(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2020-506692
(P2020-506692A)
(43)公表日　令和2年3月5日(2020.3.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		4B064
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28	ZNA	4B065
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4C076
C12N 15/63	(2006.01)	C12N	15/63	Z	4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 101 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-540056 (P2019-540056)
(86)(22)出願日　平成30年1月26日 (2018.1.26)
(85)翻訳文提出日　令和1年9月17日 (2019.9.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/015452
(87)国際公開番号　WO2018/140729
(87)国際公開日　平成30年8月2日 (2018.8.2)
(31)優先権主張番号　62/451,603
(32)優先日　平成29年1月27日 (2017.1.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　514002695
エヌジーエム　バイオファーマシューティカルス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サンフランシスコ　オイスター　ポイント　ブルーバード　３３３
(74)代理人　100097456
弁理士　石川　徹
(72)発明者　ウェンヤン　シェン
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　オイスター　ポイント　ブルーバード　３３３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルカゴン受容体結合タンパク質及びその使用方法

(57)【要約】
本開示は、ヒトグルカゴン受容体などグルカゴン受容体と結合する、抗体などの結合タンパク質、及びそれらを使用する方法を提供する。
【選択図】図３

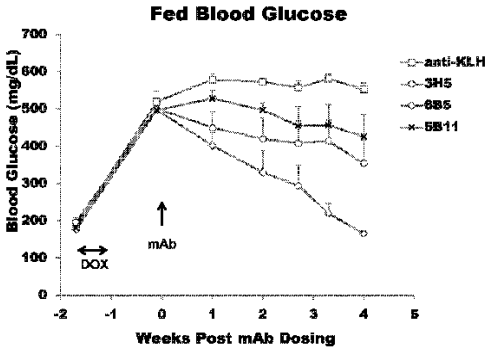


FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２、及びＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または
（ｂ）ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２、及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３
を含む、ヒトグルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）と特異的に結合する抗体。
【請求項２】
（ａ）配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも９０％である重鎖可変領域及び配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも９０％である軽鎖可変領域、または
（ｂ）配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも９０％である重鎖可変領域及び配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも９０％である軽鎖可変領域
を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項３】
（ａ）配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも９５％である重鎖可変領域及び配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも９５％である軽鎖可変領域、または
（ｂ）配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも９５％である重鎖可変領域及び配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも９５％である軽鎖可変領域を含む、請求項１または請求項２に記載の抗体。
【請求項４】
配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む、請求項３に記載の抗体。
【請求項５】
配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む、請求項３に記載の抗体。
【請求項６】
ＧＣＧＲへの特異的結合を請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体と競合する抗体。
【請求項７】
（ａ）配列番号２７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２９を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｂ）配列番号５３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号５４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号５５を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号５６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｃ）配列番号２７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号７３を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号７４を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号７５を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７６を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７７を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号９９を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１００を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０１を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１０２を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０３を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１０４を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｅ）配列番号１２４を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２５を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２６を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１２７を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｆ）配列番号１４６を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４７を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４８を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｇ）配列番号１６６を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１６７を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６８を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１７０を含

む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７１を含む軽鎖ＣＤＲ３、
（ｈ）配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９１を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９２を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９３を含む軽鎖ＣＤＲ３、または
（ｉ）配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０５を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０６を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号２０７を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３
を含む、請求項６に記載の抗体。
【請求項８】
（ａ）配列番号５１を含む重鎖可変領域及び配列番号５２を含む軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号７１を含む重鎖可変領域及び配列番号７２を含む軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号９７を含む重鎖可変領域及び配列番号９８を含む軽鎖可変領域、
（ｄ）配列番号１２２を含む重鎖可変領域及び配列番号１２３を含む軽鎖可変領域、
（ｅ）配列番号１４４を含む重鎖可変領域及び配列番号１４５を含む軽鎖可変領域、
（ｆ）配列番号１６４を含む重鎖可変領域及び配列番号１６５を含む軽鎖可変領域、
（ｇ）配列番号１８８を含む重鎖可変領域及び配列番号１８９を含む軽鎖可変領域、
（ｈ）配列番号２０３を含む重鎖可変領域及び配列番号２０４を含む軽鎖可変領域、または
（ｉ）配列番号２１８を含む重鎖可変領域及び配列番号２１９を含む軽鎖可変領域
を含む、請求項６に記載の抗体。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか１項に記載の抗体が結合するＧＣＧＲ上のエピトープと同じエピトープに結合する抗体。
【請求項１０】
請求項１～８のいずれか１項に記載の抗体が結合するＧＣＧＲ上のエピトープと重複するＧＣＧＲ上エピトープに結合する抗体。
【請求項１１】
６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体の、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む抗体。
【請求項１２】
Ｈｚ６Ｂ５、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体に由来する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体。
【請求項１３】
前記抗体はモノクローナル抗体である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１４】
前記抗体はヒト化抗体である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１５】
前記抗体はヒト抗体である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１６】
前記抗体はキメラ抗体である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１７】
前記抗体は二重特異性または多重特異性抗体である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１８】
前記抗体は、少なくとも１つの抗原結合部位を含む抗体断片である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１９】
前記抗体はＩｇＧ抗体である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項２０】
前記抗体は、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、またはＩｇＧ４抗体である、請求項１９に記載の抗体。
【請求項２１】
配列番号２３４のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号２３６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、ＧＣＧＲと特異的に結合する抗体。
【請求項２２】
検出可能マーカーと複合体化されている、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２３】
前記検出可能マーカーは、放射性同位元素、金属キレート剤、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、及び化学発光化合物からなる群から選択される、請求項２２に記載の抗体。
【請求項２４】
ＧＣＧＲを発現している細胞においてＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２５】
細胞においてＧＣＧＲ活性を阻害する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２６】
前記ＧＣＧＲシグナル伝達またはＧＣＧＲ活性はグルカゴンにより誘導される、請求項２４または請求項２５に記載の抗体。
【請求項２７】
ｃＡＭＰ活性を阻害する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２８】
（ｉ）血糖値を低減させる、
（ｉｉ）Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる、及び／または
（ｉｉｉ）インスリンレベルを上昇させる、
請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２９】
Ｃ－ペプチドのレベルを血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料で測定する、請求項２８に記載の抗体。
【請求項３０】
インスリンレベルを血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料で測定する、請求項２８に記載の抗体。
【請求項３１】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体を含むかまたは産生する細胞。
【請求項３２】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体を含む組成物。
【請求項３３】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体及び薬理学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項３４】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド分子。
【請求項３５】
配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、または配列番号２３６のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド分子。
【請求項３６】
請求項３４または請求項３５に記載のポリヌクレオチド分子を含むベクター。
【請求項３７】
請求項３５または請求項３６に記載のポリヌクレオチド分子を含む細胞。

【請求項３８】
請求項３６に記載のベクターを含む細胞。
【請求項３９】
細胞におけるＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体と接触させることを含む、前記方法。
【請求項４０】
前記細胞はヒトＧＣＧＲを発現する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記ＧＣＧＲシグナル伝達はグルカゴンにより誘導される、請求項３７または請求項３８に記載の方法。
【請求項４２】
対象において血糖値を低減または低下させる方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４３】
対象の血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４４】
対象の血中インスリンレベルを上昇させる方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４５】
対象の血糖値を低減または低下させ、血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４６】
Ｃ－ペプチドのレベルを血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料で測定する、請求項４３または請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
対象において１型糖尿病を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４８】
前記１型糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）である、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
対象において２型糖尿病を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５０】
対象において高血糖症を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５１】
対象においてベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害または病態を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５２】
対象においてベータ細胞に欠陥のある疾患、障害もしくは病態、またはその症状を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載

の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５３】
前記疾患、障害または病態は１型糖尿病である、請求項５１または請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記疾患、障害または病態は２型糖尿病である、請求項５１または請求項５２に記載の方法。
【請求項５５】
前記治療は、
（ｉ）血糖値を低減させる、
（ｉｉ）血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる、
（ｉｉｉ）膵臓のＣ－ペプチドレベルを上昇させる、
（ｉｖ）血糖値を低減させ、血中Ｃ－ペプチドを上昇させる、及び／または
（ｖ）血糖値を低減させ、膵臓のＣ－ペプチドを上昇させる、
請求項４７～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
対象のベータ細胞機能を改善する方法であって、前記対象に、請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の治療的有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５７】
前記ベータ細胞機能の改善は、血糖の減少、Ｃ－ペプチドの増加、及び／またはインスリンの増加により示される、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記対象に、少なくとも１つのさらなる治療剤を投与することを含む、請求項４２～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
前記少なくとも１つのさらなる治療剤は、糖尿病用または高血糖症用の薬物である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記糖尿病用または高血糖症用の薬物は、ビグアナイド薬、スルホニル尿素薬、メグリチニド誘導体、アルファ－グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－４）阻害薬、選択的ナトリウム－グルコース輸送体－２（ＳＧＬＴ－２）阻害薬、インスリンもしくはインスリン様薬、アミリン模倣薬（ａｍｙｌｉｎｏｍｉｍｅｔｉｃ）、胆汁酸捕捉薬、及び／またはドーパミンアゴニストである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記少なくとも１つのさらなる治療剤は、肥満用薬物、食欲抑制剤、または体重減少用薬物である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６２】
前記対象は、インスリンの日用量の投与を受ける、請求項４２～５７のいずれか１項に記載の、方法。
【請求項６３】
前記インスリンの日用量は、前記抗体の投与後に減量される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
医薬品製造における請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の使用であって、前記医薬品は、糖尿病治療で使用するためのものである、前記使用。
【請求項６５】
医薬品製造における請求項１～２１または２４～３０のいずれか１項に記載の抗体の使用であって、前記医薬品は、ベータ細胞機能の改善で使用するためのものである、前記使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、本明細書での参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、２０１７年１月２７日に出願された米国仮特許出願第６２／４５１，６０３号の優先権の利益を主張するものである。
【０００２】
本開示は一般に、ヒトＧＣＧＲなどグルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）に結合する、抗体などのタンパク質、ならびにかかる結合タンパク質を疾患の治療及び／または予防に使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
グルカゴンは、膵臓のアルファ細胞により分泌されるアミノ酸２９個のペプチドホルモンである。グルカゴン分泌は一般に、例えば、空腹時など、血糖値の低下に応答して上昇する。グルカゴンは、肝臓のグリコーゲン分解及び糖新生を刺激することによって血液中のグルコース濃度を高めることができる。対照的に、インスリンは膵臓ベータ細胞により産生される。インスリン分泌を刺激するのは高血糖である。膵臓により常に少量のインスリンが分泌されているが、血液中への分泌量は血糖が上昇するにつれ増加する。同様に血糖が低下すると、膵臓ベータ細胞により分泌されるインスリン量は減少する。グルカゴンとインスリンは、共に作用することによって正常な血糖値の維持に役立っている。
【０００４】
グルカゴンはグルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）に結合し、かつそれを活性化させる。ＧＣＧＲは、クラスＢのＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）のメンバーである。ＧＰＣＲは、Ｎ末端の細胞外ドメイン、中心部のアルファヘリックス７本の膜貫通領域、及び細胞質内Ｃ末端領域を特徴とする。典型的に、ＧＰＣＲは、エフェクタータンパク質を介して１つ以上の細胞内シグナル伝達経路と関連している。エフェクタータンパク質は、Ｇα（Ｇａｓ、Ｇｏｄ、及びＧｏｔｏ）、Ｇβ、及びＧｙのようなヘテロ三量体グアニンヌクレオチド結合タンパク質（Ｇタンパク質）である。
【０００５】
Ｇタンパク質共役により、ＧＣＧＲの刺激は、アデニル酸シクラーゼ及びｃＡＭＰ依存性細胞内シグナル伝達経路ならびにホスホイノシトール介在性シグナル伝達の活性化をもたらすことができる。それに続く、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼ、及びグルコース－６－ホスファターゼなど糖新生酵素の発現増加により糖新生が促進される。さらに、ＧＣＧＲシグナル伝達は、グリコーゲンホスホリラーゼの活性化及びグリコーゲン合成酵素の阻害をもたらし、それによりグリコーゲン分解を促進することができる。
【０００６】
健常な個体では、膵臓ベータ細胞は、インスリンの貯蔵及び放出の機能を司る。典型的に、ベータ細胞は、血液中のグルコース濃度の急上昇にすばやく応答して細胞が貯蔵しているインスリンを分泌する一方で、さらなるインスリンを同時に産生する。問題が生じるのは血糖値が効率的に制御されない場合である。
【０００７】
血糖値の制御不能に関連する疾患、障害、または病態には、１型糖尿病及び２型糖尿病のように、高血糖症及び高血糖症の結果生じる健康問題が含まれる。ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態には、１型糖尿病及び２型糖尿病のような高血糖症及び代謝性疾患が含まれる。対象が、ベータ細胞機能障害に関連した疾患に罹患している場合、その対象がインスリンを産生して血液中に分泌し、かつ血糖調節を行う能力は、重度に障害され得る。血糖値の制御不能、高血糖症、及び／またはベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、もしくは病態を治療するための新たな方法及び治療剤が必要とされてい

る。
【発明の概要】
【０００８】
本開示は、抗体のような結合タンパク質など、グルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）に結合するタンパク質、及びそれらを使用する方法を提供する。そのような結合タンパク質（「ＧＣＧＲ結合タンパク質」）（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲポリペプチド、ＧＣＧＲ断片、及び／またはＧＣＧＲエピトープに結合してよい。ＧＣＧＲ結合タンパク質は、アンタゴニスト（例えば、グルカゴンのＧＣＧＲへの結合を阻害するもの、ＧＣＧＲのグルカゴン誘導性シグナル伝達を阻害するもの、またはグルカゴン／ＧＣＧＲ複合体を阻害するもの）であってよい。本開示は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を、本明細書に記載のＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の有効量を用いて治療または予防する方法も提供する。いくつかの実施形態では、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態には、血糖の制御不能、高血糖症、代謝性疾患（例えば、１型糖尿病及び２型糖尿病）、及び／またはベータ細胞機能の低下のあるあらゆる疾患が含まれる。
【０００９】
本開示は、抗体またはその断片などの結合タンパク質で、（ｉ）ヒトＧＣＧＲに結合するもの、（ｉｉ）グルカゴンシグナル伝達を阻害するもの、（ｉｉｉ）ＧＣＧＲシグナル伝達を阻害するもの、及び／または（ｉｖ）ＧＣＧＲとの相互作用をグルカゴンと競合するもの（例えば、表１～１０に示す、ＣＤＲ、重鎖可変領域、及び／または軽鎖可変領域の配列を含む抗体）も提供する。
【００１０】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲポリペプチド、ＧＣＧＲ断片、またはＧＣＧＲエピトープに結合する抗体もしくはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、本明細書に記載する６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、または１４Ｅ９と表記されるモノクローナル抗体の、少なくとも１つの重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～１０）またはそのヒト化変異型を含む。ある実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はさらに、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列の少なくとも１つのフレームワーク領域またはその変異型を含む。
【００１１】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１～１０で定義されている抗体の６つのＣＤＲまたは６つ未満のＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１～１０で定義されている抗体の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３及び／または軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤ２、ＣＤＲ３から選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載する６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、もしくは１４Ｅ９と表記されるモノクローナル抗体の、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲまたはそのヒト化変異型を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）はさらに、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列の足場領域もしくはフレームワーク領域（複数可）またはその変異型を含む。
【００１２】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体、モノクローナル抗体、組換え抗体、抗原結合性断片、またはその任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＧＣＧＲポリペプチド（例えば、細胞表面に発現するかまたは可溶性のＧＣＧＲ）、ＧＣＧＲ断片、またはＧＣＧＲエピトープに結合するヒト化モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はキメ

ラ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、二重特異性または多重特異性の抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つの抗原結合部位を含む抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、またはＩｇＧ４抗体である。

【００１３】

本開示は、抗体またはその断片などの結合タンパク質で、（ｉ）配列番号２５を含む重鎖可変領域と配列番号２６を含む軽鎖可変領域とを含む抗体によって認識されるヒトＧＣＧＲのエピトープ及びカニクイザル（「ｃｙｎｏ」）ＧＣＧＲのエピトープに結合するもの、または（ｉｉ）配列番号２５を含む重鎖可変領域と配列番号２６を含む軽鎖可変領域とを含む抗体と、ヒトＧＣＧＲへの結合を競合するものも提供する。いくつかの実施形態では、本明細書は、ヒトＧＣＧＲまたはｃｙｎｏＧＣＧＲのエピトープなどの領域に結合する、抗体またはその断片などの結合タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ヒトＧＣＧＲを発現する細胞において、グルカゴンシグナル伝達を阻害すること、ＧＣＧＲシグナル伝達を阻害すること、またはグルカゴン／ＧＣＧＲ複合体を阻害することができる。さらに、いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体であり、その抗体は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、及び／またはキメラ抗体である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する抗体であり、ここで、かかる抗体は、（ａ）ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２、及びＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２、及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する抗体であり、ここで、かかる抗体は、（ａ）配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも９０％である重鎖可変領域及び配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも９０％である軽鎖可変領域、または（ｂ）配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも９０％である重鎖可変領域及び配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも９０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する抗体であり、ここで、かかる抗体は、（ａ）配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも９５％である重鎖可変領域及び配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも９５％である軽鎖可変領域、または（ｂ）配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも９５％である重鎖可変領域及び配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する抗体であり、ここで、かかる抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する抗体であり、ここで、かかる抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。

【００１５】

別の態様では、本開示は、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）で、（ｉ）本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体（例えば、表１で定義されているＣＤＲ配列を有する抗体６Ｂ５）が、ＧＣＧＲポリペプチド（例えば、細胞表面に発現するかまたは可溶性のＧＣＧＲ）、ＧＣＧＲ断片、もしくはＧＣＧＲエピトープに結合しないよう競合的に遮断する（例えば、用量依存的に）もの、及び／または（ｉｉ）本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体（例えば、抗体６Ｂ５）が結合するＧＣＧＲエピトープに結合するものを提供する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載するモノクローナル抗体６Ｂ５もしくはそのヒト化変異型が、ＧＣＧＲポリペプチド（例えば、細胞表面に発現するかまたは可溶性のＧＣＧＲ）、ＧＣＧＲ断片、またはＧＣＧＲエピ

トープに結合しないよう競合的に遮断する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載するモノクローナル抗体６Ｂ５またはそのヒト化変異型が結合する（例えば、認識する）ＧＣＧＲエピトープに結合する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の少なくとも１つとＧＣＧＲへの特異的結合を競合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号２７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２９を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号３０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号５３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号５４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号５５を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号５６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号７３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号７４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号７５を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号７６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７７を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７８を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号９９を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１００を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０１を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１０２を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０３を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１０４を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１２４を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２５を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２６を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１２７を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１４６を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４７を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４８を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１６６を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１６７を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６８を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１７０を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７１を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９１を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９２を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０５を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０６を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号２０７を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲへの結合を競合する抗体は、配列番号２５を含む重

鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲへの結合を競合する抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲへの結合を競合する抗体は、（ａ）配列番号５１を含む重鎖可変領域及び配列番号５２を含む軽鎖可変領域、（ｂ）配列番号７１を含む重鎖可変領域及び配列番号７２を含む軽鎖可変領域、（ｃ）配列番号９７を含む重鎖可変領域及び配列番号９８を含む軽鎖可変領域、（ｄ）配列番号１２２を含む重鎖可変領域及び配列番号１２３を含む軽鎖可変領域、（ｅ）配列番号１４４を含む重鎖可変領域及び配列番号１４５を含む軽鎖可変領域、（ｆ）配列番号１６４を含む重鎖可変領域及び配列番号１６５を含む軽鎖可変領域、（ｇ）配列番号１８８を含む重鎖可変領域及び配列番号１８９を含む軽鎖可変領域、（ｈ）配列番号２０３を含む重鎖可変領域及び配列番号２０４を含む軽鎖可変領域、または（ｉ）配列番号２１８を含む重鎖可変領域及び配列番号２１９を含む軽鎖可変領域を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本明細書に記載する抗体の少なくとも１つが結合するＧＣＧＲのエピトープと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本明細書に記載する抗体の少なくとも１つが結合するＧＣＧＲ上のエピトープと重複するＧＣＧＲ上のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む抗体が結合するエピトープと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む抗体が結合するエピトープと重複するエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、Ｈｚ６Ｂ５、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体に由来する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体が結合するエピトープと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、Ｈｚ６Ｂ５、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗体に由来する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体が結合するエピトープと重複するエピトープに結合する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２３４のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号２３６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含むヒト化抗体である。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を、診断用物質、検出可能物質、もしくは治療剤と、組み合わせるか、複合体化させるか、または組換えにより結合させる。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、検出可能マーカーと複合体化される抗体である。いくつかの実施形態では、検出可能物質は、放射性同位元素、金属キレート剤、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、または化学発光化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、治療剤は、ビグアナイド系薬剤及びスルホニル尿素類（例えば、メトホルミン、トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリベンクラミド、及びグリピジド）、チアゾリジンジオン系薬剤（例えば、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン）、ＧＬＰ－１アナログ、ＰＰＡＲガンマアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ－４）阻害剤（例えば、ジャヌビア（ＪＡＮＵＶＩＡ）及びオングリザ（ＯＮＧＬＹＺＡ））、ブロモクリプチン、胆汁酸捕捉薬（例えば、コレセベラム）、インスリン（例えば、追加インスリンアナログ及び基礎インスリンアナログ）、アルファグルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ログリボース（ｒｏｇｌｉｂｏｓｅ））、ＳＧＬＴ－２

阻害剤、ならびに食欲抑制薬または体重減少用薬（例えば、ゼニカル（ＸＥＮＩＣＡＬ））からなる群から選択される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲを発現している細胞においてＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、グルカゴン誘導性ＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、細胞においてＧＣＧＲ活性を阻害する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ｃＡＭＰ活性を阻害する。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ｉ）血糖値を低減させる、（ｉｉ）Ｃ－ペプチドのレベルを上昇させる、及び／または（ｉｉｉ）インスリンのレベルを上昇させる。いくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でＣ－ペプチドレベルを測定する。いくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でインスリンレベルを測定する。

【００２３】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含むかまたは産生する細胞を提供する。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に記載する抗体（例えば、表１～１０のＣＤＲ配列により定義される抗体）を含む。いくつかの実施形態では、細胞は、６Ｂ５と表記される抗体またはＨｚ６Ｂ５と表記されるヒト化バージョンを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に記載する抗体（例えば、表１～１０のＣＤＲ配列により定義される抗体）を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、６Ｂ５と表記される抗体またはＨｚ６Ｂ５と表記されるヒト化バージョンを産生する。

【００２４】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含む医薬組成物及び薬理学的に許容される担体を提供する。

【００２５】

上記態様の各々のうちいくつかの実施形態、ならびに本明細書の他の箇所に記載のある他の態様及び／または実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を単離する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は実質的に純粋である。

【００２６】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド分子を提供する。いくつかの実施形態では、核酸分子は、ＧＣＧＲ、ＧＣＧＲ断片、もしくはＧＣＧＲエピトープに結合するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の、免疫グロブリン重鎖、免疫グロブリン軽鎖、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖ＣＤＲ、及び／または軽鎖ＣＤＲをコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、本明細書に記載する６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、もしくは１４Ｅ９と表記されるモノクローナル抗体（例えば、表１～１０を参照のこと）の重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域、またはそのヒト化変異型をコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子はさらに、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列の足場領域もしくはフレームワーク領域またはその変異型をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、または配列番号２３６のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、配列番号２３３及び配列番号２３５を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、配列番号２３４及び配列番号２３６を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドを単離する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは実

質的に純粋である。

【００２７】

また、本明細書は、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）をコードする核酸分子を含むベクター、ならびにかかるベクター及び／またはポリヌクレオチドを含む細胞も提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧＣＧＲ結合タンパク質の産生が促進される条件下で本明細書で提供する宿主細胞を培養することによってＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を作製する方法を提供する。

【００２８】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を使用する方法を提供する。いくつかの実施形態では、細胞におけるＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する方法は、細胞を、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、細胞はヒトＧＣＧＲを発現する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲシグナル伝達はグルカゴンにより誘導される。

【００２９】

いくつかの実施形態では、対象の血糖値を低減または低下させる方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血中インスリンレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血糖値を低減または低下させ、血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でＣ－ペプチドレベルを測定する。いくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でインスリンレベルを測定する。

【００３０】

いくつかの実施形態では、対象の１型糖尿病を治療する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、１型糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）である。いくつかの実施形態では、対象の２型糖尿病を治療する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の高血糖症を治療する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。

【００３１】

いくつかの実施形態では、対象のベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害もしくは病態を治療または予防する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象においてベータ細胞に欠陥のある疾患、障害もしくは病態、またはその症状を治療または予防する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害または病態は高血糖症である。いくつかの実施形態では、疾患、障害または病態は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、疾患、障害または病態は２型糖尿病である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により、（ｉ）血糖値が低減する、（ｉｉ）血中Ｃ－ペプチドレベルが上昇する、（ｉｉｉ）膵臓のＣ－ペプチドレベルが上昇する、（ｉｖ）血糖値が低減し、血中Ｃ－ペプチドが上昇する、及び／または（ｖ）血糖値が低減し、膵臓のＣ－ペプチドが上昇する。いくつかの実施形態では、対象のベータ細胞機能を改善する方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能の改善は、血糖の減少、Ｃ－ペプチドの増加、及び／またはインスリンの増加により示される。

【００３２】
本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、インスリンの１日用量の投与を受ける。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、インスリンの１日用量の投与を受けない。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、１型糖尿病に罹患しているかまたはその症状がある。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、２型糖尿病に罹患しているかまたはその症状がある。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は高血糖症に罹患している。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象はインスリン抵抗性である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象はインスリン依存性糖尿病に罹患している。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象はインスリン非依存性糖尿病に罹患している。

【００３３】
本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態に罹患しているかまたはその症状がある。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態は、１型糖尿病である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態は、２型糖尿病である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態は、代謝性疾患である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、１つ以上の症状を予防または治療する。

【００３４】
本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質の投与の後、血清グルカゴン、血清インスリン、及び／またはＣ－ペプチドの増加を有する。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質の投与の後、血液中のグルコース（例えば、全血グルコース、血清グルコース、または血漿グルコース）の減少を有する。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、対象は、血糖の減少及びＣ－ペプチドの増加（例えば、血清Ｃ－ペプチド、膵臓Ｃ－ペプチド、またはその両方）を有する。

【００３５】
本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、方法は、少なくとも１つのさらなる治療剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、糖尿病用または高血糖症用の薬物である。いくつかの実施形態では、糖尿病用または高血糖症用の薬物は、ビグアナイド薬、スルホニル尿素薬、メグリチニド誘導体、アルファ－グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－４）阻害薬、選択的ナトリウム－グルコース輸送体－２（ＳＧＬＴ－２）阻害薬、インスリンもしくはインスリン様薬、アミリン模倣薬（ａｍｙｌｉｎｏｍｉｍｅｔｉｃ）、胆汁酸捕捉薬、及び／またはドーパミンアゴニストである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、肥満用薬物、食欲抑制剤、または体重減少用薬物である。いくつかの実施形態では、対象は、インスリンの日用量の投与を受ける。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の投与後、インスリンの１日用量を減量する。

【００３６】
本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の有効量は、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、有効量は、対象において血液中のグルコース（例えば、全血グルコース、血清グルコースまたは血漿グルコース）レベルを減少させるのに必要とされる量より約２倍～約１０倍多い量である。いくつかの実施形態では、かかる量は、対象において血液中のグルコースレベルを減少させるのに必要とされる量より約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍または約１０倍多い。

