
ａｇｃａｇｔａｃｇｃｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃ
ｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇ
ｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａ
ａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａ
ｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇ
ａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃ
ｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃ
ｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃ
ｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａ
ａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔ
ｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃ
ｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａ（配列番号９４０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９６】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇａｔ
ｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇａｇｇｃ
ａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｇａｔｔｔａｔａ
ｇｔｇｇｔｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔｃｃ
ｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇｇｇ
ｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａｔｔ
ｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔｇｃ
ｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｃｔａｃｔｔａｔｔａｔｇｇｔｔｃｔａｇｔｔａｔ
ｃｃｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａａｃ
ｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃ
ｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃ
ｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔ
ｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａ
ｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃ
ｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａ
ａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔ
ｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ
（配列番号９５１）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９７】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｇａｔｇｔｔｇｔｇ
ａｔｇａｃｃｃａｇａｃｔｃｃａｇｃｃｔｃｃｇｔｇｔｃｔｇａａｃｃｔｇｔｇｇｇｇａｇ
ｇｃａｃａｇｔｃａｃｃａｔｃａａｇｔｇｃｃａｇｇｃｃａｇｔｇａｇａｇｇａｔｔｔａ
ｔａｇｔｇｇｔｔｔｇｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇｇｃａｇｃｃｔ
ｃｃｃａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃｔｇｇｃａｔｃｔｇ
ｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｇｃｇｇｔｔｃａａａｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃｔｇｇｇａｃａｇａ
ｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃｇａｃｃｔｇｇａｇｔｇｔｇａｃｇａｔｇｃｔ
ｇｃｃａｔｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｇｃｔａｃｔｔａｔｔａｔｇｇｔｔｃｔａｇｔｔ
ａｔｃｃｔａａｔｇｔｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃｇａｇｇｔｇｇｔｇｇｔｃａａ

ａ（配列番号９５２）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９８】

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化する以下のポリヌクレオチド配列：ｃｇｔａｃｇｇｔａｇｃｇｇｃｃｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａａａｃａｃａａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ（配列番号９６０）を含むか、又は代替的にそれからなる。

【１５９９】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号９３４；配列番号９３６；及び配列番号９３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９４１の軽鎖配列若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）と対応する、配列番号９５４；配列番号９５６；及び配列番号９５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＣＤＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上をコード化するポリヌクレオチドの組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１６００】

本発明のさらなる実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、配列番号９２１の重鎖配列若しくは配列番号９２２の可変重鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）をコード化するポリヌクレオチドと対応する、配列番号９３３；配列番号９３５；配列番号９３７；及び配列番号９３９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９４１の軽鎖配列若しくは配列番号９４２の可変軽鎖配列のフレームワーク領域（ＦＲ又は定常領域）と対応する、配列番号９５３；配列番号９５５；配列番号９５７；及び配列番号９５９の１つ以上のポリヌクレオチド配列、又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、又は代替的にそれらからなる。本発明の別の実施形態において、本発明の抗体又はその断片をコード化するポリヌクレオチドは、上に記載のＦＲ、可変重鎖及び可変軽鎖配列、並びに重鎖及び軽鎖配列の１つ以上の組み合わせ、これら全てを含む、を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１６０１】

本発明はまた、１つ以上の本明細書に記載の抗体断片をコード化するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態において、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有する抗体断片をコード化するポリヌクレオチドは、抗体断片をコード化する以下のポリヌクレオチド：配列番号９２１の重鎖配列をコード化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化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化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化するポリヌクレオチド配列番号９５２；配列番号９２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号９４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；配列番号９２１の重鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド；並びに配列番号９４１の軽鎖配列又は配列番号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）をコード化するポリヌクレオチド、の全てを含む、１つ、２つ、３つ又はそれ以上を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１６０２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９に対する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）断片をコード化するポリヌクレオチドを含むか、又は代替的にそれからなる。抗体Ａｂ２４に関して、完全長Ａｂ２４抗体をコード化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化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化するポリヌクレオチド配列番号９５１を含むか、又は代替的にそれらからなる。

【１６０３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞中、又は真菌、昆虫、若しくは酵母ピキア等の酵母細胞等の微生物系中の発現に対する発現ベクター中に組み込まれる、これらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。本明細書に記載される本発明の１つの実施形態（後述）において、Ｆａｂ断片は、適切な宿主における完全長ポリヌクレオチドの発現に続く、Ａｂ２４の酵素消化（例えば、パパイン）によって産生されてもよい。本発明の別の実施形態において、Ａｂ２４等の抗ＰＣＳＫ９抗体又はそのＦａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯ又はＨＥＫ２９３細胞等の哺乳類細胞中、酵母細胞（例えば、二倍体ピキア等の二倍体酵母）及び酵母菌株等の真菌、昆虫、又は微生物系中における、Ａｂ２４ポリヌクレオチドの発現を介して産生されてもよい。適切なピキア種として、これに限定されないが、ピキア・パストリスが挙げられる。

【１６０４】

１つの実施形態において、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、から選択される抗ＰＣＳＫ９　V_H抗体アミノ酸配列をコード化するか、又はそれらの変異体をコード化するポリヌクレオチドを含む、単離ポリヌクレオチドを対象とし、ここで少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体V_Hポリペプチド又は保存アミノ酸置換において対応する位置に存在するアミノ酸で置換されている。

【１６０５】

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、から選択される抗ＰＣＳＫ９　V_L抗体アミノ酸をコード化するか、又はそれらの変異体をコード化するポリヌクレオチド配列を含む、単離ポリヌクレオチドを対象とし、ここで少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＰＣＳＫ９抗体V_Lポリペプチド又は保存アミノ酸置換におけるに存在するアミノ酸と置換されている。

【１６０６】

さらに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；又は配列番号９２２及び配列番号９４２中に含有されるポリペプチドをコード化する配列を含む、１つ以上の異種ポリヌクレオチドを対象とする。

【１６０７】

別の実施形態において、本発明は、抗ＰＣＳＫ９抗体に由来した少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する、単離ポリヌクレオチドを対象とし、ここで当該発現ポリペプチドは、ＰＣＳＫ９に単独で特異的を結合するか、又は抗ＰＣＳＫ９抗体に由来した少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する、別のポリヌクレオチド配列と関連して発現した際に、ＰＣＳＫ９に特異的に結合し、ここで当該少なくとも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、若しくは９４２の、V_L又はV_Hポリペプチド中に含有されるものから選択される。より特定的には、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、又は９４８を含む。

【１６０８】

当該ポリヌクレオチドを含む宿主細胞及びベクターについてもまた企図する。

【１６０９】

本発明はさらに、可変重鎖及び軽鎖ポリペプチド配列、並びに本明細書に記載の個々の相補性決定領域（ＣＤＲ、又は超可変領域）をコード化する、ポリヌクレオチド配列を含むベクター、並びに当該ベクター配列を含む宿主細胞を企図する。本発明の１つの実施形態において、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。

【１６１０】

Ｂ細胞スクリーニング及び単離

１つの実施形態において、本発明は、ＰＣＳＫ９に対するモノクローナル抗体の産生に使用することができ、所望のＰＣＳＫ９抗原、又はそのような抗体に対応する核酸配列に

特異的である、少なくとも１つのＰＣＳＫ９抗原特異性細胞の単離に使用できる抗原特異性Ｂ細胞のクローン集団の調製及び単離を企図する。抗原特異性Ｂ細胞の当該クローン集団を調製及び単離する方法は、例えば、Ｃａｒｖａｌｈｏ－Ｊｅｎｓｅｎ他による米国特許公開番号第ＵＳ　２００７／０２６９８６８号中に教示され、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。抗原特異性Ｂ細胞の当該クローン集団を調製及び単離する方法はまた、本明細書の実施例中に教示される。細胞集団を、大きさ又は密度によって「濃縮」する方法は、当該技術分野において周知である。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、抗原特異性により細胞集団をさらに濃縮するために使用することができる。

【１６１１】

抗体のヒト化方法

別の実施形態において、本発明は、抗体重鎖及び軽鎖をヒト化する方法を企図する。抗ＰＣＳＫ９抗体に適用され得る抗体重鎖及び軽鎖をヒト化する方法は、例えば、Ｏｌｓｏｎ他による米国特許出願公開番号第ＵＳ　２００９／００２２６５９号中、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ他による米国特許第７，９３５，３４０号中に教示され、これら各々の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１６１２】

抗体及びその断片の産生方法

別の実施形態において、本発明は、抗ＰＣＳＫ９抗体及びその断片を産生する方法を企図する。接合コンピテント酵母の多倍数体（ｐｏｌｙｐｌｏｉｄａｌ）、好ましくは二倍体又は四倍体株から分泌される、抗ＰＣＳＫ９抗体及びその断片を産生する方法は、例えば、Ｏｌｓｏｎ他による米国特許出願公開番号第ＵＳ　２００９／００２２６５９号中、及びＧａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ他による米国特許第７，９３５，３４０号中に教示され、これらの各々の開示は、それらの全体が参照により本明細書中に開示される。抗体を生産するために好ましい酵母はピキアであり、より好ましくはピキア・パストリスである。しかしながら、本発明による抗体は、可能性として、アーキオジマ（Ａｒｘｉｏｚｙｍａ）属；アスコボトリオジマ（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）属；シテロミセス（Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ）属；デバリオミセス（Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ）属；デッケラ（Ｄｅｋｋｅｒａ）属；エレモセシウム（Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ）属；イサトチェンキア（Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ）属；カザクスタニア（Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ）属；クリベロミセス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）属；コダマエア（Ｋｏｄａｍａｅａ）属；ロデロミセス（Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ）属；パキソレン（Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ）属；ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）属；サッカロミセス（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）属；サツルニスポラ（Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ）属；テトラピシスポラ（Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ）属；トルラスポラ（Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ）属；ウィリオプシス（Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ）属；及びザイゴサッカロミセス（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）属を含むサッカロミセス科といった他の接合コンピテント酵母等の、他の酵母中で作成されてもよい。本発明による抗体タンパク質の作成に可能性として有用な他の酵母の型として、ヤロウイア（Ｙａｒｒｏｗｉａ）属；ロドスポリジウム（Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）属；カンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）属；ハンヌゼラ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ）属；フィロバシウム（Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ）属；スポリジオボラス（Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ）属；ブレラ（Ｂｕｌｌｅｒａ）属；ロイコスポリジウム（Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）属及びフィロバシデラ（Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａ）属が挙げられる。

【１６１３】

抗体を産生する他の方法は、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、当該技術分野において周知である（例えば、Ｃａｂｉｌｌｙ他による米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ他、Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．ＵＳＡ、８１：８６５１－５５（１９８４）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．他、Ｎａｔｕｒｅ、３１４：２６８－２７０（１９８５）；Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．他、Ｎａｔｕｒｅ、３１２：６４３－４６（１９８４）を参照されたく、これらの各々の開示はそれらの全体が参照により本明

細書に組み込まれる）。

【１６１４】

同様に、ヒト化抗体を産生する他の方法は、当該技術分野において周知である（例えば、Ｑｕｅｅｎ他による米国特許第５，５３０，１０１号、同第５，５８５，０８９号、同第５，６９３，７６２号、及び同第６，１８０，３７０号；Ｗｉｎｔｅｒによる米国特許第５，２２５，５３９号及び同第６，５４８，６４０号；Ｃａｒｔｅｒ他による米国特許第６，０５４，２９７号、同第６，４０７，２１３号及び同第６，６３９，０５５号；Ａｄａｉｒによる米国特許第６，６３２，９２７号；Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．Ｔ．他、Ｎａｔｕｒｅ、３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．、他、Ｎａｔｕｒｅ、３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，Ｍ、他、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたく、これらの各々の開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【１６１５】

ＰＣＳＫ９結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドはまた、当業者に周知である従来の技術を用いた構築によって産生され得、抗体重鎖をコード化するオペロン及びＤＮＡ配列を含有し、そこではＣＤＲをコード化するＤＮＡ配列が抗体特異性に必要である発現ベクターは、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来するが、一方で抗体鎖の残りの部分をコード化するＤＮＡ配列はヒト細胞源に由来する。

【１６１６】

第２の発現ベクターは、当業者に周知である同様の従来法を使用して産生され、抗体軽鎖をコード化するオペロン及びＤＮＡ配列を含有し、そこではＣＤＲをコード化するＤＮＡ配列が抗体特異性に必要である当該発現ベクターは、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来するが、一方で抗体鎖の残りの部分をコード化するＤＮＡ配列はヒト細胞源に由来する。

【１６１７】

発現ベクターを、トランスフェクト宿主細胞（当業者に周知の従来技術によって当該抗体ポリペプチドを産生するために培養した当該トランスフェクト宿主細胞）を産生する当業者に周知の従来技術によって、宿主細胞に形質移入する。

【１６１８】

宿主細胞は、オペロン及び軽鎖由来ポリペプチドをコード化するＤＮＡを含有する第１の発現ベクター並びにオペロン及び重鎖由来ポリペプチドをコード化するＤＮＡを含有する第２のベクターの、上に記載の２つの発現ベクターで同時形質移入してもよい。２つのベクターは異なる選択マーカーを含有するが、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの実質的に同等の発現を好ましくは達成する。或いは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方をコード化するＤＮＡを含むベクターの、単一のベクターを使用してもよい。重鎖及び軽鎖のコード配列は、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、又は両方を含んでもよい。

【１６１９】

対象抗体ポリペプチドの発現に可能性として使用できる宿主細胞は、大腸菌等のバクテリア細胞、又はＰ．パストリス等の真核細胞、他の酵母細胞、真菌類、昆虫細胞、哺乳類細胞、及び植物細胞を含み得る。本発明の１つの実施形態において、明確に定義された型の哺乳類細胞、例えば骨髄腫細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株、ＮＳＯ細胞株、又はＨＥＫ２９３細胞株等が、この目的のためであり得る。

【１６２０】

ベクターが構築され得る一般的な方法、宿主細胞の産生に必要とされる形質移入方法、当該宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するのに必要とされる培養方法は、全て、従来の技術を全て含む。抗体の作成に使用する細胞株は、好ましくは哺乳類細胞株であるが、大腸菌由来菌種といったバクテリア細胞株、又は酵母細胞株等の他の任意の適切な細胞株を代替的に使用することができる。

【１６２１】

同様に、一度産生した抗体ポリペプチドを、例えばクロスフローろ過、硫安沈殿、アフ

ィニティーカラムクロマトグラフィー及び同様のもの等の、当該技術分野における標準的な手順により精製してもよい。

【１６２２】

本明細書に記載の抗体ポリペプチドはまた、本発明の抗体ポリペプチドと同様の治療的応用に有用である、ペプチド又は非ペプチド模倣薬のいずれかを設計及び合成するのに使用してもよい。例えば、Ｓａｒａｇｏｂｉ他、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２５３：７９２－７９５（１９９１）を参照されたく、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１６２３】

スクリーニングアッセイ

本発明はまた、ＰＣＳＫ９関連疾患又は障害の症状を示す患者において、ＰＣＳＫ９と関連した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を含む。

【１６２４】

いくつかの実施形態において、抗体を診断ツールとして使用する。抗体は、試料及び／又は対象中に存在するＰＣＳＫ９の量を定量するのに使用することができる。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、中和抗体に結合するものと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、２つの抗体は互いに競合しない。

【１６２５】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される抗体は、ＰＣＳＫ９レベルの変化に関連した疾患又は障害をスクリーニングする／診断するために、哺乳類組織又は細胞中のＰＣＳＫ９を検出するアッセイキット及び／又は方法に使用される又は提供される。キットは、ＰＣＳＫ９と結合する抗体、並びに抗体とＰＣＳＫ９との結合、およびもし存在すれば、任意のＰＣＳＫ９タンパク質レベルを示す手段を含む。抗体の存在を示す種々の手段を使用してもよい。例えば、フルオロフォア、他の分子プローブ、又は酵素は抗体と連結することができ、抗体の存在は様々な方法で観察することができる。そのような障害スクリーニングする方法は、キットの使用、又は単に開示される抗体の１つの使用、及び試料中の抗体がＰＣＳＫ９と結合しているかどうかの判定を含むことができる。当業者に理解されるように、高レベル又は上昇したレベルのＰＣＳＫ９は、試料中においてより多量のＰＣＳＫ９との抗体結合をもたらす。したがって、抗体結合の程度を使用して、試料中にどれほどのＰＣＳＫ９があるかを判定することができる。所定の量（例えば、ＰＣＳＫ９関連障害に罹患していない人物が有する量又は範囲）より多い量のＰＣＳＫ９を有する対象又は試料は、ＰＣＳＫ９媒介障害を有すると特徴付けることができる。いくつかの実施形態において、抗体を、スタチンが対象中のＰＣＳＫ９の量に影響しているかどうかを判定するために、スタチンを服用している対象に投与する。

【１６２６】

本発明はまた、診断上効果的な量の診断用組成物を投与することを含む、ＰＣＳＫ９を発現する細胞の存在を検出する生体内撮像の方法を対象とする。当該生体内撮像は、ＰＣＳＫ９発現細胞又は器官の検出又は撮像に有用であり、例えば、効果的ながん治療プロトコルを設計する設計レジメンの一部として有用であり得る。治療プロトコルは、例えば、放射線照射、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子治療、及び抗体療法、並びに抗ＰＣＳＫ９抗体又はその断片から１つ以上を含んでもよい。

【１６２７】

本発明はさらに、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体とＰＣＳＫ９との結合を検出するキットを提供する。特に、キットを、本発明の抗ＰＣＳＫ９抗体又はその免疫反応性断片と特異的に反応するＰＣＳＫ９の存在の検出に使用してもよい。キットはまた、基質と結合した抗体、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試薬を含んでもよい。そのようなキットはＥＬＩＳＡキットであり得、例えば本明細書に記載のような、基質

、適切な場合は一次及び二次抗体、並びに検出可能な部分、酵素基質、及び発色試薬等のあらゆる他の必要な試薬を含むことができる。診断キットはまた、免疫ブロットキットの形態であってもよい。診断キットはまた、化学発光キットの形態（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、メリーランド州ゲイザーズバーグ）であってもよい。診断キットはまた、ランタニドに基づいた検出キット（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、カリフォルニア州サンノゼ）であってもよい。

【１６２８】

熟練した臨床医は生体試料として、これらに限定されないが、血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸液、滑液及び髄液が挙げられることを理解するであろう。

【１６２９】

ＰＣＳＫ９と関連した疾患及び障害を治療若しくは予防する方法、又はそれらによる症状を寛解若しくは減少させる方法

本発明の別の実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体又はその断片は、ＰＣＳＫ９と疾患及び障害を治療、若しくは予防すること、又はそれらによる症状を寛解若しくは減少させることに対して有用である。本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はその断片、並びに組み合わせはまた、治療効果のある量で、ＰＣＳＫ９と関連した疾患及び障害の治療の必要がある患者に、以下でより詳細に記載するような医薬組成物又は診断的組成物の形態で投与することができる。

【１６３０】

本発明の別の実施形態において、、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体又はその断片は、第２の薬剤を伴い、また伴わず、変化したコレステロール、ＬＤＬ、又はＬＤＬＲ値と関連する、それらを含む、又はそれらから影響を受け得る障害を治療若しくは予防すること、又は障害による症状を寛解若しくは減少させることに対して有用である。いくつかの実施形態において、「コレステロール関連障害」（「血清コレステロール関連障害」を含む）は、以下のいずれか１つ以上を含む：高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病並びに、例えば、総血清コレステロール高値、高ＬＤＬ、高トリグリセリド、高ＶＬＤＬ、及び／又は低ＨＤＬによって顕在化する場合のある一般的な脂質代謝異常。本発明による抗体又は抗体断片を、単独で又は１つ以上の他の薬剤と組み合わせてのいずれかで使用して治療することができる、一次性及び二次性脂質代謝異常のいくつかの非限定的な例として、メタボリックシンドローム、真性糖尿病、家族性複合型高脂結晶、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症を含む家族性高コレステロール血症、家族性アポプリポタンパク質Ｂ－１００欠失症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患、肝性リパーゼ欠損症；以下のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン及びプロゲステロン療法を含む薬剤、β遮断薬、並びにチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、及びアルコール誘発性高トリグリセリド血症が挙げられる。本発明による抗体又は抗体断片はまた、動脈硬化性疾患、例えば、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中（虚血性及び出血性）、狭心症、又は脳血管疾患及び急性冠症候群、心筋梗塞等の予防又は治療に有用であり得る。いくつかの実施形態において、本発明による抗体又は抗体断片は、以下の危険性を減少させるのに有用である：非致死性心臓発作、致死性及び非致死性脳卒中、心臓手術のいくつかの型、心不全による入院、前述の心臓発作、前述の心臓手術等の確立した心疾患が原因である心疾患、並びに／又は心血管事象、及び／若しくは動脈血栓の証拠である胸痛を有する患者における胸痛。いくつかの実施形態において、本発明及び方法による抗体又は抗体断片を再発性心血管事象の危険性を減少させるために使用することができる。

【１６３１】

投与

本発明の１つの実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はそのＰＣ

ＳＫ９結合断片、並びに当該抗体又は抗体断片の組み合わせを、レシピエント対象の体重の約０．１～１００．０ｍｇ／ｋｇの濃度で対象に投与する。本発明の好ましい実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はそのＰＣＳＫ９結合断片、並びに当該抗体又は抗体断片の組み合わせを、レシピエント対象の体重の約０．４ｍｇ／ｋｇの濃度で対象に投与する。本発明の好ましい実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はそのＰＣＳＫ９結合断片、並びに当該抗体又は抗体断片の組み合わせを、１６週間毎に一度又はそれ以下、８週間毎に一度又はそれ以下、４週間毎に一度又はそれ以下、２週間毎に一度又はそれ以下、１週間毎に一度又はそれ以下、又は１日毎に一度又はそれ以下といった、２６週間毎に一度又はそれ以下の頻度でレシピエント対象に投与する。

