(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2005-527474
(P2005-527474A)
(43)公表日　平成17年9月15日(2005.9.15)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 39/395	A61K 39/395	ZNAC	4B024
A61K 31/537	A61K 39/395	L	4B063
A61K 51/00	A61K 31/537		4C085
A61P 17/00	A61P 17/00		4C086
A61P 17/06	A61P 17/06		

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 163 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-528486 (P2003-528486)
(86)(22)出願日　平成14年5月30日 (2002.5.30)
(85)翻訳文提出日　平成16年2月25日 (2004.2.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/017204
(87)国際公開番号　WO2003/024388
(87)国際公開日　平成15年3月27日 (2003.3.27)
(31)優先権主張番号　60/324,100
(32)優先日　平成13年9月20日 (2001.9.20)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/362,612
(32)優先日　平成14年3月8日 (2002.3.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　500341816
コーネル　リサーチ　ファンデーション　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　ニューヨーク州　１４８５０　イサカ　スイート　１０５　ソーン　ウッドドライブ　２０
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】前立腺特異的膜抗原に特異的な結合剤を用いて、皮膚障害を治療するかまたは防止するための方法および組成物

(57)【要約】
表皮又は真皮障害、例えば乾癬を治療し、予防し、又は診断するための方法及び組成物を開示する。本発明の方法及び組成物は、ヒト前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）の細胞外ドメインに特異的な、例えば抗体のような結合剤を用いる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
表皮細胞及び真皮細胞から成る群から選択される、異常な前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）発現細胞を除去又は殺害する方法であって、該細胞又は該細胞に近接する血管内皮細胞に、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、該細胞を除外又は殺害するために充分な量で接触させることを含む方法。
【請求項２】
該細胞が真皮脈管構造に見出される、請求項１記載の方法。
【請求項３】
該細胞が真皮内皮細胞又はケラチノサイトである、請求項１記載の方法。
【請求項４】
接触工程が対象において行なわれる請求項１記載の方法であって、該抗体又はその抗原結合断片を該対象に、該抗体を該細胞又は該細胞に近接する血管内皮細胞に結合させることと該細胞を殺害することの両方を可能にするのに効果的な条件下で、投与することを含む方法。
【請求項５】
対象における皮膚障害の治療方法であって、該対象に、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片の有効量を投与し、それによって前記皮膚障害を治療又は予防することを含む方法。
【請求項６】
皮膚障害が真皮又は表皮障害である、請求項５記載の方法。
【請求項７】
皮膚障害が、乾癬、関節炎性乾癬、剥脱性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、バラ色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚病、角皮症、皮膚病、及び前角化症から成る群から選択される、請求項５記載の方法。
【請求項８】
皮膚障害が乾癬である、請求項７記載の方法。
【請求項９】
対象における乾癬の治療方法であって、該対象にＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片の有効量を投与し、それによって前記乾癬を治療又は予防することを含む方法。
【請求項１０】
乾癬が、慢性停止型乾癬、尋常性乾癬、発疹性（グルッテート）乾癬、乾癬性紅皮症、全身性膿胞性乾癬（Von Zumbusch)、環状膿胞性乾癬、及び限局性膿胞性乾癬から成る群から選択される、請求項８又は９に記載の方法。
【請求項１１】
抗体又はその抗原結合断片がモノクローナル抗体である、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
抗体又はその抗原結合断片がネズミ又はヒト抗体である、請求項１１記載の方法。
【請求項１３】
抗体又はその抗原結合断片がキメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、又はin vitro発生抗体である、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
抗体又はその抗原結合断片がヒトＰＳＭＡの細胞外ドメインに、10^{8} M^{-1}～10^{10} M^{-1}のアフィニティ定数で結合する、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
抗体又はその抗原結合断片が、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３及びＪ５９１から成る群から選択されるモノクローナル抗体の結合を競合的に阻害する、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。

【請求項１６】
抗体が、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３及びＪ５９１から成る群から選択されるネズミモノクローナル抗体である、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
ネズミモノクローナル抗体又はその抗原結合断片が、ＨＢ－１２１０１、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７及びＨＢ－１２１２６から成る群から選択されるＡＴＣＣ受託番号を有するハイブリドーマ細胞系によって産生される、請求項１６記載の方法。
【請求項１８】
抗体又はその抗原結合断片が、ヒト起源の重鎖及び軽鎖定常部を含む、請求項１３記載の方法。
【請求項１９】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４、５及び６のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む軽鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２０】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１、２及び３のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む重鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２１】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号３２、３３及び３４のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む軽鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２２】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２９、３０及び３１のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む重鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２３】
抗体又はその抗原結合断片が、ネズミＪ５９１に由来する６ＣＤＲの全てを含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２４】
抗体又はその抗原結合断片がネズミＪ４１５に由来する６ＣＤＲの全てを含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２５】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２６】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１９のアミノ酸配列を有する重鎖可変部を含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２７】
抗体又はその抗原結合断片が、細胞傷害性部分にカップリングする、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
細胞傷害性部分がサイトトキシン、治療剤又は放射性イオンである、請求項２７記載の方法。
【請求項２９】
放射性イオンがヨウ素（^{131}Ｉ）、イットリウム（^{90}Ｙ）又はルテチウム（^{177}Ｌｕ）である、請求項２８記載の方法。
【請求項３０】
細胞傷害性部分がメイタンシノイドである、請求項２８記載の方法。
【請求項３１】
メイタンシノイドがメイタンシノールである、請求項３０記載の方法。
【請求項３２】

メイタンシノイドがＤＭ１である、請求項３０記載の方法。
【請求項３３】
対象が哺乳動物である、請求項１又は５のいずれかに記載の方法。
【請求項３４】
対象がヒトである、請求項３３記載の方法。
【請求項３５】
対象が、皮膚障害を有するか又は皮膚障害の危険がある患者である、請求項３４記載の方法。
【請求項３６】
対象に細胞傷害剤を、前記障害を治療又は予防するために有効な量で投与することをさらに含む、請求項５記載の方法。
【請求項３７】
抗体又はその抗原結合断片を細胞傷害剤と組み合わせて投与する、請求項３６記載の方法。
【請求項３８】
抗体又はその抗原結合断片、及び細胞傷害剤を同時に又は連続的に投与する、請求項３７記載の方法。
【請求項３９】
細胞傷害剤が、代謝拮抗物質、アルキル化剤、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）（シスプラチン）、アントラサイクリン及び細胞分裂抑制薬から成る群から選択される、請求項３７記載の方法。
【請求項４０】
細胞傷害剤が、光線療法治療、メトトレキセート、レチノイド、マクロライド剤、サイクロスポリン、エトレチネート、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、金塩及びスルファサリジンから成る群から選択される、請求項３７記載の方法。
【請求項４１】
細胞傷害剤がＰＵＶＡ又はＵＶ照射である、請求項４０記載の方法。
【請求項４２】
ＵＶ照射がＵＶＡ又はＵＶＢ照射である、請求項４１記載の方法。
【請求項４３】
抗体又はその抗原結合断片が、全身的、非経口的又は局所的に投与される、請求項５記載の方法。
【請求項４４】
抗体又はその抗原結合断片が、静脈内、筋肉内、皮下若しくは経皮投与される、又は吸入によって投与される、請求項４３記載の方法。
【請求項４５】
対象に、ステロイド、ビタミン、タール、角質溶解剤及びアントラリンから成る群から選択される局所適用剤を投与することをさらに含む、請求項４３記載の方法。
【請求項４６】
ステロイドが、グルココルチコイド又はレチノイドである、請求項４５記載の方法。
【請求項４７】
対象に、全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、細胞傷害剤、代謝抑制剤、レチノイド、抗ヒスタミン剤、免疫抑制薬、免疫調節薬、及びサリドマイドから成る群から選択される全身剤を投与することをさらに含む、請求項４３記載の方法。
【請求項４８】
ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び該抗体又はその抗原結合断片の効力を強化する局所適用剤を含む局所用組成物。
【請求項４９】
局所適用剤が、対象の皮膚中への結合剤の浸透を高める、請求項４８記載の方法。

【請求項５０】
局所適用剤が皮膚障害を軽減する、改善する又は予防する、請求項４８記載の方法。
【請求項５１】
局所適用剤が、ステロイド、ビタミン、タール、角質溶解剤及びアントラリンから成る群から選択される、請求項５０記載の方法。
【請求項５２】
ＰＭＳＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び皮膚障害を軽減する、改善する又は予防する全身剤を含む、全身投与用組成物。
【請求項５３】
全身剤が、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制薬、細胞傷害剤、代謝抑制薬又は免疫調節薬である、請求項５２記載の方法。
【請求項５４】
全身剤が、全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、レチノイド、及びサリドマイドから成る群から選択される、請求項５２記載の方法。
【請求項５５】
製薬的に受容されるキャリヤー、賦形剤又は安定剤をさらに含む、請求項４８又は５２のいずれかに記載の組成物。
【請求項５６】
乾癬性病巣を含むサンプル中のＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質の存在を検出する方法であって、（ｉ）前記サンプル又は対照サンプルを、標識されたＰＳＭＡ結合剤と、該結合剤とＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質との相互作用の発生を可能にする条件下で接触させる段階、及び（ｉｉ）複合体の形成を検出する段階を含み、該標識されたＰＳＭＡ結合剤との複合体形成の、対照サンプルに比較して、統計的に有意な変化が、サンプル中のＰＳＭＡの存在を表示する方法。
【請求項５７】
ＰＳＭＡ結合剤が、抗ＰＳＭＡ抗体又はその抗原結合断片である、請求項５６記載の方法。
【請求項５８】
ＰＳＭＡ結合剤が、ＰＳＭＡｍＲＮＡにハイブリダイズする核酸である、請求項５６記載の方法。
【請求項５９】
皮膚障害を診断する又は病期決定する方法であって、（ｉ）皮膚障害を有する又は皮膚障害を有する危険がある対象を同定する段階；（ｉｉ）該障害に罹患した組織又は細胞のサンプルを入手する段階；（ｉｉｉ）前記サンプル又は対照サンプルを、標識されたＰＳＭＡ結合剤と、該結合剤とＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質との相互作用の発生を可能にする条件下で接触させる段階；及び（ｉｖ）複合体の形成を検出する段階を含み、該標識されたＰＳＭＡ結合剤との複合体形成の、対照サンプルに比較して、統計的に有意な増加が、皮膚障害又は該障害の病期を表示する方法。
【請求項６０】
ＰＳＭＡ結合剤が、抗ＰＳＭＡ抗体又はその抗原結合断片である、請求項５９記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願）
本出願は、米国仮出願第６０／３２４，１００号、２００１年９月２０日出願、および第６０／３６２，６１２号、２００２年３月８日出願に優先権を請求し、これらの内容は本明細書に援用される。
【０００２】
（発明の分野）

本発明は、皮膚障害、例えば乾癬を治療するかまたは防止するための、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に特異的な結合剤の使用に関する。

【０００３】

（発明の背景）

皮膚は、外胚葉起源の上皮層である表皮、および中胚葉起源の結合組織層の真皮で構成される。一般的には、Ｆｉｔｚｐａｔｒｉｃｋ（１９９９）Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ ｉｎ Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，第５版，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌを参照されたい。真皮および表皮の結合部は、大部分不規則であり、そして乳頭として知られる真皮の突起が、皮膚小稜として知られる表皮の膨出と互いにかみ合う。

【０００４】

表皮は、角化している表皮細胞である、角化細胞が主に住み着く、層別化された角化上皮で主に構成される。同文献を参照されたい。表皮はまた、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞、および他の細胞遊走体などのいくつかの他の細胞集団も宿する。真皮の外側から、表皮は、基底層（胚芽層）、有棘層、顆粒層、淡明層および角質層として知られる角化細胞の５層からなる。

【０００５】

真皮は、表皮を支持し、そしてこれを皮下組織または皮下として知られる下の層に結合する、結合組織で構成される。同文献を参照されたい。真皮は、血管およびリンパ管の豊富なネットワークを有する。真皮は、多様なレベルで、皮膚表面に平行して配置され、そして垂直なコミュニケーション血管によって連結される血管ネットワークを含有する。真皮は、かなり不明瞭な境界を持つ２つの層：最も外側の乳頭層およびより深い網状層を含有する。乳頭層は、疎性結合組織細胞、線維芽細胞および他の結合組織細胞と共に、肥満細胞およびマクロファージを含む、いくつかの異なる細胞種で構成される。溢出した白血球もまた、乳頭層に検出される。網状層は乳頭層よりも厚く、そして不規則で密な結合組織（主にＩ型コラーゲン）で構成される。

【０００６】

皮膚の多くの病的反応は、表皮および真皮構成要素の組み合わせを伴う。同文献を参照されたい。しかし、しばしば、１つの構成要素が他の構成要素より支配的に既定の病的反応に関与しており、したがって特定の臨床的診断につながる。同文献を参照されたい。例えば、過形成性表皮は、乾癬性斑に特徴的である。表在性の皮膚層を伴う病的反応の例には、水疱性皮膚炎（湿疹）、接触性皮膚炎、乾癬、界面皮膚炎、多形性紅疹、紅斑性狼瘡、扁平苔癬および疱疹状皮膚炎が含まれる。真皮を伴う病的反応の例には、急性熱性好中球性皮膚病（スウィート症候群）、持久性隆起性紅斑、皮膚性好酸球疾患、肉芽腫、悪性萎縮性丘疹症、皮膚腫瘍、皮膚偽性腫瘍、皮膚過形成、皮膚血管異常、カポジ肉腫、皮膚萎縮症および皮膚の萎縮性障害が含まれる。

【０００７】

乾癬、湿疹、および扁平苔癬などの皮膚障害は、米国人口の１～２％に影響を及ぼすことが知られ、１５０，０００～２６０，０００の新規症例が毎年発生する（“Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｎｅｅｄｓ ｉｎ １１ Ｍａｊｏｒ Ａｒｅａｓ ｉｎ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ” Ｉ．Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ．Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．７３：４０２－１３，１９７９）。上述の皮膚疾患に対する現在知られる療法は、限定されている。乾癬、扁平苔癬、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、ＵＶ損傷、壊疽性膿皮症、白斑、眼の瘢痕性類天疱瘡、円形脱毛症、アレルギー性および刺激性接触性皮膚炎および皮膚浸潤性Ｔ細胞リンパ腫の治療には、一般的に、ステロイド類またはサイクロスポリンＡが用いられる。さらに、これらの皮膚異常のいくつかに対する多様な治療には、レチノイド類、ＰＵＶＡ、ナイトロジェンマスタード、インターフェロン、化学療法、メトトレキセート、光療法（例えばＵＶ光およびＰＵＶＡ）、抗生物質および抗ヒスタミン剤が含まれる。同文献を参照されたい。ＵＶ光療法である、ＵＶＡ療法およびＵＶＢ療法はどちらも、皮膚を３２０～４００ｎｍ（ＵＶＡ照射）および２９０～３２０ｎｍ（ＵＶＢ照射）の間のＵＶ照射に曝露する。ＰＵＶＡ療法は、光化学療法の１つの型であり、ソラレンまた

はソラレンに基づく化合物を、皮膚の罹患領域に反復局所適用し、その後、ＵＶＡ照射にその領域を曝露することを伴う、光化学療法の一形態である。増殖性皮膚疾患、特に乾癬および菌状息肉症を治療するのに用いる別の方法は、光線力学療法（ＰＤＴ）である。

【０００８】

これらの療法に対する副作用が知られる。最も一般的に起こる、サイクロスポリンＡの難点には、免疫抑制、並びに腎毒性および神経毒性のための毒性が含まれる。ステロイドは、クッシング症候群の誘導を含む、周知の副作用を有する。特定の他の前述の療法の副作用には、皮膚癌、骨髄毒性および体質上の毒性、靭帯石灰化、肝線維症および他の障害が含まれる。光療法に関しては、これらの種類の療法を用いた皮膚疾患治療が長引くと、紅斑、掻痒症、皮膚癌、および皮膚の慢性光誘導損傷を含む、深刻な急性および慢性の副作用が生じる可能性がある（Ｓｔｅｒｎら（１９７９）Ｎ．Ｅ．Ｊ．ｏｆ Ｍｅｄ．３００：８０９－８１２）。

【０００９】

したがって、皮膚障害を防止し、そして治療するための改善された療法様式に対する必要性が存在する。

【００１０】

（発明の概要）

本発明は、ヒト前立腺特異的膜抗原（ｐｒｏｓｔａｔｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｍｅｍｂｒａｎｅ ａｎｔｉｇｅｎ）（ＰＳＭＡ）の細胞外ドメインに対する抗体を被験者（対象：subject)に投与すると、乾癬病変の重症度が減少したという発見に、部分的に基づく。病変の重症度の減少は、抗ＰＳＭＡ抗体を単独で、または細胞傷害性部分にコンジュゲート化して投与した後に検出された。ＰＳＭＡタンパク質発現の増進が、対照患者に比較して、乾癬患者の基底角化細胞および基底層のすぐ上の角化細胞と共に、血管細胞で検出された。したがって、本発明は、ＰＳＭＡ、例えばＰＳＭＡの細胞外領域に特異的な結合剤、例えば抗体またはその抗原結合断片を用いて、表皮または真皮障害を治療するかまたは防止するための方法および組成物を提供する。

【００１１】

本発明はまた、細胞、例えば皮膚中の細胞（例えば異常なＰＳＭＡ発現表皮細胞または真皮細胞）、または非悪性、非前立腺、過剰増殖性細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺す方法も特徴とする。本発明の方法には、該細胞、または近接細胞、例えば該細胞に近接する血管内皮細胞を、該細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺すのに十分な量の、ＰＳＭＡに特異的に結合する結合剤、例えば抗体またはその抗原結合断片と接触させることが含まれる。本発明の方法は、被験者に、ＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片を、こうした障害を治療するかまたは防止するのに有効な量で投与することによって、障害、例えば皮膚障害（例えば乾癬）または非悪性、非前立腺過剰増殖性障害を、例えば治療するかまたは防止するのに使用可能である。

【００１２】

本方法を、例えばｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｅｘ ｖｉｖｏで、培養中の細胞に対して用いることが可能である。例えば、表皮細胞または真皮細胞（例えば皮膚内皮細胞または角化細胞、例えば基底角化細胞および基底層のすぐ上の角化細胞）を培地中、ｉｎ ｖｉｔｒｏで培養することが可能であり、そして接触工程は、培地にＰＳＭＡ結合剤を添加することによって達成可能である。ｉｎ ｖｉｖｏ（例えば療法的または予防的）プロトコルの一部として、被験者に存在する細胞（例えば真皮細胞または表皮細胞）に、例えば表皮層に存在する細胞（例えば基底角化細胞および基底層のすぐ上の角化細胞）または真皮層に存在する細胞（例えば皮膚血管系）に対して、該方法を行うことが可能である。ｉｎ ｖｉｖｏ態様では、接触工程は被験者において達成され、そして接触工程には、結合剤が該細胞、または該細胞に近接する血管内皮細胞、両方に結合するのを可能にするのに有効な条件下で、被験者に結合剤を投与して、そして該細胞を処理する、例えば殺すかまたは除去することが含まれる。

【００１３】
本発明の方法を用いて、皮膚障害、例えば真皮、表皮、皮下障害または真皮－表皮結合部の障害を治療するかまたは防止することが可能である。皮膚障害は：過剰増殖性皮膚障害（例えば悪性または良性過剰増殖性皮膚障害）、アレルギー性または感覚過敏性炎症性皮膚障害、慢性炎症性障害、自己免疫障害、例えばリウマチ学的障害、または改変された反応性の皮膚障害の１以上であることが可能である。
【００１４】
本発明の方法を用いて治療するかまたは防止することが可能な皮膚障害の例には、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、例えば剥脱性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、バラ色粃糠疹（ｐｉｔｙｒｉａｓｉｓ　ｒｏｓａｃｅａ）、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚病、角皮症、皮膚病、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡（例えば眼の瘢痕性類天疱瘡または水疱性類天疱瘡）、蕁麻疹および汗孔角化症（ｐｒｏｋｅｒａｔｏｓｉｓ）が含まれる。好ましくは、障害は、皮膚炎、例えばアトピー性皮膚炎またはアレルギー性皮膚炎、あるいは乾癬である。最も好ましくは、障害は乾癬である。
【００１５】
他の態様において、皮膚障害は、表皮または真皮の炎症性障害または腫瘍性障害である。例えば、皮膚障害は表皮前癌性病変または癌性病変である。
他の態様において、皮膚障害は、改変された反応性の皮膚障害、または自己免疫障害、例えばリウマチ学的障害の皮膚発症である。他の態様において、皮膚障害は、刺激剤、例えば薬剤、感染性因子、食物、または環境刺激剤に反応して生じる。１つの態様において、刺激剤は、ツタウルシ（ｐｏｉｓｏｎ　ｉｖｙ）である。例えば、障害は、アレルギー性または刺激性接触皮膚炎であることが可能である。
【００１６】
好ましい態様において、本発明の方法および組成物で用いる結合剤は、高い親和性および特異性で、ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡと相互作用し、例えばＰＳＭＡに結合する。例えば、結合剤は、少なくとも$10^{7}\ M^{-1}$、好ましくは$10^{8}\ M^{-1}$～$10^{10}\ M^{-1}$の間、または約$10^{9}\ M^{-1}$の親和性定数でヒトＰＳＭＡに結合する。好ましくは、結合剤は、ＰＳＭＡの細胞外ドメイン、そして最も好ましくはヒトＰＳＭＡの細胞外ドメイン（例えばヒトＰＳＭＡのアミノ酸４４～７５０）に結合する。
【００１７】
結合剤は、抗体（例えば単一特異性抗体、または組換え抗体または修飾抗体）またはその抗原結合断片、小分子、またはＰＳＭＡリガンドであることが可能である。好ましくは、修飾抗体は、Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＥ９９抗体由来の１以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を有するものである。
【００１８】
好ましい態様において、結合剤は、抗ＰＳＭＡ単一特異性抗体（例えばモノクローナル抗体）またはその抗原結合断片である。抗ＰＳＭＡ抗体（例えば組換え抗体または修飾抗体）は、全長であることが可能であり（例えばＩｇＧ（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＭ、ＩｇＡ（例えばＩｇＡ１、ＩｇＡ２）、ＩｇＤ、およびＩｇＥ、但し好ましくはＩｇＧ）、または抗原結合断片のみを含むことが可能である（例えばＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$またはｓｃＦｖ断片、あるいは１以上のＣＤＲ）。抗体、またはその抗原結合断片は、２つの重鎖免疫グロブリンおよび２つの軽鎖免疫グロブリンを含むことが可能であるし、または一本鎖抗体であることが可能である。抗体は、場合によって、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロンまたはミュー定常部遺伝子から選択される定常部を含むことが可能である。好ましい抗ＰＳＭＡ抗体には、実質的にヒト抗体に由来する重鎖および軽鎖の定常部、例えばヒトＩｇＧ１定常部またはその一部が含まれる。いくつかの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体はヒト抗体である。
【００１９】
抗体（またはその断片）は、ネズミ抗体またはヒト抗体であることが可能である。使用

可能な好ましいネズミモノクローナル抗体の例には、それぞれ、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０１、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７、およびＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３およびＪ５９１抗体が含まれる。また本発明の範囲内に含まれるのは、ＰＳＭＡに対する、本明細書に開示する抗ＰＳＭＡ抗体のエピトープと重複するエピトープに結合するか、または該抗体の結合を競合的に阻害する抗体、またはその抗原結合断片、例えばＰＳＭＡに対するモノクローナル抗体Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＪ５９１のエピトープと重複するエピトープに結合するか、または該抗体の結合を競合的に阻害する抗体を用いた方法および組成物である。いかなる組み合わせの抗ＰＳＭＡ抗体も使用可能であり、例えばＰＳＭＡの異なる領域に結合する２以上の抗体、例えばＰＳＭＡの細胞外ドメイン上の２つの異なるエピトープに結合する抗体が使用可能である。

【００２０】

いくつかの態様において、結合剤は、本明細書に記載する抗体、例えばＪ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３抗体のエピトープのすべてまたは一部に結合する抗ＰＳＭＡ抗体である。抗ＰＳＭＡ抗体は、ヒトＰＳＭＡに対する、本明細書に記載する抗体、例えばＪ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３抗体の結合を阻害可能であり、例えば競合的に阻害可能である。抗ＰＳＭＡ抗体は、エピトープ、例えばコンホメーション性エピトープまたは直鎖エピトープに結合可能であり、このエピトープは結合されると、本明細書に記載する抗体、Ｊ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３抗体の結合を妨げる。該エピトープは、Ｊ５９１，Ｅ９９，Ｊ４１５、またはＪ５３３抗体に認識されるエピトープに、空間的に近接しているかまたは機能的に関連していることが可能であり、例えば直鎖配列またはコンホメーション性空間において、重複するエピトープまたは隣接するエピトープであることが可能である。

【００２１】

１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、ヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸１２０～５００、好ましくは１３０～４５０、より好ましくは１３４～４３７、または１５３～３４７の領域内に完全にまたは部分的に位置するエピトープに結合する。好ましくは、該エピトープには、少なくとも１つのグリコシル化部位、例えば少なくとも１つのＮ連結グリコシル化部位（例えばヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸１９０～２００、好ましくはほぼアミノ酸１９５に位置するＮ連結グリコシル化部位）が含まれる。

【００２２】

他の態様において、抗体（またはその断片）は、例えばキメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫（ｄｅｉｍｍｕｎｉｚｅｄ）抗体、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ生成抗体から選択される、組換えまたは修飾抗ＰＳＭＡ抗体である。本明細書に論じるように、修飾抗体は、ＣＤＲ移植抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、またはより一般的には、非ヒト抗体、例えばネズミＪ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＥ９９抗体由来のＣＤＲ、およびヒトにおいて、より免疫原性でない、例えばネズミＣＤＲが天然に存在するネズミフレームワークより抗原性でないとして選択されるフレームワークを有する抗体であることが可能である。１つの態様において、修飾抗体は、脱免疫抗ＰＳＭＡ抗体、例えばＥ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＪ５９１の脱免疫型（例えば、それぞれ、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０１、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７、およびＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の脱免疫型）である。好ましくは、該抗体は、Ｊ５９１またはＪ４１５の脱免疫型（本明細書において、それぞれ、「ｄｅＪ５９１」または「ｄｅＪ４１５」と称される）である。最も好ましくは、抗体はＪ５９１の脱免疫型である。

【００２３】

結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片は、本明細書において、単独で使用可能であり、例えば、非誘導体型または非コンジュゲート化型で、被験者に投与可能であるし、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏで使用可能である。例えば、抗ＰＳＭＡ抗体の非コンジュゲート化型は、補体仲介細胞溶解および／またはエフェクター細胞仲介殺細胞など、抗体に依存する殺細胞機構によって、ＰＳＭＡ発現細胞を除去するかまたは殺すことが

可能である。好ましくは、抗ＰＳＭＡ抗体は、ＰＳＭＡを発現する細胞（例えば真皮細胞または表皮細胞）の細胞表面に、そして特に、生存細胞の細胞表面に結合する。

【００２４】

いくつかの態様において、結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体またはその断片はまた、ＰＳＭＡと共に内部移行し、これが抗体にコンジュゲート化された分子実体の細胞内搬送を可能にする。結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を誘導体化するか、または別の分子実体、典型的には標識もしくは療法剤（例えば細胞傷害性剤または細胞分裂抑制性剤）に連結することが可能である。分子実体は、例えば別のペプチド、タンパク質、非ペプチド化学的化合物、同位体などであることが可能である。抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を、例えば化学的カップリング、遺伝子融合、非共有会合、または別の方式で、１以上の他の分子実体に、機能可能であるように連結することが可能である。例えば、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を、蛍光標識、生物学的活性酵素標識、放射性同位体（例えば放射性イオン）、核磁気共鳴活性標識、発光標識、または発色団などの標識にカップリングすることが可能である。他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を、療法剤、例えば細胞傷害性部分、例えば療法薬剤、放射性同位体、植物、真菌、もしくは細菌起源の分子、または生物学的タンパク質（例えばタンパク質毒素）、あるいはそれらの混合物にカップリングすることが可能である。療法剤は、本明細書に記載するような、短距離高エネルギーα放射体を含む、短距離放射能放射体などの細胞内薬剤または他の剤であることが可能である。いくつかの好ましい態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を、細菌起源の分子、例えばメイタンシノイド（例えばメイタンシノールまたはＤＭ１メイタンシノイド、図１５を参照されたい）にカップリングすることが可能である。放射性同位体は、α、β、またはγ放射体、あるいはβおよびγ放射体であることが可能である。療法剤として有用な放射性同位体には、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、プラセオジム、アスタチン（^{211}Ａｔ）、レニウム（^{186}Ｒｅ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、およびロジウム（^{188}Ｒｈ）が含まれる。例えば診断剤で使用するための、標識として有用な放射性同位体には、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、リン（^{32}Ｐ）、炭素（^{14}Ｃ）、およびトリチウム（^{3}Ｈ）、または上に列挙される療法的同位体の１つが含まれる。また抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を、別の抗体に連結して、例えば二特異性または多特異性抗体を形成することが可能である。

【００２５】

被験者は、哺乳動物、例えば霊長類、好ましくはより高次の霊長類、例えばヒト（例えば本明細書に記載する障害、例えば皮膚障害を有するかまたはそのリスクがある患者）であることが可能である。１つの態様において、被験者は、表皮異常または真皮異常を有する患者（例えば穏やかな、中程度のまたは重度の型の乾癬を患う患者）である。

【００２６】

ＰＳＭＡ結合剤、例えば本明細書に記載するようなＰＳＭＡ結合剤を、被験者に全身投与（例えば静脈内投与、筋内投与、例えば注入装置を用いた注入によって投与、皮下投与、経皮投与、または吸入によって投与）することが可能である。ＰＳＭＡ結合剤が小分子である態様では、経口投与が可能である。他の態様において、罹患領域、例えば乾癬病変にＰＳＭＡ結合剤を局部的（例えば、局所）投与する。

【００２７】

本発明の方法は：乾癬病変のサイズ、発赤、炎症、刺激などの減少；被験者の症状の減少、例えば掻痒の減少；増殖中の細胞、例えば角化細胞の数の減少、または臨床的結果の改善に関連するあらゆるパラメーターいずれかの１以上の、例えば減少に関して、被験者を監視する工程をさらに含むことが可能である。被験者を、以下の期間：治療開始前；治療中；または治療の１以上の要素が投与された後の１以上に、監視することが可能である。監視を用いて、同一のＰＳＭＡ結合剤でのさらなる治療、またはさらなる剤でのさらなる治療の必要性を、評価することが可能である。一般的に、上述のパラメーターの１以上

の減少は、被験者の状態が改善していることの指標となる。

【００２８】

本発明の方法は、被験者由来の核酸またはタンパク質を解析する、例えば被験者の遺伝子型を解析する工程をさらに含むことが可能である。１つの態様において、ヒトＰＳＭＡおよび／またはヒトＰＳＭＡシグナル伝達の上流または下流構成要素（単数または複数）、例えばヒトＰＳＭＡの細胞外または細胞内活性化因子または阻害剤をコードする核酸を解析する。該解析を用いて、例えば代替治療間、例えば特定の投薬量、搬送様式、搬送時間、補助療法の包含、例えば第二の剤と併用した投与の適切性を評価するか、または選択し、あるいは一般的に、被験者のありうる薬剤応答表現型または遺伝子型を決定することが可能である。核酸またはタンパク質は、治療のいかなる段階でも解析可能であるが、好ましくはＰＳＭＡ結合剤の投与前に解析して、それによってＰＳＭＡ結合剤の、被験者の予防的または療法的治療に適した投薬量（単数または複数）および治療措置（単数または複数）（例えば治療あたりの量または治療頻度）を決定することが可能である。

【００２９】

本発明の方法および組成物は、他の療法様式と併用可能である。したがって、本発明の方法には、被験者に、ＰＳＭＡ結合剤、例えば本明細書に記載するようなＰＳＭＡ結合剤を、細胞傷害性剤と併用して、前記障害を治療するかまたは防止するのに有効な量で投与することが含まれる。結合剤および細胞傷害性剤は、同時にまたは連続して投与可能である。

【００３０】

ＰＳＭＡ結合剤と併用投与可能な、典型的な細胞傷害性剤には、代謝拮抗剤、アルキル化剤、シクロホスファミド（ｃｙｃｌｏｔｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、アントラサイクリン類、および有糸分裂阻害剤が含まれる。

【００３１】

ＰＳＭＡ結合剤と併用投与可能な細胞傷害性剤の他の例には、光線療法（ＰＵＶＡまたはＵＶ照射、例えばＵＶＡまたはＵＶＢ照射）、メトトレキセート、レチノイド、マクロライド系抗生物質、サイクロスポリン、エトレチナート、非ステロイド性抗炎症薬剤（ＮＳＡＩＤ）、金塩、およびスルファサラジン（ｓｕｌｆａｓａｌｉｚｉｎｅ）が含まれる。

【００３２】

さらに他の態様において、該方法は、免疫調節剤、例えばインターロイキン－２（ＩＬ－２）またはインターフェロン（ＩＦＮ）と併用可能である。

１つの態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、ステロイド（例えばグルココルチコイドまたはレチノイド）、ビタミン（例えばビタミンＤ）、タール、角質溶解剤およびアントラリンからなる群より選択される局所適用剤と、併用投与可能である。

【００３３】

他の態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、細胞傷害性剤、代謝拮抗剤、レチノイド、抗ヒスタミン剤、免疫抑制薬剤、免疫調節薬剤、およびサリドマイドからなる群より選択される全身性剤と併用投与可能である。

【００３４】

局所剤および／または全身性剤のいかなる併用および順序も使用可能である。ＰＳＭＡ結合剤、並びに局所剤および／または全身性剤を、活発な障害の期間中に、あるいは寛解またはより活発でない疾患の期間中に、投与することが可能である。ＰＳＭＡ結合剤、並びに局所剤および／または全身性剤は、治療前、治療と同時、治療後、または障害の寛解中に、投与可能である。

【００３５】

別の側面において、本発明は、障害、例えば皮膚障害を治療する、局所使用のための組

成物を特徴とする。該組成物には、ＰＳＭＡに特異的に結合する結合剤、例えば本明細書に記載するような結合剤、および該結合剤の有効性を増進する剤（または第二の剤）、例えばキャリアーまたは剤が含まれる。好ましくは、第二の剤は、被験者の皮膚への結合剤の浸透性を増加させる。他の態様において、第二の剤は、障害、例えば皮膚障害を減少させ、改良し、または防止する。第二の剤の例には、限定されるわけではないが、ステロイド、ビタミン、タール、角質溶解剤およびアントラリンが含まれる。

【００３６】

本発明はまた、ＰＳＭＡに特異的に結合する結合剤、例えば本明細書に記載するような結合剤、および皮膚障害を減少させ、改良し、または防止する剤（または第二の剤）を含む、全身性投与のための組成物も特徴とする。本発明の組成物中に使用可能な第二の剤の例には、限定されるわけではないが、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、細胞傷害性剤、代謝拮抗剤または免疫調節剤が含まれる。例えば、第二の剤は、全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、レチノイド、およびサリドマイドであることが可能である。

【００３７】

本発明の組成物には、薬剤的に許容しうるキャリアー、賦形剤または安定化剤がさらに含まれることが可能である。

別の側面において、本発明は、単独で使用するか、または局所剤および／または全身性剤、例えば本明細書に記載するような第二の剤と併用する、ＰＳＭＡ結合剤、例えば本明細書に記載するようなＰＳＭＡ結合剤を、ＰＳＭＡ結合剤またはこうした剤の組み合わせをどのように使用するかに関する説明書と共に含むキットを特徴とする。

【００３８】

別の側面において、本発明は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、試料（例えば血漿、組織生検、例えば乾癬病変などの生物学的試料）におけるＰＳＭＡ核酸、例えばｍＲＮＡもしくはｃＤＮＡ、またはＰＳＭＡタンパク質の存在を検出する方法を特徴とする。本方法を用いて、本明細書に記載する障害、例えば皮膚障害（例えば乾癬）を評価する、例えば該障害を診断するかまたは病期決定することが可能である。該方法には：（ｉ）試料（および場合によって、参照、例えば対照試料）を、ＰＳＭＡ核酸に特異的な剤、例えばプローブもしくはプライマー、またはＰＳＭＡ結合剤と、該剤およびＰＳＭＡ核酸、例えばｍＲＮＡもしくはｃＤＮＡまたはタンパク質の相互作用が生じるのを可能にする条件下で接触させ；そして（ｉｉ）該剤、および試料（および場合によって、参照、例えば対照試料）の間の複合体の形成を検出することが含まれる。複合体の形成は、ＰＳＭＡ核酸またはタンパク質の存在の指標となり、そして本明細書に記載する治療の適切性または該治療に対する必要性の指標となることが可能である。例えば、対照試料に比較した、試料中の複合体形成の統計的に有意な変化は、試料中のＰＳＭＡの存在の指標となる。１つの態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片、例えば本明細書に記載するような抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片である。他の態様において、剤は、ＰＳＭＡ核酸に特異的にハイブリダイズする核酸である。

【００３９】

さらに別の側面において、本発明は、ｉｎ　ｖｉｖｏで（例えば被験者においてｉｎ　ｖｉｖｏイメージングで）ＰＳＭＡの存在を検出する方法を提供する。該方法を用いて、被験者、例えば哺乳動物、例えば霊長類、例えばヒトの、本明細書に記載する障害、例えば皮膚障害を評価する、例えば該障害を診断するかまたは病期決定することが可能である。該方法には：（ｉ）被験者（および場合によって、参照、例えば対照被験者）に、ＰＳＭＡ結合剤を、該結合剤およびＰＳＭＡタンパク質の相互作用が生じるのを可能にする条件下で投与し；そして（ｉｉ）ＰＳＭＡ結合剤およびＰＳＭＡ間の複合体の形成を検出することが含まれ、参照、例えば対照被験者または被験者のベースラインに比較した、被験者における複合体形成の統計的に有意な変化は、ＰＳＭＡ存在の指標となる。

【００４０】

他の態様において、本明細書に記載するような障害、例えば皮膚障害（例えば乾癬）を

診断するかまたは病期決定する方法を提供する。該方法には：（ｉ）皮膚障害を有するかまたは該障害を有するリスクがある被験者を同定し；（ｉｉ）障害に罹患した組織または細胞の試料を得て；（ｉｉｉ）前記試料または対照試料と、ＰＳＭＡ核酸に特異的な、標識した剤、例えばプローブもしくはプライマー、または標識したＰＳＭＡ結合剤を、結合剤およびＰＳＭＡ核酸、例えばｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、またはＰＳＭＡタンパク質の相互作用が生じるのを可能にする条件下で接触させ；そして（ｉｖ）複合体の形成を検出することが含まれる。対照試料に比較した、標識した剤間の複合体形成の統計的に有意な増加は、皮膚障害の指標となるかまたは障害の病期の指標となる。

【００４１】

好ましくは、剤、例えばＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体またはその断片は、検出可能な物質で、直接または間接的に標識されていて、結合している結合剤または結合していない結合剤の検出を容易にする。適切な検出可能物質には、多様な生物学的活性酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、常磁性（例えば核磁気共鳴活性）物質、および放射性物質が含まれる。いくつかの態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体またはその断片を放射性イオン、例えばインジウム（^{111}Ｉｎ）、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、イオウ（^{35}Ｓ）、炭素（^{14}Ｃ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ロジウム（^{188}Ｒｈ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、プラセオジム、またはリン（^{32}Ｐ）とカップリングする。

【００４２】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および請求項から、より明らかになるであろう。

【００４３】

（発明の詳細な説明）

本発明は、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）の細胞外ドメインに対する抗体を、単独で、または細胞傷害性部分にコンジュゲート化して被験者に投与すると、乾癬病変の重症度が減少したという発見に、部分的に基づく（実施例１～２、および図１４Ａ～１４Ｂ）。ヒト被験者由来の乾癬病変の表皮上、過剰増殖する基底角化細胞および基底層のすぐ上の角化細胞、真皮内皮細胞と共に、血管細胞上に、ＰＳＭＡタンパク質の発現が検出された（実施例３、並びに図１および図１５）。染色の強度は、より分化した細胞に比較して、より分化していない細胞により多く局在しているようである。ＰＳＭＡ結合剤を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで、ＰＳＭＡ発現細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺す方法が本発明に含まれる。したがって、１つの側面において、本発明は、ＰＳＭＡに特異的な結合剤、例えば抗体またはその抗原結合断片を用いて、皮膚障害、例えば表皮障害または真皮障害を治療するかまたは防止するための方法および組成物を提供する。

【００４４】

本発明をより容易に理解可能にするため、まず特定の用語を定義する。詳細な説明を通じて、さらなる定義を示す。

本明細書において、「ＰＳＭＡ」または「前立腺特異的膜抗原」タンパク質は、哺乳動物ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡタンパク質を指す。ヒトＰＳＭＡには、その内容が本明細書に援用される、Ｉｓｒａｅｌｉら（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２２７－２３０；Ｓｕら（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５：１４４１－１４４３；ＵＳ ５，５３８，８６６、ＵＳ ５，９３５，８１８、およびＷＯ ９７／３５６１６に開示されるＰＳＭＡ ｃＤＮＡの２つの選択的スプライシングｍＲＮＡ変異体（それぞれ約２，６５３ヌクレオチドおよび約２，３８７ヌクレオチドを含有する）にコードされる２つのタンパク質産物、ＰＳＭＡおよびＰＳＭ’が含まれる。ＰＳＭＡの長い転写物は、トランスフェリン受容体と配列同一性を有し、そしてＮＡＡＬＡＤアーゼ活性を有する、ＩＩ型膜貫通受容体として性質決定される、約１００～１２０ｋＤａ分子量のタンパク質産物をコードする（Ｃａｒｔｅｒら（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ

ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９３：７４９－７５３）。したがって、用語「ヒトＰＳＭＡ」は、Ｉｓｒａｅｌｉら（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２２７－２３０；Ｓｕら（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５：１４４１－１４４３；ＵＳ ５，５３８，８６６、ＵＳ ５，９３５，８１８、およびＷＯ ９７／３５６１６に示されるようなアミノ酸配列を有するかまたは該アミノ酸配列に相同である（例えば少なくとも約８５％、９０％、９５％同一である）か；あるいは（ａ）天然存在（自然発生）ヒトＰＳＭＡ核酸配列（例えばＩｓｒａｅｌｉら（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２２７－２３０またはＵＳ ５，５３８，８６６）；（ｂ）天然存在ヒトＰＳＭＡ配列に縮重した核酸配列；（ｃ）天然存在ヒトＰＳＭＡ核酸配列に相同な（例えば少なくとも約８５％、９０％、９５％同一の）核酸配列；または（ｄ）ストリンジェントな条件下、例えば非常にストリンジェントな条件下で、前述の核酸配列の１つにハイブリダイズする核酸配列にコードされる、少なくとも２つのタンパク質産物、ヒトＰＳＭＡおよびＰＳＭ’を指す。

【００４５】

「ＰＳＭＡ結合剤」は、ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡと相互作用する（例えば結合する）剤である。好ましくは、ＰＳＭＡ結合剤は、ＰＳＭＡの細胞外ドメイン、例えばヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸４４～７５０（アミノ酸残基は、ＵＳ ５，５３８，８６６に開示されるヒトＰＳＭＡ配列に対応する）に位置するヒトＰＳＭＡの細胞外ドメインと相互作用し、例えば結合する。好ましくは、相互作用、例えば結合は、高い親和性、例えば少なくとも$10^7 M^{-1}$、好ましくは$10^8 M^{-1}$～$10^{10} M^{-1}$の間、または約$10^9 M^{-1}$の親和性定数、および特異性で生じる。好ましくは、ＰＳＭＡ結合剤は、細胞、例えばＰＳＭＡ発現細胞（例えば皮膚細胞、例えば真皮細胞または表皮細胞）を処理し、例えば除去するかまたは殺す。ＰＳＭＡ結合剤が細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺す機構は、本発明の実施に重要でない。１つの態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、該細胞および／または該細胞に近接する血管内皮細胞において発現されるＰＳＭＡに結合し、そしてＰＳＭＡと共に内部移行することが可能である。これらの態様において、結合剤を用いて、第二の部分、例えば細胞傷害性剤を該細胞にターゲッティングすることが可能である。他の態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、ＰＳＭＡの細胞外ドメインへの結合に際して、該細胞および／または該細胞に近接する血管細胞の、宿主が仲介する殺傷、例えば補体またはＡＤＣＣが仲介する殺傷を仲介可能である。該細胞は、ＰＳＭＡ結合剤が該細胞（例えば真皮細胞または表皮細胞）または該細胞に近接する血管内皮細胞に直接結合することによって、該結合剤に直接殺されることが可能である。あるいは、ＰＳＭＡ結合剤は、近接する細胞への血流が減少し、それによって該細胞が殺されるかまたは除去されるように、ＰＳＭＡ結合剤が結合する血管内皮細胞を処理して、例えば殺すかまたは除去して、あるいは別の方式で、該血管内皮細胞の特性を変化させることが可能である。ＰＳＭＡ結合剤の例には、抗ＰＳＭＡ抗体（例えば単一特異性抗体、モノクローナル（例えばヒトまたはげっ歯類）抗体、組換え抗体または修飾抗体、例えばキメラ抗体、ＣＤＲ移植抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、ｉｎ ｖｉｔｒｏ生成抗体；小分子またはペプチド擬似体（ｐｅｐｔｉｄｏｍｉｍｅｔｉｃｓ）が含まれる。

【００４６】

「抗ＰＳＭＡ抗体」は、ＰＳＭＡ、好ましくはヒトＰＳＭＡタンパク質と相互作用する（例えば結合する）抗体である。好ましくは、抗ＰＳＭＡ抗体は、ＰＳＭＡの細胞外ドメイン、例えばヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸４４～７５０（アミノ酸残基は、ＵＳ ５，５３８，８６６に開示されるヒトＰＳＭＡ配列に対応する）に位置するヒトＰＳＭＡの細胞外ドメインと相互作用し、例えば結合する。１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、本明細書に記載する抗体、例えばＪ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３のエピトープのすべてまたは一部と結合する。抗ＰＳＭＡ抗体は、ヒトＰＳＭＡに対する、本明細書に記載する抗体、例えばＪ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３の結合を阻害する、例えば競合的に阻害することが可能である。抗ＰＳＭＡ抗体は、エピトープ、例えばコンホメーション性または直鎖エピトープに結合することが可能であり、これらのエピトー

プは結合されると、本明細書に記載する抗体、Ｊ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、およびＪ５３３の結合を妨げる。該エピトープは、Ｊ５９１、Ｅ９９、Ｊ４１５、またはＪ５３３抗体に認識されるエピトープに対して、空間的にごく近接していることが可能であるし、または機能的に関連することが可能であり、例えば、直鎖配列中で、またはコンホメーション的に重複するエピトープまたは隣接するエピトープであることが可能である。１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、ヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸１２０～５００、好ましくは１３０～４５０、より好ましくは１３４～４３７、または１５３～３４７の領域内に完全にまたは部分的に位置するエピトープに結合する（アミノ酸残基は、ＵＳ　５，５３８，８６６に開示されるヒトＰＳＭＡ配列に対応する）。好ましくは、該エピトープには、少なくとも１つのグリコシル化部位、例えば少なくとも１つのＮ連結グリコシル化部位（例えばヒトＰＳＭＡのほぼアミノ酸１９０～２００、好ましくはほぼアミノ酸１９５に位置するＮ連結グリコシル化部位）（アミノ酸残基は、ＵＳ　５，５３８，８６６に開示されるヒトＰＳＭＡ配列に対応する）が含まれる。

【００４７】

好ましい態様において、相互作用、例えば結合は、高い親和性（例えば少なくとも$10^{7}M^{-1}$、好ましくは$10^{8}M^{-1}$～$10^{10}M^{-1}$の間、または約$10^{9}M^{-1}$の親和性定数）および特異性で生じる。好ましくは、抗ＰＳＭＡ抗体は、細胞、例えばＰＳＭＡ発現細胞（例えば皮膚細胞、例えば真皮細胞または表皮細胞）を処理し、例えば除去するかまたは殺す。抗ＰＳＭＡ抗体が細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺す機構は、本発明の実施に重要でない。１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、該細胞および／または該細胞に近接する血管内皮細胞において発現されるＰＳＭＡに結合し、そしてＰＳＭＡと共に内部移行することが可能である。これらの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体を用いて、第二の部分、例えば細胞傷害性剤または標識剤を該細胞にターゲッティングすることが可能である。他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、ＰＳＭＡの細胞外ドメインへの結合に際して、該細胞および／または該細胞に近接する血管細胞の、宿主が仲介する殺傷、例えば補体またはＡＤＣＣが仲介する殺傷を仲介可能である。該細胞は、抗ＰＳＭＡ抗体が該細胞または該細胞に近接する血管内皮細胞に直接結合することによって、該抗体に直接殺されることが可能である。あるいは、抗ＰＳＭＡ抗体は、近接する細胞への血流が減少し、それによって該細胞が殺されるかまたは除去されるように、抗ＰＳＭＡ抗体が結合する血管内皮細胞を処理して、例えば殺すかまたは除去して、あるいは別の方式で、該血管内皮細胞の特性を変化させることが可能である。抗ＰＳＭＡ抗体の例には、例えば単一特異性抗体、モノクローナル（例えばヒト）抗体、組換え抗体または修飾抗体、例えばキメラ抗体、ＣＤＲ移植抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、およびｉｎ　ｖｉｔｒｏ生成抗ＰＳＭＡ抗体が含まれる。

【００４８】

本明細書において、用語「処理する」または「処理」は、被験者、例えば患者へのＰＳＭＡ結合剤の適用または投与、あるいは被験者、例えば患者由来の、患者に戻される、単離組織または細胞への適用または投与と定義される。該結合剤は、単独で、または第二の剤と併用して投与可能である。被験者は、障害（例えば本明細書に記載するような障害）、障害の症状または障害に対する素因を有する患者であることが可能である。治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）は、障害、障害の症状または障害に対する素因を治癒（ｃｕｒｅ）、回復（ｈｅａｌ）、軽減（ａｌｌｅｖｉａｔｅ）、免荷（ｒｅｌｉｅｖｅ）、改変（ａｌｔｅｒ）、修復（ｒｅｍｅｄｙ）、改良（ａｍｅｌｉｏｒａｔｅ）、改善（ｉｍｐｒｏｖｅ）するかまたはこれらに影響を及ぼす（ａｆｆｅｃｔ）ことでありうる。理論に縛られることを望むのではなく、治療は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで、細胞の阻害、除去、または殺傷を引き起こすか、あるいは別の方式で、細胞、例えば異常な細胞が、障害、例えば本明細書に記載するような障害（例えば皮膚障害、例えば乾癬）を仲介する能力を減少させると考えられる。

【００４９】

本明細書において、障害を治療するのに有効なＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体

の量、または「療法的有効量」は、被験者への単回用量または多数回用量投与に際して、細胞、例えば皮膚細胞（例えばＰＳＭＡ発現皮膚細胞、またはそれに近接する血管細胞）を治療するのに有効な、あるいはこうした治療の非存在下で期待されるものを超えて、本明細書に記載するような障害を持つ被験者の治癒、軽減、免荷または改善を延長するのに有効な、該剤の量を指す。本明細書において、病変の「増殖を阻害する」は、その増殖を遅延するか、中断するか、抑止するかまたは停止することを指し、そして必ずしも、増殖または病変の完全な除去を示さない。

【００５０】

本明細書において、障害を防止するのに有効なＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体の量、または該剤の「予防的有効量」は、被験者への単回用量または多数回用量投与に際して、障害、例えば本明細書に記載するような皮膚障害の開始または再発の発生を防止するかまたは遅延させるのに有効な、あるいはその症状を治療するのに有効な、結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体、例えば本明細書に記載するような抗ＰＳＭＡ抗体の量を指す。