【００３７】

本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、有効量のＧＣＧＲ結合タンパク質を、４用量以上、例えば、４、５、６、７、８、９、１０もしくはそれ以上の用量に分けて、またはそれらの任意の間隔で投与する。いくつかの実施形態では、有効量を、週１回、４週間以上、例えば、約５週間、約６週間、約８週間、約１０週間、約１２週間、約４か月、約５か月、約６か月、約１年、約２年もしくはそれ以上、またはそれらの任意の間隔で送達する。いくつかの実施形態では、有効量を、約２週間に１回、約３週間に１回、または約４週間に１回送達する。

【００３８】

対象がそれまでに、ある用量のＧＣＧＲ結合タンパク質の投与を受けたことがある、本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、結合タンパク質の投与量は、以前の抗体用量よりも約２倍～約１０倍多い。いくつかの実施形態では、以前の用量は個々別々の用量であった。

【００３９】

本開示の態様もしくは実施形態がマーカッシュ群または他の分類の代替物に関して記載されている場合、本開示では、総括して列挙されている群全体だけではなく、その群の個々別々の各要素及び主要群の下位分類として考えられるあらゆる下位分類も包含され、かつ主要群でその要素が１つ以上欠如しているものも包含される。また、本開示では、特許請求する発明において、かかる群要素のいずれかの１つ以上が明白に排除されることも想定される。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１Ａ】６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９と表記される抗ＧＣＧＲ抗体の重鎖可変領域の配列アラインメントを示す。ＣＤＲの境界は、Ｋａｂａｔ、ＡｂＭ、Ｃｈｏｔｈｉａ、Ｃｏｎｔａｃｔ、及びＩＭＧＴの番号付けにより示される。

【００４１】

【図１Ｂ】６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９と表記される抗ＧＣＧＲ抗体の軽鎖可変領域の配列アラインメントを示す。ＣＤＲの境界は、Ｋａｂａｔ、ＡｂＭ、Ｃｈｏｔｈｉａ、Ｃｏｎｔａｃｔ、及びＩＭＧＴの番号付けにより示される。

【００４２】

【図２】アラニンスキャニング実験の代表的結果のセットを示し、単一アミノ酸の置換を含むＧＣＧＲ細胞外ドメイン変異型３つに対する抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５の結合を示す。

【００４３】

【図３】ＴＥＴ－ＤＴＡマウスモデルでの抗ＧＣＧＲ抗体３Ｈ５、６Ｂ５、及び５Ｂ１１の投与を含む実験の結果を示す。

【００４４】

【図４】４Ａ～４Ｃは、ＴＥＴ－ＤＴＡマウスモデルでの抗ＧＣＧＲ抗体３Ｈ５、６Ｂ５、及び５Ｂ１１の投与を含む実験の結果を示す。（Ａ）はインスリンの血漿濃度、（Ｂ）は血漿Ｃ－ペプチド、及び（Ｃ）は膵臓インスリン含量である。

【００４５】

【図５】５Ａ～５Ｃは、ＴＥＴ－ＤＴＡマウスモデルでのヒト化キメラ抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５．０７ｍｃの投与を含む実験の結果を示す。（Ａ）は血糖、（Ｂ）はＣ－ペプチド、及び（Ｃ）は膵臓インスリン含量である。

【発明を実施するための形態】

【００４６】

本開示は、グルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）と結合するタンパク質を提供する。ＧＣＧＲ結合タンパク質には抗体が含まれ得、完全長ＧＣＧＲ、ＧＣＧＲ断片（例えば、細胞外ドメイン）、及び／またはＧＣＧＲエピトープと結合し得る。結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ｉ）グルカゴンのＧＣＧＲへの結合を阻害する能力、（ｉｉ）ＧＣＧＲのグル

カゴン誘導性シグナル伝達を阻害する能力、（ｉｉｉ）グルカゴン／ＧＣＧＲ複合体を阻害する能力、または（ｉｖ）ＧＣＧＲシグナル伝達を阻害する能力を有するアンタゴニストであってよい。結合タンパク質（例えば、抗体）は、高血糖症、糖尿病、肥満、及び／またはベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を治療または予防するための方法において有用であり得る。

【００４７】

本明細書に開示する結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を互いに競合し合うという共通の特徴を共有する。この競合から、各タンパク質はＧＣＧＲの同じ領域（例えば、同じエピトープまたは重複エピトープ）に結合することが示唆される。本明細書に記載の結果から、抗体６Ｂ５に由来するかもしくは基づく抗ＧＣＧＲ抗体または６Ｂ５のエピトープビンに属する抗体で観察される効果は、エピトープ特異性が同じであるかまたは類似する他の抗ＧＣＧＲ抗体に外挿可能であることが示唆される。例えば、実施例２～４のいくつかの例示的抗体のインビトロ活性、ならびに実施例６の例示的抗体のインビボ効果は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体のさまざまな活性及び効果を代表するものである。

【００４８】

Ｉ．定義

本明細書中で特に明記しない限り、本開示で使用される技術用語及び科学用語は、当業者が共通して理解する意味を持つ。本明細書を解釈するために、以下の用語説明が適用され、必要な場合には常に、単数形で使用されている用語には複数形も含まれ、逆に複数形で使用されている用語には単数形も含まれる。記載の用語説明と、参照により本明細書に組み込まれる文書との間に矛盾がある場合は、以下に記載する用語説明が優先する。

【００４９】

本明細書で使用する用語「結合剤」とは、特定の抗原または標的（例えば、ＧＣＧＲ）と結合する分子を指す。結合剤は、タンパク質、ペプチド、核酸、炭水化物、脂質、または低分子量化合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、結合剤は結合タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、結合剤は結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、結合剤は抗体またはその抗原結合性断片を含む。いくつかの実施形態では、結合剤は抗体またはその抗原結合性断片である。いくつかの実施形態では、結合剤は、代替的タンパク質足場または人工的足場、及びＣＤＲまたはＣＤＲ誘導体を含む抗原結合部位を含む。いくつかの実施形態では、結合剤は、抗原結合部位を含む融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、結合剤は、少なくとも１つの抗原結合部位を含む二重特異性または多重特異性の分子である。

【００５０】

本明細書で使用する用語「抗体」とは、少なくとも１つの抗原結合部位を介して標的を認識し、標的と結合する免疫グロブリン分子を指す。本明細書において「抗体」は最も広い意味で使用され、多種多様な抗体構造を包含し、それらとしては、ポリクローナル抗体、組換え抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ダイアボディ、トリボディ、テトラボディ、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）抗体、単一ドメイン抗体（例えば、ラクダ類／ラマの抗体）、及び抗体断片が含まれるが、これに限定されるものではない。

【００５１】

用語「無傷抗体」または「完全長抗体」とは、天然型抗体構造と実質的に同様の構造を有する抗体を指す。これには、可変領域及び軽鎖定常領域（ＣＬ）を含む軽鎖を２本、ならびに可変領域及び少なくとも重鎖定常領域ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３を含む重鎖を２本含んでいる抗体が含まれる。

【００５２】

本明細書で使用する用語「抗体断片」とは、抗体の一部分及び一般に抗原結合部位を含む、無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、Ｆｄ、線状抗体、一本鎖抗体分子（例

えば、ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリボディ、テトラボディ、ミニボディ、二重可変領域（ＤＶＤ）、単一可変領域抗体、及び抗体断片で形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００５３】

本明細書で使用する用語「可変領域」とは、その抗体が抗原に結合する際に関与する抗体軽鎖の領域または抗体重鎖の領域を指す。抗体重鎖及び抗体軽鎖の可変領域は類似した構造をしており、一般に、４つのフレームワーク領域及び３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）（超可変領域としても知られる）を含む。

【００５４】

用語「フレームワーク領域」は、可変領域内のＣＤＲ残基以外のアミノ酸残基を指す。一般に、可変領域は、４つのフレームワーク領域、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４を含む。

【００５５】

本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」とは、単一の抗原決定基またはエピトープを高特異的に認識して結合させる際に使用される実質的に均一な抗体集団を指す。かかる集団に含まれる個々の抗体は、少量で存在し得る天然に生じる可能性のある変異を除いては、同一である。用語「モノクローナル抗体」は、無傷及び完全長のモノクローナル抗体ならびに抗体断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ）、一本鎖（ｓｃＦｖ）抗体、抗体断片を含む融合タンパク質、及び抗原結合部位を含む他の任意の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」とは、任意の数の技術を用いて作製されるような抗体を指し、そのような技術には、ハイブリドーマ作製法、ファージライブラリーディスプレイ、組換え発現、及びトランスジェニック動物が含まれるが、これに限定されない。

【００５６】

本明細書で使用する用語「キメラ抗体」とは、重鎖及び／または軽鎖の一部分が特定の供給源または種に由来し、重鎖及び／または軽鎖のそれ以外の部分は異なる供給源または種に由来する抗体を指す。

【００５７】

本明細書で使用する用語「ヒト化抗体」とは、一般に、ヒト免疫グロブリン（例えば、レシピエント抗体）を含むキメラ抗体であって、その際に、天然型ＣＤＲ残基が、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種（例えば、ドナー抗体）の対応ＣＤＲからの残基で置換されているものを指し、ここで、ドナー抗体は、所望の特異性、親和性、及び／または活性を有する。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンの１つ以上のフレームワーク領域内の１つ以上の残基は、対応する非ヒト残基で置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体でもドナー抗体でも見られない残基を含むことができる。抗体特性をさらに精密化及び／または最適化するためにこれらの修飾を行ってよい。ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンのＣＤＲに対応するＣＤＲの全部または実質的に全部を含有する可変領域、及びヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域に対応するフレームワーク領域の全部または実質的に全部を含んでよい。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、免疫グロブリンＦｃ領域（例えば、ヒンジ領域、ＣＨ１、ＣＨ２、及び／またはＣＨ３）、典型的にヒト免疫グロブリンのＦｃ領域の少なくとも一部分を含む。

【００５８】

本明細書で使用する用語「ヒト抗体」とは、ヒトが産生する抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体、及び／またはヒト抗体作製分野の当業者に公知である任意の技術を使用して作製されている抗体を指す。これらの技術には、ファージディスプレイライブラリー、酵母ディスプレイライブラリー、トランスジェニック動物、及びＢ細胞ハイブリドーマ技術が含まれるが、これに限定されない。ここで定義されるヒト抗体では、非ヒト供給源からの残基を含むヒト化抗体は除外される。

【００５９】

用語「エピトープ」及び「抗原決定基」は本明細書では同じ意味で使用され、抗原また

は標的の部分で、特定の結合剤または結合タンパク質（例えば、抗体）により認識され、結合されることができる部分を指す。抗原または標的がポリペプチドである場合、エピトープは、連続アミノ酸によっても、また、タンパク質の三次元の折り畳みにより並列する不連続アミノ酸によっても形成され得る。連続アミノ酸（線状エピトープとも呼ばれる）で形成されるエピトープは典型的に、タンパク質変性の際に保持されるが、三次元の折り畳みにより形成されるエピトープ（立体構造エピトープとも呼ばれる）は典型的に、タンパク質変性の際に失われる。エピトープには典型的に、少なくとも３つ、より一般には、少なくとも５つ、６つ、７つ、または８～１０のアミノ酸が特有の空間的コンホメーションで含まれる。エピトープは、インターネット上で利用可能な多数のソフトウェアのバイオインフォマティックスツールのいずれか１つを使用して予測することができる。Ｘ線結晶解析を使用して、抗原／抗体複合体のアミノ酸残基の相互作用を分析することにより、標的タンパク質上のエピトープの特徴を明らかにしてよい。

【００６０】

本明細書で使用する用語「特異的に結合する」とは、特定の抗原、エピトープ、タンパク質、または標的分子に対し、代替的物質との場合よりも、より頻繁に、より短時間で相互作用し、持続時間が長い、親和性がより高い、または上記のいくつかの組み合わせを示す結合タンパク質（例えば、抗体）を指す。いくつかの実施形態では、抗原（例えば、ヒトＧＣＧＲ）と特異的に結合するタンパク質（例えば、抗体）は、関連抗原（例えば、ｃｙｎｏＧＣＧＲ）と結合してよい。抗原と特異的に結合する抗体は、例えば、イムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイ、ＦＡＣＳ、または当業者に公知の他の技術により同定することができる。

【００６１】

用語「ポリペプチド」及び「ペプチド」及び「タンパク質」は本明細書では同じ意味で使用され、あらゆる長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは、直鎖であっても分岐であってもよく、また修飾アミノ酸を含んでよく、さらに非アミノ酸により中断されてよい。かかる用語には、非人工的修飾または介入による修飾、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または他の任意の操作もしくは修飾を受けているアミノ酸ポリマーも包含される。この定義内には、例えば、限定するたけではないが非天然型アミノ酸などアミノ酸の類似体を１つ以上のほか、当該技術分野で公知の他の修飾を含有するポリペプチドも含まれる。本開示のポリペプチドは抗体に基づき得るため、用語「ポリペプチド」には、一本鎖としてのポリペプチド及び２本以上の鎖が会合したポリペプチドが包含されると理解される。

【００６２】

用語「ポリヌクレオチド」及び「核酸」及び「核酸分子」は本明細書では同じ意味で使用され、あらゆる長さのヌクレオチドのポリマーを指し、それにはＤＮＡ及びＲＮＡが含まれる。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾されたヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれらの類似体、またはＤＮＡポリメラーゼもしくはＲＮＡポリメラーゼによってポリマー内に組み込み可能な任意の基質であり得る。

【００６３】

２つ以上の核酸またはポリペプチドにおいて用語「同一な」または「同一性」パーセントとは、保存的アミノ酸置換は配列同一性の一部としてみなさずに最大一致度について比較及びアラインメントを行った場合（必要に応じギャップを導入）に、同一であるか、または同一であるアミノ酸残基もしくはヌクレオチドを明示された割合で有している、２つ以上の配列またはサブ配列を指す。同一性パーセントは、配列比較用ソフトウェアもしくはアルゴリズムを使用するかまたは目視確認により測定してよい。アミノ酸またはヌクレオチドの配列アラインメントを得るために使用してよい各種アルゴリズム及びソフトウェアは、当該技術分野で周知である。これらには、ＢＬＡＳＴ、ＡＬＩＧＮ、Ｍｅｇａｌｉｇｎ、ＢｅｓｔＦｉｔ、ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｐａｃｋａｇｅ、及びその変形が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、本開示の２つのポリヌクレオチドまたはポリペプチドが実質的に同一であるとは、最大一致度について

比較及びアラインメントを行い、配列比較アルゴリズムを使用するかまたは目視確認により測定した場合に、二者間のヌクレオチドまたはアミノ酸残基の同一性が少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、また実施形態によっては、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％であることを意味する。いくつかの実施形態では、同一性は、少なくとも約１０、少なくとも約２０、少なくとも約４０～６０のヌクレオチドもしくはアミノ酸残基長、少なくとも約６０～８０のヌクレオチドもしくはアミノ酸残基長、またはそれらの間にある任意の整数値の長さの配列領域にわたり存在する。いくつかの実施形態では、同一性は、６０～８０のヌクレオチドもしくはアミノ酸残基よりも長い領域、例えば、少なくとも約８０～１００のヌクレオチドもしくはアミノ酸残基の領域にわたり存在し、いくつかの実施形態では、配列は、比較対象配列、例えば、（ｉ）ヌクレオチド配列のコード領域または（ｉｉ）アミノ酸配列などの配列全長にわたり実質的に同一である。

【００６４】

本明細書で使用する語句「保存的アミノ酸置換」とは、１つのアミノ酸残基が、類似側鎖を有する別のアミノ酸残基で置き換えられる置換を指す。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において一般に定義されており、それらには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、電荷を持たない極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベーター分岐側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。例えば、チロシンからフェニルアラニンへの置換は保存的置換とみなされる。一般に、ポリペプチド及び／または抗体の配列における保存的置換では、標的結合部位に対するポリペプチドまたは抗体の結合は抑止されない。結合を排除しない、ヌクレオチド及びアミノ酸の保存的置換を同定する方法は当該技術分野で周知である。

【００６５】

本明細書で使用する用語「ベクター」は、対象の１つ以上の遺伝子（複数可）または配列（複数可）を宿主細胞内に送達することができ、通常、それらを発現させることができる構成体を意味する。ベクターの例としては、ウイルスベクター、裸のＤＮＡもしくはＲＮＡの発現ベクター、プラスミド、コスミド、またはファージベクター、カチオン性縮合剤と会合させたＤＮＡもしくはＲＮＡの発現ベクター、及びリポソームに封入したＤＮＡもしくはＲＮＡの発現ベクターが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００６６】

本明細書で使用する用語「単離された」とは、天然では見られない形態にある、ポリペプチド、可溶性タンパク質、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物を指す。「単離された」抗体は、それが由来する細胞供給源の物質を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチド、可溶性タンパク質、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然で見られる形態ではなくなる程度まで精製されているものである。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチド、可溶性タンパク質、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は実質的に純粋である。ポリペプチド、可溶性タンパク質、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然供給源または改変細胞株などの供給源から単離され得る。

【００６７】

本明細書で使用する用語「実質的に純粋」とは、少なくとも５０％純粋（すなわち、汚染物質不含）である、少なくとも９０％純粋である、少なくとも９５％純粋である、少なくとも９８％純粋である、または少なくとも９９％純粋である材料を指す。

【００６８】

用語「対象」は、治療または療法のレシピエント対象となる任意の動物（例えば、哺乳類）を指し、これには、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、げっ歯類等が含まれ

るがこれに限定されない。一般に、用語「対象」及び「患者」は、ヒト対象に関して使用する場合は本明細書では同じ意味で使用される。

【００６９】

本明細書で使用する用語「薬理学的に許容される」とは、ヒトを含めた動物での使用について、規制当局による承認を受けたかもしくは承認可能な物質、または米国薬局方、欧州薬局方、もしくは一般に認識されている他の薬局方に収載されている物質を指す。

【００７０】

本明細書で使用する用語「薬理学的に許容される添加剤、担体、またはアジュバント」または「許容される医薬担体」とは、少なくとも１つの治療剤（例えば、抗体）と共に対象に投与可能であり、かかる治療剤の薬理活性に対し影響を与えない添加剤、担体、またはアジュバントを指す。一般に、当業者及び米国ＦＤＡは、薬理学的に許容される添加剤、担体、またはアジュバントは、任意の製剤の不活性成分であるとしている。

【００７１】

本明細書で使用する用語「医薬製剤」または「医薬組成物」とは、薬剤（例えば、抗体）の生物学的活性が有効性を示すことができるような形態にある調製物を指す。医薬製剤または組成物は一般に、さらなる構成成分、例えば、薬理学的に許容される添加剤、担体、アジュバント、緩衝剤などを含む。

【００７２】

本明細書で使用する用語「有効量」または「治療的有効量」とは、対象において、疾患、障害、もしくは病態及び／または症状の重症度及び／または罹患期間を低減及び／または改善するのに十分な結合タンパク質（例えば、抗体）の量を指す。かかる用語は、（ｉ）所与の疾患、障害、もしくは病態の進行または悪化の軽減または改善、（ｉｉ）所与の疾患、障害、もしくは病態の再発、発症、または発現の軽減または改善、及び／または（ｉｉｉ）別の薬剤もしくは治療薬（例えば、本明細書で提供する結合タンパク質以外の薬剤）の予防効果または治療効果（複数可）の改善または増強のために必要な結合タンパク質の量をも包含する。

【００７３】

本明細書で使用する用語「治療効果」とは、結合タンパク質（例えば、抗体）が対象において疾患、障害、もしくは病態及び／または症状の重症度及び／または罹患期間を低減及び／または改善する効果及び／または能力を指す。かかる用語は、結合タンパク質が、（ｉ）所与の疾患、障害、もしくは病態の進行または悪化を軽減または改善する能力、（ｉｉ）所与の疾患、障害、もしくは病態の再発、発症、または発現を軽減または改善する能力、及び／または（ｉｉｉ）別の薬剤もしくは治療薬（例えば、本明細書で提供する結合タンパク質以外の薬剤）の予防効果または治療効果（複数可）を改善または増強する能力をも包含する。

【００７４】

本明細書で使用する用語「治療する（ｔｒｅａｔ）」または「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「治療する（ｔｏ　ｔｒｅａｔ）」または「緩和する（ａｌｌｅｖｉａｔｅ）」または「緩和（ａｌｌｅｖｉａｔｉｏｎ）」または「緩和する（ａｌｌｅｖｉａｔｉｎｇ）」または「緩和する（ｔｏ　ａｌｌｅｖｉａｔｅ）」とは、（１）病態もしくは障害の症状の治癒、緩徐化、減少、及び／または病態もしくは障害の悪化の阻止を目標とする治療処置、ならびに（２）標的とする病態もしくは障害の発症の予防または緩徐化を目標とする予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）または予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）処置の２つを指す。したがって、治療を必要とする対象には、すでに障害がある対象、障害に罹患する／発症するリスクがある対象、及び障害が予防されるべき対象が含まれる。

【００７５】

本明細書で使用する用語「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」または「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」または「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」とは、対象において、疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の発症、再発、発現、または拡大を部分的または全

体的に阻害することを指す。

【００７６】

本明細書で使用する用語「予防薬」とは、対象において、疾患、障害もしくは病態、またはその症状の発症、再発、発現、または拡大を部分的または全体的に阻害する薬剤を指す。

【００７７】

本明細書で使用する場合、「約（ａｂｏｕｔ）」または「約（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」への言及では、値またはパラメータには、その値またはパラメータを対象とする実施形態が含まれる（かつ記述される）。例えば、「約Ｘ」に言及する記載には「Ｘ」の記述が含まれる。

【００７８】

本開示及び請求項で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」には、文脈で特に明確に指示されない限り、複数形が含まれる。

【００７９】

本明細書において実施形態が用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」を用いて記載されている場合、用語「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」及び／または「本質的に～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」で記載される他の類似の実施形態も提供されると理解される。また、本明細書において実施形態が語句「本質的に～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」を用いて記載されている場合、用語「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」で記載される他の類似の実施形態も提供されることも理解される。

【００８０】

本明細書で「Ａ及び／またはＢ」のような語句で使用される用語「及び／または」は、Ａ及びＢ；ＡまたはＢ；Ａ（単独）；ならびにＢ（単独）のいずれも含まれることを意図する。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／またはＣ」のような語句で使用される用語「及び／または」は、以下の実施形態：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）の各々を包含することを意図する。

【００８１】

ＩＩ．ＧＣＧＲ結合タンパク質

ヒトＧＣＧＲ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ番号Ｐ４７８７１）、カニクイザル（「ｃｙｎｏ」）ＧＣＧＲ（例えば、ＮＣＢＩリファレンス番号ＸＰ＿００５５８５３１４．１）、マウスＧＣＧＲ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ番号Ｑ６１６０６）、及びラットＧＣＧＲ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ番号Ｐ３００８２）の各アミノ酸（ａａ）配列は当業者に公知であり、代表的配列はそれぞれ、本明細書では配列番号２２２、配列番号２２７、配列番号２２８、及び配列番号２２９として提供されている。本明細書で使用する場合、ＧＣＧＲのアミノ酸位置への言及は、シグナル配列を含め、アミノ酸配列の番号付けを指す。

【００８２】

本開示は、ＧＣＧＲと特異的に結合する薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲと結合する薬剤はタンパク質である。一般に、これらのタンパク質は、本明細書では「ＧＣＧＲ結合タンパク質」と呼ぶ。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの断片と特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの細胞外ドメインと特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの細胞外ドメインの一部分または断片と特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲ上のエピトープと特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ｃｙｎｏＧＣＧＲと特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲ及びｃｙｎｏＧＣＧＲと特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ

結合タンパク質は、マウスＧＣＧＲと特異的に結合する。ＧＣＧＲ結合タンパク質の非限定的な例は、米国特許公開第２００９／００４１７８４号、第２００９／０２５２７２７号、第２０１２／０１２８６７９号；第２０１４／０３３５０９１号、及び国際公開公報第ＷＯ２０１１／０３０９３５号に見出すことができる。

【００８３】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲのアミノ酸２６～１３６内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲのアミノ酸２８～１２３内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲのアミノ酸８０～１１９内で結合する。

【００８４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２２のアミノ酸２６～１３６内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２２のアミノ酸２８～１２３内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２２のアミノ酸８０～１１９内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２４内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２５内で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２６内で結合する。

【００８５】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２２２のＬ３８、Ｌ８５、Ｒ９４、及びＷ１０６の少なくとも１つを含むエピトープと結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２２２のＹ８４、Ｗ１０６、及び／またはＲ１１１を含まないエピトープと結合する。

【００８６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、組換え抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、またはＩｇＭである。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ２である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ４である。いくつかの実施形態では、抗体は、抗原結合部位を含む抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、二重特異性抗体または多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は一価抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は単一特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は二価抗体である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、抗体を単離する。いくつかの実施形態では、抗体は実質的に純粋である。

【００８８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はポリクローナル抗体である。ポリクローナル抗体は、公知の任意の方法によって調製することができる。いくつかの実施形態では、ポリクローナル抗体は、頻回の皮下注射または腹腔内注射を使用して動物（例えば、ウサギ、ラット、マウス、ヤギ、ロバ）を対象抗原（例えば、精製ペプチド断片、組換えタンパク質、または融合タンパク質）で免疫することにより作製される。いくつかの実施形態では、抗原を、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、または大豆トリプシン阻害因子などの担体と複合体化させる。抗原（担体タンパク質の有無を問わない）を滅菌生理食塩水で希釈し、通常、アジュバント（例えば、完全フロイントアジュバントまたは不完全フロイントアジュバント）と合わせて安定なエマルジョンを形成させる。十分な時間が経過した後、免疫動物からポリクローナル抗体を回収し、通常、血液または腹水から回収する。ポリクローナル抗体は、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、及び透

析を含むがこれに限定されない当該技術分野で標準的な方法に従って、血清または腹水から精製することができる。

【００８９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、当業者に公知のハイブリドーマ法を使用してモノクローナル抗体を調製する。例えば、ハイブリドーマ法を使用して、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、または他の適切な宿主動物を上記のように免疫し、抗体産生を誘発させる。いくつかの実施形態では、リンパ球をインビトロで免疫する。いくつかの実施形態では、免疫抗原は、ヒトタンパク質またはその断片である。いくつかの実施形態では、免疫抗原は、マウスタンパク質またはその断片である。

【００９０】

免疫化後、リンパ球を単離し、例えば、ポリエチレングリコールを使用して適切な骨髄腫細胞株と融合させる。当該技術分野で公知の特化培地を使用してハイブリドーマ細胞を選択し、融合しなかったリンパ球及び骨髄腫細胞はこの選択過程で生き残らない。選択された抗原に対して特異的に指向されるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、免疫沈降法、免疫ブロット法、及びインビトロ結合アッセイ（例えば、フローサイトメトリー、ＦＡＣＳ、ＥＬＩＳＡ、Ｂｉａｃｏｒｅ、及びラジオイムノアッセイ）を含むがこれに限定されない多種多様なスクリーニング方法によって同定可能である。所望の特異性、親和性、及び／または活性のある抗体を産生するハイブリドーマ細胞が一旦同定されたら、限界希釈法によってクローンをサブクローニングしてよい。ハイブリドーマは、標準的な方法を使用するインビトロ培養でも、または動物の腹水腫瘍としてインビボでも増殖可能である。モノクローナル抗体は、アフィニティクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、及び透析を含むがこれに限定されない当該技術分野で標準の方法に従って、培地または腹水液から精製することができる。