【１６３２】

Ｆａｂ断片は、２週間毎若しくはそれ以下、１週間毎若しくはそれ以下、１日毎若しくはそれ以下、１日に数回、及び／又は数時間毎に投与してもよい。本発明の１つの実施形態において、患者は、所望の結果を得るのに効果的である、１日に０．１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇのＦａｂ断片を１日に１～６回の分割した用量で投与されるか、又は徐放形態で投与される。

【１６３３】

所与の患者に投与される抗体又はＦａｂの濃度は、上に記載の例示的な投与濃度より多くても又は少なくてもよいことを、理解されたい。

【１６３４】

当業者は、例えば、本明細書の開示及びＧｏｏｄｍａｎ，Ｌ．Ｓ．，Ｇｉｌｍａｎ，Ａ．，Ｂｒｕｎｔｏｎ，Ｌ．Ｌ．，Ｌａｚｏ，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．中の教示に従った、常用的な実験により効果的な投与量及び投与の頻度を決定することができる。

【１６３５】

本発明の別の実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はそのＰＣＳＫ９結合断片、並びに当該抗体又は抗体断片の組み合わせを、医薬製剤で対象に投与する。

【１６３６】

「医薬組成物」とは、哺乳類への投与に適切な化学的又は生物学的組成物を指す。そのような組成物は、これらに限定されないが、頬側、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、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸又は坐薬による直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、及び経粘膜を含む、いくつかの経路の１つ以上を介する投与のために処方されてもよい。さらに、投与は注射薬、粉末剤、液剤、ゲル剤、点滴剤の手段、又は他の投与手段により生じてもよい。

【１６３７】

本発明の１つの実施形態において、本明細書に記載の抗ＰＣＳＫ９抗体、又はそのＰＣＳＫ９結合断片、並びに当該抗体又は抗体断片の組み合わせを、１つ以上の活性薬剤との組み合わせで任意に投与してもよい。そのような活性薬剤として、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質製剤、抗ウイルス剤、及び抗サイトカイン剤が挙げられる。活性薬剤として、作動薬、拮抗薬、及び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の修飾因子、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、前述のいずれかに対する抗体反応性、及びそれらの受容体のいずれかに対する抗体反応性を含むヘプシジンが挙げられる。活性薬剤としてまた、限定されないが、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン（Ａｍｏｘｉｐｒｉｎ）、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリラート（Ｂｅｎｏｒｙｌａｔｅ）／ベノリラート（Ｂｅｎｏｒｉｌａｔｅ）、ベノキサプロフェン、ブロムフェナクナトリウム、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、ファイスラミン（Ｆａｉｓｌａｍｉｎｅ）、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、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、神経成長因子（ＮＧＦ）、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタン、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、サリチル酸サリチラート、サリチルアミド、サリチラート、サブスタンスＰ、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、及びバルデコキシブが挙げられる。

【１６３８】

抗ヒスタミン剤は、ヒスタミンの作用又はその細胞（例えば、マスト細胞）からの放出に対抗する、あらゆる化合物であり得る。抗ヒスタミン剤として、限定されないが、アクリバスチン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベータタスチン（ｂｅｔａｓｔｉｎｅ）、ブロムフェニラミン、ブクリジン、セチリジン、セチリジン類似物、クロルフェニラミン、クレマスチン、ＣＳ５６０、シプロヘプタジン、デスロラタジン、デクスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、エバスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ＨＳＲ　６０９、ヒドロキシジン、レボカバスチン、ロラチジン、メトスコポラミン、ミゾラスチン、ノルアステミゾール、フェニンダミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジン、及びトラニラストが挙げられる。

【１６３９】

抗生物質として、限定されないが、アミカシン、アミノグリコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン（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、フリジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンダマイシン、グリコペプチド、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、メズロリシ

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、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン類、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン類、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド（Ｓｕｌｆａｎｉｌｉｍｉｄｅ）、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、テトラサイクリン類、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挙げられる。

【１６４０】

活性薬剤としてまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、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、等質コルチロイド、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、ステロイド類、及びトリアムシノロンが挙げられる。これらの活性薬剤のあらゆる適切な組み合わせもまた、企図される。

【１６４１】

「医薬品賦形剤」又は「薬剤的に許容できる賦形剤」は、担体であり、通常は液体であり、その中に活性化治療薬が処方される。本発明の１つの実施形態において、活性化治療薬は本明細書に記載のヒト化抗体、又はその１つ以上の断片である。賦形剤は該して製剤に対するいかなる薬理活性をも提供しないが、化学的及び／又は生物学的安定性、及び放出特性を提供し得る。例示的な製剤は、例えば、参照により組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９ｔｈ Ｅｄ．，Ｇｒｅｎｎａｒｏ，Ａ．，Ｅｄ．，１９９５中に見出すことができる。

【１６４２】

本明細書で使用する場合、「薬剤的に許容できる担体」又は「賦形剤」は、あらゆる並びに全ての溶媒、分散媒、被覆物、抗菌剤及び個抗真菌剤、生理学的に適合性のある等張性及び吸収遅延剤を含む。１つの実施形態において、担体は非経口投与に適している。或いは、担体は静脈内、腹腔内、筋肉内、又は舌下投与に適している。薬剤的に許容できる担体は、無菌注射溶液又は分散液の即時調製のための無菌水溶液又は分散液及び無菌粉末を含む。薬剤的活性物質のためのそのような培地及び薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。あらゆる通常の培地又は薬剤が活性化合物と不適合である限りを除いて、本発明の医薬組成物中でのそれらの使用が企図される。補足的な活性化合物もまた、組成物中に組み込まれ得る。

【１６４３】

医薬組成物は典型的に、製造及び保存の状態下において無菌及び安定性でなくてはならない。本発明は、医薬組成物が凍結乾燥製剤中に存在する場合を企図する。組成物は、高い薬物濃度に適した溶液、マイクロエマルション、リポソーム、又は他の規則構造として処方することができる。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、及び液状ポリエチレングリコール）、及びそれらの適切な混合物を含む、溶媒又は分散媒であってもよい。本発明はさらに、医薬組成物中の安定剤の包含を企図する。例えば、分散剤の場合所望の粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。

【１６４４】

多くの場合、組成物中に例えば、糖、マンニトール若しくはソルビトール等の多価アルコール、又は塩化ナトリウムといった等張剤を含むことが好ましい。注射可能組成物の持続的吸収は、例えば、モノステレアート塩及びゼラチンといった、吸収を遅らせる薬剤を組成物中に含むことでもたらされ得る。さらに、アルカリ性ポリペプチドは、例えば、徐放ポリマーを含む組成物中等の持続放出製剤中に処方されてもよい。活性化合物は、植込

錠及びマイクロカプセル化した送達システムを含む徐放性製剤等の、急速放出から化合物を保護する担体を用いて調製することができる。エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ酸無水物、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コポリマー、ポリグリコール酸コポリマー（ＰＬＧ）等の、生物分解性の生体適合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多くの方法は、当該技術分野において周知である。

【１６４５】

各々の列挙した実施形態について、化合物は様々な剤形で投与することができる。当業者に知られている、あらゆる生物学的に許容できる剤形及びそれらの組み合わせを企図する。そのような剤形の例として、非限定的に、再構成可能な粉末剤、エリキシル剤、液剤、水剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、粒剤、微粒子剤、分散顆粒剤、カシェ剤、吸入剤、エアロゾル吸入剤、貼付剤、粒子吸入剤、植込錠、貯蔵植込錠、注射剤（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）、浸剤、及びそれらの組み合わせを含む。

【１６４６】

上に記載の種々に例証した本発明の実施形態は、網羅的に又は本発明を開示された正確な形態に制限するように意図されていない。本発明の特異的実施形態、及び本発明についての実施例が、例証の目的として本明細書において開示されるが、従来技術分野の当業者が認識する通り、種々の同等の修正が本発明の範囲内において可能である。本発明の本明細書に提供された教示を、他の目的、上に記載の実施例以外の目的に応用することができる。

【１６４７】

上の詳細な記述を考慮して、これらの変更及び他の変更を本発明になすことができる。概して、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、本発明を明細書及び特許請求の範囲中に開示した特定の実施形態に制限するように解釈されるべきではない。したがって、本発明は開示によって制限されないが、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確定される。

【１６４８】

本発明は、前述の明細書及び実施例中に特に記載のもの以外の方法で実施してもよい。上の教示を考慮して、本発明の多数の修正及び変更が可能であり、したがって、それらは添付の請求項の範囲内にある。

【１６４９】

ウサギ由来モノクローナル抗体のヒト化及び抗原結合親和性を維持する好ましい配列修飾と関連する、ある特定の教示は、国際出願番号第ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０６４４２１号に開示されており、２００８年５月２１日に出願された、「Ｎｏｖｅｌ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｈｕｍａｎｉｚａｔｉｏｎ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎｉｚａｄ　Ｒａｂｂｉｔ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」と題する、国際公開番号第ＷＯ／２００８／１４４７５７号と対応し、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１６５０】

接合コンピテント酵母を用いる抗体又はその断片の産生、及び対応する方法と関連する、ある特定の教示は、２００６年５月８日に出願された、米国特許出願第１１／４２９，０５３号（米国特許出願公開番号第ＵＳ２００６／０２７００４５号）中に開示されており、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１６５１】

ある特定のＰＣＳＫ９抗体ポリヌクレオチド及びポリペプチドが、本特許出願書類に添付の配列表において開示され、当該配列表の開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１６５２】

背景技術、詳細な説明、及び実施例中に引用した各々の文書（特許、特許出願、学術論文、要約、取扱説明書、書籍、又は他の開示を含む）の全体的な開示は、それらの全体が

参照により本明細書に組み込まれる。

【１６５３】

以下の実施例は、当業者に対して完全な開示、並びに本対象の発明の作成方法及び使用方法の説明を提供するために提案され、本発明としてみなされるものの範囲を制限するものではない。使用した数（例えば、量、温度、濃度、等）に関して正確性を確実にするよう努力がなされているが、いくつかの実験誤差及び偏差は考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部とは重量部であり、分子量とは平均分子量であり、温度は摂氏度で表され；かつ圧力とは大気圧であるか、又は大気圧に近いものである。

【実施例】

【１６５４】

実施例１　ＰＣＳＫ９に結合する抗体の調製

実質的に本明細書記載通りに抗体選択プロトコルを使用して、ＰＣＳＫ９に特異的な一群の抗体を産生した。

【１６５５】

免疫化手順

ウサギをヒトＰＣＳＫ９（研究開発用に室内で産生したもの）で免疫した。免疫化は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中抗原１００μｇの初回皮下（ｓｃ）注射の後、１回当たり不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中５０μｇと混合した抗原５０μｇを含有する２回の追加免疫を２週間ずつ空けて行うことから構成した。５５日目に動物より採血し、血清力価をＥＬＩＳＡによって測定した（抗原認識）。

【１６５６】

追加免疫を複数部位反復免疫化（ｒｅｐｅｔｉｔｉｖｅ　ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎｓ　ｉｎ　ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｓｉｔｅｓ）によって実施した。動物に、高用量又は低用量のどちらかの抗原を次のスケジュールに基づいて与えた：１日目に初回用量（４００μｇ又は１００μｇ）、そして３日目、６日目、９日目、１２日目に追加免疫（２００μｇ又は５０μｇ）。１３日目に組織の採集を実施した。

【１６５７】

抗体選択力価評価

ヒトＰＣＳＫ９に結合する抗体を特定し、その特性を調べるために、抗体含有溶液をＥＬＩＳＡによって試験した。手短に述べれば、ニュートラアビジンをコーティングしたプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に、室温で約１時間又は４℃で一夜、ＰＢＳ中に希釈したビオチン化ヒトＰＣＳＫ９（ウェル当たり５０μＬ、１μｇ／ｍＬ）をコーティングしておいた。次いで、室温で１時間プレートをＥＬＩＳＡ緩衝液でブロッキングし、洗浄緩衝液（ＰＢＳ、０．０５％トウィーン２０）を使用して洗った。試験した血清試料を、ＥＬＩＳＡ緩衝液（ＰＢＳ　ｐＨ７．４中０．５％魚皮ゼラチン）を使用して段階的に希釈した。希釈した血清試料５０マイクロリットルをウェルに移し、１時間室温で１時間インキュベートした。このインキュベーションの後、プレートを洗浄緩衝液で洗った。現像するため、抗ウサギ特異Ｆｃ－ＨＲＰ（ＥＬＩＳＡ緩衝液中１：５０００で希釈）をウェルに加え、室温で４５分間インキュベートした。洗浄液を使った３回洗浄ステップの後、ＴＭＢ基質を使用して室温で２分間プレートを現像し、０．５Ｍ　ＨＣｌを使用して反応をクエンチした。ウェル吸光度を４５０ｎｍで読み取った。

【１６５８】

組織採集

許容できる力価が確立されたら、ウサギは屠殺した。脾臓、リンパ腺、及び全ての血液を採集し、次の通り処理した。

【１６５９】

脾臓及びリンパ節を、組織を分離し、２０ｃｃの注射器のプランジャーを使って７０μｍの無菌ワイヤー・メッシュ（Ｆｉｓｈｅｒ）に通して押し出すことによって処理し、単一細胞懸濁液とした。細胞はＰＢＳ中に収集した。細胞を遠心分離によって２回洗った。

最後の洗浄の後、細胞密度をトリパンブルーによって測定した。細胞を１０分間、１５００ＲＰＭで遠心分離し、上清を捨てた。細胞を適切な体積のＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中１０％ジメチル・スルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）の中で再懸濁し、１ｍＬ／バイアルで分注した。バイアルを緩慢凍結チャンバー中、－７０℃で２４時間保存し、そして液体窒素中に保存した。

【１６６０】

Ｂ細胞選択、濃縮、培養条件

Ｂ細胞培養液を用意する日に、ＰＢＭＣ、脾細胞、又はリンパ節のバイアルを、使用できるように解凍した。バイアルを液体窒素（ＬＮ２）タンクから取り出し、解凍されるまで、３７℃の水槽中に置いた。バイアルの中身を１５ｍＬ円錐形遠心管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に移し、上に記載の修飾ＲＰＭＩ　１０ｍＬを管にゆっくりと加えた。細胞を２Ｋ　ＲＰＭで５分間遠心分離し、上清を捨てた。細胞を新しい培地１０ｍＬ中で再懸濁した。細胞密度及び生存率をトリパンブルーによって測定した。

【１６６１】

ビオチン化ヒトＰＣＳＫ９を次の通りストレプトアビジン・ビーズにあらかじめ吸着させた。ストレプトアビジン・ビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙ　Ｂｉｏｔｅｃ，Ａｕｂｕｒｎ，ＣＡ）７５マイクロリットルをＮ末端ビオチン化ｈｕＰＣＳＫ９（最終濃度１０μｇ／ｍＬ）及びＰＢＦ　３００μｌと混合した。この混合物を４℃で３０分間インキュベートし、結合していないビオチン化ヒトＰＣＳＫ９を、非結合材料除去用すすぎ液１ｍｌとともにＭＡＣＳ（登録商標）分離カラム（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）を使用して除去した。次いで、材料を押し出し（ｐｌｕｎｇｅｄ　ｏｕｔ）、次いで、それを使用して、上記細胞を１Ｅ７細胞当たり１００μＬ中で再懸濁し、次いで、混合物を４℃で３０分間インキュベートし、ＰＢＦの１０ｍＬで１回洗った。洗浄の後、細胞をＰＢＦ　５００μＬ中で再懸濁し、取って置いた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ，Ａｕｂｕｒｎ（ＣＡ））を、磁気スタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）において、ＰＢＦの５００ｍＬであらかじめすすいだ。細胞懸濁液をプレフィルターに通してカラムに入れ、結合していないフラクションを収集した。カラムをＰＢＦ緩衝液２．５ｍＬで洗った。カラムを磁気スタンドから取り、清浄な滅菌済み１．５ｍＬエッペンチューブの上に置いた。ＰＢＦ緩衝液１ｍＬをカラム上部に加え、正の選択をされた細胞を収集した。正の細胞画分の収率と生存率をトリパンブルー染色によって測定した。正の選択により、平均１％の出発細胞濃度を得た。

【１６６２】

試験的な細胞スクリーニングを確立し、培養液のための播種レベルに関する情報を用意した。プレートに、ウェル当たり１０、２５、５０、１００、又は２００個の濃縮Ｂ細胞を播種した。加えて、各ウェルには、高グルコース修飾ＲＰＭＩ培地中２５～５０Ｋ個細胞／ウェルの照射ＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００ラド）と適切なレベルの活性化ウサギＴ細胞上清（米国特許出願公開第２００７０２６９８６８号参照のこと）（調製により１～５％の範囲のもの）を、最終体積２５０μＬ／ウェルで含ませた。培養物を４％CO_2中３７℃で５～７日間インキュベートした。

【１６６３】

抗原認識によるＢ細胞培養液のスクリーニング（ＥＬＩＳＡ）

抗ヒトＰＣＳＫ９抗体を産生するウェルを特定するために、抗原認識（ＥＬＩＳＡ）による血清試料の力価測定のための上述同様のプロトコルを、次の変更を加えて使用した。手短に述べれば、ニュートラアビジンをコーティングしたプレートに、ビオチン化ヒトＰＣＳＫ９（ウェル当たり５０μＬ、それぞれ１μｇ／ｍＬ）をコーティングした。Ｂ細胞上清試料（５０μ／Ｌ）を事前に希釈せずに試験した。

【１６６４】

１つ又は複数のアッセイを使用した、Ｂ細胞上清における機能活性の特定

抗原認識ＥＬＩＳＡによる特定に続いて、ＰＣＳＫ９の機能修飾エピトープを標的とする抗体を、ＰＣＳＫ９ブロッキングＥＬＩＳＡを使用して特定した。ビオチン化ＰＣＳＫ

９をストレプトアビジン・プレートにコーティングし、次いで、ヒトＦｃ領域を持った組換え型機能修飾ヒトＰＣＳＫ９抗体（室内生成させたもの）のプールされたものを使用して、機能的エピトープをブロッキングした。エピトープをブロッキングすると、Ｂ細胞培養液上清をウェルに入れ、抗体結合を抗ウサギＦｃ－ＨＲＰ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ）によって検出した。

【１６６５】

抗原特異的なＢ細胞からの抗体配列の増幅及び配列決定

機能アッセイを実行して、所望の機能特性を持った抗ＰＣＳＫ９抗体を含有するＢ細胞上清を特定した後、次いで、これらの抗体を分泌する抗原特異的Ｂ細胞を単離した。その後、単一の単離Ｂ細胞から抗体配列を単離する、複合ＲＴ－ＰＣＲを基にした方法を使用して、抗体配列をこれらの単離Ｂ細胞から回収した。制限酵素認識部位を含有するプライマーを、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（重及び軽）の保存領域及び定常領域中でアニールするよう設計し、二段ネステッドＰＣＲ回収により、抗体配列を増幅した。各ウェルの単位複製配列を、回収とサイズの完全性について、分析した。次いで、生じた断片をＡｌｕＩで消化し、配列クローン性のフィンガープリントを採る。同一の配列は、電気泳動分析において共通の断片化パターンを示した。次いで、元の重鎖及び軽鎖単位複製配列断片を、ＰＣＲプライマー内に含有される制限酵素部位を使用して消化し、発現ベクターへとクローン化した。サブクローニングしたＤＮＡ断片を含有するベクターを増幅し、精製した。サブクローニングした重鎖及び軽鎖の配列を、発現の前に確認した。

【１６６６】

所望の抗原特異性及び／又は機能特性のモノクローナル抗体の組換え産生

特異的Ｂ細胞から回収された抗体の抗原特異性及び機能特性を決定するために、所望される対の重鎖・軽鎖の配列の発現を促進するベクターをＨＥＫ－２９３細胞にトランスフェクトした。

【１６６７】

ＥＬＩＳＡによる組換え抗体の抗原認識

組換え発現抗体の、ヒトＰＣＳＫ９に結合する能力を特性評価するために、抗体含有溶液をＥＬＩＳＡによって試験した。インキュベーションは全て、室温で行った。手短に述べれば、ニュートラアビジン・プレート（Ｐｉｅｒｃｅ）を、ＥＬＩＳＡ緩衝液（ＰＢＳ、０．５％魚皮ゼラチン、０．０５％トウィーン２０）で１時間ブロッキングした。ブロッキングの後、ビオチン化ＰＣＳＫ９を含有する溶液（ＥＬＩＳＡ緩衝液中１μｇ／ｍＬ）を１時間、プレートにコーティングしておいた。次いで、ＰＣＳＫ９をコーティングしたプレートを、洗浄緩衝液（ＰＢＳ、０．０５％トウィーン２０）で３回洗った。コーティングの後、プレートを再びＥＬＩＳＡ緩衝液で、１時間ブロッキングした。