【００５１】

用語「誘導する」、「阻害する」、「増強する」、「上昇させる」、「増加させる」、「減少させる」または例えば２つの状態間の定量的な相違を示す同様のものは、２つの状態間の相違、例えば統計的に有意な相違を指す。例えば、「ＰＳＭＡを発現する過剰増殖細胞の増殖を阻害するのに有効な量」は、細胞の増殖率が、未処理細胞とは異なる、例えば統計的に有意に異なるであろうことを意味する。

【００５２】

本明細書において、「特異的結合」は、結合剤、好ましくは抗体が：（１）ＰＳＭＡ、例えばヒトＰＳＭＡタンパク質に、少なくとも$1 \times 10^{7} M^{-1}$の親和性で結合する特性、および（２）ＰＳＭＡ、例えばヒトＰＳＭＡタンパク質に、ＰＳＭＡ以外の非特異的抗原（例えばＢＳＡ、カゼイン）に結合する親和性より、少なくとも２倍、５０倍、１００倍、１０００倍、またはそれより高い親和性で優先的に結合する特性を指す。

【００５３】

本明細書において、用語「抗体」は、少なくとも１つ、そして好ましくは２つの重（Ｈ）鎖可変部（本明細書においてＶＨという形に省略する）、および少なくとも１つ、そして好ましくは２つの軽（Ｌ）鎖可変部（本明細書においてＶＬという形に省略する）を含んでなるタンパク質を指す。ＶＨ領域およびＶＬ領域は、「フレームワーク領域」（ＦＲ）と称される、より保存された領域が点在する、「相補性決定領域」（「ＣＤＲ」）と称される超可変部にさらに細分することが可能である。フレームワーク領域およびＣＤＲの範囲は正確に定義されている（本明細書に援用される、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２、およびＣｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ら（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７を参照されたい）。好ましくは、各ＶＨおよびＶＬは、以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４で、アミノ末端からカルボキシ末端に配置される、３つのＣＤＲおよび４つのＦＲで構成される。

【００５４】

抗体のＶＨ鎖またはＶＬ鎖には、重鎖または軽鎖の定常部のすべてまたは一部がさらに含まれることが可能である。１つの態様において、抗体は、２つの重鎖免疫グロブリンおよび２つの軽鎖免疫グロブリンの４量体であり、ここで重鎖および軽鎖の免疫グロブリンは、例えばジスルフィド結合によって、相互連結されている。重鎖定常部は、３つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３で構成される。軽鎖定常部は、１つのドメイン、ＣＬで構成される。重鎖および軽鎖の可変部は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常部は、典型的には、免疫系の多様な細胞（例えばエフェクター細胞）および古典的補体系の第一の構成要素（Ｃｌｑ）を含む、宿主組織または因子への抗体の結合を

仲介する。用語「抗体」には、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＤ、ＩｇＭ型（と共にそのサブタイプ）の損なわれていない（ｉｎｔａｃｔ）免疫グロブリンが含まれ、該免疫グロブリンの軽鎖は、カッパ型またはラムダ型のものであることが可能である。

【００５５】

本明細書において、用語「免疫グロブリン」は、免疫グロブリン遺伝子に実質的にコードされる、１以上のポリペプチドからなるタンパク質を指す。認識されるヒト免疫グロブリン遺伝子には、カッパ、ラムダ、アルファ（ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）、ガンマ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、デルタ、イプシロンおよびミュー定常部遺伝子と共に、無数の免疫グロブリン可変部遺伝子が含まれる。全長免疫グロブリン「軽鎖」（約２５ｋＤまたは２１４アミノ酸）は、ＮＨ２末端の可変部遺伝子（約１１０アミノ酸）およびＣＯＯＨ末端のカッパまたはラムダの定常部遺伝子にコードされる。全長免疫グロブリン「重鎖」（約５０ｋＤまたは４４６アミノ酸）は、同様に、可変部遺伝子（約１１６アミノ酸）および他の前述の定常部遺伝子の１つ、例えばガンマ（約３３０アミノ酸をコードする）にコードされる。用語「免疫グロブリン」には：非ヒト供給源由来、例えば非ヒト抗体由来、例えばマウス免疫グロブリンまたは別の非ヒト免疫グロブリン由来、コンセンサス配列由来、あるいはファージディスプレーまたは多様性を生成する他の方法いずれかに生成される配列由来のＣＤＲを有し；そして非ヒトフレームワークより、ヒトにおいて、より抗原性でない、例えば非ヒト免疫グロブリン由来のＣＤＲの場合、該非ヒトＣＤＲを得た非ヒトフレームワークより抗原性でないフレームワークを有する、免疫グロブリンが含まれる。免疫グロブリンのフレームワークは、ヒトフレームワーク、ヒトにおいて抗原性を減少させるよう修飾したヒト化非ヒトフレームワーク、例えばマウスフレームワーク、または合成フレームワーク、例えばコンセンサス配列であることが可能である。これらは、本明細書において、ときに、修飾免疫グロブリンと称される。修飾抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１、２、３または４の修飾免疫グロブリン鎖、例えば少なくとも１または２の修飾免疫グロブリン軽鎖および／または少なくとも１または２の修飾重鎖が含まれる。１つの態様において、修飾抗体は、２つの修飾重鎖免疫グロブリンおよび２つの修飾軽鎖免疫グロブリンの４量体である。

【００５６】

本明細書において、「アイソタイプ」は、重鎖定常部遺伝子にコードされる抗体の種類（例えばＩｇＭまたはＩｇＧ１）を指す。

用語、抗体の「抗原結合断片」（または単に「抗体部分」または「断片」）は、本明細書において、ＰＳＭＡ（例えばヒトＰＳＭＡ）に特異的に結合する抗体部分、例えば１以上の免疫グロブリン鎖が全長でないが、ＰＳＭＡ（例えばヒトＰＳＭＡタンパク質）に特異的に結合する分子を指す。用語、抗体の「抗原結合断片」内に含まれる結合断片の例には（ｉ）Ｆａｂ断片、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価断片；（ｉｉ）$F(ab')_2$断片、ヒンジ領域でのジスルフィド架橋によって連結される２つのＦａｂ断片を含んでなる二価断片；（ｉｉｉ）ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の単一のアームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄら，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；および（ｖｉ）特異的に結合するのに十分なフレームワークを有する、単離相補性決定領域（ＣＤＲ）、例えば可変部の抗原結合部分が含まれる。軽鎖可変部の抗原結合部分および重鎖可変部の抗原結合部分、例えばＦｖ断片の２つのドメイン、ＶＬおよびＶＨを、組換え法を用いて、単一タンパク質鎖として作成可能にする合成リンカーによって、連結することが可能であり、ここで、ＶＬおよびＶＨ領域は対形成して、一価分子を形成する（一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる；例えばＢｉｒｄら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６；およびＨｕｓｔｏｎら（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３を参照されたい）。こうした一本鎖抗体もまた、用語、抗体の「抗原結合断片」内に含まれると意図される。当業者に知られる慣用的技術を用いて、これらの抗体断片を得て、そして損なわれていない抗体と同一の方式で、有用性に関して、該断片をスクリーニングする

。

【００５７】

用語「単一特異性抗体」は、特定の標的、例えばエピトープに単一の結合特異性および親和性を示す抗体を指す。この用語には、「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」が含まれ、これらは、本明細書において、単一の分子組成の抗体またはその断片の調製物を指す。

【００５８】

用語「組換え」抗体は、本明細書において、例えば、宿主細胞にトランスフェクションされた組換え発現ベクターを用いて発現される抗体、組換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離される抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子に関してトランスジェニックである動物（例えばマウス）から単離される抗体、あるいはヒト免疫グロブリン遺伝子配列を他のＤＮＡ配列にスプライシングすることを伴う、他の手段いずれかによって調製されるか、発現されるか、生成されるか、または単離される抗体のような、組換え手段によって、調製されるか、発現されるか、生成されるか、または単離される抗体を指す。こうした組換え抗体には、ヒト化抗体、ＣＤＲ移植抗体、キメラ抗体、脱免疫抗体、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ生成（例えばファージディスプレーによる）抗体が含まれ、そして場合によって、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する定常部が含まれることが可能である。

【００５９】

本明細書において、用語「実質的に同一」（または「実質的に相同」）は、第一および第二のアミノ酸またはヌクレオチド配列が、類似の活性を有するように、第二のアミノ酸またはヌクレオチド配列に対して、十分な数の同一または同等の（例えば類似の側鎖を持つ、例えば保存的アミノ酸置換）アミノ酸残基またはヌクレオチドを含有する、第一のアミノ酸またはヌクレオチド配列を指す。抗体の場合、第二の抗体は、第一の抗体と同一の特異性を有し、そして第一の抗体の少なくとも５０％の親和性を有する。

【００６０】

２つの配列間の「相同性」の計算は、以下のように行うことが可能である。最適比較目的で、配列を並列させる（例えば最適並列のため、第一および第二のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入可能であり、そして比較目的のため、非相同配列を無視することが可能である）。好ましい態様において、比較目的のために並列される参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、さらにより好ましくは少なくとも６０％、そしてさらにより好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。その後、対応するアミノ酸位またはヌクレオチド位でのアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一の配列の位が、第二の配列において対応する位と同一のアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められている場合、該分子はその位で同一である（本明細書において、アミノ酸または核酸「同一性」は、アミノ酸または核酸「相同性」と同等である）。２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適な並列のために導入する必要がある、ギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、配列によって共有される同一の位の数の関数である。

【００６１】

配列の比較および２つの配列間の相同性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成可能である。好ましい態様において、２つのアミノ酸配列間の相同性パーセントは、Ｂｌｏｓｓｕｍ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、並びに１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップ荷重および１、２、３、４、５、または６の長さ荷重を用いて、ＧＣＧソフトウェアパッケージ中のＧＡＰプログラムに取り込まれている、ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ（１９７０），Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３のアルゴリズムを用いて決定される。さらに別の好ましい態様において、２つのヌクレオチド配列間の相同性パーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックス、並びに４０、５０、６０、７０、または８０のギャップ荷重、および１、２、３、４、５、または６の長さ加重を用いて、ＧＣＧソフトウェア

パッケージ中のＧＡＰプログラムを用いて決定される。パラメーターの特に好ましい組（および分子が本発明の相同性限界内にあるかどうか決定するのに、どのパラメーターを適用すべきか、実施者がはっきりと知らない場合に使用すべきもの）は、１２のギャップペナルティおよび４のギャップ伸長ペナルティ、および５のフレームシフトギャップペナルティを伴うＢｌｏｓｓｕｍ６２スコアリングマトリックスである。

【００６２】

本明細書において、用語「低ストリンジェンシー、中程度のストリンジェンシー、高ストリンジェンシー、または非常に高いストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を記載する。ハイブリダイゼーション反応を行う手引きは、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６に見出すことが可能であり、該文献は本明細書に援用される。水性および非水性法がこの参考文献に記載され、そしてどちらも使用可能である。本明細書で称する特異的ハイブリダイゼーション条件は以下のとおりである：１）約４５℃の６ｘ塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中、その後、少なくとも５０℃の０．２ｘＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中の２回の洗浄（洗浄温度は、低ストリンジェンシー条件では、５５℃に増加させることが可能である）の低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件；２）約４５℃の６ｘＳＳＣ中、その後、６０℃の０．２ｘＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中の１回以上の洗浄の中程度のストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件；３）約４５℃の６ｘＳＳＣ中、その後、６５℃の０．２ｘＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中の１回以上の洗浄の高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件；および好ましくは４）非常に高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件は、約６５℃の０．５Ｍリン酸ナトリウム、７％ＳＤＳ、その後、６５℃の０．２ｘＳＳＣ、１％ＳＤＳ中の１回以上の洗浄である。非常に高いストリンジェンシーの条件（４）が好ましい条件であり、そして別に明記されない限り、使用すべき条件である。

【００６３】

本発明の結合剤ポリペプチドが、ポリペプチド機能に実質的な影響を持たない、さらなる保存的アミノ酸置換または非本質的アミノ酸置換を有することが可能であると理解される。特定の置換が許容されうるかどうか、すなわち結合活性などの望ましい生物学的特性に不都合に影響を及ぼさないかどうかは、Ｂｏｗｉｅ，ＪＵら（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４７：１３０６－１３１０に記載されるように決定可能である。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基と交換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（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）、非極性側鎖を有するアミノ酸（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）、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（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。

【００６４】

「非本質的」アミノ酸残基は、生物学的活性を無効にすることなく、またはより好ましくは該活性を実質的に改変することなく、結合剤、例えば抗体の野生型配列から改変可能な残基であり、一方、「本質的」アミノ酸残基は、このような変化を生じる。

【００６５】

抗ＰＳＭＡ抗体

多くの種類の抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片が本発明の方法で有用である。抗体は、ＩｇＧ（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、またはＩｇＥを含む、多様なアイソタイプであることが可能である

。好ましくは、抗体は、ＩｇＧアイソタイプである。抗体分子は全長であることが可能である（例えばＩｇＧ１またはＩｇＧ４抗体）し、または抗原結合断片のみを含むことが可能である（例えばＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖ断片）。これらには、モノクローナル抗体、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体と共に、前述のものの抗原結合断片が含まれる。

【００６６】

以下により詳細に記載するように、当該技術分野に認識される方法を用いて、あらかじめ決定した抗原に対する抗体（好ましくは、異なる生物、例えばげっ歯類、ヒツジ、ヒト由来のモノクローナル抗体）を産生可能である。ひとたび抗体を得たら、可変部を配列決定することが可能である。ＣＤＲおよびフレームワーク残基の位置を決定することが可能である（本明細書に援用される、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２、およびＣｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ら（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７を参照されたい）。軽鎖および重鎖の可変部は、場合によって、対応する定常部に連結することが可能である。軽鎖および重鎖の免疫グロブリンを生成し、そして適切な宿主細胞で同時発現させることが可能である。

【００６７】

モノクローナル抗ＰＳＭＡ抗体を本発明の方法で使用することが可能である。好ましくは、モノクローナル抗体は、ＰＳＭＡの細胞外ドメイン（すなわち細胞外に位置するＰＳＭＡエピトープ）に結合する。ヒトＰＳＭＡに対する好ましいネズミモノクローナル抗体の例には、限定されるわけではないが、それぞれ、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０１、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７、およびＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３およびＪ５９１が含まれ、これらはすべてＵＳ　６，１０７，０９０およびＵＳ　６，１３６，３１１に開示され、該特許の内容は、明確に本明細書に援用される。最も好ましくは、ネズミモノクローナル抗体は、ＨＢ－１２１２６に産生されるＪ５９１である。

【００６８】

ＰＳＭＡに対するさらなるモノクローナル抗体は、当該技術分野に知られる技術を用いて生成可能である。モノクローナル抗体は、慣用的なモノクローナル抗体方法論、例えばＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５（１９７５）の標準的体細胞ハイブリダイゼーション技術を含む、多様な技術によって、産生可能である。一般的には、Ｈａｒｌｏｗ，Ｅ．およびＬａｎｅ，Ｄ．（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク州コールドスプリングハーバーを参照されたい。原則として、体細胞ハイブリダイゼーション法が好ましいが、モノクローナル抗体を産生するための他の技術、例えばＢリンパ球のウイルス性形質転換または発癌性トランスフォーメーションを使用可能である。ハイブリドーマを調製するのに好ましい動物系は、ネズミの系である。マウスにおけるハイブリドーマ産生は、よく確立された方法である。免疫プロトコル、および融合のため免疫脾臓細胞を単離する技術が当該技術分野に知られる。融合パートナー（例えばネズミ骨髄腫細胞）および融合法もまた知られる。

【００６９】

本発明の目的のために有用な免疫原には、ＰＳＭＡ（例えばヒトＰＳＭＡ）を所持する細胞（例えば乾癬被験者由来の真皮細胞または表皮細胞、あるいは前立腺腫瘍細胞株、例えばＬＮＣａｐ細胞）；単離または精製ＰＳＭＡ、例えばヒトＰＳＭＡタンパク質、例えば生化学的に単離したＰＳＭＡ、またはその一部、例えばＰＳＭＡの細胞外ドメインが含まれる。ＰＳＭＡに対する抗体を生成する技術がＵＳ　６，１０７，０９０、ＵＳ　６，１３６，３１１に記載され、該特許すべての内容は、明確に本明細書に援用される。

【００７０】
ヒトタンパク質に対して向けられるヒトモノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、マウス系でなくヒト免疫グロブリン遺伝子を持つトランスジェニックマウスを用いて生成可能である。目的の抗原で免疫した、これらのトランスジェニックマウス由来の脾臓細胞を用いて、ヒトタンパク質由来のエピトープに特異的親和性を持つヒトｍＡｂを分泌するハイブリドーマを産生する（例えばＷｏｏｄら、国際特許出願ＷＯ　９１／００９０６、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｉら、ＰＣＴ公告ＷＯ　９１／１０７４１；Ｌｏｎｂｅｒｇら、国際特許出願ＷＯ　９２／０３９１８；Ｋａｙら、国際特許出願９２／０３９１７；Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．ら１９９４ Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９；Ｇｒｅｅｎ，Ｌ．Ｌ．ら１９９４ Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．７：１３－２１；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．ら１９９４ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：６８５１－６８５５；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎら １９９３ Ｙｅａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ ７：３３－４０；Ｔｕａｉｌｌｏｎら １９９３ ＰＮＡＳ ９０：３７２０－３７２４；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎら １９９１ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２１：１３２３－１３２６を参照されたい）。

【００７１】
本発明で有用な抗ＰＳＭＡ抗体またはその断片はまた、望ましい抗体の免疫グロブリン軽鎖および重鎖をコードするＤＮＡで形質転換した宿主細胞に産生される組換え抗体であることも可能である。組換え抗体は、既知の遺伝子操作技術によって産生可能である。例えば、組換え抗体は、本発明が有用な抗体を産生するハイブリドーマ細胞由来の望ましい抗体の免疫グロブリン軽鎖および重鎖をコードするヌクレオチド配列、例えばｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡ配列をクローニングすることによって、産生可能である。その後、両方の遺伝子が、それ自体の転写および翻訳発現調節配列に、機能可能であるように連結されるように、これらのポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を発現ベクターに挿入する。発現ベクターおよび発現調節配列は、用いる発現宿主細胞に適合するように選択する。典型的には、両方の遺伝子を同一発現ベクターに挿入する。原核または真核宿主細胞が使用可能である。

【００７２】
真核細胞は、原核細胞より、適切にフォールディングされ、そして免疫学的に活性である抗体を組み立て、そして分泌する可能性がより高いため、真核宿主細胞における発現が好ましい。しかし、不適切なフォールディングのために不活性である産生抗体はいずれも、周知の方法（ＫｉｍおよびＢａｌｄｗｉｎ，“Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｆｏｌｄｉｎｇ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｓｍａｌｌ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｆｏｌｄｉｎｇ”，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５１，ｐｐ．４５９－８９（１９８２））にしたがって再生可能である可能性がある。本発明によればやはり抗体相同体である、軽鎖二量体または重鎖二量体などの、損なわれていない抗体の一部を、宿主細胞が産生することが可能である。

【００７３】
上記方法に対する変動が本発明で有用であることが理解されるであろう。例えば、抗体の軽鎖または重鎖いずれか（しかし両方ではない）をコードするＤＮＡで宿主細胞を形質転換することが望ましい可能性がある。また、組換えＤＮＡ技術を用いて、ＰＳＭＡ結合に必要でない、軽鎖および重鎖いずれかまたは両方をコードするＤＮＡのいくつかまたはすべてを除去することも可能であり、例えば特定のアミノ酸を欠失させることによって、定常部を修飾することが可能である。こうした一部切除（ｔｒｕｎｃａｔｅｄ）ＤＮＡ分子から発現される分子が、本発明の方法において有用である。さらに、１つの重鎖および１つの軽鎖が抗ＰＳＭＡ抗体であり、そして他の重鎖および軽鎖が、ＰＳＭＡ以外の抗原、またはＰＳＭＡの別のエピトープに特異的である、二官能性抗体を産生可能である。

【００７４】
当該技術分野に知られる組換えＤＮＡ技術によって、キメラ免疫グロブリン鎖を含むキ

メラ抗体を産生可能である。例えば、ネズミ（または他の種）モノクローナル抗体分子のＦｃ定常部をコードする遺伝子を制限酵素で消化して、ネズミＦｃをコードする領域を除去して、そしてヒトＦｃ定常部をコードする遺伝子の同等の部分で置換する（Ｒｏｂｉｎｓｏｎら、国際特許出願ＰＣＴ／ＵＳ８６／０２２６９；Ａｋｉｒａら、欧州特許出願１８４，１８７；Ｔａｎｉｇｕｃｈｉ，Ｍ．、欧州特許出願１７１，４９６；Ｍｏｒｒｉｓｏｎら、欧州特許出願１７３，４９４；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒら、国際特許出願ＷＯ ８６／０１５３３；Ｃａｂｉｌｌｙら、米国特許第４，８１６，５６７号；Ｃａｂｉｌｌｙら、欧州特許出願１２５，０２３；Ｂｅｔｔｅｒら（１９８８ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１０４１－１０４３）；Ｌｉｕら（１９８７） ＰＮＡＳ ８４：３４３９－３４４３；Ｌｉｕら，１９８７，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：３５２１－３５２６；Ｓｕｎら（１９８７） ＰＮＡＳ ８４：２１４－２１８；Ｎｉｓｈｉｍｕｒａら，１９８７，Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．４７：９９９－１００５；Ｗｏｏｄら（１９８５） Ｎａｔｕｒｅ ３１４：４４６－４４９；およびＳｈａｗら，１９８８，Ｊ．Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８０：１５５３－１５５９を参照されたい）。

【００７５】

当該技術分野に知られる方法によって、抗体または免疫グロブリン鎖をヒト化することが可能である。ひとたびネズミ抗体を得たら、可変部を配列決定することが可能である。ＣＤＲおよびフレームワーク残基の位置を決定することが可能である（本明細書に援用される、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１） Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２、およびＣｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ら（１９８７） Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７を参照されたい）。軽鎖および重鎖の可変部は、場合によって、対応する定常部に連結することが可能である。

【００７６】

当該技術分野に認識される技術を用いて、ネズミ抗ＰＳＭＡ抗体を配列決定することが可能である。例えば、１０％ウシ胎児血清を補ったＲＰＭＩ１６４０培地中で、培養中、ネズミ抗体Ｊ５３３、Ｊ４１５およびＥ９９を発現するハイブリドーマを増殖させた。分泌される抗体のアイソタイプは、それぞれ、ＩｇＧ１κ、ＩｇＧ１κ、およびＩｇＧ３κと確認された。これらのモノクローナル抗体は、Ｊ５９１同様、前立腺特異的膜抗原の外部ドメインに結合する。Ｊ５９１、Ｊ５３３およびＥ９９は、同一エピトープを認識し、一方、Ｊ４１５は独立のエピトープを認識する。10^7 ハイブリドーマ細胞から、各モノクローナル抗体の総ＲＮＡを調製した。逆転写酵素、並びにマウスκ定常部プライマーおよびマウスＩｇＧ定常部プライマーを用いて、V_H およびV_K ｃＤＮＡを調製した。多様なマウスシグナル配列プライマー（V_H では６、そしてV_K では７）を用いたＰＣＲによって、第一鎖ｃＤＮＡを増幅した。増幅ＤＮＡをゲル精製し、そしてベクターｐＴ７Ｂｌｕｅにクローニングした。ＰＣＲによって、正しい挿入物に関して、得たV_H およびV_K クローンをスクリーニングし、そしてジデオキシ鎖終結法によって、選択したクローンのＤＮＡ配列を決定した（表１を参照されたい）。

【００７７】

Ｊ４１５に由来する重鎖および軽鎖の可変部のＤＮＡおよびアミノ酸配列を得て、そして図８Ｂ（V_H）および９Ｂ（V_K）に示す（表１も参照されたい）。ＣＤＲの位置を示す。Ｊ４１５ V_H は、マウス重鎖サブグループＩＩＩＣ（Ｋａｂａｔ ＥＡら、前記）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＪ４１５ V_H の配列を図８Ｃに示す。Ｊ４１５ V_K は、マウス・カッパ鎖サブグループＩ（Ｋａｂａｔ ＥＡら、前記）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＪ４１５ V_K の配列を図９Ｃに示す。

【００７８】

Ｊ５３３の重鎖および軽鎖の可変部をコードするＤＮＡおよびアミノ酸配列を得て、そ

して図１０Ａ（V_H）および１１Ａ（V_K）に示す（表１もまた参照されたい）。ＣＤＲの位置を各図に示す。Ｊ５３３　V_Hは、マウス重鎖サブグループＩＩＡ（Ｋａｂａｔ　ＥＡら，　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　ＵＳ　Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，　１９９１）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＪ５３３　V_Hの配列を図１０Ｂに示す。Ｊ５３３　V_Kは、マウス・カッパ鎖サブグループＩＩＩ（Ｋａｂａｔ　ＥＡら、前記）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＪ５３３　V_Kの配列を図１１Ｂに示す。

【００７９】

Ｅ９９の重鎖および軽鎖の可変部のＤＮＡおよびアミノ酸配列を得て、そして図１２Ａ（V_H）および１３Ａ（V_K）に示す（表１もまた参照されたい）。ＣＤＲの位置を示す。Ｅ９９　V_Hは、マウス重鎖サブグループＩＢ（Ｋａｂａｔ　ＥＡら、前記）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＥ９９　V_Hの配列を図１２Ｂに示す。Ｅ９９　V_Kは、マウス・カッパ鎖サブグループＩ（Ｋａｂａｔ　ＥＡら、前記）に割り当て可能である。このサブグループのコンセンサス配列に比較したＥ９９　V_Kの配列を図１３Ｂに示す。

【００８０】

抗体Ｊ４１５、ｄｅＪ４１５、Ｊ５９１、ｄｅＪ５９１、Ｊ５３３およびＥ９９の可変部をコードするアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、以下の表１に提供する。

表１：抗体可変鎖配列

【００８１】

【表１Ａ】

名称	生物	図	配列番号	配列
V_H J415	マウス (Mus musculus)	図 8B	125	gaagtgaagcttgaggagtctggaggaggcttggtgca acctggaggatccatgaaactctcctgtgttgcctctg gattcactttcagtaattactggatgaactgggtccgc cagtctccagagaaggggcttgagtgggttgctgaaat tagatcgcaatctaataatttgcaacacattatgcgg agtctgtgaaagggagggtcatcatctcaagagatgat tccaagagtagtgtctacctgcaaatgaacaacttgag agctgaagacactggcatttattactgtaccaggcgat ggaataatttctggggccaaggcaccactctcacagtc tcctca
V_H 可変部 J591	マウス	図 2A	19	EVQLQQSGPELKKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVK QSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSS STAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVS S
V_H J415 (配列番号 125 の相補鎖)	マウス	図 8B	126	Tgaggagactgtgagagtggtgccttggccccagaaat tattccatcgcctggtacagtaataaatgccagtgtct tcagctctcaagttgttcatttgcaggtagacactact cttggaatcatctcttgagatgatgaccctccctttca cagactccgcataatgtgttgcaaaattattagattgc gatctaatttcagcaacccactcaagccccttctctgg agactggcggacccagttcatccagtaattactgaaag tgaatccagaggcaacacaggagagtttcatggatcct ccaggttgcaccaagcctcctccagactcctcaagctt cacttc
V_L J415	マウス	図 9B	127	aacattgtaatgacccaatttcccaaatccatgtccat ttcagtaggagagagggtcaccttgacctgcaaggcca gtgagaatgtgggtacttatgtgtcctggtatcaacag aaaccagaacagtctcctaagatgttgatatacggggc atccaaccggttcactggggtccccgatcgcttcacag gcagtggatctgcaacagatttcattctgaccatcagc agtgtgcagactgaagaccttgtagattattactgtgg acagagttacacctttccgtacacgttcggagggggga ccaagctggaaatgaag
V_L 可変部 J591	マウス	図 2B	20	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICKASQDVGTAVDWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIT NVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLK

【００８２】

【表１Ｂ】

V_L J415 (配列番号 127 の相補鎖)	マウス	図 9B	128	cttcatttccagcttggtcccccctccgaacgtgtacg gaaaggtgtaactctgtccacagtaataatctacaagg tcttcagtctgcacactgctgatggtcagaatgaaatc tgttgcagatccactgcctgtgaagcgatcggggaccc cagtgaaccggttggatgccccgtatatcaacatctta ggagactgttctggtttctgttgataccaggacacata agtacccacattctcactggccttgcaggtcaaggtga ccctctctcctactgaaatggacatggatttgggaaat tgggtcattacaatgtt
V_H 可変部 (脱免疫) J591	人工的脱免疫 重鎖 J591	図 3A	21	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVK QAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKST DTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVS S
V_L 可変部 (脱免疫) J591	人工的脱免疫 軽鎖 J591	図 3B	22	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQ KPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK
V_H 脱免疫 J591 CDS (122-166) & CDS (249-605)	人工的脱免疫 重鎖 J591	図 5A	23	Aagcttatgaatatgcaaatcctctgaatctacatggt aaatataggtttgtctataccacaaacagaaaaacatg agatcacagttctctctacagttactgagcacacagga cctcaccatgggatggagctgtatcatcctcttcttgg tagcaacagctacaggtaaggggctcacagtagcaggc ttgaggtctggacatatatatgggtgacaatgacatcc actttgcctttctctccacaggtgtccactccgaggtc caactggtacagtctggacctgaagtgaagaagcctgg ggctacagtgaagatatcctgcaagacttctggatata cattcactgaatataccatacactgggtgaagcaggcc cctggaaagggccttgagtggattggaaacatcaatcc taacaatggtggtaccacctacaatcagaagttcgagg acaaggccacactaactgtagacaagtccaccgatata gcctacatggagctcagcagcctaagatctgaggatac tgcagtctattattgtgcagctggttggaactttgact actggggccaagggaccctgctcaccgtctcctcaggt gagtccttacaacctctctcttctattcagcttaaata gattttactgcatttgttgggggggaaatgtgtgtatc tgaatttcaggtcatgaaggactagggacaccttgggga gtcagaaagggtcattgggagcccgggctgatgcagac agacatcctcagctcccagacttcatggccagagattt ataggatcc

【００８３】

【表１Ｃ】

V_H 脱免疫 (配列番号 23 の相補鎖) J591	人工的脱免疫 重鎖 J591	図 5A	24	ggatcctataaatctctggccatgaagtctgggagctg aggatgtctgtctgcatcagcccgggctcccaatgacc ctttctgactcccaaggtgtccctagtccttcatgacc tgaaattcagatacacacatttccccccccaacaaatgc agtaaaaatctatttaagctgaatagaagagaggaggttg taaggactcacctgaggagacggtgagcagggtccctt ggccccagtagtcaaagttccaaccagctgcacaataa tagactgcagtatcctcagatcttaggctgctgagctc catgtaggctgtatcggtggacttgtctacagttagtg tggccttgtcctcgaacttctgattgtaggtggtacca ccattgttaggattgatgtttccaatccactcaaggcc ctttccaggggcctgcttcacccagtgtatggtatatt cagtgaatgtgtatccagaagtcttgcaggatatcttc actgtagccccaggcttcttcacttcaggtccagactg taccagttggacctcggagtggacacctgtggagagaa aggcaaagtggatgtcattgtcacccatatatatgtcc agacctcaagcctgctactgtgagcccctt acctgtag ctgttgctaccaagaagaggatgatacagctccatccc atggtgaggtcctgtgtgctcagtaactgtagagagaa ctgtgatctcatgttttctgtttgtggtatagacaaa cctatatttaccatgtagattcagaggatttgcatatt cataagctt
V_L 脱免疫 J591 CDS (122-166) & CDS (249-581)	人工的脱免疫 軽鎖 J591	図 5B	25	aagcttatgaatatgcaaatcctctgaatctacatggt aaatataggtttgtctataccacaaacagaaaaacatg agatcacagttctctctacagttactgagcacacagga cctcaccatgggatggagctgtatcatcctcttcttgg tagcaacagctacaggtaaggggctcacagtagcaggc ttgaggtctggacatatatatgggtgacaatgacatcc actttgcctttctctccacaggtgtccactccgacatc cagatgacccagtctccctcatccctgtccacatcagt aggagacagggtcaccctcaccctgtaaggccagtcaag atgtgggtactgctgtagactggtatcaacagaaacca ggaccatctcctaaactactgatttattgggcatccac tcggcacactggaatccctagtcgcttctcaggcagtg gatctgggacagacttcactctcaccatttctagtctt cagcctgaagactttgcagattattactgtcagcaata taacagctatcctctcacgttcggtcctgggaccaagg tggacatcaaacgtgagtagaatttaaacttgcttcc tcagttggatcc

【００８４】

【表１Ｄ】

V_L 脱免疫（配列番号 25 の相補鎖）J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 5B	26	ggatccaactgaggaagcaaagtttaaatttctactcac gtttgatgtccaccttggtcccaggaccgaacgtgaga ggatagctgttatattgctgacagtaataatctgcaaa gtcttcaggctgaagactagaaatggtgagagtgaagt ctgtcccagatccactgcctgagaagcgactagggatt ccagtgtgccgagtggatgcccaataaatcagtagttt aggagatggtcctggtttctgttgataccagtctacag cagtacccacatcttgactggccttacaggtgagggtg accctgtctcctactgatgtggacagggatgagggaga ctgggtcatctggatgtcggagtggacacctgtggaga gaaaggcaaagtggatgtcattgtcacccatatatatg tccagacctcaagcctgctactgtgagcccccttacctg tagctgttgctaccaagaagaggatgatacagctccat cccatggtgaggtcctgtgtgctcagtaactgtagaga gaactgtgatctcatgttttttctgtttgtggtatagac aaacctatatttaccatgtagattcagaggatttgcat attcataagctt
V_H 脱免疫（配列番号 23 の予測されるアミノ酸）J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	27	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVQSGPEVKKPGATVK ISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGG TTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYY CAAGWNFDYWGQGTLLTVSS
V_L 脱免疫（配列番号 25 の予測されるアミノ酸）J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	28	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSTSVGDRV TLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIYCASTRHTG IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYP LTFGPGTKVDIK
V_H 可変部 J415	マウス	図 6	47	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVR QSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTRRWNNFWGQGTTLTV SS
V_L 可変部 J415	マウス	図 7	48	NIVMTQFPKSMSISVGERVTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFILTIS SVQTEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_H 可変部（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 6	49	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVR QSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTV SS
V_L 可変部（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	50	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

【００８５】

【表１Ｅ】

V_H 脱免疫 J415-4	人工的脱免疫 重鎖 J415-4		51	gaagtgaaacttgaggagtctggaggaggcttggtgca acctggagggtccatgaaaatctcctgtgttgcctctg gattcactttcagtaattactggatgaactgggtccgc cagtctccagagaaggggcttgagtgggttgctgaaat tagatcgcaatctaataatttttgcaacacattatgcgg agtctgtgaaagggagggtcatcatctcaagagatgat tccaagagtagtgtctacctgcaaatgaacagtttgag agctgaagacactgccgtttattactgtaccaggcgat ggaataatttctggggccaaggcaccactgtcacagtc tcctca
V_L 脱免疫 J415-5	人工的脱免疫 軽鎖 J415-5		52	aacattgtaatgacccaatttcccaaatccatgtccgc ctcagcaggagaggatgaccttgacctgcaaggcca gtgagaatgtgggtacttatgtgtcctggtatcaacag aaaccaacacagtctcctaagatgttgatatacggggc atccaaccggttcactggggtcccagatcgcttctccg gcagtggatctggaacagatttcattctgaccatcagc agtgtgcaggcagaagaccttgtagattattactgtgg acagagttacacctttccgtacacgttcggaggggggga ccaagctggaaatgaag
V_H 脱免疫 J415-1 CDS (122-160) & CDS (249-608) 成熟 (18-133)	人工的脱免疫 重鎖 J415-1	図 8A	53	aagcttatgaatatgcaaatcctctgaatctacatggt aaatataggtttgtctataccacaaacagaaaaacatg agatcacagttctctctacagttactgagcacacagga cctcacc**atg**ggatggagctgtatcatcctcttcttgg tagca**aca**gctacaggtaaggggctcacagtagcaggc ttgaggtctggacatatatatgggtgacaatgacatcc actttgcctttctctccac**agg**tgtccactccgaagtg aaacttgaggagtctggaggaggcttggtgcaacctgg agggtccatgaaaatctcctgtaaagcctctggattca ctttcagtaattactggatgaactgggtccgccagact ccagagaaggggcttgagtgggttgctcttattagatc gcaatctaataatttttgcaacacattatgcggagtctg tgaaagggagggtcatcatctcaagagatgatttccaag agtagtgtctacctgcaaatgaacagtttgagagctga agacactgccgtttattactgtaccaggcgatggaata atttctggggccaaggcaccactgtcacagtctcc**tca** ggtgagtccttacaacctctctcttctattcagcttaa atagattttactgcatttgttgggggggaaatgtgtgt atctgaatttcaggtcatgaaggactagggacaccttg ggagtcagaaagggtcattgggagcccgggctgatgca gacagacatcctcagctcccagacttcatggccagaga tttataggatcc
V_H 脱免疫 (配列番号 53 の予測される アミノ酸) J415-1	人工的脱免疫 重鎖 J415-1	図 8A	54	MGWSCIILFLVATGVHSEVKLEESGGGLVQPGGSMKIS CKASGFTFSNYWMNWVRQTPEKGLEWVALIRSQSNNFA THYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYY CTRRWNNFWGQGTTVTVSS

【００８６】

【表１Ｆ】

V_H 脱免疫 (配列番号 53 の相補鎖) J415-1	人工的脱免疫 重鎖 J415-1	図 8A	55	ggatcctataaatctctggccatgaagtctgggagctg aggatgtctgtctgcatcagcccgggctcccaatgacc ctttctgactcccaaggtgtccctagtccttcatgacc tgaaattcagatacacacatttccccccccaacaaatgc agtaaaaatctatttaagctgaatagaagagagaggttg taaggactcacctgaggagactgtgacagtggtgcctt ggccccagaaattattccatcgcctggtacagtaataa acggcagtgtcttcagctctcaaactgttcatttgcag gtagacactactcttggaatcatctcttgagatgatga ccctccctttcacagactccgcataatgtgttgcaaaa ttattagattgcgatctaataagagcaacccactcaag ccccttctctggagtctggcggacccagttcatccagt aattactgaaagtgaatccagaggctttacaggagatt ttcatggaccctccaggttgcaccaagcctcctccaga ctcctcaagtttcacttcggagtggacacctgtggaga gaaaggcaaagtggatgtcattgtcacccatatatatg tccagacctcaagcctgctactgtgagcccctttacctg tagctgttgctaccaagaagaggatgatacagctccat cccatggtgaggtcctgtgtgctcagtaactgtagaga gaactgtgatctcatgttttttctgtttgtggtatagac aaacctatatttaccatgtagattcagaggatttgcat attcataagctt
V_L 脱免疫 J415-1 CDS (122-160) & CDS (249-581)	人工的脱免疫 軽鎖 J415-1	図 9A	56	aagcttatgaatatgcaaatcctctgaatctacatggt aaatataggtttgtctataccacaaacagaaaaacatg agatcacagttctctctacagttactgagcacacagga cctcacc**atg**ggatggagctgtatcatcctcttcttgg tagca**aca**gctacaggtaaggggctcacagtagcaggc ttgaggtctggacatatatatgggtgacaatgacatcc actttgccttctctccaca**ggt**gtccactccaacatt gtaatgacccaatcccccaaatccatgtccgcctcagc aggagagaggatgaccttgacctgcaaggccagtgaga attccggtacttatgtgtcctggtatcaacagaaacca acacagtctcctaagatgttgatatacggggcatccaa ccggttcactggggtcccagatcgcttctccggcagtg gatctggaacagatttcattctgaccgccagcagtgtg caggcagaagaccctgtagattattactgtggacagag ttacacctttccgtacacgttcggaggggggaccaagc tggaaatg**aag**cgtgagtagaatttaaacttgcttcc tcagttggatcc
V_L 脱免疫 (配列番号 56 の予測される アミノ酸) J415-1	人工的脱免疫 軽鎖 J415-1	図 9A	57	MGWSCIILFLVATGVHSNIVMTQSPKSMSASAGERMTL TCKASENSGTYVSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVP DRFSGSGSGTDFILTASSVQAEDPVDYYCGQSYTFPYT FGGGTKLEMK

【００８７】

【表１Ｇ】

V_L 脱免疫 (配列番号 56 の相補鎖) J415-1	人工的脱免疫 軽鎖 J415-1	図 9A	58	ggatccaactgaggaagcaaagtttaaatttctactcac gcttcatttccagcttggtccccctccgaacgtgtac ggaaaggtgtaactctgtccacagtaataatctacagg gtcttctgcctgcacactgctggcggtcagaatgaaat ctgttccagatccactgccggagaagcgatctgggacc ccagtgaaccggttggatgccccgtatatcaacatctt aggagactgtgttggtttctgttgataccaggacacat aagtaccggaattctcactggccttgcaggtcaaggtc atcctctctcctgctgaggcggacatggatttgggggga ttgggtcattacaatgttggagtggacacctgtggaga gaaaggcaaagtggatgtcattgtcacccatatatatg tccagacctcaagcctgctactgtgagcccctttacctg tagctgttgctaccaagaagaggatgatacagctccat cccatggtgaggtcctgtgtgctcagtaactgtagaga gaactgtgatctcatgttttctgtttgtggtatagac aaacctatatttaccatgtagattcagaggatttgcat attcataagctt
V_H 脱免疫 J415-2	人工的脱免疫 重鎖 J415-2	図 6	59	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVR QTPEKGLEWVALIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTV SS
V_H 脱免疫 J415-3	人工的脱免疫 重鎖 J415-3	図 6	60	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVR QTPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTV SS
J415 V_H (DI) 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 6	61	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVR QTPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTV SS
V_L 脱免疫 J415-2	人工的脱免疫 軽鎖 J415-2	図 7	62	NIVMTQSPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTAS SVQAEDPVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_L 脱免疫 J415-3	人工的脱免疫 軽鎖 J415-3	図 7	63	NIVMTQSPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTAS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_L 脱免疫 J415-4	人工的脱免疫 軽鎖 J415-4	図 7	64	NIVMTQSPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_L 脱免疫 J415-6	人工的脱免疫 軽鎖 J415-6	図 7	65	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_L 脱免疫 J415-7	人工的脱免疫 軽鎖 J415-7	図 7	66	NIVMTQFPKSMSASAGERVTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
V_L 脱免疫 J415-8	人工的脱免疫 軽鎖 J415-8	図 7	67	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENSGTYVSWYQQ KPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

【００８８】

【表１Ｈ】

J415 V_L (DI) 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 7	68	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQ KPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFILTIS SVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
MuV_HIIIC	マウス	図 8C	69	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVR QSPEKGLEWVAEIRLKSDNYATHYAESVKGRFTISRDD SKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTTGGYGGRRSWFAYWG QGTLVTVSS
J415V_H/MuV_H IIIC 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 8C	70	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVR QSPEKGLEWVAEIRLQSDNFATHYAESVKGRVIISRDD SKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTTGGYGGRRSWNAFWG QGTLVTVSS
MuV_L1	マウス	図 9C	71	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNY LAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD FTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK
J415V_L/MuV_L1 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 9C	72	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTLSCKASESLLNVGNQKTY VAWYQQKPGQSPKLLIYGASTRESGVPDRFTGSGSGTD FILTISSVQAEDLAVYYCGNSYSFPLTFGGGTKLELK
J533 V_H CDS (1-354)	マウス	図 10A	73	gaggtccagctgcagcagtctggacctgagctggttaa gcctggggcttcagtgaagatgtcctgcaaggcttctg gatacacattcactggctatgttatgcactgggtgaag cagaagcctggacaggtccttgagtggattggatatat taatccttacaatgatgttactaggtataatgggaagt tcaaaggcaaggccacactgacctcagacaaatattcc agcacagcctacatggagctcagcggcctgacctctga ggactctgcggtctattactgtgcaagaggggagaact ggtactactttgactcctggggccgaggcgccactctc acagtctcctca
J533 V_H (配列番号 73 の予測される アミノ酸)	マウス	図 10A	74	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVK QKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKATLTSDKYS STAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSWGRGATL TVSS
J533 V_H (配列番号 73 の相補鎖)	マウス	図 10A	75	tgaggagactgtgagagtggcgccctcggccccaggagt caaagtagtaccagttctcccctcttgcacagtaatag accgcagagtcctcagaggtcaggccgctgagctccat gtaggctgtgctggaatattgtctgaggtcagtgtgg ccttgccttgaacttcccattatacctagtaacatca ttgtaaggattaatatatccaatccactcaaggaccctg tccaggcttctgcttcacccagtgcataacatagccag tgaatgtgtatccagaagccttgcaggacatcttcact gaagccccaggcttaaccagctcaggtccagactgctg cagctggacctc

【００８９】

【表１Ｉ】

J533 V_L CDS (1-333)	マウス	図 11A	76	gacattgtgctgacccaatctccagcttctttggctgt gtctctaggacagagggccaccatatcctgcagagcca gtgaaagtattgatagttatgacaatacttttatgcac tggtaccagcagaaaccaggacagccacccaacctcct catctttcgtgcatccatcctagaatctgggatccctg ccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcacc ctcaccatttatcctgtggaggctgatgatgttgcaac ctattactgtcaccaaagtattgaggatccgtacacgt tcggaggggggaccaagctggaaataaaa
J533 V_L (配列番号 76 の予測される アミノ酸)	マウス	図 11A	77	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMH WYQQKPGQPPNLLIFRASILESGIPARFSGSGSGTDFT LTIYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIK
J533 V_L (配列番号 76 の相補鎖)	マウス	図 11A	78	ttttatttccagcttggtccccctccgaacgtgtacg gatcctcaatactttggtgacagtaataggttgcaaca tcatcagcctccacaggataaatggtgagggtgaagtc tgtcccagacccactgccactgaacctggcagggatcc cagattctaggatggatgcacgaaagatgaggaggttg ggtggctgtcctggtttctgctggtaccagtgcataaa agtattgtcataactatcaatactttcactggctctgc aggatatggtggccctctgtcctagagacacagccaaa gaagctggagattgggtcagcacaatgtc
MuV_HII	マウス	図 10B	79	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNNWV KQSPGKSLEWIGDINPGNGGTSYNQKFKGKATLTVDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGYYSSSYMAYYAFDY WGQGTTVTVSS
$J533V_H/MuV_HII$ 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 10B	80	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTGYVMNNWV KQSPGQVLEWIGDINPGNGGTSYNGKFKGKATLTVDKS SSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENSSSYMAYYAFDS WGQGATVTVSS
MuV_L-3	マウス	図 11B	81	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMH WYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFT LNIHPVEEDDAATYYCQQSNEDPPWTFGGGTKLEIK
$J533V_L/ MuV_L-3$ 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 11B	82	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMH WYQQKPGQPPNLLIFAASILESGVPARFSGSGSGTDFT LTIHPVEADDAATYYCQQSIEDPPYTFGGGTKLEIK
E99 V_H CDS (1-363)	マウス	図 12A	83	caggtgcagctaaaggagtcaggacctggcctggtggc gtcctcacagagcctgtccatcacatgcaccgtctcag gattctcattaaccgcctatggtattaactgggttcgc cagcctccaggaaagggtctggagtggctgggagtgat atggcctgatggaaacacagactataattcaactctca aatccagactgaacatcttcaaggacaactccaagaac caagtttcttaaaaatgagcagtttccaaactgatga cacagccagatacttctgtgccagagattcgtatggta acttcaagaggggttggtttgacttctggggccagggc accactctcacagtctcctca

【００９０】

【表１Ｊ】

E99 V_H (配列番号 83 の予測される アミノ酸)	マウス	図 12A	84	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGINWVR QPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNIFKDNSKN QVFLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWGQG TTLTVSS
E99 V_H (配列番号 83 の相補鎖)	マウス	図 12A	85	tgaggagactgtgagagtggtgccctggccccagaagt caaaccaaccccctcttgaagttaccatacgaatctctg gcacagaagtatctggctgtgtcatcagtttggaaact gctcatttttaagaaaactiggttcttggagttgtcct tgaagatgttcagtctggatttgagagttgaattatag tctgtgtttccatcaggccatatcactcccagccactc cagacccttcctggaggctggcgaacccagttaatac cataggcggttaatgagaatcctgagacggtgcatgtg atggacaggctctgtgaggacgccaccaggccaggtcc tgactcctttagctgcacctg
E99 V_L CDS (1-321)	マウス	図 13A	86	aacattgtgatgacccagtctcaaaaattcatgtccac atcaccaggagacagggtcagggtcacctgcaaggcca gtcagaatgtgggttctgatgtagcctggtatcaagcg aaaccaggacaatctcctagaatactgatttactcgac atcctaccgttacagtggggtccctgatcgcttcacag cctatggatctgggacagatttcactctcaccattacc aatgtgcagtctgaagacttgacagagtatttctgtca gcaatataatagctatcctctcacgttcggtgctggga ccaagctggagctgaaa
E99 V_L (配列番号 86 の予測される アミノ酸)	マウス	図 13A	87	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRVTCKASQNVGSDVAWYQA KPGQSPRILIYSTSYRYSGVPDRFTAYGSGTDFTLTIT NVQSEDLTEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELK
E99 V_L (配列番号 86 の相補鎖)	マウス	図 13A	88	tttcagctccagcttggtcccagcaccgaacgtgagag gatagctattatattgctgacagaaatactctgtcaag tcttcagactgcacattggtaatggtgagagtgaaatc tgtcccagatccataggctgtgaagcgatcagggaccc cactgtaacggtaggatgtcgagtaaatcagtattcta ggagattgtcctggtttcgcttgataccaggctacatc agaacccacattctgactggccttgcaggtgaccctga ccctgtctcctggtgatgtggacatgaattttgagac tgggtcatcacaatgtt
MuV_HIB	マウス	図 12B	89	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGINWVR QPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNIFKDNSKN QVFLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWGQG TTLTVSS
$E99V_H/MuV_HIB$ 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図 12B	90	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGINWVR QPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNIFKDNSKN QVFLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWGQG TTLTVSS

【００９１】

【表１Ｋ】

MuV_L-1	マウス	図13B	91	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNY LAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD FTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK
$E99V_L/MuV_L$-1 大多数の配列	人工的 大多数の配列	図13B	92	DIVMTQSQSSLAVSAGDKVTVSCKASQSLLNVGSDKNY VAWYQAKPGQSPKLLIYSASTRESGVPDRFTGSGSGTD FTLTISSVQAEDLAVYFCQNDNSYPLTFGAGTKLELKR A

【００９２】

ヒト化抗体分子またはＣＤＲ移植抗体分子または免疫グロブリンは、ＣＤＲ移植またはＣＤＲ置換によって産生可能であり、ここで、免疫グロブリン鎖の１、２、またはすべてのＣＤＲを交換可能である。例えば、そのすべての内容が明確に本明細書に援用される、米国特許５，２２５，５３９；Ｊｏｎｅｓら　１９８６　Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５５２－５２５；Ｖｅｒｈｏｅｙａｎら　１９８８　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３９：１５３４；Ｂｅｉｄｌｅｒら　１９８８　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　１４１：４０５３－４０６０；Ｗｉｎｔｅｒ、ＵＳ　５，２２５，５３９を参照されたい。

【００９３】

Ｗｉｎｔｅｒは、本発明のヒト化抗体を調製するのに使用可能なＣＤＲ移植法を記載しており（ＵＫ特許出願ＧＢ　２１８８６３８Ａ、１９８７年３月２６日出願；Ｗｉｎｔｅｒ、ＵＳ　５，２２５，５３９）、この内容は、明確に本明細書に援用される。特定のヒト抗体のＣＤＲすべてを、非ヒトＣＤＲの少なくとも一部と交換することが可能であるし、またはＣＤＲのいくつかのみを、非ヒトＣＤＲと交換することが可能である。あらかじめ決定した抗原に対するヒト化抗体の結合に必要な数のＣＤＲを交換する必要があるのみである。