【００９１】

いくつかの実施形態では、当業者に公知の組換えＤＮＡ技術を使用してモノクローナル抗体を作製する。例えば、モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドを成熟Ｂ細胞またはハイブリドーマ細胞から単離する際、例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子を特異的に増幅させるオリゴヌクレオチドプライマーを使用するＲＴ－ＰＣＲによって単離し、その抗体の配列を、標準的な技術を使用して決定する。その後、重鎖及び軽鎖をコードする単離されたポリヌクレオチドを適切な発現ベクター内にクローニングし、これを、他では免疫グロブリンタンパク質を産生しないＥ．ｃｏｌｉ、シミアンＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、または骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトすると、モノクローナル抗体が産生される。

【００９２】

いくつかの実施形態では、組換え型モノクローナル抗体またはその断片を、所望の種の可変領域またはＣＤＲを発現しているファージディスプレイライブラリーから単離する。ファージライブラリーのスクリーニングは、当該技術分野で公知のさまざまな技術によって達成可能である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体を、例えば、組換えＤＮＡ技術の使用などにより修飾して、代替抗体を作製する。いくつかの実施形態では、マウスモノクローナル抗体の軽鎖及び重鎖の定常領域でヒト抗体定常領域を置換してキメラ抗体を作製するか、または非免疫グロブリンポリペプチドを置換して融合抗体を作製する。いくつかの実施形態では、定常領域を切断または除去してモノクローナル抗体の所望の抗体断片を作製する。可変領域（複数可）の部位特異的変異導入または高密度変異導入を使用して、例えば、モノクローナル抗体の特異性及び親和性を最適化することができる。

【００９４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はヒト化抗体である。ヒト化抗体を作製するさまざまな方法は当該技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、ヒト抗

体は、非ヒト供給源から導入されている１つ以上のアミノ酸残基を含む。これらの非ヒトアミノ酸残基はしばしば「ドナー」残基と呼ばれ、それらは典型的に「ドナー」の可変領域から得られる。いくつかの実施形態では、ヒト化は、１つ以上の非ヒトＣＤＲ配列で対応するヒト抗体ＣＤＲ配列を置換することにより実施する。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、ＣＤＲ移植により構築され、その際、親非ヒト抗体（例えば、げっ歯類）の６つのＣＤＲすべてのアミノ酸配列は、ヒト抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域配列に移植される。

【００９５】

ヒト化抗体作製用にヒトのどの重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域を選択するかは、さまざまな因子及び多種多様な方法に基づいて決定され得る。いくつかの実施形態では、「ベストフィット」法を使用し、既知のヒト可変領域配列のライブラリー全体に対して非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体の可変領域配列のスクリーニングを行う。げっ歯類配列に最も類似するヒト配列を、ヒト化抗体用のヒト可変領域配列として選択する。いくつかの実施形態では、特定のサブグループの軽鎖または重鎖のうち、全ヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定の可変領域配列を選択するという方法を使用する。いくつかの実施形態では、可変領域配列は、最も豊富なヒトサブクラスのコンセンサス配列に由来する。いくつかの実施形態では、ヒト生殖細胞系列遺伝子を可変領域配列の供給源として使用する。

【００９６】

ヒト化するための他の方法には、ヒト生殖細胞系列フレームワークにＣＤＲを直接導入する方法として記載される「超ヒト化」と呼ばれる方法、「抗体のヒトらしさ」の計量に基づくＨｕｍａｎ　Ｓｔｒｉｎｇ　Ｃｏｎｔｅｎｔ（ＨＳＣ）と呼ばれる方法、ヒト化変異型（ファージ、リボソーム、及び酵母によるディスプレイライブラリーを含む）の大きなライブラリーに基づく方法、及びフレームワーク領域シャッフリングに基づく方法が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００９７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で公知のさまざまな技術を使用して直接調製することができる。いくつかの実施形態では、インビトロで免疫した、不死化ヒトＢリンパ球からヒト抗体を作製する。いくつかの実施形態では、免疫した個体から単離されたリンパ球からヒト抗体を作製する。いずれの場合も、標的抗原に対して指向される抗体を産生する細胞を作製し、単離することができる。いくつかの実施形態では、ヒト抗体はファージライブラリーから選択され、その場合、そのファージライブラリーはヒト抗体を発現する。別法として、ファージディスプレイ技術を使用して、ヒト抗体及び抗体断片をインビトロで、例えば、未免疫ドナーの免疫グロブリン可変領域遺伝子レパートリーから作製してよい。抗体ファージライブラリーの作製及び使用に関する技法は当該技術分野において周知である。一旦抗体が同定されたら、鎖のシャッフリング及び部位特異的変異導入を含むがこれに限定されない当該技術分野で公知の親和性成熟戦略を利用して親和性のより高いヒト抗体を作製してよい。いくつかの実施形態では、ヒト免疫グロブリン座位を含有するトランスジェニックマウスでヒト抗体を産生させる。免疫すると、これらのマウスは、内因性の免疫グロブリン産生がなくてもヒト抗体の全レパートリーを産生することができる。

【００９８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は二重特異性抗体である。二重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる抗原またはエピトープを認識して結合することができる。異なるエピトープは、同一分子内（例えば、ＧＣＧＲ上にエピトープが２つ）または異なる分子上（例えば、１つのエピトープはＧＣＧＲ上、１つのエピトープは異なる標的上）のいずれでもあり得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、個々の抗体と、または２つ以上の抗体の組み合わせと比較して力価が増強されている。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、個々の抗体と、または２つ以上の抗体の組み合わせと比較して毒性が低減されている。いかなる治療剤でも、固有の薬物動態（ＰＫ）（例えば、循

環血中半減期）を有し得ることは当業者に公知である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、個々のＰＫプロファイルが異なる活性結合剤２剤のＰＫを同調させる能力がある。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、２つの薬剤の作用を対象の、ある共通領域（例えば、組織）に集中させる能力がある。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、２つの薬剤の作用を、ある共通標的（例えば、特定の細胞型）に集中させる能力がある。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、２つの薬剤の作用を、２つ以上の生物学的な経路または機能に指向させる能力がある。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、２つの異なる細胞を標的とし、それらを互いに近づける能力がある。

【００９９】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、毒性及び／または副作用が低い。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、別個の２つの抗体の混合物または単剤としての複数の抗体と比較して毒性及び／または副作用が低い。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は治療指数が高い。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、別個の２つの抗体の混合物または単剤としての複数の抗体と比較して治療指数が高い。

【０１００】

二重特異性抗体を作製するいくつかの技法が当業者に知られている。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、２本の重鎖間の界面の一部である、アミノ酸が修飾された重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ（ＫＩＨ）戦略を使用して二重特異性抗体を作製する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、重鎖間でジスルフィド結合を形成することができない変異型ヒンジ領域を含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、静電的相互作用が改変されるようアミノ酸が変更されている重鎖を含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、疎水性／親水性の相互作用が改変されるようアミノ酸が変更されている重鎖を含む。二重特異性抗体は、抗原結合部位を含む無傷抗体または抗体断片であり得る。

【０１０１】

２価以上の抗体も意図される。例えば、三重特異性または四重特異性の抗体を調製することができる。したがって、いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲに対する抗体は多重特異性である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ｃｙｎｏＧＣＧＲと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲ及びｃｙｎｏＧＣＧＲと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、マウスＧＣＧＲと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの一部分または断片と結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの細胞外ドメインと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲの細胞外ドメインの断片または一部分と結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＧＣＧＲエピトープと結合する抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲエピトープは線状エピトープである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲエピトープは立体構造エピトープである。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本明細書に記載する抗体のいずれか１つの抗体のＣＤＲを１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、及び／または６つ含む抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、（ｉ）表１～１０の重鎖ＣＤＲを１つ、２つ、及び／または３つ、及び／または（ｉｉ）表１～１０の軽鎖ＣＤＲを１つ、２つ、及び／または３つ含む。ＣＤＲは、当業者によりさまざまな方法／システムで定義される。これらのシステム及び／または定義は何年もかけて開発及び精密化されたもので、これらには、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＩＭＧＴ、ＡｂＭ、及び「Ｃｏｎｔａｃｔ」

が含まれる。Ｋａｂａｔの定義は配列変化性に基づき、一般に、最もよく使用されている。Ｃｈｏｔｈｉａ定義は、構造ループ領域の位置に基づく。ＩＭＧＴシステムは、可変領域の構造内の配列変化性及び位置に基づく。ＡｂＭ定義はＫａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ間の折衷である。「Ｃｏｎｔａｃｔ」定義は、利用可能な抗体結晶構造の解析に基づく。表１～１０に含まれるような例示的システムは、ＫａｂａｔとＣｈｏｔｈｉａの組み合わせである。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表２のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３な

らびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表３のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表４のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表５のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表６のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表７のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表８のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表９のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０の例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０のＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結

合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０のＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０のＩＭＧＴの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＩＭＧＴの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０のＣｏｎｔａｃｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＣｏｎｔａｃｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１０のＡｂＭの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびにＡｂＭの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに６Ｂ５と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに３Ｈ５と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに５Ｂ１１と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１Ｃ１と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１Ｃ３と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１Ｈ２と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに４Ｆ８と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１３Ｇ９と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１４Ｆ４と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ならびに１４Ｅ９と表記される抗体の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３を含む。

表１：抗体６Ｂ５の配列

【表１】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GFTFTNHWLG (配列番号1)	GFTFTNHW (配列番号7)	NHWLG (配列番号12)	GFTFTNH (配列番号13)	TNHWLG (配列番号18)	GFTFTNHWLG (配列番号1)
重鎖 CDR2	DIYPGGYYINYNE KFKG (配列番号2)	IYPGGYYI (配列番号8)	DIYPGGYYINYNE KFKG (配列番号2)	PGGY (配列番号14)	WIGDIYPGGYYIN (配列番号19)	DIYPGGYYIN (配列番号24)
重鎖 CDR3	HTNYGSDY (配列番号3)	ARHTNYGSDY (配列番号9)	HTNYGSDY (配列番号3)	TNYGSD (配列番号15)	ARHTNYGSD (配列番号20)	HTNYGSDY (配列番号3)
軽鎖 CDR1	RSSQSIVDSYGNT FLE (配列番号4)	QSIVDSYGNTF (配列番号10)	RSSQSIVDSYGNT FLE (配列番号4)	SQSIVDSYGNTF (配列番号16)	VDSYGNTFL EWY (配列番号21)	RSSQSIVDSYGNT FLE (配列番号4)
軽鎖 CDR2	KVSNRLS (配列番号5)	KVS (配列番号11)	KVSNRLS (配列番号5)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRL (配列番号22)	KVSNRLS (配列番号5)
軽鎖 CDR3	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	GSHVPW (配列番号17)	FQGSHVPW (配列番号23)	FQGSHVPWT (配列番号6)
6B5 重鎖可変領域 (配列番号25) QVQLQQSGTELVRPGTSVKISCKASGFTFTNHWLGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGYYINYNEKFKG KATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARHTNYGSDYWGQGTTLTVSS						
6B5 軽鎖可変領域 (配列番号26) DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRLSGVPDRFSG TGAGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

表２：抗体３Ｈ５の配列
【表２】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GNTFTNYWMH (配列番号27)	GNTFTNYW (配列番号33)	NYWMH (配列番号38)	GNTFTNY (配列番号39)	TNYWMH (配列番号44)	GNTFTNYWMH (配列番号27)
重鎖 CDR2	MIHPNSGSTHYNE KFKN (配列番号28)	IHPNSGST (配列番号34)	MIHPNSGSTHYNE KFKN (配列番号28)	PNSG (配列番号40)	WIGMIHPNSG STH (配列番号45)	MIHPNSGSTH (配列番号50)
重鎖 CDR3	TADYVMDY (配列番号29)	GATADYVMDY (配列番号35)	TADYVMDY (配列番号29)	ADYVMD (配列番号41)	GATADYVMD (配列番号46)	TADYVMDY (配列番号29)
軽鎖 CDR1	KSTKSLLNSDGF TYLD (配列番号30)	KSLLNSDGFTY (配列番号36)	KSTKSLLNSDGF TYLD (配列番号30)	TKSLNSDGFTY (配列番号42)	LNSDGFTYL DWY (配列番号47)	KSTKSLLNSDGF TYLD (配列番号30)
軽鎖 CDR2	LVSNRFS (配列番号31)	LVS (配列番号37)	LVSNRFS (配列番号31)	LVS (配列番号37)	LLINLVSNRF (配列番号48)	LVSNRFS (配列番号31)
軽鎖 CDR3	FQSNFLPLT (配列番号32)	FQSNFLPLT (配列番号32)	FQSNFLPLT (配列番号32)	SNFLPL (配列番号43)	FQSNFLPL (配列番号49)	FQSNFLPLT (配列番号32)
3H5 重鎖可変領域 (配列番号51) QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCKASGNTFTNYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIHPNSGSTHY NEKFKNKATLTVDKSSNTAYMQLSGLTSEDSAVYYCGATADYVMDYWGQGTSVTVSS						
3H5 軽鎖可変領域 (配列番号52) DIVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLLNSDGFTYLDWYLQKPGQSPQLLINLVSNRFSGVP DRFSGSGSGTEFILKISRVEAEDLGVYYCFQSNFLPLTFGAGTKLELK						

表３：抗体５Ｂ１１の配列

【表３】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GNTFTSHWMH (配列番号53)	GNTFTSHW (配列番号57)	SHWMH (配列番号61)	GNTFTSH (配列番号62)	TSHWMH (配列番号65)	GNTFTSHWMH (配列番号53)
重鎖 CDR2	MSHPNSGSSNYSGK FKS (配列番号54)	SHPNSGSSN (配列番号58)	MSHPNSGSSNYSGK FKS (配列番号54)	PNSG (配列番号40)	WIGMSHPNSGSSN (配列番号66)	MSHPNSGSSN (配列番号70)
重鎖 CDR3	TDYDYDGDY (配列番号55)	ARTDYDYDGDY (配列番号59)	TDYDYDGDY (配列番号55)	DYDYDGD (配列番号63)	ARTDYDYDGD (配列番号67)	TDYDYDGDY (配列番号55)
軽鎖 CDR1	KSSKSLLNSDGL TYLD (配列番号56)	KSLLNSDGLTY (配列番号60)	KSSKSLLNSDGL TYLD (配列番号56)	SKSLLNSDGLTY (配列番号64)	LNSDGLTYLDWY (配列番号68)	KSSKSLLNSDGL TYLD (配列番号56)
軽鎖 CDR2	LVSNRFS (配列番号31)	LVS (配列番号37)	LVSNRFS (配列番号31)	LVS (配列番号37)	LLIYLVSNRF (配列番号69)	LVSNRFS (配列番号31)
軽鎖 CDR3	FQSNFLPLT (配列番号32)	FQSNFLPLT (配列番号32)	FQSNFLPLT (配列番号32)	SNFLPL (配列番号43)	FQSNFLPL (配列番号49)	FQSNFLPLT (配列番号32)
5B11 重鎖可変領域(配列番号71) QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGNTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWIGMSHPNSGSSNYSG KFKSKATLTVDRSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARTDYDYDGDYWGQGTTLTVSS						
5B11 軽鎖可変領域(配列番号72) DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSSKSLLNSDGLTYLDWYLQKPGQSPQLLIYLVSNRFSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYYCFQSNFLPLTFGAGTKLELK						

表４：抗体１Ｃ１の配列

【表４】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GYTFTRNVIH (配列番号73)	GYTFTRNV (配列番号79)	RNVIH (配列番号84)	GYTFTRN (配列番号85)	TRNVIH (配列番号90)	GYTFTRNVIH (配列番号73)
重鎖 CDR2	YINPYNDGAKYNAKFKG (配列番号74)	INPYNDGA (配列番号80)	YINPYNDGAKYNAKFKG (配列番号74)	PYND (配列番号86)	WIGYINPYNDGAK (配列番号91)	YINPYNDGAK (配列番号96)
重鎖 CDR3	WGNYEDFAMDY (配列番号75)	ARWGNYEDFAMDY (配列番号81)	WGNYEDFAMDY (配列番号75)	GNYEDFAMD (配列番号87)	ARWGNYEDFAMD (配列番号92)	WGNYEDFAMDY (配列番号75)
軽鎖 CDR1	RASESVDIYGNSYMH (配列番号76)	ESVDIYGNSY (配列番号82)	RASESVDIYGNSYMH (配列番号76)	SESVDIYGNSY (配列番号88)	DIYGNSYMHWY (配列番号93)	RASESVDIYGNSYMH (配列番号76)
軽鎖 CDR2	LASNLES (配列番号77)	LAS (配列番号83)	LASNLES (配列番号77)	LAS (配列番号83)	LLIYLASNLE (配列番号94)	LASNLES (配列番号77)
軽鎖 CDR3	QQNNEDPFT (配列番号78)	QQNNEDPFT (配列番号78)	QQNNEDPFT (配列番号78)	NNEDPF (配列番号89)	QQNNEDPF 配列番号95)	QQNNEDPFT (配列番号78)
IC1 重鎖可変領域 (配列番号97) EVQLQQSGPELVKPGATVKMSCKASGYTFTRNVIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGAKYNA KFKGKATVTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGNYEDFAMDYWGQGTSVTVSS						
IC1 軽鎖可変領域 (配列番号98) NIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCRASESVDIYGNSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR FSGSGSRTEFSLTIDPVEAGDAATYYCQQNNEDPFTFGGGTKLEIK						

10

20

30

40

50

表５：抗体１Ｃ３の配列

【表５】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GYTFTSSVMH (配列番号99)	GYTFTSSV (配列番号105)	SSVMH (配列番号110)	GYTFTSS (配列番号111)	TSSVMH (配列番号115)	GYTFTSSVMH (配列番号99)
重鎖 CDR2	YINPYNDGTK YNENFKG (配列番号100)	INPYNDGT (配列番号106)	YINPYNDGTK YNENFKG (配列番号100)	PYND (配列番号86)	WIGYINPYNDGTK (配列番号116)	YINPYNDGTK (配列番号121)
重鎖 CDR3	GAGYDRGPMA MDY (配列番号101)	ARGAGYDRGP MAMDY (配列番号107)	GAGYDRGPMA MDY (配列番号101)	AGYDRGPMAMD (配列番号112)	ARGAGYDRGP MAMD (配列番号117)	GAGYDRGPMA MDY (配列番号101)
軽鎖 CDR1	RASESVDSYG DSFVH (配列番号102)	ESVDSYGDSF (配列番号108)	RASESVDSYG DSFVH (配列番号102)	SESVDSYGDSF (配列番号113)	DSYGDSFVHWY (配列番号118)	RASESVDSYG DSFVH (配列番号102)
軽鎖 CDR2	FASNLES (配列番号103)	FAS (配列番号109)	FASNLES (配列番号103)	FAS (配列番号109)	LLIYFASNLE (配列番号119)	FASNLES (配列番号103)
軽鎖 CDR3	QQNNEVPFT (配列番号104)	QQNNEVPFT (配列番号104)	QQNNEVPFT (配列番号104)	NNEVPF (配列番号114)	QQNNEVPF (配列番号120)	QQNNEVPFT (配列番号104)
1C3重鎖可変領域（配列番号122） EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSSVMHWVKQKPGQALEWIGYINPYNDGTKYN ENFKGKATLTSDRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCVTGAGYDRGPMAMDYWGQGTSVTVSS						
1C3軽鎖可変領域(配列番号123) NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGDSFVHWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPA RFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQNNEVPFTFGSGTKLELK						

表６：抗体１Ｈ２の配列
【表６】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GYTFTSYWIT (配列番号124)	GYTFTSYW (配列番号129)	SYWIT (配列番号133)	GYTFTSY (配列番号134)	TSYWIT (配列番号138)	GYTFTSYWIT (配列番号124)
重鎖 CDR2	DIHPGGGDTNYNKK FKS (配列番号125)	IHPGGGDT (配列番号130)	DIHPGGGDTNYNKK FKS (配列番号125)	PGGG (配列番号135)	WIGDIHPGGGDTN (配列番号139)	DIHPGGGDTN (配列番号143)
重鎖 CDR3	DDNYVGFTY (配列番号126)	ARDDNYVGFTY (配列番号131)	DDNYVGFTY (配列番号126)	DNYVGFT (配列番号136)	ARDDNYVGFT (配列番号140)	DDNYVGFTY (配列番号126)
軽鎖 CDR1	RSSQTIIHSDGNT YLE (配列番号127)	QTIIHSDGNTY (配列番号132)	RSSQTIIHSDGNT YLE (配列番号127)	SQTIIHSDGNTY (配列番号137)	IHSDGNTYLEWY (配列番号141)	RSSQTIIHSDGNT YLE (配列番号127)
軽鎖 CDR2	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRF (配列番号142)	KVSNRFS (配列番号128)
軽鎖 CDR3	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	GSHVPW (配列番号17)	FQGSHVPW (配列番号23)	FQGSHVPWT (配列番号6)
重鎖可変領域 (配列番号144) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKVSGYTFTSYWITWVKQRPGQGLEWIGDIHPGGGDTNYNK KFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYHCTSDDNYVGFTYWGQGTLVTVSA						
軽鎖可変領域 (配列番号145) DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIIHSDGNTYLEWYLQKPGQSPILLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

表７：抗体４Ｆ８の配列

【表７】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖CDR1	GYTFSNYWIG (配列番号146)	GYTFSNYW (配列番号150)	NYWIG (配列番号154)	GYTFSNY (配列番号155)	SNYWIG (配列番号159)	GYTFSNYWIG (配列番号146)
重鎖CDR2	DIYPGGFYDN YNDKFKG (配列番号147)	IYPGGFYDN (配列番号151)	DIYPGGFYDN YNDKFKG (配列番号147)	PGGF (配列番号156)	WIGDIYPGGF YDN (配列番号160)	DIYPGGFYDN (配列番号163)
重鎖CDR3	SGGLPGAGFTY (配列番号148)	ARSGGLPGAG FTY (配列番号152)	SGGLPGAGFTY (配列番号148)	GGLPGAGFT (配列番号157)	ARSGGLPGAG FT (配列番号161)	SGGLPGAGFTY (配列番号148)
軽鎖CDR1	RSSQHIVYSD GNTYLE (配列番号149)	QHIVYSDGNTY (配列番号153)	RSSQHIVYSD GNTYLE (配列番号149)	SQHIVYSDGNTY (配列番号158)	VYSDGNTYLE WY (配列番号162)	RSSQHIVYSD GNTYLE (配列番号149)
軽鎖CDR2	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRF (配列番号142)	KVSNRFS (配列番号128)
軽鎖CDR3	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	GSHVPW (配列番号17)	FQGSHVPW (配列番号23)	FQGSHVPWT (配列番号6)
4F8 重鎖可変領域(配列番号164) QVQLQQSGAELVRPGTSVTMSCKAAGYTFSNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGFYDNYND KFKGKATLTTDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCTRSGGLPGAGFTYWGQGTLVTVSA						
4F8 軽鎖可変領域(配列番号165) DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQHIVYSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLEISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

表８：抗体１３Ｇ９の配列

【表８】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GYTFTNYWLG (配列番号166)	GYTFTNYW (配列番号172)	NYWLG (配列番号176)	GYTFTNY (配列番号177)	TNYWLG (配列番号182)	GYTFTNYWLG (配列番号166)
重鎖 CDR2	DIYPGGDYNN YNGKFKG (配列番号167)	IYPGGDYN (配列番号173)	DIYPGGDYNN YNGKFKG (配列番号167)	PGGD (配列番号178)	WIGDIYPGGDYNN (配列番号183)	DIYPGGDYNN (配列番号187)
重鎖 CDR3	SDDGYS (配列番号168)	ARSDDGYS (配列番号174)	SDDGYS (配列番号168)	DDGY (配列番号179)	ARSDDGY (配列番号184)	SDDGYS (配列番号168)
軽鎖 CDR1	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)	QSIVDSYGNTY (配列番号175)	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)	SQSIVDSYGN TY (配列番号180)	VDSYGNTYLE WY (配列番号185)	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)
軽鎖 CDR2	KVSNRFA (配列番号170)	KVS (配列番号11)	KVSNRFA (配列番号170)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRF (配列番号142)	KVSNRFA (配列番号170)
軽鎖 CDR3	FQGSHIPWT (配列番号171)	FQGSHIPWT (配列番号171)	FQGSHIPWT (配列番号171)	GSHIPW (配列番号181)	FQGSHIPW (配列番号186)	FQGSHIPWT (配列番号171)
13G9 重鎖可変領域(配列番号188) QVQLQQSGAELVRPGTSVKISCKASGYTFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGDYNNYNG KFKGKATLTADTSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCVRSDDGYSWGQGTTLTVSS						
13G9 軽鎖可変領域(配列番号189) DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTYLEWYQQKPGQSPTLLIYKVSNRFAGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIPWTFGGGTKVEIK						

表９：抗体１４Ｆ４の配列

【表９】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖 CDR1	GYTFTNYWIG (配列番号190)	GYTFTNYW (配列番号172)	NYWIG (配列番号154)	GYTFTNY (配列番号177)	TNYWIG (配列番号198)	GYTFTNYWIG (配列番号190)
重鎖 CDR2	DIFPGGFYSN YNEKFKG (配列番号191)	IFPGGFYS (配列番号 194)	DIFPGGFYSN YNEKFKG (配列番号191)	PGGF (配列番号156)	WIGDIFPGGF YSN (配列番号199)	DIFPGGFYSN (配列番号 202)
重鎖 CDR3	IWDRGFDY (配列番号 192)	ARIWDRGFDY (配列番号 195)	IWDRGFDY (配列番号192)	WDRGFD (配列番号196)	ARIWDRGFD (配列番号200)	IWDRGFDY (配列番号192)
軽鎖 CDR1	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)	QSIVDSYGNTY (配列番号 175)	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)	SQSIVDSYGN TY (配列番号180)	VDSYGNTYLE WY (配列番号 185)	RSSQSIVDSY GNTYLE (配列番号169)
軽鎖 CDR2	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号 11)	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRF (配列番号142)	KVSNRFS (配列番号128)
軽鎖 CDR3	FQGSHVPYT (配列番号 193)	FQGSHVPYT (配列番号193)	FQGSHVPYT (配列番号193)	GSHVPY (配列番号197)	FQGSHVPY (配列番号201)	FQGSHVPYT (配列番号193)
14F4 重鎖可変領域 (配列番号203) QVQLQQSGAELVRPGTSVNMSCKATGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGGFYSNYNE KFKGKATLTTDTSSSTGYMQLSSLTSEDSAIYYCARIWDRGFDYWGQGTTLTVSS						
14F4 軽鎖可変領域 (配列番号 204) DVLMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDRGLYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIK						