ブロッキング溶液を除去して、次いで、試験している抗体の希釈系列でプレートを約１時間インキュベートした。このインキュベーションの最後に、プレートを洗浄緩衝液で３回洗い、二次抗体含有溶液（ペルオキシダーゼ結合アフィニピュア（Ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ　ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ　ａｆｆｉｎｉｐｕｒｅ）Ｆ（ａｂ’）２断片ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆｃ断片特異的［Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ］）で約４５分間さらにインキュベートし、３回洗った。次に、基質溶液（ＴＭＢペルオキシダーゼ基質、ＢｉｏＦｘ）を加え、暗所で３～５分間インキュベートした。反応物を、０．５Ｍ　ＨＣｌを加えることによって停止し、プレート・リーダーで、プレートを４５０ｎｍで読み取った。

【１６６８】

結果：図１３～２６は、抗ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１～Ａｂ２４がヒトＰＣＳＫ９に結合し、それを認識することを示す。

【１６６９】

ＨｅｐＧ２細胞のＬＤＬ－Ｃ取り込みの調節による、組換え抗体の機能特性評価

ＰＣＳＫ９によるＨｅｐＧ２細胞中ＬＤＬ－Ｃ取り込み阻害を中和する、抗ＰＣＳＫ９

抗体の能力を、細胞に基づくアッセイで試験した。ＨｅｐＧ２細胞を、コラーゲンをコーティングした９６ウェル・プレートに播種した（３０，０００個細胞／ウェル）。２４時間後、培地を、０．５％低脂質ＦＢＳを含有する新鮮な培地に入れ換えた。種々の濃度の抗ＰＣＳＫ９抗体を、３μｇ／ｍＬＰＣＳＫ９と室温下１時間インキュベートし、次いでＨｅｐＧ２細胞に加え、３７℃で５時間インキュベートした。ＢＯＤＩＰＹ－ＬＤＬを各ウェルに加え、３７℃で一晩インキュベートした。培地を除去し、細胞をＲＩＰＡ緩衝液で溶解し、細胞に取り込まれるＢＯＤＩＰＹ－ＬＤＬの量をプレート・リーダー（励起、４８５ｎｍ；発光５３５ｎｍ）で測定した。

【１６７０】

結果：図２７～４６は、ＬＤＬ－Ｃの取り込みを阻害するＰＣＳＫ９の能力を抗ＰＣＳＫ９抗体が中和することを示す。

【１６７１】

ＥＬＩＳＡによる、組換え抗体のカニクイザル抗原認識

カニクイザルＰＣＳＫ９に結合する組換え発現抗体の能力を特性評価するために、抗体含有溶液をＥＬＩＳＡによって試験した。手順は、カニクイザルＰＣＳＫ９を利用した以外は、ヒトＰＣＳＫ９　ＥＬＩＳＡについての上記記載の通りである。

【１６７２】

結果：図４７～６０は、抗ＰＣＳＫ９抗体がカニクイザルＰＣＳＫ９に結合し、それを認識することを示すｓ。

【１６７３】

実施例２　酵母細胞発現

重鎖及び軽鎖のための、ピキア・パストリス発現ベクターの構成

ヒト化軽鎖及び重鎖断片は市販用に合成され、ｐＧＡＰ発現ベクターへとサブクローニングされたものである。ｐＧＡＰ発現ベクターは、免疫グロブリン鎖の発現を促すためにＧＡＰプロモーターを使用し、輸送のために分泌リーダー配列を使用する。加えて、このベクターは、細菌の複製起点等の共通要素と、Ｐ．パストリス中抗生物質Ｇ４１８に耐性を与えるカナマイシン耐性遺伝子のコピーと、を含有する。Ｇ４１８は、所望の発現ベクターを自らのゲノムに統合して含有する菌株のための選択手段を提供する。

【１６７４】

ピキア・パストリスの半数体ｍｅｔ１及びｌｙｓ３宿主菌株への、発現ベクターの形質転換

半数体Ｐ．パストリス菌株の形質転換と、Ｐ．パストリス生殖周期の操作とに使用される全ての方法を、ピキア・プロトコル（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｈｉｇｇｉｎｇｓ，ＤＲ，ａｎｄ　Ｃｒｅｇｇ，ＪＭ，Ｅｄｓ．１９９８．Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ）で、上に記載の通り行った。形質転換の前に、各ベクターをＧＡＰプロモーター配列内で線状化して、ベクターをＰ．パストリス・ゲノムのＧＡＰプロモーター遺伝子座へ組み込むよう導いた。半数体菌株を、電気穿孔法を使用してトランスフェクトし、良好な形質転換体を、ＹＰＤＳ（酵母抽出物、ペプトンブドウ糖とソルビトール）Ｇ４１８寒天プレートで選択した。重鎖及び軽鎖遺伝子のコピー数を、半数体菌株について、サザンブロット分析によって決定した。次いで、半数体菌株を接合し、それらがアミノ酸マーカー（すなわち、Ｌｙｓ及びＭｅｔ）の不存在下で成長する能力により選択した。次いで、結果物二倍体クローンを、最終的なサザンブロットに付し、重鎖及び軽鎖遺伝子のコピー数を確認した。目的の抗体を発現するクローンを、バイオレイヤー干渉法（ｂｉｏｌａｙｅｒ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｍｅｔｒｙ）のプロテインＡ（Ｐｒｏｔｅｉｎ－Ａ）バイオセンサー（Ｏｃｔｅｔ、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して選択し、発現をモニターした。二重遺伝子座菌株（Ｄｕａｌ　ｌｏｃｕｓ　ｓｔｒａｉｎ）を、米国出願第６１／５２５，３０７号に開示の方法を使用して生成させた。その出願の内容は全体が参照により組み込まれているものとする。

【１６７５】

実施例３　ピキア・パストリスにおけるＡｂ１８の発現

全長抗体の発現のためのピキア菌株を作成した。全ての全長抗体発現菌株について、半数体菌株を作成し、続いて接合した。１つの半数体菌株が全長軽鎖配列を発現し、別の半数体菌株は全長重鎖配列を発現した。各二倍体菌株を使用して、研究用細胞バンクを生成させ、バイオリアクター中での発現のために使用した。

【１６７６】

まず、研究用細胞バンクを使用し、次の栄養素（％ｗ／ｖ）から構成される培地を用いて接種材料を増殖させた：酵母抽出物３％、無水ブドウ糖４％、ＹＮＢ１．３４％、ビオチン０．００４％及び１００ｍＭリン酸カリウム。発酵槽用接種材料を生成させるために、細胞バンクを振とうインキュベーターにおいて、３０℃、３００ＲＰＭで約２４時間増殖させた。次いで、１０％接種材料を、無菌成長培地１Ｌの入ったＬａｂｆｏｒｓ作業体積２．５Ｌ容器に加えた。成長培地は、次の栄養素で構成した：硫酸カリウム１８．２ｇ／Ｌ、一塩基性リン酸アンモニウム３６．４ｇ／Ｌ、二塩基性リン酸カリウム１２．８ｇ／Ｌ、硫酸マグネシウム・７水和物３．７２ｇ／Ｌ、クエン酸ナトリウム・２水和物１０ｇ／Ｌ、グリセリン４０ｇ／Ｌ、酵母抽出物３０ｇ／Ｌ、ＰＴＭ１微量金属４．３５ｍＬ／Ｌ、及び消泡剤２０４　１．６７ｍＬ／Ｌ。ＰＴＭ１微量金属溶液は、次の成分で構成した：硫酸銅・５水和物６ｇ／Ｌ、ヨウ化ナトリウム０．０８ｇ／Ｌ、硫酸マンガン水和物３ｇ／Ｌ、モリブデン酸ナトリウム・２水和物０．２ｇ／Ｌ、ホウ酸０．０２ｇ／Ｌ、塩化コバルト０．５ｇ／Ｌ、塩化亜鉛２０ｇ／Ｌ、硫酸第一鉄・７水和物６５ｇ／Ｌ、ビオチン０．２ｇ／Ｌ、及び硫酸５ｍＬ／Ｌ。

【１６７７】

バイオリアクター・プロセス・コントロール・パラメーターを次の通り設定した：撹拌１，０００ＲＰＭ、エアー流量１．３５標準リットル毎分、温度２８℃、そして、ｐＨは水酸化アンモニウムを使用して６に制御した。酸素補給は供給しなかった。

【１６７８】

初めのグリセロールが消費されたことが溶存酸素の急な変化によって示されるまで、発酵培養を約１２～１６時間増殖させた。溶存酸素の急な変化の後、培養液を約３時間飢餓状態（ｓｔａｒｖｅｄ）とした。この飢餓期間の後、リアクターにエタノールを一度に加えて、１％エタノール（ｗ／ｖ）に達するようにした。発酵培養液を１５～３０分間平衡化した。先のエタノール添加から３０分後にフィードの追加を開始し、４０分間１ｍＬ／分の一定量に設定し、次いで、エタノール感知プローブ（Ｒａｖｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）を使用して、運転の残りの間エタノールの濃度を１％に保ちながら、フィード・ポンプをエタノール・センサーによって制御した。フィードは、次の成分で構成した：酵母抽出物５０ｇ／Ｌ、ブドウ糖５００ｇ／Ｌ、硫酸マグネシウム・７水和物３ｇ／Ｌ、及びＰＴＭ１微量金属１２ｍＬ／Ｌ。合計発酵時間は、約９０時間であった。

【１６７９】

実施例４　抗体をヒト化する方法

抗体をヒト化する方法は、先に、発行済み米国特許第７９３５３４０号に記載されており、その開示は全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、活性を維持するためにウサギ・フレームワーク残基の追加が必要か否かを決めることが必要である。場合によっては、ヒト化抗体は、親和性又は活性の損失を最小限とするためにいくらかの決定的なウサギ・フレームワーク残基が保持されることをさらに必要とする。これらの場合、所望の活性を有するために、単一又は複数のフレームワーク・アミノ酸をヒト生殖系列配列から元のウサギ・アミノ酸へ変更して戻すことが必要である。これらの変更を実験によって決め、どのウサギ残基が親和性と活性を保持するのに必要かを特定する。

【１６８０】

実施例５

抗ＰＣＳＫ９抗体の結合親和性

ＰＣＳＫ９に対するモノクローナル抗体の結合親和性を、Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）でバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して推定した。ビオチン化抗体を、様々な密度でストレプトアビジン（Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ）（ＳＡ）バイオセンサー

の表面に固定化した。製造者（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）から購入した１×Ｋｉｎｅｔｉｃｓ Ｂｕｆｆｅｒ（ＮａＣｌ ０．０１３８Ｍ；ＫＣｌ ０．０００２７Ｍ；ＢＳＡ ０．１ｍｇ／ｍＬ、０．００２％トウィーン、及び０．００５％アジ化ナトリウム；ｐＨ７．４、２５℃において）中に調製されたヒトＰＣＳＫ９の希釈系列を使用して抗体をクエリー（ｑｕｅｒｙ）した。抗原濃度を選んで（約０．２５μｇ／ｍＬ～２μｇ／ｍＬ）、１５分の会合時間と２５分の解離時間をＯｃｔｅｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ｖ６．４、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）で使用し、１：１ラングミュア（Ｌａｎｇｍｕｉｒ）結合モデルを使用してデータをグローバルフィットした。この技術はセンサー再生を可能としておらず、試験される各抗体は別々にセンサー一式を必要とする。抗体親和性の例を表１に挙げる。

【表１】

表１

抗体	K_D (pM)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)
Ab1	7990	1.62E+05	1.30E-03
Ab2	4250	1.07E+05	4.53E-04
Ab3	5870	9.44E+04	5.54E-04
Ab4	6000	7.03E+04	4.22E-04
Ab5	3160	8.81E+04	2.78E-04
Ab6	531	7.53E+04	4.00E-05
Ab7	379	7.07E+04	2.68E-05
Ab8	637	7.70E+04	4.91E-05
Ab9	637	7.70E+04	4.91E-05
Ab10	676	7.53E+04	5.09E-05
Ab11	332	6.68E+04	2.22E-05
Ab12	120	1.00E+05	1.21E-05
Ab13	2230	1.59E+05	3.53E-04
Ab14	3700	9.79E+04	3.62E-04
Ab15	839	6.92E+04	5.80E-05
Ab16	1280	7.75E+04	9.92E-05
Ab17	609	1.03E+05	6.27E-05
Ab18	215	9.70E+04	2.09E-05
Ab19	1300	8.80E+04	1.16E-04
Ab20	600	1.08E+05	6.63E-05

【１６８１】

ＳＰＲを使用した抗ＰＣＳＫ９抗体の結合親和性（Ａｂ２１～２４）

ＰＣＳＫ９のモノクローナル抗体の結合親和性を、ＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）で、表面プラズモン共鳴法（ＳＰＲ）を使用して推定した。ビオチン化抗体を、ニュートラアビジン（ＮＬＣ）チップの表面に漸増的密度で固定化した。Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した１×ＨＢＳ－ＥＰ＋Ｂｕｆｆｅｒ（１０ｍＭ　ヘペス；１５０ｍＭ　ＮａＣｌ；３ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０５％ポリソルベート２０；ｐＨ７．６　２５℃で）中に調製し、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈの０．２ｍｇ／ｍＬのウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）とＶＷＲの０．００５％アジ化ナトリウムを添加したヒトＰＣＳＫ９の希釈系列を使用して、抗体をクエリーした。抗原濃度を選んで（約０．０８μｇ／ｍＬ～６．７μｇ／ｍＬ）、４分の会合時間と３０～１２０分の解離時間をＰｒｏｔｅＯｎ　Ｍａｎａｇｅｒ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ｖ３．１．０．６、Ｂｉｏ－Ｒａｄ）で使用し、１：１　ラングミュア結合モデルを使用してデータをグループ化しフィット（ｇｒｏｕｐ　ａｎｄ　ｆｉｔ）した。分析物のクエリーとクエリーの間に、１０ｍＭグリシンｐＨ２．０を使用して抗体を表面に結合した後、表面を再生した。４つの異なる密度でのデータを平均し、単一K_D及び標準の誤差伝播を各抗体について計算した。これらの値を表２で報告する。

【表２】

表２

抗体	K_D (M)	平均 hu k_d (1/s)	平均 hu k_a (1/Ms)
Ab21	6.1E-10	3.54E-04	5.80E+05
Ab22	4.9E-10	2.59E-04	5.29E+05
Ab23	4.0E-11	3.71E-05	9.28E+05
Ab24	9.0E-11	6.16E-05	6.84E+05

【１６８２】

実施例６　ＰＣＳＫ９抗体は、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用を阻害する

ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用を遮断する、一群の抗ＰＣＳＫ９抗体の能力を、ＥＬＩＳＡを基にした免疫測定法を使って評価した。手短に述べれば、ＬＤＬＲ（０．５μｇ／ｍＬ）を４ＨＢＸプレート上に、４℃で一夜、コーティングしておいた。プレートをＰＢＳ　ｐＨ７．４中０．５％魚皮ゼラチンで、室温で１時間ブロッキングし、続いてＰＢＳで３回洗った。ビオチン化ＰＣＳＫ９（０．３μｇ／ｍｌ）を、抗ＰＣＳＫ９抗体の希釈系列の存在下、室温で１時間インキュベートし、次いで、ＬＤＬＲをコーティングしたプレートに加えた。室温で１時間インキュベートした後、プレートを洗った（ＰＢＳで３回（３Ｘ　ｗｉｔｈ　ＰＢＳ））。現像するために、ストレプトアビジン－ＨＲＰを加え、室温で１時間インキュベートし、洗い（ＰＢＳ中、３回（３Ｘ　ｉｎ　ＰＢＳ））、ＴＭＢ基質を室温で３分間加えた。反応物を０．５Ｍ　ＨＣｌを使用してクエンチし、吸光度を４５０ｎｍで読み取った。

【１６８３】

結果：図６１～８４は、抗ＰＣＳＫ９抗体が、ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用を遮断することを示す。

【１６８４】

実施例７　抗ＰＣＳＫ９抗体は、非ヒト霊長類における血漿ＬＤＬ－Ｃレベルを低下させる

薬力学的（ＰＤ）及び薬物動態学的（ＰＫ）試験を、年齢３～４才、体重３～４ｋｇの、まだ実験に使用されたことのないオスのカニクイザルにおいて行った。

【１６８５】

３匹のカニクイザルに賦形剤（１５ｍＭヒスチジン、２５０ｍＭソルビトール、ｐＨ５

．５）を注射し、３匹のサルにＡｂ１８（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。注射は、１日目に急速静脈内投与（ＩＶ　ｂｏｌｕｓ）をして実施した。

【１６８６】

血液を静脈穿刺によって収集し、処理をして臨床化学用の血清とした。血液をK_3ＥＤＴＡ管に収集し、処理をしてＰＫ分析用の血漿とした。絶食させた動物から、注射前と、注射の２４時間後、以後３０日目まで３日ごとに、血液試料を臨床化学用に収集した。ＰＫ分析用の血液試料を、注射前と、５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間、１８時間、２４時間、３６時間、４８時間、９６時間後、以後３０日目まで３日ごとに、収集した。全ての試料を－７０℃以下で保存した。

【１６８７】

臨床化学分析は、次のパラメーターを包含した：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γグルタミルトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、Ｃ反応性タンパク質、カルシウム、クレアチニン、リン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン－グロブリン比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩化物、及び重炭酸。

【１６８８】

結果：図８５は、Ａｂ１８が１４日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを６０％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、急速に投与前レベルに戻った。３０日目にＡｂ１８を注射した後、ＬＤＬ－Ｃレベルに同様の低下を観察した。コレステロールに２０～２５％の減少を観察したが（図８６）、ＨＤＬ－Ｃレベルは変化しなかった（図８７）。

【１６８９】

合計抗体レベルをＥＬＩＳＡによって測定した。手短に述べれば、複数列９６ウェル高結合能プレートにヤギ抗ヒトＩｇＧ（サル吸収（ｍｏｎｋｅｙ　ａｂｓｏｒｂｅｄ））０．５μｇ／ｍＬを、４℃で一夜コーティングしておいた。プレートを、ＰＢＳ＋０．５％トウィーン２０中３％ブロッカーＡ（Ｂｌｏｃｋｅｒ　Ａ）で、室温で１時間ブロッキングした。プレートを洗い（ＰＢＳ＋０．５％トウィーンで３回）、試料を加え、続いて、室温で１時間インキュベートした。プレートを３回洗い、ビオチン化ヒト重／軽鎖抗体及びスルホ－ＴＡＧストレパバジン（ｓｕｌｆｏ－ＴＡＧ　ｓｔｒｅｐａｖａｄｉｎ）でＡｂ１８を検出した。プレートを３回洗い、ＭＳＤで読み取った。

【１６９０】

結果：表３は、合計抗体レベルについて３匹のカニクイザルでの結果を示す。

【表３】

表３

動物	C_{max} (mg/ml)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
1	72.93	4	71.35
2	110.35	4	63.46
3	98.99	4	69.01

【１６９１】

実施例８　抗ＰＣＳＫ９抗体は、非ヒト霊長類における血漿ＬＤＬ－Ｃレベルを低下させる

薬力学的（ＰＤ）試験を、年齢３～４才、体重３～４．５ｋｇの、オスのカニクイザルにおいて行った。

【１６９２】

３匹のカニクイザルにＡｂ１１（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。注射は、１日目に急速静

脈内投与をして実施した。

【１６９３】

血液を静脈穿刺によって収集し、処理をして臨床化学用の血清とした。血液をＫ３ＥＤＴＡチューブに収集し、処理をしてＰＫ分析用の血漿とした。絶食させた動物から、注射前と、注射の２４時間後、以後３日ごとに、血液試料を臨床化学用に収集した。ＰＫ分析用の血液試料を、注射前と、５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間、１８時間、２４時間、３６時間、４８時間、９６時間、１６８時間、２４０時間、３１２時間、３８４時間、５２８時間、６９６時間後に、収集した。全ての試料を－７０℃以下で保存した。

【１６９４】

臨床化学分析は、次のパラメーターを包含した：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γグルタミルトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、Ｃ反応性タンパク質、カルシウム、クレアチニン、リン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン－グロブリン比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩化物、及び重炭酸。

【１６９５】

結果：図８８は、Ａｂ１１が１６日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを６０％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、投与前レベルに戻った。コレステロールに２５～３０％の減少を観察したが（図８９）、ＨＤＬ－Ｃレベルは変化しなかった（図９０）。

【１６９６】

実施例９　抗ＰＣＳＫ９抗体は、非ヒト霊長類における血漿ＬＤＬ－Ｃレベルを低下させる

薬力学的（ＰＤ）試験を、年齢３～５才、体重２．８～４．０ｋｇの、オスのカニクイザルにおいて行った。

【１６９７】

３匹のカニクイザルにＡｂ１９（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。注射は、１日目に急速静脈内投与をして実施した。

【１６９８】

血液を静脈穿刺によって収集し、処理をして臨床化学用の血清とした。血液をＫ３ＥＤＴＡチューブに収集し、処理をしてＰＫ分析用の血漿とした。絶食させた動物から、注射前と、注射の２４時間、４８時間、９６時間後、以後３４日目まで３日ごとに、血液試料を臨床化学用に収集した。ＰＫ分析用の血液試料を、注射前と、５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間後、以後３４日目まで３日ごとに、収集した。全ての試料を－７０℃以下で保存した。

【１６９９】

臨床化学分析は、次のパラメーターを包含した：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γグルタミルトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、Ｃ反応性タンパク質、カルシウム、クレアチニン、リン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン－グロブリン比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩化物、及び重炭酸。

【１７００】

結果：図９１は、Ａｂ１９が１９日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを６５％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、投与前レベルに戻った。