【００９４】

抗原結合に直接関与しないＦｖ可変部の配列を、ヒトＦｖ可変部由来の同等の配列と交換することによって、ヒト化抗体を生成可能である。ヒト化抗体を生成するための一般的な方法が、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，　Ｓ．Ｌ．，　１９８５，　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：１２０２－１２０７、Ｏｉら，　１９８６，　ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　４：２１４、並びにＱｕｅｅｎら、ＵＳ　５，５８５，０８９、ＵＳ　５，６９３，７６１およびＵＳ　５，６９３，７６２に提供され、これらのすべての内容が本明細書に援用される。これらの方法には、重鎖または軽鎖の少なくとも１つから、免疫グロブリンＦｖ可変部のすべてまたは一部をコードする核酸配列を単離し、操作し、そして発現することが含まれる。こうした核酸の供給源は、当業者に周知であり、そして例えば、上述のように、あらかじめ決定した標的に対する抗体を産生するハイブリドーマから得ることが可能である。その後、ヒト化抗体またはその断片をコードする組換えＤＮＡを、適切な発現ベクターにクローニングすることが可能である。

【００９５】

また、本発明の範囲内には、特定のアミノ酸が置換されるか、欠失されるか、または付加されているヒト化抗体がある。特に、好ましいヒト化抗体は、抗原への結合を改善するような、フレームワーク領域におけるアミノ酸置換を有する。例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖の、選択される少数のアクセプターフレームワーク残基を、対応するドナーアミノ酸と交換することが可能である。置換の好ましい位置には、ＣＤＲに隣接するかまたはＣＤＲと相互作用可能なアミノ酸残基が含まれる（例えばＵＳ　５，５８５，０８９を参照されたい）。ドナーからアミノ酸を選択する規準が、ＵＳ　５，５８５，０８９、例えばＵＳ　５，５８５，０８９の１２～１６欄に記載され、この内容は本明細書に援用される。アクセプターフレームワークは、成熟ヒト抗体フレームワーク配列またはコンセンサス配列であることが可能である。本明細書において、用語「コンセンサス配列」は、関連配列ファミリーにおいて、最も頻繁に存在するアミノ酸（またはヌクレオチド）から形成さ

れる配列を指す（例えばＷｉｎｎａｋｅｒ，　Ｆｒｏｍ　Ｇｅｎｅｓ　ｔｏ　Ｃｌｏｎｅｓ（Ｖｅｒｌａｇｓｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ，　ドイツ・ワインハイム　１９８７）を参照されたい）。タンパク質ファミリーにおいて、コンセンサス配列中の各位は、ファミリーにおいて、その位に最も頻繁に存在するアミノ酸によって占められる。２つのアミノ酸が、同等に頻繁に存在する場合、どちらがコンセンサス配列に含まれることも可能である。「コンセンサス・フレームワーク」は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域を指す。

【００９６】

抗体を含む、免疫グロブリン鎖をヒト化する他の技術が、Ｐａｄｌａｎら　ＥＰ　５１９５９６　Ａ１、１９９２年１２月２３日公開に記載される。

抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原断片はまた、その内容が特に本明細書に援用される、ＷＯ　９８／５２９７６およびＷＯ　００／３４３１７に開示される方法によって、ヒトＴ細胞エピトープの特異的欠失または「脱免疫化」によっても修飾可能である。簡潔には、抗ＰＳＭＡ抗体のネズミ重鎖および軽鎖の可変部を、ＭＨＣクラスＩＩに結合するペプチドに関して解析可能であり；これらのペプチドは、潜在的なＴ細胞エピトープに相当する（ＷＯ　９８／５２９７６およびＷＯ　００／３４３１７に定義されるとおり）。潜在的なＴ細胞エピトープを検出するため、「ペプチドスレッディング」と称されるコンピュータモデリングアプローチが適用可能であり、そしてさらに、ＷＯ　９８／５２９７６およびＷＯ　００／３４３１７に記載されるように、ネズミV_HおよびV_L配列に存在するモチーフに関して、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベースを検索することが可能である。これらのモチーフは、１８の主要なＭＨＣクラスＩＩ　ＤＲアロタイプのいずれかに結合し、そしてしたがって、潜在的なＴ細胞エピトープを構成する。検出される潜在的なＴ細胞エピトープは、可変部において、少数のアミノ酸残基を置換することによって、または好ましくは単一アミノ酸置換によって、除去可能である。ありうる保存的置換を作成する限り、排他的にではないが、しばしば、ヒト生殖系列抗体配列中のこの位に一般的なアミノ酸を使用することが可能である。ヒト生殖系列配列は、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ，　Ｉ．Ａ．ら　（１９９２）　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　２２７：７７６－７９８；Ｃｏｏｋ，　Ｇ．Ｐ．ら　（１９９５）　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｔｏｄａｙ　Ｖｏｌ．１６（５）：２３７－２４２；Ｃｈｏｔｈｉａ，　Ｄ．ら　（１９９２）　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏ．　２２７：７９９－８１７に開示される。Ｖ　ＢＡＳＥディレクトリは、ヒト免疫グロブリン可変部配列の包括的なディレクトリを提供する（Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ，　Ｉ．Ａ．ら　ＭＲＣ　Ｃｅｎｔｒｅ　ｆｏｒ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，　英国ケンブリッジによって編集）。ネズミのV_HおよびV_L遺伝子の突然変異誘発によって、抗ＰＳＭＡ抗体の脱免疫V_HおよびV_Lを構築した後、突然変異誘発した可変配列を、場合によって、ヒト定常部、例えばヒトＩｇＧ１またはκ定常部に融合させることが可能である。

【００９７】

いくつかの場合、潜在的なＴ細胞エピトープには、抗体機能に重要であることが知られるかまたは重要であると予測される残基が含まれるであろう。例えば、潜在的なＴ細胞エピトープは、通常、ＣＤＲに偏る。さらに、潜在的なＴ細胞エピトープは、抗体構造および結合に重要なフレームワーク残基に存在することが可能である。これらの潜在的なエピトープを除去する変化は、いくつかの場合、例えば該変化を含む鎖および含まない鎖を作成して、そして試験することによる、さらなる吟味を必要とするであろう。可能な場合、ＣＤＲと重複する、潜在的なＴ細胞エピトープを、ＣＤＲ外部の置換によって除去した。いくつかの場合、ＣＤＲ内の改変が唯一のオプションであり、そしてしたがってこの置換を含む変異体および含まない変異体を試験すべきである。他の場合、潜在的なＴ細胞エピトープを除去するのに必要な置換は、抗体結合に重要である可能性があるフレームワーク内の残基位でのものである。これらの場合、この置換を含む変異体および含まない変異体を試験すべきである。したがって、いくつかの場合、脱免疫重鎖および軽鎖の可変部のいくつかの変異体を設計し、そして最適な脱免疫抗体を同定するため、多様な重鎖／軽鎖の

組み合わせを試験した。その後、異なる変異体の結合親和性と、脱免疫の度合い、すなわち可変部に残る潜在的なＴ細胞エピトープの数を組み合わせて考慮することによって、最終脱免疫抗体を選択することが可能である。

【００９８】

発現のため、適切な宿主細胞、例えばＮＳ０またはＣＨＯ細胞に組換え脱免疫抗体をトランスフェクションして、完全な組換え抗体を産生することが可能である。

１つの態様において、ネズミのV_HおよびV_L遺伝子の突然変異誘発によって、ネズミＪ５９１領域の脱免疫V_HおよびV_Lを構築した。ネズミＪ５９１可変部配列を図２Ａ～２Ｂに示す。ネズミＪ５９１重鎖および軽鎖の可変部における潜在的なエピトープ（ペプチドスレッディングプログラムを用いて同定）を、それぞれ、図３Ａおよび３Ｂに示す。ＭＨＣクラスＩＩに結合すると予測される１３量体ペプチドを下線で示し、ＣＤＲは図３Ａの残基２６～３５、５０～６６、および９９～１０４、並びに図３Ｂの残基２４～３４、５０～５６、および８９～９７に位置し、そして脱免疫重鎖および軽鎖の可変部において改変された残基はボックスに入れる。可能な場合、アミノ酸置換は、ヒト生殖系列重鎖および軽鎖の可変部に一般的に用いられるものである。ペプチドスレッディングソフトウェアを用いた、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ解析に加えて、ネズミＪ５９１配列に存在するモチーフに関して、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベースを検索した。

【００９９】

ネズミＪ５９１重鎖可変部の以下の１３量体（１３量体の最初の直鎖残基番号によって標示）は、ＭＨＣクラスＩＩに結合すると予測され、これらは、２、１０、１６、３０、３２、３５、４３、４６、５８、６２、７０、８１、８４、９１、および１００であった（図３Ａ）。ネズミＪ５９１重鎖可変部において残基に行う変化の根底にある原理の説明を以下に示す（改変される残基が、Ｋａｂａｔ番号付け系に基づいて同定されていることに注目されたい）：

５Ｑ(R)Ｖは、残基２の潜在的なエピトープを除去し；

１１，１２ＬＶ(R)ＶＫは、残基１０の潜在的なエピトープを除去し；

１２Ｖ(R)Ｋもまた、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう変化し；

１６，１７ＴＳ(R)ＡＴ、および１９Ｒ(R)Ｋは、残基１６の潜在的なエピトープを除去し；

残基３０のエピトープはＣＤＲ１に渡り、そしてしたがって改変せず；

４０，４１ＳＨ(R)ＡＰは、残基３２および３５の潜在的なエピトープを除去し；

４４Ｓ(R)Ｇは、４３のエピトープに関する結合スコアを減少させ、この１３量体はＣＤＲ２に渡り；

残基４６、５８および６２のエピトープはＣＤＲ２に渡り、そしてしたがって改変せず；

７５，７６ＳＳ(R)ＴＤは、残基７０の潜在的なエピトープを除去し；

８２ａＲ(R)Ｓ、８３Ｔ(R)Ｒは、残基８１および８４の潜在的なエピトープを除去し；

８７Ｓ(R)Ｔ、この変化は、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう作成され；

残基９１のエピトープはＣＤＲ３に渡り、そしてしたがって改変せず；そして

１０８Ｔ(R)Ｌは、残基１００の潜在的なエピトープを除去する。

【０１００】

ＭＨＣクラスＩＩ分子に結合すると予測される、ネズミＪ５９１軽鎖可変部の次の１３量体（１３量体の最初の直鎖残基番号によって標示）は、１、８、１７、２７、３０、３１、３５、４５、４７、５６、６０、７１、７３、８１、９４であった（図３Ｂ）。ネズミＪ５９１軽鎖可変部において残基に行う変化の根底にある原理の説明を以下に示す（改変される残基が、Ｋａｂａｔ番号付け系に基づいて同定されていることに注目されたい）：

３Ｖ(R)Ｑは、残基１の潜在的なエピトープを除去し；

８－１１ＨＫＦＭ(R)ＰＳＳＬは、残基８（１３）の潜在的なエピトープを除去し；
２０－２２ＳＩＩ(R)ＴＬＴは、残基１７および２０の潜在的なエピトープを除去し；
２１Ｉ(R)Ｌもまた、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう変化し；
残基２７のエピトープはＣＤＲ１に渡り、そしてしたがって改変せず；
４２Ｑ(R)Ｐは、残基３１のエピトープに関する結合スコアを減少させ；
残基４４および４７のエピトープはＣＤＲ２に渡り、そしてしたがって改変せず；
５８Ｖ(R)Ｉは、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう変化し；
６０Ｄ(R)Ｓ、６２Ｔ(R)Ｓは、残基５６および６０のエピトープを除去し；
７６－７８ＴＮＶ(R)ＳＳＬ、８０Ｓ(R)Ｐ、８３Ｌ(R)Ｆは、残基７１、７３、７６、および８１のエピトープを除去し；
８７Ｆ(R)ＹＩは、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう変化し；
１００Ａ(R)Ｐおよび１０３Ｍ(R)Ｋは、残基９４のエピトープを除去し；そして
１０４Ｌ(R)Ｖおよび１０６Ｌ(R)Ｉは、ヒトＭＨＣクラスＩＩ結合ペプチドのデータベース由来のモチーフを除去するよう変化する。

【０１０１】

脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のアミノ酸およびヌクレオチド配列を、それぞれ、図３Ａ～３Ｂおよび５Ａ～５Ｂに示す（表１も参照されたい）。
ヒトＩｇＧ１またはκ定常部を付加して、そして複合遺伝子をＮＳ０細胞にトランスフェクションして、完全な組換え抗ＰＳＭＡ抗体を産生した。これらの抗体は、元来のネズミ抗体と同程度に効率的にＰＳＭＡ（ＬＮＣａｐ細胞上）に結合し、そしてヒトにおいて、減少した免疫原性を有するか、またはまったく免疫原性を持たない。

【０１０２】

脱免疫Ｊ４１５の設計は、脱免疫Ｊ５９１抗体の作成と類似であった。重鎖および軽鎖配列を、ＨＢ－１２１０９と称するハイブリドーマからクローニングした。これらの配列を、対照抗体として使用するため、キメラ抗体としてクローニングし、配列決定し、そして発現させた。ネズミＶ領域配列をペプチドスレッディングに供して、１８の異なるヒトＭＨＣクラスＩＩアロタイプへの結合の解析を通じて、潜在的なＴ細胞エピトープを同定した。ネズミ配列に関するペプチドスレッディング解析の結果を表２に示す。
表２：ネズミＪ４１５配列における潜在的なＴ細胞エピトープ

【０１０３】

【表２】

配列	潜在的なＴ細胞の数	潜在的なエピトープの位置[+]（試験した１８群のうち、潜在的なMHC結合因子の数）
ネズミ J415 V_H	12	10(17), 16(13), 21(9), 30(6), 35(16), 43(8), 46(6), 49(8), 64(6), 80(15), 86(15), 104(6)
ネズミ J415 V_K	13	5(5), 11(18), 13(11), 17(5), 27(8), 31(7), 56(15), 60(12), 70(5), 71(11), 73(17), 76(7), 81(17)

【０１０４】

[+] V_H および V_K に関して、それぞれ、ＥまたはＮのアミノ酸番号１から、ＳまたはＫのアミノ酸番号１０７および１１６と番号付けされる、潜在的なエピトープの第一のアミノ酸。

【０１０５】

一次脱免疫 V_H および V_L 配列を定義した（Ｊ４１５Ｄ１ＶＨ１、Ｊ４１５Ｄ１ＶＫ１）。一次脱免疫配列の生成が、最終脱免疫分子の結合に影響を及ぼす可能性がある、少数

のアミノ酸置換を必要とするため、３つの他の変異体V_HＳおよびＶ７つの他のV_LＳを設計した（図６および７を参照されたい）。一次脱免疫V_HおよびV_L領域のヌクレオチド配列を、それぞれ、図８Ａおよび９Ａに示す。Ｊ４１５のネズミおよび脱免疫Ｖ領域のアミノ酸配列の比較を、V_Hに関しては図６に、そしてV_Lに関しては図７に示す。

【０１０６】

ネズミＪ４１５重鎖可変部において残基に行ういくつかの変化の根底にある原理の説明を以下に示す（改変される残基が、図６に示す直鎖番号付けにしたがって同定されていることに注目されたい）：

２０Ｌ(R)Ｉは、残基１０および１６の潜在的なエピトープを除去し；

８７Ｎ(R)Ｓは、残基８０および８６の潜在的なエピトープを除去し；

９４、９５ＧＩ(R)ＡＶは、残基８６の潜在的なエピトープを除去し；そして

１１２Ｌ(R)Ｖは、残基１０４の潜在的なエピトープを除去する。

【０１０７】

ネズミＪ４１５の残基に対する変化

ネズミＪ４１５軽鎖可変部において残基に行ういくつかの変化の根底にある原理の説明を以下に示す（改変される残基が、図７に示す直鎖番号付けにしたがって同定されていることに注目されたい）：

１３Ｉ　Ａは、残基５、１１および１３の潜在的なエピトープを除去し；

１５Ｖ　Ａは、残基５、１１および１３の潜在的なエピトープを除去し；

１９Ｖ－Ｍは、残基１１、１３および１７の潜在的なエピトープを除去し；

４１Ｅ－Ｔは、残基３１の潜在的なエピトープを除去し；

６３Ｔ－Ｓは、残基５６および６０の潜在的なエピトープを除去し；

６８Ａ－Ｇは、残基５６および６０の潜在的なエピトープを除去し；そして

８０Ｔ－Ａは、残基７０、７１、７３、および７６の潜在的なエピトープを除去する。

【０１０８】

Ｊ４１５の脱免疫可変部を、重複ＰＣＲ組換え法によって、構築した。クローニングしたネズミV_HおよびV_K遺伝子を、必要な脱免疫配列へのフレームワーク領域の突然変異誘発のためのテンプレートとして用いた。改変しようとする領域を含む、突然変異誘発プライマー対の組を合成した。ベクターＶＨ－ＰＣＲ１およびＶＫ－ＰＣＲ１（Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら（１９８８）Ｎａｔｕｒｅ３３２：３２３－７）をテンプレートとして用いて、リーダーシグナルペプチド、リーダーイントロンおよびネズミ免疫グロブリンプロモーターを含む５’隣接配列、並びにスプライシング部位およびイントロン配列を含む３’隣接配列を導入した。生じた脱免疫Ｖ領域をｐＵＣ１９にクローニングし、そして各脱免疫V_HおよびV_Lに関して、全ＤＮＡ配列が正しいことを確認した。

【０１０９】

脱免疫重鎖および軽鎖Ｖ領域遺伝子を、ＨｉｎｄＩＩＩ～ＢａｍＨＩ断片としてｐＵＣ１９から切除し、この断片には、ネズミ重鎖免疫グロブリンプロモーター、リーダーシグナルペプチド、リーダーイントロン、V_HまたはV_L配列およびスプライシング部位が含まれる。これらを、それぞれヒトＩｇＧ１またはκ定常部、および哺乳動物細胞における選択のためのマーカーを含む発現ベクター、ｐＳＶｇｐｔおよびｐＳＶｈｙｇに移した。発現ベクターにおいて、脱免疫V_HおよびV_Lに関して、ＤＮＡ配列が正しいことを確認した。

【０１１０】

ＮＳ０（動物細胞培養欧州コレクション、英国ポートンから得た、非免疫グロブリン産生マウス骨髄腫（ＥＣＡＣＣ番号８５１１０５０５））細胞への発現ベクターｐＳＶｇｐｔＪ４１５ＶＨＨｕＩｇＧ１およびｐＳＶｈｙｇＪ４１５ＶＫＨｕＣＫのトランスフェクションのため、それぞれ、３μｇおよび６μｇのプラスミドＤＮＡを調製し、そしてその後、トランスフェクション効率を改善するため、Ｐｖｕ１で直線化した。その後、遠心分離によって採取し、そして０．４ｃｍジーンパルサーキュベットにおいて、０．５ｍｌの非選択ダルベッコの修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅ

ｓ　Ｉｎｃ．）に再懸濁した半集密（ｓｅｍｉ－ｃｏｎｆｌｕｅｎｔ）フラスコのＮＳ０細胞と、エタノール沈殿させたＤＮＡを混合した。細胞およびＤＮＡを氷上で５分間冷却した後、１７０Ｖ、９６０μＦのパルスを適用した。キュベットをさらに２０分間氷上に戻し、その後、２０ｍｌの非選択ＤＭＥＭを含有する７５ｃｍ^{2}フラスコに移して、２４時間回復させた。その後、細胞を採取し、そして選択ＤＭＥＭに再懸濁し、そして４ｘ９６ウェルプレートに、２００μｌ／ウェルで蒔いた。

【０１１１】

ＮＳ０細胞株を培養し、選択し、そして拡大するため、３７℃、５％CO_2および１０％ＦＢＳで、細胞を増殖させる。ＮＳ０細胞の日常的な培養用の非選択培地を調製するための培地は、ＵＳＡ起源の１０％ウシ胎児血清（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ウシ胎児血清、カタログ番号：１６０００）、抗生物質／抗真菌剤溶液（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１５２４０）、ゲンタマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１５７１０）、ピルビン酸ナトリウム（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１１３６０－０３９）を補ったダルベッコの修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：３１９６５－０２３）である。抗体産生のため、ＮＳ０細胞を飽和まで増殖させる際、キサンチンおよびミコフェノール酸を添加せず、そしてＦＢＳを５％に減少させる。

【０１１２】

ＮＳ０トランスフェクトーマ（ｔｒａｎｓｆｅｃｔｏｍａ）の培養用の選択培地を調製するための培地は、ＵＳＡ起源の１０％ウシ胎児血清（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ウシ胎児血清、カタログ番号：１６０００）、抗生物質／抗真菌剤溶液（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１５２４０）、ゲンタマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１５７１０）、ピルビン酸ナトリウム（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：１１３６０－０３９）、２５０μｇ／ｍｌキサンチン（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｘ－３６２７、０．５Ｍ　ＮａＯＨ中、２５ｍｇ／ｍｌでストックを作成）、および０．８μｇ／ｍｌミコフェノール酸（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｍ－３５３６、１００％エタノール中、２．５ｍｇ／ｍｌでストックを作成）を補ったダルベッコの修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号：３１９６５－０２３）である。

【０１１３】

およそ１０日後、ｇｐｔ遺伝子を発現する細胞コロニーが裸眼で可視であった。その後、ヒトＩｇＧ１／κスクリーニングＥＬＩＳＡのため、以下のプロトコルを用いて、抗体産生に関してプレートをスクリーニングした。０．７より高い、高ＯＤを持つウェルから、６つの単一のコロニーを選別して、２４ウェル細胞培養プレートに移した。５～６日以内に、細胞を、２５ｃｍ^{2}フラスコに拡大した。２４ウェルおよび２５ｃｍ^{2}フラスコ中の飽和培養から、ヒトＩｇＧ１／κ　ＥＬＩＳＡのための以下のプロトコルを用いて、選択したクローンの抗体産生性をアッセイした。

【０１１４】

プロトコルの詳細は以下のとおりである。ＥＬＩＳＡプレート（Ｄｙｎａｔｅｃｈ　Ｉｍｍｕｌｏｎ　２）を、炭酸塩／炭酸水素塩コーティング緩衝液ｐＨ９．６（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｃ－３０４１）中、１：１０００に希釈したヒツジαヒトκ抗体（Ｔｈｅ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｓｉｔｅカタログ番号：ＡＵ０１５）を用いて、ウェルあたり１００μｌでコーティングする。コーティングしたプレートを４℃で一晩または３７℃で１時間インキュベーションする。その後、プレートをＰＢＳＴ（０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を含むＰＢＳ）で３回洗浄する。ウェルあたり１００μｌ、２４ウェルプレートから２５μｌ＋７５μｌのＰＢＳＴで、９６ウェルプレートに試料を添加する。ブランクウェルをＰＢＳＴのみで処理する。反応混合物を室温で１時間インキュベーションする。その後、プレートをＰＢＳＴ（０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を含むＰＢＳ）で３回洗浄する。二次抗体、ペルオキシダーゼをコンジュゲート化したヒツジαヒトＩｇＧγ鎖特異的抗体（Ｔｈｅ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｓｉｔｅカタログ番号：ＡＰＯ０４）を、ＰＢＳＴ中１：１０００の比

で、ウェルあたり１００μｌ、添加する。混合物を室温で１時間インキュベーションする。その後、混合物をＰＢＳＴ（０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を含むＰＢＳ）で３回洗浄する。

【０１１５】

基質を作成するため、５ｍｌの１０ｘペルオキシダーゼ緩衝液（Ｓｉｇｍａリン酸クエン酸緩衝液錠剤ｐＨ５．０、Ｐ－４８０９を用いて、１０ｘペルオキシダーゼ緩衝液を作成する）を加えた４５ｍｌのH_2Oに、ＯＰＤ（ｏ－フェニレンジアミン）（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｐ－７２８８）の錠剤を１つ（２０ｍｇ）溶解し、使用直前に１０μｌの３０％（ｗ／ｗ）過酸化水素（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｈ１１０９）を添加する。その後、ウェルあたり１００μｌの基質を添加し、そして室温で５分間または必要に応じてインキュベーションする。発色したら、２５μｌの１２．５％H_2SO_4を添加することによって反応を停止することが可能である。結果を４９２ｎｍで読み取る。

【０１１６】

Ｊ４１５脱免疫抗体の発現および拡大

最高の産生性を持つクローンを、７５ｃｍ^{2}フラスコ中に拡大し、そしてその後、２ｘ１７５ｃｍ^{2}フラスコ中に拡大した。１７５ｃｍ^{2}フラスコの１つ由来の細胞を用いて、５％ＦＢＳを含有する非選択ＤＭＥＭを含有する４ｘ三重層フラスコ（５００ｃｍ^2、Ｎａｌｇｅ Ｎｕｎｃ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）に接種し、他由来の細胞を、以下に詳述するＮＳ０細胞を凍結するプロトコルに詳述されるように凍結した。

【０１１７】

哺乳動物細胞を凍結保護し、そして液体窒素から細胞を復活させるため、以下の材料：ウシ胎児血清（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号：１６０００）、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｄ４５４０）、２ｍｌ凍結試験管（ＮｕｎｃまたはＧｒｅｉｎｅｒ）、および壁の厚みが１～２ｃｍのポリスチレンボックスが必要である。簡潔には、活発に増殖している細胞を遠心分離（１０００ｒｐｍ、５分間）によって採取し、そして１０％ＤＭＳＯ／９０％ＦＢＳ中、約10^7細胞／ｍｌで再懸濁する。おおまかな指針として、半集密まで増殖させた細胞を、７５ｃｍ^{2}フラスコの場合は１ｍｌに、または１７５ｃｍ^{2}フラスコの場合は２．５ｍｌに再懸濁すべきである。必要な数の試験管を氷上で冷却し、そして標識する。１ｍｌの部分を標識凍結試験管にアリコートする。凍結試験管を－７０℃で、少なくとも４時間、または一晩、ポリスチレンボックスに入れておく。バイアルをケーン(cane)に移し、そして液体窒素中に入れる。保管記録は、キャニスターインデックスおよび中央細胞株インデックス系両方で行うべきである。

【０１１８】

液体窒素から細胞を融解するため、液体窒素からバイアルを取り出し、そして水浴中で内容物を回転させながら、３７℃でインキュベーションすることによって、迅速に融解する。バイアルの外側を７０％メタノール変性アルコール(methylated spirits)で清浄化する。懸濁物を一般的な容器に移す。細胞株を増殖させるのに使用しようとする培地を１０ｍｌ、滴加し、回転させて混合する。遠心分離（１０００ｒｐｍ、５分間）によって細胞を採取する。上清を廃棄する。細胞を２０ｍｌ増殖培地に再懸濁し、そして７５ｃｍ^{2}フラスコに移す。生存度が低いと推測される場合、増殖培地に、２０％まで過剰な血清を添加することが可能であり、５ｍｌのみを用いて、そして２５ｃｍ^{2}フラスコに移す。

【０１１９】

１０～１４日後、５００ｍｌ～１リットルの静置飽和培養を採取した。抗体精製のための以下のプロトコルを用いて、ＰｒｏＳｅｐＡ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｌｔｄ．）アフィニティークロマトグラフィーによって、抗体を精製した。ろ過によって精製抗体調製物を滅菌し、そして４℃で保管した。

【０１２０】

抗体精製プロトコルは以下のとおりである：抗体を産生するＮＳ０トランスフェクトーマ細胞株を、Ｎｕｎｃ三重層フラスコにおいて、ＤＭＥＭ ５％ＦＣＳ中、フラスコあたり２５０ｍｌ（総体積１ｌ）で、１０～１４日間、飽和近くまで増殖させる。馴化培地を

収集し、そしてベンチ遠心分離装置5minsで、３０００ｒｐｍで５分間回転させて、細胞を除去する。その後、１／１０体積の１Ｍ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８（Ｓｉｇｍａカタログ番号：Ｔ３０３８）を細胞上清に添加して、これを０．１Ｍ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８にする。０．５～１ｍｌのＰｒｏｓｅｐ　Ａ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号：１１３　１１１８２４）を添加し、そして室温で一晩攪拌する。３０００ｒｐｍで５分間回転させることによって、Ｐｒｏｓｅｐ　Ａを収集し、その後、Ｂｉｏｒａｄ　Ｐｏｌｙ－Ｐｒｅｐカラム（カタログ番号：７３　１－１５５０）に充填する。カラムを１０ｍｌＰＢＳで洗浄し、その後、０．１Ｍグリシンｐ Ｈ３．０で１ｍｌ分画に溶出する。１００μｌの１Ｍ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８（Ｓｉｇｍａ、上述のとおり）を含有する試験管に各分画を収集する。各分画の吸光度を２８０ｎｍで測定する。抗体を含有する分画をプールし、そしてＰＢＳに対して、室温で一晩透析する。０．２ミクロン・シリンジフィルターを通じたろ過によって、調製物を滅菌し、そして各分画の吸光度を２８０ｎｍで測定する。ヒトＩｇＧに関するＥＬＩＳＡによって、抗体濃度を測定する。

【０１２１】

精製抗体は、上述のヒトＩｇＧ１／κ　ＥＬＩＳＡのプロトコルを用いて、定量可能である。

【０１２２】

Ｊ４１５脱免疫抗体の試験

上に詳述するようなプロトコルにしたがって、ＬＮＣａｐ膜調製物への結合に関する、ＥＬＩＳＡにおいて、Ｊ４１５脱免疫抗体を試験した。ＥＬＩＳＡプレートをＬＮＣａｐ膜調製物でコーティングし、そしてリン酸緩衝生理食塩水中の５％ＢＳＡを用いてブロッキングした。Ｊ４１５キメラ抗体（それぞれ、ヒト重鎖および軽鎖の定常部に融合させたネズミ重鎖および軽鎖の可変部）および脱免疫抗体の２倍希釈を適用した。検出には、キメラ抗体およびマウス抗体それぞれに関して、西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートしたヤギ抗ヒトＩｇＧおよびロバ抗マウスを用いた。ｏ－フェニレンジアミン基質を用いて発色させた。

【０１２３】

脱免疫Ｊ４１５軽鎖バージョン５（「Ｊ４１５ＤＩＶＫ５」とも称される）と組み合わせた脱免疫Ｊ４１５重鎖バージョン４（「Ｊ４１５ＤＩＶＨ４」とも称される）で構成される抗体は、キメラ抗体に比較した際、ＬＮＣａｐ細胞に同等の結合を示す。また、ＤＩＶＫ５を重鎖バージョン１および２（それぞれ「Ｊ４１５ＤＩＶＨ１」および「Ｊ４１５ＤＩＶＨ２」とも称される）と組み合わせた際、ＬＮＣａｐ細胞への結合は、組織培養上清を解析した際、キメラ抗体のものと同等である。これらのデータは、精製抗体で確認可能である。軽鎖１、２、３をＪ４１５重鎖バージョン１、２、３、および４のいずれかと組み合わせた際、抗体はまったく産生されなかった。脱免疫Ｊ４１５軽鎖バーション１、２、および３（それぞれ「Ｊ４１５ＤＩＶＫ１」、「Ｊ４１５ＤＩＶＫ２」、および「Ｊ４１５ＤＩＶＫ３」）は、構造的グラウンド上で、不全である可能性がある。より高い親和性および減少した免疫原性のための最適な鎖の組み合わせは、ＤＩＶＨ４／ＤＩＶＫ５である。

【０１２４】

脱免疫軽鎖バージョン５と組み合わせた脱免疫重鎖バージョン４で構成される抗体は、キメラ抗体に比較して、ＬＮＣａｐに対して同等の結合を示した。また、ＤＩＶＫ５を重鎖バージョン１および２と組み合わせた際、ＬＮＣａｐ細胞への結合は、精製抗体を解析した際、キメラ抗体のものより２倍低い。

【０１２５】

いくつかの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、例えば修飾抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン（または好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロブリンおよび少なくとも１つの重鎖免疫グロブリン）が含まれる。好ましくは、各免疫グロブリンには、それぞれ、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖または重鎖の可変部由来のＣＤＲに実質的に同一の、少なくとも１つ、２つ、そして好ましくは３

つのＣＤＲを有する、軽鎖または重鎖の可変部が含まれる。例えば、抗体またはその抗原結合断片は：ネズミＪ５９１の重鎖可変部（図２Ａに示す配列番号１、２、および３を参照されたい）；ネズミＪ５９１の軽鎖可変部（図２Ｂに示す配列番号４、５、および６を参照されたい）；ネズミＪ４１５の重鎖可変部（図６に示す配列番号２９、３０、および３１を参照されたい）；ネズミＪ４１５の軽鎖可変部（図７に示す配列番号３２、３３、および３４を参照されたい）；ネズミＪ５３３の重鎖可変部（図１０Ａに示す配列番号９３、９４、および９５を参照されたい）；ネズミＪ５３３の軽鎖可変部（図１１Ａに示す配列番号９６、９７、および９８を参照されたい）；ネズミＥ９９の重鎖可変部（図１２Ａに示す配列番号９９、１００、および１０１を参照されたい）；またはネズミＥ９９の軽鎖可変部（図１３Ａに示す配列番号１０２、１０３、および１０４を参照されたい）に由来する、少なくとも１つ、２つ、そして好ましくは３つのＣＤＲを有することが可能である。他の態様において、修飾抗体またはその抗原結合断片は、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有する細胞株に産生される抗体、またＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９を有する細胞株に産生される脱免疫Ｊ５９１抗体の軽鎖または重鎖の可変部由来の、少なくとも１つ、２つ、そして好ましくは３つのＣＤＲを有することが可能である。他の態様において、修飾抗体またはその抗原結合断片は、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有する細胞株に産生される抗体、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される脱免疫Ｊ４１５抗体の軽鎖または重鎖の可変部由来の、少なくとも１つ、２つ、そして好ましくは３つのＣＤＲを有することが可能である。さらに他の態様において、修飾抗体またはその抗原結合断片は、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２７を有する細胞株に産生される抗体、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０１を有する細胞株に産生される抗体の軽鎖または重鎖の可変部由来の、少なくとも１つ、２つ、そして好ましくは３つのＣＤＲを有することが可能である。

【０１２６】

１つの好ましい態様において、修飾抗体またはその抗原結合断片には、同一の非ヒト抗ＰＳＭＡ抗体、例えばネズミＪ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＥ９９抗体由来の６つのＣＤＲすべてが含まれる。いくつかの態様において、ＣＤＲは、配列番号１、２、３、４、５および６（ネズミＪ５９１重鎖および軽鎖のＣＤＲに対応する）のアミノ酸配列、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有する細胞株に産生される抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９を有する細胞株に産生される脱免疫Ｊ５９１抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、あるいはそれと実質的に同一の配列を有する。他の態様において、ＣＤＲは、配列番号２９、３０、３１、３２、３３、および３４（ネズミＪ４１５重鎖および軽鎖のＣＤＲに対応する）のアミノ酸配列、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有する細胞株に産生される抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される脱免疫Ｊ４１５抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、あるいはそれと実質的に同一の配列を有する。他の態様において、ＣＤＲは、配列番号９３、９４、９５、９６、９７、および９８（ネズミＪ５３３重鎖および軽鎖のＣＤＲに対応する）のアミノ酸配列、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２７を有する細胞株に産生される抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列を有する。さらに他の態様において、ＣＤＲは、配列番号９９、１００、１０１、１０２、１０３、および１０４（ネズミＥ９９重鎖および軽鎖のＣＤＲに対応する）のアミノ酸配列、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０１を有する細胞株に産生される抗体のＣＤＲのアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列を有する。

【０１２７】

抗体Ｊ５９１、Ｊ４１５，Ｊ５３３およびＥ９９のＣＤＲのアミノ酸配列を以下の表３に提供する。

表３：ＣＤＲ配列

【０１２８】

【表３Ａ】

名称	生物	図	配列番号	配列
V_H CDR1 **J591**	マウス	図 2A	1	GYTFTEYTIH
V_H CDR2 **J591**	マウス	図 2A	2	NINPNNGGTTYNQKFED
V_H CDR3 **J591**	マウス	図 2A	3	GWNFDY
V_L CDR1 **J591**	マウス	図 2B	4	KASQDVGTAVD
V_L CDR2 **J591**	マウス	図 2B	5	WASTRHT
V_L CDR3 **J591**	マウス	図 2B	6	QQYNSYPLT
V_H CDR1 **J415**	マウス	図 6	29	GFTFSNYWMN
V_H CDR2 **J415**	マウス	図 6	30	EIRSQSNNFATHYAESVKG
V_H CDR3 **J415**	マウス	図 6	31	RWNNF
V_L CDR1 **J415**	マウス	図 7	32	KASENVGTYVS

【０１２９】

【表３Ｂ】

V_L CDR2 **J415**	マウス	図７	33	GASNRFT
V_L CDR3 **J415**	マウス	図７	34	GQSYTFPYT
V_H CDR1 **J533**	マウス	図10A	93	GYTFTGYVMH
V_H CDR2 **J533**	マウス	図10A	94	YINPYNDVTRYNGKFKG
V_H CDR3 **J533**	マウス	図10A	95	GENWYYFDS
V_L CDR1 **J533**	マウス	図11A	96	RASESIDSYDNTFMH
V_L CDR2 **J533**	マウス	図11A	97	RASILES
V_L CDR3 **J533**	マウス	図11A	98	HQSIEDPYT
V_H CDR1 **E99**	マウス	図12A	99	GFSLTAYGIN
V_H CDR2 **E99**	マウス	図12A	100	VIWPDGNTDYNSTLKS
V_H CDR3 **E99**	マウス	図12A	101	DSYGNFKRGWFDF
V_L CDR1 **E99**	マウス	図13A	102	KASQNVGSDVA
V_L CDR2 **E99**	マウス	図13A	103	STSYRYS
V_L CDR3 **E99**	マウス	図13A	104	QQYNSYPLT

【０１３０】

修飾抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片の軽鎖または重鎖の免疫グロブリンは、ヒトまたは非ヒト、例えばげっ歯類の抗体に存在する軽鎖または重鎖の可変フレームワーク（例えばネズミＪ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３またはＥ９９抗体重鎖または軽鎖の可変フレームワーク）に由来する軽鎖または重鎖の可変フレームワーク配列をさらに含むことが可能である。いくつかの態様において、軽鎖または重鎖の可変フレームワークは以下から選択可能である：

ｉ．ヒト軽鎖または重鎖の可変フレームワーク由来の、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、または８０アミノ酸残基、例えば成熟ヒト抗体、ヒト生殖系列抗体配列、またはヒトコンセンサス抗体配列由来の軽鎖または重鎖の可変フレームワーク残基を含む、軽鎖または重鎖の可変フレームワーク；

ｉｉ．ヒト軽鎖または重鎖の可変フレームワーク由来の、少なくとも５であるが３０未満のアミノ酸残基、例えば成熟ヒト抗体、ヒト生殖系列抗体配列、またはヒトコンセンサス抗体配列由来の軽鎖または重鎖の可変フレームワーク残基を含む、軽鎖または重鎖の可変フレームワーク；

ｉｉｉ．非ヒト抗体、例えばネズミ抗体（例えば、配列番号７または８（それぞれ、ネズミＪ５９１の重鎖および軽鎖由来；図２Ａおよび２Ｂを参照されたい）、配列番号３５または３６（それぞれ、ネズミＪ４１５の重鎖および軽鎖由来；図６および７を参照され

たい）、配列番号１０９または１１４（それぞれ、ネズミＪ５３３の重鎖および軽鎖由来；図１０Ａおよび１１Ａを参照されたい）、あるいは配列番号１１９または１２４（それぞれ、ネズミＥ９９の重鎖および軽鎖由来；図１２Ａおよび１３Ａを参照されたい）に示すフレームワーク・アミノ酸配列を有する抗ＰＳＭＡ抗体）由来の軽鎖または重鎖の可変フレームワーク、あるいは本明細書に記載するネズミ抗体（例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される、ネズミＪ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３、またはＥ９９抗体）のフレームワーク由来の、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７５、またはそれより多いアミノ酸残基を含む、軽鎖または重鎖の可変フレームワーク；

ｉｖ．非ヒト抗体、例えばネズミ抗体（例えば、配列番号７または８（それぞれ、ネズミＪ５９１の重鎖および軽鎖由来；図２Ａおよび２Ｂを参照されたい）、配列番号３５または３６（それぞれ、ネズミＪ４１５の重鎖および軽鎖由来；図６および７を参照されたい）、配列番号１０９または１１４（それぞれ、ネズミＪ５３３の重鎖および軽鎖由来；図１０Ａおよび１１Ａを参照されたい）、あるいは配列番号１１９または１２４（それぞれネズミＥ９９の重鎖および軽鎖由来；図１２Ａおよび１３Ａを参照されたい）に示すフレームワーク・アミノ酸配列を有する抗ＰＳＭＡ抗体）の軽鎖または重鎖の可変部のフレームワークの配列、あるいは本明細書に記載するネズミ抗体（例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される、ネズミ抗体）のフレームワークと、少なくとも６０％、６５％、７０％、７２％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれより高い同一性を有するか、あるいは、少なくとも１、２、５またはそれより多い残基、但し１０、２０、３０または４０未満の残基が異なるアミノ酸配列を有する、軽鎖または重鎖の可変フレームワーク；あるいは

ｖ．少なくとも５つのアミノ酸置換を有する、非ヒト、例えばネズミ、例えばＪ５９１またはＪ４１５軽鎖または重鎖の可変部フレームワーク。

【０１３１】

いくつかの態様において、非ヒト抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変部は、配列番号１３、１４、１５、および１６（脱免疫Ｊ５９１軽鎖ＦＲ１～４に対応する；図３Ｂを参照されたい）または配列番号４１、４２、４３、および４４（脱免疫Ｊ４１５軽鎖（Ｊ４１５ＤＩＶＫ５）ＦＲ１～４に対応する；図７を参照されたい）から選択される、少なくとも１、２、３、そして好ましくは４アミノ酸配列、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体由来の、少なくとも１つ、２つ、３つ、そして好ましくは４つの軽鎖フレームワーク領域を有する。他の態様において、非ヒト抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合部分の重鎖可変部は、配列番号９、１０、１１、および１２（脱免疫Ｊ５９１重鎖ＦＲ１～４に対応する；図３Ａを参照されたい）または配列番号３７、３８、３９、および４０（脱免疫Ｊ４１５重鎖（Ｊ４１５ＤＩＶＨ４）ＦＲ１～４に対応する；図６を参照されたい）から選択される、少なくとも１、２、３、そして好ましくは４アミノ酸配列、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の、少なくとも１つ、２つ、３つ、そして好ましくは４つの重鎖フレームワーク領域を有する。他の態様において、重鎖または軽鎖のフレームワークは、それぞれ、配列番号１７または配列番号１８（脱免疫Ｊ５９１フレームワーク配列に対応する；図３Ａ～３Ｂを参照されたい）、それぞれ、配列番号４５または配列番号４６（脱免疫Ｊ４１５フレームワーク配列Ｊ４１５ＤＩＶＨ４およびＪ４１５ＤＩＶＫ５に対応する；図６または７を参照されたい）、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖のフレームワーク配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高い同一性を有するアミノ酸配列を有する。さらに他の態様において、重鎖または軽鎖のフレームワークは、それぞれ配列番号１７または配列番号１８、それぞれ配列番号４５または配列番号４６のアミノ酸配列、あ

るいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖のフレームワーク配列と、少なくとも１、２、５、またはそれより多い残基、但し１０、２０、３０、または４０未満の残基が異なるアミノ酸配列を有する。好ましくは、重鎖または軽鎖のフレームワーク領域には、それぞれ配列番号１７または配列番号１８、それぞれ配列番号４５または配列番号４６に示すアミノ酸配列、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖のフレームワーク配列が含まれる。

【０１３２】

他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖または軽鎖の可変部は、それぞれ、配列番号２１または配列番号２２（脱免疫Ｊ５９１の重鎖および軽鎖の可変部に対応する；図３Ａ～３Ｂを参照されたい）、それぞれ、配列番号４９または配列番号５０（脱免疫Ｊ４１５の重鎖および軽鎖の可変部、Ｊ４１５ＤＩＶＨ４およびＪ４１５ＤＩＶＫ５に対応する；図６または７を参照されたい）、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖の可変部配列と、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高い同一性を有するアミノ酸配列を有する。他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖または軽鎖の可変部は、それぞれ配列番号２１または配列番号２２、それぞれ配列番号４９または配列番号５０のアミノ酸配列、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖の可変部配列と、少なくとも１、２、５、またはそれより多い残基、但し１０、２０、３０、または４０未満の残基が異なるアミノ酸配列を有する。好ましくは、軽鎖または重鎖の可変部には、それぞれ配列番号２１または配列番号２２、それぞれ配列番号４９または配列番号５０に示すアミノ酸配列、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の重鎖または軽鎖の可変部配列が含まれる。

【０１３３】

好ましい修飾抗ＰＳＭＡ抗体には、それぞれ、配列番号２１および配列番号２２（脱免疫Ｊ５９１の重鎖および軽鎖の可変部に対応する；図３Ａ～３Ｂを参照されたい）、それぞれ、配列番号４９および配列番号５０（脱免疫Ｊ４１５の重鎖および軽鎖の可変部、Ｊ４１５ＤＩＶＨ４およびＪ４１５ＤＩＶＫ５に対応する；図６および７を参照されたい）に示すアミノ酸配列を有する、少なくとも１つ、好ましくは２つの軽鎖可変部、および少なくとも１つ、好ましくは２つの重鎖可変部が含まれ、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９またはＰＴＡ－４１７４を有する細胞株に産生される抗体の、少なくとも１つ、好ましくは２つの修飾軽鎖可変部配列、および少なくとも１つ、好ましくは２つの重鎖可変部配列が含まれる。

【０１３４】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖または重鎖の可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、ヒト軽鎖または重鎖の可変フレームワーク、例えば成熟ヒト抗体、ヒト生殖系列抗体配列、またはコンセンサス抗体配列由来の軽鎖または重鎖の可変フレームワーク残基由来の、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、１６、または１７アミノ酸残基が含まれる。

【０１３５】

いくつかの態様において、ヒト軽鎖可変フレームワーク由来のアミノ酸残基は、ヒト生殖系列抗体配列の同一の位に見られる残基と同一である。好ましくは、ヒト軽鎖可変フレームワーク由来のアミノ酸残基は、ヒト生殖系列抗体配列の同一の位での最も一般的な残基である。好ましくは、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基８、９、１０、１１、２０、２２、６０、６３、７６、７７、７８、８０、８３、８７、１０３、１０４および１０６（表４に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択される位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えばネズミＪ５９１軽鎖可変部）のフレームワークと異なるか、またはヒト軽鎖可変フレームワーク（例えばヒト生殖系列、成熟、またはコンセンサス・フレームワーク配列）に由来する、少なくとも

１、２、３、５、７、１０アミノ酸残基を有する。好ましくは、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基８（プロリン）、９（セリン）、１０（セリン）、１１（ロイシン）、２０（スレオニン）、２２（スレオニン）、６０（セリン）、６３（セリン）、７６（セリン）、７７（セリン）、７８（ロイシン）、８０（プロリン）、８３（フェニルアラニン）、８７（チロシン）、１０３（リジン）、１０４（バリン）および１０６（イソロイシン）（表４に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択されるヒト軽鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも１、２、３、５、７、または１０アミノ酸残基を有する。

【０１３６】

脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部中のアミノ酸置換を、以下の表４に提供する。左のパネルは、Ｋａｂａｔ，　Ｅ．Ａ．ら（１９９１）上記にしたがったアミノ酸番号を示し；中央のパネルは、マウス配列中の残基の置換および対応するマウス残基を示し；そして右のパネルは、ヒト生殖系列における対応する位で、最も一般的な残基を示す。

表４

【０１３７】

【表４】

位 Kabat 番号	マウス配列の 置換	ヒト生殖系列で 最も一般的な残基
3	V→Q	V
8	H→P	P
9	K→S	S
10	F→S	S
11	M→L	L
20	S→T	T
21	I→L	I
22	I→T	T
42	Q→P	K
58	V→I	V
60	D→S	S
63	T→S	S
76	T→S	S
77	T→S	S
78	V→L	L
80	S→P	P
83	L→F	F
87	F→Y	Y
100	A→P	Q
103	M→K	K
104	L→V	V
106	L→I	I

【０１３８】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基１３、１５、１９、４１、６３、６８、および８０（図７および表５に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えばネズミＪ４１５軽鎖可変部）のフレームワークと異なるか、またはヒト軽鎖可変フレームワーク（例えばヒト生殖系列、成熟、またはコンセンサス・フレームワーク）に由来す

る、少なくとも１、２、３、５、または７アミノ酸残基を有する。好ましくは、修飾抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基１３（アラニン）、１５（アラニン）、１９（メチオニン）、４１（スレオニン）、６３（セリン）、６８（グリシン）、および８０（アラニン）（図７および表５に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択されるヒトコンセンサス軽鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも１、２、３、５、または７アミノ酸残基を有する。

【０１３９】

脱免疫Ｊ４１５軽鎖可変部の１つにおけるアミノ酸置換を、以下の表５に提供する。左のパネルは、直鎖番号付けを用いたアミノ酸番号を示し；中央のパネルは、マウス配列中の残基の置換および対応するマウス残基を示し；そして右のパネルは、ヒト生殖系列における対応する位で、最も一般的な残基を示す。

表５

【０１４０】

【表５】

位 直鎖番号	マウス配列の 置換	ヒト生殖系列で 最も一般的な残基
13	I→A	A
15	V→A	A
19	V→M	M
41	E→T	T
63	T→S	S
68	A→G	G
80	T→A	A

【０１４１】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、配列番号８（ネズミＪ５９１由来；図２Ｂを参照されたい）、配列番号３６（ネズミＪ４１５由来；図７を参照されたい）、配列番号１１４（ネズミＪ５３３由来；図１１Ａを参照されたい）、または配列番号１２４（ネズミＥ９９由来；図１３Ａを参照されたい）に示す軽鎖可変フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも５であるが、８０を超えないアミノ酸残基が含まれる。好ましくは、軽鎖可変フレームワークは、非ヒト軽鎖可変フレームワーク、例えば、それぞれ配列番号８または配列番号３６に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５軽鎖可変フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワークと、少なくとも６０％、６５％、７０％、７２％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９４％の同一性を有するか、あるいは少なくとも５、７、１０、２０、または３０アミノ酸残基、但し１０、２０、３０、または４０未満のアミノ酸残基が異なる。他の態様において、軽鎖可変フレームワークは、ネズミＪ５９１抗体由来（配列番号８；図２Ｂを参照されたい）、ネズミＪ４１５抗体由来（配列番号３６；図７を参照されたい）、ネズミＪ５３３抗体由来（配列番号１１４；図１１Ａを参照されたい）、またはネズミＥ９９抗体由来（配列番号１２４；図１３Ａを参照されたい）であるか、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワークである。

【０１４２】

さらに他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、少なくとも５、１０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、

２２、または２３アミノ酸置換を有する、非ヒト（例えばネズミ）軽鎖可変フレームワーク（例えば配列番号８に示すようなネズミＪ５９１軽鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク）が含まれる。１つの態様において、非ヒト軽鎖可変フレームワークには：

少なくとも５、６、７、または８の置換を有する、フレームワーク領域１；

少なくとも１つの置換を有する、フレームワーク領域２；

少なくとも５、６、７、８、または９の置換を有する、フレームワーク領域３；あるいは

少なくとも２、３または４の置換を有する、フレームワーク領域４

の１以上が含まれる。

【０１４３】

さらに他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、または１０アミノ酸置換を有する、非ヒト（例えばネズミ）軽鎖可変フレームワーク（例えば配列番号３６に示すようなネズミＪ４１５軽鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク）が含まれる。いくつかの態様において、非ヒト軽鎖可変フレームワークには：