表１０：抗体１４Ｅ９の配列
【表１０】

	例示	IMGT	Kabat	Chothia	Contact	AbM
重鎖CDR1	GYTFTNYWIG (配列番号190)	GYTFTNYW (配列番号172)	NYWIG (配列番号154)	GYTFTNY (配列番号177)	TNYWIG (配列番号198)	GYTFTNYWIG (配列番号190)
重鎖CDR2	DISPGNYYTN YNAKFKD (配列番号205)	ISPGNYYT (配列番号208)	DISPGNYYTN YNAKFKD (配列番号205)	PGNY (配列番号211)	WIGDISPGNY YTN (配列番号214)	DISPGNYYTN (配列番号217)
重鎖CDR3	YDEFAY (配列番号206)	ARYDEFAY (配列番号209)	YDEFAY (配列番号206)	DEFA (配列番号212)	ARYDEFA (配列番号215)	YDEFAY (配列番号206)
軽鎖CDR1	RSSQSIVHS DGNTYLE (配列番号207)	QSIVHSDGNTY (配列番号210)	RSSQSIVHSD GNTYLE (配列番号207)	SQSIVHSDGNTY (配列番号213)	VHSDGNTYLE WY (配列番号216)	RSSQSIVHSDG NTYLE (配列番号207)
軽鎖CDR2	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	KVSNRFS (配列番号128)	KVS (配列番号11)	LLIYKVSNRF (配列番号142)	KVSNRFS (配列番号128)
軽鎖CDR3	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	FQGSHVPWT (配列番号6)	GSHVPW (配列番号17)	FQGSHVPW (配列番号23)	FQGSHVPWT (配列番号6)
14E9重鎖可変領域(配列番号218) QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDISPGNYYTNYNA KFKDKVSLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARYDEFAYWGQGTLVTVSA						
14E9軽鎖可変領域(配列番号219) DVLMTQTPLSLSVSLGDQASISCRSSQSIVHSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

【０１１５】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１、７、１２、１３、または１８を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２、８、１４、１９、または２４を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３、９、１５、または２０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号４、１０、１６、または２１を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５、１１、または２２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６、１７、または２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１；ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２；及びＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はさらに、ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１；ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２；及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１；ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２；及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１；ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２；ＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３；ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１；ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２；及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１６】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むもの；ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むもの；ＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むもの；ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むもの；ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むもの；及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３またはその変異型でアミノ酸置換を１つ、２つ、３つ、もしくは４つ含むものを含む。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は保存的置換である。いくつかの実施形態では、ヒト化工程の一部として置換を行う。いくつかの実施形態では、生殖細胞系列のヒト化工程の一部として置換を行う。いくつかの実施形態では、親和性成熟法の一部として置換を行う。いくつかの実施形態では、最適化工程の一部として置換を行う。

【０１１７】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１：配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１：配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１：配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１８を含

む重鎖ＣＤＲ１：配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号２１を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１：配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番

号２１を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、配列番号２１

を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、配列番号２１を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ$_2$ＹＸ$_3$ＮＹＮＸ$_4$ＫＨＫＸ$_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ$_1$ＰＧＧＸ$_2$ＹＸ３ＮＹＮＸ$_4$ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹ、Ｈ、Ｆ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_1$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_1$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹ、Ｇ、Ｆ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_2$はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_2$はＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＩ、Ｔ、Ｄ、Ｎ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＩである。別の実施形態では、Ｘ３はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＤである。他の実施形態では、Ｘ３はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ４はＥ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ４はＥである。別の実施形態では、Ｘ$_4$はＫである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＤである。他の実施形態では、Ｘ$_4$はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ４はＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＧ、Ｓ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＧである。別の実施形態では、Ｘ５はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１０を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、$DIX_1PGGX_2YX_3NYNX_4KHKX_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１６を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号２１を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、X_1はＹ、Ｈ、Ｆ、またはＳである。いくつかの実施形態では、X_1はＹである。別の実施形態では、X_1はＨである。いくつかの実施形態では、X_1はＦである。他の実施形態では、X_1はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ２はＹ、Ｇ、Ｆ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ２はＹである。別の実施形態では、X_2はＧである。いくつかの実施形態では、X_2はＦである。他の実施形態では、X_2はＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＩ、Ｔ、Ｄ、Ｎ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＩである。別の実施形態では、Ｘ３はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＤである。他の実施形態では、Ｘ３はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ３はＳである。いくつかの実施形態では、X_4はＥ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、X_4はＥである。別の実施形態では、X_4はＫである。いくつかの実施形態では、Ｘ４はＤである。他の実施形態では、Ｘ４はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ４はＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＧ、Ｓ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＧである。別の実施形態では、Ｘ５はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ５はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、$DIX_1PGGX_2YX_3NYNX_4KHKX_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖Ｃ

ＤＲ３、及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ$_1$ＰＧＧＸ$_2$ＹＸ$_3$ＮＹＮＸ$_4$ＫＨＫＸ$_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ$_1$ＰＧＧＸ$_2$ＹＸ$_3$ＮＹＮＸ$_4$ＫＨＫＸ$_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹ、Ｈ、Ｆ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_1$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_1$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹ、Ｇ、Ｆ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_2$はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_2$はＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＩ、Ｔ、Ｄ、Ｎ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＩである。別の実施形態では、Ｘ$_3$はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＤである。他の実施形態では、Ｘ$_3$はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＥ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＥである。別の実施形態では、Ｘ$_4$はＫである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＤである。他の実施形態では、Ｘ$_4$はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$はＧ、Ｓ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$はＧである。別の実施形態では、Ｘ$_5$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＲＳＳＱＸ６ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＳ、Ｔ、またはＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＳである。別の実施形態では、Ｘ$_6$はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＤ、Ｈ、またはＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＤである。別の実施形態では、Ｘ$_7$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_8$はＹまたはＤであ

る。いくつかの実施形態では、X_8はＹである。別の実施形態では、X_8はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱX_6ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号１９を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱX_6ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２４を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱX_6ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、X_6はＳ、Ｔ、またはＨである。いくつかの実施形態では、X_6はＳである。別の実施形態では、X_6はＴである。いくつかの実施形態では、X_6はＨである。いくつかの実施形態では、X_7はＤ、Ｈ、またはＹである。いくつかの実施形態では、X_7はＤである。別の実施形態では、X_7はＨである。いくつかの実施形態では、X_7はＹである。いくつかの実施形態では、X_8はＹまたはＤである。いくつかの実施形態では、X_8はＹである。別の実施形態では、X_8はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱX_6ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ６ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱX_6ＩＶX_7ＳX_8ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含

む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＳ、Ｔ、またはＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＳである。別の実施形態では、Ｘ$_6$はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_6$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＤ、Ｈ、またはＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＤである。別の実施形態では、Ｘ$_7$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_7$はＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_8$はＹまたはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_8$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_8$はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ$_1$ＰＧＧＸ$_2$ＹＸ$_3$ＮＹＮＸ$_4$ＫＨＫＸ$_5$（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ６ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１１を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８を含む重鎖ＣＤＲ１、ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５（配列番号２３７）を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０を含む重鎖ＣＤＲ３、ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ（配列番号２３８）を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２２を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹ、Ｈ、Ｆ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_1$はＨである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_1$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹ、Ｇ、Ｆ、またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＹである。別の実施形態では、Ｘ$_2$はＧである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_2$はＦである。他の実施形態では、Ｘ$_2$はＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＩ、Ｔ、Ｄ、Ｎ、またはＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＩである。別の実施形態では、Ｘ$_3$はＴである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＤである。他の実施形態では、Ｘ$_3$はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_3$はＳである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＥ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＥである。別の実施形態では、Ｘ$_4$はＫである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_4$はＤである。他の実施形態では、Ｘ$_4$

はＧである。いくつかの実施形態では、X_4はＡである。いくつかの実施形態では、X_5はＧ、Ｓ、またはＤである。いくつかの実施形態では、X_5はＧである。別の実施形態では、X_5はＳである。いくつかの実施形態では、X_5はＤである。いくつかの実施形態では、X_6はＳ、Ｔ、またはＨである。いくつかの実施形態では、X_6はＳである。別の実施形態では、X_6はＴである。いくつかの実施形態では、X_6はＨである。いくつかの実施形態では、X_7はＤ、Ｈ、またはＹである。いくつかの実施形態では、X_7はＤである。別の実施形態では、X_7はＨである。いくつかの実施形態では、X_7はＹである。いくつかの実施形態では、X_8はＹまたはＤである。いくつかの実施形態では、X_8はＹである。別の実施形態では、X_8はＤである。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。別の実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号２７、３３、３８、３９、または４４を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２８、３４、４０、４５、または５０を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２９、３５、４１、または４６を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号３０、３６、４２、または４７を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１、３７、または４８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２、４３、または４９を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号２７を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２８を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２９を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号３０を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号５３、５７、６１、６２、または６５を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号５４、５８、４０、６６、または７０を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号５５、５９、６３、または６７を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号５６、６０、６４、または６８を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１、３７、または６９を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２、４３、または４９を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号５３を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号５４を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号５５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号５６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号７３、７９、８４、８５、または９０を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号７４、８０、８６、９１、または９６を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７５、８１、８７、または９２を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号７６、８２、８８、または９３を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号７７、８３、または９４を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７８、８９、または９５を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号７３を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号７４を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号７６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号７７を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７８を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号９９、１０５、１１０、１１１、または１１５を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１００、１０６、８６、１１６、または１２１を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１０１、１０７、１１２、または１１７を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１０２、１０８、１１３、または１１８を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１０３、１０９、または１１９

を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１０４、１１４、または１２０を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号９９を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１００を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１０１を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１０２を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１０３を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１０４を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１２４、１２９、１３３、１３４、または１３８を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１２５、１３０、１３５、１３９、１４３を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１２６、１３１、１３６、または１４０を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１２７、１３２、１３７、または１４１を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８、１１、または１４２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６、１７、または２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１２４を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１２５を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１２６を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１２７を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１４６、１５０、１５４、１５５、または１５９を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１４７、１５１、１５６、１６０、または１６３を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１４８、１５２、１５７、または１６１を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１４９、１５３、１５８、または１６２を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８、１１、または１４２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６、１７、または２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１４６を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１４７を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１４８を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１４９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１６６、１７２、１７６、１７７、または１８２を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１６７、１７３、１７８、１８３、または１８７を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６８、１７４、１７９、または１８４を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１６９、１７５、１８０、または１８５を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１７０、１１、または１４２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１７１、１８１、または１８６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１６６を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１６７を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６８を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１７０を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１７１を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１９０、１７２、１５４、１７７、または１９８を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１９１、１９４、１５６、１９９、または２０２を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１９２、１９５、１９６、または２００を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１６９、１７５、１８０、または１８５を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８、１１、または１４２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１９３、１９７、または２０１を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１９１を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１９２を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１９３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１９０、１７２、１５４、１７７、または１９８を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２０５、２０８、２１１、２１４、または２１７を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２０６、２０９、２１２、または２１５を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号２０７、２１０、２１３、または２１６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８、１１、または１４２を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６、１７、または２３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、（ａ）配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２０５を含む重鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２０６を含む重鎖ＣＤＲ３、及び／または（ｂ）配列番号２０７を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号２６に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び／または配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号２５からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号２６からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５からなる重鎖可変領域及び配列番号２６からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗原結合性抗体断片である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号５１に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号５２に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５１に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５２に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５１に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号５２に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５１を含む重鎖可変領域及び／または配列番号５２を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５１を含む重鎖可変領域及び配列番号５２を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号５１からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号５２からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号５１からなる重鎖可変領域及び配列番号５２からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４３】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号７１に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号７２に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７１に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７２に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７１に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号７２に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７１を含む重鎖可変領域及び／または配列番号７２を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７１を含む重鎖可変領域及び配列番号７２を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号７１からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号７２からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号７１からなる重鎖可変領域及び配列番号７２からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４４】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号９７に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号９８に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９７に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９８に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９７に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号９８に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９７を含む重鎖可変領域及び／または配列番号９８を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９７を含む重鎖可変領域及び配列番号９８を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号９７からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号９８からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号９７からなる重鎖可変領域及び配列番号９８からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４５】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号１２２に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号１２３に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２２に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２３に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２２に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号１２３に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形

態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２２を含む重鎖可変領域及び／または配列番号１２３を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２２を含む重鎖可変領域及び配列番号１２３を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号１２２からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号１２３からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１２２からなる重鎖可変領域及び配列番号１２３からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号１４４に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号１４５に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４４に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４５に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４４に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号１４５に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４４を含む重鎖可変領域及び／または配列番号１４５を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４４を含む重鎖可変領域及び配列番号１４５を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号１４４からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号１４５からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１４４からなる重鎖可変領域及び配列番号１４５からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号１６４に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号１６５に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６４に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６５に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６４に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号１６５に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６４を含む重鎖可変領域及び／または配列番号１６５を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６４を含む重鎖可変領域及び配列番号１６５を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号１６４からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号１６５からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１６４からなる重鎖可変領域及び配列番号１６５からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号１８８に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号１８９に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８８に対する配列同一性が少なくとも

約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８９に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８８に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号１８９に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８８を含む重鎖可変領域及び／または配列番号１８９を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８８を含む重鎖可変領域及び配列番号１８９を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号１８８からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号１８９からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１８８からなる重鎖可変領域及び配列番号１８９からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２０３に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号２０４に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０３に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０４に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０３に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号２０４に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０３を含む重鎖可変領域及び／または配列番号２０４を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０３を含む重鎖可変領域及び配列番号２０４を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号２０３からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号２０４からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２０３からなる重鎖可変領域及び配列番号２０４からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２１８に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号２１９に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１８に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１９に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１８に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号２１９に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１８を含む重鎖可変領域及び／または配列番号２１９を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１８を含む重鎖可変領域及び配列番号２１９を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号２１８からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号２１９からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの

実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２１８からなる重鎖可変領域及び配列番号２１９からなる軽鎖可変領域を含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本明細書に開示する抗体のいずれか１つのヒト化型である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、抗体６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、または１４Ｅ９のヒト化型である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、抗体６Ｂ５のヒト化型、例えば、Ｈｚ６Ｂ５である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも約８０％である重鎖可変領域及び／または配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも８０％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０に対する配列同一性が少なくとも約９５％である重鎖可変領域及び／または配列番号２２１に対する配列同一性が少なくとも約９５％である軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び／または配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、本質的に配列番号２２０からなる重鎖可変領域及び本質的に配列番号２２１からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０からなる重鎖可変領域及び配列番号２２１からなる軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含むヒト化抗体である。

【０１５２】

当業者には公知であるように、抗体（及び他の結合剤）は、エピトープビニングアッセイによって特徴づけを行ってよい。エピトープビニングは、競合的イムノアッセイに基づき、ある標的タンパク質に対する１セットの抗体の特徴付けを行うものである。各抗体を、セット内の他の全抗体と対形式で標的への結合についてスクリーニングし、第１の抗体が、第２の抗体の標的への結合を遮断するかどうかを決定する。スクリーニング後、各抗体で、競合アッセイの結果に基づくプロファイルが作製される。プロファイルが類似する抗体（例えば、類似抗体を遮断する、または遮断しない）は一緒に「分類（ｂｉｎ）」され、同じエピトープ、密接に関連するエピトープ、または重複するエピトープに結合するとみなされる。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲと特異的に結合する抗体を「エピトープビン」に振り分ける。いくつかの実施形態では、抗体を、本明細書に記載する抗体のエピトープビンに振り分ける。いくつかの実施形態では、抗体を、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群からの少なくとも１つの抗体を含むエピトープビンに振り分ける。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、代替的ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載する抗体の１つ以上とＧＣＧＲへの結合を競合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載する抗体の１つが結合するエピトープと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載する抗体の１つが結合するエピトープと重複するエピトープに結合する。第１の抗体と競合するか、または第１の抗体が結合するエピトープと同じエピトープに結合する結合タンパク質（例えば、抗体）は、類似した機能特性を示すことが多い。

【０１５４】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１～１０で定義されている抗体のＣＤＲを１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つすべて含む抗体と競合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、表１～１０に記載の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体と競合する。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体とＧＣＧＲへの結合を競合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、（ａ）ＧＦＴＦＴＮＨＷＬＧ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１；ＤＩＹＰＧＧＹＹＩＮＹＮＥＫＦＫＧ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２；及びＨＴＮＹＧＳＤＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３；及び（ｂ）ＲＳＳＱＳＩＶＤＳＹＧＮＴＦＬＥ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１；ＫＶＳＮＲＬＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２；及びＦＱＧＳＨＶＰＷＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号２７を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２８を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号２９を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号３０を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号５３を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号５４を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号５５を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号５６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号３１を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号３２を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号７３を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号７４を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号７５を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号７６を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号７７を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７８を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号９９を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１００を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号１０１を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１０２を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１０３を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１０４を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１２４を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１２５を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号１２６を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１２７を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１４６を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１４７を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号１４８を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１４９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１６６を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１６７を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号１６８を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１７０を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１７１を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号１９１を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号１９２を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１６９を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１９３を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体

は、配列番号１９０を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２０５を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号２０６を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号２０７を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１２８を含む軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲへの結合を参照抗体と競合し、ここで、かかる参照抗体は、（ａ）配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域、（ｂ）配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域、（ｃ）配列番号５１を含む重鎖可変領域及び配列番号５２を含む軽鎖可変領域、（ｄ）配列番号７１を含む重鎖可変領域及び配列番号７２を含む軽鎖可変領域、（ｅ）配列番号９７を含む重鎖可変領域及び配列番号９８を含む軽鎖可変領域、（ｆ）配列番号１２２を含む重鎖可変領域及び配列番号１２３を含む軽鎖可変領域、（ｇ）配列番号１４４を含む重鎖可変領域及び配列番号１４５を含む軽鎖可変領域、（ｈ）配列番号１６４を含む重鎖可変領域及び配列番号１６５を含む軽鎖可変領域、（ｉ）配列番号１８８を含む重鎖可変領域及び配列番号１８９を含む軽鎖可変領域、（ｊ）配列番号２０３を含む重鎖可変領域及び配列番号２０４を含む軽鎖可変領域、及び／または（ｋ）配列番号２１８を含む重鎖可変領域及び配列番号２１９を含む軽鎖可変領域を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質は、定常領域の少なくともの１つ以上が修飾されているかまたは欠失している抗体（例えば、完全長抗体）を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、３つの重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２またはＣＨ３）の１つ以上及び／または軽鎖定常領域（ＣＬ）に対する修飾を含んでよい。いくつかの実施形態では、修飾抗体の重鎖定常領域は、少なくとも１つのヒト定常領域を含む。いくつかの実施形態では、修飾抗体の重鎖定常領域は、２つ以上のヒト定常領域を含む。いくつかの実施形態では、定常領域に対する修飾は、１つ以上の領域における１つ以上のアミノ酸の付加、欠失、または置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾抗体の定常領域から１つ以上の領域を部分的または全体的に欠失させる。いくつかの実施形態では、ＣＨ２ドメイン全体が抗体から除去されている（ＡＣＨ２構成体）。いくつかの実施形態では、欠失させた定常領域は、その欠如している定常領域により典型的に付与されていた分子の柔軟性の一部を提供する、短いアミノ酸スペーサーで置き換えられる。いくつかの実施形態では、修飾抗体は、その抗体のヒンジ領域に直接融合されるＣＨ３ドメインを含む。いくつかの実施形態では、修飾抗体は、修飾されたＣＨ２及び／またはＣＨ３のドメインとヒンジ領域との間に挿入されるペプチドスペーサーを含む。

【０１５８】

抗体の定常領域（複数可）がいくつかのエフェクター機能に介在することは当該技術分野で公知である。例えば、補体のＣ１成分がＩｇＧまたはＩｇＭ抗体（抗原に結合している）のＦｃ領域に結合すると、補体系が活性化される。補体の活性化は、オプソニン作用及び細胞病原体の溶解に重要である。補体の活性化も炎症反応を刺激し、自己免疫性過敏症に関与し得る。さらに、抗体のＦｃ領域は、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）を発現している細胞と結合することができる。各種クラスの抗体に特異的なＦｃ受容体は多数あり、それらには、ＩｇＧ（ガンマ受容体）、ＩｇＥ（イプシロン受容体）、ＩｇＡ（アルファ受容体）及びＩｇＭ（ミュー受容体）が含まれる。細胞表面のＦｃ受容体に抗体が結合すると、多数の重要かつ多様な生物学的応答が誘発され、それらには、抗体に覆われた粒子の貪食及び破壊、免疫複合体除去、キラー細胞による、抗体に覆われた標的細胞の溶解（抗体依存性細胞傷害またはＡＤＣＣと呼ばれる）、炎症メディエーターの放出、胎盤移行、ならびに免疫グロブリン産生制御が含まれる。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、抗体は変異型Ｆｃ領域を含む。ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４のＦｃ領域のアミノ酸配列（例えば、ヒトＩｇＧ１－配列番号２３０）は当業者に公知である。アミノ酸変異のあるＦｃ領域が天然型抗体で同定されている

。いくつかの実施形態では、変異型Ｆｃ領域は、天然型Ｆｃ領域と比較して、特定のアミノ酸位置で置換により改変される（例えば、配列番号２３１及び配列番号２３２）。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、修飾抗体は改変されたエフェクター機能を提供し、それにより、投与抗体の生物学的特性に影響を与える。例えば、いくつかの実施形態では、定常領域の欠失または不活化（点変異または他の手段による）により、循環血中修飾抗体のＦｃ受容体結合が抑制され得る。いくつかの実施形態では、定常領域の修飾により抗体の血清中半減期が延長される。いくつかの実施形態では、定常領域の修飾により抗体の血清中半減期が短縮される。いくつかの実施形態では、定常領域の修飾により、抗体のＡＤＣＣ及び／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を増強させるかもしくは高める。いくつかの実施形態では、定常領域の修飾により、抗体のＡＤＣＣ及び／またはＣＤＣを低下させるかまたは除去する。例えば、ヒトＩｇＧ１のＦｃ領域において特定のアミノ酸を対応するＩｇＧ２またはＩｇＧ４の残基で置換することにより、修飾抗体におけるエフェクター機能（例えば、ＡＤＣＣ及びＣＤＣ）が低下し得る。したがって、いくつかの実施形態では、抗体には１つ以上のエフェクター機能がない。いくつかの実施形態では、抗体には、ＡＤＣＣ活性がない、及び／またはＣＤＣ活性がない。いくつかの実施形態では、抗体はＦｃ受容体及び／または補体因子と結合しない。いくつかの実施形態では、抗体にはエフェクター機能（複数可）がない。いくつかの実施形態では、定常領域を修飾して、ジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を排除する。いくつかの実施形態では、定常領域を修飾して１つ以上のアミノ酸を付加／置換し、例えば、細胞毒素または炭水化物の１つ以上の結合部位を提供する。これに関し、修飾抗体の構造、結合活性、及び他の所望特性を実質的に維持しつつ、特定の配列または領域により提供される活性もしくはエフェクター機能を攪乱させることが可能であり得る。

【０１６１】

本明細書に記載する抗体の定常領域に対する修飾は、周知の生化学的技術または分子工学技術を使用して行ってよい。いくつかの実施形態では、抗体変異型は、コードＤＮＡへの適切なヌクレオチド変更の導入、及び／または所望の抗体もしくはポリペプチドの合成によって調製することができる。

【０１６２】

本開示はさらに、本明細書に記載する、組換え抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びヒト抗体、またはその抗体断片に実質的に相同な、さらなる変異型及び同等物を包含する。いくつかの実施形態では、抗体の結合親和性の改善が望ましい場合がある。いくつかの実施形態では、抗体の他の生物学的特性の調節が望ましい場合があり、それらには、特異性、熱安定性、発現レベル、エフェクター機能（複数可）、グリコシル化、免疫原性、及び／または溶解性が含まれるが、これに限定されるものではない。アミノ酸のいくつかの変更により、抗体の翻訳後修飾の改変、例えば、グリコシル化部位の数もしくは位置の変更または膜アンカー特性の改変などがあり得ることは、当業者には理解されるであろう。

【０１６３】

変異は、天然型の抗体またはポリペプチド配列と比較してアミノ酸配列に変更がもたらされるような、抗体またはポリペプチドをコードする１つ以上のヌクレオチドの置換、欠失、または挿入であってよい。アミノ酸置換は、ロイシンからセリンへの置換のように、１つのアミノ酸を、構造特性及び／または化学特性が類似する別のアミノ酸で置き換えた結果、例えば、保存的アミノ酸置換などの結果であり得る。挿入または欠失は、任意選択で、約１～５つのアミノ酸の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、置換、欠失、または挿入は、親分子に対し、アミノ酸置換を２５未満、アミノ酸置換を２０未満、アミノ酸置換を１５未満、アミノ酸置換を１０未満、アミノ酸置換を５未満、アミノ酸置換を４未満、アミノ酸置換を３未満、またはアミノ酸置換を２未満含む。生物学的に有用であるアミノ酸配列変異及び／または生物学的に関連するアミノ酸配列変異は、配列において挿入、欠失、または置換を体系的に行い、得られる変異タンパク質を、その活性について

親タンパク質と比較して試験することにより決定してよい。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、変異型には、抗体もしくはポリペプチドのアミノ末端及び／またはカルボキシル末端におけるアミノ酸残基の付加が含まれてよい。付加的アミノ酸残基の長さは、１残基～１００残基またはそれ以上の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、変異型はＮ末端のメチオニル残基を含む。いくつかの実施形態では、変異型は、さらなるポリペプチド／タンパク質、すなわち、融合タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、変異型は、検出可能な標識及び／またはタンパク質（例えば、酵素）を含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、抗体の適切なコンホメーション維持に関与しないシステイン残基の置換または欠失を行って抗体の特性を調節してよく、例えば、酸化安定性の改善及び／または異常なジスルフィド架橋の予防を行ってよい。逆に、いくつかの実施形態では、１つ以上のシステイン残基を付加してジスルフィド結合（複数可）を作製し安定性を改善してよい。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体を「脱免疫化」する。抗体の脱免疫化は一般に、結合親和性または他に所望される抗体の活性を有意に低下させることなくＴ細胞のエピトープを除去するような特定のアミノ酸変異（例えば、置換、欠失、付加）を導入することで構成される。

【０１６７】

本明細書に記載する変異型の抗体またはポリペプチドは、当該技術分野で公知の方法を使用して作製してよく、それらの方法には、部位特異的変異導入、アラニンスキャニング変異導入、及びＰＣＲ変異導入が含まれるが、これに限定されない。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を化学的に修飾する。いくつかの実施形態では、結合タンパク質は、公知の保護基／遮断基、タンパク質分解による切断、及び／または別のタンパク質との連結によるグリコシル化、アセチル化、ＰＥＧ化、リン酸化、アミド化、誘導体化によって化学的に修飾されている抗体である。公知の技法により、多数ある化学修飾のいずれかを実施してもよい。

【０１６９】

本開示は、非免疫グロブリン骨格の上に構築した結合タンパク質を包含し、ここで、かかるタンパク質は、本明細書に開示する抗ＧＣＧＲ抗体が結合するエピトープと同じエピトープまたは本質的に同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、非免疫グロブリンに基づく結合タンパク質は、競合結合アッセイにおいて本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体と競合するタンパク質である。いくつかの実施形態では、代替的結合タンパク質は、足場タンパク質を含む。一般に、足場タンパク質は、その骨格の構造に基づいて、（１）α－ヘリックスからなる足場、（２）α－ヘリックス及びβ－シートの二次構造または不規則構造がほとんどない小足場、ならびに（３）主にβ－シートからなる足場という、３つの群のうち１つの群に割り付けることができる。足場タンパク質には、リポカリン足場に基づくアンチカリン；ヒトフィブロネクチン３型の１０番目のドメインに基づくアドネクチン；Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓのプロテインＡのＩｇ結合領域にあるＢ－ドメインに基づくアフィボディー；アンキリンリピートドメインタンパク質に基づくダルピン（ｄａｒｐｉｎ）；ヒトＦｙｎプロテインキナーゼのＳＨ３ドメインに基づくフィノマー（ｆｙｎｏｍｅｒ）；Ｓｕｌｆｏｌｏｂｕｓ　ａｃｉｄｏｃａｌｄａｒｉｕｓ由来Ｓａｃ７ｄに基づくアフィチン（ａｆｆｉｔｉｎ）；ヒトγ－Ｂ－クリスタリンまたはヒトユビキチンに基づくアフィリン（ａｆｆｉｌｉｎ）；膜受容体タンパク質のＡ－ドメインに基づくアビマー（ａｖｉｍｅｒ）；３０アミノ酸の安定な逆平行β鎖タンパク質の折り畳みに基づくノッチン（ｋｎｏｔｔｉｎ）（システインノットミニタンパク質）；及び３つのジスルフィド結合と３本のループを含有する構造に基づくＫｕｎｉｔｚドメイン阻害剤足場が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形