【１７０１】

実施例１０　抗ＰＣＳＫ９抗体は、非ヒト霊長類における血漿ＬＤＬ－Ｃレベルを低下させる

薬力学的（ＰＤ）試験を、年齢３～５才、体重２．８～４．０ｋｇの、オスのカニクイ

ザルにおいて行った。

【１７０２】

３匹のカニクイザルにＡｂ２０（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。注射は、１日目に急速静脈内投与をして実施した。

【１７０３】

血液を静脈穿刺によって収集し、処理をして臨床化学用の血清とした。血液をＫ３ＥＤＴＡチューブに収集し、処理をしてＰＫ分析用の血漿とした。絶食させた動物から、注射前と、注射の２４時間、４８時間、９６時間後、以後３４日目まで３日ごとに、血液試料を臨床化学用に収集した。ＰＫ分析用の血液試料を、注射前と、５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間後、以後３４日目まで３日ごとに、収集した。全ての試料を－７０℃以下で保存した。

【１７０４】

臨床化学分析は、次のパラメーターを包含した：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γグルタミルトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、Ｃ反応性タンパク質、カルシウム、クレアチニン、リン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン－グロブリン比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩化物、及び重炭酸。

【１７０５】

結果：図９２は、Ａｂ２０が２２日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを７０％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、投与前レベルに戻った。

【１７０６】

実施例１１　抗ＰＣＳＫ９抗体は、非ヒト霊長類における血漿ＬＤＬ－Ｃレベルを低下させる

薬力学的（ＰＤ）試験を、年齢３～５才、体重２．８～４．０ｋｇの、オスのカニクイザルにおいて行った。

【１７０７】

３匹のカニクイザルにＡｂ２２とＡｂ２４（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。注射は、１日目に急速静脈内投与をして実施した。

【１７０８】

血液を静脈穿刺によって収集し、処理をして臨床化学用の血清とした。血液をＫ３ＥＤＴＡチューブに収集し、処理をしてＰＫ分析用の血漿とした。絶食させた動物から、注射前と、注射の２４時間、４８時間、９６時間後、以後４６日目（Ａｂ２２）又は３７日目（Ａｂ２４）まで３日ごとに、血液試料を臨床化学用に収集した。ＰＫ分析用の血液試料を、注射前と、５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間後、以後４６日目（Ａｂ２２）又は３７日目（Ａｂ２４）まで３日ごとに、収集した。全ての試料を－７０℃以下で保存した。

【１７０９】

臨床化学分析は、次のパラメーターを包含した：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γグルタミルトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、Ｃ反応性タンパク質、カルシウム、クレアチニン、リン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン－グロブリン比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩化物、及び重炭酸。

【１７１０】

結果：図９３は、Ａｂ２２が２２日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを６０％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、投与前レベルに戻った。図９４は、Ａｂ２４が２２日間の間にＬＤＬ－Ｃレベルを７０％にまで低減する結果をもたらしたことを示す。ＬＤＬ－Ｃレベルはその後、投与前レベルに戻った。

【図１Ａ】

図１Ａ
抗体重鎖タンパク質特徴

配列名称	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYWMT	WVRQAPGKGLEYIG	IISSSGSTYYATWAKG
Ab2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIDAIDNTYYASWAKG
Ab3	QSVEESGGRLVTPGGSLTLTCTASGFSLS	SYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	IIYPSGSTYYASWAKG
Ab4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	SYAMI	WVRQAPEKGLEYIG	YIGGIDSTYYASWAKG
Ab5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IISNSGTTYYASWAKG
Ab6	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASWAKG
Ab7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASSAKG
Ab8	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFT	SDYYMC	WVRQAPGKGLEWIG	CISTGDGSTYYASWAKG
Ab9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab10	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANWAKG
Ab11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANSAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIRAGGGNYYANSAKG
Ab13	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	TYGVG	WVRQAPGKGLEYIG	IISSSGSTYYASWAKG
Ab14	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTGSGFSFS	SIAYMC	WIRQAPGKGLEWIG	CIGSGSGNTYYANWAKG
Ab15	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIA	CIDAGNSGSTYYASWAKG
Ab16	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFSFS	SDYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGSYYANWAKG
Ab17	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFS	SSYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRPGSADYYASWAKG
Ab18	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYWIC	WVRQAPGKGLEWIG	CIRDGGGTYYASSAKG
Ab19	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYAMG	WVRQAPGKGLEYIG	IIVSYGPTYYASWAKG
Ab21	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS	SYAMN	WVRQAPGKGLEWIG	AIRSSGATPFASWVNG
Ab22	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	SYAMN	WVRQAPGKGLEWIG	AIRSSGATPFASSVNG
Ab23	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFS	SGYYMC	WVRQAPGKGLEWIA	CIYAGSGGSTFFANWAKG
Ab24	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFS	SGYYMC	WVRQAPGKGLEWIA	CIYAGSGGSTFFANWAKG

【図１Ｂ】

図１Ｂ
抗体重鎖タンパク質特徴

配列名称	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISKTSSTTVDLEITSPTTEDTATYFCAR	DSAFSSGLEFNI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISKTSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCAR	ASILGYSIATGFNI	WGPGTLVTVSS
Ab3	RFTISKTSTTVDLKITSPTVEDTATYFCAR	GGAYATLNL	WGPGTLVTVSS
Ab4	RFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCGR	WSGTSGYNTI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR	GIYWYWRVFNL	WGPGTLVTVSS
Ab6	RLTISMTSSTTVTLQLNSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab7	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab8	RFTISKPSSTTVTLQMTRLTAADTATYFCAR	DRYYSYAYGAYVYASDL	WGPGTLVTVSS
Ab9	RFTISKTSTTVDLKITSPTAEDTATYFCAR	DLDANSSGYYGCFNI	WGQGTLVTVSS
Ab10	RFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab11	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab13	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	DWSSTTGYYGYFNM	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISKSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DTNNGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab15	RFTISKASSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DLNDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab16	RLTISMTSSTTVGLKMTSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab17	RFTISRASSSTVTLQMTSLTAADTATYFCAS	DINDGWLGQFNL	WGPGTLVTVSS
Ab18	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS	DINDGWLGQFNL	WGQGTLVTVSS
Ab19	RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCAR	DLDAQSSGYYGAFNI	WGQGTLVTVSS
Ab20	RFTISRDNSKSTVYLQMNSLRAEDTATYFCAR	DLDAQSSGYYGAFNI	WGQGTLVTVSS
Ab21	RFTISKTSTTVDLKITSPTPEDTATYFCAR	DTNDGWYINRLDL	WGPGTLVTVSS
Ab22	RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DTNDGWYINRLDL	WGQGTLVTVSS
Ab23	RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	DGGYAGYGYAFFNL	WGPGTLVTVSS
Ab24	RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR	DGGYAGYGYAFFNL	WGPGTLVTVSS

【図１Ｃ】

図１Ｃ
抗体重鎖タンパク質特徴

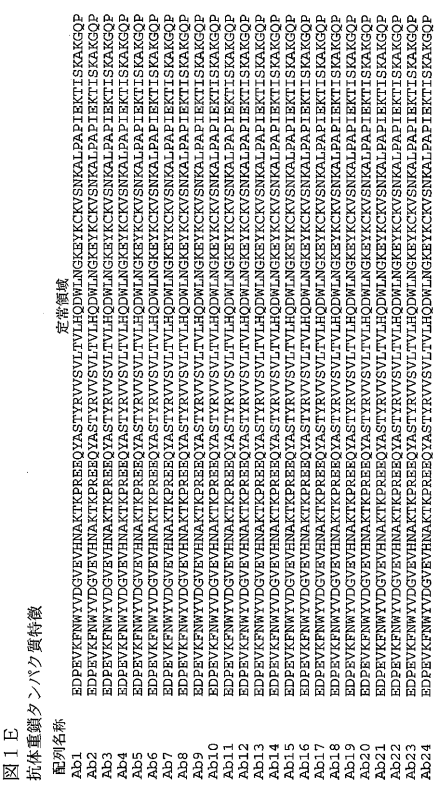
配列名称	定常領域
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab15	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab16	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab17	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab18	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab19	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab20	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab21	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab22	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab23	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
Ab24	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL

【図１Ｄ】

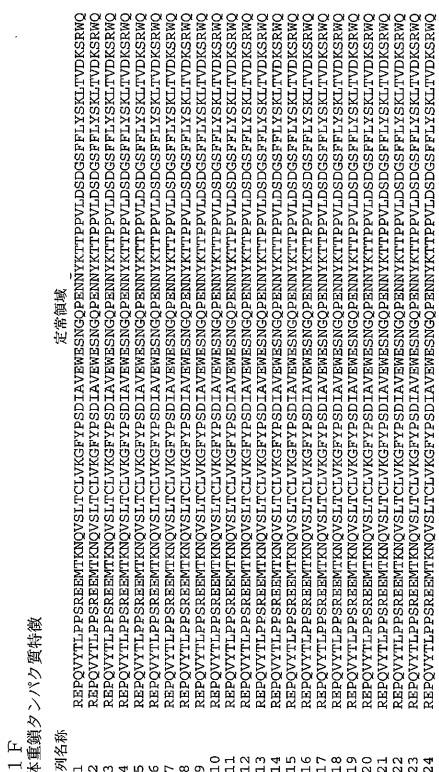
図１Ｄ
抗体重鎖タンパク質特徴

配列名称	定常領域
Ab1	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab2	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab3	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab4	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab5	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab6	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab7	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab8	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab9	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab10	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab11	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab12	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab13	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab14	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab15	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab16	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab17	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab18	GTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab19	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab20	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab21	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab22	GTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab23	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
Ab24	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

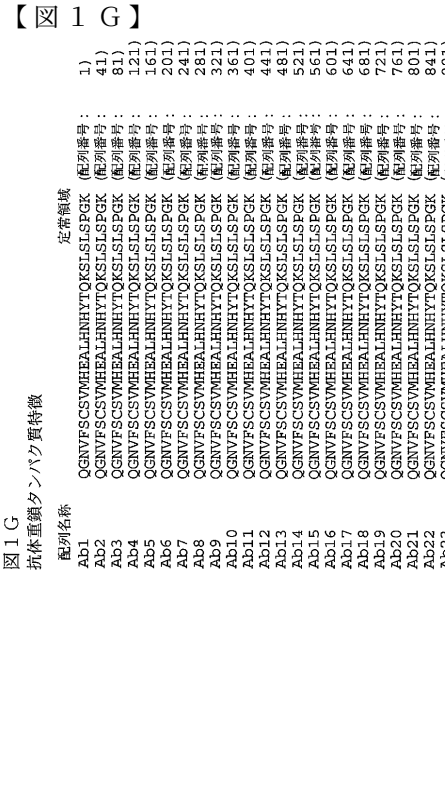
【図１Ｅ】



【図１Ｆ】



【図１Ｇ】



【図２Ａ】

【図２Ｂ】

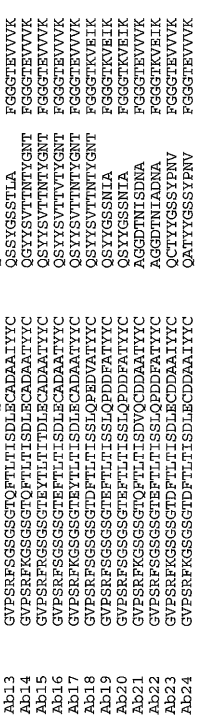


図２Ｂ
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	QQGQSSSDTIDNT	FGGGTEVVVK
Ab2	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYGVSDVDNG	FGGGTEVVVK
Ab3	GVSSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDDDADNG	FGGGTEVVVK
Ab4	GVSSRFKGSRSGTEYTLTISDLECADAATYYC	QCTGGDSGNT	FGGGTEVVVK
Ab5	GVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	LGGYDDDADNA	FGGGTEVVVK
Ab6	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTNTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab7	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTNTYGNT	FGGGTKVEIK
Ab8	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECADAATYYC	QSNYGISSRSYVNG	FGGGTELEIL
Ab9	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QSYYGSSNIA	FGGGTKVEIK
Ab10	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTVAYGNT	FGGGTEVVVK
Ab11	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTVAYGNT	FGGGTKVEIK
Ab12	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTVAYGNT	FGGGTKVEIK
Ab13	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QSSYGSSTLA	FGGGTEVVVK
Ab14	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	QGYYSVTTNTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab15	GVPSRFKGSGSGTEYTLTITDLECADAATYYC	QSYYSVTTNTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab16	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTVTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab17	GVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC	QSYYSVTTNTYGNT	FGGGTEVVVK
Ab18	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	QSYYSVTTNTYGNT	FGGGTKVEIK
Ab19	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	QSYYGSSNIA	FGGGTKVEIK
Ab20	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISSLQPDDFATYYC	QSYYGSSNIA	FGGGTKVEIK
Ab21	GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	AGGDTNISDNA	FGGGTEVVVK
Ab22	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC	AGGDTNIADNA	FGGGTKVEIK
Ab23	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYC	QCTYYGSSYPNV	FGGGTEVVVK
Ab24	GVPSRFKGSGSGTDFTLTISDLECDDAAIYYC	QATYYGSSYPNV	FGGGTEVVVK

【図２Ｃ】

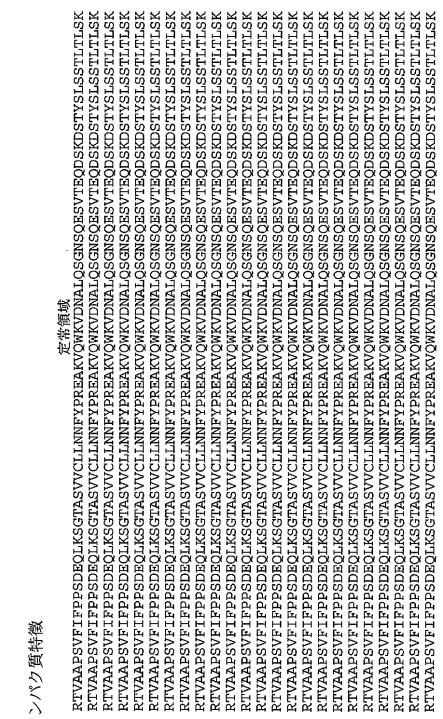


図２Ｃ
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	定常領域
Ab1	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab2	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab3	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab5	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab6	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab7	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab8	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab11	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab12	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab13	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab14	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab15	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab16	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab17	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab18	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab19	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab20	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab21	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab22	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab23	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
Ab24	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

【図２Ｄ】

図２Ｄ
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	定常領域	
Ab1	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 21)
Ab2	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 61)
Ab3	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 101)
Ab4	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 141)
Ab5	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 181)
Ab6	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 221)
Ab7	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 261)
Ab8	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 301)
Ab9	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 341)
Ab10	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 381)
Ab11	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 421)
Ab12	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 461)
Ab13	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 501)
Ab14	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 541)
Ab15	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 581)
Ab16	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 621)
Ab17	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 661)
Ab18	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 701)
Ab19	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 741)
Ab20	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 781)
Ab21	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 821)
Ab22	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 861)
Ab23	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 901)
Ab24	ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(配列番号: 941)

【図３Ａ】

図３Ａ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR1
Ab1	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctggacaccctgacactcacctgcacagtctctggat
Ab2	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcacagtctctggat
Ab3	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctggat
Ab4	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcacagtctctggaa
Ab5	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcacagtctctgga
Ab6	caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab7	gaggtgcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab8	caggagcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab9	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctgatcacctgacactcacctgcacagtctctg
Ab10	caggagcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab11	gaggtgcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab12	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcacagtctctggaa
Ab13	caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab14	caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggatccctgacactcacctgcacagtctctg
Ab15	caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab16	caggagcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab17	caggagcagctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggatccctgacactcacctgcacagcctctg
Ab18	gaggtgcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab19	gaggtgcagctggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab20	gaggtgcagcttgtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab21	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcacagtctctggat
Ab22	gaggtgcagctggtggaggagtccgggggtccctgagactctctgtgcagcctctg
Ab23	cagtcgtctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgggacatccctgacactcacctgcaaagcctctggat
Ab24	cagtcgtctggaggagtccgggggagacctggtcaagcctgggacatccctgacactcacctgcaaagcctctggat

【図３Ｂ】

図３Ｂ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR1	CDR1	FR2
Ab1	tctccctcagt	agctactggatgact	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga
Ab2	tctccctcagt	agctatgcaatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga
Ab3	tctccctcagt	agctactacatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga
Ab4	tcgacctcagt	agctatgcaatgatc	tgggtccgtcaggctccagaaaaggggctggaatacatcgga
Ab5	tctccctcagt	agctatgcaatgagc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga
Ab6	gattctccttcagt	agcaactactggatatgc	tgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcgga
Ab7	gattcaccgtcagt	agcaactactggatatgc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgga
Ab8	gattctccttcact	agcgactattacatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgga
Ab9	tcgacctcagt	agctatgcaatgggc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga
Ab10	gattctccttcagt	agcagttactggatatgc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgca
Ab11	gattcaccgtcagt	agcagttactggatatgc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgca
Ab12	gattcaccgtcagt	agcagttactggatatgc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgca
Ab13	tcgacctcagt	acctatggagtgggc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga
Ab14	gattctccttcagt	agcatcgcctacatgtgc	tggatccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgca
Ab15	gattctccttcagt	agcagctactggatatgc	tgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcgca
Ab16	gattctccttttagt	agtgattactggatatgc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgga
Ab17	gattctccttcagt	agcagctactggatatgc	tgggtccgccaggctccagggaagggactggagtggatcgga
Ab18	gattcaccgtcagt	agcaactactggatatgc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgga
Ab19	gaatcgacctcagt	agctatgcaatgggc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcgga
Ab20	gaatcgacctcagt	agctatgcaatgggc	tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtacatcgga
Ab21	tctccctcagt	agttatgcaatgaat	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgggg
Ab22	gattctccctcagt	agttatgcaatgaat	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgggg
Ab23	tctccttcagt	agcggctactacatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgca
Ab24	tctccttcagt	agcggctactacatgtgc	tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgca

【図３Ｃ】

図３Ｃ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	CDR2	FR3
Ab1	atcattagtagtagtggtagcacatactacgcgacctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaaacct
Ab2	atcattgatgctattgataacacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaaacct
Ab3	atcatttatcctagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaaacct
Ab4	tatattggtggtattgatagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaaacct
Ab5	atcattagtaatagtggtaccacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaaacct
Ab6	tgcattcgtgatggtggtggcacttactacgcgagctgggcgaaaggc	cgactcaccatctccatgacct
Ab7	tgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab8	tgcatttctactggtgatggcagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaccct
Ab9	atcattgttagttatgggcccacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab10	tgcattcgtgctggtggtgggaattactacgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccagaacct
Ab11	tgcattcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab12	tgcattcgtgctggtggtgggaattactacgctaactctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab13	atcattagtagtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab14	tgcattggttctggtagtgggaacacttactacgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaagct
Ab15	tgcattgatgctggtaatagtggtagcacttactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaggcct
Ab16	tgcattcgtgatggtggtgggagttactacgcgaactgggcgaaaggc	cgactcaccatctccatgacct
Ab17	tgcattcgtcctggtagtgcggattactacgcgagctgggcgaaaggc	cgattcaccatctccagagcct
Ab18	tgcattcgtgatggtggtggcacttactacgctagctctgctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab19	atcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab20	atcattgttagttatgggcccacatactacgctagctgggctaaaggc	cgattcaccatctccagagaca
Ab21	gccattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctgggtgaatggc	cgtttcaccatctccaaaacct
Ab22	gccattcgtagtagtggtgccacattcttcgcgagctccgtgaatggc	agattcaccatctccagagaca
Ab23	tgcatttatgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct
Ab24	tgcatttatgctggtagtggtggtagcactttcttcgcgaactgggcgaaaggc	cgattcaccatctccaaaacct

【図３Ｄ】

図３Ｄ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR3
Ab1	cgtcgaccacggtggatctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab2	cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccggggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab3	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacagtcgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab4	cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtggcaga
Ab5	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab6	cgtcgaccacggtgactctgcaactgaacagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagc
Ab7	attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagc
Ab8	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccaggctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgaga
Ab9	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacggccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab10	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagc
Ab11	attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagc
Ab12	attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagc
Ab13	cgtcgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab14	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacttatttctgtgcgagc
Ab15	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagc
Ab16	cgtcgaccacggtgggtctgaaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacgtatttttgtgcgagc
Ab17	cgtcgtccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttttgtgcgagc
Ab18	attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctagc
Ab19	attccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccaga
Ab20	attccaagtccaccgtgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgccacctatttctgtgccaga
Ab21	cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacacccgaggacacggccacctatttctgtgccaga
Ab22	attccaagaacacggtgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgaga
Ab23	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgaga
Ab24	cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgaga

【図３Ｅ】

図３Ｅ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	CDR3	FR4
Ab1	gactctgcttttagttctggtttggaattcaacatc	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab2	gcctctattcttggttatagtattgctacgggctttaacatc	tggggcccagggaccctcgtcaccg
Ab3	ggaggtgcttatgctactcttaacttg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab4	tggtccggtactagtggttataataccatc	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab5	ggaatatattggtactggagagtttttaacttg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab6	gatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggcccaggcaccctcgtcaccg
Ab7	gatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab8	gatcgatactatagttatgcttatggtgcttatgtttatgctagcgacttg	tggggcccaggcaccctcgtcaccg
Ab9	gatctggatgctaatagtagtggttattatggatgctttaacatc	tggggcccagggaccctcgtcaccg
Ab10	gatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggcccgggcaccctggtcaccg
Ab11	gatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab12	gatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab13	gattggtctagtactactggttattatgggtattttaatatg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab14	gatactaataatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccagggcaccctcgtcaccg
Ab15	gatcttaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab16	gatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggcccagggaccctcgtcaccg
Ab17	gatattaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccaggcaccctcgtcaccg
Ab18	gatatcaatgatgggtggcttggccaattcaacttg	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab19	gatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatc	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab20	gatctggatgctcaaagtagtggttactatggagcttttaacatc	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab21	gatactaatgatggttggtatattaatcggttggatctc	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab22	gatactaatgatggttggtatattaatcggttggatctc	tggggccaagggaccctcgtcaccg
Ab23	gatggtggttatgctggctatggttatgctttctttaacttg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg
Ab24	gatggtggttatgctggctatggttatgctttctttaacttg	tggggcccgggcaccctcgtcaccg

【図３Ｆ】

図３Ｆ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域	
	FR4	
Ab1	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab2	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab3	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab4	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab5	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab6	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab7	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab8	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab9	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab10	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab11	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab12	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab13	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab14	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab15	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab16	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab17	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab18	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab19	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab20	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab21	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab22	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab23	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
Ab24	tctcgagc	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag

【図３Ｇ】

図３Ｇ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab2	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab3	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab4	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab5	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab6	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab7	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab8	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab9	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab10	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab11	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab12	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab13	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab14	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab15	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab16	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab17	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab18	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab19	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab20	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab21	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab22	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab23	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
Ab24	cggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca

【図３Ｈ】

図３Ｈ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab2	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab3	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab4	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab5	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab6	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab7	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab8	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab9	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab10	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab11	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab12	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab13	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab14	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab15	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab16	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab17	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab18	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab19	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab20	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab21	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab22	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab23	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct
Ab24	gcggcgtgcacacttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct

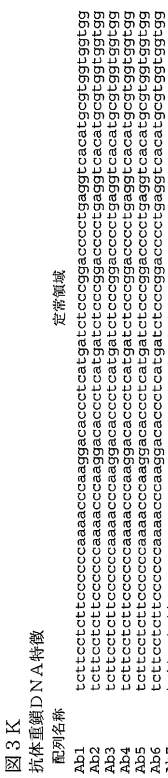
【図３Ｉ】

図３Ｉ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab2	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab3	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab4	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab5	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab6	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab7	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab8	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab9	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab10	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab11	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab12	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab13	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab14	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab15	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab16	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab17	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab18	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab19	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab20	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab21	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab22	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab23	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag
Ab24	ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag

【図３Ｊ】

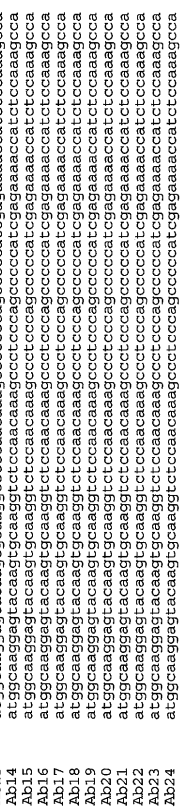
【図３Ｋ】



【図３Ｌ】

【図３Ｍ】

【図３Ｎ】



【図３Ｏ】

【図３Ｐ】

【図３Ｑ】

【図４Ａ】

図４Ａ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR1
Ab1	gcctatgatctgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab2	gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab3	gccgtgctgacccagacaccatcacccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcagttgc
Ab4	gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab5	gccgtgctgacccagacaccatcgcctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab6	gctgacattgtgatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab7	gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc
Ab8	gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab9	gccgtcgtgctgacccagactccagcctccgtgtctgcagctgtgggtggcacagtcaccatcaagtgc
Ab10	gccaacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab11	gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc
Ab12	gccaacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc
Ab13	gcattcgaattgacccagactccatcccccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab14	gctgacattgtgatgacccagactccagcctcggtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaattgc
Ab15	gccaacatcgtgatgacccagactccatccccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab16	gctgacattgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab17	gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab18	gctgacattgtgatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcaagtgc
Ab19	gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab20	gacatccagatgacccagtctcctttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab21	gccgccgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcagcatcagttgc
Ab22	gccgtgctgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc
Ab23	gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc
Ab24	gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc

【図４Ｂ】

図４Ｂ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	CDR1	FR2
Ab1	caggccagtcagagtgtttatagtaactggttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab2	caggccagtcagagcattagtagccacttagcc	tggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcc
Ab3	cagtccagtcagagtgtttatcataacaacctcttatcc	tggtatcagcagaaaccaggtcagcctcccaagctct
Ab4	caggccagtcagagcatttatagcaatttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab5	caggccagtcagagtgtttataacaacctcttatcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab6	caggccagtcagagcattagtgcgtacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab7	caggccagtcagagcattagtgcttacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcc
Ab8	caggccagtgaaagcattaggaactacttatcc	tggtatcaacagaaaccagggcagcgtcccaagctcc
Ab9	caggccagtcagagcattagcactgcattagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab10	caggccagtcagagcattagtaattacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab11	caggccagtcagagcattagtaattacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcc
Ab12	caggccagtcagagcattagtaattacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcc
Ab13	caggccagtcagagcattagcactgcattagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab14	caggccagtcagagcattagtagctacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab15	caggccagtcagagcattagtgactacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactcc
Ab16	caggccagtcagagcattagtagctacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab17	caggccagtctgagcattgctgactacttagcc	tggtatctccagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab18	caggccagtcagagcattagtgcttacttagcc	tggtatcagcagaaaccagggaaagtccctaagctcc
Ab19	caggccagtcagagcattagcactgcattagcc	tggtatcagcagaaaccaggaaaagccccttaagctcc
Ab20	caggccagtcagagcattagcactgcattagcc	tggtatcagcagaaaccaggaaaagccccttaagctcc
Ab21	cagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcc	tggtttcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcc
Ab22	cagtccagtaagagtgtttatagtaactacttatcc	tggtttcagcagaaaccagggaaagccccttaagttcc
Ab23	caggccagtgagaggatttatagtggtttggcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc
Ab24	caggccagtgagaggatttatagtggtttggcc	tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc

【図３Ｒ】

図３Ｒ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab2	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab3	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab4	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab5	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab6	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab7	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab8	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab9	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab10	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab11	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab12	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab13	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab14	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab15	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab16	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab17	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab18	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab19	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab20	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab21	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab22	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab23	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
Ab24	gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

【図３Ｓ】

図３Ｓ
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域		
Ab1	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	11)
Ab2	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	51)
Ab3	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	91)
Ab4	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	131)
Ab5	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	171)
Ab6	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	211)
Ab7	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	251)
Ab8	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	291)
Ab9	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	331)
Ab10	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	371)
Ab11	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	411)
Ab12	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	451)
Ab13	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	491)
Ab14	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	531)
Ab15	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	571)
Ab16	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	611)
Ab17	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	651)
Ab18	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	691)
Ab19	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	731)
Ab20	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	771)
Ab21	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	811)
Ab22	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	851)
Ab23	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	891)
Ab24	gcctctccctgtctccgggtaaa	(配列番号：	931)

【図４Ｃ】

図４Ｃ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR2	CDR2	FR3
Ab1	tgatctat	gatgcatccgatctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab2	tgatctac	agggcatccactctggaatct	ggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab3	tgatctac	gatgcatccaaactgacatct	ggggtctcatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab4	tgatctat	ggtgcatccaaatctggcatct	ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtcgatctgggacagagtaca
Ab5	tgatctat	gatgcatccaatctggcatct	ggggtcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab6	tgatctac	agggcatacactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagttca
Ab7	tgatctat	agggcatacactctggcatct	ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca
Ab8	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab9	tgatctat	gctgcatccccctctggcatct	ggggtctcatcgcggttcaagagcagtggatctgggacagagttca
Ab10	tgatctac	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatccgggacacagttca
Ab11	tgatctat	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca
Ab12	tgatctat	aggacatccactctggcatct	ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca
Ab13	tgatctat	ggtgcatccaatctggaatct	ggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacacagttca
Ab14	tgatctac	agggcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca
Ab15	tgatctac	agggcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcagaggcagtggatctgggacagagtaca
Ab16	tgatctac	agggcatccactctggcctct	ggggtcccatcgcggttcagcggcagtggatctgggacagagttca
Ab17	tgatctac	agggcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaggggcagtggatctgggacagagtaca
Ab18	tgatctat	agggcatacactctggcatct	ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca
Ab19	tgatctat	gctgcatccccctctggcatct	ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca
Ab20	tgatctat	gctgcatccccctctggcatct	ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca
Ab21	tgatctac	aaggcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca
Ab22	tgatctat	aaggcatccactctggcatct	ggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattca
Ab23	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttca
Ab24	tgatctat	ggtgcatccactctggcatct	ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagatttca

【図４Ｄ】

図４Ｄ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	FR3	CDR3
Ab1	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	cagcaggggcagagtagtagtgata
Ab2	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caacagggttatggtgttagtgatg
Ab3	ctctcaccataagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggttatgatgatgatgctg
Ab4	ctctcaccatcagtgacctggagtgtgccgatgctgccacctactactgt	cagtgcactggtggtggtgatagcg
Ab5	ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggttatgatgatgatgctg
Ab6	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagctattattccgttactacta
Ab7	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt	caaagctactattccgttactacta
Ab8	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagcaattatggtattagtagtc
Ab9	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttattactgt	caaagctattatggtagtagcaata
Ab10	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagctattattccgttactactg
Ab11	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt	caaagctactattccgttactactg
Ab12	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt	caaagctactattccgttactactg
Ab13	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccatttactactgt	caaagctcttatggtagtagtactt
Ab14	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaggctattattccgttactacta
Ab15	ctctcaccatcaccgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagctattattccgttactacta
Ab16	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagctattattccgttactactg
Ab17	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt	caaagctattattccgttactacta
Ab18	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt	caaagctactattccgttactacta
Ab19	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgt	caaagctattatggtagtagcaaca
Ab20	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgt	caaagctattatggtagtagcaaca
Ab21	ctctcaccatcagcgacgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt	gcaggcggtgatactaatattagtg
Ab22	ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc	gcaggcggtgatactaatattgctg
Ab23	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgt	caatgtacttattatggttctagtt
Ab24	ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccatttactactgt	caagctacttattatggttctagtt

【図４Ｅ】

図４Ｅ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	CDR3	FR4	定常領域
Ab1	ttgataatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab2	ttgataatggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab3	ataatggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab4	gtaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab5	ataatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab6	atacttatggaaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab7	atacttatggaaatact	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab8	gtagttatgttaatggt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab9	ttgct	ttcggcggagggaccgagctggagatccta	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab10	ttgcttatggaaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab11	ttgcttatggaaatact	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab12	ttgcttatggaaatact	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab13	tggct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab14	atacttatggaaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab15	atacttatggaaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab16	ttacttatggaaatact	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab17	atacttatggaaatact	ttcggcggaggaaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab18	atacttatggaaatact	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab19	ttgct	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab20	ttgct	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtggctgcaccatctgtctttca
Ab21	ataatgct	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab22	ataatgct	ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab23	atcctaatgtt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca
Ab24	atcctaatgtt	ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaa	cgtacggtagcggccccatctgtctttca

【図４Ｆ】

図４Ｆ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab2	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab3	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab4	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab5	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab6	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab7	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab8	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab9	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab10	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab11	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab12	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab13	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab14	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab15	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab16	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab17	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab18	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab19	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab20	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab21	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab22	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab23	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca
Ab24	tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccca

【図４Ｇ】

図４Ｇ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab2	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab3	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab4	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab5	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab6	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab7	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab8	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab9	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab10	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab11	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab12	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab13	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab14	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab15	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab16	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab17	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab18	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab19	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab20	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab21	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab22	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab23	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
Ab24	gagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg

【図４Ｈ】

図４Ｈ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab2	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab3	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab4	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab5	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab6	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab7	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab8	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab9	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab10	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab11	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab12	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab13	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab14	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab15	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab16	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab17	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab18	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab19	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab20	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab21	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab22	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab23	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
Ab24	acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct

【図４Ｉ】

図４Ｉ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab2	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab3	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab4	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab5	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab6	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab7	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab8	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab9	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab10	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab11	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab12	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab13	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab14	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab15	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab16	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab17	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab18	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab19	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab20	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab21	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab22	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab23	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
Ab24	acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

【図４Ｊ】

図４Ｊ
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域
Ab1	(配列番号：311)
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)
Ab22	(配列番号：871)
Ab23	(配列番号：911)
Ab24	(配列番号：951)

【図５】

図５
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	可変領域座標	配列番号：	CDR1座標	配列番号：	CDR2座標	配列番号：	CDR3座標	配列番号：
Ab1	1-111	22	24-35	24	51-57	26	90-101	28
Ab2	1-110	62	24-34	64	50-56	66	89-100	68
Ab3	1-110	102	23-35	104	51-57	106	90-100	108
Ab4	1-109	142	24-34	144	50-56	146	89-99	148
Ab5	1-109	182	23-34	184	50-56	186	89-99	188
Ab6	1-113	222	25-35	224	51-57	226	90-103	228
Ab7	1-113	262	25-35	264	51-57	266	90-103	268
Ab8	1-113	302	25-35	304	51-57	306	90-103	308
Ab9	1-108	342	24-34	344	50-56	346	89-98	348
Ab10	1-113	382	25-35	384	51-57	386	90-103	388
Ab11	1-113	422	25-35	424	51-57	426	90-103	428
Ab12	1-113	462	25-35	464	51-57	466	90-103	468
Ab13	1-108	502	24-34	504	50-56	506	89-98	508
Ab14	1-113	542	25-35	544	51-57	546	90-103	548
Ab15	1-113	582	25-35	584	51-57	586	90-103	588
Ab16	1-113	622	25-35	624	51-57	626	90-103	628
Ab17	1-113	662	25-35	664	51-57	666	90-103	668
Ab18	1-113	702	25-35	704	51-57	706	90-103	708
Ab19	1-108	742	24-34	744	50-56	746	89-98	748
Ab20	1-108	782	24-34	784	50-56	786	89-98	788
Ab21	1-110	822	24-35	824	51-57	826	90-100	828
Ab22	1-109	862	23-34	864	50-56	866	89-99	868
Ab23	1-110	902	24-34	904	50-56	906	89-100	908
Ab24	1-110	942	24-34	944	50-56	946	89-100	948

【図６】

図６
抗体重鎖タンパク質特徴

配列名称	定常領域座標	配列番号：	FR1座標	配列番号：	FR2座標	配列番号：	FR3座標	配列番号：	FR4座標	配列番号：
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	108-118	9	119-448	10
Ab2	1-29	43	35-48	45	65-94	47	109-119	49	120-449	50
Ab3	1-29	83	35-48	85	65-94	87	104-114	89	115-444	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-94	127	105-115	129	116-445	130
Ab5	1-29	163	35-48	165	65-94	167	106-116	169	117-446	170
Ab6	1-30	203	37-50	205	67-97	207	110-120	209	121-450	210
Ab7	1-30	243	37-50	245	67-98	247	111-121	249	122-451	250
Ab8	1-30	283	37-50	285	68-98	287	116-126	289	127-456	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-94	327	110-120	329	121-450	330
Ab10	1-30	363	37-50	365	67-97	367	110-120	369	121-450	370
Ab11	1-30	403	37-50	405	67-98	407	111-121	409	122-451	410
Ab12	1-30	443	37-50	445	67-98	447	111-121	449	122-451	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	65-95	487	110-120	489	121-450	490
Ab14	1-30	523	37-50	525	68-98	527	111-121	529	122-451	530
Ab15	1-30	563	37-50	565	69-99	567	112-122	569	123-452	570
Ab16	1-30	603	37-50	605	67-97	607	110-120	609	121-450	610
Ab17	1-30	643	37-50	645	67-97	647	110-120	649	121-450	650
Ab18	1-30	683	37-50	685	67-98	687	111-121	689	122-451	690
Ab19	1-30	723	36-49	725	66-97	727	113-123	729	124-453	730
Ab20	1-30	763	36-49	765	66-97	767	113-123	769	124-453	770
Ab21	1-29	803	35-48	805	65-94	807	108-118	809	119-448	810
Ab22	1-30	843	36-49	845	66-97	847	111-121	849	122-451	850
Ab23	1-29	883	36-49	885	68-98	887	113-123	889	124-453	890
Ab24	1-29	923	36-49	925	68-98	927	113-123	929	124-453	930

【図７】

図７
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	可変領域座標	配列番号：	CDR1座標	配列番号：	CDR2座標	配列番号：	CDR3座標	配列番号：
Ab1	1-111	22	24-35	24	51-57	26	90-101	28
Ab2	1-110	62	24-34	64	50-56	66	89-100	68
Ab3	1-110	102	23-35	104	51-57	106	90-100	108
Ab4	1-109	142	24-34	144	50-56	146	89-99	148
Ab5	1-109	182	23-34	184	50-56	186	89-99	188
Ab6	1-113	222	25-35	224	51-57	226	90-103	228
Ab7	1-113	262	25-35	264	51-57	266	90-103	268
Ab8	1-113	302	25-35	304	51-57	306	90-103	308
Ab9	1-108	342	24-34	344	50-56	346	89-98	348
Ab10	1-113	382	25-35	384	51-57	386	90-103	388
Ab11	1-113	422	25-35	424	51-57	426	90-103	428
Ab12	1-113	462	25-35	464	51-57	466	90-103	468
Ab13	1-108	502	24-34	504	50-56	506	89-98	508
Ab14	1-113	542	25-35	544	51-57	546	90-103	548
Ab15	1-113	582	25-35	584	51-57	586	90-103	588
Ab16	1-113	622	25-35	624	51-57	626	90-103	628
Ab17	1-113	662	25-35	664	51-57	666	90-103	668
Ab18	1-113	702	25-35	704	51-57	706	90-103	708
Ab19	1-108	742	24-34	744	50-56	746	89-98	748
Ab20	1-108	782	24-34	784	50-56	786	89-98	788
Ab21	1-110	822	24-35	824	51-57	826	90-100	828
Ab22	1-109	862	23-34	864	50-56	866	89-99	868
Ab23	1-110	902	24-34	904	50-56	906	89-100	908
Ab24	1-110	942	24-34	944	50-56	946	89-100	948

【図８】

図８
抗体軽鎖タンパク質特徴

配列名称	定常領域座標	配列番号：	FR1座標	配列番号：	FR2座標	配列番号：	FR3座標	配列番号：	FR4座標	配列番号：
Ab1	1-23	23	36-50	25	58-89	27	102-111	29	112-218	30
Ab2	1-23	63	35-49	65	57-88	67	101-110	69	111-217	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	101-110	109	111-217	110
Ab4	1-23	143	35-49	145	57-88	147	100-109	149	110-216	150
Ab5	1-22	183	35-49	185	57-88	187	100-109	189	110-216	190
Ab6	1-24	223	36-50	225	58-89	227	104-113	229	114-220	230
Ab7	1-24	263	36-50	265	58-89	267	104-113	269	114-220	270
Ab8	1-24	303	36-50	305	58-89	307	104-113	309	114-220	310
Ab9	1-23	343	35-49	345	57-88	347	99-108	349	109-215	350
Ab10	1-24	383	36-50	385	58-89	387	104-113	389	114-220	390
Ab11	1-24	423	36-50	425	58-89	427	104-113	429	114-220	430
Ab12	1-24	463	36-50	465	58-89	467	104-113	469	114-220	470
Ab13	1-23	503	35-49	505	57-88	507	99-108	509	109-215	510
Ab14	1-24	543	36-50	545	58-89	547	104-113	549	114-220	550
Ab15	1-24	583	36-50	585	58-89	587	104-113	589	114-220	590
Ab16	1-24	623	36-50	625	58-89	627	104-113	629	114-220	630
Ab17	1-24	663	36-50	665	58-89	667	104-113	669	114-220	670
Ab18	1-24	703	36-50	705	58-89	707	104-113	709	114-220	710
Ab19	1-23	743	35-49	745	57-88	747	99-108	749	109-215	750
Ab20	1-23	783	35-49	785	57-88	787	99-108	789	109-215	790
Ab21	1-23	823	36-50	825	58-89	827	101-110	829	111-217	830
Ab22	1-22	863	35-49	865	57-88	867	100-109	869	110-216	870
Ab23	1-23	903	35-49	905	57-88	907	101-110	909	111-217	910
Ab24	1-23	943	35-49	945	57-88	947	101-110	949	111-217	950