少なくとも１、２または３の置換を有する、フレームワーク領域１；

少なくとも１つの置換を有する、フレームワーク領域２；あるいは

少なくとも１、２または３の置換を有する、フレームワーク領域３

の１以上が含まれる。

【０１４４】

置換は：非ヒト残基の保存的置換、あるいは同一の位で、ヒト生殖系列、成熟またはコンセンサス・フレームワーク配列に見られる残基、例えば同一の位のヒト生殖系列配列における最も一般的な残基から選択可能である。いくつかの態様において、軽鎖可変フレームワークは、少なくとも３、４、そして好ましくは５の保存的置換を有する。他の態様において、軽鎖可変フレームワークは、少なくとも５、７、１０、１５、１６、または１７アミノ酸残基置換を有し、ここで、置換アミノ酸残基は、同一の位のヒト生殖系列フレームワーク配列における、最も一般的な残基である。

【０１４５】

いくつかの態様において、非ヒト軽鎖可変フレームワーク（例えば配列番号８に示すようなネズミＪ５９１軽鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク）は：残基３、８、９、１０、１１、２０、２１、２２、４２、５８、６０、６３、７６、７７、７８、８０、８３、８７、１００、１０３、１０４および１０６（表４に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択される位で、少なくとも１、２、３、５、７、１０、１１、１５、１６、１７、１９、２０、２１または２２アミノ酸置換を有する。置換は：残基３（グルタミン）、８（プロリン）、９（セリン）、１０（セリン）、１１（ロイシン）、２０（スレオニン）、２１（ロイシン）、２２（スレオニン）、４２（プロリン）、５８（イソロイシン）、６０（セリン）、６３（セリン）、７６（セリン）、７７（セリン）、７８（ロイシン）、８０（プロリン）、８３（フェニルアラニン）、８７（チロシン）、１００（プロリン）、１０３（リジン）、１０４（バリン）および１０６（イソロイシン）（表４に示すようなＫａｂａｔ番号付け）の１以上から選択可能である。

【０１４６】

他の態様において、非ヒト軽鎖可変フレームワーク（例えば配列番号３６に示すようなネズミＪ５９１軽鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク）は：残基１３、１５、１９、４１、６３、６８および８０（図７および表５に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される位で、少なくとも１、２、３、５、または７アミノ酸置換を有

する。好ましくは、修飾抗体の軽鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基１３（アラニン）、１５（アラニン）、１９（メチオニン）、４１（スレオニン）、６３（セリン）、６８（グリシン）および８０（アラニン）（図７および表５に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、ヒトコンセンサス軽鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも１、２、３、５、７アミノ酸残基を有する。

【０１４７】

好ましくは、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基５、４０、４１、４４、８２ａ、８３、８７、および１０８（表６に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択される位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えばネズミＪ５９１重鎖可変部）のフレームワークと異なるか、またはヒト重鎖可変フレームワーク（例えばヒト生殖系列フレームワーク）に由来する、少なくとも１、２、３、５、７、または８アミノ酸残基を有する。好ましくは、組換え抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基５（バリン）、４０（アラニン）、４１（プロリン）、４４（グリシン）、８２ａ（セリン）、８３（アルギニン）、８７（スレオニン）、または１０８（ロイシン）（表６に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択されるヒト重鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも１アミノ酸残基を有する。

【０１４８】

脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部中のアミノ酸置換を、以下の表６に提供する。左のパネルは、Ｋａｂａｔ，　Ｅ．Ａ．ら（１９９１）上記にしたがったアミノ酸番号を示し；中央のパネルは、マウス配列中の残基の置換および対応するマウス残基を示し；そして右のパネルは、ヒト生殖系列における対応する位で、最も一般的な残基を示す。

表６

【０１４９】

【表６】

位 Kabat 番号	マウス配列の 置換	ヒト生殖系列で 最も一般的な残基
5	Q→V	V
11	L→V	L
12	V→K	V
16	T→A	G
17	S→T	S
19	R→K	R
40	S→A	A
41	H→P	P
44	S→G	G
75	S→T	K
76	S→D	N
82a	R→S	S
83	T→R	R
87	S→T	T
108	T→L	L

【０１５０】

他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基２０、８７、９４、９５、および１１２（図６および表７に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えばネズミＪ４１５重鎖可変部）のフレームワークと異なるか、またはヒト重鎖可変フレームワーク（例えばヒト成熟、コンセンサス、または生殖系列フレームワーク）に由来する、少な

くとも１、２、３、４、５アミノ酸残基を有する。好ましくは、組換え抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片は：残基２０（イソロイシン）、８７（セリン）、９４（アラニン）、９５（バリン）、および１１２（バリン）（図６および表７に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択されるヒト重鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも１、２、３、４、５アミノ酸残基を有する。

【０１５１】

脱免疫Ｊ４１５重鎖可変部の１つにおけるアミノ酸置換を、以下の表７に提供する。左のパネルは、直鎖アミノ酸番号を示し；中央のパネルは、マウス配列中の残基の置換および対応するマウス残基を示し；そして右のパネルは、ヒト生殖系列における対応する位で、最も一般的な残基を示す。

表７

【０１５２】

【表７】

位 Kabat 番号	マウス配列の 置換	ヒト生殖系列で 最も一般的な残基
20	L→I	I
87	N→S	S
94	G→A	A
95	I→V	V
112	L→V	V

【０１５３】

他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、配列番号７（ネズミＪ５９１由来；図２Ａを参照されたい）、配列番号３５（ネズミＪ４１５由来；図６を参照されたい）、配列番号１０９（ネズミＪ５３３由来；図１０Ａを参照されたい）、または配列番号１１９（ネズミＥ９９由来；図１２Ａを参照されたい）に示す重鎖可変フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク由来の、少なくとも５であるが、７５または８２を超えないアミノ酸残基が含まれる。好ましくは、重鎖可変フレームワークは、非ヒト重鎖可変フレームワーク、例えば、それぞれ配列番号７または配列番号３５に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５重鎖可変フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワークと、少なくとも６０％、６５％、７０％、８０％、８２％、８５％、９０％、または９４％の同一性を有するか、あるいは少なくとも５、１０、２０、または３０残基、但し１０、２０、３０、または４０未満の残基が異なる。他の態様において、非ヒト重鎖可変フレームワークは、ネズミＪ５９１抗体由来（配列番号７；図２Ａを参照されたい）、ネズミＪ４１５抗体由来（配列番号３５；図６を参照されたい）、ネズミＪ５３３抗体由来（配列番号１０９；図１０Ａを参照されたい）、またはネズミＥ９９抗体由来（配列番号１１９；図１２Ａを参照されたい）であるか、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７またはＨＢ－１２１０１を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワークである。

【０１５４】

さらに他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、少なくとも３、５、１０、１５、１６、１７、１８、または１９アミノ酸置換を有する、非ヒト（例えばネズミ）重鎖可変フレームワーク（例えばネズミＪ５９１重鎖可変フレームワーク（図２Ａに示すような配列番号７）、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）が含まれる。１つの態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の非ヒト重鎖可変フレー

ムワークには：
少なくとも４、５、または６の置換を有する、フレームワーク領域１；
少なくとも１、２、または３の置換を有する、フレームワーク領域２；
少なくとも３、４、または５の置換を有する、フレームワーク領域３；あるいは
少なくとも１つの置換を有する、フレームワーク領域４
の１以上が含まれる。

【０１５５】

さらに他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変フレームワーク、またはその抗原結合断片には、少なくとも１、２、３、４、または５アミノ酸置換を有する、非ヒト（例えばネズミ）重鎖可変フレームワーク（例えばネズミＪ４１５重鎖可変フレームワーク（図６に示すような配列番号３５）、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）が含まれる。１つの態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の非ヒト重鎖可変フレームワークには：
少なくとも１つの置換を有する、フレームワーク領域１；
少なくとも１、２、または３の置換を有する、フレームワーク領域３；あるいは
少なくとも１つの置換を有する、フレームワーク領域４
の１以上が含まれる。

【０１５６】

置換は：非ヒト残基の保存的置換、あるいは同一の位で、ヒト生殖系列、成熟またはコンセンサス配列に見られる残基、例えば同一の位のヒト生殖系列における最も一般的な残基から選択可能である。１つの態様において、重鎖可変フレームワークは、少なくとも３、４、５、６、そして好ましくは７の保存的置換を有する。好ましくは、重鎖可変フレームワークは、同一の位で、ヒト生殖系列において、最も一般的な残基による、少なくとも５、６、７、そして好ましくは８の置換を有する。

【０１５７】

いくつかの態様において、非ヒト重鎖可変フレームワーク（例えば配列番号７のネズミＪ５９１重鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）は：残基５、１１、１２、１６、１７、１９、４０、４１、４４、７５、７６、８２ａ、８３、８７、および１０８（表６に示すようなＫａｂａｔ番号付け）からなる群より選択される位での、少なくとも１アミノ酸置換を有する。置換は：５（バリン）、１１（バリン）、１２（リジン）、１６（アラニン）、１７（スレオニン）、１９（リジン）、４０（アラニン）、４１（プロリン）、４４（グリシン）、７５（スレオニン）、７６（アスパラギン酸）、８２ａ（セリン）、８３（アルギニン）、８７（スレオニン）、および１０８（ロイシン）（表６に示すようなＫａｂａｔ番号付け）の１以上から選択可能である。

【０１５８】

他の態様において、非ヒト重鎖可変フレームワーク（例えば配列番号３５のネズミＪ４１５重鎖可変フレームワーク、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）は：残基２０、８７、９４、９５および１１２（図６および表７に示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される位での、少なくとも１アミノ酸置換を有する。置換は：残基２０（イソロイシン）、８７（セリン）、９４（アラニン）、９５（バリン）、および１１２（バリン）（図６および表７に示すような直鎖番号付け）の１以上から選択可能である。

【０１５９】

抗体Ｊ５９１、Ｊ４１５、Ｊ５３３およびＥ９９の軽鎖および重鎖領域のフレームワーク領域のアミノ酸配列を、以下の表８に提供する。

表８：フレームワーク配列

【０１６０】

【表８Ａ】

名称	生物	図	配列番号	配列
V_H FR1-FR4 J591	マウス	図 2A	7	EVQLQQSGPELKKPGTSVRISCKTSWVKQS HGKSLEWIGKATLTVDKSSSTAYMELRSLT SEDSAVYYCAAWGQGTTLTVSS
V_L FR1-FR4 J591	マウス	図 2B	8	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICWYQQKPG QSPKLLIYGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV QSEDLADYFCFGAGTMLDLK
V_H FR1 (脱免疫) J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	9	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTS
V_H FR2 (脱免疫) J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	10	WVKQAPGKGLEWIG
V_H FR3 (脱免疫) J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	11	KATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC AA
V_H FR4 (脱免疫) J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	12	WGQGTLLTVSS
V_L FR1 (脱免疫) J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	13	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTC
V_L FR2 (脱免疫) J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	14	WYQQKPGPSPKLLIY
V_L FR3 (脱免疫) J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	15	GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADY YC
V_L FR4 (脱免疫) J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	16	FGPGTKVDIK
V_H FR1-FR4 (脱免疫) J591	人工的脱免疫重鎖 J591	図 3A	17	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSWVKQA PGKGLEWIGKATLTVDKSTDTAYMELSSLR SEDTAVYYCAAWGQGTLLTVSS
V_L FR1-FR4 (脱免疫) J591	人工的脱免疫軽鎖 J591	図 3B	18	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCWYQQKPG PSPKLLIYGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFADYYCFGPGTKVDIK
V_H FR1-FR4 J415	マウス	図 6	35	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASWVRQS PEKGLEWVARVIISRDDSKSSVYLQMNNLR AEDTGIYYCTRWGQGTTLTVSS
V_L FR1-FR4 J415	マウス	図 6	36	NIVMTQFPKSMSISVGERVTLTCWYQQKPE QSPKMLIYGVPDRFTGSGSATDFILTISSV QTEDLVDYYCFGGGTKLEMK

【０１６１】

【表８Ｂ】

V_H FR1（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 6	37	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVAS
V_H FR2（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 6	38	WVRQSPEKGLEWVA
V_H FR3（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 6	39	RVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTR
V_H FR4（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 6	40	WGQGTTVTVSS
V_L FR1（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	41	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTC
V_L FR2（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	42	WYQQKPTQSPKMLIY
V_L FR3（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	43	GVPDRFSGSGSGTDFILTISSVQAEDLVDYYC
V_L FR4（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	44	FGGGTKLEMK
V_H FR1-FR4（脱免疫）J415-4	人工的脱免疫重鎖 J415-4	図 7	45	EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASWVRQSPEKGLEWVARVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWGQGTTVTVSS
V_L FR1-FR4（脱免疫）J415-5	人工的脱免疫軽鎖 J415-5	図 7	46	NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCWYQQKPTQSPKMLIYGVPDRFSGSGSGTDFILTISSVQAEDLVDYYCFGGGTKLEMK
V_H FR1 J533	マウス	図 10A	105	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS
V_H FR2 J533	マウス	図 10A	106	WVKQKPGQVLEWIG
V_H FR3 J533	マウス	図 10A	107	KATLTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCAR
V_H FR4 J533	マウス	図 10A	108	WGRGATLTVSS
V_H FR1-FR4 J533	マウス	図 10A	109	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASWVKQKPGQVLEWIGKATLTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARWGRGATLTVSS

【０１６２】

【表８Ｃ】

V_L FR1 J533	マウス	図 11A	110	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC
V_L FR2 J533	マウス	図 11A	111	WYQQKPGQPPNLLIF
V_L FR3 J533	マウス	図 11A	112	GIPARFSGSGSGTDFTLTIYPVEADDVATY YC
V_L FR4 J533	マウス	図 11A	113	FGGGTKLEIK
V_L FR1-FR4 J533	マウス	図 11A	114	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCWYQQKPG QPPNLLIFGIPARFSGSGSGTDFTLTIYPV EADDVATYYCFGGGTKLEIK
V_H FR1 E99	マウス	図 12A	115	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVS
V_H FR2 E99	マウス	図 12A	116	WVRQPPGKGLEWLG
V_H FR3 E99	マウス	図 12A	117	RLNIFKDNSKNQVFLKMSSFQTDDTARYFC AR
V_H FR4 E99	マウス	図 12A	118	WGQGTTLTVSS
V_H FR1-FR4 E99	マウス	図 12A	119	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSWVRQP PGKGLEWLGRLNIFKDNSKNQVFLKMSSFQ TDDTARYFCARWGQGTTLTVSS
V_L FR1 E99	マウス	図 13A	120	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRVTC
V_L FR2 E99	マウス	図 13A	121	WYQAKPGQSPRILIY
V_L FR3 E99	マウス	図 13A	122	GVPDRFTAYGSGTDFTLTITNVQSEDLTEY FC
V_L FR4 E99	マウス	図 13A	123	FGAGTKLELK
V_L FR1-FR4 E99	マウス	図 13A	124	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRVTCWYQAKPG QSPRILIYGVPDRFTAYGSGTDFTLTITNV QSEDLTEYFCFGAGTKLELK

【０１６３】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン、あるいは好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロ

ブリンおよび少なくとも１つの重鎖免疫グロブリンが含まれる。好ましくは、軽鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えば、それぞれ配列番号２０（図２Ｂを参照されたい）または配列番号４８（図７を参照されたい）に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５軽鎖可変部、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに：残基３、８、９、１０、１１、２０、２１、２２、４２、５８、６０、６３、７６、７７、７８、８０、８３、８７、１００、１０３、１０４および１０６（表４におけるようなＫａｂａｔ番号付け）、または残基１３、１５、１９、４１、６３、６８、および８０（図７および表５におけるような直鎖番号付け）からなる群より選択される、１、２、３、４、５、６、７またはそれより多い位で、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖フレームワーク（例えば、それぞれ配列番号８（図２Ｂを参照されたい）または配列番号３６（図７を参照されたい）に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５軽鎖フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変フレームワーク）と異なる軽鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト軽鎖可変部が含まれる。

【０１６４】

他の好ましい態様において、重鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えば、それぞれ配列番号１９（図２Ａを参照されたい）または配列番号４７（図６を参照されたい）に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５重鎖可変部、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変部）由来の３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）、並びに：残基５、１１、１２、１６、１７、１９、４０、４１、４４、７５、７６、８２ａ、８３、８７、および１０８（表５におけるようなＫａｂａｔ番号付け）、または残基２０、８７、９４、９５および１１２（図６および表７におけるような直鎖番号付け）からなる群より選択される、１、２、３、４、５またはそれより多い位で、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖フレームワーク（例えば、それぞれ配列番号７（図２Ａを参照されたい）または配列番号３５（図６を参照されたい）に示すネズミＪ５９１またはＪ４１５重鎖フレームワーク、あるいはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６またはＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）と異なる修飾重鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト重鎖可変部が含まれる。

【０１６５】

さらに他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン、あるいはより好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロブリンおよび少なくとも１つの重鎖免疫グロブリンが含まれる。好ましくは、軽鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えば配列番号２０（図２Ｂを参照されたい）に示すネズミＪ５９１軽鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに：

残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２または１３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１～１３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；

残基８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８～２０の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；

残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１７～２９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；

残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８または３９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基２７～３９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；

残基３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２または４３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３０～４３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；
残基４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、または５７の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４５～５７の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；
残基５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、または６８の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基５６～６８の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；
残基７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、または８３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７１～８３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；
残基７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４または８５の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７３～８５の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）；および
残基９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、または１０６の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基９４～１０６の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ｂにおけるような番号付け）
からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部、例えばネズミＪ５９１軽鎖可変部（配列番号２０またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）のフレームワークと異なる修飾軽鎖フレームワークを含んでなる、修飾非ヒト軽鎖可変部が含まれる。

【０１６６】

さらに他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン、あるいはより好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロブリンおよび少なくとも１つの修飾重鎖免疫グロブリンが含まれる。好ましくは、軽鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えば配列番号４８（図７）に示すネズミＪ４１５軽鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに：
残基５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７または１８の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基５～１８の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１１～２４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、または２６の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１３～２６の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１７～３０の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基２７～４０の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、または４４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３１～４４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６

８、または６９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基５６～６９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、または７３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基６０～７３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、または８３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７０～８３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３または８４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７１～８４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５または８６の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７３～８６の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；
残基７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、または９２の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７６～９２の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）；および
残基８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、または９４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８１～９４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図７におけるような直鎖番号付け）
からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部、例えばネズミＪ４１５軽鎖可変部（配列番号４８またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）のフレームワークと異なる軽鎖フレームワークを含んでなる、修飾非ヒト軽鎖可変部が含まれる。

【０１６７】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えば配列番号１９（図２Ａを参照されたい）に示すネズミＪ５９１重鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに：
残基２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基２～１４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；
残基１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１０～２２の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；
残基１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１６～２８の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；
残基３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、または４２の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３０～４２の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；
残基３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、または４４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３２～４４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；
残基４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、または５５の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４３～５５の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、または５８の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４６～５８の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、または７０の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基５８～７０の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３または７４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基６２～７４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０または８１の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基７０～８１の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、または９３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８１～９３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９５、または９６の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８４～９６の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；

残基９１、９２、９３、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、または１０３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基９１～１０３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）；および

残基１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、または１１２の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１００～１１２の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図４Ａにおけるような番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、５、７、１０位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部のフレームワーク（例えば配列番号１９のネズミＪ５９１重鎖可変部またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）と異なる重鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト重鎖可変部が含まれる。

【０１６８】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えば配列番号４７（図６を参照されたい）に示すネズミＪ４１５重鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに：

残基１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２または２３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１０～２３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；

残基１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または２９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１６～２９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；

残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、または３４の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基２１～３４の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；

残基３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、または４３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３０～４３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；

残基３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、または４８の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基３５～４８の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；

残基４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、または５６の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４３～５６の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；
残基４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８または５９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４６～５９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；
残基４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、または６２の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基４９～６２の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；
残基６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、または７７の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基６４～７７の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；
残基８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、または９３の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８０～９３の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；
残基８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基８６～９９の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）；および
残基１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、または１１７の１つ以上の、範囲内または隣接する位、あるいは残基１０４～１１７の１以上を含むＴ細胞エピトープ（図６におけるような番号付け）
からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５位で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部のフレームワーク（例えば配列番号４７のネズミＪ４１５重鎖可変部またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変フレームワーク）と異なる重鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト重鎖可変部が含まれる。

【０１６９】

さらに他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン、あるいはより好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロブリンおよび少なくとも１つの重鎖免疫グロブリンが含まれる。好ましくは、軽鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えば配列番号２０（図２Ｂ）に示すネズミＪ５９１軽鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部、例えばネズミＪ５９１軽鎖可変部のフレームワークと、少なくとも１つの位で異なるが、１、２、４～７、１２～１９、２３、３１～４１、４３～４９、５７、５９、６１、６２、６４～７５、７９、８２、８３、８５～８７、８９、９８、９９、１０１、１０２、１０５、および１０６（図４Ｂにおけるような番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、５、７、１０、１５、または２０残基で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部由来の残基を有する、軽鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト軽鎖可変部が含まれる。軽鎖フレームワークは、３、８、９、１０、１１、２０、２１、２２、４２、５８、６０、６３、７６、７７、７８、８０、８３、８７、１００、１０３、および１０４（図４Ｂにおけるような番号付け）からなる群より選択される、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１９、２０またはそれより多い残基から選択される位で、異なることが可能である。

【０１７０】

さらに他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片には、少なくとも１つの軽鎖または重鎖の免疫グロブリン、あるいはより好ましくは、少なくとも１つの軽鎖免疫グロブリンおよび少なくとも１つの重鎖免疫グロブリンが含まれる。好ましくは、

修飾軽鎖免疫グロブリンには、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部（例えば配列番号４８（図７）に示すネズミＪ４１５軽鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部、例えばネズミＪ４１５軽鎖可変部のフレームワークと、少なくとも１つの位で異なるが、１～１２、１４、１６～１８、２０～４０、４２～６２、６４～６７、６９～７９、および８１～１０７（図７におけるような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、５、７、１０、１５、または２０残基で、非ヒト抗ＰＳＭＡ軽鎖可変部由来の残基を有する、軽鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト軽鎖可変部が含まれる。修飾軽鎖フレームワークは、１３、１５、１９、４１、６３、６８および８０（図７におけるような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、または７位で、異なることが可能である。

【０１７１】

他の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えば配列番号１９（図２Ａ）に示すネズミＪ５９１重鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１２６を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部のフレームワークと、少なくとも１つの位で異なるが、１～４、６～１０、１３～１５、１８、２０～２５、３６～３９、４２、４３、４５～４９、６７～７５、７８～８３、８５、８６、８８～９０、９２～９８、１０５～１０９、および１１１～１１５（図４Ａにおけるような番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４残基で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部由来の残基を有する、修飾重鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト重鎖可変部が含まれる。修飾重鎖フレームワークは、５、１１～１２、１６～１７、１９、２６～３５、４０～４１、４４、５０～６６、７６～７７、８４、８７、９１、９９～１０４、および１１０（図４Ａにおけるような番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４位で、異なることが可能である。

【０１７２】

他の態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には、非ヒト、例えばネズミ、抗ＰＳＭＡ重鎖可変部（例えば配列番号４７（図６）に示すネズミＪ４１５重鎖可変部、またはＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１２１０９を有するハイブリドーマ細胞株に産生される抗体の重鎖可変部）由来の３つのＣＤＲ、並びに非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部のフレームワークと、少なくとも１つの位で異なるが、１～１９、２１～８６、８８～９３、９６～１１１、および１１３～１１６（図６におけるような番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、または５残基で、非ヒト抗ＰＳＭＡ重鎖可変部由来の残基を有する、重鎖フレームワークを含んでなる、非ヒト重鎖可変部が含まれる。重鎖フレームワークは、２０、８７、９４、９５および１１２（図６に示すような番号付け）からなる群より選択される位で、異なることが可能である。

【０１７３】

さらに別の側面において、抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には下記残基：残基１（グルタミン酸）、２（バリン）、４（ロイシン）、７（セリン）、８（グリシン）、１１（ロイシン）、１４（プロリン）、１５（グリシン）、１９（リジン）、２０（イソロイシン）、２１（セリン）、２２（システイン）、２５（セリン）、２６（グリシン）、２８（スレオニン）、２９（フェニルアラニン）、３２（チロシン）、３６（トリプトファン）、３７（バリン）、３８（アルギニン／リジン）、３９（グルタミン）、４１（プロリン）、４３（リジン）、４４（グリシン）、４５（ロイシン）、４６（グルタミン酸）、４７（トリプトファン）、５１（イソロイシン）、６７（アルギニン／リジン）、７３（アスパラギン酸）、７５（セリン）、８０（チロシン）、８５（セリン）、８６（ロイシン）、８７（アルギニン）、８９（グルタミン酸）、９０

（アスパラギン酸）、９１（スレオニン）、９２（アラニン）、９３（バリン）、９４（チロシン）、９５（チロシン）９６（システイン）、１００（トリプトファン）、１０１（アスパラギン）、１０５（トリプトファン）、１０６（グリシン）、１０７（グルタミン）、１０８（グリシン）、１０９（スレオニン）、１１２（スレオニン）、１１３（バリン）、１１４（セリン）、または１１５（セリン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）の１以上より選択され、そして該残基の１以上より選択される位に位置する、少なくとも、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０アミノ酸残基を含んでなる、重鎖可変部が含まれる。

【０１７４】

１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には：

残基１（グルタミン酸）、２（バリン）、４（ロイシン）、７（セリン）、８（グリシン）、１１（ロイシン）、１４（プロリン）、１５（グリシン）、１９（リジン）、２０（イソロイシン）、２１（セリン）、２２（システイン）、および２５（セリン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３アミノ酸を有する、フレームワーク領域１；

残基２６（グリシン）、２８（スレオニン）、２９（フェニルアラニン）、および３２（チロシン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４アミノ酸を有する、ＣＤＲ１；

残基３６（トリプトファン）、３７（バリン）、３８（アルギニン／リジン）、３９（グルタミン）、４１（プロリン）、４３（リジン）、４４（グリシン）、４５（ロイシン）、４６（グルタミン酸）、および４７（トリプトファン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０アミノ酸を有する、フレームワーク領域２；

５１位（図４Ａに示すような直鎖番号付け）での少なくとも１つのイソロイシンを有する、ＣＤＲ２；

残基６７（アルギニン／リジン）、７３（アスパラギン酸）、７５（セリン）、８０（チロシン）、８５（セリン）、８６（ロイシン）、８７（アルギニン）、８９（グルタミン酸）、９０（アスパラギン酸）、９１（スレオニン）、９２（アラニン）、９３（バリン）、９４（チロシン）、９５（チロシン）、および９６（システイン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４アミノ酸を有する、フレームワーク領域３；

残基１００（トリプトファン）および１０１（アスパラギン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２アミノ酸を有する、ＣＤＲ３；または

残基１０５（トリプトファン）、１０６（グリシン）、１０７（グルタミン）、１０８（グリシン）、１０９（スレオニン）、１１２（スレオニン）、１１３（バリン）、１１４（セリン）、および１１５（セリン）（図４Ａに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９アミノ酸を有する、フレームワーク領域４

の１以上が含まれる。

【０１７５】

さらに別の態様において、修飾抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には：残基２（イソロイシン）、４（メチオニン）、５（スレオニン）、６（グルタミン）、８（プロリン）、１０（セリン）、１２（セリン）、１４（セリン）、１６（グリシン）、１７（グルタミン酸／アスパラギン酸）、１８（アルギニン）、２０（スレオニン）、２１（ロイシン）、２２（スレオニン）、２３（システイン）、２４（リジン）、２５（アラニン）、２６（セリン）、２９（バリン）、３０（グリシン）、３１（

スレオニン）、３３（バリン）、３５（トリプトファン）、３６（チロシン）、３７（グルタミン）、３８（グルタミン）、３９（リジン）、４０（プロリン）、４３（セリン）、４４（プロリン）、４５（リジン）、４７（ロイシン）、４８（イソロイシン）、４９（チロシン）、５１（アラニン）、５２（セリン）、５４（アルギニン）、５６（スレオニン）、５７（グリシン）、５９（プロリン）、６１（アルギニン）、６２（フェニルアラニン）、６３（セリン）、６４（グリシン）、６５（セリン）、６６（グリシン）、６７（セリン）、６８（グリシン）、６９（スレオニン）、７０（アスパラギン酸）、７１（フェニルアラニン）、７３（ロイシン）、７４（スレオニン）、７５（スレオニン）、７６（セリン）、７７（セリン）、７９（グルタミン）、８１（グルタミン酸）、８２（アスパラギン酸）、８５（アスパラギン酸）、８６（チロシン）、８７（チロシン）、８８（システイン）、９０（グルタミン）、９５（プロリン）、９７（スレオニン）、９８（フェニルアラニン）、９９（グリシン）、１０１（グリシン）、１０２（スレオニン）、１０３（リジン）、１０５（グルタミン酸／アスパラギン酸）または１０７（リジン）（図４Ｂにおけるような直鎖番号付け）の１以上より選択され、そして該残基の１以上より選択される位に位置する、少なくとも、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、２０、３０、４０、５０、６０、または７０アミノ酸を含んでなる、軽鎖可変部が含まれる。

【０１７６】

１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖免疫グロブリン、またはその抗原結合断片には：

残基２（イソロイシン）、４（メチオニン）、５（スレオニン）、６（グルタミン）、８（プロリン）、１０（セリン）、１２（セリン）、１４（セリン）、１６（グリシン）、１７（グルタミン酸／アスパラギン酸）、１８（アルギニン）、２０（スレオニン）、２１（ロイシン）、２２（スレオニン）、および２３（システイン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１５アミノ酸を有する、フレームワーク領域１；

残基２４（リジン）、２５（アラニン）、２６（セリン）、２９（バリン）、３０（グリシン）、３１（スレオニン）、および３３（バリン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７アミノ酸を有する、ＣＤＲ１；

残基３５（トリプトファン）、３６（チロシン）、３７（グルタミン）、３８（グルタミン）、３９（リジン）、４０（プロリン）、４３（セリン）、４４（プロリン）、４５（リジン）、４７（ロイシン）、４８（イソロイシン）、および４９（チロシン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２アミノ酸を有する、フレームワーク領域２；

残基５１（アラニン）、５２（セリン）、５４（アルギニン）、および５６（スレオニン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４アミノ酸を有する、ＣＤＲ２；

残基５９（プロリン）、６１（アルギニン）、６２（フェニルアラニン）、６３（セリン）、６４（グリシン）、６５（セリン）、６６（グリシン）、６７（セリン）、６８（グリシン）、６９（スレオニン）、７０（アスパラギン酸）、７１（フェニルアラニン）、７３（ロイシン）、７４（スレオニン）、７５（スレオニン）、７６（セリン）、７７（セリン）、７９（グルタミン）、８１（グルタミン酸）、８２（アスパラギン酸）、８５（アスパラギン酸）、８６（チロシン）、８７（チロシン）、および８８（システイン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２１、２２、２３、２４アミノ酸を有する、フレームワーク領域３；

残基９０（グルタミン）、９５（プロリン）、９７（スレオニン）、および９８（フェニルアラニン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４アミノ酸を有する、ＣＤＲ３；または

残基９９（グリシン）、１０１（グリシン）、１０２（スレオニン）、１０３（リジン）、１０５（グルタミン酸／アスパラギン酸）、および１０７（リジン）（図４Ｂに示すような直鎖番号付け）からなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６アミノ酸を有する、フレームワーク領域４
の１以上が含まれる。

【０１７７】

抗ＰＳＭＡ抗体を産生する他の方法

モノクローナル抗ＰＳＭＡ抗体はまた、組換えＤＮＡ技術の当業者に知られる他の方法によっても生成可能である。

【０１７８】

本明細書において、「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ生成」「抗体」または「免疫グロブリン」は、可変部のすべてまたは一部、例えばＣＤＲの1以上またはすべてが、非免疫細胞セレクション、例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏファージディスプレー、プロテインチップ、または抗原に結合する能力に関して候補配列を試験可能な他の方法いずれかで生成される、免疫グロブリンを指す。

【０１７９】

特定の抗原特異性を有する抗体断片を同定し、そして単離するため、「コンビナトリアル抗体ディスプレー」法と称される代替法が開発されてきており、そしてこれを利用してモノクローナル抗体を産生することが可能である（コンビナトリアル抗体ディスプレーの説明については、例えば、Ｓａｓｔｒｙら　１９８９　ＰＮＡＳ　８６：５７２８；Ｈｕｓｅら　１９８９　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４６：１２７５；およびＯｒｌａｎｄｉら　１９８９　ＰＮＡＳ　８６：３８３３を参照されたい）。上述のように免疫原で動物を免疫した後、生じたＢ細胞プールの抗体レパートリーをクローニングする。オリゴマープライマーの混合物およびＰＣＲを用いることによって、免疫グロブリン分子の多様な集団の可変部のＤＮＡ配列を得る方法が一般的に知られる。例えば、５’リーダー（シグナルペプチド）配列および／またはフレームワーク１（ＦＲ１）配列に対応する混合オリゴヌクレオチドプライマーと共に、保存される３’定常部プライマーに対するプライマーを、多くのネズミ抗体由来の重鎖および軽鎖の可変部のＰＣＲ増幅に使用することが可能である（Ｌａｒｒｉｃｋら，１９９１，　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１１：１５２－１５６）。同様の戦略はまた、ヒト抗体由来のヒト重鎖および軽鎖の可変部を増幅するのにも使用可能である（Ｌａｒｒｉｃｋら，　１９９１，　Ｍｅｔｈｏｄｓ：Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ　ｔｏ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２：１０６－１１０）。

【０１８０】

例示的態様において、標準的プロトコルを用いて、ＲＮＡをＢリンパ球、例えば末梢血細胞、骨髄、または脾臓調製物から単離する（例えば米国特許第４，６８３，２０２号；Ｏｒｌａｎｄｉら　ＰＮＡＳ　（１９８９）　８６：３８３３－３８３７；Ｓａｓｔｒｙら，　ＰＮＡＳ　（１９８９）　８６：５７２８－５７３２；およびＨｕｓｅら　（１９８９）　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４６：１２７５－１２８１）。重鎖（単数又は複数）、並びにκおよびλ軽鎖の各々の定常部に特異的なプライマーと共に、シグナル配列のプライマーを用いて、第一鎖ｃＤＮＡを合成する。可変部ＰＣＲプライマーを用いて、重鎖および軽鎖両方の可変部を、各々単独で、または組み合わせて増幅し、そしてディスプレーパッケージを生成する際のさらなる操作のため、適切なベクター中に連結する。増幅プロトコルで有用なオリゴヌクレオチドプライマーは、ユニークであることも、または縮重していることも、または縮重位にイノシンを取り込むことも可能である。発現のため、あらかじめ決定されたリーディングフレームにおいて、ベクター内への増幅断片のクローニングを可能にするため、制限エンドヌクレアーゼ認識配列もまたプライマー内に取り込むことが可能である。

【０１８１】

免疫由来抗体レパートリーからクローニングしたＶ遺伝子ライブラリーは、好ましくは繊維状ファージ由来の、ディスプレーパッケージ集団によって発現させて、抗体ディスプ

レーライブラリーを形成することが可能である。理想的には、ディスプレーパッケージは、非常に巨大で変化に富んだ抗体ディスプレーライブラリーの標本抽出、各アフィニティー分離周期後の迅速な選別、および精製ディスプレーパッケージからの抗体遺伝子の容易な単離を可能にする系を含んでなる。ファージディスプレーライブラリーを生成するための商業的に入手可能なキット（例えばＰｈａｒｍａｃｉａ組換えファージ抗体系、カタログ番号２７－９４００－０１；およびＳｔｒａｔａｇｅｎｅ ＳｕｒｆＺＡＰ™ ファージディスプレーキット、カタログ番号２４０６１２）に加え、変化に富んだ抗体ディスプレーライブラリーを生成する際に使用するのに特に受け入れられる方法および試薬の例は、例えば、Ｌａｄｎｅｒら、米国特許第５，２２３，４０９号；Ｋａｎｇら、国際公開第ＷＯ ９２／１８６１９号；Ｄｏｗｅｒら、国際公開第ＷＯ ９１／１７２７１号；Ｗｉｎｔｅｒら、国際公開第ＷＯ ９２／２０７９１号；Ｍａｒｋｌａｎｄら、国際公開第ＷＯ ９２／１５６７９号；Ｂｒｅｉｔｌｉｎｇら、国際公開第ＷＯ ９３／０１２８８号；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら、国際公開第ＷＯ ９２／０１０４７号；Ｇａｒｒａｒｄら、国際公開第ＷＯ ９２／０９６９０号；Ｌａｄｎｅｒら、国際公開第ＷＯ ９０／０２８０９号；Ｆｕｃｈｓら （１９９１） Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３７０－１３７２；Ｈａｙら （１９９２） Ｈｕｍ Ａｎｔｉｂｏｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ３：８１－８５；Ｈｕｓｅら （１９８９） Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１；Ｇｒｉｆｆｔｈｓら （１９９３） ＥＭＢＯ Ｊ １２：７２５－７３４；Ｈａｗｋｉｎｓら （１９９２） Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２６：８８９－８９６；Ｃｌａｃｋｓｏｎら （１９９１） Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８；Ｇｒａｍら （１９９２） ＰＮＡＳ ８９：３５７６－３５８０；Ｇａｒｒａｄら （１９９１） Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３７３－１３７７；Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら （１９９１） Ｎｕｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ １９：４１３３－４１３７；およびＢａｒｂａｓら （１９９１） ＰＮＡＳ ８８：７９７８－７９８２に見出すことが可能である。

【０１８２】

特定の態様において、重鎖および軽鎖のＶ領域ドメインを、同一ポリペプチド上で発現することが可能であり、柔軟なリンカーによって連結して、一本鎖Ｆｖ断片を形成し、そしてｓｃＦＶ遺伝子を続いて望ましい発現ベクターまたはファージゲノムにクローニングすることが可能である。ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら，Ｎａｔｕｒｅ （１９９０） ３４８：５５２－５５４に一般的に記載されるように、柔軟な（$Gly_4-Ser)_3$ リンカーで連結された、抗体の完全なV_HドメインおよびV_Lドメインを用いて、一本鎖抗体が産生可能であり、これは、抗原親和性に基づいて、ディスプレーパッケージを分離可能にすることが可能である。続いて、抗原と免疫反応性である単離ｓｃＦＶ抗体を本方法で使用するため、薬剤調製物中に配合することが可能である。

【０１８３】

ディスプレーパッケージ（例えば繊維状ファージ）の表面上にディスプレーされたら、抗原またはそのペプチド断片を用いて、抗体ライブラリーをスクリーニングして、抗原に特異性を有する抗体を発現するパッケージを同定し、そして単離することが可能である。選択した抗体をコードする核酸を、ディスプレーパッケージから（例えばファージゲノムから）回収して、そして標準的組換えＤＮＡ技術によって、他の発現ベクター内にサブクローニングすることが可能である。

【０１８４】

当該技術分野に知られる方法、例えばライブラリーのスクリーニングを伴う方法にしたがって、表面タンパク質に高い親和性を持つ特異的抗体を作成可能である（Ｌａｄｎｅｒ，Ｒ．Ｃ．ら、米国特許第５，２３３，４０９号；Ｌａｄｎｅｒ，Ｒ．Ｃ．ら、米国特許第５，４０３，４８４号）。さらに、これらのライブラリーの方法を、抗体の構造的決定基の模倣体である結合決定基を得るためのスクリーニングに用いることが可能である。

【０１８５】

特に、特定の抗体分子のＦｖ結合表面は、タンパク質－タンパク質相互作用の原理にし

たがって、その標的リガンドと相互作用し、したがってV_HおよびV_Lに関する配列データ（後者はκ鎖型またはλ鎖型のものであることが可能である）は、当業者に知られるタンパク質工学技術の基礎である。結合決定基を含んでなるタンパク質表面の詳細は、ＮＭＲ研究または結晶データから得られる、他の抗体から先に決定された三次元構造を用いたモデリング法によって、抗体配列情報から得ることが可能である。例えば、Ｂａｊｏｒａｔｈ，Ｊ．およびＳ．Ｓｈｅｒｉｆｆ，１９９６，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔ．，Ｆｕｎｃｔ．，ａｎｄ Ｇｅｎｅｔ．２４（２），１５２－１５７；Ｗｅｂｓｔｅｒ，Ｄ．Ｍ．およびＡ．Ｒ．Ｒｅｅｓ，１９９５，“Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ｓｉｔｅｓ，”Ｓ．Ｐａｕｌ監修，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌ．５１，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ中，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，ニュージャージー州トトワ，ｐｐ １７－４９；並びにＪｏｈｎｓｏｎ，Ｇ．，Ｗｕ，Ｔ．Ｔ．およびＥ．Ａ．Ｋａｂａｔ，１９９５，“Ｓｅｑｈｕｎｔ：Ａ ｐｒｏｇｒａｍ ｔｏ ｓｃｒｅｅｎ ａｌｉｇｎｅｄ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ａｎｄ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ，”Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌ．５１，前掲書中，ｐｐ １－１５を参照されたい。

【０１８６】

抗原結合領域はまた、望ましい結合活性を持つ、多様な種類のコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって得ることが可能であり、そして記載されている方法によって、活性種を同定することが可能である。

【０１８７】

1つの態様において、ディスプレーパッケージ集団によって、変化に富んだペプチドライブラリーを発現させて、ペプチドディスプレーライブラリーを形成する。理想的には、ディスプレーパッケージは、非常に巨大で変化に富んだペプチドディスプレーライブラリーの標本抽出、各アフィニティー分離周期後の迅速な選別、およびペプチドをコードする遺伝子を精製ディスプレーパッケージから容易に単離するのを可能にする系を含んでなる。ペプチドディスプレーライブラリーは、例えば原核生物およびウイルス中であることが可能であり、これらは迅速に増幅可能であり、そして比較的操作が容易であり、そして多数のクローンの生成を可能にする。好ましいディスプレーパッケージには、例えば増殖中の細菌細胞、細菌胞子、および最も好ましくは細菌ウイルス（特にＤＮＡウイルス）が含まれる。しかし、本発明はまた、潜在的なディスプレーパッケージとして、酵母およびその胞子を含む、真核細胞の使用もまた意図する。ファージディスプレーライブラリーを上に記載する。

【０１８８】

他の技術には、結合剤を単離するために適切な「受容体」を用いたアフィニティークロマトグラフィー、その後、慣用的な技術（例えば質量分析およびＮＭＲ）による、単離された結合剤またはリガンドの同定が含まれる。好ましくは、可溶性受容体を、検出してリガンド結合の指標とすることが可能な標識（例えば蛍光体、比色酵素、放射性同位体、または発光化合物）にコンジュゲートする。あるいは、固定化合物を選択的に遊離し、そして膜を通じて拡散させて、受容体と相互作用することを可能にしうる。

【０１８９】

化合物のコンビナトリアルライブラリーはまた、ライブラリーの各メンバーの同一性をコードする「タグ」を含んで合成することも可能である（例えばＷ．Ｃ．Ｓｔｉｌｌら、国際出願ＷＯ ９４／０８０５１を参照されたい）。一般的に、この方法は、固体支持体または化合物に付着した、不活性であるが、容易に検出可能なタグの使用を特徴とする。活性化合物が検出されたら、付随するユニークなタグの同定によって、化合物の同一性を決定する。このタグ付け法は、ライブラリー中のすべての化合物の完全なセットから、非常に低いレベルで同定可能である、化合物の巨大ライブラリーの合成を可能にする。

【０１９０】

損なわれていない抗体でない抗ＰＳＭＡ抗体もまた、本発明で有用である。こうした抗体は、上述の抗体のいずれに由来することも可能である。例えば、抗原結合断片と共に、上述の抗体由来の全長単量体、二量体または三量体ポリペプチド自体が有用である。この種の有用な抗体相同体には（ｉ）Ｆａｂ断片、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価断片；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ヒンジ領域でのジスルフィド架橋によって連結される２つのＦａｂ断片を含んでなる二価断片；（ｉｉｉ）ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の単一のアームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄら，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；および（ｖｉ）単離相補性決定領域（ＣＤＲ）が含まれる。さらに、Ｆｖ断片の２つのドメイン、ＶＬおよびＶＨは別個の遺伝子にコードされているが、組換え法を用いて、単一タンパク質鎖として作成可能にする合成リンカーによって、これらを連結することが可能であり、ここで、ＶＬおよびＶＨ領域は対形成して、一価分子を形成する（一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる；例えばＢｉｒｄら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６；およびＨｕｓｔｏｎら（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３を参照されたい）。こうした一本鎖抗体もまた、用語、抗体の「抗原結合断片」内に含まれると意図される。当業者に知られる慣用的技術を用いて、これらの抗体断片を得て、そして損なわれていない抗体と同一の方式で、有用性に関して、該断片をスクリーニングする。

【０１９１】

抗体断片はまた、化学的方法によって、例えば損なわれていない抗体を、ペプシンまたはパパインなどのプロテアーゼで切断し、そして場合によって切断産物を還元剤で処理することによっても産生可能である。あるいは、有用な断片は、一部切除重鎖遺伝子および／または軽鎖遺伝子で形質転換した宿主細胞を用いることによって、産生可能である。

【０１９２】

抗体の他の部分、例えば定常部を、例えば欠失させるか、付加するか、または置換することによって修飾されているモノクローナル抗体、キメラ抗体およびヒト化抗体もまた、本発明の範囲内である。例えば、抗体は以下のように修飾可能である：（ｉ）定常部を欠失させることによって；（ｉｉ）定常部を別の定常部、例えば抗体の半減期、安定性、もしくは親和性を増加させることを意味する定常部、または別の種もしくは別の抗体クラス由来の定常部と交換することによって；あるいは（ｉｉｉ）定常部における１以上のアミノ酸を修飾して、例えばとりわけグリコシル化部位の数、エフェクター細胞機能、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合、補体固定を改変することによって。

【０１９３】

１つの態様において、抗体の定常部は、例えば異なる種由来の、別の定常部によって交換可能である。この交換は、分子生物学技術を用いて実行可能である。例えば、ＶＨまたはＶＬをコードする核酸を、軽鎖または重鎖の定常部をコードする別の核酸に、機能可能であるように連結することによって、抗体のＶＬまたはＶＨ領域をコードする核酸を、それぞれ、全長軽鎖遺伝子または全長重鎖遺伝子に変換することが可能である。ヒト軽鎖および重鎖の定常部遺伝子の配列は当該技術分野に知られる。好ましくは、定常部はヒトであるが、他の種、例えばげっ歯類（例えばマウスまたはラット）、霊長類、ラクダ、ウサギ由来の定常定常可変部もまた使用可能である。これらの種由来の定常部が当該技術分野に知られる（例えばＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）。

【０１９４】

抗体定常部を改変する方法が当該技術分野に知られる。改変された機能、例えば細胞上のＦｃＲ、または補体のＣ１構成要素などのエフェクターリガンドに対する改変された親

和性を持つ抗体は、抗体の定常部分の少なくとも１つのアミノ酸残基を異なる残基と交換することによって、産生可能である（例えば、その内容がすべて本明細書に援用される、ＥＰ　３８８，１５１　Ａ１、ＵＳ　５，６２４，８２１およびＵＳ　５，６４８，２６０を参照されたい）。ネズミまたは他の種の免疫グロブリンに適用した際、これらの機能を減少させるかまたは除去する、同様の種類の改変が記載可能である。

【０１９５】

抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を誘導体化するか、または別の機能分子（例えば別のペプチドまたはタンパク質）に連結することが可能である。したがって、本発明の抗体および抗体部分は、免疫接着分子を含む、本明細書に記載する抗体の誘導体型および別の方式で修飾した型を含むと意図される。例えば、本発明の抗体または抗体部分は、別の抗体（例えば二特異性抗体または二重特異性抗体（ｄｉａｂｏｄｙ））、検出可能剤、細胞傷害性剤、薬剤、および／または抗体または抗体部分と別の分子との会合を仲介可能なタンパク質またはペプチド（ストレプトアビジン・コア領域またはポリヒスチジン・タグなど）などの、１以上の他の分子実体に機能的に連結する（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合または別の方式によって）ことが可能である。

【０１９６】

誘導体化抗体の１つの種類は、２以上の抗体（同一種類または異なる種類の、例えば二特異性抗体を生成するため）を架橋することによって産生する。適切な架橋剤には、適切なスペーサーによって分離される２つの異なる反応性基を有するヘテロ二官能性のもの（例えばｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、またはホモ二官能性のもの（例えばスベリン酸ジスクシンイミジル）が含まれる。こうしたリンカーは、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、イリノイ州ロックフォードから入手可能である。

【０１９７】

本発明の抗体または抗体部分を誘導体化（または標識）可能な、有用な検出可能剤には、蛍光化合物、多様な酵素、補欠分子族、発光物質、生物発光物質、蛍光放出金属原子、例えばユーロピウム（Ｅｕ）、および他のアンタニド類（ａｎｔｈａｎｉｄｅｓ）、および放射性物質（以下に記載）が含まれる。典型的な蛍光検出可能剤には、フルオレセイン、フルオレセイン・イソチオシアネート、ローダミン、５－ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリン等が含まれる。抗体はまた、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼ等の検出可能酵素で誘導体化することも可能である。抗体を検出可能酵素で誘導体化する場合、これは、酵素が使用して検出可能な反応産物を産生する、さらなる試薬を添加することによって、検出される。例えば、検出可能剤、西洋ワサビペルオキシダーゼが存在する場合、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加は、検出可能な発色反応産物を導く。また、補欠分子族（例えばストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン）で抗体を誘導体化することも可能である。例えば、抗体をビオチンで誘導体化して、そしてアビジンまたはストレプトアビジン結合の間接的測定を通じて、検出することが可能である。適切な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセイン・イソチオシアネート、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、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンが含まれ；発光物質の例には、ルミノールが含まれ；そして生物発光物質の例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが含まれる。

【０１９８】

標識抗体は、例えば：（ｉ）アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降などの標準的技術によって、あらかじめ決定した抗原を単離すること；（ｉｉ）タンパク質の存在量および発現パターンを評価するため、あらかじめ決定した抗原を検出すること（例えば細胞溶解物または細胞上清において）；（ｉｉｉ）例えば既定の治療措置の有効性を決定するため、臨床的試験法の一部として、組織中のタンパク質レベルを監視することを含む、いくつかの背景において、診断的および／または実験的に使用可能である。