態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１～１０で定義されている抗体からの１つ以上のＣＤＲを含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表２からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表２からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表２からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表３からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表３からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表３からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表４からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表４からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表４からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表５からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表５からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表５からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表６からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表６からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表６からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表７からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表７からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの

実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表７からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表８からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表８からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表８からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表９からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表９からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表９からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１０からの例示的な重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびに例示的な軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１０からのＫａｂａｔの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＫａｂａｔの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、表１０からのＣｈｏｔｈｉａの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤ３ならびにＣｈｏｔｈｉａの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む改変足場タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、抗体６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、または１４Ｅ９の６つのＣＤＲを含む改変足場タンパク質を含む。

【０１７０】

一般的に言えば、抗原－抗体相互作用は、非共有結合による可逆的なものであり、水素結合、疎水性相互作用、静電力及びファンデルワールス力の組み合わせにより形成される。抗原抗体複合体の強度を記載する場合は、通常、親和性及び／または結合力のことを言う。抗体とその抗原の結合は可逆過程であり、その結合の親和性は典型的に平衡解離定数（ＫＤ）として報告される。ＫＤは、抗体の解離速度（k_{off}）（抗体がその抗原からどのくらいすばやく解離するか）と抗体の会合速度（k_{on}）（抗体がその抗原にどのくらいすばやく結合するか）の比である。いくつかの実施形態では、特定の抗体／抗原相互作用のk_{on}速度とk_{off}速度を測定し、その後、これらの値の比を使用してＫＤ値を計算することによりＫＤ値を決定する。ＫＤ値を使用して個々の抗体／抗原相互作用の強さを評価し、順位付けを行ってよい。抗体のＫＤが低いほど、抗体のその標的に対する親和性は高い。結合力から、抗体抗原複合体の全体的な強度尺度が得られる。これは、（ｉ）エピトープに対する抗体の親和性、（ｉｉ）抗体及び抗原両者の価数、及び（ｉｉｉ）相互作用する部分の構造上の構成という、３つの主要パラメータに依存する。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲと約１μＭ以下、約１００ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、約０．１ｎＭ以下、５０ｐＭ以下、１０ｐＭ以下、または１ｐＭ以下の解離定数（ＫＤ）で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約２０ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約１０ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約１ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約０．５ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形

態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約０．１ｎＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約５０ｐＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約２５ｐＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約１０ｐＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質はＧＣＧＲと約１ｐＭ以下のＫＤで結合する。いくつかの実施形態では、結合タンパク質（例えば、抗体）のＧＣＧＲに対する解離定数は、Ｂｉａｃｏｒｅチップ上に固定化した、ＧＣＧＲの少なくとも一部分または断片を含むＧＣＧＲ融合タンパク質を使用して決定される解離定数である。いくつかの実施形態では、結合タンパク質（例えば、抗体）のＧＣＧＲに対する解離定数は、Ｂｉａｃｏｒｅチップ上に固定化したＧＣＧＲ細胞外ドメイン（またはその細胞外ドメインの一部分／断片）を使用して決定される解離定数である。いくつかの実施形態では、結合タンパク質（例えば、抗体）のＧＣＧＲに対する解離定数は、Ｂｉａｃｏｒｅチップ上で抗ヒトＩｇＧ抗体で捕捉した結合タンパク質及び可溶性ＧＣＧＲまたはその断片を使用して決定される解離定数である。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲと約１μＭ以下、約１００ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、または約０．１ｎＭ以下の半数効果濃度（ＥＣ５０）で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、ヒトＧＣＧＲと約１μＭ以下、約１００ｎＭ以下、約４０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、または約０．１ｎＭ以下のＥＣ５０で結合する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、マウスＧＣＧＲ及び／またはヒトＧＣＧＲと約４０ｎＭ以下、約２０ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下または約０．１ｎＭ以下のＥＣ５０で結合する。

【０１７３】

本明細書に記載する結合タンパク質（例えば、抗体）は、当該技術分野で公知の任意の適切な方法で作製することができる。そのような方法は、タンパク質の直接合成法をはじめ、ポリペプチド配列をコードするＤＮＡ配列を構築し、それらの配列を適切な宿主内で発現させるものまである。いくつかの実施形態では、対象の野生型タンパク質をコードするＤＮＡ配列の単離または合成による組換え技術を使用してＤＮＡ配列を構築する。任意選択で、配列に、部位特異的変異導入により変異を導入し、その機能的変異型を得ることができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成装置を使用する化学合成により、対象のポリペプチドをコードするＤＮＡ配列を構築する。オリゴヌクレオチドは、所望のポリペプチドのアミノ酸配列を基にし、対象の組換えポリペプチドが産生される宿主細胞内で好都合となるコドンを選択することで設計することができる。標準的な方法を適用して、対象の単離ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を合成することができる。例えば、完全なアミノ酸配列を使用して、逆翻訳された遺伝子を構築することができる。さらに、特定の単離ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含有するＤＮＡオリゴマーを合成することができる。例えば、所望のポリペプチドの部分をコードするいくつかの小オリゴヌクレオチドを合成し、その後、連結させることができる。個々のオリゴヌクレオチドは典型的に、相補的組立て用に５’または３’の突出末端を含有する。

【０１７４】

一旦組立てられたら（合成、部位特異的変異導入、または別の方法で）、対象の特定のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を発現ベクターに挿入し、かかるタンパク質を所望の宿主で発現させるために適切な発現制御配列に機能的に連結させることができる。適切に組立てが行われていることは、ヌクレオチド配列決定、制限酵素マッピング、及び／または適切な宿主内での生物学的活性ポリペプチドの発現により確認することができる。当業者に周知であるように、宿主内でトランスフェクト遺伝子の高発現レベルを得るためには、遺伝子が、その選択した発現用宿主内で機能する転写及び翻訳の発現制御配列に機能的に連結されている必要がある。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、組換え発現ベクターを使用して、ヒトＧＣＧＲに対する抗体、またはその断片をコードするＤＮＡを増幅させ、発現させる。例えば、組換え発現ベクターは複製可能なＤＮＡ構成体であり得、これは、哺乳類、微生物、ウイルス、または昆虫の遺伝子に由来する、転写及び／または翻訳の適切な調節エレメントに機能的に連結されている、抗ＧＣＧＲ抗体のようなＧＣＧＲ結合タンパク質またはその抗原結合性断片のポリペプチド鎖をコードする人工もしくはｃＤＮＡ由来のＤＮＡ断片を有する。転写ユニットは一般に、（１）遺伝子発現において調節的役割を担う遺伝要素（複数可）、例えば、転写のプロモーターまたはエンハンサー、（２）ｍＲＮＡに転写されタンパク質に翻訳される構造配列またはコード配列、及び（３）転写及び翻訳を開始及び終結させる適切な配列という３つをアセンブリしたものを含む。調節エレメントには、転写を制御するオペレーター配列が含まれ得る。通常は複製起点により付与される宿主内での複製能、及び形質転換体の認識を容易にする選択遺伝子をさらに組み込むことができる。ＤＮＡ領域が「機能的に連結され」ているのは、それらが互いに機能的に関連している場合である。例えば、シグナルペプチド（分泌リーダー）が、あるポリペプチドの分泌に関与する前駆体として発現している場合は、そのシグナルペプチド（分泌リーダー）のＤＮＡは、そのポリペプチドのＤＮＡに機能的に連結されている；プロモーターが配列の転写を制御している場合は、そのプロモーターはコード配列に機能的に連結されている；またはリボソーム結合部位が、翻訳を可能にするような位置にある場合は、リボソーム結合部位はコード配列に機能的に連結されている。いくつかの実施形態では、酵母発現系での使用が意図される構造要素には、宿主細胞が、翻訳されたタンパク質を細胞外に分泌できるようにするリーダー配列が含まれる。いくつかの実施形態では、リーダー配列または輸送配列を用いずに組換えタンパク質を発現させる状況では、ポリペプチドにＮ末端メチオニン残基が含まれてよい。この残基をその後、任意選択で、発現した組換えタンパク質から切り出して最終産物を得ることができる。

【０１７６】

発現制御配列及び発現ベクターにどれを選択するかは、一般に、どの宿主を選択するかによって異なる。多種多様な発現宿主／ベクターの組み合わせを利用することができる。真核生物宿主に有用な発現ベクターには、例えば、ＳＶ４０、ウシパピローマウイルス、アデノウイルス、及びサイトメガロウイルスに由来する発現制御配列を含むベクターが含まれる。細菌宿主に有用な発現ベクターには、ｐＣＲ１、ｐＢＲ３２２、ｐＭＢ９及びその誘導体などのＥ．ｃｏｌｉ由来プラスミドのような既知の細菌プラスミド、ならびにＭ１３及び他の繊維状１本鎖ＤＮＡファージのような広宿主域プラスミドが含まれる。

【０１７７】

本開示のＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、１つ以上のベクターから発現させることができる。例えば、いくつかの実施形態では、重鎖ポリペプチドを１つのベクターで発現させ、軽鎖ポリペプチドを第２のベクターで発現させる。いくつかの実施形態では、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドを１つのベクターで発現させる。

【０１７８】

抗原または免疫原として使用するためのＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）またはＧＣＧＲタンパク質もしくはその断片を発現させるのに適切な宿主細胞には、適切なプロモーター制御下の原核生物、酵母細胞、昆虫細胞、または高等真核細胞が含まれる。原核生物には、グラム陰性またはグラム陽性の生物、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉまたはＢａｃｉｌｌｕｓが含まれる。高等真核細胞には、本明細書に記載する哺乳類由来の樹立細胞株が含まれる。無細胞翻訳系を利用してもよい。細菌、真菌、酵母、及び哺乳類の細胞宿主と共に使用する適切なクローニング及び発現ベクター、ならびに抗体産生などタンパク質を産生させる方法は、当該技術分野において周知である。

【０１７９】

組換えポリペプチドを発現させるためにさまざまな哺乳類培養系を使用してよい。哺乳類細胞で組換えタンパク質を発現させることが望ましい場合があるが、これは、これらのタンパク質が概して正しく折り畳まれ、適切に修飾され、生物学的に機能性があるためで

ある。適切な哺乳類宿主細胞株の例には、ＣＯＳ－７（サル腎臓由来）、Ｌ－９２９（マウス線維芽細胞由来）、Ｃ１２７（マウス乳房腫瘍由来）、３Ｔ３（マウス線維芽細胞由来）、ＣＨＯ（チャイニーズハムスター卵巣由来）、ＨｅＬａ（ヒト子宮頸癌由来）、ＢＨＫ（ハムスター腎臓線維芽細胞由来）、ＨＥＫ－２９３（ヒト胎児由来腎臓由来）といった細胞株及びその変異型が挙げられるが、これに限定されるものではない。哺乳類の発現ベクターは、非転写要素、例えば、複製起点、発現させるべき遺伝子に連結された適切なプロモーターとエンハンサー、及び５’または３’に隣接する他の非転写配列など、ならびに５’または３’の非翻訳配列、例えば、必要な、リボソーム結合部位、ポリアデニル化部位、スプライスドナー部位とスプライスアクセプター部位、及び転写終結配列などを含むことができる。

【０１８０】

昆虫細胞培養系（例えば、バキュロウイルス）での組換えタンパク質の発現でも、正しく折り畳まれ、生物学的に機能性のあるタンパク質を産生させる頑健な方法が提供される。昆虫細胞での異種タンパク質産生用のバキュロウイルス系は当業者に周知である。

【０１８１】

したがって、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含む細胞を提供する。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒトＧＣＧＲと結合する抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、ｃｙｎｏＧＣＧＲと結合する抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒトＧＣＧＲ及びｃｙｎｏＧＣＧＲと結合する抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、または１４Ｅ９と表記される抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、６Ｂ５と表記される抗体を産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、Ｈｚ６Ｂ５と呼ばれる、抗体６Ｂ５のヒト化型を産生する。いくつかの実施形態では、細胞はハイブリドーマ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は哺乳類の細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は原核細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は真核細胞である。

【０１８２】

宿主細胞により産生されるタンパク質は、適切な任意の方法に従って精製可能である。標準的な方法には、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、及びサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、分別溶解法、または他の任意の標準的なタンパク質精製法が含まれる。精製を容易にできるよう、適切なアフィニティーカラムを通過させることにより、ヘキサヒスチジン、マルトース結合ドメイン、インフルエンザコート配列、及びグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼなどのアフィニティータグをタンパク質に結合させることができる。免疫グロブリンの精製に使用されるアフィニティークロマトグラフィーには、プロテインＡ、プロテインＧ、及びプロテインＬのクロマトグラフィーが含まれ得る。単離されたタンパク質は、タンパク質分解、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、質量分析法（ＭＳ）、核磁気共鳴法（ＮＭＲ）、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、及びＸ線結晶解析のような技法を使用して物理特性を明らかにすることができる。単離されたタンパク質の純度は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ＳＥＣ、キャピラリーゲル電気泳動、ＩＥＦ、及びキャピラリー等電点電気泳動（ｃＩＥＦ）が含まれるが、これに限定されない当業者に公知の技法を使用して決定することができる。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、市販のタンパク質濃縮用フィルター、例えば、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）またはＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｐｅｌｌｉｃｏｎ（登録商標）限外ろ過ユニットなどを使用して、組換えタンパク質を培地に分泌する発現系から得た上清を最初に濃縮する。濃縮ステップ後、濃縮物を適切な精製マトリックスに適用することができる。いくつかの実施形態では、イオン交換樹脂を利用し、例えば、ペンダントのジエチルアミノエチル（ＤＥＡＥ）基を有するマトリックスまたは基質を使用する。マトリックスは、アク

リルアミド、アガロース、デキストラン、セルロース、またはタンパク質精製によく用いられる他の種類のマトリックスであり得る。いくつかの実施形態では、陽イオン交換ステップを使用する。適切な陽イオン交換体には、スルホプロピル基またはカルボキシメチル基を含むさまざまな不溶性マトリックスが含まれる。いくつかの実施形態では、セラミックヒドロキシアパタイト（ＣＨＴ）が含まれるがこれに限定されないヒドロキシアパタイト媒体を使用する。いくつかの実施形態では、疎水性ＲＰ－ＨＰＬＣ媒体、例えば、ペンダントのメチル基または他の脂肪族基を有するシリカゲルを使用する１つ以上の逆相ＨＰＬＣステップを使用して組換えタンパク質をさらに精製する。いくつかの実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）を使用して、組換えタンパク質の疎水性に基づいてそれらを分離する。ＨＩＣは、他の一部の技法よりも変性が少ない条件下で機能する条件及びマトリックスを使用することにより、生物学的活性を維持しながらタンパク質を精製する有用な分離法である。上述の精製ステップの一部または全部をさまざまに組み合わせて使用し、均一な組換えタンパク質を得ることができる。

【０１８４】

当該技術分野で公知の各種アッセイにより、本開示のＧＣＧＲ結合タンパク質を、その物理的／化学的特性及び／または生物学的活性について分析してよい。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）をそのＧＣＧＲ結合能について評価する。結合アッセイには、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、及びＦＡＣＳが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲに対して作製された抗体を、その結合特性に基づいて特徴づけを行う。いくつかの実施形態では、個々の各抗体が認識するエピトープ及び／または個々の各抗体が結合するエピトープに基づいて抗体を一緒のグループにまとめるが、この方法は「エピトープビニング」として知られる。一般に、エピトープビニングでは、抗体を１対に組み合わせて試験し、互いに競合する（すなわち、同一または類似のエピトープに結合する）抗体を一緒に各ビンにグループ化する。例えば、ビニングアッセイでは、第１の抗体を表面に固定化し、第２の抗体と抗原／標的タンパク質との事前混合溶液を、先に固定化されている第１の抗体上に流す。タンデムでは、抗原／標的タンパク質を表面に固定化し、固定化した抗原上に２つの抗体を流し、先に固定化されている抗原／標的タンパク質への結合を競合させる。これらの手法の各々において、互いに遮断する抗体を同定することができる。各抗体について他の抗体に対する競合的遮断プロファイルを作成する。結果から、各抗体がどのビンに入るかが決定される。エピトープビニングのハイスループットの方法は当該技術分野で公知であり、これにより、大量の抗体のスクリーニング及び特性解析を短時間で行うことができる。類似するエピトープに結合する抗体は類似する機能を共有することが多い。逆に、異なるエピトープに結合する抗体は機能活性が異なる場合がある。

【０１８６】

エピトープマッピングは、抗体（または他の結合物質）が結合する、標的タンパク質上の結合部位（例えば、エピトープ）を同定する工程である。標的タンパク質上の結合部位及び／またはエピトープをマッピングする技術分野では多種多様な方法が公知である。これらの方法には、ショットガン変異導入、部位特異的変異導入、及びアラニンスキャニングによる変異導入が含まれるがこれに限定されない変異導入；ドメインまたは断片スキャニング；ペプチドスキャニング（例えば、Ｐｅｐｓｃａｎ法）；ディスプレイ法（例えば、ファージディスプレイ、微生物ディスプレイ、及びリボソーム／ｍＲＮＡディスプレイ）；タンパク質分解及び質量分析法を使用する方法；及び構造測定（例えば、Ｘ線結晶解析及びＮＭＲ）が含まれる。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は各種アッセイにより特徴づけが行われ、それらには、Ｎ末端配列分析、アミノ酸分析、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分析法、イオン交換クロマトグラフィー、及びパパイン消化が挙げられるが、これに

限定されるものではない。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）を、そのＧＣＧＲ活性調節能について試験する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ活性を高める抗ＧＣＧＲ抗体を同定するアッセイを提供する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ活性を阻害する抗ＧＣＧＲ抗体を同定するアッセイを提供する。サイクリックＡＭＰ（ｃＡＭＰ）は、最も重要なＧＰＣＲ細胞内メディエーターの１つである。多くの細胞型において、ｃＡＭＰ産生は、Ｇタンパク質のＧａサブユニットによるアデニル酸シクラーゼの調節の結果生じる。例えば、グルカゴンによるＧＣＧＲの活性化によりｃＡＭＰの産生がもたらされる。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ活性化はｃＡＭＰの産生をアッセイすることにより評価することができ、ＧＣＧＲアンタゴニストについては、それらのｃＡＭＰ産生阻害能のスクリーニングを行うことができる。例えば、いくつかの実施形態では、細胞を調製してプレートに分注した後、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）と共にインキュベートする。適切な時間の経過後、細胞／ＧＣＧＲ結合タンパク質混合物をグルカゴンと共にインキュベートする。最後に、ＧＣＧＲ結合タンパク質で処理した細胞でｃＡＭＰレベルを決定し、適切な対照細胞でのｃＡＭＰレベルと比較する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲアンタゴニスト（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）のＩＣ５０を決定する。「ＩＣ５０」とは薬剤の５０％阻害濃度を指し、これは、特定の生物学的または生化学的機能の阻害における薬剤の有効性尺度である。

【０１８９】

本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質のいずれか１つを含む複合体も提供する。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体を第２の分子と結合させる。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体を、細胞障害性の薬物または部分と複合体化させる。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体を細胞障害性薬物と複合体化させ、ＡＤＣ（抗体－薬物複合体）を形成させる。いくつかの実施形態では、細胞障害性薬物は化学療法薬であり、それらには、メソトレキセート、アドリアマイシン／ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ズオカルマイシン、ダウノルビシン、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、または他の挿入剤が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、細胞障害性薬物は微小管インヒビターであり、それらには、アウリスタチン、メイタンシノイド（例えば、ＤＭＩ及びＤＭ４）、及びチューブリシンが挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、細胞障害性薬物は、細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素、またはその断片であり、それらには、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉタンパク質、ジアンチンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、Ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、Ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、マイトゲリン（ｍｉｔｏｇｅｌｌｉｎ）、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンが挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を１つ以上の低分子毒素、カリケアマイシン、メイタンシノイド、トリコテン（ｔｒｉｃｈｏｔｈｅｎｅ）、及びＣＣ１０６５などと複合体化させる。これらの毒素のいずれの誘導体もまた、その誘導体が細胞傷害活性を保持する限り使用することができる。

【０１９０】

タンパク質（例えば、抗体）を含む複合体は、当該技術分野で公知の任意の適切な方法を使用して作製してよい。いくつかの実施形態では、さまざまな二官能性タンパク質カップリング剤、例えば、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオール）プロピオナート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジピミド酸ジメチルＨＣｌなど）、活性エステル（ジスクシニミジルスベラートなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイ

ル）ヘキサンジアミンなど）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミンなど）、ジイソシアナート（トルエン２，６－ジイソシアナートなど）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼンなど）などを使用して複合体を作製する。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）を、診断及び／または検出のためにこのタンパク質を使用できるようにする検出可能な物質または分子と複合体化させる。検出可能物質は、酵素、例えば、西洋わさびペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、及びアセチルコリンエステラーゼなど；補欠分子族、例えば、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンなど；蛍光物質、例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシナート（ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ　ｉｓｏｔｈｉｏｃｙｎａｔｅ）、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン（ｄｉｃｈｌｏｒｏｔｒｉａｚｉｎｙｌａｍｉｎｅ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ）、ダンシルクロリド、及びフィコエリスリンなど；生物発光材料、例えば、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンなど；化学発光材料、例えば、ルミノール及びアクリジニウムなど；放射性物質、例えば、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{121}Ｉ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{3}Ｈ、^{115}Ｉｎ、^{113}Ｉｎ、^{112}Ｉｎ、^{111}Ｉｎ、^{99m}Ｔｃ、^{201}Ｔｉ、^{68}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{103}Ｐｄ、^{11}Ｍｏ、^{133}Ｘｅ、^{18}Ｆ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｐｍ、^{140}Ｌａ、^{175}Ｙｂ、^{166}Ｈｏ、^{90}Ｙ、^{47}Ｓｃ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{142}Ｐｒ、^{105}Ｒｈ、^{97}Ｒｕ、^{68}Ｇｅ、^{57}Ｃｏ、^{65}Ｚｎ、^{85}Ｓｒ、^{32}Ｐ、^{153}Ｇｄ、^{169}Ｙｂ、^{51}Ｃｒ、^{54}Ｍｎ、^{75}Ｓｅ、^{113}Ｓｎ、^{67}Ｃｕ、^{212}Ｂｉ、及び^{117}Ｓｎなど；ポジトロン放出金属；ならびに非放射性常磁性金属イオンが含まれるが、これに限定されない群から選択されてよい。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）を第２の抗体と複合体化させて抗体ヘテロ複合体を形成させることができる。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）を固体支持体に結合させ、イムノアッセイで使用するかまたは標的抗原の精製に使用してよい。そのような固体支持体には、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、またはポリプロピレンが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０１９４】

ＩＩＩ．ポリヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを包含する。用語「ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド」は、ポリペプチドのコード配列のみが含まれるポリヌクレオチド、ならびにさらなるコード配列及び／または非コード配列が含まれるポリヌクレオチドを包含する。本開示のポリヌクレオチドは、ＲＮＡ形態またはＤＮＡ形態であり得る。ＤＮＡには、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、及び合成ＤＮＡが含まれ、これらは二本鎖または一本鎖であり得、一本鎖の場合は、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０、２２１、２５、２６、５１、５２、７１、７２、９７、９８、１２２、１２３、１４４、１４５、１６４、１６５、１８８、１８９、２０３、２０４、２１８、及び２１９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２３３、２３４

、２３５、及び２３６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０、２２１、２５、２６、５１、５２、７１、７２、９７、９８、１２２、１２３、１４４、１４５、１６４、１６５、１８８、１８９、２０３、２０４、２１８、及び２１９からなる群から選択される２つ以上のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２３３、２３４、２３５、及び２３６からなる群から選択される２つ以上のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２３３と配列番号２３５とを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２３４と配列番号２３６とをコードするポリヌクレオチド（例えば、ヌクレオチド配列）を含むポリペプチドを含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０、２２１、２５、２６、５１、５２、７１、７２、９７、９８、１２２、１２３、１４４、１４５、１６４、１６５、１８８、１８９、２０３、２０４、２１８、及び２１９からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドに対し、少なくとも約８０％同一である、少なくとも約８５％同一である、少なくとも約９０％同一である、少なくとも約９５％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、また実施形態によっては、少なくとも約９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２３３、２３４、２３５、及び２３６からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドに対し、少なくとも約８０％同一である、少なくとも約８５％同一である、少なくとも約９０％同一である、少なくとも約９５％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、また実施形態によっては、少なくとも約９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む。また、配列番号２２０、２２１、２５、２６、５１、５２、７１、７２、９７、９８、１２２、１２３、１４４、１４５、１６４、１６５、１８８、１８９、２０３、２０４、２１８、２１９、２３３、２３４、２３５、及び２３６からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドも提供される。いくつかの実施形態では、ハイブリダイゼーションは、当業者に公知のように、高ストリンジェンシー条件下で行う。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、同じ読み枠内で、例えば、宿主細胞からのポリペプチドの発現及び分泌に役立つようなポリヌクレオチド（例えば、ポリペプチドの輸送を制御する分泌配列として機能するリーダー配列）と融合させたポリペプチド（例えば、抗体）のコード配列を含む。ポリペプチドは、宿主細胞により切断されてポリペプチドの「成熟」形態を形成するリーダー配列を有し得る。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、同じ読み枠内でマーカー配列またはタグ配列と融合させたポリペプチド（例えば、抗体）のコード配列を含む。例えば、いくつかの実施形態では、マーカー配列は、ベクターにより供給されるヘキサヒスチジンタグであり、これにより、細菌宿主の場合は、マーカーと融合させたポリペプチドの効率的な精製が可能になる。いくつかの実施形態では、マーカー配列は、哺乳類の宿主（例えば、ＣＯＳ－７細胞）を使用する場合はインフルエンザヘマグルチニンタンパク質由来のヘマグルチニン（ＨＡ）タグである。いくつかの実施形態では、マーカー配列はＦＬＡＧタグである。いくつかの実施形態では、マーカーを他のアフィニティータグと併せて使用してよい。

【０１９９】

本開示はさらに、本明細書に記載するポリヌクレオチド変異型に関し、ここで、かかる変異型は、例えば、ポリペプチドの断片、アナログ、及び／または誘導体をコードする。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに対し、少なくとも約８０％同一である、少なくとも約８５％同一である、少なくとも約９０％同一である、少なくとも約９５％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、また実施形態によっては、少なくとも約９６％、９７％、９８％または９９％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。