【図９】

図９
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	可変領域座標	配列番号：	ＣＤＲ１座標	配列番号：	ＣＤＲ２座標	配列番号：	ＣＤＲ３座標	配列番号：
Ab1	1-354	12	88-102	14	145-192	16	286-321	18
Ab2	1-357	52	88-102	54	145-192	56	283-324	58
Ab3	1-342	92	88-102	94	145-192	96	283-309	98
Ab4	1-345	132	88-102	134	145-192	136	283-312	138
Ab5	1-348	172	88-102	174	145-192	176	283-315	178
Ab6	1-360	212	91-108	214	151-198	216	292-327	218
Ab7	1-363	252	91-108	254	151-198	256	295-330	258
Ab8	1-378	292	91-108	294	151-201	296	295-345	298
Ab9	1-360	332	88-102	334	145-192	336	283-327	338
Ab10	1-360	372	91-108	374	151-198	376	292-327	378
Ab11	1-363	412	91-108	414	151-198	416	295-330	418
Ab12	1-363	452	91-108	454	151-198	456	295-330	458
Ab13	1-360	492	88-102	494	145-192	496	286-327	498
Ab14	1-363	532	91-108	534	151-201	536	295-330	538
Ab15	1-366	572	91-108	574	151-204	576	298-333	578
Ab16	1-360	612	91-108	614	151-198	616	292-327	618
Ab17	1-360	652	91-108	654	151-198	656	292-327	658
Ab18	1-363	692	91-108	694	151-198	696	295-330	698
Ab19	1-369	732	91-105	734	148-195	736	292-336	738
Ab20	1-369	772	91-105	774	148-195	776	292-336	778
Ab21	1-354	812	88-102	814	145-192	816	283-321	818
Ab22	1-363	852	91-105	854	148-195	856	292-330	858
Ab23	1-369	892	88-105	894	148-201	896	295-336	898
Ab24	1-369	932	88-105	934	148-201	936	295-336	938

【図１０】

図１０
抗体重鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域座標	配列番号：	ＦＲ１座標	配列番号：	ＦＲ２座標	配列番号：	ＦＲ３座標	配列番号：	ＦＲ４座標	配列番号：
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	322-354	19	355-1344	20
Ab2	1-87	53	103-144	55	193-282	57	325-357	59	358-1347	60
Ab3	1-87	93	103-144	95	193-282	97	310-342	99	343-1332	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-282	137	313-345	139	346-1335	140
Ab5	1-87	173	103-144	175	193-282	177	316-348	179	349-1338	180
Ab6	1-90	213	109-150	215	199-291	217	328-360	219	361-1350	220
Ab7	1-90	253	109-150	255	199-294	257	331-363	259	364-1353	260
Ab8	1-90	293	109-150	295	202-294	297	346-378	299	379-1368	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-282	337	328-360	339	361-1350	340
Ab10	1-90	373	109-150	375	199-291	377	328-360	379	361-1350	380
Ab11	1-90	413	109-150	415	199-294	417	331-363	419	364-1353	420
Ab12	1-90	453	109-150	455	199-294	457	331-363	459	364-1353	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	193-285	497	328-360	499	361-1350	500
Ab14	1-90	533	109-150	535	202-294	537	331-363	539	364-1353	540
Ab15	1-90	573	109-150	575	205-297	577	334-366	579	367-1356	580
Ab16	1-90	613	109-150	615	199-291	617	328-360	619	361-1350	620
Ab17	1-90	653	109-150	655	199-291	657	328-360	659	361-1350	660
Ab18	1-90	693	109-150	695	199-294	697	331-363	699	364-1353	700
Ab19	1-90	733	106-147	735	196-291	737	337-369	739	370-1359	740
Ab20	1-90	773	106-147	775	196-291	777	337-369	779	370-1359	780
Ab21	1-87	813	103-144	815	193-282	817	322-354	819	355-1344	820
Ab22	1-90	853	106-147	855	196-291	857	331-363	859	364-1353	860
Ab23	1-87	893	106-147	895	202-294	897	337-369	899	370-1359	900
Ab24	1-87	933	106-147	935	202-294	937	337-369	939	370-1359	940

【図１１】

図１１
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

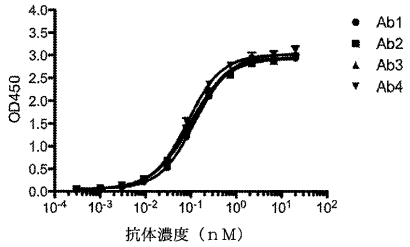
配列名称	可変領域座標	配列番号：	ＦＲ１座標	配列番号：	ＣＤＲ１座標	配列番号：	ＣＤＲ２座標	配列番号：	ＣＤＲ３座標	配列番号：
Ab1	1-333	32	70-105	34	151-171	36	268-303	38		
Ab2	1-330	72	70-102	74	148-168	76	265-300	78		
Ab3	1-330	112	67-105	114	151-171	116	268-300	118		
Ab4	1-327	152	70-102	154	148-168	156	265-297	158		
Ab5	1-327	192	67-102	194	148-168	196	265-297	198		
Ab6	1-339	232	73-105	234	151-171	236	268-309	238		
Ab7	1-339	272	73-105	274	151-171	276	268-309	278		
Ab8	1-339	312	73-105	314	151-171	316	268-309	318		
Ab9	1-324	352	70-102	354	148-168	356	265-294	358		
Ab10	1-339	392	73-105	394	151-171	396	268-309	398		
Ab11	1-339	432	73-105	434	151-171	436	268-309	438		
Ab12	1-339	472	73-105	474	151-171	476	268-309	478		
Ab13	1-324	512	70-102	514	148-168	516	265-294	518		
Ab14	1-339	552	73-105	554	151-171	556	268-309	558		
Ab15	1-339	592	73-105	594	151-171	596	268-309	598		
Ab16	1-339	632	73-105	634	151-171	636	268-309	638		
Ab17	1-339	672	73-105	674	151-171	676	268-309	678		
Ab18	1-339	712	73-105	714	151-171	716	268-309	718		
Ab19	1-324	752	70-102	754	148-168	756	265-294	758		
Ab20	1-324	792	70-102	794	148-168	796	265-294	798		
Ab21	1-330	832	70-105	834	151-171	836	268-300	838		
Ab22	1-327	872	67-102	874	148-168	876	265-297	878		
Ab23	1-330	912	70-102	914	148-168	916	265-300	918		
Ab24	1-330	952	70-102	954	148-168	956	265-300	958		

【図１２】

図１２
抗体軽鎖ＤＮＡ特徴

配列名称	定常領域座標	配列番号：	ＦＲ１座標	配列番号：	ＦＲ２座標	配列番号：	ＦＲ３座標	配列番号：	ＦＲ４座標	配列番号：
Ab1	1-69	33	106-150	35	172-267	37	304-333	39	334-654	40
Ab2	1-69	73	103-147	75	169-264	77	301-330	79	331-651	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	301-330	119	331-651	120
Ab4	1-69	153	103-147	155	169-264	157	298-327	159	328-648	160
Ab5	1-66	193	103-147	195	169-264	197	298-327	199	328-648	200
Ab6	1-72	233	106-150	235	172-267	237	310-339	239	340-660	240
Ab7	1-72	273	106-150	275	172-267	277	310-339	279	340-660	280
Ab8	1-72	313	106-150	315	172-267	317	310-339	319	340-660	320
Ab9	1-69	353	103-147	355	169-264	357	295-324	359	325-645	360
Ab10	1-72	393	106-150	395	172-267	397	310-339	399	340-660	400
Ab11	1-72	433	106-150	435	172-267	437	310-339	439	340-660	440
Ab12	1-72	473	106-150	475	172-267	477	310-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	103-147	515	169-264	517	295-324	519	325-645	520
Ab14	1-72	553	106-150	555	172-267	557	310-339	559	340-660	560
Ab15	1-72	593	106-150	595	172-267	597	310-339	599	340-660	600
Ab16	1-72	633	106-150	635	172-267	637	310-339	639	340-660	640
Ab17	1-72	673	106-150	675	172-267	677	310-339	679	340-660	680
Ab18	1-72	713	106-150	715	172-267	717	310-339	719	340-660	720
Ab19	1-69	753	103-147	755	169-264	757	295-324	759	325-645	760
Ab20	1-69	793	103-147	795	169-264	797	295-324	799	325-645	800
Ab21	1-69	833	106-150	835	172-267	837	301-330	839	331-651	840
Ab22	1-66	873	103-147	875	169-264	877	298-327	879	328-648	880
Ab23	1-69	913	103-147	915	169-264	917	301-330	919	331-651	920
Ab24	1-69	953	103-147	955	169-264	957	301-330	959	331-651	960

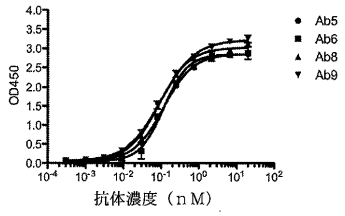
【図１３】



	EC50 (pM)
Ab1	117.0
Ab2	93.6
Ab3	105.2
Ab4	84.3

図１３　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１～Ａｂ４によるヒトＰＣＳＫ９の認識

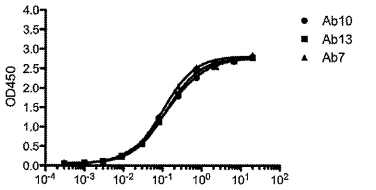
【図１４】



	EC50 (pM)
Ab5	116.2
Ab6	116.6
Ab8	87.4
Ab9	98.0

図１４　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ８、及びＡｂ９によるヒトＰＣＳＫ９の認識

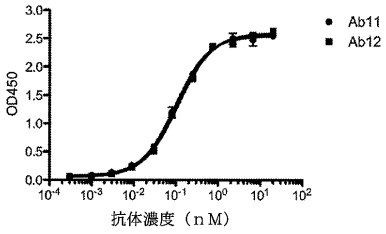
【図１５】



	EC50 (pM)
Ab10	126.4
Ab13	123.9
Ab7	103.5

図１５　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ７、Ａｂ１０、及びＡｂ１３によるヒトＰＣＳＫ９の認識