【０１９９】
抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片は、別の分子実体、典型的には標識または療法剤（例えば細胞傷害性剤または細胞分裂抑制性剤）または部分にコンジュゲート化することが可能である。
【０２００】
放射性同位体は、診断適用または療法適用で使用可能である。抗ＰＳＭＡ抗体にカップリング可能な放射性同位体には、限定されるわけではないが、α、β、またはγ放射体、あるいはβおよびγ放射体が含まれる。こうした放射性同位体には、限定されるわけではないが、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、プラセオジム、アスタチン（^{211}Ａｔ）、レニウム（^{186}Ｒｅ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、リン（^{32}Ｐ）、ロジウム（^{188}Ｒｈ）、イオウ（^{35}Ｓ）、炭素（^{14}Ｃ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、クロム（^{51}Ｃｒ）、塩素（^{36}Ｃｌ）、コバルト（^{57}Ｃｏまたは^{58}Ｃｏ）、鉄（^{59}Ｆｅ）、セレン（^{75}Ｓｅ）、またはガリウム（^{67}Ｇａ）が含まれる。療法剤として有用な放射性同位体には、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、プラセオジム、アスタチン（^{211}Ａｔ）、レニウム（^{186}Ｒｅ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、およびロジウム（^{188}Ｒｈ）が含まれる。例えば診断剤で使用するための標識として有用な放射性同位体には、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、リン（^{32}Ｐ）、炭素（^{14}Ｃ）、およびトリチウム（^{3}Ｈ）、または上に列挙される療法的同位体の１以上が含まれる。
【０２０１】
抗ＰＳＭＡ抗体は、当該技術分野に知られる技術を用いて放射標識可能である。例えば、該方法には、抗ＰＳＭＡ抗体、例えば本明細書に記載する抗ＰＳＭＡ抗体を、キレート剤、例えば１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）と接触させ、それによってコンジュゲート化抗体を産生することが含まれる。コンジュゲート化抗体を放射性同位体、例えば^{111}インジウム、^{90}イットリウムおよび^{177}ルテチウムで放射標識し、それによって標識抗ＰＳＭＡ抗体を産生する。抗ＰＳＭＡ抗体を放射標識する詳細な方法は、以下のセクションおよび付随する実施例に、より詳細に記載される。例えば、抗ＰＳＭＡ抗体は、その内容が本明細書に完全に援用される、ＵＳＳＮ　６０／２９５，２１４、２００１年６月１日出願に記載されるように、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）とカップリングさせることによって、^{111}インジウム、^{90}イットリウム、または^{177}ルテチウムで放射標識することが可能である。抗ＰＳＭＡ抗体をキレートするための詳細な実験プロトコルが、ＵＳＳＮ　６０／２９５，２１４の実施例１５に記載され、これは、本出願に特に援用され、そして以下の実施例で再現される。
【０２０２】
上に論じるように、抗体を療法剤とコンジュゲート化することが可能である。療法的に活性である放射性同位体にはすでに言及した。他の療法剤には、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロミド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド（ｔｅｎｏｐｏｓｉｄｅ）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド類、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、メイタンシノイド類、例えばメイタンシノールまたはＤＭ１（米国特許第５，２０８，０２０号を参照されたい）、ＣＣ－１０６５（米国特許第５，４７５，０９２号、第５，５８５，４９９号、第５，８４６，５４５号を参照されたい）、カリケアマイシン、およびその類似体または相同体が含まれる。メイタンシノイドは、例えばメイタンシノールまたはメイタンシノール類似体であることが可能である。メイタンシノイドは、例えば、メイタンシノールまたはメイタンシノール類似体であることが可能である。メイタンシノ

ール類似体の例には、修飾芳香族環を有するもの（例えばＣ－１９－デクロロ（ｄｅｃｌｏｒｏ）、Ｃ－２０－デメトキシ、Ｃ－２０－アシルオキシ）、および他の位に修飾を有するもの（例えばＣ－９－ＣＨ、Ｃ－１４－アルコキシメチル、Ｃ－１４－ヒドロキシメチルまたはアセロキシ（ａｃｅｌｏｘｙ）メチル、Ｃ－１５－ヒドロキシ／アシルオキシ、Ｃ－１５－メトキシ、Ｃ－１８－Ｎ－デメチル、４，５－デオキシ）が含まれる。メイタンシノールおよびメイタンシノール類似体は、例えば、米国特許第６，３３３，４１０号に記載され、該特許の内容は、本明細書に援用される。カリケアマイシンは、例えば、ブロモ複合体カリケアマイシン（例えばアルファ、ベータまたはガンマブロモ複合体）、ヨード複合体カリケアマイシン（例えばアルファ、ベータまたはガンマヨード複合体）、またはその類似体および模倣体（ｍｉｍｉｃｓ）であることが可能である。ブロモ複合体カリケアマイシンには、α_1－ＢＲ、α_2－ＢＲ、α_3－ＢＲ、α_4－ＢＲ、β_1－ＢＲ、β_2－ＢＲおよびγ_1－ＢＲが含まれる。ヨード複合体カリケアマイシンには、α_1－Ｉ、α_2－Ｉ、α_3－Ｉ、β_1－Ｉ、β_2－Ｉ、δ_1－Ｉおよびγ_1－ＢＲが含まれる。カリケアマイシン、並びにその突然変異体、類似体および模倣体は、例えば米国特許第４，９７０，１９８号、１９９０年１１月１３日発行、第５，２６４，５８６号、１９９３年１１月２３日発行、第５，５５０，２４６号、１９９６年８月２７日発行、第５，７１２，３７４号、１９９８年1月２７日発行、および第５，７１４，５８６号、１９９８年２月３日発行に記載され、これらの内容は本明細書に援用される。療法剤には、限定されるわけではないが、代謝拮抗剤（例えばメトトレキセート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルダカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ））、アルキル化剤（例えばメクロレタミン、チオエパ（ｔｈｉｏｅｐａ）クロラムブシル、ＣＣ－１０６５、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）およびロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、およびシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン類（例えばダウノルビシン（以前のダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えばダクチノマイシン（以前のアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（ＡＭＣ））、および有糸分裂阻害剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびメイタンシノイド類）が含まれる。

【０２０３】

細胞毒素または細胞傷害性剤には、細胞に有害ないかなる剤も含まれる。例には、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロミド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド類、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、メイタンシノイド類、例えばメイタンシノール（米国特許第５，２０８，０２０号を参照されたい）、ＣＣ－１０６５（米国特許第５，４７５，０９２号、第５，５８５，４９９号、第５，８４６，５４５号を参照されたい）およびその類似体または相同体が含まれる。療法剤には、限定されるわけではないが、代謝拮抗剤（例えばメトトレキセート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルダカルバジン）、アルキル化剤（例えばメクロレタミン、チオエパクロラムブシル、ＣＣ－１０６５、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）およびロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、およびシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン類（例えばダウノルビシン（以前のダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えばダクチノマイシン（以前のアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（ＡＭＣ））、および有糸分裂阻害剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびメイタンシノイド類）が含まれる。

【０２０４】

本発明のコンジュゲートは、既定の生物学的反応を修飾するのに使用可能である。療法剤は、古典的な化学的療法剤に限定されると解釈してはならない。例えば、薬剤部分は、望ましい生物学的活性を所持するタンパク質またはポリペプチドであることが可能である。こうしたタンパク質には、例えばアブリン、リシンＡ、シュードモナス外毒素またはジフテリア毒素などの毒素；腫瘍壊死因子、インターフェロン、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノーゲンアクチベーターなどのタンパク質；または例えばリンホカイン類、インターロイキン－１（「ＩＬ－１」）、インターロイキン－２（「ＩＬ－２」）、インターロイキン－６（「ＩＬ－６」）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（「ＧＭ－ＣＳＦ」）、顆粒球コロニー刺激因子（「Ｇ－ＣＳＦ」）、または他の増殖因子などの生物学的反応修飾因子が含まれることが可能である。

【０２０５】

核酸、ベクターおよび宿主細胞

本発明の修飾抗体および抗原結合断片の組換え発現に使用可能な、単離核酸、ベクターおよび宿主細胞組成物を開示する。１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体、例えば修飾抗ＰＳＭＡ抗体（例えば脱免疫Ｊ５９１またはＪ４１５抗ＰＳＭＡ抗体）、またはその抗原結合断片の、それぞれ、重鎖および軽鎖の可変部をコードするヌクレオチド配列を含んでなる、第一の単離核酸および第二の単離核酸を提供する。

【０２０６】

修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ５９１免疫グロブリン軽鎖可変部のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を図５Ｂに示す（それぞれ配列番号２５および２２）。非コード相補ヌクレオチド配列もまた、図５Ｂに示す（配列番号２６）。Ｊ５９１脱免疫抗ＰＳＭＡ抗体軽鎖可変部は、以下の領域を含有する：配列番号２５のほぼヌクレオチド２６１～３２９にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基１～２３（直鎖番号付け；配列番号１３もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ１ドメイン；配列番号２５のほぼヌクレオチド３３０～３６２にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基２４～３４（直鎖番号付け；配列番号４もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ１ドメイン；配列番号２５のほぼヌクレオチド３６３～４０７にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基３５～４９（直鎖番号付け；配列番号１４もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ２ドメイン；配列番号２５のほぼヌクレオチド４０８～４２８にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基５０～５６（直鎖番号付け；配列番号５もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ２ドメイン；配列番号２５のほぼヌクレオチド４２９～５２４にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基５７～８８（直鎖番号付け；配列番号１５もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ３ドメイン；配列番号２５のほぼヌクレオチド５２５～５５１にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基８９～９７（直鎖番号付け；配列番号６もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ３ドメイン；および配列番号２５のほぼヌクレオチド５５２～５８１にコードされる、配列番号２２のほぼアミノ酸残基９８～１０７（直鎖番号付け；配列番号１６もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ４ドメイン。

【０２０７】

修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ５９１免疫グロブリン重鎖可変部のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を図５Ａに示す（それぞれ配列番号２３および２１）。非コード相補配列もまた、図５Ａに示す（配列番号２４）。Ｊ５９１脱免疫抗ＰＳＭＡ抗体重鎖可変部は、以下の領域を含有する：配列番号２３のほぼヌクレオチド２６１～３３５にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基１～２５（直鎖番号付け；配列番号９もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ１ドメイン；配列番号２３のほぼヌクレオチド３３６～３６５にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基２６～３５（直鎖番号付け；配列番号１もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ１ドメイン；配列番号２３のほぼヌクレオチド３６６～４０７にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基３６～４９（直鎖番号付け；配列番号１０もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ２ドメイン；配列番号２３のほぼヌクレオチド４０８～４５８にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基５０～６６（直鎖番号付け；配列番号２もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ２ドメイ

ン；配列番号２３のほぼヌクレオチド４５９～５５４にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基６７～９８（直鎖番号付け；配列番号１１もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ３ドメイン；配列番号２３のほぼヌクレオチド５５５～５７２にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基９９～１０４（直鎖番号付け；配列番号３もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ３ドメイン；および配列番号２３のほぼヌクレオチド５７３～６０５にコードされる、配列番号２１のほぼアミノ酸残基１０５～１１５（直鎖番号付け；配列番号９もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ４ドメイン。

【０２０８】

修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ４１５免疫グロブリン軽鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＫ１）のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を図８Ａに示す（それぞれ配列番号５６および５７）。Ｊ４１５ＤＩＶＫ１の非コード相補ヌクレオチド配列もまた、図９Ａに示す（配列番号５８）。Ｊ４１５脱免疫抗ＰＳＭＡ抗体軽鎖可変部は、以下の領域を含有する：配列番号５６のほぼヌクレオチド２６１～３２９にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基１～２３（直鎖番号付け；配列番号４１もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ１ドメイン；配列番号５６のほぼヌクレオチド３３０～３６２にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基２４～３４（直鎖番号付け；配列番号３２もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ１ドメイン；配列番号５６のほぼヌクレオチド３６３～４０７にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基３５～４９（直鎖番号付け；配列番号４２もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ２ドメイン；配列番号５６のほぼヌクレオチド４０８～４２８にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基５０～５６（直鎖番号付け；配列番号３３もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ２ドメイン；配列番号５６のほぼヌクレオチド４２９～５２４にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基５７～８８（直鎖番号付け；配列番号４３もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ３ドメイン；配列番号５６のほぼヌクレオチド５２５～５５１にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基８９～９７（直鎖番号付け；配列番号３４もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ３ドメイン；および配列番号５６のほぼヌクレオチド５５２～５８１にコードされる、配列番号５７のほぼアミノ酸残基９８～１０７（直鎖番号付け；配列番号４４もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ４ドメイン。好ましい修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ４１５免疫グロブリン軽鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＫ５）のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を、それぞれ、配列番号５０および５２に示し；Ｊ４１５ＤＩＶＫ５は、Ｊ４１５ＤＩＶＫ１に関して上に示すのと同一の方式で、その構成要素配列に分割することが可能である。

【０２０９】

修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ４１５免疫グロブリン重鎖可変部のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を図８Ａに示す（それぞれ配列番号５３および５４）。非コード相補配列もまた、図８Ａに示す（配列番号５５）。Ｊ４１５脱免疫抗ＰＳＭＡ抗体重鎖可変部は、以下の領域を含有する：配列番号５３のほぼヌクレオチド２６１～３３５にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基１～２５（直鎖番号付け；配列番号３７もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ１ドメイン；配列番号５３のほぼヌクレオチド３３６～３６５にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基２６～３５（直鎖番号付け；配列番号２９もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ１ドメイン；配列番号５３のほぼヌクレオチド３６６～４０７にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基３６～４９（直鎖番号付け；配列番号３８もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ２ドメイン；配列番号５３のほぼヌクレオチド４０８～４６４にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基５０～６８（直鎖番号付け；配列番号３０もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ２ドメイン；配列番号５３のほぼヌクレオチド４６５～５６０にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基６９～１００（直鎖番号付け；配列番号３９もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ３ドメイン；配列番号５３のほぼヌクレオチド５６１～５７５にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基１０１～１０５（直鎖番号付け；配列番号３１もまた参照されたい）に対応する、ＣＤＲ３ドメイン；および配列番号５３のほぼヌクレ

オチド５７６～６０８にコードされる、配列番号５４のほぼアミノ酸残基１０６～１１６（直鎖番号付け；配列番号４０もまた参照されたい）に対応する、ＦＲ４ドメイン。好ましい修飾（脱免疫）抗ＰＳＭＡ　Ｊ４１５免疫グロブリン重鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＨ４）のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を、それぞれ、配列番号５１および４９に示し；Ｊ４１５ＤＩＶＨ４は、Ｊ４１５ＤＩＶＨ１に関して上に示すのと同一の方式で、その構成要素配列に分割することが可能である。

【０２１０】

当業者は、抗ＰＳＭＡ修飾抗体（例えばＦＲドメイン、例えばＦＲ１～４）をコードするヌクレオチド配列は、遺伝暗号および標準的分子生物学技術を用いて、本出願に記載されるヌクレオチド配列およびアミノ酸配列から得ることが可能であると認識するであろう。

【０２１１】

１つの態様において、単離核酸は、図５Ａ（配列番号２３）、図８Ａ（配列番号５３）もしくは配列番号５１（Ｊ４１５ＤＩＶＨ４）に示すようなヌクレオチド配列もしくはその相補体（例えば配列番号２４または配列番号５５）、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の重鎖可変部のヌクレオチド配列もしくはその相補体；それに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれより高い同一性を有する配列；あるいは図５Ａ（配列番号２３）、図８Ａ（配列番号５３）、配列番号５１に示すヌクレオチド配列、もしくはその相補体（例えば配列番号２４または配列番号５５）、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の重鎖可変部のヌクレオチド配列、もしくはその相補体に、本明細書に記載するストリンジェントな条件（例えば非常にストリンジェントな条件）下でハイブリダイズ可能な配列を有する、抗ＰＳＭＡ修飾抗体重鎖可変部ヌクレオチド配列を含んでなる。

【０２１２】

別の態様において、単離核酸は、図３Ａ（配列番号２１）もしくは図６（例えば配列番号４９）に示すようなアミノ酸配列、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列；それに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列；あるいは図３Ａ（配列番号２１）、図６（例えば配列番号４９）に示すようなアミノ酸配列、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列に、本明細書に記載するストリンジェントな条件（例えば非常にストリンジェントな条件）下でハイブリダイズ可能な配列を有する、抗ＰＳＭＡ修飾抗体重鎖可変部アミノ酸配列をコードする。

【０２１３】

別の態様において、単離核酸は、配列番号１、２、および３、または２９、３０および３１、または９３、９４、および９５、または９９、１００および１０１のアミノ酸配列、あるいは本明細書に記載する配列と１または２アミノ酸が異なるＣＤＲ配列から選択される抗ＰＳＭＡ抗体の重鎖可変部のＣＤＲを、少なくとも１つ、好ましくは２つ、そして最も好ましくは３つコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる。さらに別の態様において、単離核酸は、図５Ａ（配列番号２３）、配列番号５１、図８Ａ（配列番号１２５）、図１０Ａ（配列番号７３）、もしくは図１２Ａ（配列番号８３）に示すＣＤＲ１、２、もしくは３をコードするヌクレオチド配列、またはその相補体、あるいは本明細書に記載する配列と１または２アミノ酸が異なるＣＤＲをコードする配列を含んでなる。

【０２１４】

別の態様において、単離核酸は、配列番号９、１０、１１および１２、または３７、３８、３９および４０、あるいはそれに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列から選択される抗ＰＳＭＡ修飾抗体の重鎖可変フレームワーク領域由来のアミノ酸配列を、少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、そして最も好ましく

は４つコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる。

【０２１５】

さらに別の態様において、単離核酸は、図５Ｂ（配列番号２５）、図９Ａ（配列番号５６）、もしくは配列番号５２に示すような配列、もしくはその相補体（例えば配列番号２６または配列番号５８）、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部のヌクレオチド配列；それに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列；あるいは図５Ｂ（配列番号２５）、図９Ａ（配列番号５６）、配列番号５２に示すようなヌクレオチド配列、もしくはその相補体（例えば配列番号２６または５８）、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部のヌクレオチド配列、もしくはその相補体に、本明細書に記載するストリンジェントな条件（例えば非常にストリンジェントな条件）下でハイブリダイズ可能な配列を有する、抗ＰＳＭＡ修飾抗体軽鎖可変部ヌクレオチド配列を含んでなる。別の態様において、単離核酸は、図３Ｂ（配列番号２２）もしくは図７（例えば配列番号５０）に示すような配列、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；それに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれより高い同一性を有する配列；あるいは図３Ｂ（配列番号２２）もしくは図７（配列番号５０）に示すようなアミノ酸配列、またはＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－３７０９もしくはＰＴＡ－４１７４を有するＮＳ０細胞株に産生される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列に、本明細書に記載するストリンジェントな条件（例えば非常にストリンジェントな条件）下でハイブリダイズ可能な配列を有する、抗ＰＳＭＡ修飾抗体軽鎖可変部アミノ酸配列をコードする。

【０２１６】

別の態様において、単離核酸は、配列番号４、５、および６、または３２、３３および３４、または９６、９７、および９８、または１０２、１０３および１０４のアミノ酸配列から選択される抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖可変部のＣＤＲを、少なくとも１つ、好ましくは２つ、そして最も好ましくは３つコードするヌクレオチド配列、あるいは本明細書に記載する配列と１または２アミノ酸が異なるＣＤＲをコードする配列を含んでなる。

【０２１７】

さらに別の態様において、単離核酸は、配列番号２５に示す軽鎖可変ヌクレオチド配列のＣＤＲ１～３をコードするヌクレオチド配列、あるいは本明細書に記載する配列と１または２アミノ酸が異なるＣＤＲをコードする配列を含んでなる。別の態様において、単離核酸は、配列番号１３、１４、１５および１６、または４１、４２、４３および４４から選択される抗ＰＳＭＡ修飾抗体の軽鎖可変フレームワーク領域由来のアミノ酸配列、あるいはそれに少なくとも８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列を、少なくとも１つ、好ましくは２つ、３つ、そして最も好ましくは４つコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる。

【０２１８】

好ましい態様において、抗ＰＳＭＡ抗体の軽鎖および重鎖の可変部をコードするヌクレオチド配列を有する、単離された第一の核酸および第二の核酸があり、各単離核酸は、配列番号１、２、３、４、５、および６、または２９、３０、３１、３２、３３および３４、または９３、９４、９５、９６、９７、および９８、または９９、１００、１０１、１０２、１０３、および１０４のアミノ酸配列から選択される、少なくとも１、２、３、４、５、そして好ましくはすべてのＣＤＲ、あるいは本明細書に記載する配列と１または２アミノ酸が異なるＣＤＲをコードする配列を有する。

【０２１９】

核酸は、軽鎖または重鎖の可変部自体をコードすることが可能であるし、あるいは、対応する可変部に機能可能であるように連結した、抗体軽鎖または重鎖の定常部もまたコードすることが可能である。１つの態様において、軽鎖可変部を、カッパまたはラムダ定常部から選択される定常部に連結する。好ましくは、軽鎖定常部はラムダ型（例えばヒト・

ラムダ型）に由来する。別の態様において、重鎖可変部を、ＩｇＧ（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、およびＩｇＥからなる群より選択される抗体アイソタイプの重鎖定常部に連結する。好ましくは、重鎖定常部は、ＩｇＧ（例えばＩｇＧ１）アイソタイプ、例えばヒトＩｇＧ１由来である。

【０２２０】

本発明の核酸は、特定の発現系に好ましい、または好ましくないコドンを有するように選択することが可能である。例えば、核酸は、配列が大腸菌、酵母、ヒト、昆虫、ＮＳ０、またはＣＨＯ細胞での発現に最適化されるように、少なくとも１つのコドンで、好ましくは少なくとも１０％または２０％のコドンが改変されているものであることが可能である。

【０２２１】

好ましい態様において、核酸は、提供される配列のものと、例えば以下のように：少なくとも１つであるが、１０、２０、３０、または４０ヌクレオチド未満；少なくとも１つであるが、対象の核酸のヌクレオチドの１％、５％、１０％または２０％未満、異なる（例えば置換、挿入、または欠失によって異なる）。この解析に必要であれば、最大相同性のため、配列を並列すべきである。欠失または挿入、あるいはミスマッチ由来の「ループ」アウトされた配列を相違とみなす。相違は、好ましくは、非必須残基（単数または複数）または保存的置換（単数または複数）をコードするヌクレオチドでの相違または変化である。

【０２２２】

１つの態様において、第一の核酸および第二の核酸は連結され、例えば同一ベクター中に含有される。他の態様において、第一の核酸および第二の核酸は連結されておらず、例えば異なるベクター中に含有される。

【０２２３】

別の側面において、本発明は、本発明の核酸、例えば第一の核酸および第二の核酸を含有する、宿主細胞およびベクター（例えば組換え発現ベクター）を特徴とする。

原核または真核宿主細胞が使用可能である。用語「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」は、本明細書において、交換可能に用いられる。こうした用語は、特定の対象細胞のみでなく、こうした細胞の子孫または潜在的子孫も指す。突然変異または環境の影響によって、続く世代に特定の修飾が起こる可能性があるため、こうした子孫は、実際、親細胞に同一でない可能性があるが、それでも、本明細書で用いるような、用語の範囲内に含まれる。宿主細胞は、原核細胞、例えば大腸菌などの細菌細胞、または真核細胞、例えば昆虫細胞、酵母、または好ましくは哺乳動物細胞（例えば培養細胞または細胞株）いずれであることも可能である。他の適切な宿主細胞が当業者に既知である。

【０２２４】

抗ＰＳＭＡ抗体、またはその抗原結合断片を発現させるのに好ましい哺乳動物宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞）（例えばＲ．Ｊ．　Ｋａｕｆｍａｎおよび Ｐ．Ａ．　Ｓｈａｒｐ　（１９８２）　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　１５９：６０１－６２１に記載されるような、ＤＨＦＲ選択可能マーカーと共に用いる、Ｕｒｌａｕｂおよび Ｃｈａｓｉｎ，　（１９８０）　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　７７：４２１６－４２２０に記載されるｄｈｆｒ－ＣＨＯ細胞を含む）、リンパ球細胞株、例えばＮＳ０骨髄腫細胞およびＳＰ２細胞、ＣＯＳ細胞、およびトランスジェニック動物由来の細胞、例えば乳腺上皮細胞が含まれる。

【０２２５】

別の側面において、本発明は、ベクター、例えば組換え発現ベクターを特徴とする。本発明の組換え発現ベクターは、原核細胞または真核細胞における、修飾抗体、またはその抗原結合断片の発現のために、設計することが可能である。例えば、本発明のポリペプチドを、大腸菌、昆虫細胞（例えばバキュロウイルス発現ベクターを用いる）、酵母細胞または哺乳動物細胞で発現させることが可能である。適切な宿主細胞は、Ｇｏｅｄｄｅｌ，（１９９０）　Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏ

ｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５, Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ, カリフォルニア州サンディエゴにさらに論じられる。あるいは、例えばＴ７プロモーター制御配列およびＴ７ポリメラーゼを用いて、組換え発現ベクターを、ｉｎ ｖｉｔｒｏで転写し、そして翻訳することが可能である。

【０２２６】

原核生物におけるタンパク質の発現は、融合または非融合タンパク質の発現を指示する構成的または誘導性プロモーターを含有するベクターを用いて、大腸菌で最も頻繁に行われる。融合ベクターは、コードされる抗体、通常、組換え抗体の定常部に、多くのアミノ酸を付加する。

【０２２７】

抗体鎖遺伝子に加え、本発明の組換え発現ベクターは、機能可能であるように連結され、そして宿主細胞において、抗体鎖遺伝子の発現を調節する制御配列を所持する。

本発明の修飾抗体、またはその抗原結合部分の組換え発現のための典型的な系において、抗体重鎖および抗体軽鎖両方をコードする組換え発現ベクターを、リン酸カルシウム仲介トランスフェクションによって、ｄｈｆｒ－ＣＨＯ細胞に導入する。組換え発現ベクター内で、抗体重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子は、各々、遺伝子の高レベルの転写を駆動する、エンハンサー／プロモーター制御要素（例えばＣＭＶエンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター制御要素またはＳＶ４０エンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター制御要素など、ＳＶ４０、ＣＭＶ、アデノウイルスなどに由来するもの）に機能可能であるように連結されている。組換え発現ベクターはまた、メトトレキセート選択／増幅を用いて、該ベクターでトランスフェクションされているＣＨＯ細胞の選択を可能にする、ＤＨＦＲ遺伝子も所持する。選択される形質転換宿主細胞を培養して、抗体重鎖および軽鎖の発現を可能にして、そして損なわれていない抗体を培地から回収する。標準的な分子生物学技術を用いて、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクションし、形質転換細胞を選択し、該宿主細胞を培養し、そして培地から抗体を回収する。

【０２２８】

他のＰＳＭＡ結合剤

本発明の方法にやはり有用なのは、ＰＳＭＡ模倣剤である。ペプチド、半ペプチド性（ｓｅｍｉ－ｐｅｐｔｉｄｉｃ）化合物または非ペプチド性化合物（例えば小有機分子）を含むこれらの剤はＰＳＭＡ活性の阻害剤である。

【０２２９】

好ましい態様において、剤は、コンビナトリアルライブラリー、例えばペプチドまたは有機コンビナトリアルライブラリー、または天然産物ライブラリーのメンバーである。好ましい態様において、複数の試験化合物、例えばライブラリーメンバーには、少なくとも１０、10^2、10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、または10^8の化合物が含まれる。好ましい態様において、複数の試験化合物、例えばライブラリーメンバーは、構造的または機能的特性を共有する。

【０２３０】

１つの態様において、本発明は、ＰＳＭＡ結合剤のライブラリーを提供する。コンビナトリアルライブラリーの合成は、当該技術分野に周知であり、そして概説されてきている（例えばＥ．Ｍ．Ｇｏｒｄｏｎら, Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９４）３７：１３８５－１４０１；ＤｅＷｉｔｔ, Ｓ．Ｈ．；Ｃｚａｒｎｉｋ, Ａ．Ｗ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．（１９９６）２９：１１４；Ａｒｍｓｔｒｏｎｇ, Ｒ．Ｗ．；Ｃｏｍｂｓ, Ａ．Ｐ．；Ｔｅｍｐｅｓｔ, Ｐ．Ａ．；Ｂｒｏｗｎ, Ｓ．Ｄ．；Ｋｅａｔｉｎｇ, Ｔ．Ａ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．（１９９６）２９：１２３；Ｅｌｌｍａｎ, Ｊ．Ａ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．（１９９６）２９：１３２；Ｇｏｒｄｏｎ, Ｅ．Ｍ．；Ｇａｌｌｏｐ, Ｍ．Ａ．；Ｐａｔｅｌ, Ｄ．Ｖ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．（１９９６）２９：１４４；Ｌｏｗｅ, Ｇ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．（１９９５）３０９, Ｂｌｏｎｄｅｌｌｅら Ｔｒｅｎｄｓ Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．（１９９５）１４：８３；Ｃｈ

ｅｎら Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９９４）１１６：２６６１；米国特許第５，３５９，１１５号、第５，３６２，８９９号、および第５，２８８，５１４号；ＰＣＴ公開第ＷＯ９２／１００９２号、第ＷＯ９３／０９６６８号、第ＷＯ９１／０７０８７号、第ＷＯ９３／２０２４２号、第ＷＯ９４／０８０５１号を参照されたい）。

【０２３１】

本発明の化合物ライブラリーは、多様な方法にしたがって調製可能であり、このいくつかが当該技術分野に知られる。例えば、「スプリット－プール」戦略を、以下の方法で実行することが可能である：官能性を持たせたポリマー支持体のビーズを複数の反応容器に入れる；固相ペプチド合成に適した多様なポリマー支持体が知られ、そしていくつかが商業的に入手可能である（例えば、Ｍ．Ｂｏｄａｎｓｋｙ“Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，第２版，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ（１９９３）を参照されたい）。ビーズの各アリコートに、異なる活性化アミノ酸の溶液を添加し、そして反応を進行させて、各反応容器に１つずつ、複数の固定アミノ酸を得る。その後、誘導体化ビーズのアリコートを洗浄し、「プール」し（すなわち再び合わせ）、そしてビーズのプールを再び分割し、各アリコートを別個の反応容器に入れる。その後、別の活性化アミノ酸をビーズの各アリコートに添加する。望ましいペプチド長が得られるまで、合成周期を反復する。各合成周期で添加するアミノ酸残基を、無作為に選択することが可能であるし；あるいは、「偏向」ライブラリー、例えば阻害剤の特定の部分が無作為でなく選択されて、例えば抗体、例えば抗イディオタイプ抗体抗原結合部位と相互作用可能な既知のペプチドに、既知の構造的類似性または相同性を有する阻害剤を提供するライブラリーを提供するため、アミノ酸を選択することが可能である。非常に多様なペプチド性化合物、ペプチド擬似化合物、または非ペプチド性化合物が、この方式で容易に生成可能であることが認識されるであろう。

【０２３２】

「スプリット－プール」戦略は、ペプチド、例えば阻害剤のライブラリーを生じ、これを用いて、本発明の試験化合物のライブラリーを調製することが可能である。別の例示的合成、「ダイバーソマー（ｄｉｖｅｒｓｏｍｅｒ）ライブラリー」は、Ｈｏｂｂｓ ＤｅＷｉｔｔら（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：６９０９（１９９３））の方法によって生成される。Ｈｏｕｇｈｔｅｎの「ティーバッグ」技術（例えばＨｏｕｇｈｔｅｎら，Ｎａｔｕｒｅ ３５４：８４－８６（１９９１）を参照されたい）を含む、他の合成法もまた、本発明にしたがった化合物ライブラリーを合成するのに使用可能である。

【０２３３】

化合物ライブラリーをスクリーニングして、ライブラリーのいずれかのメンバーが望ましい活性を有するかどうかを決定し、そしてもしそうであれば活性種を同定することが可能である。コンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする方法が記載されてきている（例えばＧｏｒｄｏｎら，Ｊ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、上記を参照されたい）。可溶性化合物ライブラリーを、適切な受容体を用いてアフィニティークロマトグラフィーによってスクリーニングして、受容体のリガンドを単離し、その後、慣用的技術（例えば質量分析、ＮＭＲなど）によって、単離されたリガンドを同定することが可能である。可溶性受容体と化合物を接触させることによって、固定化合物をスクリーニングすることが可能であり；好ましくは、可溶性受容体は、検出してリガンド結合の指標とすることが可能な標識（例えば蛍光体、比色酵素、放射性同位体、発光化合物など）にコンジュゲート化されている。あるいは、固定化合物を選択的に遊離し、そして膜を通じて分散させて、受容体と相互作用するのを可能にしうる。本発明のライブラリーをスクリーニングするのに有用な、典型的なアッセイを以下に記載する。

【０２３４】

１つの態様において、各化合物がＰＳＭＡポリペプチドに直接結合する活性をアッセイすることによって、例えば標準的９６ウェルマイクロタイタープレートなどのマルチウェルプレートの１つのウェル中で、ＰＳＭＡポリペプチドおよび溶解物と、試験化合物をイ

ンキュベーションすることによって、ＰＳＭＡポリペプチドと相互作用する能力に関して、本発明の化合物をスクリーニングすることが可能である。この態様において、各個々の化合物の活性を決定することが可能である。試験化合物を持たない、単数または複数のウェルを、対照として使用することが可能である。インキュベーション後、各ウェルをアッセイすることによって、各試験化合物の活性を決定することが可能である。したがって、複数の試験化合物の活性を平行して決定することが可能である。

【０２３５】

さらに別の態様において、結合活性に関して、多数の試験化合物を同時に試験することが可能である。例えば、「１ビーズ－１化合物」合成において、固体樹脂ビーズ上で、試験化合物を合成することが可能である；感光性リンカーを通じて、樹脂支持体上に化合物を固定することが可能である。その後、複数のビーズ（例えば１００，０００ビーズ以上と同程度に多いもの）を酵母細胞と合わせて、そして各小滴に単一のビーズ（そしてしたがって単一の試験化合物）が含まれる、複数の「ナノ小滴」中にスプレーされることができる。その後、ＵＶ光にナノ小滴を曝露すると、ビーズからの化合物の切断が生じる。このアッセイ形式が、迅速な形式で、試験化合物の巨大ライブラリーのスクリーニングを可能にすることが認識されるであろう。

【０２３６】

化合物のコンビナトリアルライブラリーを、ライブラリーの各メンバーの同一性をコードする「タグ」を含んで合成することが可能である（例えばＷ．Ｃ．　Ｓｔｉｌｌら、米国特許第５，５６５，３２４号、並びにＰＣＴ公開第ＷＯ　９４／０８０５１号および第ＷＯ　９５／２８６４０号を参照されたい）。一般的に、この方法は、固体支持体または化合物に付着した、不活性であるが、容易に検出可能なタグの使用を特徴とする。活性化合物が検出されたら（例えば上述の技術の１つによって）、付随するユニークなタグの同定によって、化合物の同一性を決定する。このタグ付け法は、非常に低レベルしか同定可能でない化合物の、大きなライブラリーの合成を可能にする。こうしたタグ付けスキームは、例えば上述の「ナノ小滴」スクリーニングアッセイにおいて、ビーズから遊離した化合物を同定するのに有用である可能性がある。

【０２３７】

好ましい態様において、本発明の化合物ライブラリーは、少なくとも３０の化合物、より好ましくは少なくとも１００の化合物、そしてさらにより好ましくは少なくとも５００の化合物を含有する。好ましい態様において、本発明の化合物ライブラリーは、10^9未満の化合物、より好ましくは10^8未満の化合物、そしてより好ましくは10^7未満の化合物を含有する。

【０２３８】

薬剤組成物

別の側面において、本発明は、組成物、例えば薬剤的に許容しうるキャリアーと共に配合した、本明細書に記載するＰＳＭＡ結合剤が含まれる、薬剤的に許容しうる組成物を提供する。

【０２３９】

本明細書において、「薬剤的に許容しうるキャリアー」には、生理学的に適合する、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等が含まれる。キャリアーは、静脈内投与、筋内投与、皮下投与、非経口投与、脊髄投与または表皮投与（例えば注射または注入による投与）に適している。投与経路に応じて、活性化合物、すなわちＰＳＭＡ結合剤を物質でコーティングして、酸の作用、および化合物を不活性化する可能性がある他の天然条件から化合物を保護することが可能である。

【０２４０】

「薬剤的に許容しうる塩」は、親化合物の望ましい生物学的活性を保持し、そしていかなる望ましくない毒性効果も与えない塩を指す（例えばＢｅｒｇｅ，　Ｓ．Ｍ．ら　（１９７７）　Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｓｃｉ．　６６：１－１９を参照されたい）。こうした

塩の例には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等などの非毒性無機酸由来のものと共に、脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸等などの非毒性有機酸由来のものが含まれる。塩基付加塩には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等などのアルカリ土類金属由来のものと共に、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、クロロプロカイン、塩素、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカイン等などの非毒性有機アミン由来のものが含まれる。

【０２４１】

組成物は、多様な型であることが可能である。これらには、例えば、液体溶液（例えば注射可能および注入可能溶液）、分散物または懸濁物、錠剤、ピル、粉末、リポソームおよび座薬などの、液体、半固形および固形投薬型が含まれる。好ましい型は、意図される投与様式および療法的適用に応じる。典型的な好ましい組成物は、ヒトを他の抗体で受動免疫するのに用いるのと類似の組成物など、注射可能または注入可能溶液の型である。好ましい投与様式は、非経口（例えば静脈内、皮下、腹腔内、筋内）である。好ましい態様において、抗体は、静脈内注入または注射によって（例えばニードルレス注射によって）投与される。別の好ましい態様において、抗体は、筋内注射または皮下注射によって投与される。

【０２４２】

句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、本明細書において、通常、注射による、腸溶性および局所投与以外の投与様式を意味し、そして該句には、限定なしに、静脈内、筋内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入が含まれる。

【０２４３】

療法組成物は、典型的には、製造および保管条件下で、無菌であり、そして安定であるべきである。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散物、リポソーム、または高濃度の薬剤に適した、他の定序(ordered)構造として、配合することが可能である。無菌注射可能溶液は、必要に応じて、上に列挙される成分の１つまたはそれらの組み合わせを含む適切な溶媒中に、必要な量の活性化合物（すなわち抗体または抗体部分）を取り込み、その後、ろ過滅菌することによって、調製可能である。一般的に、分散物は、基本的な分散媒体および上に列挙されるもの由来の必要な他の成分を含有する無菌ビヒクル中に、活性化合物を取り込むことによって、調製される。無菌注射可能溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製法は、活性成分に加えて、先の無菌ろ過溶液由来のさらなる望ましい成分いずれかの粉末を生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合、必要な粒子サイズの維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持することが可能である。注射可能組成物の吸収の延長は、組成物中に、吸収を遅延させる剤、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを含むことによって、達成可能である。

【０２４４】

ＰＳＭＡ結合剤は、当該技術分野に知られる多様な方法によって、投与することが可能であるが、多くの療法適用に関して、好ましい投与経路／投与様式は、静脈内注射または注入である。当業者に理解されるであろうように、投与経路および／または投与様式は、望ましい結果に応じて多様であろう。特定の態様において、活性化合物は、移植物、経皮パッチおよびマイクロカプセルに入れた搬送（デリバリー：delivery）系を含む、徐放配合物など、迅速な放出に対して化合物を保護するであろうキャリアーと共に調製可能である。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル類、およびポリ乳酸などの、生物分解性、生体適合性ポリマーが使用可能である。こうした配合を調製するための多くの方法が特許されるかまたは当業者に一般的に知られる。例えばＳｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕ

ｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ監修，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，ニューヨーク，１９７８を参照されたい。

【０２４５】

いくつかの態様において、ＰＳＭＡ結合剤の薬剤組成物は、単独で、または他の剤と組み合わせて、皮膚障害、例えば真皮乾癬を治療するため、局所的に、または経皮パッチによって、搬送するかまたは投与することが可能である。結合剤が小分子である態様では、経口投与が使用可能である。さらに、該組成物は、特に乾癬性関節炎などの関節炎の治療のため、そして皮膚病変の直接注射のため、非経口的に搬送することが可能である。非経口療法は、典型的には、皮内、関節内、筋内または静脈内である。ＰＳＭＡ結合剤を、クリームまたは油性(based)キャリアー中で、乾癬病変に直接適用することが可能である。あるいは、エアロゾルを局所的に用いることが可能である。これらの化合物はまた、経口投与することも可能である。

【０２４６】

一般的に、投与経路は、局所（眼、頭皮、および粘膜への投与を含む）、経口、または非経口である。局所投与は、頭皮の病変、角膜の病変（角膜炎）、およびこうした直接の適用が現実的である粘膜の病変を含む、皮膚病変の治療で好ましい。脂漏性皮膚炎および頭皮の乾癬などの頭皮病変を治療するのに、シャンプー配合が好適であることがある。口の病変および白斑などの粘膜病変には、含嗽剤および経口パスタ剤配合が好適である可能性がある。

【０２４７】

関節内注射は、１つまたはいくつか（２～６など）の関節のみを治療する場合の、好ましい代替法である。さらに、適切な場合、療法化合物を直接病変に注射する（病変内投与）。乾癬のものなどの真皮病変には、皮内投与が代替法である。

【０２４８】

当該技術分野に知られる医学的装置を用いて、療法組成物を投与することが可能である。例えば、好ましい態様において、本発明の療法組成物を、米国特許第５，３９９，１６３号、第５，３８３，８５１号、第５，３１２，３３５号、第５，０６４，４１３号、第４，９４１，８８０号、第４，７９０，８２４号、または第４，５９６，５５６号に開示されるような装置などの、ニードルレス皮下注射装置を用いて、投与することが可能である。本発明で有用な周知の移植物およびモジュールの例には：調節された速度で医薬品を分配するための移植可能微小注入ポンプを開示する、米国特許第４，４８７，６０３号；皮膚を通じて医薬品を投与するための療法装置を開示する、米国特許第４，４８６，１９４号；正確な注入速度で医薬品を搬送するための医薬品注入ポンプを開示する、米国特許第４，４４７，２３３号；連続薬剤搬送のための可変流移植可能注入装置を開示する、米国特許第４，４４７，２２４号；マルチ・チャンバー区画を有する浸透圧薬剤搬送系を開示する、米国特許第４，４３９，１９６号；および浸透圧薬剤搬送系を開示する、米国特許第４，４７５，１９６号が含まれる。これらの特許は、本明細書に援用される。多くの他の移植物、搬送系、およびモジュールが当業者に知られる。

【０２４９】

投薬措置を調整して、最適な望ましい反応（例えば療法反応）を提供する。例えば、単一の多量用量（ｂｏｌｕｓ）を投与することが可能であるし、いくつかの分割用量を時間に渡って投与することが可能であるし、あるいは療法状況の要求に示されるように、比例して用量を減少させるかまたは増加させることが可能である。投与を容易にし、そして投薬量を均一にするため、非経口組成物を投薬単位型で配合することが、特に好適である。本明細書において、投薬単位型は、治療しようとする被験者の単位投薬量として適している、物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要な薬剤的キャリアーと会合した、望ましい療法効果を生じると計算される、あらかじめ決定された量の活性化合物を含有する。本発明の投薬単位型の仕様は、（ａ）活性化合物の特有の特性および達成しようとする特定の療法効果、並びに（ｂ）個体における感受性の治療のためにこのような活性化合物を配合する技術分野に固有な限界によって決定され、これらに直接依存する。

【０２５０】
本発明の抗体または抗体部分の療法的または予防的有効量の典型的な限定されない範囲は、０．１～２０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは１～１０ｍｇ／ｋｇである。１つの態様において、抗ＰＳＭＡ抗体は、１０ｍｇ／分未満、好ましくは５ｍｇ／分以下の速度の静脈内注入によって投与され、約１～１００ｍｇ／m^2、好ましくは約５～５０ｍｇ／m^2、約７～２５ｍｇ／m^2、そしてより好ましくは、約１０ｍｇ／m^2の用量に達することが可能である。投薬量値は、軽減しようとする状態の種類および重症度によって、多様である可能性があることに注目すべきである。特定の被験者いずれかに関して、個体の必要性、並びに該組成物を投与するか、またはその投与を監視する人物の専門的な判断にしたがって、時間に渡って、特定の投薬措置を調整すべきであり、そして本明細書に示す投薬量範囲は、例示のためのみであり、そして請求する組成物の範囲または実施を限定することを意図しないことが、さらに理解されるべきである。

【０２５１】
本発明の薬剤組成物には、結合剤の「療法的有効量」または「予防的有効量」が含まれることが可能である。「療法的有効量」は、望ましい療法的結果を達成するために必要な投薬量および期間の、有効な量を指す。ＰＳＭＡ結合剤の療法的に有効な量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重などの要因、並びに抗体または抗体部分が、個体において望ましい反応を引き出す能力に応じて多様である可能性がある。療法的に有効な量はまた、ＰＳＭＡ結合剤のいかなる有毒または有害な影響も、療法的に有益な効果に圧倒されるものである。「療法的に有効な投薬量」は、好ましくは、未治療被験者に比較して、測定可能なパラメーターを阻害する。化合物が測定可能なパラメーター、例えば皮膚病変を阻害する能力は、ヒト皮膚における有効性を予測する、動物モデル系で評価することが可能である。あるいは、組成物のこの特性は、化合物が阻害する能力を調べることによって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの阻害の場合、当業者に知られるアッセイによって、評価することが可能である。

【０２５２】
「予防的に有効な量」は、望ましい予防的結果を達成するために必要な投薬量および期間の、有効な量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患前または疾患のより早い段階で、被験者において用いられるため、予防的に有効な量は、療法的に有効な量より少ないであろう。

【０２５３】
キット

やはり本発明の範囲内にあるのは、ＰＳＭＡ剤またはこうした剤の組み合わせを、本明細書に記載する障害、例えば皮膚障害を治療するか、防止するかまたは検出するのにどのように使用するかに関する説明書と共に、本発明のＰＳＭＡ結合剤を含むキットである。いくつかの態様において、該キットには：使用説明書；他の試薬、例えば標識、療法剤、あるいは抗体をキレートするか、または別の方式で標識もしくは療法剤にカップリングするのに有用な剤、あるいは放射線防護組成物；投与用抗体を調製するための装置または他の材料；薬剤的に許容しうるキャリアー；および被験者に投与するための装置または他の材料を含む、１以上の他の要素が含まれることが可能である。使用説明書には、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、例えば試料、例えば乾癬を有する患者由来の生検または細胞において、あるいはｉｎ　ｖｉｖｏで、ＰＳＭＡを検出するＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体（またはその抗原結合断片）の診断的適用のための指示が含まれることが可能である。他の指示には、例えば皮膚障害、例えば乾癬の患者における、示唆される投薬量および／または投与様式を含む、療法的適用の指示が含まれることが可能である。他の指示には、抗体をキレート剤、標識または療法剤にカップリングすることに関する指示、あるいは例えば未反応コンジュゲート化構成要素から、コンジュゲート化抗体を精製するための指示が含まれることが可能である。上に論じるように、キットには、標識、例えば本明細書に記載する標識いずれかが含まれることも可能である。上に論じるように、キットには、療法剤、例えば本明細書に記載する療法剤が含まれることも可能である。キットには、抗体を標識

もしくは療法剤にキレートするか、または別の方式でカップリングするのに有用な試薬、例えば本明細書に論じる試薬が含まれることも可能である。例えば、巨大環状キレート剤、好ましくは１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）を含むことも可能である。ＤＯＴＡは、別個の構成要素として供給することも可能であるし、またはすでに抗体にカップリングさせたＤＯＴＡ（あるいは他のキレート剤またはコンジュゲート化剤）を供給することも可能である。キレート剤、例えばＤＯＴＡを抗体にカップリングさせるために、さらなるカップリング剤、例えばＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）などの剤を供給することが可能である。いくつかの適用において、抗体は、他の構成要素、例えばキレート剤または標識または療法剤、例えば放射性同位体、例えばイットリウムまたはルテチウムと反応するであろう。こうした場合、キットには、反応を実行する、１以上の反応容器、あるいは出発材料または反応中間体から最終産物を分離するのに使用するための分離装置、例えばクロマトグラフィーカラムが含まれることが可能である。

【０２５４】

キットはさらに、１以上の別個の薬剤中に、適切なように配合した、診断剤または療法剤、例えば本明細書に記載するような診断剤または療法剤などの、少なくとも１つのさらなる試薬、および／または１以上のさらなるＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体（またはその断片）を含有することが可能である。

【０２５５】

キットはさらに、放射線防護剤を含有することが可能である。同位体、例えば^{90}イットリウム（^{90}Ｙ）の放射線分解性が知られる。この放射線分解を克服するため、放射線防護剤が良性である限り、すなわち例えば^{90}Ｙなどの同位体の抗体への標識反応を阻害しないか、または別の方式で該反応に不都合に影響を及ぼさない限り、例えば反応緩衝液において、放射線防護剤が含まれることも可能である。

【０２５６】

本発明の配合緩衝液には、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）またはアスコルベートなどの放射線防護剤が含まれることが可能であり、これらの剤は、イットリウムまたは他の強い放射性核種のための放射線分解を最小限にする。他の放射線防護剤、すなわちフリーラジカル・スカベンジャー（フェノール、スルフィット、グルタチオン、システイン、ゲンチシン酸、ニコチン酸、パルミチン酸アスコルビル、ＨＯＰ（：Ｏ）H_2Ｉグリセロール、ホルムアルデヒド・スルホキシル酸ナトリウム、Na_2S_20、$Na_2S_20_3$、および$S0_2$など）が当該技術分野に知られ、そして本発明の配合緩衝液中にも使用可能である。好ましいキットは、患者に投与するため、キレート剤コンジュゲート化タンパク質またはペプチドを、療法的放射性同位体で放射標識するのに有用なものである。該キットには（ｉ）キレート剤コンジュゲート化抗体を含有するバイアル、（ｉｉ）放射標識抗体を安定化し、そして患者に投与するための配合緩衝剤を含有するバイアル、および（ｉｉｉ）放射標識法を行うための説明書が含まれる。該キットは、例えば説明書に推奨されるような、穏やかな（ａｍｉａｂｌｅ）条件下で、十分な時間、キレート剤コンジュゲート化抗体を放射性同位体またはその塩に曝露することを提供する。十分な純度、比活性および結合特異性を有する放射標識抗体を産生する。放射標識抗体を適切な濃度に、例えば配合緩衝液中で希釈して、そしてさらなる精製を伴わずに、患者に直接投与することが可能である。キレート剤コンジュゲート化抗体は凍結乾燥型で供給可能である。

【０２５７】

治療法および予防法

本発明の方法は、異常な細胞、例えば異常なＰＳＭＡ発現表皮細胞または真皮細胞、あるいは非悪性非前立腺過剰増殖細胞を処理する、例えば除去するかまたは殺すのに有用である。本発明の方法には、該細胞を除去するかまたは殺すのに十分な量の、ＰＳＭＡに特異的に結合する結合剤、例えば抗体またはその抗原結合断片と、該細胞、または該細胞に近接する血管内皮細胞を接触させる工程が含まれる。

【０２５８】

本発明の方法を用いて、例えば、こうした障害を治療するかまたは防止するのに有効な量で、ＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片を被験者に投与することによって、障害、例えば皮膚障害（例えば乾癬）または非悪性非前立腺過剰増殖障害を治療するかまたは防止することが可能である。

【０２５９】

皮膚障害は、真皮層、表皮層、または皮下層の細胞または細胞群または層の異常な活性、あるいは真皮－表皮結合部の異常を伴う可能性がある。例えば、皮膚障害は、角化細胞（例えば過剰増殖する基底角化細胞および基底層のすぐ上の角化細胞）、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞、免疫細胞、および表皮層、例えば基底層（胚芽層）、有棘層、顆粒層、淡明層または角質層の１以上に見られる他の細胞の異常な活性を伴う可能性がある。他の態様において、障害は、真皮細胞、例えば真皮層、例えば乳頭層または網状層に見られる、例えば真皮内皮細胞、線維芽細胞、免疫細胞（例えば肥満細胞またはマクロファージ）の異常な活性を伴う可能性がある。

【０２６０】

本発明の方法は、いかなる被験者、例えば哺乳動物、より高次の霊長類、好ましくはヒトに対しても実施することが可能である。本明細書において、用語「被験者」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むと意図される。好ましいヒト動物には、本明細書に記載するような皮膚障害を有するヒト患者が含まれる。本発明の用語「非ヒト動物」には、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類（特により高次の霊長類）、ヒツジ、イヌ、げっ歯類（例えばマウスまたはラット）、モルモット、ヤギ、ブタ、ネコ、ウサギ、ウシなどの哺乳動物、およびニワトリ、両生類、爬虫類などの非哺乳動物が含まれる。

【０２６１】

本発明の方法を用いて治療するかまたは防止することが可能な皮膚障害の例には、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、例えば剥脱性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、バラ色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚病、角皮症、皮膚病、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡（例えば眼の瘢痕性類天疱瘡または水疱性類天疱瘡）、蕁麻疹、汗孔角化症、関節包を裏打ちする上皮関連細胞の過剰増殖および炎症を伴う慢性関節リウマチ；脂漏性皮膚炎および日光皮膚炎などの皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光誘導角化症、および毛包性角化症などの角化症；尋常性ざ瘡；ケロイドおよびケロイド形成に対する予防；母斑；いぼ、コンジローマまたは尖圭コンジローマ、および性病性疣贅などのヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染を含む疣贅；ロイコプラキー；扁平苔癬；及び角膜炎が含まれる。好ましくは、障害は、皮膚炎、例えばアトピー性皮膚炎またはアレルギー性皮膚炎、あるいは乾癬である。