【０２００】

本明細書で使用する場合、「参照ヌクレオチド配列に対し少なくとも、例えば、９５％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド」という語句は、そのポリヌクレオチドのヌクレオチド配列は参照配列と同一ではあるが、そのポリヌクレオチド配列には、参照ヌクレオチド配列の１００のヌクレオチドにつき最高で５か所の変異が含まれ得ることを意味することが意図される。言い換えれば、参照ヌクレオチド配列に対し少なくとも９５％同一であるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを得るためには、参照配列内の最高５％のヌクレオチドを欠失させる、もしくは別のヌクレオチドで置換することができるか、または参照配列内の総ヌクレオチド数の最高５％の数のヌクレオチドを参照配列内に挿入することができる。参照配列のこれらの変異は、参照ヌクレオチド配列の５’末端もしくは３’末端の位置、またはそれらの末端に挟まれた位置で、参照配列内のヌクレオチドの中に個々別々に、または参照配列内部に１つ以上の連続する群で散在して現われ得る。

【０２０１】

ポリヌクレオチド変異型は、コード領域、非コード領域、またはその両方に変更を含有することができる。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド変異型は、サイレントな置換、付加、もしくは欠失を生じさせるがコードされたポリペプチドの特性または活性は変化させない変更を含有する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド変異型は、ポリペプチドのアミノ酸配列に全く変化をもたらさない（遺伝暗号の縮重のため）サイレント置換を含む。ポリヌクレオチド変異型は、例えば、特定の宿主のコドン発現を最適化する（すなわち、ヒトｍＲＮＡのコドンをＥ．ｃｏｌｉなどの細菌宿主に好ましいコドンに変更する）ためなど、さまざまな理由で作製され得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド変異型は、配列の非コード領域またはコード領域に少なくとも１つのサイレント変異を含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、コードされたポリペプチドの発現（または発現レベル）を調節または改変するためにポリヌクレオチド変異型を作製する。いくつかの実施形態では、コードされたポリペプチドの発現を増加させるためにポリヌクレオチド変異型を作製する。いくつかの実施形態では、コードされたポリペプチドの発現を減少させるためにポリヌクレオチド変異型を作製する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド変異型は、コードされたポリペプチドの発現が親ポリヌクレオチド配列よりも増加している。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド変異型は、コードされたポリペプチドの発現が親ポリヌクレオチド配列よりも減少している。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドを単離する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは実質的に純粋である。

【０２０４】

また、本明細書に記載するポリヌクレオチドを含むベクター及び細胞も提供される。いくつかの実施形態では、発現ベクターはポリヌクレオチド分子を含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ポリヌクレオチド分子を含む発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞はポリヌクレオチド分子を含む。

【０２０５】
ＩＶ．使用方法及び医薬組成物
本開示のＧＣＧＲ結合タンパク質は、例えば、インビトロ、エキソビボ、及びインビボでの治療方法で使用してよい。いくつかの実施形態では、本開示は、インビボまたはインビトロでの方法を提供し、細胞をＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗ＧＣＧＲ抗体）に曝露させることを含む。
【０２０６】
本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、さまざまな症候群、障害、及び／または疾患の治療的処置が含まれるがこれに限定されない、多種多様な用途において有用である。いくつかの実施形態では、方法は、対象における疾患、障害または病態の治療を提供し、ここで、かかる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の有効量を対象に投与することを含む。ある実施形態では、対象における疾患、障害、または病態を治療するための方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体を含む医薬製剤の有効量、及び任意選択で、少なくとも１つのさらなる治療剤を対象に投与することを含む。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を治療を目的としてヒトに投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を非ヒト哺乳類（例えば、霊長類、イヌ、ネコ、ブタ、ラット、またはマウス）に投与する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を、獣医目的またはヒト疾患動物モデルでの試験を目的として非ヒト哺乳類に投与する。いくつかの実施形態では、動物モデルは、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質の治療有効性の評価（例えば、投与の用量及び／または経時変化の試験）に有用である。
【０２０８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ＧＣＧＲ活性を阻害する方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、グルカゴン活性を阻害する方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、血糖値の低減または低下させる方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、血中インスリンレベルを上昇させる方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、インスリンの膵臓でのレベルを上昇させる方法において有用である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、高血糖症を治療するための方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、糖尿病を治療するための方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タ

ンパク質（例えば、抗体）は、１型糖尿病を治療するための方法において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、２型糖尿病を治療するための方法において有用である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態に有用である。語句「ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態」は、語句「ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、または病態」と同じ意味で使用される。本明細書で使用する場合、「ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態」とは、完全または部分的に、ベータ細胞の異常または欠損が原因で生じる、または結果として生じる、あらゆる疾患を指す。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態は、真性糖尿病である。ある実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態は、インスリン依存性または１型糖尿病（例えば、若年性糖尿病、ブリットル型糖尿病、インスリン依存性真性糖尿病（ＩＤＤＭ））である。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態は、非インスリン依存性真性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）／２型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態は、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）である。ある実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態は、異脂肪血症とその後遺症の１つ（例えば、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、及び脳血管障害）、高脂血症、高血糖症、高血糖関連障害（例えば、腎障害（例えば、尿細管障害または腎症）、肝変性、眼障害（例えば、糖尿病網膜症または白内障）、及び糖尿病性足障害）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血圧、心血管疾患、脳卒中、心不全、高インスリン血症、糖尿病合併症、ブドウ糖不耐性、インスリン抵抗性、糖代謝異常、「前糖尿病」（空腹時血糖異常または耐糖能異常）、肥満（肥満の合併症、例えば、閉塞性睡眠時無呼吸、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、及び多嚢胞性卵巣症候群を含むがこれに限定されない）、または望ましくない体重もしくは体格（例えば、正常な体格指数、すなわち比較可能な年齢、性、人種等の適切な一致する対象に関する「ＢＭＰ」より大きい）、または上記の２つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態はＮＡＦＬＤである。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態はＮＡＳＨである。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣ

ＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する方法には、疾患、障害、または病態の治療、予防、または軽減が含まれ、対象における疾患、障害、または病態の１つ以上の症状を治療、予防、または軽減することが含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、ブドウ糖利用障害とそれに関連する後遺症が含まれ、それらには、真性糖尿病（１型及び２型）、妊娠性糖尿病、高血糖症、インスリン抵抗性、糖代謝異常、「前糖尿病」、または他の生理的障害で、例えば、膵臓ベータ細胞破壊のような組織病理学的変化など、高血糖状態に関連するかまたは原因とする障害が含まれる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または病態に罹患している、治療を必要とする対象は、空腹時血糖値が約１００ｍｇ／ｄＬより大きい。他の高血糖関連障害には、腎障害（例えば、尿細管障害または腎症）、肝変性、眼障害（例えば、糖尿病網膜症または白内障）、及び糖尿病性足障害が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、異脂肪血症及びそれに関連する後遺症、例えば、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、脳血管障害等が含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態は、メタボリック症候群に関連しており、それらには、肥満及び体格指数高値、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、ＰＣＯＳ、血栓症、凝固亢進状態及び血栓形成促進状態（動脈及び静脈）、高血圧、心血管疾患、脳卒中、ならびに心不全が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態は、肥満である。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態は、ＮＡＦＬＤである。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態は、ＮＡＳＨである。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、アテローム性動脈硬化、慢性炎症性腸疾患（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）、喘息、エリテマトーデス、関節炎、または他の炎症性リウマチ性疾患が含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、脂肪細胞腫瘍、脂肪様癌（ｌｉｐｏｍａｔｏｕｓ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、例えば脂肪肉腫など、固形腫瘍、及び新生物が含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、神経変性疾患及び／または中枢神経系及び末梢神経系の脱髄性疾患及び／または神経炎症過程が関与する神経疾患及び／または他の末梢神経障害が含まれ、それらには、アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病、進行性多巣性白質脳症、及びギラン－バレー症候群が含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、皮膚及び皮膚科的疾患及び／または創傷治癒過程障害、例えば、紅斑落屑性皮膚疾患（ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏ－ｓｑｕａｍｏｕｓ　ｄｅｒｍａｔｏｓｅｓ）が含まれる。いくつかの実施形態では、治療または予防の対象となる疾患、障害、または病態には、シンドロームＸ、変形性関節症、及び急性呼吸促迫症候群が含まれる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２

０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を使用して疾患、障害、または病態を治療または予防し、それらには、例えば、高血糖症、１型糖尿病、２型糖尿病、肥満、異脂肪血症、ＮＡＳＨ、心血管疾患、メタボリック症候群またはグルカゴンの生体内の影響を阻害することが望ましい広義のあらゆる疾患、障害、もしくは病態が含まれる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、対象の１型糖尿病を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。１型糖尿病は、膵臓ベータ細胞の細胞量及び／または機能の低下ならびにインスリン産生の低下により生じる高血糖値を特徴とする自己免疫疾患の病態である。１型糖尿病の症状は一般に、高血糖症及び体脂肪の分解の結果である。症状としては、口渇（多飲症）、頻尿（多尿症）、極度の空腹（過食症）、極度の疲労、体重減少、及び尿中のケトン体の存在が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、１型糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、対象の２型糖尿病を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。一般に、２型糖尿病は、インスリン抵抗性及び／またはインスリンの低分泌により生じる。しかしながら、２型糖尿病の対象の多くは、膵臓ベータ細胞の細胞量及び機能の有意な低下もあり、最終的にインスリン欠乏になる。２型糖尿病の症状としては、高血糖症、疲労、皮膚の乾燥とかゆみ、霧視、口渇、頻尿、治癒の遅い切り傷または擦り傷、高い感染率、及び足のしびれ感もしくは刺痛が挙げられるが、これに限定されるものではない。未治療で放置した場合、重度高血糖症（例えば、血糖値６００ｍｇ／ｄＬ超）、嗜眠、錯乱、ショック、及び／または高血糖性高浸透圧性非ケトン性昏睡など、より重篤な症状になり得る。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２

、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、対象の高血糖症を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。本明細書で使用する場合、用語「高血糖症」または「高血糖性」とは、対象の疾患、障害、または病態に関して使用する場合、対象の血中ブドウ糖レベルが一過性または慢性的に異常に高いことを指す。疾患、障害、または病態は、糖の代謝または吸収の遅延によって生じ得、そのような対象は、正常対象では典型的に見られることのないブドウ糖不耐性または高ブドウ糖状態を示す。空腹時血糖値は、約１００ｍｇ／ｄＬ未満で「正常」範囲内とみなされ、約１００～１２６ｍｇ／ｄＬであれば糖代謝異常、約１２６ｍｇ／ｄＬ超は糖尿病とみなされる。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、対象の肥満もしくは望ましくない体格（肥満の合併症、例えば、閉塞性睡眠時無呼吸、関節炎、がん（例えば、乳癌、子宮内膜癌、及び結腸癌）、胆石、または高血糖症など）を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、体格指数が２５超、例えば、２５～３０、３０～３５、３５～４０、または４０以上である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、対象のベータ細胞機能障害に関連する疾患、障害、または病態を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象のベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を治療する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または病態は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または病態は２型糖尿病である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖

ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２１８】

本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により、（ｉ）血糖値が低減する、（ｉｉ）血中Ｃ－ペプチドレベルが上昇する、（ｉｉｉ）膵臓のＣ－ペプチドレベルが上昇する、（ｉｖ）血糖値が低減し、血中Ｃ－ペプチドが上昇する、及び／または（ｖ）血糖値が低減し、膵臓のＣ－ペプチドが上昇する。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により血糖値を低減させる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により膵臓のＣ－ペプチドレベルを上昇させる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により血糖値を低減させ、血中Ｃ－ペプチドを上昇させる。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、治療により血糖値を低減させ、膵臓のＣ－ペプチドを上昇させる。いくつかの実施形態では、治療により血中インスリンレベルを上昇させる。いくつかの実施形態では、治療により膵臓のインスリンレベル／含量を上昇させる。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、対象のベータ細胞機能を改善する方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ベータ細胞機能の改善は、血糖の減少、Ｃ－ペプチドの増加、及び／またはインスリンの増加により示される。いくつかの実施形態では、当業者に公知の直接的または間接的な任意の方法を使用してインスリン産生を評価する。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、対象の血糖値を低減または低下させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血中インスリンレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の膵臓インスリンレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血中インスリンレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の血糖値を低減または低下させ、血中Ｃ－ペプチドレベルを上昇させる方法は、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でＣ－ペプチドのレベルを測定する。本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、血液試料、血清試料、血漿試料、または膵臓試料でインスリンのレベルを測定する。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９から

なる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２２１】

ある実施形態では、方法は、対象において、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の有効性を評価することを含み、ここで、かかる方法は、対象のベータ細胞機能を抗体の投与前と投与後で比較することを含む。いくつかの実施形態では、抗体投与前と比較した場合の抗体投与後のベータ細胞機能の亢進は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における抗体の有効性を示す。いくつかの実施形態では、方法は、対象において、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の有効性を評価することを含み、ここで、かかる方法は、対象の血清または血漿のＣ－ペプチドを抗体の投与前と投与後で比較することを含む。いくつかの実施形態では、抗体投与前と比較した抗体投与後の血清または血漿のＣ－ペプチド上昇は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における抗体の有効性を示す。いくつかの実施形態では、方法は、対象において、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体の有効性を評価することを含み、ここで、かかる方法は、対象における膵臓のＩｎｓ１、Ｉｎｓ２、及び／またはＮｇｎ３遺伝子発現を抗体の投与前と投与後で比較することを含む。いくつかの実施形態では、抗体投与前と比較した抗体投与後のＩｎｓ１、Ｉｎｓ２、及び／またはＮｇｎ３の膵臓での発現増加は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状の予防または治療における抗体の有効性を示す。いくつかの実施形態では、抗体投与前と比較した抗体投与後の血糖の減少は、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害もしくは病態、またはその症状の予防または治療における抗体の有効性を示す。いくつかの実施形態では、方法はさらに、有効性評価後、対象に対し１回以上の抗体の後続投与を行うことを含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、方法は、臨床反応の予測、臨床反応のモニタリング、または本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体を用いた投与を対象が遵守しているかどうかのモニタリングを目的として、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を有する一群の対象を、ベータ細胞機能に基づいて選択することを含む。本明細書で提供するさまざまな方法のいくつかの実施形態では、対象は、処置後にベータ細胞機能が亢進している。ある実施形態では、方法は、臨床反応の予測、臨床反応のモニタリング、または本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体を用いた投与を対象が遵守しているかどうかのモニタリングを目的として、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を有する一群の対象を、血清Ｃ－ペプチド、血中インスリン、膵臓インスリン、及び／または血糖に基づいて選択することを含む。本明細書で提供するさまざまな方法のい

くつかの実施形態では、対象は、処置後に、血清Ｃ－ペプチドが上昇している、血清インスリンが上昇している、膵臓インスリンが上昇している、及び／または血糖が低下している。ある実施形態では、方法は、臨床反応の予測、臨床反応のモニタリング、または本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体を用いた投与を対象が遵守しているかどうかのモニタリングを目的として、ベータ細胞に欠陥のある疾患、障害、もしくは病態、またはその症状を有する一群の対象を、膵臓でのＩｎｓ１、Ｉｎｓ２、及び／またはＮｇｎ３の遺伝子発現に基づいて選択することを含む。本明細書で提供するさまざまな方法のいくつかの実施形態では、対象は、処置後にＩｎｓ１、Ｉｎｓ２、及び／またはＮｇｎ３の膵臓での発現が増加している。ある実施形態では、各レベルを正常集団と比較する。本明細書で提供するさまざまな方法のいくつかの実施形態では、対象は、それを必要とする対象である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体はＨｚ６Ｂ５である。

【０２２３】

本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を少なくとも１つのさらなる治療剤または治療法と組み合わせて投与することを含む。２剤以上の治療剤を用いる治療ではしばしば異なる作用機序で作用する薬剤が使用されるが、必要というわけではない。作用機序の異なる薬剤を使用する併用療法では、相加効果または相乗効果がもたらされ得る。併用療法により、各薬剤の用量は単剤療法で使用する場合よりも低用量にすることができ得るため、薬剤（複数可）の毒性副作用の低減及び／または治療指数の上昇を可能にし得る。併用療法により、薬剤抵抗性が発生する可能性が低下し得る。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）と少なくとも１つのさらなる治療剤の併用により相加的または相乗的な結果がもたらされる。いくつかの実施形態では、併用療法により、ＧＣＧＲ結合タンパク質の治療指数が上昇する。いくつかの実施形態では、併用療法により、さらなる治療剤（複数可）の治療指数が上昇する。いくつかの実施形態では、併用療法により、ＧＣＧＲ結合タンパク質の毒性及び／または副作用が軽減される。いくつかの実施形態では、併用療法により、さらなる治療剤（複数可）の毒性及び／または副作用が軽減される。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤を、ＧＣＧＲ結合タンパク質の投与より前、同時、及び／または後に投与することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのさらなる治療剤は、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上のさらなる治療剤を含む。

【０２２６】

併用投与としては、単一の医薬製剤にするか、もしくは別個の製剤にして使用する同時投与、または何れかの順序で行うが、一般に全活性薬剤がそれぞれの生物学的活性を発揮できるような時間内に行う連続投与が含まれ得る。さらなる治療剤の調製及び投与スケジュールは、製造者の指示に従って、または、熟練医師により経験的に決定されたように使用することができる。

【０２２７】

さらなる治療剤は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質と組み合わせて投与してよい。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群か

ら選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、高血糖症用または糖尿病用の薬物である。高血糖症または糖尿病用の薬物には、インスリン及びインスリン類似物質；ＰＰＡＲ（ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体）γアゴニスト、例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、及び他の２，４－チアゾリジンジオン誘導体など；ＤＰＰ－４阻害薬、例えば、シタグリプチン（ジャヌビア（ＪＡＮＵＶＩＡ））、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン（トラゼンタ（ＴＲＡＤＪＥＮＴＡ））、デュトグリプチン、ゲミグリプチン、及びアログリプチン（ネシーナ（ＮＥＳＩＮＡ））など；ＧＬＰ－１アナログ、例えば、エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、及びリキシセナチドなど；ビグアニジン誘導体、例えば、メトホルミン（ＧＬＵＭＥＴＺＡ、ＧＬＵＣＯＰＨＡＧＥ）、ブホルミン、及びフェンホルミンなど；ＡＴＰ感受性カリウムチャネル調節薬、例えば、ミチグリニド、レパグリニド、及びナテグリニドなど；スルホニル尿素誘導体、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリピジド、グリクラジド、グリメピリド、グリキドン、グリボルヌリド、グリソキセピド、グリベンクラミド、グリセンチド、グリソラミド、グリブゾール、及びグリクロピラミドなど；α－グルコシダーゼ阻害剤、例えば、ミグリトール（ＧＬＹＳＥＴ）、アカルボース（ＰＲＥＣＯＳＥ）、及びボグリボースなど；ならびにＳＧＬＴ２阻害薬、例えば、カナグリフロジン（ＩＮＶＯＫＡＮＡ）、ダパグリフロジン（ＦＡＲＸＩＧＡ）、及びエンパグリフロジン（ＪＡＲＤＩＡＮＣＥ）などが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は肥満用薬物である。肥満用薬物には、オルリスタット（ゼニカル（ＸＥＮＩＣＡＬ））、フェンテルミン／トピラマート（ＱＳＹＭＩＡ）、ロルカセリン（ＢＥＬＶＩＱ）、ナルトレキソン／ブプロピオン（ＣＯＮＴＲＡＶＥ）及びリラグルチド（ＳＡＸＥＮＤＡ）が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、脂質低下薬またはコレステロール低下薬である。脂質低下薬には、フィブラート、スタチン、オメガ３脂肪酸、及びナイアシンが挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はフィブラートである。フィブラートは両親媒性カルボン酸に分類され、それらには、クロフィブラートアルミニウム、ベザフィブラート、シプロフィブラート、コリンフェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート（例えば、ＡＴＲＯＭＩＤ－Ｓ）、クロフィブリド、フェノフィブラート（例えば、ＦＩＢＲＩＣＯＲ、ＬＯＦＩＢＲＡ、トライコア（ＴＲＩＣＯＲ））、ゲムフィブロジル（例えば、ＬＯＰＩＤ）、ロニフィブラート、シンフィブラート、及びフェノフィブリン酸が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はスタチンである。スタチンはＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤であり、それらには、アトルバスタチン（リピトール（ＬＩＰＩＴＯＲ））、フルバスタチン（ＬＥＳＣＯＬ）、ロバスタチン（ＭＥＶＡＣＯＲ）、プラバスタチン（ＰＲＡＶＡＣＨＯＬ）、ロスバスタチン（ＺＯＣＯＲ）、及びピタバスタチン（リバロ（ＬＩＶＡＬＯ））が挙げられるが、これに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はナイアシン（ビタミンＢ３）である。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はオメガ３脂肪酸である。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、グルカゴン受容体アンタゴニスト；ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１模倣物質、及びＧＬＰ－１受容体アゴニスト；ＧＩＰ、ＧＩＰ模倣物質、及びＧＩＰ受容体アゴニスト；ＰＡＣＡＰ、ＰＡＣＡＰ模倣物質、及びＰＡＣＡＰ受容体の３つのアゴニスト；コレステロール低下薬、例えば、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、捕捉薬、ニコチニルアルコール、ニコチン酸とその塩、ＰＰＡＲアルファアゴニスト、ＰＰＡＲアルファ／ガンマ・デュアルアゴニスト、コレステロール吸収の阻害剤、アシルＣｏＡコレステロールアシル転移酵素阻害剤、抗酸化剤、及びＬＸＲ調節薬など；ＰＰＡＲデルタアゴニスト；抗肥満化合物；回腸胆汁酸輸送体阻害剤；グルココルチコイドを除く抗炎症剤；プロテインチロシンホスファターゼ１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤、ならびにＣＢ１アンタゴニスト／インバースアゴニストが含まれるが、これに限定されない群から選択される。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、鎮痛薬、抗生物質、または免疫調節薬、または他に米国薬局方及び／またはＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅに収載されている任意の薬剤が含まれるが、これに限定されない群から選択される。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、例えば、アスピリン、イブプロフェンの他、プロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロクス酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェンチアザク、フイロフェナク（ｆｕｉｒｏｆｅｎａｃ）、イブフェナク、イソキセパク、オキシピナク（ｏｘｐｉｎａｃ）、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラク）、フェナム酸誘導体（フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸及びトルフェナム酸）、ビフェニルカルボン酸誘導体（ジフルニサル及びフルフェニサール）、オキシカム（イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカン（ｔｅｎｏｘｉｃａｎ））、サリチル酸塩（アセチルサリチル酸、スルファサラジン）、ならびにピラゾロン（アパゾン、ベズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン）などである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤である。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、ステロイド、例えば、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、またはヒドロコルチゾンなどである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、サイトカイン抑制性抗炎症薬（ＣＳＡＩＤ）、または他のヒトサイトカインもしくは増殖因子、例えば、ＴＮＦ、ＬＴ、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１８、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦ、及びＰＤＧＦなどに対する抗体もしくはそれらのアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、ＴＮＦアンタゴニスト、例えば、ＴＮＦ抗体（例えば、レミケード（ＲＥＭＩＣＡＤＥ））、抗ＴＮＦ抗体断片（例えば、ＣＤＰ８７０）、可溶性ｐ５５ＴＮＦ受容体もしくはｐ７５ＴＮＦ受容体またはその誘導体、エンブレル（ＥＮＢＲＥＬ）、レネルセプト（ＬＥＮＥＲＣＥＰＴ）、可溶性ＩＬ－１３受容体、ＴＮＦ－α変換酵素（ＴＡＣＥ）阻害剤、ＩＬ－１阻害剤、インターロイキン１１、抗Ｐ７ｓ、ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド（ＰＳＧＬ）、インターフェロンベーター１ａ（ＡＶＯＮＥＸ）、インターフェロンベーター１ｂ（ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ）、コパキソン（Ｃｏｐａｘｏｎｅ）、高圧酸素、静脈内免疫グロブリン、またはクラブリビン（ｃｌａｂｒｉｂｉｎ）などである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤はベータトロフィンである。いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）である。

【０２３２】

疾患の治療の場合、本開示のＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の適切な用量は

、治療対象の障害または疾患、障害または疾患の重症度及び経過、障害または疾患の反応性、薬剤投与目的が治療であるのか予防であるのか、それまでに受けた治療、患者の病歴などに依存する。ＧＣＧＲ結合タンパク質は、１回投与する、もしくは数日から数か月続く一連の治療にわたって投与する、または治癒がもたらされるまで投与する、もしくは疾患の状態の減退が達成されるまで投与することができる。

【０２３３】

本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）と少なくとも１つのさらなる治療剤との組み合わせを、任意の順序で投与しても同時期に投与してもよいことは認識されよう。いくつかの実施形態では、それまでに何らかの治療剤を用いた治療を受けたことがある対象にＧＣＧＲ結合タンパク質を投与する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質及び第２の治療剤を実質的に同時または同時期に投与する。例えば、対象は、ＧＣＧＲ結合タンパク質の投与を受ける一方で、第２の治療剤（例えば、抗糖尿病性薬剤）を用いた治療コースを受けてよい。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を、第２の治療剤を用いた治療の１年以内に投与する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を、第２の治療剤を用いた任意の治療の１０か月、８か月、６か月、４か月、または２か月以内に投与する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を、第２の治療剤を用いた任意の治療の４週間、３週間、２週間、または１週間以内に投与する。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質を、第２の治療剤を用いた任意の治療の５日、４日、３日、２日、または１日以内に投与する。２つ（またはそれ以上）の薬剤または治療剤を数時間または数分以内（すなわち、実質的に同時）に対象に投与してよいことをさらに理解されよう。

【０２３４】

本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の用量は、疾患もしくは障害の性質及び／または重症度、ならびに対象の状態に応じて異なってよい。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は、０．０１μｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、０．１μｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、１μｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、１ｍｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、１ｍｇ～８０ｍｇ／ｋｇ体重、１０ｍｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、１０ｍｇ～７５ｍｇ／ｋｇ体重、または１０ｍｇ～５０ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約０．５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約１ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約１．５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約２ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約２．５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約７．５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約１０ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約１２．５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質の用量は約１５ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、タンパク質を１日１回以上、週１回以上、月１回以上、または年１回以上投与する。いくつかの実施形態では、タンパク質を週１回、２週間に１回、３週間に１回、または４週間に１回投与する。

【０２３５】

本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質を含む組成物（例えば、抗体）を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつか

の実施形態では、組成物は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５を含む。本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を含む医薬組成物、及び薬理学的に許容される賦形剤も提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、配列番号１を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号３を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号４を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５を含む軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号６を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、配列番号２５を含む重鎖可変領域及び配列番号２６を含む軽鎖可変領域を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域を含む抗ＧＣＧＲ抗体を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５を含む。

【０２３６】

本開示の精製したタンパク質または抗体と薬理学的に許容される賦形剤（例えば、担体または添加剤）とを合わせて、保存及び／または使用するために製剤を調製する。当業者は一般に、薬理学的に許容される担体、添加剤、及び／または安定化剤は、製剤または医薬組成物の不活性成分であると考える。結合タンパク質の保存用に調製した製剤は、対象で使用するために調製した製剤または組成物、例えば、静脈内注射用調製物とは異なるかまたは別個のものであってよい。