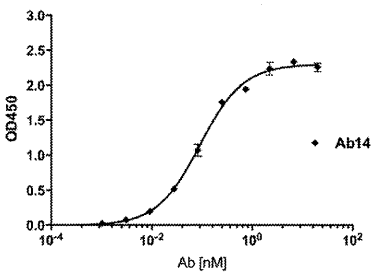
【図１６】



	EC50 (pM)
Ab11	95.8
Ab12	111.1

図１６　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１１及びＡｂ１２によるヒトＰＣＳＫ９の認識

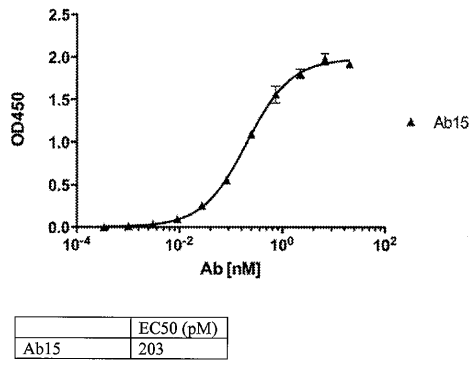
【図１７】



	EC50 (pM)
Ab14	91

図１７　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１４によるヒトＰＣＳＫ９の認識

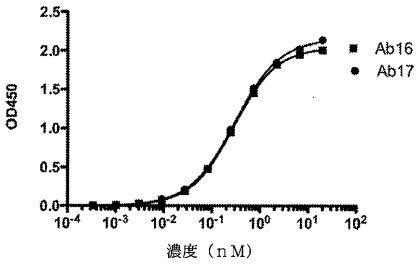
【図１８】



	EC50 (pM)
Ab15	203

図１８　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１５によるヒトＰＣＳＫ９の認識

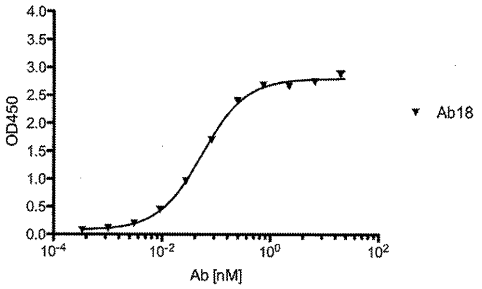
【図１９】



	EC50 (pM)
Ab16	286
Ab17	301

図１９　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７によるヒトＰＣＳＫ９の認識

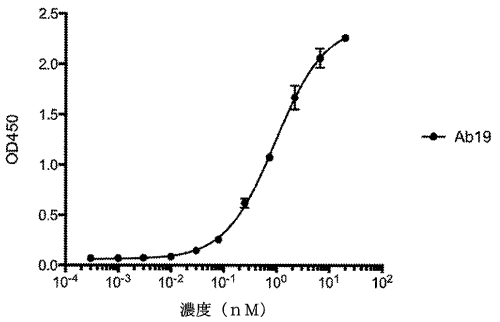
【図２０】



	EC50 (pM)
Ab18	54.2

図２０　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１８によるヒトＰＣＳＫ９の認識

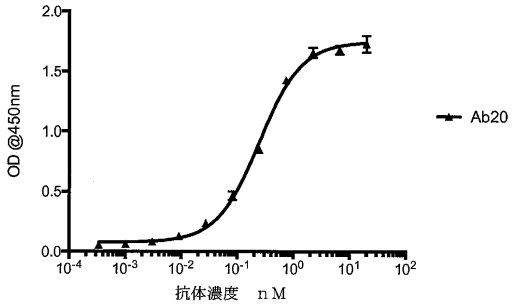
【図２１】



EC50 (pM) 943

図２１　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１９によるヒトＰＣＳＫ９の認識

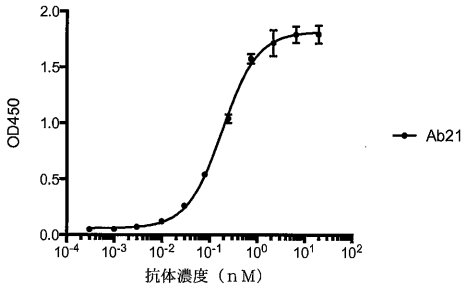
【図２２】



EC50 (pM) 247

図２２　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２０によるヒトＰＣＳＫ９の認識

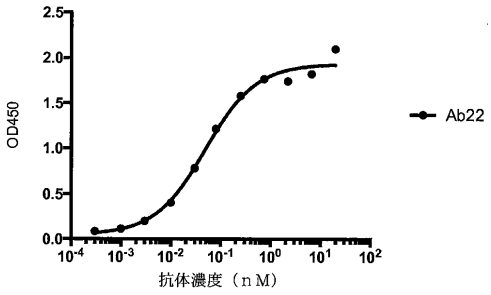
【図２３】



	EC50 (pM)
Ab21	188.3

図２３　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２１によるヒトＰＣＳＫ９の認識

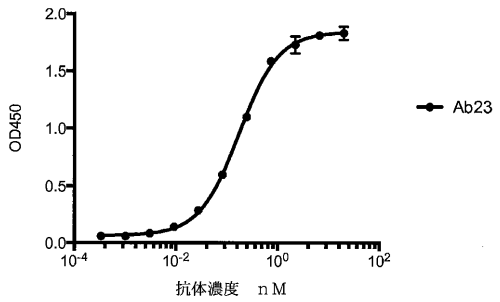
【図２４】



	EC50 (pM)
Ab22	49.23

図２４　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２２によるヒトＰＣＳＫ９の認識

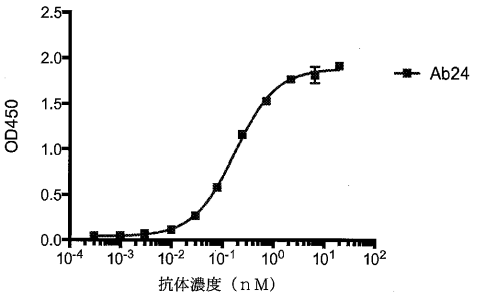
【図２５】



	EC50 (pM)
Ab23	174.0

図２５　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２３によるヒトＰＣＳＫ９の認識

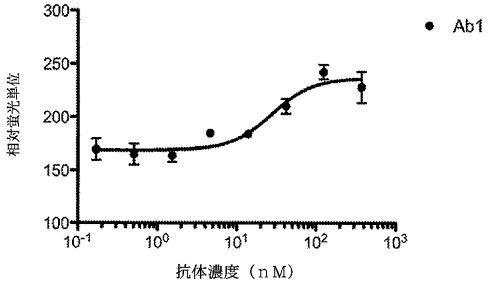
【図２６】



	EC50 (pM)
Ab24	177.8

図２６　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２４によるヒトＰＣＳＫ９の認識

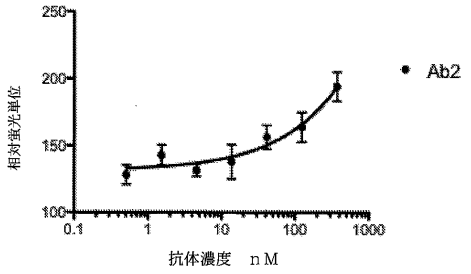
【図２７】



	IC50 (nM)
Ab1	28

図２７　抗体Ａｂ１を用いたＬＤＬ取り込み阻害

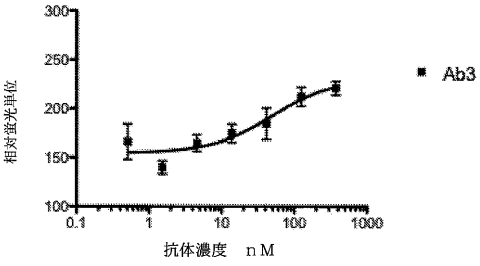
【図２８】



	IC50 (nM)
Ab2	45

図２８　抗体Ａｂ２を用いたＬＤＬ取り込み阻害

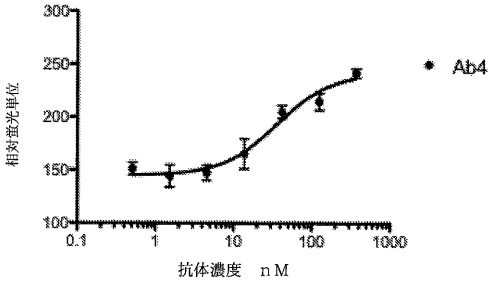
【図２９】



	IC50 (nM)
Ab3	48

図２９　抗体Ａｂ３を用いたＬＤＬ取り込み阻害

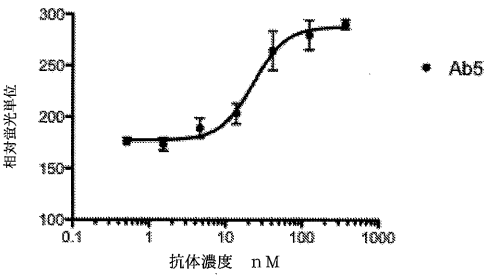
【図３０】



	IC50 (nM)
Ab4	34

図３０　抗体Ａｂ４を用いたＬＤＬ取り込み阻害

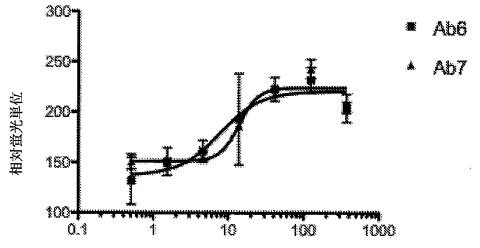
【図３１】



	IC50 (nM)
Ab5	22

図３１　抗体Ａｂ５を用いたＬＤＬ取り込み阻害

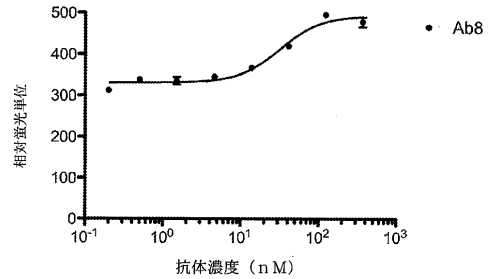
【図３２】



	IC50 (nM)
Ab6	7
Ab7	13

図３２　抗体Ａｂ６及びＡｂ７を用いたＬＤＬ取り込み阻害

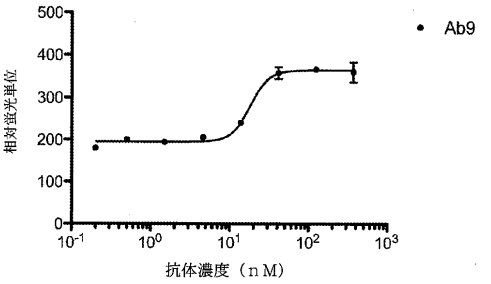
【図３３】



	IC50 (nM)
Ab 8	32

図３３　抗体Ａｂ８を用いたＬＤＬ取り込み阻害

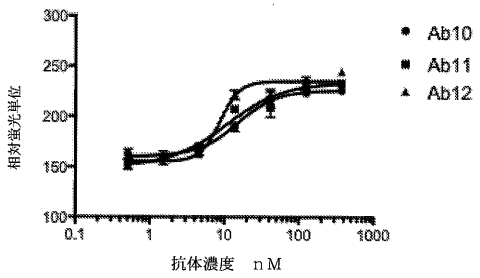
【図３４】



	IC50 (nM)
Ab 9	18

図３４　抗体Ａｂ９を用いたＬＤＬ取り込み阻害

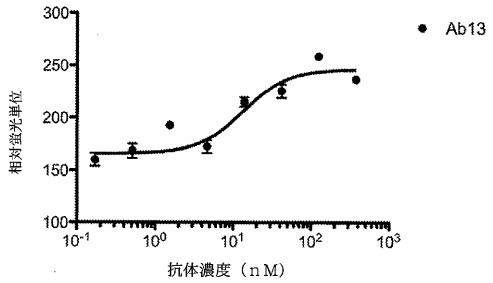
【図３５】



	IC50 (nM)
Ab10	15
Ab11	10
Ab12	9

図３５　抗体Ａｂ１０、Ａｂ１１、及びＡｂ１２を用いたＬＤＬ取り込み阻害

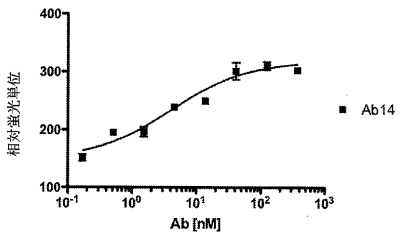
【図３６】



	IC50 (nM)
Ab13	13

図３６　抗体Ａｂ１３を用いたＬＤＬ取り込み阻害

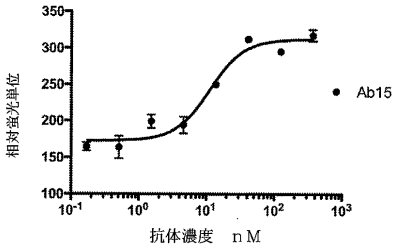
【図３７】



	IC50 (nM)
Ab14	4.1

図３７　抗体Ａｂ１４を用いたＬＤＬ取り込み阻害

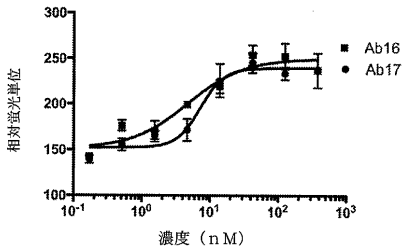
【図３８】



	IC50 (nM)
Ab15	7.5

図３８　抗体Ａｂ１５を用いたＬＤＬ取り込み阻害

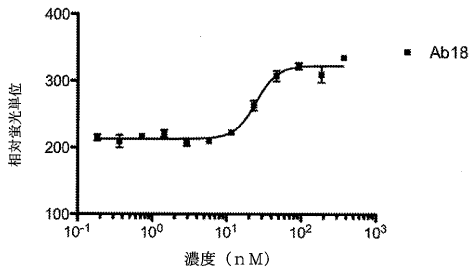
【図３９】



	IC50 (nM)
Ab16	4.8
Ab17	7.2

図３９　抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７を用いたＬＤＬ取り込み阻害

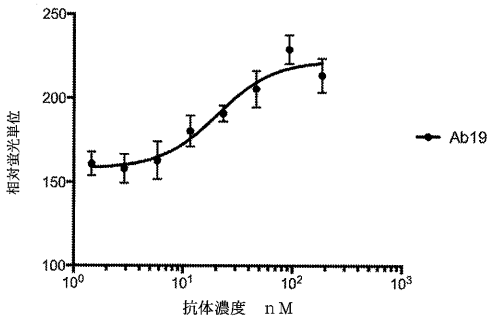
【図４０】



	IC50 (nM)
Ab18	24.9

図４０　抗体Ａｂ１８を用いたＬＤＬ取り込み阻害

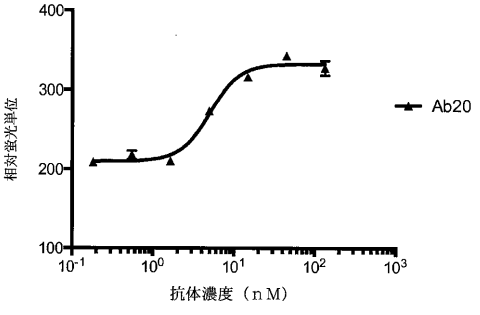
【図４１】



IC50 20.6nM

図４１　抗体Ａｂ１９を用いたＬＤＬ取り込み阻害

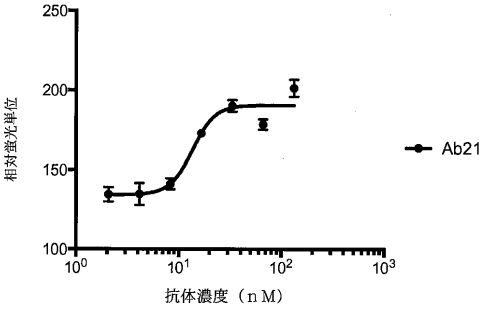
【図４２】



IC50 5.0nM

図４２　抗体Ａｂ２０を用いたＬＤＬ取り込み阻害

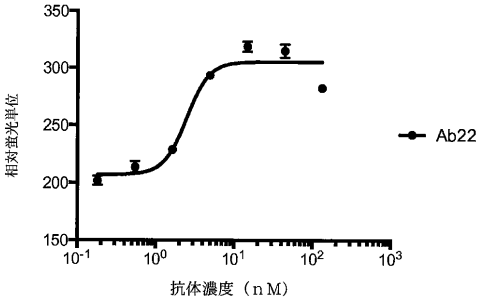
【図４３】



	IC50 (nM)
Ab21	13.6

図４３　抗体Ａｂ２１を用いたＬＤＬ取り込み阻害

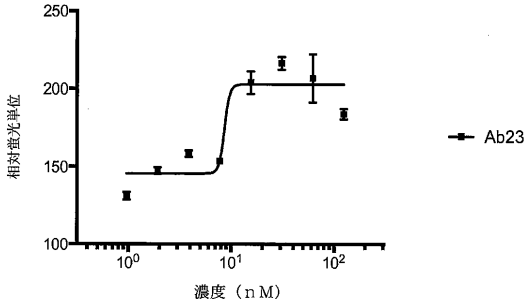
【図４４】



	IC50 (nM)
Ab22	24.9

図４４　抗体Ａｂ２２を用いたＬＤＬ取り込み阻害

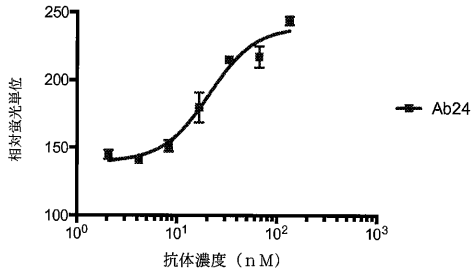
【図４５】



	IC50 (nM)
Ab23	8.62

図４５　抗体Ａｂ２３を用いたＬＤＬ取り込み阻害

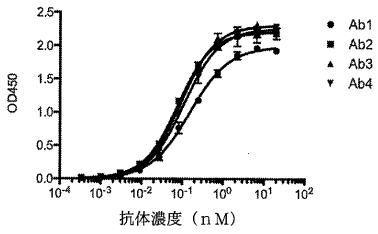
【図４６】



	IC50 (nM)
Ab24	20.9

図４６　抗体Ａｂ２４を用いたＬＤＬ取り込み阻害

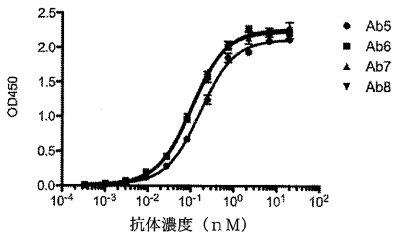
【図４７】



	EC50 (pM)
Ab1	152
Ab2	78
Ab3	95
Ab4	111

図４７　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１～Ａｂ４によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

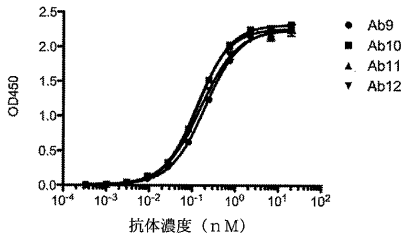
【図４８】



	EC50 (pM)
Ab5	169
Ab6	112
Ab7	103
Ab8	106

図４８ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、及びＡｂ８によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

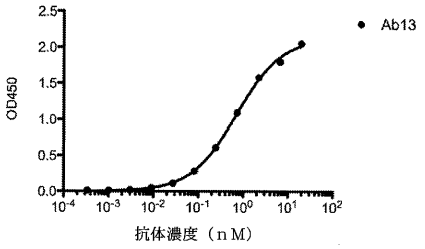
【図４９】



	EC50 (pM)
Ab9	203
Ab10	141
Ab11	129
Ab12	161

図４９ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、及びＡｂ１２によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

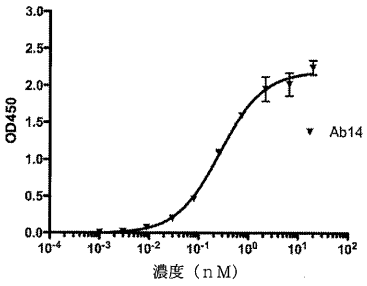
【図５０】



	EC50 (pM)
Ab13	702

図５０ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１３によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

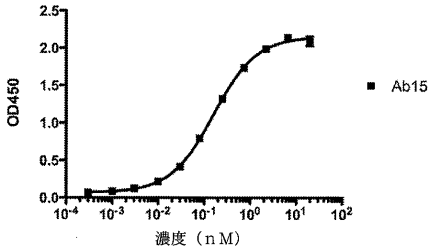
【図５１】



	EC50 (pM)
Ab14	269.4

図５１ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１４によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

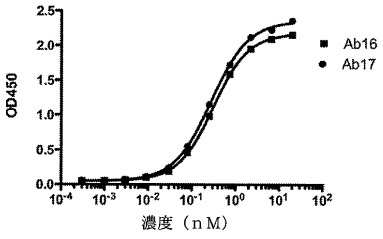
【図５２】



	EC50 (pM)
Ab15	161.1

図５２ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１５によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

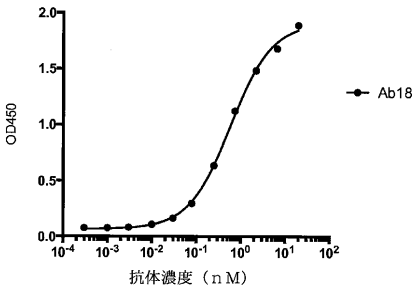
【図５３】



	EC50 (pM)
Ab16	310
Ab17	278

図５３ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１６及びＡｂ１７によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

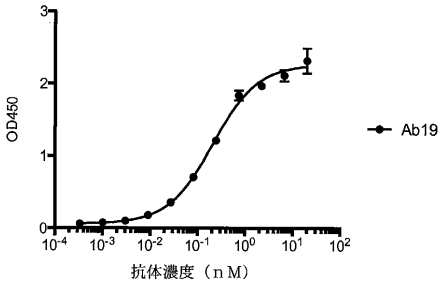
【図５４】



	EC50 (pM)
Ab18	135

図５４ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１８によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

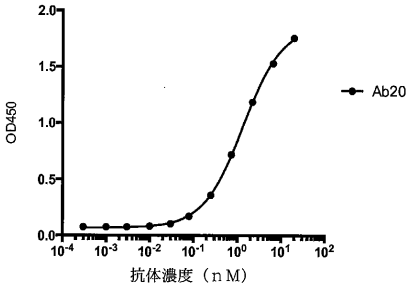
【図５５】



	EC50 (pM)
Ab19	201

図５５ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ１９によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

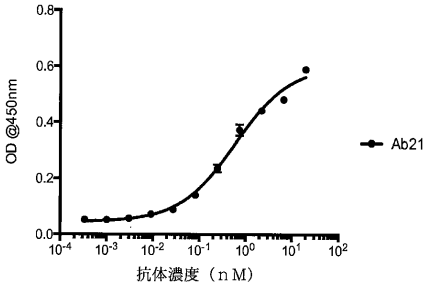
【図５６】



	EC50 (pM)
Ab20	587

図５６ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２０によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

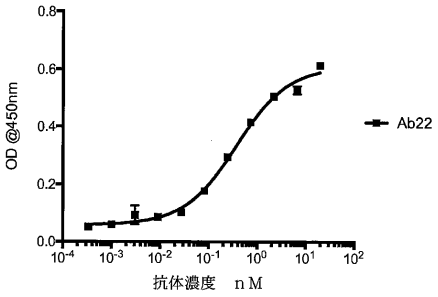
【図５７】



	EC50 (pM)
Ab21	590

図５７ ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２１によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

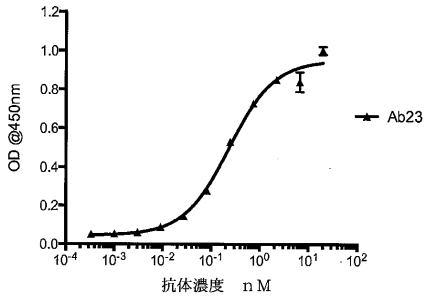
【図５８】



	EC50 (pM)
Ab22	376

図５８．ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２２によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

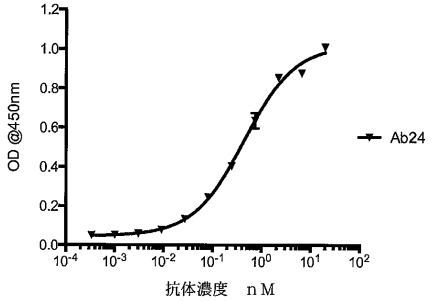
【図５９】



	EC50 (pM)
Ab23	376

図５９　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２３によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