【０２６２】

最も好ましくは、障害は乾癬である。用語「乾癬」は、その医学的意味を有する、すなわち、主に皮膚を罹患させ、隆起し、肥厚した、落屑する、非瘢痕性病変を生じる疾患を意味するように意図される。病変は通常、重複する、光沢がある鱗屑で覆われた、境界が極めて明瞭な紅斑丘疹である。鱗屑は、典型的には銀色であるか、またはわずかに乳白光を発する。爪が関与すると、しばしば、爪に穴が開き、爪が分離し、肥厚して、そして変色する。乾癬はときに、関節炎と関連し、関節炎を長引かせる可能性がある。角化細胞の過剰増殖は、表皮炎症、および角化細胞分化減少と共に、乾癬性表皮過形成の重要な特徴である。乾癬を特徴付ける角化細胞過剰増殖を説明するのに、多数の機構が引き合いに出されてきている。細胞免疫の混乱もまた、乾癬の病因形成に関連付けられてきている。乾癬障害の例には、慢性停止性乾癬、尋常性乾癬、発疹性（水玉性（ｇｌｕｔｔａｔｅ））乾癬、乾癬性紅皮症、全身性膿疱性乾癬（Ｖｏｎ　Ｚｕｍｂｕｓｃｈ）、輪状膿疱性乾癬、および限局性膿疱性乾癬が含まれる。

【０２６３】

他の態様において、皮膚障害は、真皮の炎症性または腫瘍性障害である。こうした障害の例には、急性熱性好中球性皮膚症（スウィート症候群）、持久性隆起性紅斑、皮膚性好

酸球疾患、肉芽腫、悪性萎縮性丘疹症、皮膚腫瘍、皮膚偽性腫瘍、皮膚過形成、皮膚血管奇形、カポジ肉腫、皮膚萎縮症および皮膚の萎縮性障害が含まれる。

【０２６４】

さらに他の態様において、皮膚障害は、表皮前癌性病変または癌性病変である。例えば、病変は：上皮前癌性病変、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、黒色腫、メラノサイトの良性異常増殖または過形成、ケラトアカントーマ、良性上皮腫瘍、および皮膚神経内分泌癌の１以上から選択可能である。前癌性病変または癌性病変の他の例には、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（例えば菌状息肉症）、皮膚浸潤を含む全身性リンパ腫、および皮膚偽リンパ腫が含まれる。

【０２６５】

他の態様において、皮膚障害は、反応性が改変された皮膚障害である。こうした皮膚障害の例には、蕁麻疹および血管性浮腫、移植片対宿主病、アレルギー性接触皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、貨幣状湿疹性皮膚炎、および水疱性手掌足底湿疹が含まれる。

【０２６６】

他の態様において、皮膚障害は、自己免疫疾患、例えばリウマチ学的障害の皮膚発症である。本発明を用いて治療可能なリウマチ学的障害の例には、紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、強皮症、全身性壊死性動脈炎、皮膚壊死性細静脈炎、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、レイノー現象、およびライター症候群が含まれる。

【０２６７】

他の態様において、皮膚障害は、刺激剤、例えば薬剤、感染性病原体、食物、または環境刺激剤に反応して生じる。１つの態様において、刺激剤は、ツタウルシである。

他の態様において、本発明の方法を用いて、非悪性非前立腺過剰増殖障害を治療することが可能である。こうした障害の例には、限定されるわけではないが、移植拒絶、自己免疫疾患〔例えば糖尿病、関節炎（慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節症、乾癬性関節炎を含む）、多発性硬化症、脳脊髄炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、自己免疫甲状腺炎、皮膚炎（アトピー性皮膚炎および湿疹性皮膚炎を含む）、乾癬、シェーグレン症候群、炎症性腸疾患（例えばクローン病および潰瘍性大腸炎）、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、喘息、アレルギー性喘息、皮膚ループスエリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎、薬剤発疹、らい逆転反応（ｌｅｐｒｏｓｙ ｒｅｖｅｒｓａｌ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ）、らい性結節性紅斑、自己免疫ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、急性壊死出血性脳脊髄炎、特発性両側性進行性感音性難聴、再生不良性貧血、赤芽球癆、特発性血小板減少症、多発性軟骨炎、ヴェゲナー肉芽腫症、慢性活性肝炎、スチーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、扁平苔癬、グレーブス病、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、後部ブドウ膜炎（ｕｖｅｉｔｉｓ ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ）、および間質性肺線維症を含む〕、移植片対宿主病、およびアトピー性アレルギーなどのアレルギーを含む、自己免疫および炎症状態が含まれる。

【０２６８】

本発明の方法および組成物を用いて、ＰＳＭＡ発現細胞、例えば腎細胞、肝細胞または脳細胞の異常な活性を伴う障害を治療するかまたは防止することもまた可能である。

腎臓に関与する障害には、限定されるわけではないが、先天性異常〔限定されるわけではないが腎臓の嚢胞性疾患（限定されるわけではないが、嚢胞性腎形成異常、常染色体優性（成人）多嚢胞腎症、常染色体劣性（小児期）嚢胞腎症、および腎髄質の嚢胞性疾患（限定されるわけではないが、髄質性海綿腎、およびネフロン癆－尿毒症髄質嚢胞性疾患コンプレックスを含む）を含む）を含む〕、単純性嚢胞などの後天性（透析関連）嚢胞性疾患；糸球体疾患〔糸球体傷害の病変（限定されるわけではないが、その場での（ｉｎ ｓｉｔｕ）免疫複合体沈着（限定されるわけではないが、抗ＧＢＭ腎炎、ヘイマン腎炎、および植え付けた抗原に対する抗体を含む）、循環免疫複合体腎炎、糸球体細胞に対する抗体、糸球体腎炎における細胞仲介免疫、第二経路補体（ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ）の活性化、上皮細胞傷害、並びに細胞性および可溶性仲介因子を含む糸

球体傷害の仲介因子を伴う病変、急性増殖性（溶連菌感染後、感染後）糸球体腎炎などの急性糸球体腎炎（限定されるわけではないが、溶連菌感染後性糸球体腎炎および非溶連菌感染後急性糸球体腎炎、迅速進行性（半月体形成性）糸球体腎炎を含む）、ネフローゼ症候群、膜性糸球体腎炎（膜性腎症）、微小変化型疾患（類脂性腎症）、巣状分節状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、ＩｇＡ腎症（ベルジェ病）、巣状増殖性および壊死性糸球体腎炎（巣状糸球体腎炎）、遺伝性腎炎（限定されるわけではないが、アルポート症候群および薄膜疾患（良性家族性血尿症）を含む）、慢性糸球体腎炎、全身性疾患（限定されるわけではないが、全身性エリテマトーデス、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、細菌性心内膜炎、糖尿病性糸球体硬化症、アミロイドーシス、線維性およびイミュノタクトイド（ｉｍｍｕｎｏｔａｃｔｏｉｄ）糸球体腎炎、および他の全身性障害を含む）に関連する糸球体病変を含む）を含む〕；細管および間質に影響を及ぼす疾患〔急性細管壊死および尿細管間質腎炎（限定されるわけではないが、腎盂腎炎および尿管感染、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎および逆流性腎症、並びに薬剤および毒素に誘導される尿細管間質腎炎（限定されるわけではないが、急性薬剤誘導間質腎炎、鎮痛剤濫用腎症、非ステロイド性抗炎症薬剤に関連する腎症を含む）、並びに他の尿細管間質疾患（限定されるわけではないが、尿酸腎症、高カルシウム血症および腎石灰症を含む）を含む）、および多発性骨髄腫を含む〕；血管の疾患〔良性腎硬化症、悪性高血圧および加速性腎硬化症、腎動脈狭窄、並びに血栓性微小血管病変（限定されるわけではないが、古典的（小児期）溶血性尿毒症症候群、成人溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病、特発性ＨＵＳ／ＴＴＰを含む）、並びに他の血管障害（限定されるわけではないが、アテローム性虚血性腎疾患、アテローム塞栓性腎疾患、鎌状赤血球症腎症、散在性皮質壊死、および腎梗塞を含む）を含む〕；尿路閉塞（閉塞性尿路病）；尿石症（腎結石、石）；並びに腎臓の腫瘍〔限定されるわけではないが、良性腫瘍（腎乳頭腺腫、腎線維腫または過誤腫（腎髄質間質細胞腫瘍）、血管筋脂肪腫、および膨大細胞腫など）、および悪性腫瘍（腎細胞癌（副腎腫、腎臓の腺癌）（腎盂の尿路上皮癌を含む）を含む）を含む〕が含まれる。

【０２６９】

肝臓に関与する障害には、限定されるわけではないが、肝傷害；黄疸および胆汁分泌停止（ビリルビンおよび胆汁形成など）；肝不全および肝硬変（肝硬変、門脈圧亢進症（腹水、門脈系シャント（ｐｏｒｔｏｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｓｈｕｎｔｓ）、および脾腫を含む）など）；ウイルス性肝炎などの感染性障害（Ａ－Ｅ型肝炎感染および他の肝炎ウイルスによる感染を含む）、臨床病理的症候群（キャリアー状態、無症状感染、急性ウイルス肝炎、慢性ウイルス肝炎、および劇症肝炎など）；自己免疫肝炎；薬剤および毒素誘導肝疾患（アルコール性肝疾患など）；代謝の先天性異常および小児肝疾患（血色素症、ウィルソン病、α_1－抗トリプシン欠乏症、および新生児肝炎など）；肝臓内胆管疾患（続発性胆汁性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、および胆管樹状構造（ｂｉｌｉａｒｙ　ｔｒｅｅ）の異常など）；循環障害（肝臓への血流障害（肝動脈コンプロミス（ｃｏｍｐｒｏｍｉｓｅ）、並びに門脈閉塞および塞栓症を含む）、肝臓中の血流障害（受動的うっ血および小葉中心壊死および肝臓紫斑病を含む）、肝静脈流出閉塞（肝静脈血栓症（ブッド・キアリ症候群）および静脈閉塞性疾患を含む）など）；妊娠に関連する肝疾患（子癇前症および子癇、妊娠の急性脂肪肝、および妊娠の肝臓内胆汁分泌停止など）；並びに臓器または骨髄移植の肝合併症（骨髄移植後の薬剤毒性、移植片対宿主病および肝拒絶、並びに肝同種移植片に対する非免疫学的損傷など）が含まれる。

【０２７０】

脳に関与する障害には、限定されるわけではないが、ニューロンに関与する障害、およびグリア（アストロサイト、オリゴデンドロサイト、上衣細胞、およびミクログリアなど）に関与する障害；脳浮腫、頭蓋内圧上昇およびヘルニア形成、並びに水頭症；奇形および発生疾患（神経管欠損、前脳異常、後頭蓋窩異常、並びに脊髄空洞症および水脊髄腫など）；周産期脳傷害；脳血管疾患〔低酸素症、虚血、および梗塞に関連するものなど（低血圧、低灌流、および低流状態－－全体脳虚血および限局性脳虚血－－局所血液供給の閉塞からくる梗塞を含む）、頭蓋内出血（脳内（実質内）出血、クモ膜下出血および脳動脈

に生ずる小嚢状脈瘤破裂を含む）、および血管奇形、高血圧性脳血管疾患（陰窩性梗塞、細隙出血、および高血圧脳症を含む）〕；感染〔急性髄膜炎（急性化膿性（細菌性）髄膜炎および急性無菌性（ウイルス性）髄膜炎を含む）、急性限局性化膿性感染（脳膿瘍、硬膜下蓄膿、および硬膜外膿瘍を含む）、慢性細菌性髄膜脳炎（結核症およびマイコバクテリア症を含む）、神経梅毒、および神経ボレリア病（ライム疾患）、ウイルス髄膜脳炎（節足動物媒介性（Ａｒｂｏ）ウイルス性脳炎、１型単純疱疹ウイルス、２型単純疱疹ウイルス、水痘・帯状ウイルス（帯状疱疹）、サイトメガロウイルス、灰白髄炎、狂犬病、およびヒト免疫不全ウイルス１（ＨＩＶ－１髄膜脳炎（亜急性脳炎））を含む）、空胞性脊髄病、ＡＩＤＳ関連ミオパシー、末梢ニューロパシー、および小児のＡＩＤＳ、進行性多病巣性白質脳症、亜急性硬化性汎脳炎、真菌髄膜脳炎、神経系の他の感染性疾患など〕；伝染性海綿様脳症（プリオン病）；脱髄疾患（多発性硬化症、多発性硬化症変異型、急性散在性脳脊髄膜炎および急性壊死性出血性脳脊髄膜炎、並びに他の脱髄疾患を含む）；変性疾患〔脳皮質に影響を及ぼす変性疾患（アルツハイマー病およびピック病を含む）、基底核および脳幹の変性疾患（パーキンソン症候群、特発性パーキンソン病（振戦麻痺）、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症（線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群、およびオリーブ橋小脳萎縮症を含む）、およびハンチントン病を含む）など〕；脊髄小脳変性〔脊髄小脳性運動失調症（フリードライヒ運動失調症、および毛細管拡張性失調症を含む）、運動ニューロンに影響を及ぼす変性疾患（筋萎縮性側索硬化症（運動ニューロン疾患）、球脊髄萎縮症（ケネディ症候群）、および脊髄筋萎縮症を含む）を含む〕；代謝の先天性異常〔白質ジストロフィ（クラッベ病、異染性白質ジストロフィ、副腎脳白質ジストロフィ症、ペリツェーウス・メルツバッヘル病、およびカナバン病を含む）、ミトコンドリア脳脊髄炎（リー病および他のミトコンドリア脳脊髄炎を含む）など〕；毒性および後天性代謝疾患〔ビタミン欠乏症（チアミン（ビタミンB_1）欠乏症およびビタミンB_{12}欠乏症など）、代謝障害の神経学的後遺症（低血糖症、高血糖症、および肝性脳症を含む）、毒性障害（一酸化炭素、メタノール、エタノール、および放射線（メトトレキセートおよび放射線の併用を含む）が誘導する傷害を含む）を含む〕；腫瘍〔グリオーマ（星状細胞腫（原線維性（散在性）星状細胞腫および多形性グリア芽細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、多形性黄色星状膠細胞腫を含む）、および脳幹グリオーマ、希突起グリオーマ、並びに上衣細胞腫および関連する傍室塊病変（ｐａｒａｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ　ｍａｓｓ　ｌｅｓｉｏｎ）を含む）、ニューロン腫瘍、分化が劣った新生物（髄芽腫を含む）、他の実質腫瘍（原発性脳リンパ腫、生殖細胞腫瘍、および松果体実質腫瘍を含む）、髄膜腫、転移性腫瘍、傍腫瘍性症候群、末梢神経鞘腫瘍（神経鞘腫、神経線維腫、および悪性末梢神経鞘腫瘍（悪性神経鞘腫）を含む）、および神経皮膚症候群（母斑症）（神経線維腫症（１型神経線維腫症（ＮＦ１）および２型神経線維腫症（ＮＦ２）を含む）、結節性脳硬化症、およびフォンヒッペル・リンダウ病を含む）など〕が含まれる。

【０２７１】

併用療法

ＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体またはその抗原結合断片を、他の療法と併用することが可能である。例えば、併用療法には、１以上のさらなる療法剤、例えば１以上の抗癌剤、細胞傷害性剤または細胞分裂抑制性剤および／または免疫抑制剤と同時配合され、そして／または同時投与される本発明の組成物が含まれることが可能である。用語「細胞傷害性剤」および「細胞分裂抑制性剤」は、本明細書において、交換可能に用いられ、そして成長または増殖を阻害する特性を有する剤（例えば細胞分裂抑制性剤）、または過剰増殖細胞、例えば異常な皮膚細胞またはＴ細胞の殺傷を誘導する剤を指す。

【０２７２】

例えば、ＰＳＭＡ結合剤は、裸の抗体、免疫毒素、および放射性コンジュゲートを含む、他の標的に結合する１以上のさらなる抗体（例えば他のサイトカインに結合するか、または細胞表面分子に結合する抗体）、１以上のサイトカイン、または免疫抑制剤、例えばサイクロスポリンＡまたはＦＫ５０６と同時配合するか、そして／または同時投与するこ

とが可能である。

【０２７３】

皮膚障害には、皮膚障害のための現在の療法様式とＰＳＭＡ結合剤の併用が好ましい。こうした様式の例には、光療法（例えばＵＶＡ、ＵＶＢまたはＰＵＶＡ）；化学療法（例えばメトトレキセート；レチノイド；サイクロスポリン；エトレチナート）；または局所療法（例えばステロイド、ビタミン（例えばビタミンＤ）、タール、アントラリン、またはマクロライド、例えばタクロリムス）が含まれる。こうした併用療法は、より低い投薬量の療法剤または予防剤を好適に利用することが可能である。さらに本発明の１以上の抗体を前述の療法剤の２以上と併用することが可能である。こうした併用療法は、より低い投薬量で投与される療法剤を好適に利用して、したがって多様な単一療法に関連する、ありうる毒性または合併症を回避することが可能である。

【０２７４】

裸の抗体、融合タンパク質、免疫毒素、および放射性コンジュゲートを含む、他の標的と結合する、１以上のさらなる抗体またはリガンド（例えば他のサイトカインに結合するか、または細胞表面分子に結合する抗体）と、ＰＳＭＡ結合剤、例えば抗ＰＳＭＡ抗体を併用することが可能である。ＰＳＭＡ結合剤と併用可能な抗体の例には、ＩＬ－８（ＡＢＸ－ＩＬ８（Ａｂｇｅｎｉｘ））；補体Ｃ５タンパク質（５Ｇ１．１（Ａｌｅｘｉｏｎ））；ＣＤ２（ＭＥＤＩ－５０７／ＢＴＩ－３２２（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ／ＢｉｏＴｒａｎｓｐｌａｎｔ））；Ｅセレクチン（ＣＤＰ　８５０（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ））；ＴＮＦアルファ（Ｒｅｍｉｃａｉｄｅ（Ｃｅｎｔｏｃｏｒ））；ＣＤ４（ＨｕＭａｘ－ＣＤ４（Ｇｅｎｍａｂ））；ＩＬ１５（ＨｕＭａｘ－ＩＬ１５（Ｇｅｎｍａｂ／Ｉｍｍｕｎｅｘ））；ＩＣＡＭ－３（ＩＣＭ３（Ｉｃｏｓ）；ＣＤ６４（ＭＤＸ－４４（Ｍｅｄａｒｅｘ））；ＩＬ２受容体（Ｚｅｎｅｐａｘ（ＰＤＬ））；ＣＤ３（Ｎｕｖｉｏｎ（ＰＤＬ））；およびＣＤ１１ａ（Ｘａｎｅｌｉｍ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｘｏｍａ））に対する抗体が含まれる。上記に加え、他の標的に結合する免疫グロブリン融合タンパク質が使用可能である。例えば、ＣＤ２に結合する免疫グロブリン融合体、例えばＬＦＡ－３－Ｉｇが使用可能である。

【０２７５】

「併用」投与する、は、本明細書において、２つの（またはそれより多い）異なる治療を、被験者が該障害に苦しんでいる経過中に被験者に搬送すること、例えば２以上の治療を、被験者が該障害と診断された後で、そして該障害が治癒するかまたは除去される前に、搬送することを意味する。いくつかの態様において、治療が重複するように、１つの治療の搬送は、第二の搬送が始まる際になお行われている。これはときに、本明細書において、「同時」または「同時搬送」と称される。他の態様において、１つの治療の搬送は、他の治療の搬送が始まる前に終了する。どちらの場合でもいくつかの態様において、治療は、併用投与のため、より有効である。例えば、第一の治療の非存在下で第二の治療を投与した場合に見られるであろうより、第二の治療がより有効であり、例えばより少ない量の第二の治療で同等の効果が見られるか、または第二の治療がより高い度合いまで症状を減少させるし、あるいは第一の治療で同様の状況が見られる。いくつかの態様において、搬送は、他方の治療の非存在下で搬送された際に一方の治療で観察されるであろうより、症状の減少、または障害に関連する他のパラメーターの減少が、大きいようなものである。２つの治療の効果は、部分的に相加的であるか、完全に相加的であるか、または相加的であるよりも高い可能性がある。搬送は、搬送される第一の治療の効果が、第二の治療が搬送される際に、なお検出可能であるようなものであることが可能である。

【０２７６】

好ましい態様において、第一の治療の搬送および第二の治療の搬送は、相互の１、２、５、１０、１５、または３０日以内に起こなわれる。

本明細書に記載するような結合剤は、乾癬などの皮膚状態の慣用的治療に対する付属物として使用可能である。例えば、結合剤は、乾癬の連続療法前に、それと同時に、またはその後に、導入可能である（Ｋｏｏ，　Ｊ．　（１９９９）　Ｊ　Ａｍ　Ａｃａｄ　Ｄｅ

ｒｍａｔｏｌ．　４１（３　Ｐｔ　２）：Ｓ２５－８に概説される）。

【０２７７】

他の典型的な態様において、ＰＳＭＡ結合剤は、長時間に渡って投与することが可能である（例えば１２週間の療法治療期間）。緩解期またはあまり活性でない疾患の期間中、ＰＳＭＡ結合剤を単独で、または局所性剤（例えばステロイド、ビタミン（例えばビタミンＤ）、タール、アントラリン、またはマクロライド、例えばタクロリムス）および／または光療法（例えばＵＶＡ、ＵＶＢまたはＰＵＶＡ、しかし好ましくはＵＶＢ）と併用投与することが可能である。活性疾患期間中、メトトレキセートおよび／またはサイクロスポリンなどの、迅速に作用するが毒性である補助剤を短い治療期間で投与することが可能である。

【０２７８】

好ましい態様において、ＰＳＭＡ結合剤（例えば抗ＰＳＭＡ抗体）または該剤を含有する薬剤組成物は、全身投与される（例えば、注入により（例えば注入装置を用いて）、静脈内投与、筋内投与、皮下投与、関節内投与、鞘内投与、骨膜（ｐｅｒｉｏｓｔａｌｌｙ）投与、腫瘍内投与、病変内投与、病変周囲に投与、経口投与、局所投与、または吸入によって投与）。好ましくはＰＳＭＡ結合剤を、筋内投与または静脈内投与する。他の態様において、ＰＳＭＡ結合剤を、罹患領域、例えば乾癬病変に、局在的に（例えば局所的に）投与する。

【０２７９】

１つの態様において、本明細書に開示するようなＰＳＭＡ結合剤を、光療法（本明細書において「光線療法」とも称する）と併用投与する。光療法は、皮膚による紫外（ＵＶ）照射の光吸収を利用して、迅速に増殖する細胞を殺し、そして増殖を抑止する。現在、皮膚を３２０～４００ｎｍ（ＵＶＡ照射）または２９０～３２０ｎｍ（ＵＶＢ照射）の間のＵＶ照射に曝露する、ＵＶＡ療法およびＵＶＢ療法両方が、皮膚状態を治療するのに有効に、そして広く用いられている。他の態様において、光化学療法の１つの型であり、ソラレンまたはソラレンに基づく化合物を、皮膚の罹患領域に反復局所適用し、その後、ＵＶＡ照射にその領域を曝露することを伴うＰＵＶＡ療法もまた、使用可能である。さらに他の態様において、光線力学療法（ＰＤＴ）を用いて、皮膚状態、特に乾癬および菌状息肉症を治療することが可能である。この方法では、癌細胞に選択的に保持される薬剤である、光感作剤を被験者に投与する。光（薬剤に応じて、典型的には３２０～７００ｎｍの間）の吸収後、光感作剤は光化学反応を経て、細胞傷害性一重項酸素を生じ、これが最終的に、皮膚における腫瘍血管破壊を導く（Ａｎｄｅｒｓｏｎら　（１９９２）　Ａｒｃｈ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．　１２８：１６３１－１６３６）。

【０２８０】

薬理ゲノミクス

予防的および療法的治療法両方に関して、こうした治療は、薬理ゲノミクスの分野から得られる知識に基づいて、特別に調整するかまたは修飾することが可能である。「薬理ゲノミクス」は、本明細書において、臨床的開発中の薬剤、および市場にある薬剤に対する、遺伝子配列決定、統計遺伝学、および遺伝子発現解析などのゲノミクス技術の適用を指す。例えば、Ｅｉｃｈｅｌｂａｕｍ，　Ｍ．ら　（１９９６）　Ｃｌｉｎ．　Ｅｘｐ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｐｈｙｓｉｏｌ．　２３：９８３－９８５およびＬｉｎｄｅｒ，Ｍ．Ｗ．ら　（１９９７）　Ｃｌｉｎ．　Ｃｈｅｍ．　４３：２５４－２６６を参照されたい。療法剤の代謝の相違は、薬理学的に活性である薬剤の用量および血中濃度間の関係を改変することによって、重度の毒性または療法的失敗を導く可能性がある。一般的に、２つの種類の薬理遺伝学的状態が区別可能である。薬剤が体に作用する方式を改変する（薬剤作用改変）単一の要因として伝達される遺伝的状態、または体が薬剤に作用する方式を改変する（薬剤代謝改変）単一の要因として伝達される遺伝的状態である。これらの薬理遺伝学的状態は、まれな遺伝子欠陥として、または天然存在多型として、いずれかで生じうる。より具体的には、該用語は、患者の遺伝子が薬剤に対する反応をどのように決定するか（例えば患者の「薬剤反応表現型」または「薬剤反応遺伝子型」）の研究を指す

。したがって、本発明の別の側面は、個体の薬剤反応遺伝子型にしたがって、個体の予防的または療法的治療を調整する方法を提供する。

【０２８１】

薬理ゲノミクス研究から生じる情報を用いて、個体の予防的または療法的治療の適切な投薬量および治療措置を決定可能である。この知識は、用量決定または薬剤選択に適用した際、不都合な反応または療法的失敗を回避することが可能であり、そしてしたがって療法組成物、例えば１以上のＰＳＭＡ結合剤またはその誘導体型（単数又は複数種類）からなる組成物を、障害、例えば本明細書に記載するような皮膚障害を治療する手段として、患者に投与した際に、療法的または予防的効力を増進することが可能である。

【０２８２】

１つの態様において、医師または臨床家は、薬剤組成物、例えば１以上のＰＳＭＡ結合剤、その誘導体型（単数又は複数種類）、および場合によって第二の剤からなる組成物を、被験者に投与するかどうかを決定する際に、適切な薬理ゲノミクス研究で得た知識の適用を考慮することが可能である。別の態様において、医師または臨床家は、患者に投与される薬剤組成物、例えば本明細書に記載するような薬剤組成物の投薬量、例えば治療あたりの量または治療頻度を決定する際に、こうした知識を適用することを考慮することが可能である。

【０２８３】

さらに別の態様において、医師または臨床家は、臨床試験に参加した被験者群の、１以上の遺伝子座の遺伝子型を決定することが可能であり、ここで、被験者は障害、例えば本明細書に記載するような皮膚障害を示し、そして臨床試験は、薬剤組成物、例えば１以上のＰＳＭＡ結合剤、および場合によって第二の剤からなる組成物の効力を試験するように設計され、そして医師または臨床家は、薬剤組成物への反応と、被験者の遺伝子型を相関させることを試みる。

【０２８４】

診断的使用

１つの側面において、本発明は、ＰＳＭＡの存在をｉｎ　ｖｉｔｒｏで（例えば血漿、組織、生検、例えば乾癬組織などの生物学的試料で）またはｉｎ　ｖｉｖｏで（例えば被験者におけるｉｎ　ｖｉｖｏイメージングで）検出する診断法を提供する。該方法には：（ｉ）ＰＳＭＡ結合剤と試料を接触させ、または被験者にＰＳＭＡ結合剤を投与し；（ｉｉ）対照試料（例えば血漿、組織、生検などの対照生物学的試料、あるいは対照被験者）を接触させ；そして（ｉｉｉ）ＰＳＭＡ結合剤、および試料または被験者、あるいは対照試料または対照被験者間の複合体の形成を検出することが含まれ、ここで、対照試料または対照被験者に比較した、試料または被験者における複合体形成の統計的に有意な変化が、試料中に抗原が存在する指標となる。

【０２８５】

好ましくは、ＰＳＭＡ結合剤を、検出可能物質で直接または間接的に標識して、結合または非結合抗体の検出を容易にする。適切な検出可能物質には、上述のような、多様な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質および放射性物質が含まれる。適切な酵素の例には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが含まれ；適切な補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが含まれ；適切な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセイン・イソチオシアネート、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、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンが含まれ；発光物質の例にはルミノールが含まれ；そして適切な放射性物質の例には^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓまたは^{3}Ｈが含まれる。

【０２８６】

ＰＳＭＡ結合剤およびＰＳＭＡ間の複合体形成は、ＰＳＭＡ抗原に結合する抗体（または抗体断片）または非結合抗体（または抗体断片）いずれかを測定するかまたは視覚化することによって、検出可能である。慣用的な検出アッセイ、例えば酵素連結免疫吸着アッ

セイ（ＥＬＩＳＡ）、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）または組織免疫組織化学を使用することが可能である。

【０２８７】

ＰＳＭＡ結合剤を標識する代わりに、検出可能物質で標識された標準および非標識抗ＰＳＭＡ抗体を利用する競合免疫アッセイによって、試料中のＰＳＭＡの存在をアッセイすることが可能である。このアッセイでは、生物学的試料、標識標準およびＰＳＭＡ結合剤を組み合わせて、そして非標識抗体に結合した標識標準の量を決定する。試料中のＰＳＭＡ量は、ＰＳＭＡ結合剤に結合した標識標準量に反比例する。

【０２８８】

さらに別の態様において、本発明は、ＰＳＭＡ発現細胞の存在をｉｎ ｖｉｖｏで検出する方法を提供する。該方法は、（ｉ）被験者（例えば乾癬患者）に、検出可能マーカーにコンジュゲートしたＰＳＭＡ結合剤を投与し；（ｉｉ）ＰＳＭＡ発現細胞に対する前記検出可能マーカーを検出する手段に、被験者を曝露することを含んでなる。ｉｎ ｖｉｖｏ診断アッセイのプロトコルは、ＰＣＴ／ＵＳ８８／０１９４１、ＥＰ ０ ３６５ ９９７およびＵＳ ４，９５４，６１７に提供される。

【０２８９】

以下の発明は、以下の実施例によってさらに例示されるが、該実施例はさらなる限定と解釈してはならない。本出願全体で引用されるすべての参考文献、係属特許出願および公開特許の内容は、明らかに本明細書に援用される。

【０２９０】

実施例

実施例１：脱免疫Ｊ５９１抗体を用いる乾癬の治療

肺及び肝臓を関与させた転移性腎臓癌を有する７２歳男性は、特に彼の背中及び腕上の皮膚の大きな面積を含む、乾癬の多病巣性領域を有することで注目された。患者のカルテの記録は、彼の長期間持続乾癬が“この数か月間に悪化”したことを示唆する。この患者は、約５分間にわたる静脈内注入によって、脱免疫Ｊ５９１の１０ｍｇ投与量を受容した。この脱免疫Ｊ５９１は、イメージングのために、５ｍＣｉの^{111}インジウムでトレース標識した(traced-labeled)ものであった。問題のない注入後約４５分に、患者は悪寒戦慄を経験し、これをベナドリルとデメロールで治療した。喘鳴の発生及び酸素飽和度の低下のために、患者はさらに１００ｍｇのソルコルテフ、エピネフリン及びペプシドを受容した。患者の症状は消失した。

【０２９１】

約２週間後に、患者を、彼の２週間フォローアップ予約のために調べた。患者は、彼の乾癬が“あまり痒くなく”なったことを示唆し、進行記録は、“彼の背中の病巣が低い隆起及び薄らいだ赤味に見える”ことを示す。

【０２９２】

患者は、この２週間時点で脱免疫Ｊ５９１の第２回投与量を受ける期限であった。しかし、注入後の患者の反応のために、該抗体の第２回投与量を投与しないことが決められた。約２週間後に患者をフォローアップで再び調べた。カルテは、この時点で、“彼の背中、躯幹、腕の乾癬が減少し、病巣が小さくなり、刺激感及び痒みが薄らいだ”ことを示す。その後（１週間後）のカルテ記録は、患者の乾癬が改善したことを示す。この記録はさらに、患者がＡ＆Ｄ軟膏を用いていたことを示すが、これは、幾つかの理由から、患者の症状の改善の原因であるとは思われない。第一に、Ａ＆Ｄ軟膏は、乾癬に有効であると知られていず、さらに患者は、特に彼の背中の、彼の病巣の全てに軟膏を塗布しなかった（できなかった）。それにも拘わらず、彼の病巣の全ては、部位に関係なく、脱免疫Ｊ５９１投与後に改善した。

【０２９３】

約３週間後に、患者は、彼の乾癬が“それが今まで１０年間にあった状態よりも良く”なったことを示した。この時点で、病巣は平坦になり、着色は変化したが、鱗屑又は見た目に明らかな炎症性変化は無かった。患者は、彼が１０年間以上にわたって乾癬のために

治療を受けていたが、有意な成功はなかったことを示した。

【０２９４】

実施例２：同位体コンジュゲートした脱免疫Ｊ５９１抗体を用いる乾癬の治療

左中指及び両側鼠径領域を関与させた長期間持続乾癬の病歴を有する７６歳男性は、１０ｍＣｉの^{111}インジウムで標識された脱免疫Ｊ５９１　２０ｍｇを受容した。この初回投与量から６日後に、^{90}Ｙで標識された脱免疫Ｊ５９１　２０ｍｇ（２０ｍＣｉ／ｍ^{2}）が投与された。両方の投与は、５分間静脈内注入によって行なわれた。初回抗体投与の前に、左中指を含む乾癬領域の写真を撮影した（図１４Ａ）。この領域は、第２回注入時に変化していなかった。患者は、第２回注入から数日以内に、彼の痒みが実質的に消失し、その後数日間かけて病巣が完全に治癒したことを報告する。初回投与後約１か月に、フォローアップ写真を撮影した（図１４Ｂ）。鼠径領域における患者の罹患領域も実質的に改善した。

【０２９５】

実施例３：乾癬病巣におけるＰＳＭＡの強化された発現

乾癬病巣の免疫組織化学的染色は、非病巣対照(non-lesional control)に比べて、基底及び基底真上のケラチノサイトと、真皮内皮細胞における強化されたＰＳＭＡ発現を示した（図１及び１５）。強化された染色は、乾癬患者の周囲血管にも検出されている（図１５）。

【０２９６】

標準の酵素結合免疫組織化学によって、染色を行なった。簡単には、乾癬に関与した領域及び関与しない領域からの皮膚の凍結切片を洗浄してから、ネズミＪ５９１又は対照抗体と共にインキュベートした。１時間のインキュベーション後に、該スライドを洗浄し、第２抗マウスＩｇ酵素試薬と共に１時間インキュベートした。該スライドを洗浄し、基質［ＡＥＣ］と共にインキュベートした、この基質は該酵素の存在下で赤色に変わって、該抗体が何処で結合したかを示した。

【０２９７】

実施例４：^{111}インジウム、^{90}イットリウム及び^{177}ルテチウムへの抗ＰＳＭＡ抗体のキレート化

本発明の抗ＰＳＭＡモノクローナル抗体は、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”，Ｎ”’－四酢酸（ＤＯＴＡ）とカップリングした^{111}インジウム、^{90}イットリウム及び^{177}ルテチウムで放射能標識することができる。

【０２９８】

例えば、以下に詳述するように、修飾抗ＰＳＭＡモノクローナル抗体を、抗体の表面上に存在する第１級アミンに、キレーターの１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”，Ｎ”’－四酢酸（ＤＯＴＡ）の４カルボン酸基の１つを直接カップリングさせることによって、^{111}インジウム、^{90}イットリウム及び^{177}ルテチウムで放射能標識することができる。ＤＯＴＡコンジュゲートした抗体を次に精製し、滅菌濾過して、バイアルに入れる。使用前に、精製抗体に、ＤＯＴＡに結合する所望の放射能ラベルを混合することができる。

【０２９９】

キレート化方法

モノクローナル抗体ｄｅＪ５９１に１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”，Ｎ”’－四酢酸（ＤＯＴＡ）をコンジュゲートさせ、続いて、^{111}インジウム、^{90}イットリウム及び^{177}ルテチウムで放射能標識した。臨床等級(clinical grade)のｍＡｂ　ｄｅＪ５９１の個別の３バイアルに対して放射能標識及び品質管理試験を行なった。

【０３００】

ｄｅＪ５９１のコンジュゲーション及び精製に用いる全ての試薬は、発熱物質を含まない水から製造した。NH_4OAc緩衝液及びリン酸ナトリウム緩衝液の特定の場合には、これらの溶液をＣｈｅｌｅｘ１００（Bio-Rad,CA）で精製して、如何なる金属イオンをも

除去した。

【０３０１】

抗体と１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”，Ｎ”’－四酢酸（ＤＯＴＡ）とのコンジュゲーション

モノクローナル抗体ｄｅＪ５９１を１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ”，Ｎ”’－四酢酸（ＤＯＴＡ）によって、次のように修飾した。簡単には、２５ｍｇのｄｅＪ５９１を３０ｋＤａ　ｍｉｃｒｏｓｅｐ遠心分離濃縮器（Pall Filtron,MA)中で濃縮して、５ｘ４ｍｌの１％ＤＴＰＡ（ｐＨ５．０）で２４時間かけて洗浄した。次に、同じ遠心分離手法を用いて、該抗体緩衝液を０．１Ｍリン酸塩（ｐＨ７．０）に取り替えた。水２ｍｌ中にＤＯＴＡ　１４６ｍｇ（０．３６１ｍｍｏｌｅ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド　３６ｍｇ（０．３１３ｍｍｏｌｅ）を溶解し、ｐＨをＮａＯＨで７．３に調節してから、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　１０ｍｇを添加することによって、ＤＯＴＡの活性エステルを作製した（以下参照）。この反応混合物を氷上で１時間冷却してから、ｄｅＪ５９１溶液に加えた。得られたＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１を過剰なＤＯＴＡ及び他の反応物から、０．３Ｍ　NH_4OAc（２０ｘ４ｍｌ）による反復洗浄及び遠心分離濃縮によって分離した。次に、精製されたコンジュゲートを０．２２μｍフィルターに通した濾過によって滅菌して、滅菌ポリプロピレンバイアル中に４℃で貯蔵した。

【０３０２】

ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１コンジュゲートの濃度を、２８０ｎｍにおけるＵＶ吸収を測定することによって分析して、２つの５０μｌアリコートに、^{111}Ｉｎのトレーサー量をスパイクした$InCl_3$の１．３０ｍＭ溶液（０．０１Ｍ　ＨＣｌ）２０又は３０μｌを混合した。この混合物を３７℃で１６時間インキュベートしてから、ＩＴＬＣによって、シリカゲル含浸ガラス繊維１０ｃｍストリップ（ITLC-SG, Gelman, Prod. #61885）及び１％ＤＴＰＡ（ｐＨ６．０）の溶離剤を用いて分析した。抗体結合活性は、最初の状態に(at the origin)留まり、遊離^{111}Ｉｎは［Ｉｎ－ＤＴＰＡ］複合体として溶媒と共に前方に移動する。^{111}Ｉｎと^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１との相対的量を、０．５のＲｆでＩＴＬＣストリップを切断し、２つの半体をＮａ（Ｔｌ）Ｉ検出器でカウントすることによって測定する。^{111}ＩｎとＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１との間のモル反応比率及び、検出された^{111}Ｉｎと^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１との実測比率を考察することによって、結合部位数を算出する。典型的には、ＤＯＴＡの５．１分子がｄｅＪ５９１にコンジュゲートする。表９は、ｄｅＪ５９１の２つのコンジュゲーションからの結果を示す。

【０３０３】

【表９】

表９：deJ591 にコンジュゲートした DOTA 分子の平均数の算出

試験番号	既知 ^{111}In/DOTA-J591	実測 ^{111}In/DOTA-J591	DOTA モル平均数 ／mAb
	反応比率	ＴＬＣ比率	
Ａ	１１．７６	１．３３８	５．０３
Ｂ	１７．６４	２．４６９	５．０９

【０３０４】

放射能標識

下記放射能標識手段は、^{111}Ｉｎに関して述べるが、例えば^{90}Ｙ又は^{177}Ｌｕの

ような、他の放射能ラベルによっても用いることができる。酢酸アンモニウム緩衝化ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１に^{111}Ｉｎ(希ＨＣｌ中)を加えることによって、放射能標識を達成した。該抗体に対するオートラジオリシスの影響を避けるために、反応時間を最小にし、投与の前に、反応混合物をサイズ排除カラムによって精製した。簡単には、^{111}ＩｎＣｌ$_3$（８ｍＣｉ，０．０１Ｍ　ＨＣｌ）２０μｌ、ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１(４ｍｇ／ｍｌ，０．３Ｍ　NH_4OAc，ｐＨ７)４００μｌから成る混合物を３７℃で２０分間反応させた。次に、この反応混合物を、ＰＢＳ中無菌１％ＨＳＡ　４ｘ１０ｍｌ（ＨＳＡはＵＳ認可アルブミンの規格を満たす；Central Laboratory Blood Transfusion Service Swiss Red Cross,Bern, Switzerland,License No.647によって製造）で平衡化した１６ｍｌ　Ｂｉｏｇｅｌ－Ｐ６ＤＧカラム(Bio-Rad,CA)上で分離させた。反応混合物を該カラムに負荷させた後直ちに、これをさらに２ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで洗浄してから、主要^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１フラクションを５ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで溶出した。次に、精製^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１を滅菌濾過して、滅菌真空バイアルに入れた。この方法を用いて、７．６ｍＣｉ・^{111}Ｉｎ／ｍｇＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１の比活性が得られた。

【０３０５】

放射化学純度

放射能標識されたＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１調製物中の遊離^{111}Ｉｎ量を、シリカゲル含浸ガラス繊維サポートと１％ＤＴＰＡ(ｐＨ５．５)の移動相とによるインスタント薄層クロマトグラフィー方法を用いて評価した。簡単には、放射能標識されたＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１の一部を１０ｃｍのＩＴＬＣ－ＳＧストリップ(Gelman, prod. # 61885)上にスポットし、１％ＤＴＰＡ(ｐＨ５．５)中で展開させた。溶媒の先端が該ストリップの端部に達した直後に、該ストリップを溶媒から取り出し、０．５のR_fで切断した。該２部分を放射能に関して分析し、次式を用いて、放射化学純度を算出した：

放射化学純度＝(R_f　０～０．５中の放射能(activity))/(ストリップ中の総放射能)

免疫反応性

^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１調製物の免疫反応性を、Ｌｉｎｄｍｏ方法(Lindmo T. et al.(1994) J. Immunol. Methods, 72:77-89, 1994)に従って評価した、この方法は、無限に過剰な抗原への放射能標識抗体の結合を推定する。簡単には、２５０μｌの総試験量の０．２％ＢＳＡ　１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ中に１０，０００ｃｐｍの^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１及び種々な量のＬＮＣａｐ細胞を含有する、５種類の試験溶液を調製した（２通りに）。これらの溶液を４℃において６０分間インキュベートしてから、単離し（遠心分離によって）、氷冷ＰＢＳで洗浄した。次に、膜をガンマーカウンターで、添加した総放射能を示す基準と共にカウントした。データを次に、Ｌｉｎｄｍｏ法を用いて、結合した割合の逆数(reciprocal of the fraction bound) (y-軸)に対する基質濃度の逆数(reciprocal of the substrate concentration)(x-軸)としてプロットした。次に、データを最小二乗線形回帰法（least squares linear regression method) (Sigma Plot)に従ってフィットさせて、yインターセプトを免疫反応性の逆数(reciprocal of the immunoreactivity)と見なした。ＬＮＣａＰ細胞に由来する膜を用いる同様な方法と、その後の該膜の遠心分離単離は、同様な結果を与えた。これらの結果は、７２％の平均免疫反応性を与えた（表９参照）。

【０３０６】

免疫組織化学

ＤＯＴＡコンジュゲートし、部分精製されたバルク中間体ｄｅＪ５９１(bulk intermediate deJ591)に対して免疫組織化学を行なった。結果は、該調製物が前立腺組織に特異的であり、反応性が、裸の（naked）ｄｅＪ５９１抗体と同じであることを示した。

【０３０７】

増殖不能性（sterility)

^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１調製物の増殖不能性を、ＵＳＰ２４／ＮＦ１９の方法に従ってチオグリコラート培地を用いて測定した。簡単には、^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ

－ｄｅＪ５９１調製物の４通りの０．１ｍｌサンプルを，１５ｍｌの流体チオグリコラート培地に移して、混合物を３５℃で１４日間インキュベートした。これらの培地を、４日目、７日目及び１４日目に増殖の何らかの徴候に関して目視検査した。３調製物のすべては、増殖を示さなかった（表９参照）。

【０３０８】

内毒素

^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１調製物の内毒素を、ＵＳＰ２４／ＮＦ１９に従ってＬｉｍｕｌｕｓ　ａｍｅｂｏｃｙｔｅ溶解物（lysate)アッセイを用いて測定した。簡単には、Ｌｉｍｕｌｕｓ　ａｍｅｂｏｃｙｔｅ溶解物キット(Bio Whittaker lot # 7L3790, 感度０．１２５ＥＵ/ｍｌ)を、試験サンプル０．２５ｍｌによって再構成した。４通りの試験サンプル、人為的陽性試験サンプル、陰性対照及び陽性対照を３７℃において６０分間インキュベートした。陽性結果は、１８０°反転(inversion)によって影響されなかった粘性ゲルの形成によって代表された。１つの調製物は、５ＥＵ／ｍｌ未満の値を示した。このアッセイは、投与直前に患者投与量に対して繰り返すことができる（及び繰り返されるであろう）。

【０３０９】

【表１０】

表１０：放射能標識^{111}In-DOTA-deJ591の分析結果

試験	結果
放射能標識収率	８５％
放射化学純度	＞９９％
免疫反応性	７２％
内毒素	＜5Ｅｕ／ｍｌ
増殖不能性	不能

deJ591のLot＃：BIOV９８３．２－２

【０３１０】

大規模製造／方法

ＤＯＴＡコンジュゲートしたｄｅＪ５９１抗体の大規模製造を下記パラグラフで述べる。上記方法論との主要な相違は、該抗体を濃縮し、ダイアフィルトレーションするためのｍｉｃｒｏｓｅｐ遠心分離濃縮器の代わりの撹拌セル(stirred cell)の使用と、該ＤＯＴＡコンジュゲートした抗体から未反応のＤＯＴＡ及び他の試薬を除去するためのＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５カラムの使用であった。これらの変更は、規模の増大によって必要になった。公称１０００ｍｇ規模に関する出発物質の比率を表１１に記載する。この方法は、出発物質の同様な比率を用いて、スケールアップすることができる。

【０３１１】

【表１１】
表１１：出発物質の単位比率

出発物質	単位比率
deJ591抗体	Xmg
1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン－N，N’，N”，N”’－四酢酸（DOTA）	１．２５Xmg
Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（NHS）	０．２７５Xmg
１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）	０．３Xmg

【０３１２】
汚染を最小にするために、無菌操作（aseptic practices)を観察し、製造中に定期的間隔で環境モニターリングを行なった。ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１抗体のコンジュゲーション及び精製に用いるすべての溶液、緩衝液及び試薬は、Ｗａｔｅｒ　Ｆｏｒ　Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ(WFI)によって製造された。ＤＯＴＡ部分による如何なる遊離金属残渣のキレート化をも避けるために、方法を通して、金属を含まない成分を製造に用いた。酢酸アンモニウム緩衝液及びリン酸ナトリウム緩衝液の特定の場合には、溶液をＣｈｅｌｅｘ１００で精製して、如何なる金属イオンをも除去した。滅菌した、発熱物質を含まない及び金属を含まない容器を用いて、反応物質を混合した。Ｃｌａｓｓ１００規格を満たす領域(area)において、最終バルク滅菌濾過を行なった。
【０３１３】
Ｃｈｅｌｅｘ１００(BioRad又は同等物)カラム上で、金属を含まない０．１Ｍリン酸ナトリウム　ｐＨ７．１中に該抗体を緩衝液交換すること(buffer exchanging)によって、ｄｅＪ５９１を調製した。次に、該抗体を、３０ｋＤカットオフ膜を備えたＳｔｉｒｒｅｄ　Ｃｅｌｌ　Ｕｎｉｔ(Millipore又は同等物)を用いて、約１０ｍｇ／ｍｌに濃縮した。濃縮済み抗体を次に、０．２２μｍフィルターに通して滅菌濾過した。
【０３１４】
抗体１ｇをコンジュゲートするために、金属を含まないリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ７．１）中の０．８７Ｍ　Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド２．７ｍｌに、金属を含まないリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ７．１）中の０．４９Ｍ　ＤＯＴＡ６．３mlを加えることによって、ＤＯＴＡの活性エステルを調製した。この混合物に、０．１Ｎ水酸化ナトリウムを、ＤＯＴＡが完全に溶解するまで加えた（０．１Ｍ水酸化ナトリウムの、ＤＯＴＡ／ＮＨＳ溶液に対する比率約１：１）。ｐＨは６．９～７．２であった。溶液を２～８℃で３０分間以上冷却した。ＤＯＴＡ／ＮＨＳ溶液に、リン酸ナトリウム緩衝液(ｐＨ７．１)中１．０Ｍ　ＥＤＣ　１．５ｍｌを加えて、２～８℃で１時間以上冷却させた。
【０３１５】
抗体１ｇに活性ＤＯＴＡエステルを加えて、２～８℃において一晩（１２～１４時間）インキュベートした。ＤＯＴＡコンジュゲートした抗体を、金属を含まない０．３Ｍ酢酸アンモニウム緩衝液（ｐＨ７．２）中のＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５カラム(Pharmacia又は同等物)上で精製した。ＤＯＴＡコンジュゲートした抗体を含有する溶出液フラクションを、３０ｋＤカットオフ膜を備えたＳｔｉｒｒｅｄ　Ｃｅｌｌを用いて、約１０ｍｇ／ｍｌに濃縮した。ＤＯＴＡコンジュゲートしたｄｅＪ５９１抗体を次に、０．３Ｍ酢酸アンモニウム（ｐＨ７．２）中でディアフィルトレーションして、過剰な試薬を除去し、８．０ｍｇ／ｍｌの最終濃度に希釈してから、０．２２μｍフィルターに通して滅菌濾過した。
【０３１６】
ＤＯＴＡコンジュゲートしたｄｅＪ５９１を、濃度、免疫反応性、コンジュゲーション

、内毒素及び増殖不能性に関して試験した。内毒素範囲は、１～５ｍｇの範囲である、必要な、放射能標識ＤＯＴＡコンジュゲートしたｄｅＪ５９１抗体の低い臨床投与量に基づく。バッチサイズが小さいために増殖不能性の代わりに、バルク精製済みＤＯＴＡコンジュゲートした抗体に対して生物負荷(bioburden)試験を行なった。増殖不能性(21 CFR 610)は、最終的なバイアル入り薬物生成物に対して行なわれる。免疫反応性の目標及びＤＯＴＡモル数／抗体は、以前の臨床経験に基づくものであった。７２％程度の低い免疫反応性値を有するＤＯＴＡコンジュゲートした抗体が、クリニックで上首尾に用いられている。ＤＯＴＡモル数／抗体は、以前の臨床的ロットからの結果に基づく。

【０３１７】

タンパク質濃度

ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１のサンプルを、２８０ｎｍの波長において分光光度計での光学密度によって分析した。これらの算出に用いた吸光係数はA_{280}，$E^{0.1\%}_{1cm}$＝１．４であった。この分析の作用範囲（０．２ＯＤ単位～１．２ＯＤ単位、直線、ＣＶ２％未満）内の吸光度読取りを与えるように、試験サンプルを適当に希釈した。タンパク質濃度の受容される範囲は、８．０ｍｇ／ｍｌ±０．５ｍｇ／ｍｌである。