【０２３７】

薬理学的に許容される適切な賦形剤としては、無毒性緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸など；塩、例えば、塩化ナトリウムなど；アスコルビン酸及びメチオニンなどの抗酸化剤；防腐剤、例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコール、アルキルパラベン、例えば、メチルパラペンもしくはプロピルパラベンなど、カテコール、レゾルシン、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、及びｍ‐クレゾールなど；低分子量ポリペプチド（例えば、アミノ酸残基が約１０未満）；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなど；親水性ポリマー、例えば、ポルビニルピロリドンなど；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジンなど；炭水化物、例えば、単糖類、二糖類、グルコース、マンノース、またはデキストリンなど；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡなど；糖類、例えば、ショ糖、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなど；塩形成対イオン、例えば、ナトリウムなど；金属錯体、例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体など；ならびに非イオン性界面活性剤、例えば、ＴＷＥＥＮまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などが挙げられるが、これに限定されるものではない。（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０１２，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ．）。いくつかの実施形態では、製剤は水溶液の形態である。いくつかの実施形態では、製剤は、凍結乾燥形態または代替的乾燥形態である。

【０２３８】

治療製剤は単位剤形であり得る。そのような製剤には、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、顆粒、水もしくは非水性媒体の溶液もしくは懸濁液、または坐剤が含まれる。錠剤のような固形組成物では、主要活性成分を医薬担体と混合する。従来の打錠供給源には、コーンスターチ、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴム、及び希釈剤（例えば、水）が含まれる。これらを使用して、本開示化合物の均一な混合物、またはその無毒性の薬理学的に許容される塩を含有する、固形予備処方組成物を形成することができる。その後、固形予備処方組成物を

、上記の種類の単位剤形に細分する。製剤または組成物の錠剤、丸剤等は、持続性作用という利点が得られる剤形を提供するよう、コーティングするかまたは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、外層構成成分で被覆した内層組成物を含むことができる。さらに、２つの構成成分を、耐崩壊の役割を果たして内層成分が完全な状態で胃を通過できるかまたは遅延放出されるようにする腸溶性の層で仕切ることができる。そのような腸溶性の層またはコーティングにはさまざまな材料を使用することができ、そのような材料には、多数の高分子酸ならびにセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースと高分子酸との混合物が含まれる。

【０２３９】

本開示の結合タンパク質は、標的細胞／組織への送達に好適な任意の形態で配合してよい。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を、リポソーム、微小粒子、マイクロカプセル、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、ナノカプセル、またはマクロエマルジョンとして配合する。いくつかの実施形態では、医薬製剤には、リポソームと複合体化させた本開示のタンパク質が含まれる。リポソームの作製方法は当業者に公知である。例えば、いくつかのリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いる逆相蒸発法により作製される。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を徐放性調製物として配合する。徐放性調製物の適切な例には、薬剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが含まれ、その場合、マトリックスは成形物品（例えば、フィルムまたはマイクロカプセル）の形態である。徐放性マトリックスには、ポリエステル、ヒドロゲル、例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール）など、ポリ乳酸、Ｌ－グルタミン酸と７エチル－Ｌ－グルタマートとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマーとリュープロリド酢酸塩で構成される注射用マイクロスフェア）など、ショ糖酢酸イソ酪酸エステル、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０２４１】

本開示の医薬組成物または製剤は、局所治療または全身治療のいずれにもあらゆる方法で投与することができる。投与は、表皮または経皮吸収パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、点滴、坐剤、スプレー、液剤及び粉末による局所投与；ネブライザー、気管内、及び鼻腔内を含む、吸入または粉末もしくはエアロゾルの吹送による肺内投与；経口投与；または静脈内、動脈内、腫瘍内、皮下、腹腔内、筋肉内（例えば、注射または注入）、もしくは頭蓋内（例えば、髄腔内または脳室内）への投与を含む非経口投与であり得る。

【０２４２】

さまざまな送達システムが公知であり、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の投与に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）または組成物を、放出制御システムまたは徐放性システムで送達する。いくつかの実施形態では、ポンプを使用して放出制御または徐放性を達成する。いくつかの実施形態では、高分子材料を使用して、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）の放出制御または徐放性を達成する。徐放性製剤に使用するポリマーの例としては、ポリメタクリル酸２－ヒドロキシエチル、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリル酸、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル、ポリメタクリル酸、ポリグリコリド（ＰＬＧ）、ポリ無水物、ポリＮ－ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ乳酸（ＰＬＡ）、ポリラクチド－コ－グリコリド（ＰＬＧＡ）、及びポリオルトエステルが挙げられるが、これに限定されるものではない。徐放性製剤に使用するいかなるポリマーも、不活性であること、浸出性不純物を含まないこと、保存時に安定していること、滅菌

されていること、及び生物分解性であることが必要である。
【０２４３】
いくつかの実施形態では、さらなる送達システムを使用して本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を投与し、それらには、注射用薬物送達デバイス及び浸透圧ポンプが含まれるが、これに限定されるものではない。注射用薬物送達デバイスには、例えば、携帯用デバイス（例えば、自己注射装置）またはウェアラブルデバイスが含まれる。各種の浸透圧ポンプシステムには、単一コンパートメントシステム、二重コンパートメントシステム、及び複数コンパートメントシステムが含まれ得る。
【０２４４】
Ｖ．アッセイ及び／またはＧＣＧＲ結合タンパク質を含むキット
いくつかの実施形態では、本明細書に記載する抗ＧＣＧＲ抗体及びその断片は、生体試料でＧＣＧＲを検出するのに有用である。そのような抗ＧＣＧＲ抗体には、ヒト及び／またはｃｙｎｏＧＣＧＲに結合はするがＧＣＧＲ活性を阻害しないものが含まれ得る。本明細書で使用する用語「検出する」は、定量的または定性的検出を包含する。いくつかの実施形態では、生体試料は、細胞、組織、血液、または他の体液を含む。
【０２４５】
いくつかの実施形態では、生体試料でＧＣＧＲを検出する方法は、生体試料と抗ＧＣＧＲ抗体とを、抗ＧＣＧＲ抗体のＧＣＧＲへの結合を可能にする条件下で接触させること、及び抗ＧＣＧＲ抗体とＧＣＧＲの間で複合体が形成されたかどうかを検出することを含む。方法には、当業者に公知のアッセイ、例えば、ウェスタンブロット解析、ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着法）、「サンドイッチ」免疫測定法、免疫沈降法、蛍光免疫測定法、プロテインＡ免疫測定法、及び免疫組織染色（ＩＨＣ）などが含まれ得る。
【０２４６】
いくつかの実施形態では、抗ＧＣＧＲ抗体に検出可能な標識でタグを付ける。検出可能標識は、蛍光分子、化学発光分子、生物発光分子、酵素、または放射性同位元素であってよい。
【０２４７】
本開示は、本明細書に記載するＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）を含み、かつ、本明細書に記載する方法を実施するために使用することができるキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、１つ以上の容器に入った少なくとも１つの精製ＧＣＧＲ結合タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ－タンパク質タンパク質は、６Ｂ５、３Ｈ５、５Ｂ１１、１Ｃ１、１Ｃ３、１Ｈ２、４Ｆ８、１３Ｇ９、１４Ｆ４、及び１４Ｅ９からなる群から選択される抗ＧＣＧＲ抗体である。いくつかの実施形態では、ＧＣＧＲ結合タンパク質は抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５である。いくつかの実施形態では、キットは、検出アッセイを実施するために必要及び／または十分な構成成分をすべて含有し、全対照、アッセイ実施のための説明書、ならびに結果の分析及び提示用に必要な任意のソフトウェアなどが含まれる。当業者は、本開示に記載されている開示ＧＣＧＲ結合タンパク質は、当該技術分野において周知の確立されたキットフォーマットの１つに容易に組み込むことができることを容易に認識するであろう。さらに、ＧＣＧＲ結合タンパク質（例えば、抗体）及び少なくとも１つのさらなる治療剤を含むキットを提供する。
【実施例】
【０２４８】
実施例１
抗体の作製
（ｉ）細胞を発現しているヒトＧＣＧＲまたは（ｉｉ）ヒトＧＣＧＲの細胞外ドメインを含むＨｉｓタグ付き可溶性タンパク質をマウスに注射することにより、グルカゴン受容体（ＧＣＧＲ）に対する抗体を作製した。
【０２４９】
ＧＣＧＲ発現細胞を以下のとおり調製した。ヒトＧＣＧＲをコードする核酸配列をＣＨ

Ｏ－３Ｅ７細胞にトランスフェクトした。ＧＣＧＲの発現について細胞をＦＡＣＳで分析し、陽性細胞を単離した。ヒトＧＣＧＲの細胞外ドメインを含む可溶性タンパク質を標準的な組換え技法により作製し、Ｈｉｓタグを使用して精製した。ＧＣＧＲ発現細胞の膜調製物または可溶性ＧＣＧＲタンパク質でマウスを免疫した。マウスに追加免疫して高力価を誘導した。血清中の抗体価をＥＬＩＳＡ及びＦＡＣＳで測定した。抗体価が適切なマウスの脾臓及び流入領域リンパ節からリンパ球の単一細胞懸濁液を得た。リンパ球をＳＰ２／０骨髄腫細胞と１：１の比で電気融合により融合させた。融合細胞を、ＨＡＴ選択培地の存在下で３８４ウェルプレートに播種した。培養１０～１４日後、上清を採取し、最初に（ｉ）ＧＣＧＲ発現細胞を使用したＦＡＣＳまたは（ｉｉ）可溶性ＧＣＧＲ（例えば、ＧＣＧＲの細胞外ドメイン）を使用したＢｉａｃｏｒｅによりスクリーニングを行い、バインダーを同定した。

【０２５０】

実施例２

ＧＣＧＲ結合のスクリーニング

実施例１で記載したハイブリドーマ融合体から得た上清を、ヒトＧＣＧＲへの結合についてスクリーニングし、その際、完全長ＧＣＧＲを安定発現したＣＨＯ細胞を、ＦＡＣＳ系結合アッセイまたはＣｅｌｌｎｓｉｇｈｔ（商標）ＨＣＳプラットフォーム（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で使用して行った。簡単に言えば、ハイブリドーマ上清をヒトＧＣＧＲ発現細胞と共に４℃で３０分間インキュベートした。ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／０．１％アジドを用いて洗浄した後、細胞を、標識済み抗マウスＦｃ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ）と共に４℃で３０分間インキュベートした。ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／０．１％アジドを用いて洗浄した後、フローサイトメーター（ＢＤ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）及びサイトメトリー解析用ソフトウェア（Ｆｌｏｗ　Ｊｏ）またはＣｅｌｌｎｓｉｇｈｔ（商標）プラットフォームを使用して細胞を分析した。

【０２５１】

いくつかの実験では、Ｂｉａｃｏｒｅ　ＳＰＲシステムを使用して、上清をヒトＧＣＧＲへの結合についてスクリーニングした。簡単に言えば、アミンカップリング試薬（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して抗マウスＦｃ抗体（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）をＣＭ５チップの４つのフローセルすべてに固定化した。ハイブリドーマの上清をＰＢＳ－Ｐ緩衝液（０．００５％　Ｐ２０を含有するＰＢＳ）で３倍希釈し、フローセル２、３及び４の上から３０秒注入して被験抗体を捕捉させ、フローセル１は参照として使用した。次のステップでは、可溶性のヒトＧＣＧＲ細胞外ドメイン（ＰＢＳ－Ｐ緩衝液中１００ｎＭ）を５０μＬ／分の流量で注入し、２５℃で結合動態をモニタリングした。動態データを経時的に収集し、同時グローバルフィット方程式を使用して適合させ、各抗体の親和定数（ＫＤ値）を得た。

【０２５２】

１５００以上の抗体が、ヒトＧＣＧＲに結合する抗体として同定された。陽性バインダーのサブセットを精製し、その後、ヒトＧＣＧＲ及びｃｙｎｏＧＣＧＲに対するそれらの結合親和性を再度試験した。Ｂｉａｃｏｒｅで決定した、それらの抗体のヒトＧＣＧＲに対する結合親和性に基づき抗体の順位付けを行った。

【０２５３】

表１１に示すように代表的結果をＫＤ（ｎＭ）値で報告する。

表１１

【表１１】

抗ＧＣＧＲ抗体	K_D（ｎＭ）
６Ｂ５	０．２２
５Ｂ１１	１．２
３Ｈ５	２．２
１Ｈ７	２．４
１Ａ２	０．９８
１Ｂ４	７．７
１Ｃ１	１．９
１Ｈ２	３．７
１Ｃ３	１．４
１Ｄ２	４．１
１３Ｇ９	０．２５
１４Ｅ９	０．８
１４Ｆ４	０．５７
４Ｆ８	０．５

【０２５４】

実施例３

さらなる結合及び競合結合アッセイ

実施例２に記載のようにＧＣＧＲへの結合が同定された抗体を、競合結合アッセイ及び／またはエピトープビニング実験で評価した。

【０２５５】

ヒトＧＣＧＲ細胞外ドメイン上の抗体の結合部位を評価するため、Ｏｃｔｅｔ（登録商標）ＱＫ　３８４　Ｓｙｓｔｅｍ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）でエピトープビニング実験を準備した。例示的抗体のＫＤ値はＦｏｒｔｅＢｉｏソフトウェアを使用して得たものであった。例示的抗体６Ｂ５、１３Ｇ９、１４Ｅ９、１４Ｆ４、４Ｆ８、１Ｇ７、１Ａ８、１Ｈ７、１Ａ２、１Ｂ４、１Ｃ１、１Ｈ２、１Ｃ３、及び１Ｄ２をバイオセンサー先端に固定化した。可溶性のヒトＧＣＧＲ細胞外ドメイン（５００ｎＭ）を抗体と共に３分間インキュベートした。これにより、バイオセンサー先端で抗体－ＧＣＧＲ複合体の形成がもたらされた。その後、抗体－ＧＣＧＲ複合体が結合しているバイオセンサー先端を抗体６Ｂ５、５Ｂ１１、または３Ｈ５の溶液に浸し、シグナル変化をシフト（ｎｍ）として測定した。代表的実験の結果を表１２に示す。溶液中の抗体が、チップ表面に固定化した抗体と同じエピトープを認識した場合、シグナル（Ｏｃｔｅｔ（登録商標）のノイズレベル）には０．１ｎｍ未満のシフトが観察されると思われた。溶液中の抗体が、固定化した抗体とは別個のエピトープを認識した場合、０．１５ｎｍ超シフトするシグナル増加が観察されると思われた。後者の状況の場合、溶液中の抗体は、固定化した抗体－ＧＣＧＲ複合体に結合することができた（恐らく異なるエピトープに）ために、観察されたシグナル増加がもたらされたと考えられる。

【０２５６】

Ｏｃｔｅｔシステムを使用した競合結合実験では、抗体６Ｂ５は、ＧＣＧＲへの結合を自身と競合した他、抗体１３Ｇ９、１４Ｅ９、１４Ｆ４、４Ｆ８、１Ｇ７、１Ａ８、１Ｈ７、１Ａ２、１Ｂ４、１Ｃ１、１Ｈ２、１Ｃ３及び１Ｄ２とも競合した。表１２に示すように、抗体５Ｂ１１及び３Ｈ５はまた、抗体６Ｂ５、１３Ｇ９、１４Ｅ９、１４Ｆ４、４Ｆ８、１Ｇ７、１Ａ８、１Ｈ７、１Ａ２、１Ｂ４、１Ｃ１、１Ｈ２、１Ｃ３及び１Ｄ２とも競合した。これらの結果から、これらの抗体はすべて、同じエピトープ、類似エピトープ、及び／または重複エピトープに結合することが示唆された。したがって、これらの抗

体を、６Ｂ５エピトープビンのメンバーとしてグループ化した。
表１２
【表１２】

バイオセンサー上に固定化した抗体	溶液中抗体によるＯｃｔｅｔでのシフト（ｎｍ）		
	６Ｂ５	５Ｂ１１	３Ｈ５
６Ｂ５	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１３Ｇ９	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１４Ｅ９	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１４Ｆ４	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
４Ｆ８	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｇ７	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ａ８	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｈ７	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ａ２	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｂ４	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｃ１	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｈ２	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｃ３	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５
１Ｄ２	＜０．０５	＜０．０５	＜０．０５

【０２５７】
実施例４
機能解析
実施例１～３に記載のようにＧＣＧＲに結合する例示的抗体を、細胞を用いるアッセイでその機能活性について試験した。グルカゴンはＧＣＧＲを活性化させることによってｃＡＭＰを刺激することから、抗ＧＣＧＲ抗体がグルカゴン誘導性ｃＡＭＰ産生を阻害する能力について試験した。これらの実験では、ｃＡＭＰ細胞を用いるアッセイキットを製造者（Ｃｉｓｂｉｏ）の使用説明書に従って使用し、細胞内ｃＡＭＰレベルを測定した。簡単に言えば、完全長ヒトＧＣＧＲ　ｃＤＮＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を３８４ウェルプレートに１，０００細胞／ウェルで播種した。抗ＧＣＧＲ抗体を５ｎＭグルカゴン（Ｓｉｇｍａ）含有培地を使用して段階希釈し、各ウェルに５μＬずつ加えた。細胞を暗所で１時間インキュベートした。各アッセイプレートを蛍光マイクロプレートリーダーを使用して６１５ｎｍ／６６５ｎｍで読み取った。
【０２５８】
抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５、５Ｂ１１、３Ｈ５、１Ｈ７、１Ａ２、１Ｂ４、１Ｃ１、１Ｈ２、１Ｃ３、１３Ｇ９、１３Ｅ９、１４Ｆ４、及び４Ｆ８を用いたいくつかの代表的ｃＡＭＰアッセイの結果を表１３に示す。結果は各抗体のＩＣ５０測定値として示されている。
表１３

【表１３】

抗体	ｃＡＭＰアッセイ－１ ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ｃＡＭＰアッセイ－２ ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ｃＡＭＰアッセイ－３ ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
６Ｂ５	６．４２	１２．３５	２．０７
５Ｂ１１	７．２２		
３Ｈ５	２４．６４		
１Ｈ７	１６．０２		
１Ａ２		２８	
１Ｂ４		６．６８	
１Ｃ１		１４．３５	
１Ｈ２	３．７８		
１Ｃ３	６．４２	１３．５８	
１３Ｇ９	７．２２		０．９９
１４Ｅ９	２４．６４		１．３２
１４Ｆ４	１６．０２		６．４８
４Ｆ８			３．８４

【０２５９】

実施例５

ヒト化抗体

実施例１～４に記載の多数の抗ＧＣＧＲ抗体を配列解析用に選択した。ＣＤＲ及び重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列を表１～１０に示し、重鎖及び軽鎖の可変領域配列のアラインメントを行い図１Ａ－１及び１Ａ－２にした。例示的な抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５をヒト化用に選択した。マウス６Ｂ５の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の配列に有意に類似していたヒト生殖細胞系列配列を同定した。重鎖可変領域用の適切なヒトフレームワークアクセプターには、ＩＧＨＶ１－４６、ＩＧＨＶ１－２、ＩＧＨＶ１－６９及びＩＧＨＶ５－５１が含まれた。軽鎖可変領域用の適切なアクセプター配列には、ＩＧＫＶ２－３０、ＩＧＫＶ３－２０、ＩＧＫＶ３－１１またはＩＧＫＶ１－３９が含まれた。配列類似性、生物物理特性、及び潜在的免疫原性など、因子の多重性を考慮した結果、ＩＧＨＶ１－６９及びＩＧＫＶ２－３０をヒトフレームワーク配列に選択することにした。その後、同様の方法を使用してフレームワーク４配列を選択した。Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓデータベース（ＩＭＧＴ）で、ヒト免疫グロブリン配列に対してマウス６Ｂ５の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の配列を検索した。ＩＧＨＪ６－１ならびにＩＧＫＪ２－１をヒトドナー配列として選択した。その後、マウス６Ｂ５のＣＤＲ配列を、ＩＧＨＶ１－６９及びＩＧＫＶ２－３０の対応する位置に導入（例えば、移植）し、フレームワーク４に相当するＪ－領域残基を加えた。得られたタンパク質配列をＤＮＡ配列に逆翻訳し、哺乳類細胞での発現用にコドンを最適化して合成した（ＧｅｎｅＡｒｔ／ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）。その後、合成したＤＮＡ断片を、Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を使用してｐＴＴ５ベクター（ＮＲＣ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）にクローニングし、ｈＩｇＧＫシグナルペプチド－ヒト化６Ｂ５ｖＨ－ｈＩｇＧ１定常領域及びｈＩｇＧＫシグナルペプチド－ヒト化６Ｂ５ＶＫ－ｈＩｇＧＫ定常領域の各発現構成体（それぞれ、ＨＣ－１９９－６９ａ及びＬＣ－１９９－３０ａ）を作製した。次に、フレームワーク領域内の個々の残基を経験的に選択し、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ部位特異的変異導入（Ａｇｉｌｅｎｔ）を使用してマウス残基に復帰変異させた。選択した復帰変異が、ＧＣＧＲ由来マウス６Ｂ５配列に対するヒト化抗体の結合親和性にとって有益であるかどうかを決定するため、さまざまな変異重鎖配列をキメ

ラ６Ｂ５軽鎖と発現させ、その逆も行った（変異軽鎖配列をキメラ６Ｂ５重鎖と発現させた）。驚くべきことに、復帰変異が全くない完全ヒト化配列は、完全マウス抗体、及びさらなるいくつかのヒト化配列と比較して同様の結合親和性を示した。対照的に、ほとんどのヒト化軽鎖変異型は低結合性を示した。驚くべきことに、軽鎖変異型の１つ（Ｆ４２Ｙ復帰変異を有するＬＣ－１９９－３０ｅ）は比較できるほどの結合親和性を示し、第２の変異型（Ｒ５２Ｌ変異を有するＬＣ－１９９－３０ｇ）は有益な変異であることを示した。さらなるアッセイでは、ＬＣ－１９９－３０ｅ、及びこれらの２つの復帰変異を有するさらなる軽鎖変異型（ＬＣ－１９９－３０ｉ）を、ヒト化重鎖変異型と組み合わせて試験した。実施例２～４に記載のようなさらなるアッセイ（例えば、結合、親和性及びｃＡＭＰアッセイ）で試験した後、ＨＣ－１９９－６９ｆ及びＬＣ－１９９－３０ｉをヒト化重鎖可変領域及びヒト化軽鎖可変領域配列として選択した。

【０２６０】

実施例６

アラニンスキャニング解析

６Ｂ５ビニング群が結合したＧＣＧＲエピトープに関する情報収集を補助するため、「アラニンスキャニング変異導入」を実施した。アラニンスキャニング変異導入プラットフォームは、標的タンパク質を通して点変異の効果を評価することにより、線状及び立体構造の両抗原エピトープのマッピングに使用される手法である。標的タンパク質にある単一残基を１回１残基ずつアラニンで置換し、変異体ライブラリーを構築する。各変異型を、対象抗体に対するその結合能についてアッセイする。結合失敗は、そのアミノ酸が、その結合部位またはエピトープにとって重要である、または一部になっていることを示唆する。ＧＣＧＲの細胞外ドメインにわたるアミノ酸をアラニンに変異させ、アラニン変異体への結合について抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５を試験した。Ｈｚ６Ｂ５抗体は、配列番号２２０を含む重鎖可変領域（ＨＣ－１９９－６９ｆとも呼ばれる）及び配列番号２２１を含む軽鎖可変領域（ＬＣ－１９９－３０ｉとも呼ばれる）を含む。

【０２６１】

野生型ＧＣＧＲの細胞外ドメイン及びアラニン変異体をそれぞれ２９３ＸＰ細胞にトランスフェクトし、２４時間インキュベートした。抗体Ｈｚ６Ｂ５をトランスフェクトした細胞と共に４℃で３０分間インキュベートした。ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／０．１％アジドを用いて洗浄した後、細胞を、標識済み抗マウスＦｃ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　ｒｅｓｅａｒｃｈ）と共に４℃で３０分間インキュベートした。ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／０．１％アジドを用いて洗浄した後、フローサイトメーターＢＤ（ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置）及びサイトメトリー解析用ソフトウェア（Ｆｌｏｗ　Ｊｏ）を使用して細胞を分析した。ヒトＧＣＧＲで免疫したマウスから得た血清試料を陽性対照として使用し、アラニン変異体の発現を確認した。

【０２６２】

結果の代表的セットを表１４及び図２に示す。

表１４

【表１４】

ＧＣＧＲ－Ａｌａ変異体	Ｈｚ６Ｂ５（陽性細胞％）	対照マウス出血
２９３対照	０．６	０．１８３
ＷＴ　ＧＣＧＲ	８７．８	８９．５
Ｆ３１Ａ	８５．１	
Ｌ３２Ａ	７６．９	
Ｆ３３Ａ	７１．８	
Ｗ３６Ａ	７０．９	
Ｌ３８Ａ	３．３	２４．２
Ｙ３９Ａ	６５．８	
Ｄ４１Ａ	８４．３	
Ｈ４４Ａ	８２．２	
Ｈ４５Ａ	８１．３	
Ｌ５０Ａ	８６．６	
Ｆ６２Ａ	６２．８	
Ｋ６４Ａ	８７．６	
Ｙ６５Ａ	６４．８	
Ｔ７５Ａ	８４．９	
Ｗ８３Ａ	７２．６	
Ｙ８４Ａ	６３．４	
Ｌ８５Ａ	１１．７	３４．６
Ｗ８７Ａ	７４．７	
Ｋ９０Ａ	８３．０	
Ｒ９４Ａ	０	６６．８
Ｋ９８Ａ	８２．５	
Ｗ１０６Ａ	６０．８	
Ｒ１１１Ａ	８４．５	
Ｒ１０８Ａ	８７．０	
Ｐ１１０Ａ	８４．７	
Ｑ１１３Ａ	８３．４	
Ｒ１１６Ａ	８５．９	

【０２６３】

実施例７

動物試験

例示的な抗ＧＣＧＲ抗体５Ｂ１１、３Ｈ５、及び６Ｂ５を動物試験で評価した。抗ＧＣＧＲ抗体を、血糖に対するその効果についてＴＥＴ－ＤＴＡマウスモデルで試験した。

【０２６４】

２つのトランスジェニック系統、すなわち、１）テトラサイクリンオペレーター（ｔｅｔＯは、テトラサイクリン応答因子（ＴＲＥ）またはｔｅｔ－オペレーターとも呼ばれる）及びサイトメガロウイルス最小プロモーターの制御下でジフテリア毒素Ａ（ＤＴＡ）を発現するＢ６．Ｃｇ－Ｔｇ（ｔｅｔＯ－ＤＴＡ）と、２）ラットインスリン２｛Ｉｎｓ２）プロモーターの制御下でリバーステトラサイクリン制御性トランス活性化因子（ｒｔＴ

Ａ）タンパク質を発現するＩｎｓ２－ｒｔＴＡとの交配により、ＴＥＴ－ＤＴＡトランスジェニックマウスを作製した。得られる二重トランスジェニックＴＥＴ－ＤＴＡマウスにおいて、テトラサイクリン類似体であるドキシサイクリン（ｄｏｘ）により膵臓ベータ細胞でのジフテリア毒素Ａの発現を調節する。ドキシサイクリンにより誘導されると、ジフテリア毒素Ａの産生により膵臓ベータ細胞の破壊が生じる。

【０２６５】

ＴＥＴ－ＤＴＡトランスジェニックマウスに固形飼料給餌（２０００ｍｇ／ｋｇ）によりドキシサイクリン投与した。５～６週齢雄マウスをドキシサイクリンで４日間処置し、血糖値をモニタリングした。約１週間以内に血糖値は約５００ｍｇ／ｄＬまで上昇した。