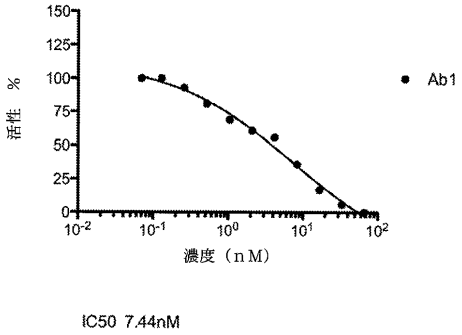
【図６０】



	EC50 (pM)
Ab24	376

図６０　ＰＣＳＫ９抗体Ａｂ２４によるカニクイザルＰＣＳＫ９の認識

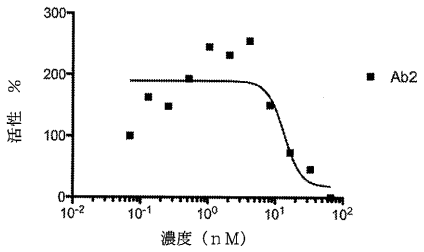
【図６１】



IC50 7.44nM

図６１　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１による阻害

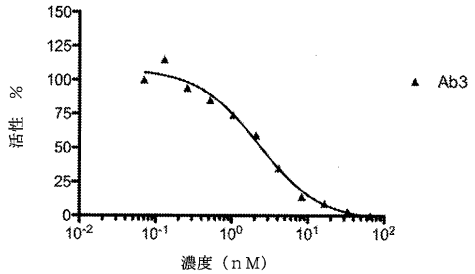
【図６２】



IC50 13.6nM

図６２　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２による阻害

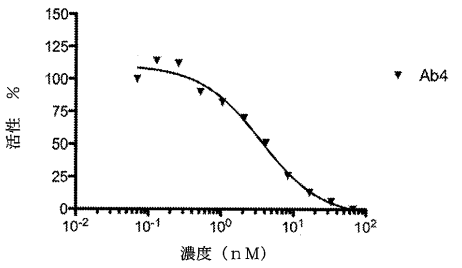
【図６３】



IC50 2.27nM

図６３　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ３による阻害

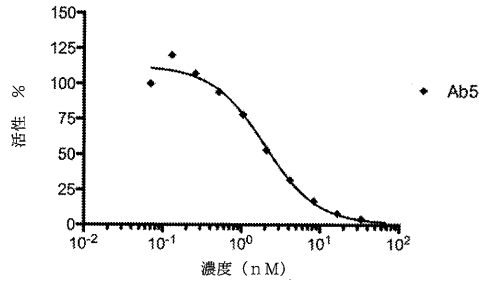
【図６４】



IC50 3.57nM

図６４　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ４による阻害

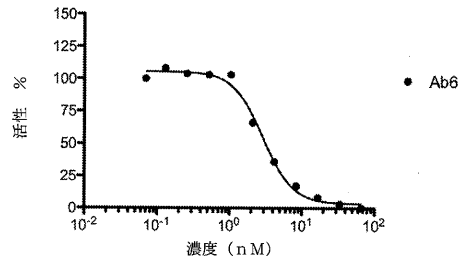
【図６５】



IC50 1.98nM

図６５　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ５による阻害

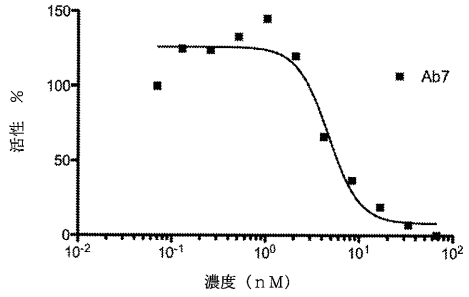
【図６６】



IC50 2.90nM

図６６　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ６による阻害

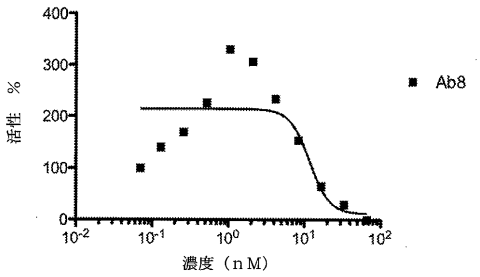
【図６７】



IC50 4.7nM

図６７　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ７による阻害

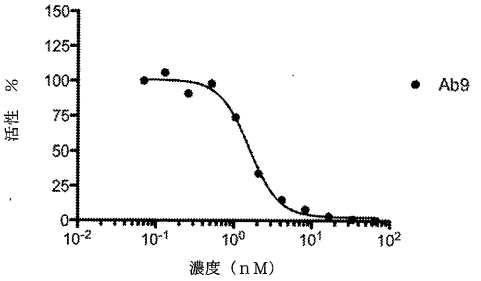
【図６８】



IC50 11.77nM

図６８　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ８による阻害

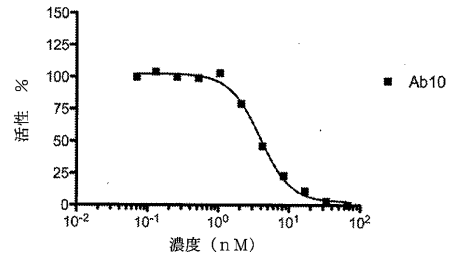
【図６９】



IC50 1.59nM

図６９　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ９による阻害

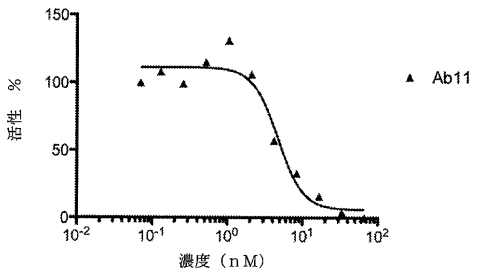
【図７０】



IC50 3.90nM

図７０　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１０による阻害

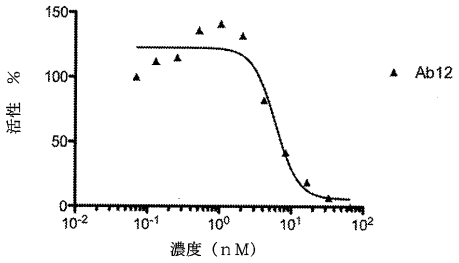
【図７１】



IC50 4.7nM

図７１　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１１による阻害

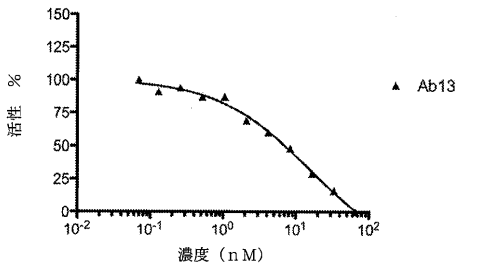
【図７２】



IC50 6.0nM

図７２　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１２による阻害

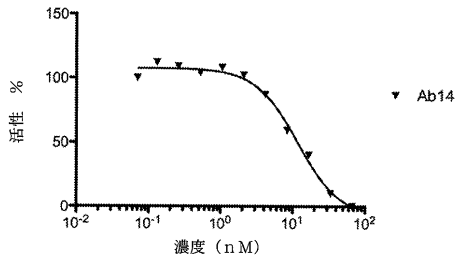
【図７３】



IC50 15.96nM

図７３　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１３による阻害

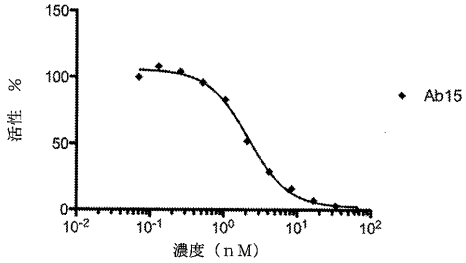
【図７４】



IC50 11.8nM

図７４　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１４による阻害

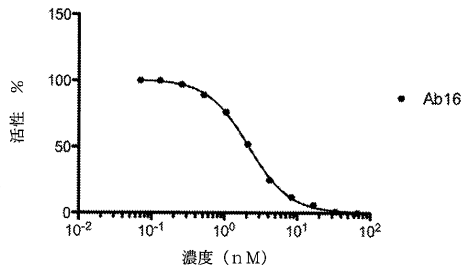
【図７５】



IC50 2.16nM

図７５　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１５による阻害

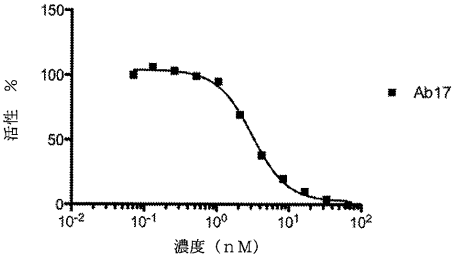
【図７６】



IC50 2.14nM

図７６　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１６による阻害

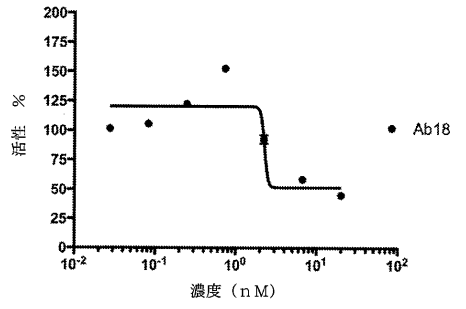
【図７７】



IC50 3.11nM

図７７　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１７による阻害

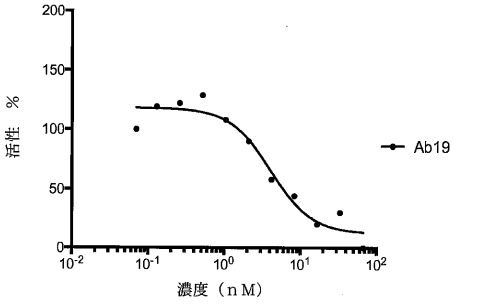
【図７８】



IC50 2.27nM

図７８　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１８による阻害

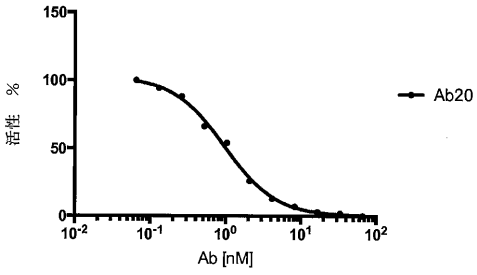
【図７９】



IC50 4.1nM

図７９　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ１９による阻害

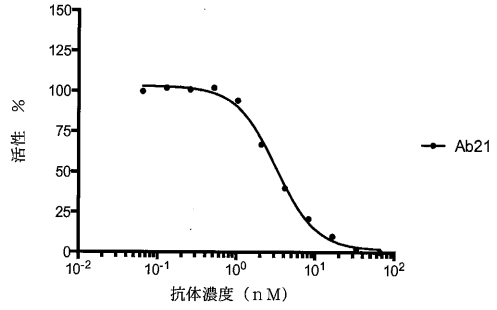
【図８０】



IC50 0.97nM

図８０　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２０による阻害

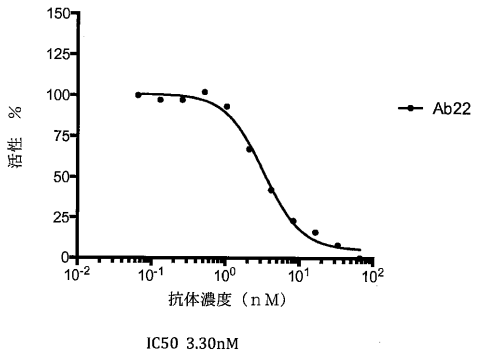
【図８１】



IC50 3.22nM

図８１　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２１による阻害

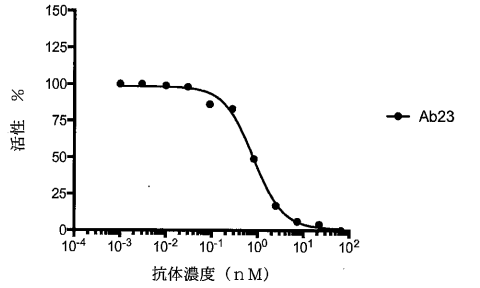
【図８２】



IC50 3.30nM

図８２　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２２による阻害

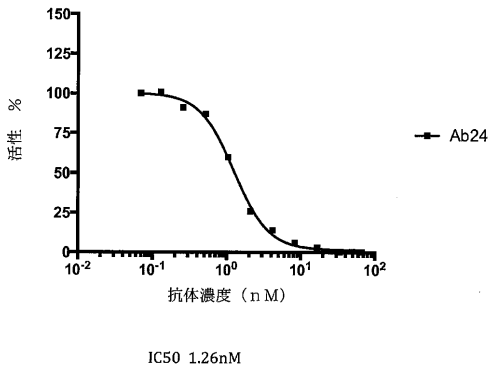
【図８３】



IC50 0.81nM

図８３　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２３による阻害

【図８４】



IC50 1.26nM

図８４　ＰＣＳＫ９のＬＤＬＲとの相互作用の、抗体Ａｂ２４による阻害

【図８５】

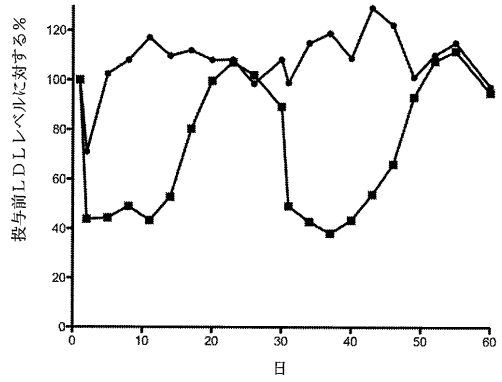


図８５ 血清ＬＤＬコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
緩衝液対照（●）：Ａｂ１８（■）

【図８６】

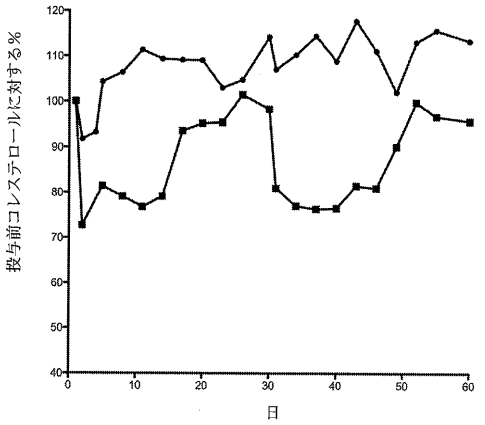


図８６　血清総コレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
バッファー対照（●）：Ａｂ１８（■）

【図８７】

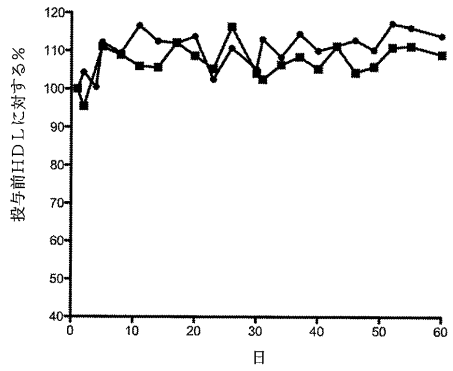


図８７　血清HDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
バッファー対照（●）；Ａｂ１８（■）

【図８８】

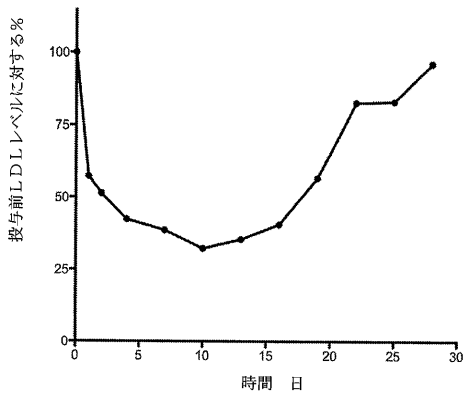


図８８　血清LDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab11（•）

【図８９】

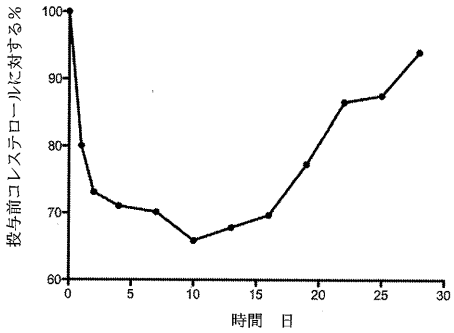


図８９　血清総コレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab11（•）

【図９０】

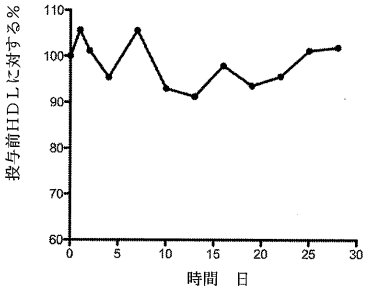


図９０　血清HDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab11（•）

【図９１】

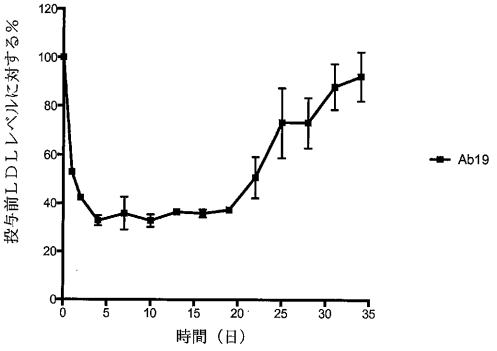


図９１　血清LDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab19.

【図９２】

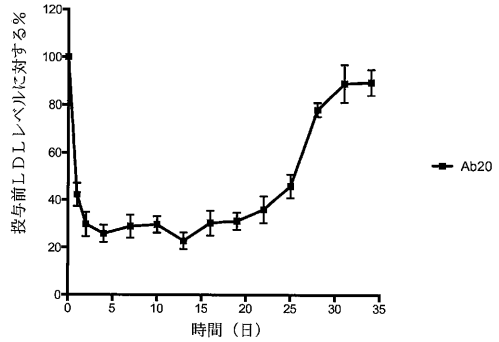


図９２　血清LDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab20.

【図９３】

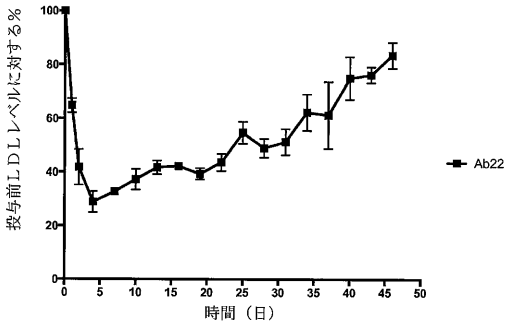


図９３　血清LDLコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab22.

【図９４】

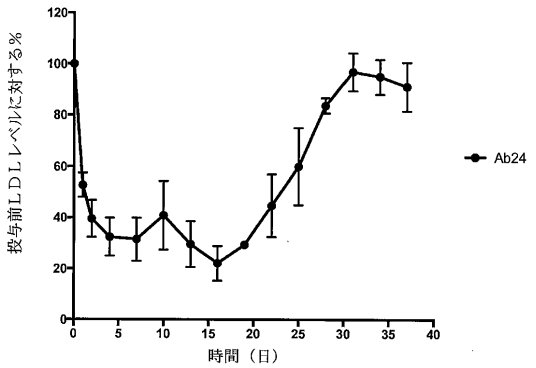


図９４　血清ＬＤＬコレステロール・レベルの、投与前レベルからのパーセント変化
Ab24

【配列表】
2015519050000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/040112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/18(2006.01)i, C07K 16/42(2006.01)i, A61K 39/395(2006.01)i, A61P 3/00(2006.01)i

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)
C07K 16/18; C07K 16/42; A61K 39/395; A61P 3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: anti-human PCKS9 antibody, PCKS9 binding

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, LIWEN. et al., `An anti-PCSK9 antibody reduces LDL-cholesterol on top Of a statin and suppresses hepatocyte SREBP-regulated genes`, International Journal of Biological Sciences, 9 February 2012, Vol. 8, No. 3, pp.310-327 See abstract.	10,270-366
A	LIANG, HONG. et al.,., `Proprotein convertase substilisin/kexin type 9 antagonism reduces low-density lipoprotein cholesterol in statin-treated hypercholesterolemic nonhuman primates`, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 21 October 2011, Vol. 340, No. 2, pp.228-235 See abstract.	10,270-366
A	CHAPARRO-RIGGERS, JAVIER. et al., `Increasing serum half-life and extending cholesterol lowering in vivo by engineering antibody with pH-sensitive bindi ng to PCSK9`, Journal of Biological Chemistry, 30 March 2012, Vol. 287, No. 14, pp.11090-11097 See abstract.	10,270-366
A	NI, YAN G. et al., `A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EG F(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo`, Journal of Lipid Research, 19 October 2010, Vol. 52, No. 1, pp.78-86 See abstract.	10,270-366

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* 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 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
20 August 2013 (20.08.2013)	**21 August 2013 (21.08.2013)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140	Authorized officer HEO Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-8150

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/040112

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.: 174-260,393-398, 405-407
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 174-260,393-398, and 405-407 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: See Extra Sheet
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:
See Extra Sheet.

3. ☒ Claims Nos.: see the extra sheet.
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:

1. ☐ As all required addtional 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

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/US2013/040112

Continuation of Box No. II:

2.
- Claims Nos.: 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 111, 113, 129-131, 135-138, 141-169, 172, 179, 184-208, 210, 211, 218-221, 223-224, 226, 228, 230, 232, 235-254, 257, 259, 375-382, 384-392, 394-398, 400-403, and 406-407 are unclear since they are referring to the multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

- The term "Ab1, Ab2, ... and Ab24" as refered in claims 1-9 and 261-269 does not meet the requirements of PCT Article 6 in that the matter for which protection is sought is not clearly defined.

3.
- Claims Nos.: 11-35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83-110, 112, 114-128, 132-134, 139-140, 170-171, 173-178, 180-183, 209, 212-217, 222, 225, 227, 229, 231, 233, 234, 255-256, 258, 260, 367-374, 383, 393, 399, and 404-405.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2013/040112

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
None			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21		4H045
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/00	102	
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	D	
G01N	*33/532*	*(2006.01)*	G01N	33/532	A	
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	3/06		
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101	
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	9/12		
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00		
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/04		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61K	*9/14*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61K	*9/08*	*(2006.01)*	A61K	9/14		
A61K	*9/06*	*(2006.01)*	A61K	9/08		
A61K	*9/16*	*(2006.01)*	A61K	9/06		
A61K	*9/127*	*(2006.01)*	A61K	9/16		
			A61K	9/127		

(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,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100117813
弁理士 深澤 憲広
(74)代理人 100163784
弁理士 武田 健志
(72)発明者 フェルダウス，アンドリュー・ローレンス
アメリカ合衆国ワシントン州９８０３６，リンウッド，ワンハンドレッドエイティナインス・プレイス・サウスウエスト ６９０３
(72)発明者 ガルシアーマルティネス，レオン・エフ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０７２，ウッディンビル，トゥーハンドレッドフォーティーンス・ストリート・サウスイースト ４９２６
(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，フランクリン・アベニュー・イースト ３１２４エイ
(72)発明者 オジャラ，イーサン・ウェイン
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９０，スノホミッシュ，ネバーズ・ロード １４３１０
(72)発明者 コヴァセヴィッチ，ブライアン・ロバート
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９６，スノホミッシュ，トゥーハンドレッドサーティサード・ストリート・サウスイースト １３９１６
(72)発明者 オルソン，ケイティ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０２８，ケンモア，ノースイースト・ワンハンドレッドエイティ

セカンド・ストリート　６７００，ナンバー・ディー２０７
(72)発明者　ファン，ペイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０２１，ボセル，トゥーハンドレッドフォティサード・ストリート・サウスウエスト　１９０５
(72)発明者　ビルグレン，ジェンズ・ジェイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１５，シアトル，サンド・ポイント・ウェイ・ノースイースト　７３０９，ナンバー・ビー９４８
(72)発明者　スチュアート，エリカ・アン
アメリカ合衆国ワシントン州９８１５５，ショアライン，ノースイースト・フォーティーンス・ストリート　１０３
(72)発明者　アカツカ，コリーヌ・シー
アメリカ合衆国ハワイ州９６７２０，ヒロ，ノエラニ・ループ　２０３
(72)発明者　マクニール，パトリシア・ダイアン
アメリカ合衆国ワシントン州９８００３，フェデラル・ウェイ，サウス・トゥーハンドレッドナインティス・プレイス　１３３３
(72)発明者　ミッチェル，ダニエル・マリー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１５，シアトル，トゥウェンティフォース・アベニュー・ノースイースト　６５２２ビー
(72)発明者　アリソン，ダン・スコット
アメリカ合衆国ワシントン州９８１５５，レイク・フォレスト・パーク，フィフティフィフス・アベニュー・ノースイースト　１９２２３
(72)発明者　ラザム，ジョン・エイ
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１９，シアトル，テンス・アベニュー・ノースウエスト　２４０９

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA44 CA01 CA11 DA02 DA05 DA11 DA12 DA20 EA04
GA11 HA01 HA15
4B064 AG27 BJ12 CA01 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA58X AA72X AA90X AA90Y AA99X AB01 AC14 BA02 CA25
CA44 CA46
4C076 AA09 AA11 AA19 AA30 AA36 AA93 BB01 BB11 BB13 BB14
BB15 BB16 BB21 BB22 BB24 BB25 BB27 BB31
4C085 AA14 BB31 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG08
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74

专利名称(译)	抗pcsk9抗体及其用途		
公开(公告)号	JP2015519050A	公开(公告)日	2015-07-09
申请号	JP2015511658	申请日	2013-05-08
申请(专利权)人(译)	阿尔德生物控股有限责任公司		
[标]发明人	フェルダウスアンドリューローレンス ガルシアマルティネスレオンエフ デュツァーベンジャミンエイチ オジャライーサンウェイン コヴァセヴィッチブライアンロバート オルソンケイティ ファンペイ ビルグレンジェンズジェイ スチュアートエリカアン アカツカコリーヌシー マクニールパトリシアダイアン ミッチェルダニエルマリー アリソンダンスコット ラザムジョンエイ		
发明人	フェルダウス,アンドリュー·ローレンス ガルシア-マルティネス,レオン·エフ デュツァー,ベンジャミン·エイチ オジャラ,イーサン·ウェイン コヴァセヴィッチ,ブライアン·ロバート オルソン,ケイティ ファン,ペイ ビルグレン,ジェンズ·ジェイ スチュアート,エリカ·アン アカツカ,コリーヌ·シー マクニール,パトリシア·ダイアン ミッチェル,ダニエル·マリー アリソン,ダン·スコット ラザム,ジョン·エイ		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/40 C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 G01N33/53 G01N33/532 A61K39/395 A61P3/06 A61P9/10 A61P9/12 A61P9/00 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/10 A61K9/14 A61K9/08 A61K9/06 A61K9/16 A61K9/127		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P3/00 A61P3/04 C07K16/40 C07K2317/33 C07K2317/76 C07K2317/92 A61K39/3955 A61K45/06 G01N33/573 G01N2333/96433		
FI分类号	C12N15/00.A C07K16/40.ZNA C12P21/08 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.102 G01N33/53.D G01N33/532.A A61K39/395.N A61P3/06 A61P9/10.101 A61P9/12 A61P9/00 A61P3/00 A61P3/04 A61P9/10 A61P3/10 A61K9/14 A61K9/08 A61K9/06 A61K9/16 A61K9/127		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/BA44 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/DA12 4B024/DA20 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA15 4B064/AG27 4B064/BJ12 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AA99X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA09 4C076/AA11 4C076/AA19 4C076/AA30 4C076/AA36 4C076/AA93 4C076/BB01 4C076/BB11 4C076/BB13 4C076/BB14 4C076/BB15 4C076/BB16 4C076/BB21 4C076/BB22 4C076/BB24 4C076/BB25 4C076/BB27 4C076/BB31 4C085/AA14 4C085/BB31		

	4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG08 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74
代理人(译)	小林 泰 竹内茂雄 山本修 武田健
优先权	61/644065 2012-05-08 US 61/654481 2012-06-01 US 13/795674 2013-03-12 US
其他公开文献	JP2015519050A5 JP6386996B2
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明涉及对PCSK9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多肽的序列，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缀合的抗PCSK9抗体及其结合片段的缀合物。本发明还涉及制备所述抗PCSK9抗体及其结合片段的方法。本发明的实施方案还涉及抗PCSK9抗体及其结合片段用于诊断，评估和治疗与PCSK9相关的疾病和病症的用途。

(21)出願番号	特願2015-511658 (P2015-511658)	(71)出願人	511305553
(86)(22)出願日	平成25年5月8日 (2013.5.8)		アルダーバイオ・ホールディングズ・エルエルシー
(85)翻訳文提出日	平成27年1月7日 (2015.1.7)		アメリカ合衆国ネバダ州８９１０９，ラスベガス，コンベンション・センター・ドライブ　１０１，スイート　８５０
(86)国際出願番号	PCT/US2013/040112	(74)代理人	100140109
(87)国際公開番号	WO2013/169886		弁理士　小野　新次郎
(87)国際公開日	平成25年11月14日 (2013.11.14)	(74)代理人	100075270
(31)優先権主張番号	61/644,065		弁理士　小林　泰
(32)優先日	平成24年5月8日 (2012.5.8)	(74)代理人	100101373
(33)優先権主張国	米国(US)		弁理士　竹内　茂雄
(31)優先権主張番号	61/654,481	(74)代理人	100118902
(32)優先日	平成24年6月1日 (2012.6.1)		弁理士　山本　修
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	13/795,674		
(32)優先日	平成25年3月12日 (2013.3.12)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く