【０３１８】

内毒素

ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１のサンプルを、確証済みＬｉｍｕｌｕｓ　Ａｍｅｂｏｃｙｔｅ　Ｌｙｓａｔｅ試験(LAL)Ｇｅｌ　Ｃｌｏｔ　Ａｓｓａｙ (BioWhittaker又は同等物)を用いて、発熱性物質に関して試験した。０．０６ＥＵ／ｍｌ感受性溶解物を用いて、ゲル・クロットアッセイに対するある種の化学物質の阻害レベルを克服するために、分析のための内毒素を含まない水中でサンプルを１：１０又は１：２５のいずれかで希釈した。加工(processing)中の各緩衝液又は中間体サンプルに関して２通りの測定を行なった、サンプル値は、該緩衝液に対して設定された希釈レベルで得られた値以下である必要があった。すべてのサンプルと共に、陽性及び陰性対照並びに阻害対照を実施した。提案された受容される範囲は、ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１　１ｍｇにつき５ＥＵ以下であった。

【０３１９】

生物負荷

ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１のアリコートを、流体チオグリコラート及び大豆－カゼイン・ブロスに直接接種した。１４日間のインキュベーション後に、これらの培地を検査した。必然的に、両方の培地は１４日間後に増殖を示さなかった。

【０３２０】

免疫反応性

ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１調製物の免疫反応性を、過剰な抗原の無限量に対する放射能標識抗体の結合を推定するＬｉｎｄｍｏ方法 (Lindmo T.et al.(1994) J. Immunol. Methods 72:77-89)に従って評価した。簡単には、０．２％ＢＳＡ １０ｍＭ　ＨＥＰＥＳの総試験量２５０μｌ中に１０，０００ｃｐｍの^{111}インジウム標識ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１及び種々な量のＬＮＣａＰ細胞又は細胞膜を含有する５種類の試験溶液を調製した（２通り）。これらの溶液を４℃で６０分間インキュベートしてから、単離し（遠心分離による）、氷冷ＰＢＳで洗浄した。次に、これらの膜をガンマーカウンターで、添加した総放射能を示す基準と共にカウントした。データを次に、Ｌｉｎｄｍｏ法を用いて、結合した割合の逆数(the reciprocal of the fraction bound)(y-軸)に対する基質濃度の逆数(x-軸)としてプロットした。データを最小二乗線形回帰法(Sigma Plot)に従ってフィットさせて、yインターセプトを免疫反応性の逆数として用いた。免疫反応性の目標は７５％以上であった。

【０３２１】

ＤＯＴＡモル数／抗体

結合ＤＯＴＡ数／抗体を、インジウムの自然発生同位体及び^{111}インジウムによる飽和結合方法を用いて測定した。ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１の複数アリコート（少なくとも２つ）に、１０～３０μｌの範囲内の種々の量の、トレーサー量の^{111}Ｉｎをスパイクし

たＩｎＣｌ$_3$(０．０１Ｍ　ＨＣｌ)の３．０ｍＭ溶液を混合した。混合物を３７℃で１６時間インキュベートしてから、シリカゲル含浸ガラス繊維１０ｃｍストリップ(ITLC-SG, Gelman,又は同等物)及び１％ＤＴＰＡ(ｐＨ６．０)の溶離剤を用いて、ＩＴＬＣによって分析した。抗体結合放射能は最初の状態に留まり、遊離^{111}Ｉｎは、［Ｉｎ－ＤＯＴＡ］複合体として溶媒と共に前方に移動する。^{111}Ｉｎ及び^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１の相対的量を、０．５のR_fでＩＴＬＣストリップを切断し、２つの半体をＮａ（Ｔｌ）Ｉ検出器でカウントすることによって測定した。^{111}ＩｎとＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１との間のモル反応比率及び、検出された^{111}Ｉｎと^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１との実測比率を考察することによって、結合部位数を算出した。ＤＯＴＡ分子／抗体の目標数は４～６であった。

【０３２２】

ＤＯＴＡコンジュゲートしたｄｅＪ５９１抗体のサンプルロットの分析結果を以下の表１２に示す。

【０３２３】

【表１２】

表１２

試験	提案受容範囲	結果
外観	透明無色溶液	透明無色溶液
濃度	8.0mg/ml±0.5mg/ml	8.4mg/ml
内毒素	ＮＭＴ５EU/mg	<1.2EU/mg
生物負荷	増殖なし	増殖なし
免疫反応性	情報のみのため（目標ＮＬＴ７５％）	９５％
DOTA モル数／抗体	情報のみのため（目標４～６ＤＯＴＡ／抗体）	６

【０３２４】

ＤＯＴＡコンジュゲートした抗体の以前のロット(Biov983.2-2)及び現在のＬｏｔ２４３１０１に関するＤＯＴＡコンジュゲーション数を表１３に示す。Ｌｏｔ　Ｂｉｏｖ９８３．２－２に関するＤＯＴＡモル／抗体の平均数は５．０６であり、Ｌｏｔ２４３１０１に関しては５．９６であった。抗体当りにコンジュゲートしたＤＯＴＡモル数は、Ｌｏｔ２４３１０１に関する方がやや高いが、免疫反応性は、表１４に示すように、影響されなかった。実際に、Ｌｏｔ２４３１０１の免疫反応性は、比較ロットの免疫反応性よりも高く、このことは有利である。他の小規模臨床的ロットが９０％より大きい免疫反応性値を有することは、注目すべきである（データ示さず）。

【０３２５】

【表１３】

表１３：deJ591抗体にコンジュゲートしたDOTA分子の平均数の比較

ロット番号	既知 ^{111}In/DOTA-deJ591	実測 ^{111}In/DOTA-deJ591	ＤＯＴＡモル平均数 ／mAb
BIOV983.2-2	反応比率	ＴＬＣ比率	
Ａ	１１．７６	１．３３８	５．０３
Ｂ	１７．６４	２．４６９	５．０９
平均			５．０６
ロット243101	反応比率	ＴＬＣ比率	
Ａ	１０．９８	０．８６０８	５．９０
Ｂ	１６．４６	１．７３０１	６．０３
Ｃ	２１．９５	２．８２２６	５．７４
Ｄ	３２．９３	４．３４９８	６．１５
平均			５．９６

Ａ＝Ｉｎ－自然／^{111}Ｉｎ溶液１０μｌ、Ｂ＝Ｉｎ－自然／^{111}Ｉｎ溶液１５μｌ、Ｃ＝Ｉｎ－自然／^{111}Ｉｎ溶液２０μｌ、Ｄ＝Ｉｎ－自然／^{111}Ｉｎ溶液３０μｌ、

表１４：DOTA-deJ591の免疫反応性の比較

試験	ロ　ッ　ト BIOV983.2-2	ロット 243101
免疫反応性	７２％	９５％

【０３２６】

代替合成は、次の通りである：ｄｅＪ５９１　９５６．５ｍｇを６回ディアフィルトレーションした。該抗体を３０ｋＤａ　ｍｉｃｒｏｓｅｐ遠心分離濃縮器(Pall Filtron, MA)で、約１５ｍｇ／ｍｌまで濃縮し、金属を含まない０．１Ｍリン酸ナトリウム（ｐＨ７．１）で１２．５倍に希釈した。この手段は６回行なった。０．１Ｍの金属を含まないリン酸塩緩衝液５．９５ｍｌ中のＤＯＴＡ５９８ｍｇ（１．４８ｍｍｏｌ）と、０．１Ｍの金属を含まないリン酸塩緩衝液２．７ｍｌ中のＮ－ヒドロキシスクシンイミド１３２ｍｇ（１．１５ｍｍｏｌ）とを混合することによって、ＤＯＴＡの活性エステルを調製した。

ＮａＯＨによって、ｐＨを６．９～７．２に調節してから、０．１Ｍの金属を含まないリン酸塩緩衝液１．４５ｍｌ中の１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド１４４mg（０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を０．２ミクロン滅菌フィルターに通して濾過して、氷上で１時間冷却してから、ｄｅＪ５９１溶液に加えて、２～８℃で１４～１８時間一晩インキュベートした。得られたＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１を、０．３Ｍの金属を含まない酢酸アンモニウム中で平衡化させたＧ－２５カラムに通して精製することによって、過剰なＤＯＴＡ及び他の反応物質から分離した。精製コンジュゲートを撹拌セルユニットで１０ｍｇ／ｍｌにまで濃縮し、０．３Ｍ酢酸アンモニウムで洗浄してから、０．２２μｍフィルターに通しての濾過によって滅菌して、滅菌ポリプロピレンバイアルに入れて２～８℃において貯蔵した。

【０３２７】

実施例５．ＰＳＭＡ発現細胞への細胞傷害性薬物の標的デリバリーのためのmAbの使用

抗ＰＳＭＡ抗体を、例えばメイタンシノイド・クラスの薬物のような、高い細胞傷害能力を有する物質にコンジュゲートさせることができる。メイタンシノイド類は、微小管の形成及び安定化を妨害することによって、それらの細胞傷害性効果を発揮する。メイタンシノイド類は、慣用的な化学療法剤（例えば、ドキソルビシン、メトトレキセート及びビンカアルカロイド）よりも１００倍～１０００倍大きい細胞傷害能力を有する(Chari, R.V.J. et al. (1992) Cancer Res. 52: 127)。

【０３２８】

ネズミ抗体及び脱免疫Ｊ５９１抗体の両方(both murine and deimmunized J591 antibodies)は、立体障害(hindered)ジスルフィド結合を介して、メイタンシノイド、ＤＭ１にコンジュゲートされている。この結合は細胞内で切断されて、薬物放出を可能にする。該抗体の定常部(constant region)内の１つ以上のリシン残基を、ピリジルジチオ基を含有するリンカーにコンジュゲートさせた、その後、このピリジルジチオ基がメイタンシノイド毒素に結合した。ＩｇＧ　１モル当りメイタンシノイド　３～４モルの比率が好ましい。

【０３２９】

ＤＭ１結合Ｊ５９１抗体の製造方法は、Ｊ５９１をピリジルチオ基とN-ヒドロキシスクシンイミド脱離基との両方を含有するリンカーと反応させることによって開始する。この場合に、該リンカーはＮ－スクシンイミジル　４－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（又はSPP)であったが、他のリンカーを用いることもできる。該反応の生成物は、表面露出(surface exposed)リシン基に結合する１つ以上のリンカー基（４－（２－ピリジルジチオ）プロピオノン）を含有する修飾Ｊ５９１抗体を包含し、該リンカー基はピリジルジチオ反応基と、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド脱離基を保持する。次に、Ｊ５９１抗体を反応混合物及びN－ヒドロキシスクシンイミドから、例えばセファデックスＧ２５を用いるゲル濾過によって、分離する。該修飾Ｊ５９１抗体を、該修飾抗体の表面上に今や存在するピリジルジチオ基と反応するチオール基を含有するＤＭ１と反応させ、それによって、Ｊ５９１－ＤＭ１イムノコンジュゲート及びチオピリジンを製造する。Ｊ５９１－ＤＭ１イムノコンジュゲートを、反応混合物及びチオピリジンから、例えばセファクリルＳ３００カラムを用いるサイズ排除クロマトグラフィーによって単離する。メイタンシノイド・コンジュゲートの製造方法は、米国特許第５，２０８，０２０号；第５，４７５，０９２号；第５，５８５，４９９号；第５，８４６，５４５号及び第６，３３３，４１０号に記載されており、これらの内容は本明細書に援用される。

【０３３０】

実施例６：メイタンシノイド・サイトトキシンＤＭ１へのｄｅＪ５９１のコンジュゲーション

この実施例は、ｄｅＪ５９１－ＤＭ１イムノコンジュゲートの作製方法を述べる。この方法は、当該技術分野で知られた標準方法に基づくものであるので、例えばｄｅＪ４１５のような、本発明の他の抗体を含めた、他の抗体に一般化することができる。

【０３３１】

コンジュゲーション方法は、ｄｅＪ５９１出発物質(Ｌｏｔ１５５２－６０Ｓ)５ｇを用いて行なう１実験と、ｄｅＪ５９１出発物質(Ｌｏｔｓ１５５２－１６８、１５５２－１０４及び１６１０－０３６)６．７ｇ～７．３ｇを用いて行なう３実験を含む、幾つかの小規模実験に基づく。

【０３３２】

コンジュゲーション方法に関与する工程は次のとおりである：

（１）ｄｅＪ５９１抗体５ｇ～７．５ｇを接線方向流濾過(tangential flow filtration)(10kD NMWCO膜)によって２５～３０ｍｇ／ｍｌにまで濃縮して、５倍量の５０ｍＭリン酸カリウム、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ６．０に対してディアフィルトレーションする。収率は典型的に９８％～１００％である。

【０３３３】

（２）濃縮抗体を、乳白光を発する場合には、０．２μフィルターに通して濾過し、次にN-スクシンイミジル４－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＰ）によって、２０～２２ｍｇ／ｍｌ抗体及び抗体１分子に付きＳＰＰ７分子の濃度で修飾する。この修飾は５０ｍＭリン酸カリウム、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、５％エタノール、ｐＨ６．０中で２．５±０．５時間行なわれる。修飾器(modification vessel)は５００ｍｌ丸底フラスコである。

【０３３４】

（３）修飾抗体を工程（２）の反応混合物から、ゲル濾過クロマトグラフィー及びＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５™カラムを用いて分離する。該カラム負荷はカラム体積(column volume)の約２５％を表し、該クロマトグラフィーは、５０ｍＭリン酸カリウム、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ６．０中で、５０ｃｍ／時の流速度で行なわれる。修飾抗体は、カラム体積の３８～７５％で溶離する。典型的に、この工程の収率は９５％～１００％であり、ＳＰＰの、抗体に対する比率は、約５．４～５．９ＳＰＰ分子／抗体である。

【０３３５】

（４）約１０ｍｇ／ｍｌの濃度で、修飾抗体をＤＭ１と、２０±４時間コンジュゲートさせる（抗体にコンジュゲートしたＳＰＰ　１分子につきＤＭ１　１．７分子を用いる）。典型的に、反応時間は１６．２５～１７．７時間であり、反応は、電磁気撹拌バーを備えた１Ｌ丸底ガラスフラスコ中で行なわれる。該コンジュゲーション反応は、３％ＤＭＡ、１０％スクロース（反応１ｍｌにつきスクロース１００ｍｇ)中で行なわれる。反応の終了時に、コンジュゲートした抗体を２．０μフィルターに通して濾過して、分光光度計読取りを行なう。

【０３３６】

（５）コンジュゲートした抗体を未反応ＤＭ１から、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５™カラムを用いるゲル濾過クロマトグラフィーによって分離する。カラム負荷はカラム体積の２２～２３％を表し、流速度は約５０ｃｍ／時である。該カラムを２０ｍＭスクシネート、５％スクロース（５０ｍｇ／ｍｌ)、ｐＨ５．５中で平衡化させ、操作する。該抗体コンジュゲートは、カラム体積の約３１％～６５％で溶離し、ピーク溶出の開始からピーク後縁(peak trailing edge)の開始までを単一フラクションとして回収し、続いて、１５ｘ２％カラム体積フラクション中の残留ピーク物質を分画する。すべてのフラクションを、適当量の５０％スクロースの添加によって、１００ｍｇ／ｍｌのスクロース（１０％スクロース）に調節する。２％カラム体積フラクションを、分析サイジング(analytical sizing)(TSK 3000SWL)によって、分析して、選択したフラクション（フラクション１及び２）を主要ピークと共にプールする。フラクションを分析サイジングを用いて分析する、プーリング基準は、２４分間ピークが総ピーク面積の＜２０％を表すことである。典型的に、この工程の収率は、反応混合物及び／又は精製混合物中にスクロースが存在しないラン１５５２－１０４を除いて、６０％～６５％である。溶出した抗体濃度は３．８～４．２ｍｇ／ｍｌの範囲であり、ＤＭ１/抗体の比率は３．６～３．９の範囲である。

【０３３７】

（６）次に、１０ｋＤ　ＮＭＷＣＯ接線方向流濾過膜を用いて、抗体コンジュゲートを

７～１０ｍｇ／ｍｌに濃縮し、５倍量の５０ｍＭスクシネート、１０％スクロース、ｐＨ５．５に対してディアフィルトレーションする（入口圧力＜１０ｐｓｉ）。ディアフィルトレーション後に、抗体コンジュゲートを５ｍｇ／ｍｌに調節する。この工程の典型的な収率は９２％～１００％であり、最終タンパク質濃度は４．８５～５．１ｍｇ／ｍｌである。

【０３３８】

（７）最後に、該抗体コンジュゲートを０．２ｍフィルターに通して濾過して、指定量に等分する。工程収率は９０％～１００％であり、最終ＤＭ１－抗体比率は３．５～３．８である。

【０３３９】

得られたｄｅＪ５９１－ＤＭ１コンジュゲートを外観、濃度、ＤＭ１／抗体比率、内毒素、非特異的細胞傷害性、アセトン抽出可能なＤＭ１、分析サイジング、還元及び非還元(reduced and non-reduced)ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ｐＨ、生物負荷、比細胞傷害性(specific cytotoxicity)及びＩＥＦに基づいて分析した。ロット１５５２－１６８、１５５２－１０４及び１５５２－０３６に関する選択した分析結果を、以下の表１５に示す。

【０３４０】

【表１４】

表１５

ロット番号	回収量	濃度（mg/ml）	ＤＭ１／抗体	工程回収率（％）
１５５２－１６８	３．８５	５．１	３．７	５７．２
１５５２－１０４	２．７５	４．８５	３．５	３７．８★
１６１０－０３６	３．４１	５．０５	３．８	４７．２
平均値	３．３４	５．００	３．６７	４７．４
標準偏差	０．５５	０．１３	０．１５	９．７
％ｃ．ｖ．	１６．６	２．６	４．２	２０．５

★低い回収率は、一部は、コンジュゲーション反応及び第２Ｇ－２５ゲル濾過ランにおいてスクロースが存在しない(the lack of sucrose)こと、及び一部は、生成物ピークの先端がチャート・レコーダの故障のために回収されなかったという事実による。

【０３４１】

実施例７：^{111}Ｉｎ、^{90}Ｙ及び^{177}ＬｕによるＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１の放射能標識

（ａ）^{111}Ｉｎによる放射能標識

下記放射能標識手段は、臨床研究及び安定性研究のための^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１のルーチン調製に用いることができる。ＤＯＴＡ－Ｊ５９１溶液(８ｍｇ／ｍｌ、０．３Ｍ酢酸アンモニウム、ｐＨ７)に、^{111}Ｉｎ塩化物及び酢酸アンモニウム緩衝液(１Ｍ)を添加することによって、放射能標識を達成する。該抗体に対するオートラジオリシスの影響を避けるために、反応時間は最小にされている。標識^{111}Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１を、サイズ排除カラムを用いて精製し、０．２μミリポア膜フィルターを用いて滅菌濾過してから、患者に投与する。簡単には、酢酸アンモニウム(^{111}Ｉｎの各ｍＣｉに対して１０μｌ）を、^{111}Ｉｎ-塩化物溶液を含有する反応バイアルに加える。続い

て、ＤＯＴＡ－Ｊ５９１溶液(111Ｉｎの各ｍＣｉに対して３０μｌ又は０．２４ｍｇ)を反応バイアルに加え、混合物を穏やかに混合し、３７℃において２０～３０分間インキュベートする。該混合物のアリコートを、ＩＴＬＣ(ＳＧ及び５ｍＭ　ＤＴＰＡ、ｐＨ５)を用いて、標識効率を測定するために試験する。結合が最適であるならば(＞７０％)、１０～４０μｌの５ｍＭ　ＤＴＰＡの添加によって、反応を停止させる。

【０３４２】

遊離111Ｉｎから111Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１を分離又は精製するために、１％ヒト血清アルブミン（ＵＳ認可アルブミンの規格を満たす；Central Laboratory Blood Transfusion Service Swiss Red Cross,Bern,Switzerlandによって製造、License No.647）を含有するＰＢＳ４ｘ１０mlで予め洗浄したＢｉｏｇｅｌ－Ｐ６ＤＧカラム(Bio-Rad,CA)に、反応混合物を加える。このカラムから１％ＨＳＡを有するＰＢＳを用いて111Ｉｎ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１を溶出し、標識抗体を含有するフラクション(典型的に５～８ｍｌ)を滅菌容器中に回収する。ＩＴＬＣ(前記と同じ)を用いて放射化学純度を測定した後に、標識効率が＞９５％である場合には、０．２μフィルターを用いて標識複合体を滅菌バイアル中に濾過する。最終比活性は典型的に３～５ｍＣｉ／抗体ｍｇである。

【０３４３】

（ｂ）90Ｙによる放射能標識

手段は、111Ｉｎに関して上述した手段と、インキュベーション時間が１０～１５分間であることを除いて、同様である。90Ｙ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１の放射化学純度は＞９７％でなければならない。

【０３４４】

177Ｌｕによる放射能標識

手段は、２つの変更を除いて、上記手段と同様である。酢酸アンモニウムの添加量は減少し（177Ｌｕの各ｍＣｉに対して３～５μｌ)、インキュベーション時間は僅か５分間である。177Ｌｕ－ＤＯＴＡ－Ｊ５９１の放射化学純度は＞９７％であるべきである。

【０３４５】

代替方法

（ａ）111Ｉｎによる放射能標識

下記放射能標識手段は、111Ｉｎに関して述べるが、例えば90Ｙ又は177Ｌｕのような他の放射能ラベルによっても用いることができる。酢酸アンモニウム緩衝化ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１に111Ｉｎ(希ＨＣｌ中)を加えることによって、放射能標識を達成する。該抗体に対するオートラジオリシスの影響を避けるために、反応時間は最小にされてあり、投与の前に、反応混合物をサイズ排除カラムによって精製する。簡単には、111$InCl_3$(８ｍＣｉ，０．０１Ｍ　ＨＣｌ）２０ｍｌ、ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１(４ｍｇ／ｍｌ,０．３Ｍ　NH_4OAc，ｐＨ７)４００ｍｌから成る混合物を３７℃で２０分間反応させる。次に、反応混合物をＰＢＳ中無菌１％ＨＳＡ　４ｘ１０ｍｌ（ＨＳＡはＵＳ認可アルブミンの規格を満たす；Central Laboratory Blood Transfusion Service Swiss Red Cross, Bern, Switzerland,License No. 647製造）で平衡化した１６ｍｌ　Ｂｉｏｇｅｌ－Ｐ６ＤＧカラム(Bio-Rad,CA)上で分離する。反応混合物を該カラムに負荷させた後直ちに、これをさらに２ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで洗浄してから、主要111Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１フラクションを５ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで溶出する。次に、精製111Ｉｎ－ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１を滅菌濾過して、滅菌真空バイアルに入れる。この方法を用いて、７．６ｍＣｉ111Ｉｎ／ｍｇ　ＤＯＴＡ－ｄｅＪ５９１の比活性を得る。

【０３４６】

（ｂ）放射能標識（177Ｌｕ）

177ＬｕによるＤＯＴＡ－ｈｕＪ５９１の放射能標識は、該放射性核種（希ＨＣｌ中）を酢酸アンモニウム緩衝化ＤＯＴＡ－ｈｕＪ５９１に加えることによって、達成される。該抗体に対するオートラジオリシスの影響を回避するために、反応時間は最小にされて

あり、投与の前に、反応混合物をサイズ排除カラムによって精製する。簡単には、^{177}Ｌｕ(３０ｍＣｉ，０．０１Ｍ　ＨＣｌ，ＭＵＲＲ）２０μｌ、ＤＯＴＡ－ｈｕ－Ｊ５９１(４ｍｇ／ｍｌ,０．３Ｍ　NH_4OAc，ｐＨ７)１０００μｌから成る混合物を３７℃で１０分間反応させる。次に、反応混合物をＰＢＳ中無菌１％ＨＳＡ　４ｘ１０ｍｌで平衡化した１８ｍｌ　Ｂｉｏｇｅｌ－Ｐ６ＤＧカラム(Bio-Rad,CA)上で分離する。反応混合物を該カラムに負荷させた後直ちに、これをさらに４ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで洗浄してから、主要^{177}Ｌｕ－ＤＯＴＡ－ｈｕ－Ｊ５９１フラクションを２ｍｌの１％ＨＳＡ・ＰＢＳで溶出する。次に、精製^{177}Ｌｕ－ＤＯＴＡ－ｈｕ－Ｊ５９１を滅菌濾過して、滅菌真空バイアルに入れる。この方法を用いて、８ｍＣｉ^{177}Ｌｕ／ｍｇ　ＤＯＴＡ－ｈｕ－Ｊ５９１の比活性が得られている。

【０３４７】

同等物

当業者は、本明細書に記載した特定の実施態様の多くの同等物を認識するか、又は、ルーチンの実験のみを用いて確認することができるであろう。このような同等物は、特許請求の範囲に包含されるように意図される。

【図面の簡単な説明】

【０３４８】

【図１】図１は、ネズミＪ５９１抗ＰＳＭＡ抗体を用いて、ＰＳＭＡに関して染色したヒト乾癬生検（下のパネル）の顕微鏡写真を示す。ＰＳＭＡ発現が真皮血管内皮上で検出された。矢印は、真皮微小血管系におけるＰＳＭＡ発現増進を示す領域を指す。ＰＳＭＡ発現はまた、角化細胞でも検出された。抗体染色を伴わない対照パネル（上のパネル）は、バックグラウンド染色しか示さない。

【図２】図２Ａ～２Ｂは、それぞれ、ネズミＪ５９１重鎖および軽鎖の可変部のアミノ酸配列を示す。ＣＤＲの位置を図中に示し；アミノ酸番号付けはＫａｂａｔの番号付けにしたがう（Ｋａｂａｔ，　Ｅ．Ａ．ら（１９９１）　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　第５版，　Ｕ．Ｓ．　Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，　ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）。ＣＤＲがＣｈｏｔｈｉａループおよびＫａｂａｔ超可変部を共に含むとみなされ、そして配列はこれにしたがって注釈付けされていることに注目されたい。重鎖：ＣＤＲ１を配列番号１に示し；ＣＤＲ２を配列番号２に示し；ＣＤＲ３を配列番号３に示し；ＣＤＲ領域を除くフレームワークを配列番号７に示し；そしてＣＤＲ領域を含むフレームワークを配列番号１９に示す。軽鎖：ＣＤＲ１を配列番号４に示し；ＣＤＲ２を配列番号５に示し；ＣＤＲ３を配列番号６に示し；ＣＤＲ領域を除くフレームワークを配列番号８に示し；そしてＣＤＲ領域を含むフレームワークを配列番号２０に示す。

【図３】図３Ａ～３Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のアミノ酸配列を示す。ＣＤＲの位置を図中に示し；アミノ酸番号付けはＫａｂａｔの番号付けにしたがう（Ｋａｂａｔ，　Ｅ．Ａ．ら（１９９１）上記）。ＣＤＲがＣｈｏｔｈｉａループおよびＫａｂａｔ超可変部を共に含むとみなされ、そして配列はこれにしたがって注釈付けされていることに注目されたい。重鎖：ＣＤＲ１を配列番号１に示し；ＣＤＲ２を配列番号２に示し；ＣＤＲ３を配列番号３に示し；フレームワーク１を配列番号９に示し；フレームワーク２を配列番号１０に示し；フレームワーク３を配列番号１１に示し；フレームワーク４を配列番号１２に示し；ＣＤＲ領域を除くフレームワークを配列番号１７に示し；そしてＣＤＲ領域を含むフレームワークを配列番号２１に示す。軽鎖：ＣＤＲ１を配列番号４に示し；ＣＤＲ２を配列番号５に示し；ＣＤＲ３を配列番号６に示し；フレームワーク１を配列番号１３に示し；フレームワーク２を配列番号１４に示し；フレームワーク３を配列番号１５に示し；フレームワーク４を配列番号１６に示し；ＣＤＲ領域を除くフレームワークを配列番号１８に示し；そしてＣＤＲ領域を含むフレームワークを配列番号２２に示す。

【図４Ａ】図４Ａ～４Ｂに、ネズミＪ５９１および脱免疫の重鎖可変部（４Ａ；それぞれ

配列番号１９および２１）並びに軽鎖可変部（４Ｂ；それぞれ配列番号２０および２２）の並列を示す。ネズミＪ５９１　ＶＨおよびＶＫの潜在的Ｔ細胞エピトープ（ペプチドスレッディングプログラムを用いて同定）を、それぞれ図４Ａ～４Ｂに示す。ＭＨＣクラスＩＩに結合すると予測される１３量体ペプチドを下線によって示し、ＣＤＲは、図４Ａの残基２６～３５、５０～６６、および９９～１０４、並びに図４Ｂの残基２４～３４、５０～５６、および８９～９７に位置し；そして脱免疫重鎖および軽鎖の可変部で改変されている残基をボックスで囲む。可能な場合、アミノ酸置換は、ヒト生殖系列ＶＨ領域に一般的に用いられるものである。アミノ酸番号付けは直鎖であり、Ｋａｂａｔにしたがったものではない。

【図４Ｂ】図４Ａ～４Ｂに、ネズミＪ５９１および脱免疫の重鎖可変部（４Ａ；それぞれ配列番号１９および２１）並びに軽鎖可変部（４Ｂ；それぞれ配列番号２０および２２）の並列を示す。ネズミＪ５９１　ＶＨおよびＶＫの潜在的Ｔ細胞エピトープ（ペプチドスレッディングプログラムを用いて同定）を、それぞれ図４Ａ～４Ｂに示す。ＭＨＣクラスＩＩに結合すると予測される１３量体ペプチドを下線によって示し、ＣＤＲは、図４Ａの残基２６～３５、５０～６６、および９９～１０４、並びに図４Ｂの残基２４～３４、５０～５６、および８９～９７に位置し；そして脱免疫重鎖および軽鎖の可変部で改変されている残基をボックスで囲む。可能な場合、アミノ酸置換は、ヒト生殖系列ＶＨ領域に一般的に用いられるものである。アミノ酸番号付けは直鎖であり、Ｋａｂａｔにしたがったものではない。

【図５Ａ－１】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図５Ａ－２】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図５Ａ－３】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図５Ｂ－１】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図５Ｂ－２】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列

（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図５Ｂ－３】図５Ａ～５Ｂは、それぞれ、脱免疫Ｊ５９１重鎖および軽鎖の可変部のヌクレオチド配列を示す。図５Ａは、脱免疫Ｊ５９１重鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２３および２４）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２７）を示す。図５Ｂは、脱免疫Ｊ５９１軽鎖可変部のコードおよび非コードヌクレオチド鎖（それぞれ配列番号２５および２６）の並列と共に、対応するアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。シグナルペプチドの位置およびＣＤＲ１～３を、各並列に示す。

【図６】図６は、Ｊ４１５抗体のネズミ重鎖可変部およびいくつかの脱免疫重鎖可変部のアミノ酸配列の並列を示す。ネズミアミノ酸配列を、Ｊ４１５ＶＨ（配列番号４７）と示し；脱免疫配列を、Ｊ４１５ＤＩＶＨ１（配列番号５４のアミノ酸残基１８～１３３）、Ｊ４１５ＤＩＶＨ２（配列番号５９）、Ｊ４１５ＤＩＶＨ３（配列番号６０）、およびＪ４１５ＤＩＶＨ４（配列番号４９）と示す。好ましい配列はＪ４１５ＤＩＶＨ４（配列番号４９）である。アミノ酸置換を、囲んだ残基で示す。コンセンサス配列は「大多数」と示す（配列番号６１）。

【図７】図７は、Ｊ４１５抗体のネズミ軽鎖可変部およびいくつかの脱免疫軽鎖可変部のアミノ酸配列の並列を示す。ネズミアミノ酸配列を、Ｊ４１５ＶＫ（配列番号４８）と示し；脱免疫配列を、Ｊ４１５ＤＩＶＫ１（配列番号５７のアミノ酸残基１８～１２４）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ２（配列番号６２）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ３（配列番号６３）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ４（配列番号６４）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ５（配列番号５０）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ６（配列番号６５）、Ｊ４１５ＤＩＶＫ７（配列番号６６）、およびＪ４１５ＤＩＶＫ８（配列番号６７）と示す。好ましい配列はＪ４１５ＤＩＶＫ５（配列番号５０）である。アミノ酸置換を、囲んだ残基で示す。コンセンサス配列は「大多数」と示す（配列番号６８）。

【図８Ａ－１】図８Ａは、脱免疫Ｊ４１５重鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＨ１）の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号５３～５５）を示す。シグナル配列、イントロンおよびＪ４１５ＤＩＶＨ１アミノ酸配列の相対的な位置と共に、いくつかの制限部位を示す。

【図８Ａ－２】図８Ａは、脱免疫Ｊ４１５重鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＨ１）の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号５３～５５）を示す。シグナル配列、イントロンおよびＪ４１５ＤＩＶＨ１アミノ酸配列の相対的な位置と共に、いくつかの制限部位を示す。

【図８Ａ－３】図８Ａは、脱免疫Ｊ４１５重鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＨ１）の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号５３～５５）を示す。シグナル配列、イントロンおよびＪ４１５ＤＩＶＨ１アミノ酸配列の相対的な位置と共に、いくつかの制限部位を示す。

【図８Ｂ】図８Ｂは、ネズミＪ４１５重鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号１２５、４７、および１２６）を示す。ＣＤＲの相対的な位置およびいくつかの制限部位を示す。

【図８Ｃ】図８Ｃは、ネズミＪ４１５重鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号４７）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミＶＨＩＩＩＣのコンセンサス配列（ＭＵＶＨＩＩＩ、配列番号６９）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号７０）。

【図９Ａ－１】図９Ａは、脱免疫Ｊ４１５軽鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＫ１）の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号５６～５８）を示す。シグナル配列、イントロンおよびＪ４１５ＤＩＶＫ１アミノ酸配列の相対的な位置と共に、いくつかの制限部位を示す。

【図９Ａ－２】図９Ａは、脱免疫Ｊ４１５軽鎖可変部（Ｊ４１５ＤＩＶＫ１）の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号５６～５８）を示す。シグナル配列、イントロンおよびＪ４１５ＤＩＶＫ１アミノ酸配列の相対的な位置と共に、いくつかの制限部位を示す。

【図９Ｂ】図９Ｂは、ネズミＪ４１５軽鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号１２７、４８、および１２８）を示す。ＣＤＲの相対的な位置およびいくつかの制限部位もまた示す。

【図９Ｃ】図９Ｃは、ネズミＪ４１５軽鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号４８）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミ可変軽鎖のコンセンサス配列（ＭｕＶＫＩ、配列番号７１）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号７２）。

【図１０Ａ】図１０Ａは、ネズミＪ５３３重鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号７３～７５）を示す。ＣＤＲの相対的な位置および制限部位を示す。

【図１０Ｂ】図１０Ｂは、ネズミＪ５３３重鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号７４）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミ可変重鎖のコンセンサス配列（ＭｕＶＨＩＩＡ、配列番号７９）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号８０）。

【図１１Ａ】図１１Ａは、ネズミＪ５３３軽鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号７６～７８）を示す。ＣＤＲの相対的な位置およびいくつかの制限部位を示す。

【図１１Ｂ】図１１Ｂは、ネズミＪ５３３軽鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号７７）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミＭｕＶＫＩＩＩのコンセンサス配列（配列番号８１）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号８２）。

【図１２Ａ】図１２Ａは、ネズミＥ９９重鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号８３～８５）を示す。ＣＤＲの相対的な位置およびいくつかの制限部位を示す。

【図１２Ｂ】図１２Ｂは、ネズミＥ９９重鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号８４）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミ可変重鎖のコンセンサス配列（ＭｕＶＨＩＢ、配列番号８９）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号９０）。

【図１３Ａ】図１３Ａは、ネズミＥ９９軽鎖可変部の核酸コード配列、アミノ酸配列、および核酸逆相補配列（それぞれ配列番号８６～８８）を示す。ＣＤＲの相対的な位置およびいくつかの制限部位を示す。

【図１３Ｂ】図１３Ｂは、ネズミＥ９９軽鎖可変部のアミノ酸配列（配列番号８７）およびＫａｂａｔサブグループ、ネズミ可変軽鎖のコンセンサス配列（ＭｕＶＫＩ、配列番号９１）の並列を示す。並列に基づく、コンセンサスの大多数の配列もまた示す（配列番号９２）。

【図１４Ａ】図１４Ａは、同位体コンジュゲートした脱免疫Ｊ５９１抗体による２回の治療の前後の患者の左中指を含む乾癬領域を示す写真である。治療後に、患者の鼠径領域における乾癬罹患病巣も、実質的に改善された。

【図１４Ｂ】図１４Ｂは、同位体コンジュゲートした脱免疫Ｊ５９１抗体による２回の治療の前後の患者の左中指を含む乾癬領域を示す写真である。治療後に、患者の鼠径領域における乾癬罹患病巣も、実質的に改善された。

【図１５】図１５は、２人の乾癬患者からの免疫組織化学的染色のパネルである。乾癬病巣では、特に、基底及び基底真上のケラチノサイト、真皮内皮細胞、並びに血管細胞（矢印によって示す）においては、同じ患者からの非病巣対照領域で検出された弱い染色に比べて、増強した抗ＰＳＭＡ染色が検出された。

【図１６】図１６は、ＤＭ１の化学構造と、ＤＭ１を抗体にコンジュゲートさせるために

用いられる、ＤＭ１のチオール反応基を有さない関連分子であるメイタンシンの化学構造を示す。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Cornell Research Foundation, Inc.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING OR PREVENTING
SKIN DISORDERS USING BINDING AGENTS SPECIFIC FOR
PROSTATE SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN

<130> 10448-162WO1

<150> 60/324,100
<151> 2001-09-20

<150> 60/362,612
<151> 2002-03-08

<160> 128

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 1
Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Thr Ile His
1 5 10

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2
Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Glu
1 5 10 15
Asp

<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 3
Gly Trp Asn Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Asp
1 5 10

<210> 5
<211> 7

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 5
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 6
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 82
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 7
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Thr Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly
20 25 30
Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
35 40 45
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
50 55 60
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
65 70 75 80
Ser Ser

<210> 8
<211> 80
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 8
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Ile Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
20 25 30
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Glu Asp
50 55 60
Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Phe Gly Ala Gly Thr Met Leu Asp Leu Lys
65 70 75 80

<210> 9
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
20 25

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 10
Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 11
Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
20 25 30

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 12
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 14
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 15
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 15
Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 16
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 17
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 17
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly
20 25 30
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
35 40 45
Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
50 55 60
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val
65 70 75 80
Ser Ser

<210> 18
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 18
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Pro Ser
20 25 30
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
50 55 60
Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
65 70 75 80

<210> 19
<211> 115
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 19
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Trp Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 20
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Ile Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Met Leu Asp Leu Lys
100 105

<210> 21
<211> 115

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Trp Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 807
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> CDS
<222> (122)...(166)

<221> CDS
<222> (249)...(605)

<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 23
aagcttatga atatgcaaat cctctgaatc tacatggtaa atataggttt gtctatacca 60
caaacagaaa aacatgagat cacagttctc tctacagtta ctgagcacac aggacctcac 120
c atg gga tgg agc tgt atc atc ctc ttc ttg gta gca aca gct aca 166
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr
1 5 10 15

ggtaaggggc tcacagtagc aggcttgagg tctggacata tatatgggtg acaatgacat 226
ccactttgcc tttctctcca ca ggt gtc cac tcc gag gtc caa ctg gta cag 278
Gly Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln
20 25

tct gga cct gaa gtg aag aag cct ggg gct aca gtg aag ata tcc tgc 326
Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys
30 35 40

aag act tct gga tac aca ttc act gaa tat acc ata cac tgg gtg aag 374
Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Lys
45 50 55

cag gcc cct gga aag ggc ctt gag tgg att gga aac atc aat cct aac 422
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Asn
60 65 70

aat ggt ggt acc acc tac aat cag aag ttc gag gac aag gcc aca cta 470
Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Glu Asp Lys Ala Thr Leu
75 80 85

act gta gac aag tcc acc gat aca gcc tac atg gag ctc agc agc cta 518
Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
90 95 100 105

aga tct gag gat act gca gtc tat tat tgt gca gct ggt tgg aac ttt 566
Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Trp Asn Phe
110 115 120

gac tac tgg ggc caa ggg acc ctg ctc acc gtc tcc tca ggtgagtcct 615
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
125 130

tacaacctct ctcttctatt cagcttaaat agattttact gcatttgttg gggggaaat 675
gtgtgtatct gaatttcagg tcatgaagga ctagggacac cttgggagtc agaaagggtc 735
attgggagcc cgggctgatg cagacagaca tcctcagctc ccagacttca tggccagaga 795
tttataggat cc 807

<210> 24
<211> 807
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 24
ggatcctata aatctctggc catgaagtct gggagctgag gatgtctgtc tgcatcagcc 60
cgggctccca atgaccctct ctgactccca aggtgtccct agtccttcat gacctgaaat 120
tcagatacac acatttcccc cccaacaaat gcagtaaaat ctatttaagc tgaatagaag 180
agagaggttg taaggactca cctgaggaga cggtgagcag ggtcccttgg ccccagtagt 240
caaagttcca accagctgca caataataga ctgcagtatc ctcagatctt aggctgctga 300
gctccatgta ggctgtatcg gtggacttgt ctacagttag tgtggccttg tcctcgaact 360

```
tctgattgta ggtggtacca ccattgttag gattgatgtt tccaatccac tcaaggccct     420
ttccaggggc ctgcttcacc cagtgtatgg tatattcagt gaatgtgtat ccagaagtct     480
tgcaggatat cttcactgta gccccaggct tcttcacttc aggtccagac tgtaccagtt     540
ggacctcgga gtggacacct gtggagagaa aggcaaagtg gatgtcattg tcacccatat     600
atatgtccag acctcaagcc tgctactgtg agccccttac ctgtagctgt tgctaccaag     660
aagaggatga tacagctcca tcccatggtg aggtcctgtg tgctcagtaa ctgtagagag     720
aactgtgatc tcatgttttt ctgtttgtgg tatagacaaa cctatattta ccatgtagat     780
tcagaggatt tgcatattca taagctt                                        807

<210> 25
<211> 620
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> CDS
<222> (122)...(166)

<221> CDS
<222> (249)...(581)

<223> deimmunized light chain J591

<400> 25
aagcttatga atatgcaaat cctctgaatc tacatggtaa atataggttt gtctatacca      60
caaacagaaa aacatgagat cacagttctc tctacagtta ctgagcacac aggacctcac     120
c atg gga tgg agc tgt atc atc ctc ttc ttg gta gca aca gct aca          166
  Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr
   1               5                  10                  15

ggtaaggggc tcacagtagc aggcttgagg tctggacata tatatgggtg acaatgacat     226
ccactttgcc tttctctcca ca ggt gtc cac tcc gac atc cag atg acc cag       278
                        Gly Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
                                            20                  25

tct ccc tca tcc ctg tcc aca tca gta gga gac agg gtc acc ctc acc        326
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr
                30                  35                  40

tgt aag gcc agt caa gat gtg ggt act gct gta gac tgg tat caa cag        374
Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Asp Trp Tyr Gln Gln
            45                  50                  55

aaa cca gga cca tct cct aaa cta ctg att tat tgg gca tcc act cgg        422
Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
        60                  65                  70

cac act gga atc cct agt cgc ttc tca ggc agt gga tct ggg aca gac        470
His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
    75                  80                  85

ttc act ctc acc att tct agt ctt cag cct gaa gac ttt gca gat tat        518
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asp Tyr
 90                  95                  100                 105

tac tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc acg ttc ggt cct ggg acc        566
Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr
                110                 115                 120

aag gtg gac atc aaa cgtgagtaga atttaaactt tgcttcctca gttggatcc         620
Lys Val Asp Ile Lys
```

125

<210> 26
<211> 620
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 26
ggatccaact gaggaagcaa agtttaaatt ctactcacgt ttgatgtcca ccttggtccc 60
aggaccgaac gtgagaggat agctgttata ttgctgacag taataatctg caaagtcttc 120
aggctgaaga ctagaaatgg tgagagtgaa gtctgtccca gatccactgc ctgagaagcg 180
actagggatt ccagtgtgcc gagtggatgc ccaataaatc agtagtttag gagatggtcc 240
tggtttctgt tgataccagt ctacagcagt acccacatct tgactggcct tacaggtgag 300
ggtgaccctg tctcctactg atgtggacag ggatgaggga gactgggtca tctggatgtc 360
ggagtggaca cctgtggaga gaaaggcaaa gtggatgtca ttgtcaccca tatatatgtc 420
cagacctcaa gcctgctact gtgagcccct tacctgtagc tgttgctacc aagaagagga 480
tgatacagct ccatcccatg gtgaggtcct gtgtgctcag taactgtaga gagaactgtg 540
atctcatgtt tttctgtttg tggtatagac aaacctatat ttaccatgta gattcagagg 600
atttgcatat tcataagctt 620

<210> 27
<211> 134
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J591

<400> 27
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Glu Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Trp Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ser Ser
130

<210> 28
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J591

<400> 28

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1               5                  10                  15
Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr
            20                  25                  30
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val
        35                  40                  45
Gly Thr Ala Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys
    50                  55                  60
Leu Leu Ile Tyr Cys Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
                85                  90                  95
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser
            100                 105                 110
Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
        115                 120                 125
```

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 29
```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
 1               5                  10
```

<210> 30
<211> 19
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 30
```
Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 1               5                  10                  15
Val Lys Gly
```

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 31
```
Arg Trp Asn Asn Phe
 1               5
```

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 32
```
Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Val Ser
 1               5                  10
```

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 33

Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 34
Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 35
<211> 82
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 35
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu
20 25 30
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser
35 40 45
Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr
50 55 60
Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
65 70 75 80
Ser Ser

<210> 36
<211> 80
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 36
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser
20 25 30
Pro Lys Met Leu Ile Tyr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Ala Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp
50 55 60
Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
65 70 75 80

<210> 37
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 37
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser
20 25

<210> 38
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 38
Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 39
Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 40
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 41
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 41
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys
20

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 42
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 43
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 43
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 44
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 45
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu
20 25 30
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser
35 40 45
Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
50 55 60
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
65 70 75 80
Ser Ser

<210> 46
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 46

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser
            20                  25                  30
Pro Lys Met Leu Ile Tyr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
        35                  40                  45
Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
    50                  55                  60
Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
65                  70                  75                  80
```

<210> 47
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

```
<400> 47
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

```
<400> 48
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20                  25                  30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100                 105
```

<210> 49
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 49
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 50
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 51
<211> 348
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-4

<400> 51
gaagtgaaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggagggtc catgaaaatc 60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagatcgc aatctaataa ttttgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc atcatctcaa gagatgattc caagagtagt 240
gtctacctgc aaatgaacag tttgagagct gaagacactg ccgtttatta ctgtaccagg 300
cgatggaata atttctgggg ccaaggcacc actgtcacag tctcctca 348

<210> 52

<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-5

<400> 52
aacattgtaa tgacccaatt tcccaaatcc atgtccgcct cagcaggaga gaggatgacc 60
ttgacctgca aggccagtga gaatgtgggt acttatgtgt cctggtatca acagaaacca 120
acacagtctc ctaagatgtt gatatacggg gcatccaacc ggttcactgg ggtcccagat 180
cgcttctccg gcagtggatc tggaacagat ttcattctga ccatcagcag tgtgcaggca 240
gaagaccttg tagattatta ctgtggacag agttacacct ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaatgaa g 321

<210> 53
<211> 810
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-1

<221> CDS
<222> (122)...(160)

<221> CDS
<222> (249)...(608)

<400> 53
aagcttatga atatgcaaat cctctgaatc tacatggtaa atataggttt gtctatacca 60
caaacagaaa aacatgagat cacagttctc tctacagtta ctgagcacac aggacctcac 120
c atg gga tgg agc tgt atc atc ctc ttc ttg gta gca aca gctacaggta 170
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr
1 5 10

aggggctcac agtagcaggc ttgaggtctg gacatatata tgggtgacaa tgacatccac 230
tttgcctttc tctccaca ggt gtc cac tcc gaa gtg aaa ctt gag gag tct 281
Gly Val His Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser
15 20

gga gga ggc ttg gtg caa cct gga ggg tcc atg aaa atc tcc tgt aaa 329
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys
25 30 35 40

gcc tct gga ttc act ttc agt aat tac tgg atg aac tgg gtc cgc cag 377
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln
45 50 55

act cca gag aag ggg ctt gag tgg gtt gct ctt att aga tcg caa tct 425
Thr Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Arg Ser Gln Ser
60 65 70

aat aat ttt gca aca cat tat gcg gag tct gtg aaa ggg agg gtc atc 473
Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Val Ile
75 80 85

atc tca aga gat gat tcc aag agt agt gtc tac ctg caa atg aac agt 521
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
90 95 100

```
ttg aga gct gaa gac act gcc gtt tat tac tgt acc agg cga tgg aat      569
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn
105                 110                 115                 120

aat ttc tgg ggc caa ggc acc act gtc aca gtc tcc tca ggtgagtcct      618
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                125                 130

tacaacctct ctcttctatt cagcttaaat agattttact gcatttgttg gggggaaat    678
gtgtgtatct gaatttcagg tcatgaagga ctagggacac cttgggagtc agaaagggtc    738
attgggagcc cgggctgatg cagacagaca tcctcagctc ccagacttca tggccagaga    798
tttataggat cc                                                       810

<210> 54
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-1

<400> 54
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Gly Val His
 1               5                  10                  15
Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
            20                  25                  30
Gly Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn
        35                  40                  45
Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp
    50                  55                  60
Val Ala Leu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala
65                  70                  75                  80
Glu Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser
                85                  90                  95
Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
        115                 120                 125
Val Thr Val Ser Ser
    130

<210> 55
<211> 810
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-1

<400> 55
ggatcctata aatctctggc catgaagtct gggagctgag gatgtctgtc tgcatcagcc     60
cgggctccca atgacccttt ctgactccca aggtgtccct agtccttcat gacctgaaat    120
tcagatacac acatttcccc cccaacaaat gcagtaaaat ctatttaagc tgaatagaag    180
agagaggttg taaggactca cctgaggaga ctgtgacagt ggtgccttgg ccccagaaat    240
tattccatcg cctggtacag taataaacgg cagtgtcttc agctctcaaa ctgttcattt    300
gcaggtagac actactcttg gaatcatctc ttgagatgat gaccctccct ttcacagact    360
ccgcataatg tgttgcaaaa ttattagatt gcgatctaat aagagcaacc cactcaagcc    420
ccttctctgg agtctggcgg acccagttca tccagtaatt actgaaagtg aatccagagg    480
ctttacagga gattttcatg gaccctccag gttgcaccaa gcctcctcca gactcctcaa    540
gtttcacttc ggagtggaca cctgtggaga gaaaggcaaa gtggatgtca ttgtcaccca    600
tatatatgtc cagacctcaa gcctgctact gtgagccccc tacctgtagc tgttgctacc    660
```

```
aagaagagga tgatacagct ccatcccatg gtgaggtcct gtgtgctcag taactgtaga     720
gagaactgtg atctcatgtt tttctgtttg tggtatagac aaacctatat ttaccatgta     780
gattcagagg atttgcatat tcataagctt                                      810

<210> 56
<211> 620
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-1

<221> CDS
<222> (122)...(160)

<221> CDS
<222> (249)...(581)