【０２６６】

ドキシサイクリン処置から１週間後、マウスを抗ＧＣＧＲ抗体３Ｈ５、６Ｂ５、もしくは５Ｂ１１または対照の抗ＫＬＨ抗体で処置した。抗体は、１０ｍｇ／ｋｇの用量を週１回、４週間、腹腔内注射した。週１回、ＡＣＣＵ－ＣＨＥＫ　Ａｃｔｉｖｅ試験紙及びＡＣＣＵ－ＣＨＥＫ　Ａｃｔｉｖｅメーター（Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を製造者の使用説明書に従って使用し非絶食時血糖値を尾の血液で測定した。

【０２６７】

図３に示すように、抗ＧＣＧＲ抗体５Ｂ１１、３Ｈ５、または６Ｂ５を用いた処置により、処置マウスでの血糖値は有意に低減した。特に、４週目までには、抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５で処置したマウスから得た血液中の血糖は約２００ｍｇ／ｄＬ、すなわち、ベータ細胞が破壊される前のマウスでの血糖値と同等レベルまで低減していた。

【０２６８】

４週間の処置の終了時、血漿インスリンレベル、血漿Ｃ－ペプチドレベル、及び膵臓インスリン含量を測定し、ベータ細胞機能を評価した。血中インスリン及びＣ－ペプチドの測定では、４時間絶食後の尾の血液を処置群４群のマウスから採取した。マウス尾切片から全血（約５０μｌ／マウス）をプレーンのキャピラリー管に採血した。Ａｕｔｏｃｒｉｔ　Ｕｌｔｒａ（商標）３　ｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）で管を高速回転させることにより血清と血液細胞を分離した。血中インスリン及びＣ－ペプチドの分析には市販のＥＬＩＳＡキット（ＡＬＰＣＯ）を製造者の使用説明書に従って使用した。膵臓インスリン含量の測定では、マウスを安楽死させた後、Ｔｉｓｓｕｅ　Ｌｙｓｅｒ（商標）（ＱＩＡＧＥＮ）を使用して約５０ｍｇの膵臓組織を酸アルコール中で均質化した。試料を冷蔵室内の回転装置上で一晩インキュベートした。試料を１２，０００ｒｐｍで１５分間スピンダウンした後、上清をＥＬＩＳＡによるインスリン含量分析に使用した。試料を１：２０から１：２００まで段階希釈し、ＥＬＩＳＡで分析した。

【０２６９】

図４Ａ及び４Ｂに示すように、抗ＧＣＧＲ抗体３Ｈ５、５Ｂ１１、及び６Ｂ５を用いた処置により、インスリン及びＣ－ペプチドのいずれの血漿濃度も上昇した。例えば、抗体６Ｂ５での処置後、血漿インスリンレベルは、対照抗体で処置した場合と比較して約４倍上昇した。同様に、抗体６Ｂ５での処置後、血漿Ｃ－ペプチドは、対照抗体で処置した場合と比較して約２倍上昇した。さらに、図４Ｃに示すように、抗ＧＣＧＲ抗体３Ｈ５、５Ｂ１１、または６Ｂ５での処置により、膵臓インスリン含量が増加した。この実験では、抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５での処置により、膵臓インスリン含量は対照抗体で処置した場合と比較して１０倍以上増加した。

【０２７０】

これらの結果から、抗ＧＣＧＲ抗体を用いた処置は、ベータ細胞破壊後のＴＥＴ－ＤＴＡマウスにおいてベータ細胞機能を改善することが示唆される。

【０２７１】

抗ＧＣＧＲ抗体６Ｂ５のヒト化型であるＨｚ６Ｂ５．０７ｍｃを評価するため、上記と同様の実験をＴＥＴ－ＤＴＡマウスモデルで実施した。抗体Ｈｚ６Ｂ５．０７ｍｃは、ヒト化重鎖可変領域、ヒト化軽鎖可変領域、及びマウスの重鎖定常領域と軽鎖定常領域を含むキメラ抗体である。

【０２７２】
図５Ａ及び５Ｂに示すように、抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５．０７ｍｃでの処置により血糖が有意に低減し、血液Ｃ－ペプチドが有意に上昇した。さらに、図５Ｃに示すように、抗ＧＣＧＲ抗体Ｈｚ６Ｂ５．０７ｍｃでの処置により膵臓インスリン含量が有意に増加した。
【０２７３】
これらの結果から、抗ＧＣＧＲ抗体のヒト化型は親抗ＧＣＧＲ抗体と類似する機能的能力を有することが実証された。
【０２７４】
上述した本開示では、より明確に理解するために例示及び例により詳述してきたが、その記載及び例は、本開示の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書に記載する本開示の実施形態はあくまで例示を意図しており、当業者は、本明細書に記載する具体的な手順の同等物を多数認識するであろう。そのような同等物はすべて本開示の範囲内であり、実施形態に含まれる。
【０２７５】
本明細書で引用した、刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、ならびにポリヌクレオチド及びポリペプチド配列を含めた受託番号／データベース配列はいずれも、個々の刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、または受託番号／データベース配列が各々参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかの如く同程度に、あらゆる目的のために参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０２７６】
以下は、表１～１０で定義する配列以外の本明細書で開示されている配列である。
Ｈｚ６Ｂ５重鎖可変領域（配列番号２２０）
【化１】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGYYINY
NEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHTNYGSDYWGQGTTVTVSS

Ｈｚ６Ｂ５軽鎖可変領域（配列番号２２１）
【化２】

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRLS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIK

予測シグナル配列（下線）のあるヒトＣＧＣＲアミノ酸配列（配列番号２２２）
【化３】

MPPCQPQRPLLLLLLLLACQPQVPSAQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNR
TFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQ
CQMDGEEIEVQKEVAKMYSSFQVMYTVGYSLSLGALLLALAILGGLSKLHCTRNAIHANL
FASFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQKIGDDLSVSTWLSDGAVAGCRVAAVFMQYGIVANYC
WLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFSLYLGIGWGAPMLFVVPWAVVKCLFENVQCWTSNDN
MGFWWILRFPVFLAILINFFIFVRIVQLLVAKLRARQMHHTDYKFRLAKSTLTLIPLLGV
HEVVFAFVTDEHAQGTLRSAKLFFDLFLSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQSELRRRWHRWRL
GKVLWEERNTSNHRASSSPGHGPPSKELQFGRGGGSQDSSAETPLAGGLPRLAESPF

予測シグナル配列のないヒトＣＧＣＲアミノ酸配列（配列番号２２３）

【化４】

AQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYL
PWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQMDGEEIEVQKEVAKMYSSFQVMY
TVGYSLSLGALLLALAILGGLSKLHCTRNAIHANLFASFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQK
IGDDLSVSTWLSDGAVAGCRVAAVFMQYGIVANYCWLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFS
LYLGIGWGAPMLFVVPWAVVKCLFENVQCWTSNDNMGFWWILRFPVFLAILINFFIFVRI
VQLLVAKLRARQMHHTDYKFRLAKSTLTLIPLLGVHEVVFAFVTDEHAQGTLRSAKLFFD
LFLSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQSELRRRWHRWRLGKVLWEERNTSNHRASSSPGHGPPS
KELQFGRGGGSQDSSAETPLAGGLPRLAESPF

ヒトＣＧＣＲ細胞外ドメイン（アミノ酸２６～１３６）（配列番号２２４）

【化５】

AQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYL
PWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQMDGEEIEVQKEVAK

ヒトＣＧＣＲ細胞外ドメイン（アミノ酸２８～１２３）（配列番号２２５）

【化６】

VMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPW
HHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQM

ヒトＣＧＣＲ細胞外ドメイン（アミノ酸８０～１１９）（配列番号２２６）

【化７】

SCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDAS

カニクイザルＧＣＧＲ（配列番号２２７）

【化８】

MPPCQPRRPLLLLLLLLACQPQAPSAQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNR
TFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQ
CQMDGEELEVQKEVAKMYSSFQVMYTVGYSLSLGALLLALAVLGGISKLHCTRNAIHANL
FVSFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQKIGDDLSVSIWLSDGAVAGCRVAAVFMQYGVVANYC
WLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFSLYLGIGWGAPMLFIIPWVVVRCLFENIQCWTSNDN
MGFWWILRFPVFLAILINFFIFIRIVHLLVAKLRAREMHHTDYKFRSFQGLLVAVLYCFL
NKEVQSELRRHWHRWRLGKVLQEERGTSNHKAPSAPGQGLPGKKLQSGRDGGSQDSSAEI
PLAGGLPRLAESPFSTLLGPQLGLDSGT

マウスＧＣＧＲ（配列番号２２８）

【化９】

MPLTQLHCPHLLLLLLVLSCLPEAPSAQVMDFLFEKWKLYSDQCHHNLSLLPPPTELVCN
RTFDNYSCWPDTPPNTTANISCPWYLPWCHKVQHRLVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRNAS
QCQLDDEEIEVQKGVAKMYSSQQVMYTVGYSLSLGALLLALVILLGLRKLHCTRNYIHGN
LFASFVLKAGSVLVIDWLLKTRYSQKIGDDLSVSVWLSDGAMAGCRVATVIMQYGIIPNY
CWLLVEGVYLYSLLSLATFSERSFFSLYLGIGWGAPLLFVIPWVVVKCLFENVQCWTSND
NMGFWWILRIPVFLALLINFFIFVHIIQLLVAKLRAHQMHYADYKFRLARSTLTLIPLLG
VHEVVFAFVTDEHAQGTLRSTKLFFDLFLSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQAELMRRWRQWQ
EGKALQEERLASSHGSHMAPAGPCHGDPCEKLQLMSAGSSSGTGCVPSMETSLASSLPRL
ADSPT

ラットＧＣＧＲ（配列番号２２９）

【化１０】

MLLTQLHCPYLLLLLVVLSCLPKAPSAQVMDFLFEKWKLYSDQCHHNLSLLPPPTELVCN
RTFDKYSCWPDTPPNTTANISCPWYLPWYHKVQHRLVFKRCGPDGQWVRGPRGQSWRDAS
QCQMDDDEIEVQKGVAKMYSSYQVMYTVGYSLSLGALLLALVILLGLRKLHCTRNYIHGN
LFASFVLKAGSVLVIDWLLKTRYSQKIGDDLSVSVWLSDGAVAGCRVATVIMQYGIIANY
CWLLVEGVYLYSLLSITTFSEKSFFSLYLCIGWGSPLLFVIPWVVVKCLFENVQCWTSND
NMGFWWILRIPVLLAILINFFIFVRIIHLLVAKLRAHQMHYADYKFRLARSTLTLIPLLG
VHEVVFAFVTDEHAQGTLRSTKLFFDLFFSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQAELLRRWRRWQ
EGKALQEERMASSHGSHMAPAGTCHGDPCEKLQLMSAGSSSGTGCEPSAKTSLASSLPRL
ADSPT

ヒトＩｇＧ１（配列番号２３０）

【化１１】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ヒトＩｇＧ１　Ｅ２３３Ａ／Ｌ２３５Ａ（配列番号２３１）

【化１２】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ヒトＩｇＧ１　Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ（配列番号２３２）

【化１３】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（下線）のあるＨｚ６Ｂ５重鎖アミノ酸配列（配列番号２３３）

【化１４】

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGWVR
QAPGQGLEWIGDIYPGGYYINYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
HTNYGSDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列のないＨｚ６Ｂ５重鎖アミノ酸配列（配列番号２３４）

【化１５】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGYYINY
NEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHTNYGSDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（下線）のあるＨｚ６Ｂ５軽鎖（配列番号２３５）

【化１６】

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFL
EWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSH
VPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

シグナル配列のないＨｚ６Ｂ５軽鎖（配列番号２３６）

【化１７】

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRL
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

重鎖ＣＤＲ２コンセンサス配列（配列番号２３７）

ＤＩＸ１ＰＧＧＸ２ＹＸ３ＮＹＮＸ４ＫＨＫＸ５

ここで、Ｘ１は、Ｙ、Ｈ、Ｆ、またはＳ；Ｘ２は、Ｙ、Ｇ、Ｆ、またはＤ；Ｘ３は、Ｉ、Ｔ、Ｄ、Ｎ、またはＳ；Ｘ４は、Ｅ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、またはＡ；Ｘ５は、Ｇ、Ｓ、またはＤである

軽鎖ＣＤＲ１コンセンサス配列（配列番号２３８）

ＲＳＳＱＸ$_6$ＩＶＸ$_7$ＳＸ$_8$ＧＮＴＹＬＥ

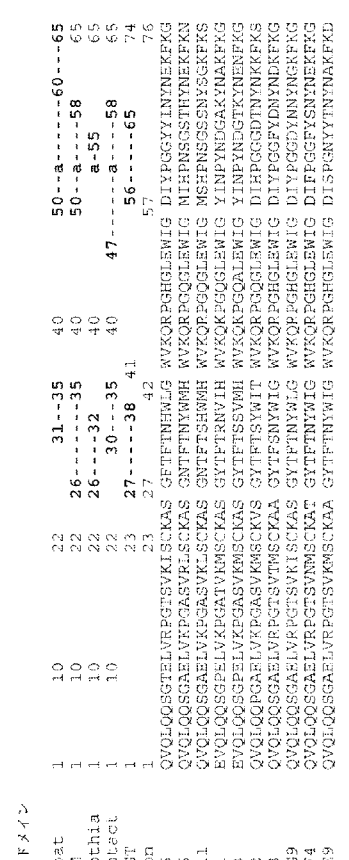
ここで、Ｘ６は、Ｓ、Ｔ、またはＨ；Ｘ７は、Ｄ、Ｈ、またはＹ；Ｘ８は、ＹまたはＤである。

【０２７７】

配列表

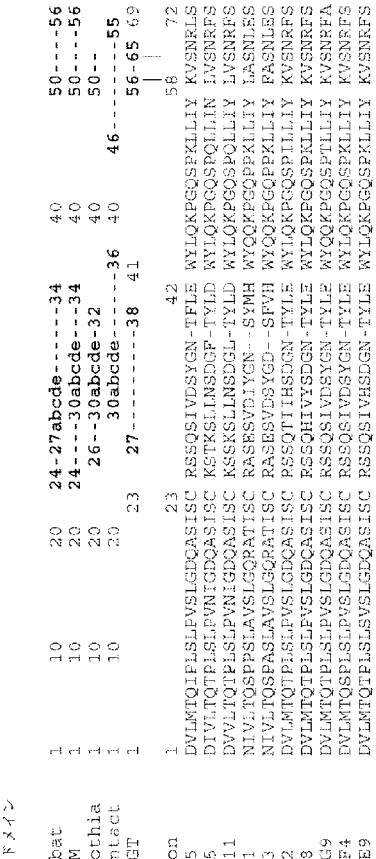
本明細書は、コンピュータで読み取り可能な形式（ＣＲＦ）の配列表コピーと共に提出されている。２０１８年１月２５日に作成されたサイズ１０８，２７０バイトの１３３７０－０７０－２２８＿ＳＥＱ＿ＬＩＳＴＩＮＧ．ｔｘｔと題されたＣＲＦは、紙原稿の配列表と同一であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図１Ａ－１】



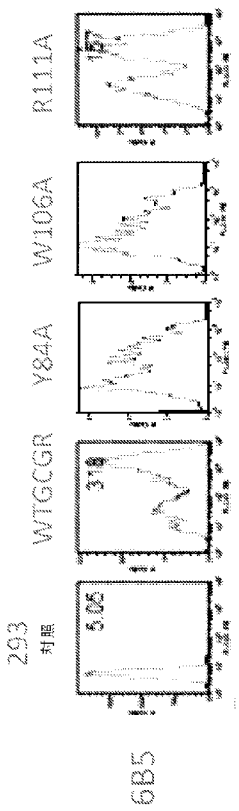
【図１Ａ－２】

【図１Ｂ－１】

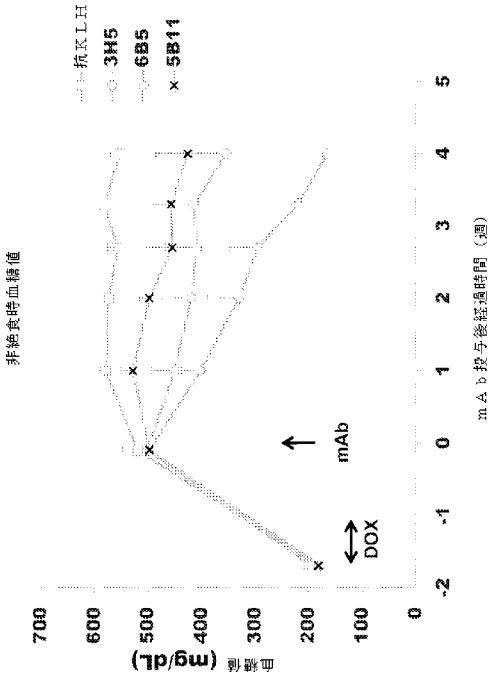


【図１Ｂ－２】

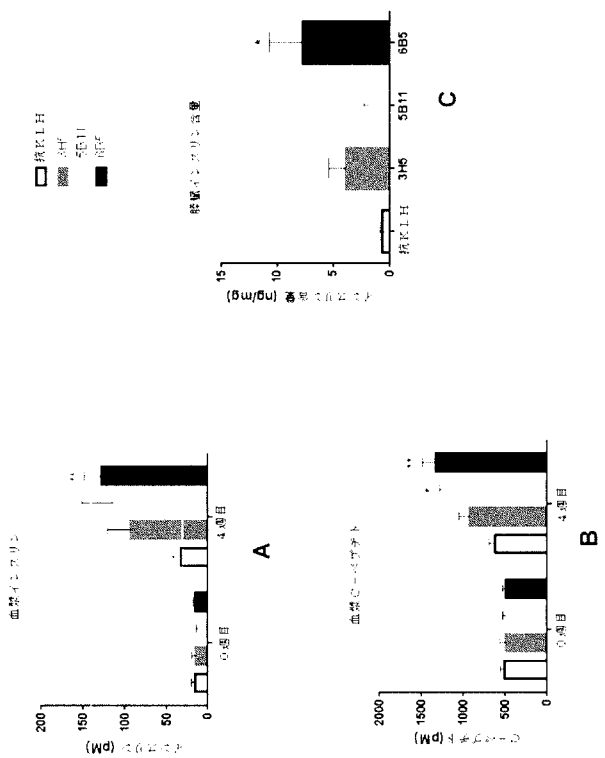
【図２】


293
対照
WTGCGR
Y84A
W106A
R111A
6B5

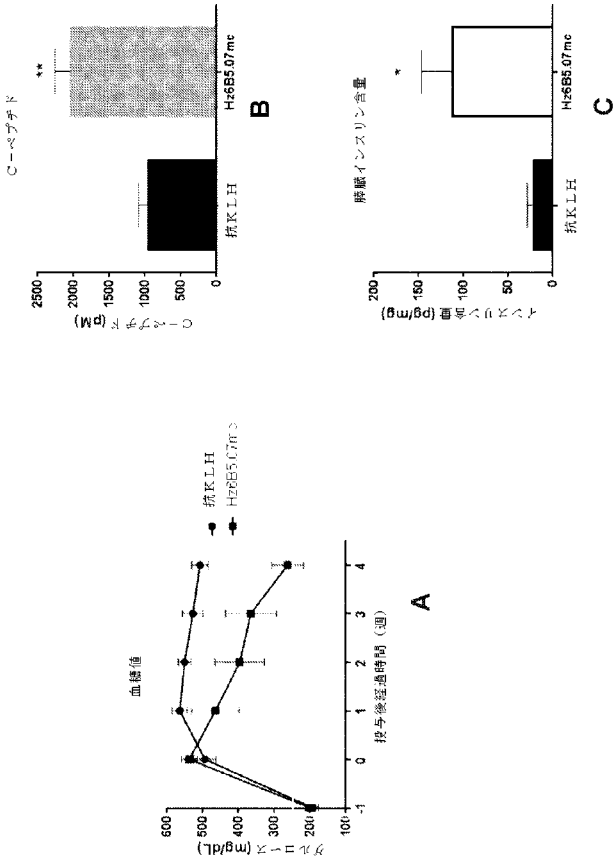
【図３】


抗KLH
3H5
6B5
5B11
非絶食時血糖値
血糖値 (mg/dL)
mAb
DOX
mAb投与後経過時間（週）

【図４】


抗KLH
3H5
5B11
6B5
A
B
C
4週目
0週目

【図５】


抗KLH
Hz6B5.07mc
A
B
C
血糖値
投与後経過時間（週）

【手続補正書】
【提出日】令和1年10月10日(2019.10.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2020506692000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/015452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/00; A61K 39/395; C07K 16/00; C07K 16/28 (2018.01)
CPC - A61K 38/00; A61K 39/3955; A61K 2039/505; C07K 16/2869; C07K 2317/21; C07K 2317/76; C07K 2317/92 (2018.02)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/133.1; 435/7.2; 530/350; 530/387.3; 530/389.1; 536/23.53 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/036341 A2 (AMGEN INC. et al) 27 March 2008 (27.03.2008) entire document	1-5, 11, 12, 21, 35
A	US 9,248,189 B2 (FORGIE et al) 02 February 2016 (02.02.2016) entire document	1-5, 11, 12, 21, 35
A	US 7,968,686 B2 (KORYTKO et al) 28 June 2011 (28.06.2011) entire document	1-5, 11, 12, 21, 35
A	WO 2011/030935 A1 (NEOPHARM CO., LTD. et al) 17 March 2011 (17.03.2011) entire document	1-5, 11, 12, 21, 35
A	WO 2014/181229 A2 (RINAT NEUROSCIENCE CORP.) 13 November 2014 (13.11.2014) entire document	1-5, 11, 12, 21, 35

☐ 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 another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 April 2018	25 APR 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/015452

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-6, 25, 26, 51, 52, 71, 72, 97, 98, 122, 123, 144, 145, 164, 165, 188, 189, 203, 204, 218-221, and 233-236 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/015452

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-10, 13-20, 22-34, 36-65
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 additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/19*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		４Ｃ０８６
Ｃ１２Ｎ	*1/21*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		４Ｃ２０６
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*38/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｋ	*31/155*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/28		
Ａ６１Ｋ	*31/426*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155		
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/18		
Ａ６１Ｋ	*51/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/426		
Ａ６１Ｋ	*49/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｋ	*47/64*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	51/10	２００	
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	49/00		
Ａ６１Ｋ	*47/52*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ｇ０１Ｎ	*33/531*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/64		
Ｃ０７Ｋ	*1/13*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		
Ｃ１２Ｐ	*21/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/52		
			Ｇ０１Ｎ	33/531	Ａ	
			Ｃ０７Ｋ	1/13		
			Ｃ１２Ｐ	21/08		

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　ヤン　ワング
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　オイスター　ポイント　ブルーバード　３３３
(72)発明者　ヒューゴ　マテルン
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　オイスター　ポイント　ブルーバード　３３３
(72)発明者　ズホングハオ　リウ
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　オイスター　ポイント　ブルーバード　３３３

Ｆターム(参考)　4B064 AG27 CA19 CA20 CC24 CE12 DA07
4B065 AB01 AB05 AC14 BA01 CA25 CA44 CA46
4C076 AA95 CC21 CC41 EE41 EE59

4C084 AA02 AA19 BA44 CA18 DB34 MA02 NA05 ZA702 ZB211 ZB212
ZC202 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412 ZC751
4C085 AA14 AA16 BB36 CC22 CC23 EE01 EE03 GG01 HH03 HH11
HH13 JJ01 KA03 KA04 KA05 KA26 KA27 KB82 LL05 LL11
4C086 AA01 AA02 BC82 MA02 MA04 NA05 ZB21 ZC35 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA31 JA17 MA02 MA04 NA05 ZB21 ZC35 ZC41
ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 BA70 BA71 CA40 DA76 EA27
EA30 EA50 EA54 FA50 FA74

专利名称(译)	胰高血糖素受体结合蛋白及其使用方法		
公开(公告)号	JP2020506692A	公开(公告)日	2020-03-05
申请号	JP2019540056	申请日	2018-01-26
[标]申请(专利权)人(译)	恩格姆生物制药公司		
申请(专利权)人(译)	Enujiemu生物制药扫描公司		
[标]发明人	ウェンヤンシェン ヤンワング ヒューゴマテルン		
发明人	ウェンヤン シェン ヤン ワング ヒューゴ マテルン ズホングハオ リウ		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C07K16/46 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 A61P43/00 A61P3/10 A61K45/00 A61K38/28 A61K31/155 A61K31/18 A61K31/426 A61K39/395 A61K51/10 A61K49/00 A61K47/68 A61K47/64 A61K47/54 A61K47/52 G01N33/531 C07K1/13 C12P21/08		
CPC分类号	A61K45/06 A61K2039/505 A61P3/10 A61P43/00 C07K16/2869 C07K2317/24 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2317/92 A61K39/3955 C07K2317/21 C07K2317/31 C07K2317/56 C07K2317/565		
FI分类号	C12N15/13 C07K16/28.ZNA C07K16/46 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 A61P43/00.121 A61P43/00.105 A61P43/00.111 A61P3/10 A61K45/00 A61K38/28 A61K31/155 A61K31/18 A61K31/426 A61K39/395.N A61K39/395.D A61K51/10.200 A61K49/00 A61K47/68 A61K47/64 A61K47/54 A61K47/52 G01N33/531.A C07K1/13 C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA07 4B065/AB01 4B065/AB05 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C076/AA95 4C076/CC21 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C084/AA02 4C084/AA19 4C084/BA44 4C084/CA18 4C084/DB34 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/ZA702 4C084/ZB211 4C084/ZB212 4C084/ZC202 4C084/ZC351 4C084/ZC352 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB36 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/HH03 4C085/HH11 4C085/HH13 4C085/JJ01 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KA05 4C085/KA26 4C085/KA27 4C085/KB82 4C085/LL05 4C085/LL11 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC82 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZB21 4C086/ZC35 4C086/ZC41 4C086/ZC75 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/HA31 4C206/JA17 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/NA05 4C206/ZB21 4C206/ZC35 4C206/ZC41 4C206/ZC75 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA40 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA27 4H045/EA30 4H045/EA50 4H045/EA54 4H045/FA50 4H045/FA74		
代理人(译)	石川彻		
优先权	62/451603 2017-01-27 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开提供了结合胰高血糖素受体（包括人胰高血糖素受体）的结合蛋白，例如抗体，及其使用方法。

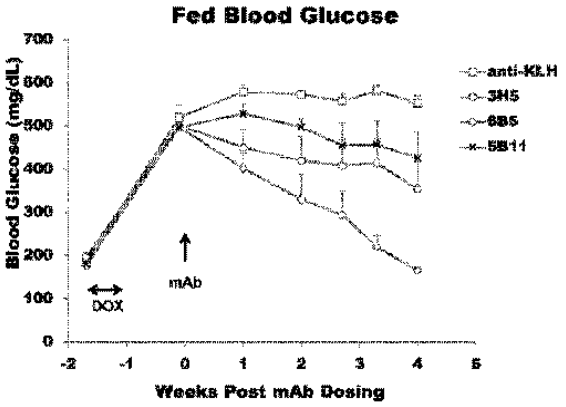

Fed Blood Glucose
Blood Glucose (mg/dL)
700
600
500
400
300
200
100
0
-2
-1
0
1
2
3
4
5
Weeks Post mAb Dosing
DOX
mAb
anti-KLH
3H5
6B5
5B11

FIG. 3