<400> 56
aagcttatga atatgcaaat cctctgaatc tacatggtaa atataggttt gtctatacca      60
caaacagaaa aacatgagat cacagttctc tctacagtta ctgagcacac aggacctcac     120
c atg gga tgg agc tgt atc atc ctc ttc ttg gta gca aca gctacaggta       170
  Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr
   1               5                  10

aggggctcac agtagcaggc ttgaggtctg gacatatata tgggtgacaa tgacatccac     230
tttgcctttc tctccaca ggt gtc cac tcc aac att gta atg acc caa tcc        281
                    Gly Val His Ser Asn Ile Val Met Thr Gln Ser
                         15                  20

ccc aaa tcc atg tcc gcc tca gca gga gag agg atg acc ttg acc tgc       329
Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys
 25                  30                  35                  40

aag gcc agt gag aat tcc ggt act tat gtg tcc tgg tat caa cag aaa       377
Lys Ala Ser Glu Asn Ser Gly Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
                 45                  50                  55

cca aca cag tct cct aag atg ttg ata tac ggg gca tcc aac cgg ttc       425
Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe
             60                  65                  70

act ggg gtc cca gat cgc ttc tcc ggc agt gga tct gga aca gat ttc       473
Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
         75                  80                  85

att ctg acc gcc agc agt gtg cag gca gaa gac cct gta gat tat tac       521
Ile Leu Thr Ala Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Pro Val Asp Tyr Tyr
     90                  95                 100

tgt gga cag agt tac acc ttt ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag       569
Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
105                 110                 115                 120

ctg gaa atg aag cgtgagtaga atttaaactt tgcttcctca gttggatcc           620
Leu Glu Met Lys


<210> 57
<211> 124
```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-1

<400> 57
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Gly Val His
1 5 10 15
Ser Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala
20 25 30
Gly Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Ser Gly Thr
35 40 45
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu
50 55 60
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
65 70 75 80
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ala Ser Ser Val Gln
85 90 95
Ala Glu Asp Pro Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro
100 105 110
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
115 120

<210> 58
<211> 620
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-1

<400> 58
ggatccaact gaggaagcaa agtttaaatt ctactcacgc ttcatttcca gcttggtccc 60
ccctccgaac gtgtacggaa aggtgtaact ctgtccacag taataatcta cagggtcttc 120
tgcctgcaca ctgctggcgg tcagaatgaa atctgttcca gatccactgc cggagaagcg 180
atctgggacc ccagtgaacc ggttggatgc cccgtatatc aacatcttag gagactgtgt 240
tggtttctgt tgataccagg acacataagt accggaattc tcactggcct tgcaggtcaa 300
ggtcatcctc tctcctgctg aggcggacat ggatttgggg gattgggtca ttacaatgtt 360
ggagtggaca cctgtggaga gaaaggcaaa gtggatgtca ttgtcaccca tatatatgtc 420
cagacctcaa gcctgctact gtgagcccct tacctgtagc tgttgctacc aagaagagga 480
tgatacagct ccatcccatg gtgaggtcct gtgtgctcag taactgtaga gagaactgtg 540
atctcatgtt tttctgtttg tggtatagac aaacctatat ttaccatgta gattcagagg 600
atttgcatat tcataagctt 620

<210> 59
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-2

<400> 59
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

```
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 60
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized heavy chain J415-3

<400> 60

```
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 61
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 61

```
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-2

<400> 62
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ala Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Pro Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-3

<400> 63
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ala Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-4

<400> 64
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

```
            20                  25                  30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100                 105
```

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-6

<400> 65

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20                  25                  30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100                 105
```

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-7

<400> 66

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20                  25                  30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100                 105
```

<210> 67

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> deimmunized light chain J415-8

<400> 67
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Ser Gly Thr Tyr
            20   25   30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65   70   75   80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100   105

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 68
Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20   25   30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65   70   75   80
Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100   105

<210> 69
<211> 123
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 69
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50   55   60

```
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Arg Arg Ser Trp Phe Ala Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120

<210> 70
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 70
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Glu Ile Arg Leu Gln Ser Asp Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Arg Arg Ser Trp Asn Ala Phe
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120

<210> 71
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 71
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110
Lys

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 72

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Glu Lys Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Ser Leu Leu Asn Val
            20                  25                  30
Gly Asn Gln Lys Thr Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Asn
                85                  90                  95
Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 73
<211> 354
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(354)

<400> 73

```
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtt aag cct ggg gct       48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act ggc tat       96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct gga cag gtc ctt gag tgg att      144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Val Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

gga tat att aat cct tac aat gat gtt act agg tat aat ggg aag ttc      192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Arg Tyr Asn Gly Lys Phe
    50                  55                  60

aaa ggc aag gcc aca ctg acc tca gac aaa tat tcc agc aca gcc tac      240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctc agc ggc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga ggg gag aac tgg tac tac ttt gac tcc tgg ggc cga ggc gcc      336
Ala Arg Gly Glu Asn Trp Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Arg Gly Ala
            100                 105                 110
```

act ctc aca gtc tcc tca 354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 74
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Val Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Arg Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Glu Asn Trp Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Arg Gly Ala
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 354
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 75
tgaggagact gtgagagtgg cgcctcggcc ccaggagtca aagtagtacc agttctcccc 60
tcttgcacag taatagaccg cagagtcctc agaggtcagg ccgctgagct ccatgtaggc 120
tgtgctggaa tatttgtctg aggtcagtgt ggccttgcct ttgaacttcc cattatacct 180
agtaacatca ttgtaaggat taatatatcc aatccactca aggacctgtc caggcttctg 240
cttcacccag tgcataacat agccagtgaa tgtgtatcca gaagccttgc aggacatctt 300
cactgaagcc ccaggcttaa ccagctcagg tccagactgc tgcagctgga cctc 354

<210> 76
<211> 333
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(333)

<400> 76
gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta gga 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt att gat agt tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr
20 25 30

gac aat act ttt atg cac tgg tac cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Asp Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

```
         35                  40                  45

aac ctc ctc atc ttt cgt gca tcc atc cta gaa tct ggg atc cct gcc      192
Asn Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
     50                  55                  60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att tat      240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Tyr
 65                  70                  75                  80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cac caa agt att      288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ile
                 85                  90                  95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa          333
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 77
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 77

```
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr
            20                  25                  30
Asp Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Asn Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Tyr
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ile
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 78
<211> 333
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 78

```
ttttatttcc agcttggtcc ccctccgaa cgtgtacgga tcctcaatac tttggtgaca      60
gtaataggtt gcaacatcat cagcctccac aggataaatg gtgagggtga agtctgtccc     120
agacccactg ccactgaacc tggcagggat cccagattct aggatggatg cacgaaagat     180
gaggaggttg ggtggctgtc ctggtttctg ctggtaccag tgcataaaag tattgtcata     240
actatcaata ctttcactgg ctctgcagga tatggtggcc ctctgtccta gagacacagc     300
caaagaagct ggagattggg tcagcacaat gtc                                  333
```

<210> 79
<211> 125
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 79

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
```

```
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Asn Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Asp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
    50                  55                  60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65                  70                  75                  80
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Met Ala Tyr Tyr Ala Phe
            100                 105                 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 80
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

```
<400> 80
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
Val Met Asn Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Val Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Asp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gly Lys
    50                  55                  60
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65                  70                  75                  80
Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Gly Glu Asn Ser Ser Ser Tyr Met Ala Tyr Tyr Ala Phe
            100                 105                 110
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 81
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

```
<400> 81
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 82

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr
		20					25					30			
Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
	35					40					45				
Asn	Leu	Leu	Ile	Phe	Ala	Ala	Ser	Ile	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
50					55					60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	His
65				70					75					80	
Pro	Val	Glu	Ala	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ile
			85					90					95		
Glu	Asp	Pro	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
		100					105					110			

<210> 83
<211> 363
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(363)

<400> 83

cag	gtg	cag	cta	aag	gag	tca	gga	cct	ggc	ctg	gtg	gcg	tcc	tca	cag	48
Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Ser	Ser	Gln	
1				5					10					15		
agc	ctg	tcc	atc	aca	tgc	acc	gtc	tca	gga	ttc	tca	tta	acc	gcc	tat	96
Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Tyr	
		20					25					30				
ggt	att	aac	tgg	gtt	cgc	cag	cct	cca	gga	aag	ggt	ctg	gag	tgg	ctg	144
Gly	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	
	35					40					45					
gga	gtg	ata	tgg	cct	gat	gga	aac	aca	gac	tat	aat	tca	act	ctc	aaa	192
Gly	Val	Ile	Trp	Pro	Asp	Gly	Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Lys	
50					55					60						
tcc	aga	ctg	aac	atc	ttc	aag	gac	aac	tcc	aag	aac	caa	gtt	ttc	tta	240
Ser	Arg	Leu	Asn	Ile	Phe	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Phe	Leu	
65				70					75					80		
aaa	atg	agc	agt	ttc	caa	act	gat	gac	aca	gcc	aga	tac	ttc	tgt	gcc	288
Lys	Met	Ser	Ser	Phe	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Arg	Tyr	Phe	Cys	Ala	
			85					90					95			
aga	gat	tcg	tat	ggt	aac	ttc	aag	agg	ggt	tgg	ttt	gac	ttc	tgg	ggc	336
Arg	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Trp	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	

```
            100                 105                 110

cag ggc acc act ctc aca gtc tcc tca                                    363
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 84
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 84
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Ser Ser Gln
 1               5                  10                  15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Val Ile Trp Pro Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Asn Ile Phe Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80
Lys Met Ser Ser Phe Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Asp Ser Tyr Gly Asn Phe Lys Arg Gly Trp Phe Asp Phe Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 85
<211> 363
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 85
tgaggagact gtgagagtgg tgccctggcc ccagaagtca aaccaacccc tcttgaagtt      60
accatacgaa tctctggcac agaagtatct ggctgtgtca tcagtttgga aactgctcat     120
ttttaagaaa acttggttct tggagttgtc cttgaagatg ttcagtctgg atttgagagt     180
tgaattatag tctgtgtttc catcaggcca tatcactccc agccactcca gacccttcc      240
tggaggctgg cgaacccagt taataccata ggcggttaat gagaatcctg agacggtgca     300
tgtgatggac aggctctgtg aggacgccac caggccaggt cctgactcct ttagctgcac     360
ctg                                                                   363

<210> 86
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(321)

<400> 86
aac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca cca gga       48
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15

gac agg gtc agg gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt tct gat       96
Asp Arg Val Arg Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
gta gcc tgg tat caa gcg aaa cca gga caa tct cct aga ata ctg att      144
Val Ala Trp Tyr Gln Ala Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Ile Leu Ile
         35                  40                  45

tac tcg aca tcc tac cgt tac agt ggg gtc cct gat cgc ttc aca gcc      192
Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
     50                  55                  60

tat gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att acc aat gtg cag tct      240
Tyr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
 65                  70                  75                  80

gaa gac ttg aca gag tat ttc tgt cag caa tat aat agc tat cct ctc      288
Glu Asp Leu Thr Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
                 85                  90                  95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa                          321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 87

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Arg Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Asp
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Ala Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Ile Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
    50                  55                  60
Tyr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Thr Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
```

<210> 88
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 88

```
tttcagctcc agcttggtcc cagcaccgaa cgtgagagga tagctattat attgctgaca      60
gaaatactct gtcaagtctt cagactgcac attggtaatg gtgagagtga aatctgtccc     120
agatccatag gctgtgaagc gatcagggac cccactgtaa cggtaggatg tcgagtaaat     180
cagtattcta ggagattgtc ctggtttcgc ttgataccag gctacatcag aacccacatt     240
ctgactggcc ttgcaggtga ccctgaccct gtctcctggt gatgtggaca tgaatttttg     300
agactgggtc atcacaatgt t                                               321
```

<210> 89
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 89
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Ser Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Pro Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Asn Ile Phe Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Ser Ser Phe Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Ser Tyr Gly Asn Phe Lys Arg Gly Trp Phe Asp Phe Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 90
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Ser Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Pro Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Asn Ile Phe Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Ser Ser Phe Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Ser Tyr Gly Asn Phe Lys Arg Gly Trp Phe Asp Phe Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 91
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

```
                85                  90                  95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 92
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> majority sequence

<400> 92

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1               5                  10                  15
Asp Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Leu Asn Val
            20                  25                  30
Gly Ser Asp Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Ala Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn
                85                  90                  95
Asp Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
            100                 105                 110
Lys Arg Ala
        115
```

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 93

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Val Met His
 1               5                  10
```

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 94

```
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Arg Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 95

```
Gly Glu Asn Trp Tyr Tyr Phe Asp Ser
 1               5
```

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 96
Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr Asp Asn Thr Phe Met His
1 5 10 15

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 97
Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 98
His Gln Ser Ile Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 99
Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 100
Val Ile Trp Pro Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 101
<211> 13
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 101
Asp Ser Tyr Gly Asn Phe Lys Arg Gly Trp Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 102
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Asp Val Ala

1 5 10

<210> 103
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 103
Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 105
<211> 25
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 105
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 106
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106
Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Val Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107
Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 108
Trp Gly Arg Gly Ala Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 109

<211> 82
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 109
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly
20 25 30
Gln Val Leu Glu Trp Ile Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr
35 40 45
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser
50 55 60
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Arg Gly Ala Thr Leu Thr Val
65 70 75 80
Ser Ser

<210> 110
<211> 23
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 110
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 111
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 112
<211> 32
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 112
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Tyr Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 113
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 114
<211> 80
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 114
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30
Pro Asn Leu Leu Ile Phe Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Tyr Pro Val Glu Ala Asp Asp
50 55 60
Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
65 70 75 80

<210> 115
<211> 25
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 115
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Ser Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 116
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 117
<211> 32
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 117
Arg Leu Asn Ile Phe Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys
1 5 10 15
Met Ser Ser Phe Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 118
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 119
<211> 82
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 119
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Ser Ser Gln

```
 1               5                  10                  15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
            20                  25                  30
Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Leu Asn Ile Phe Lys Asp Asn Ser
        35                  40                  45
Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Met Ser Ser Phe Gln Thr Asp Asp Thr
    50                  55                  60
Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
65                  70                  75                  80
Ser Ser
```

<210> 120
<211> 23
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 120
```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Arg Val Thr Cys
            20
```

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 121
```
Trp Tyr Gln Ala Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Ile Leu Ile Tyr
 1               5                  10                  15
```

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 122
```
Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala Tyr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1               5                  10                  15
Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Thr Glu Tyr Phe Cys
            20                  25                  30
```

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 123
```
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 1               5                  10
```

<210> 124
<211> 80
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 124
```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Arg Val Thr Cys Trp Tyr Gln Ala Lys Pro Gly Gln Ser
```

```
           20                  25                  30
Pro Arg Ile Leu Ile Tyr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala Tyr Gly
        35                  40                  45
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Glu Asp
    50                  55                  60
Leu Thr Glu Tyr Phe Cys Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
65                  70                  75                  80
```

<210> 125
<211> 348
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 125
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagatcgc aatctaataa ttttgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc atcatctcaa gagatgattc caagagtagt 240
gtctacctgc aaatgaacaa cttgagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300
cgatggaata atttctgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 126
<211> 348
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 126
tgaggagact gtgagagtgg tgccttggcc ccagaaatta ttccatcgcc tggtacagta 60
ataaatgcca gtgtcttcag ctctcaagtt gttcatttgc aggtagacac tactcttgga 120
atcatctctt gagatgatga ccctcccttt cacagactcc gcataatgtg ttgcaaaatt 180
attagattgc gatctaattt cagcaaccca ctcaagcccc ttctctggag actggcggac 240
ccagttcatc cagtaattac tgaaagtgaa tccagaggca acacaggaga gtttcatgga 300
tcctccaggt tgcaccaagc ctcctccaga ctcctcaagc ttcacttc 348

<210> 127
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 127
aacattgtaa tgacccaatt tcccaaatcc atgtccattt cagtaggaga gagggtcacc 60
ttgacctgca aggccagtga gaatgtgggt acttatgtgt cctggtatca acagaaacca 120
gaacagtctc ctaagatgtt gatatacggg gcatccaacc ggttcactgg ggtccccgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcattctga ccatcagcag tgtgcagact 240
gaagaccttg tagattatta ctgtggacag agttacacct ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaatgaa g 321

<210> 128
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 128
cttcatttcc agcttggtcc cccctccgaa cgtgtacgga aaggtgtaac tctgtccaca 60
gtaataatct acaaggtctt cagtctgcac actgctgatg gtcagaatga aatctgttgc 120
agatccactg cctgtgaagc gatcggggac cccagtgaac cggttggatg ccccgtatat 180
caacatctta ggagactgtt ctggtttctg ttgataccag gacacataag tacccacatt 240
ctcactggcc ttgcaggtca aggtgaccct ctctcctact gaaatggaca tggatttggg 300
aaattgggtc attacaatgt t 321

【図１】
ヒト乾癬生検内の真皮血管内皮上のＰＳＭＡの発現

【図２】
脱免疫 J591 重鎖のアミノ酸配列（CDR を示す、番号付けは Kabat 同様）

```
EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTS|GYTFTEYTIH|WVKQAPGKG
1         10         20         30         40
                                CDR1

LEWIG|NINPNNGGTTYNQKFED|KATLTVDKSTDTAYMELSSLRS
      50         60         70         80
           CDR2

EDTAVYYCAA|GWNFDY|WGQGTLLTVSS
     90        100        110
          CDR3
```

FIG. 2A

脱免疫 J591 軽鎖のアミノ酸配列（CDR を示す、番号付けは Kabat 同様）

```
DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTC|KASQDVGTAVD|WYQQKPGPSP
1         10         20         30         40
                               CDR1

KLLIY|WASTRHT|GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYC
      50         60         70         80
        CDR2

|QQYNSYPLT|FGPGTKVDIK
  90        100
    CDR3
```

FIG. 2B

【図３】
脱免疫 J591 重鎖のアミノ酸配列（CDR を示す、番号付けは Kabat 同様）

```
EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTS|GYTFTEYTIH|WVKQAPGKG
1         10         20         30         40
                                CDR1

LEWIG|NINPNNGGTTYNQKFED|KATLTVDKSTDTAYMELSSLRS
      50         60         70         80
           CDR2

EDTAVYYCAA|GWNFDY|WGQGTLLTVSS
     90        100        110
          CDR3
```

FIG. 3A

脱免疫 J591 軽鎖のアミノ酸配列（CDR を示す、番号付けは Kabat 同様）

```
DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTC|KASQDVGTAVD|WYQQKPGPSP
1         10         20         30         40
                               CDR1

KLLIY|WASTRHT|GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYC
      50         60         70         80
        CDR2

|QQYNSYPLT|FGPGTKVDIK
  90        100
    CDR3
```

FIG. 3B

【図４Ａ】

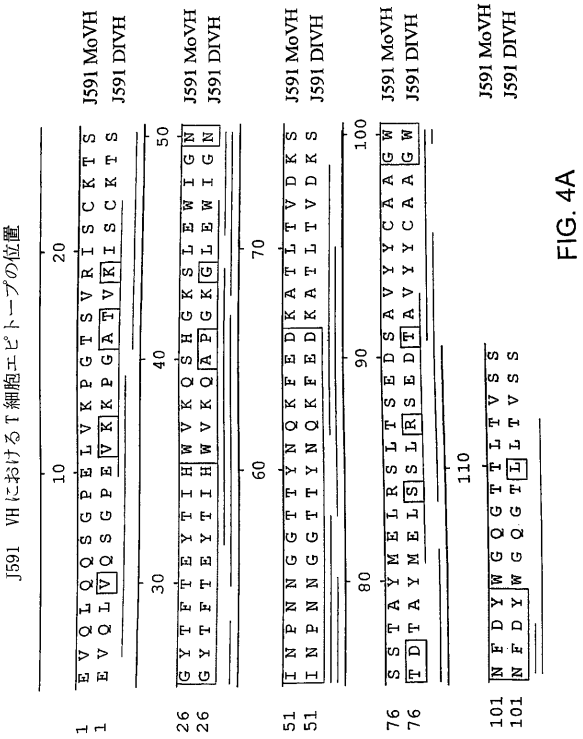


FIG. 4A

【図４Ｂ】

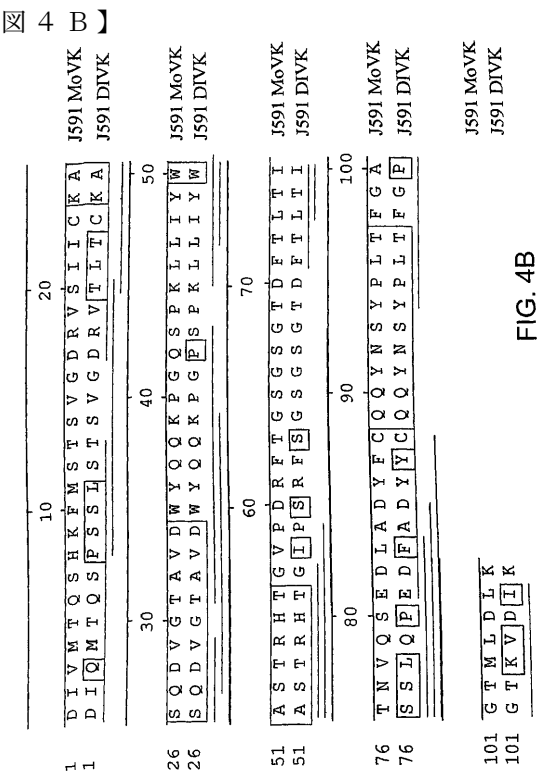


FIG. 4B

【図５Ａ－１】

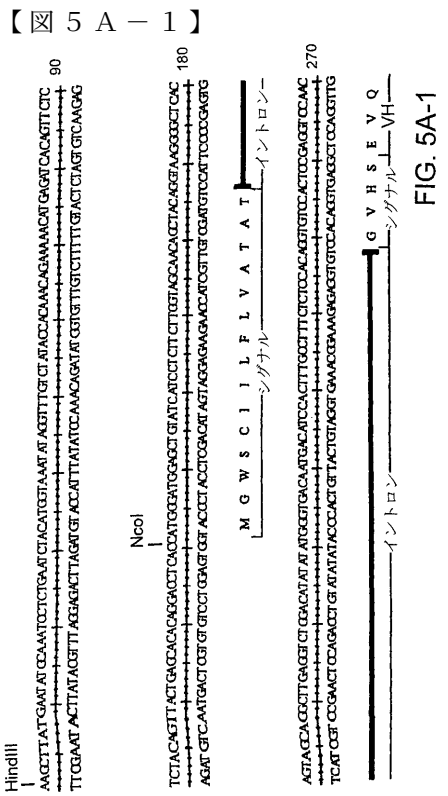


FIG. 5A-1

【図５Ａ－２】

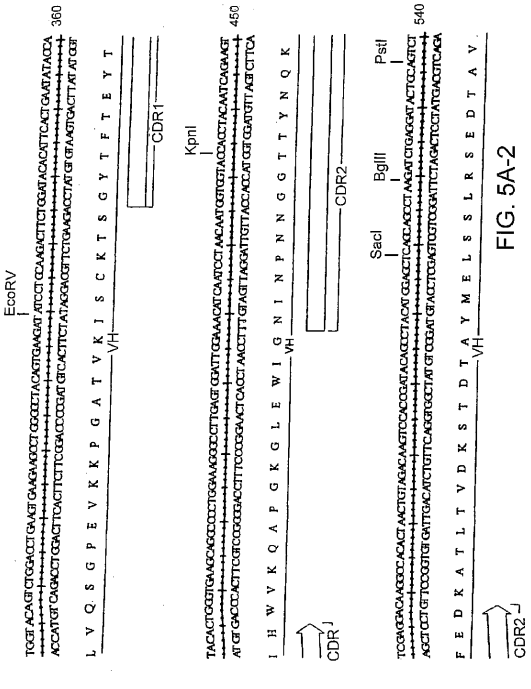


FIG. 5A-2

【図５Ａ－３】

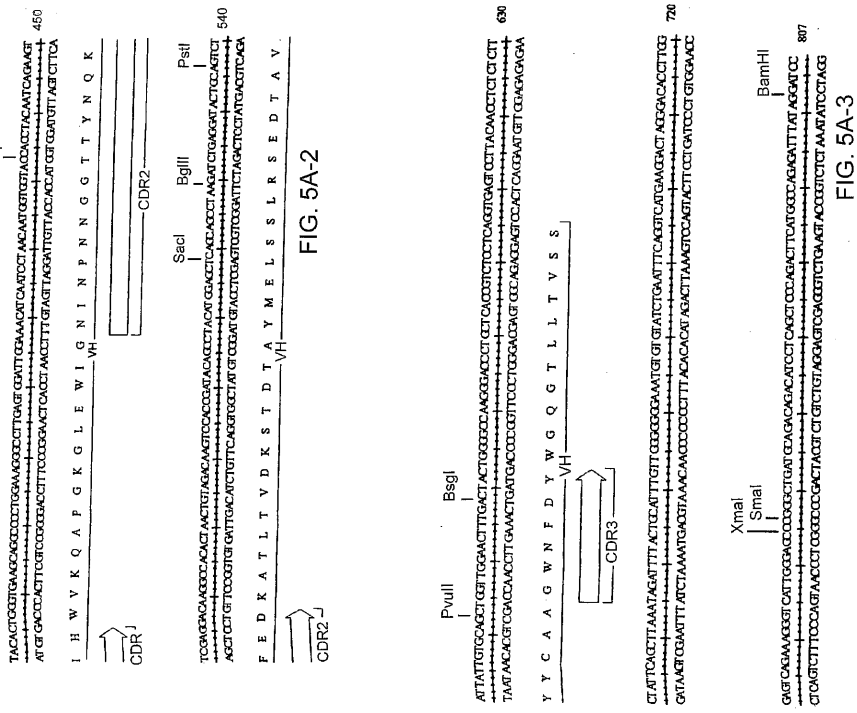


FIG. 5A-3

【図５Ｂ－１】

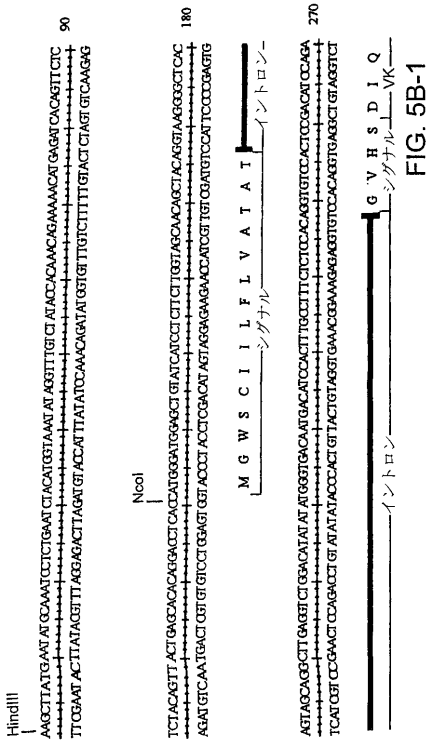


FIG. 5B-1

【図５Ｂ－２】

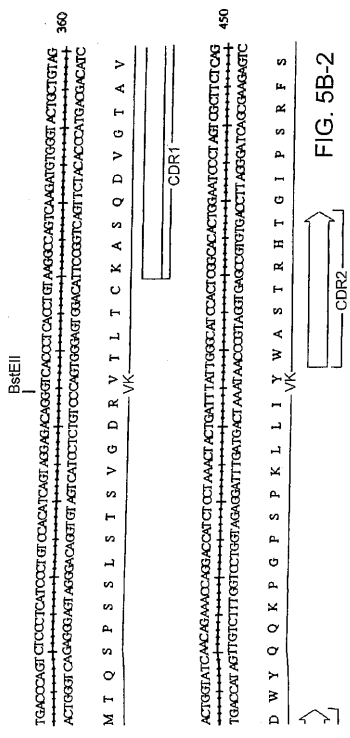


FIG. 5B-2

【図５Ｂ－３】

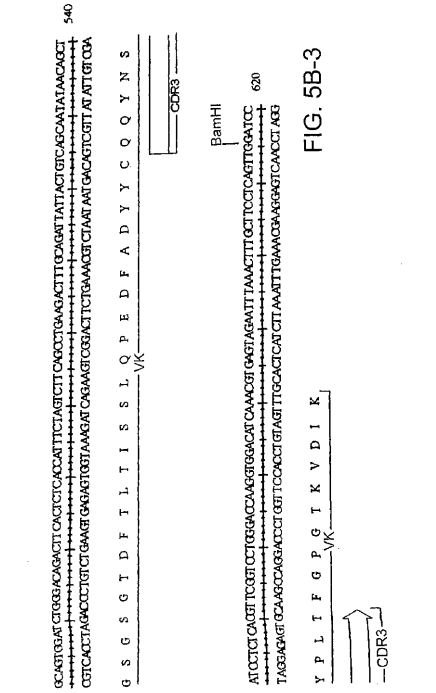
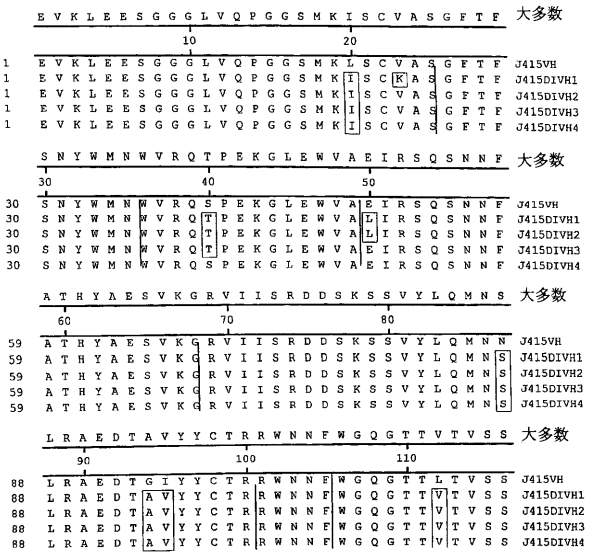
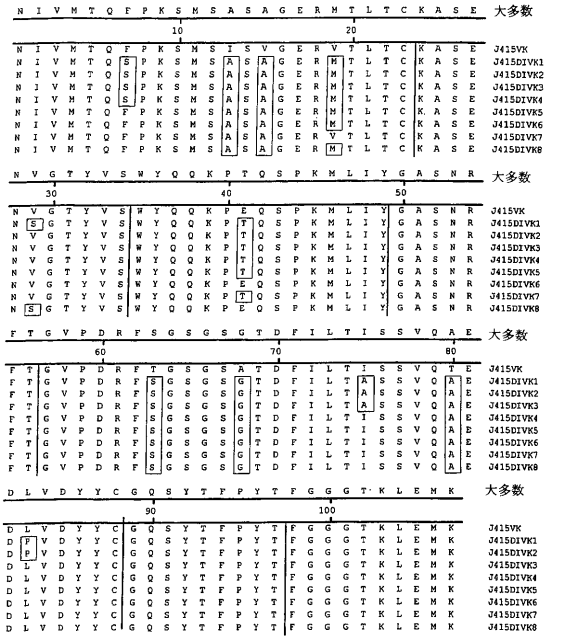


FIG. 5B-3

【図６】



【図７】



【図８Ａ－１】

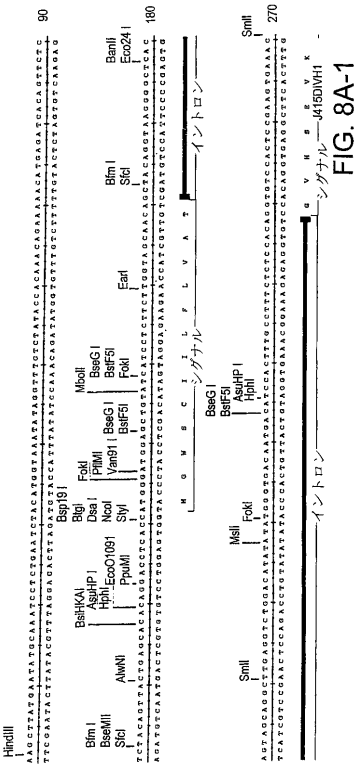


FIG. 8A-1

【図８Ａ－２】

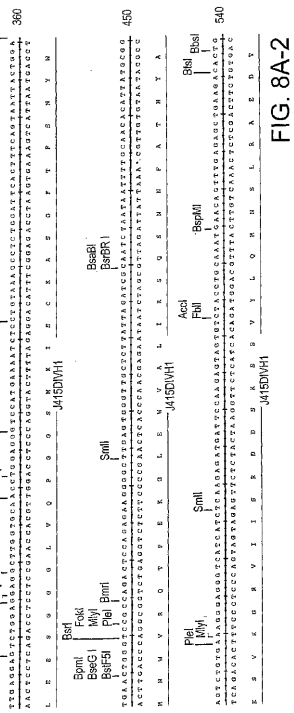


FIG. 8A-2

【図８Ａ－３】

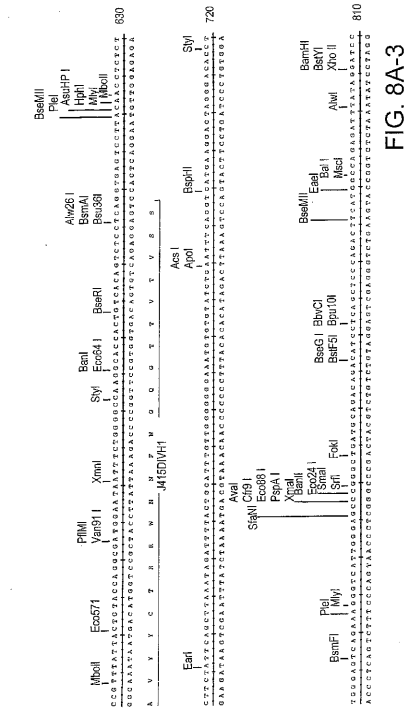


FIG. 8A-3

【図８Ｂ】

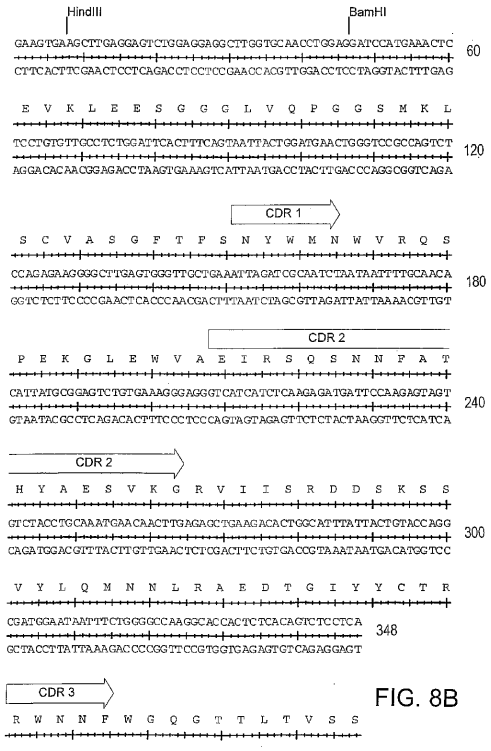


FIG. 8B

【図８Ｃ】

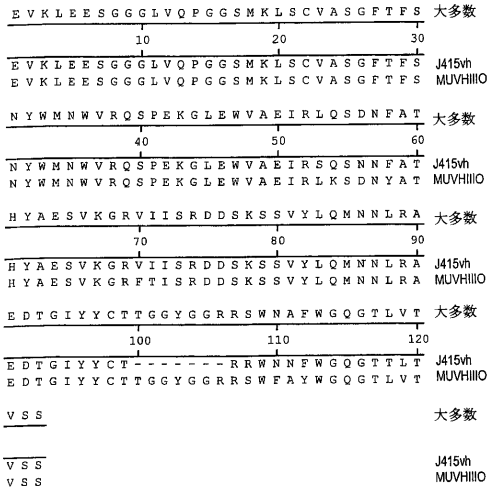


FIG. 8C

【図９Ａ－１】

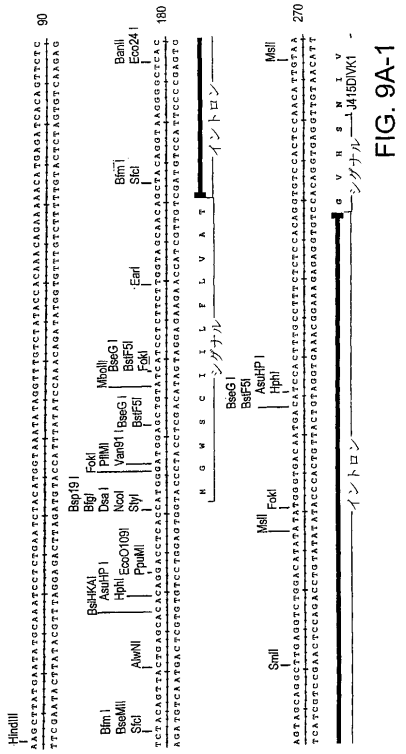


FIG. 9A-1

【図９Ａ－２】

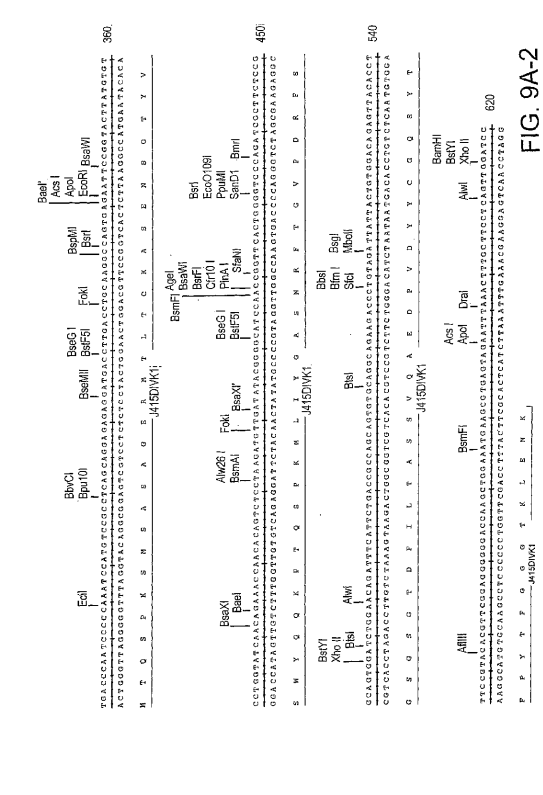


FIG. 9A-2

【図９Ｂ】

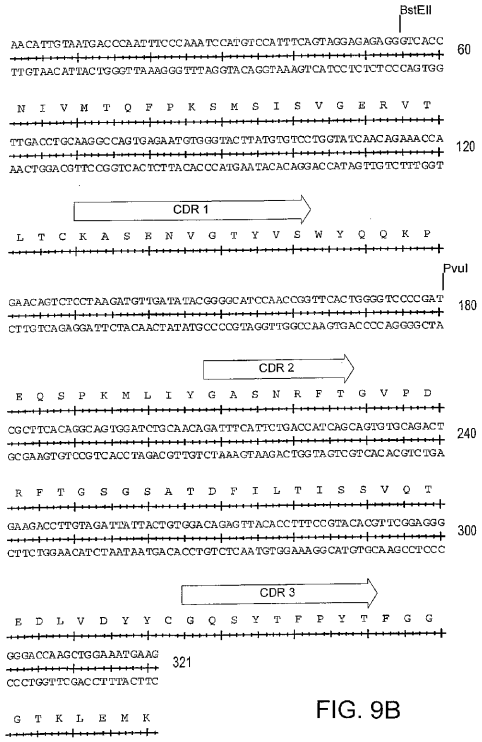


FIG. 9B

【図９Ｃ】

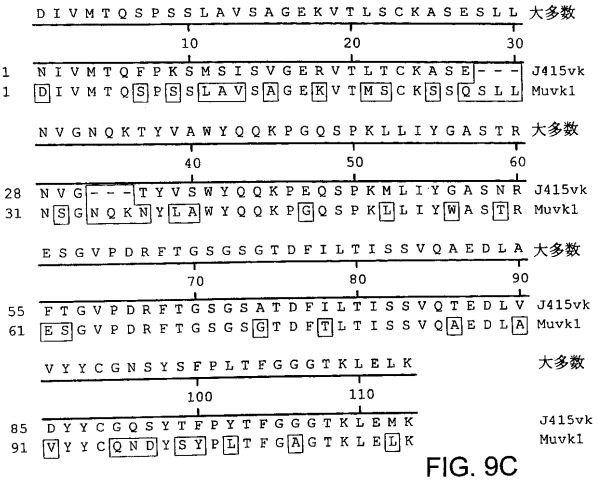


FIG. 9C

【図１０Ａ】

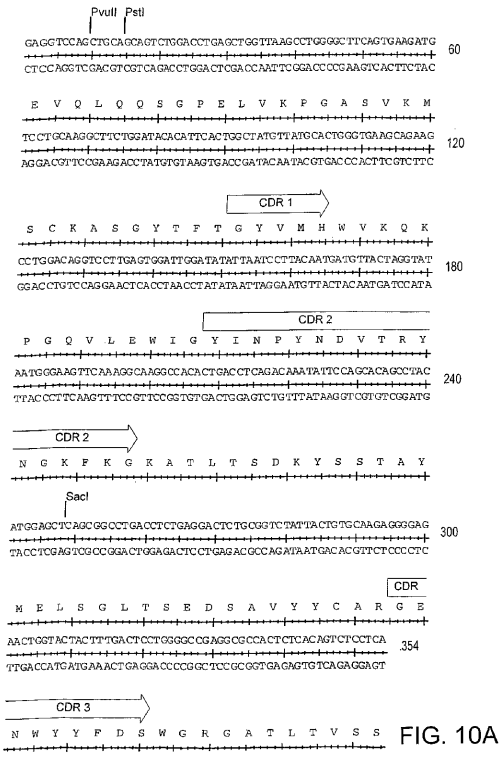


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

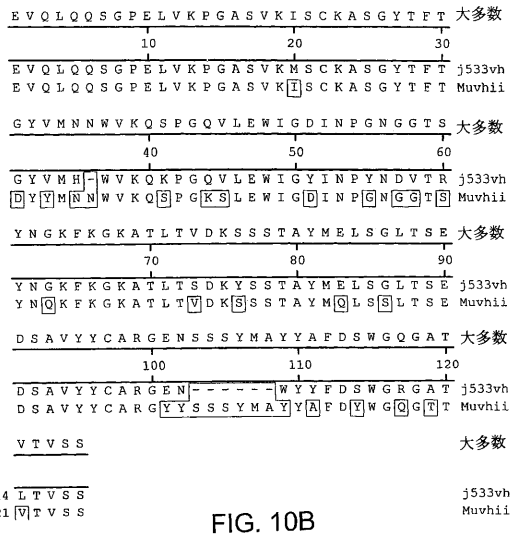


FIG. 10B

【図１１Ａ】

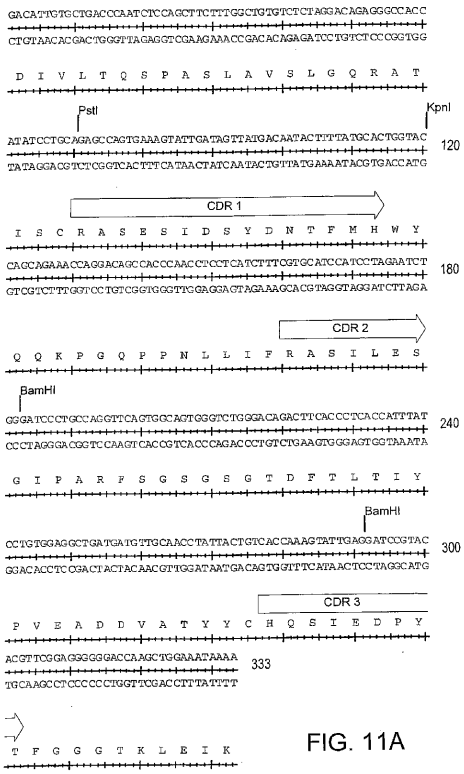


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

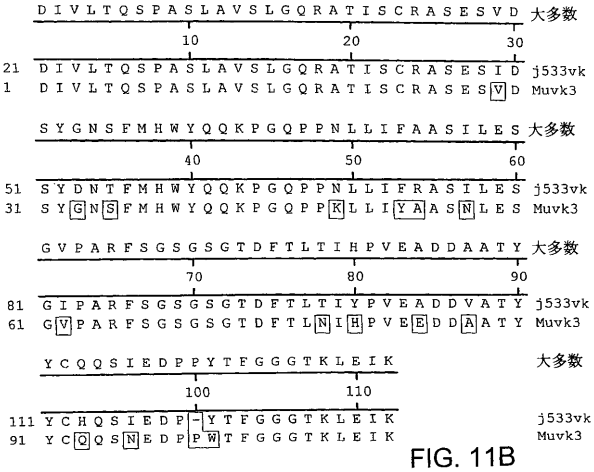


FIG. 11B

【図１２Ａ】

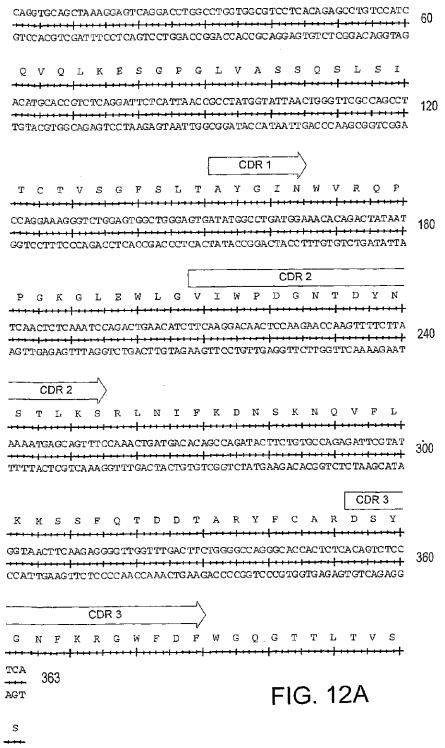


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

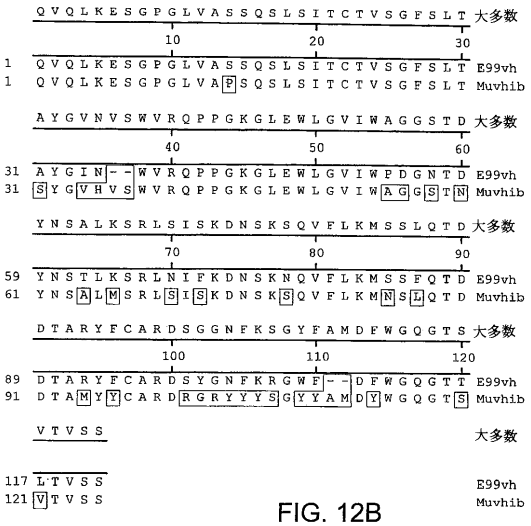


FIG. 12B

【図１３Ａ】

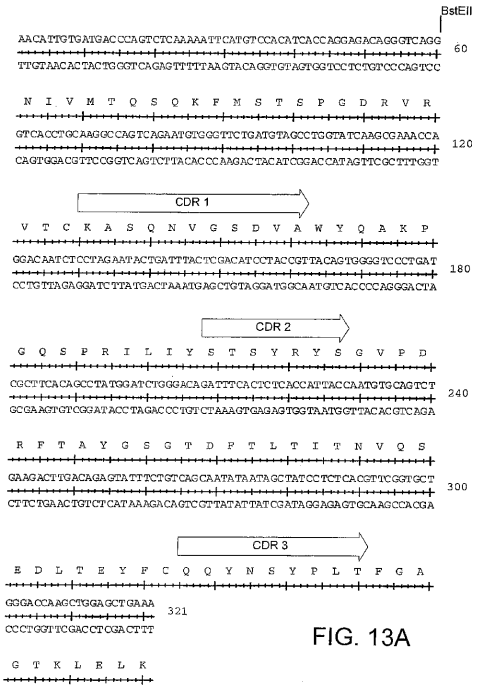


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

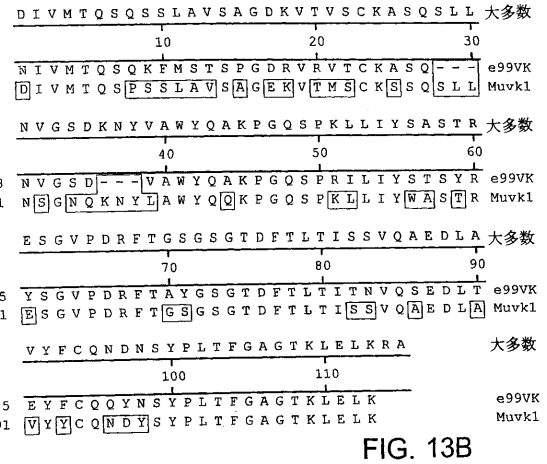


FIG. 13B

【図１４Ａ】

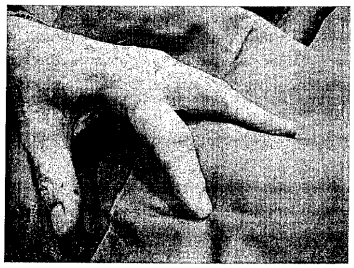


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

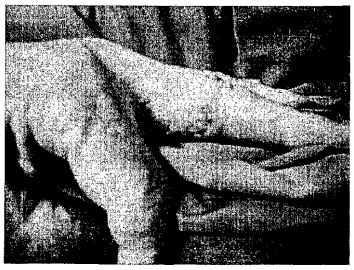
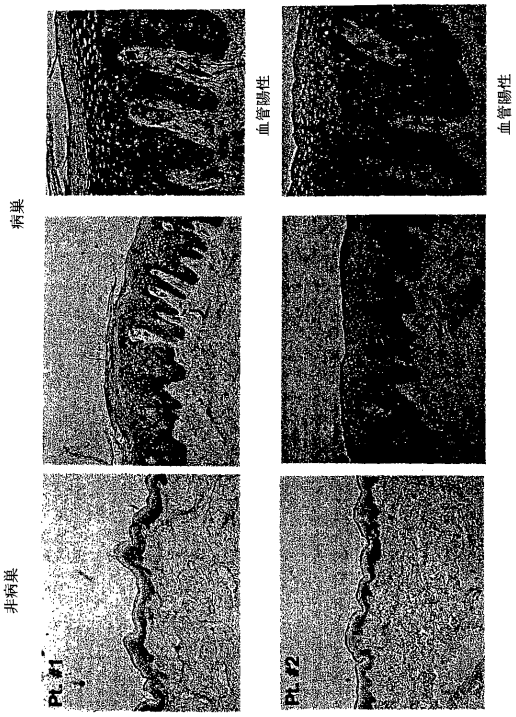
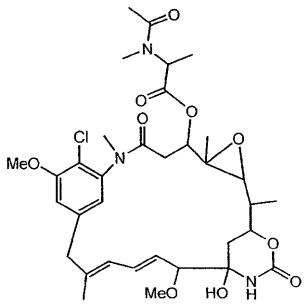


FIG. 14B

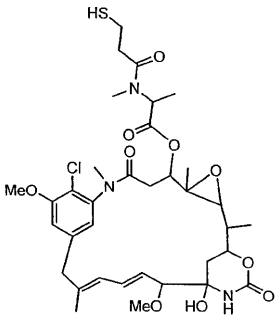
【図１５】



【図１６】



$C_{34}H_{46}ClN_3O_{10}$
Exact Mass: 691.29
Mol. Wt.: 692.20
メイタンシン



$C_{35}H_{48}ClN_3O_{10}S$
Exact Mass: 737.27
Mol. Wt.: 738.29
DM1

【手続補正書】
【提出日】平成17年5月24日(2005.5.24)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
表皮細胞及び真皮細胞から成る群から選択される、異常な前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）発現細胞を阻害又は殺害するための組成物であって、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、該細胞を阻害又は殺害するために充分な量で含む組成物。
【請求項２】
過剰増殖性表皮細胞及び過剰増殖性真皮細胞から成る群から選択される、過剰増殖性前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）発現細胞を阻害又は殺害するための組成物であって、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、該細胞を阻害又は殺害するために充分な量で含む組成物。
【請求項３】
細胞の阻害又は殺害が、該細胞又は該細胞に近接する血管内皮細胞に、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を接触させることによりおこなわれる、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
該細胞が真皮脈管構造に見出される、請求項１～３のいずれかに記載の組成物。
【請求項５】

該細胞が真皮内皮細胞又はケラチノサイトである、請求項１～３のいずれかに記載の組成物。
【請求項６】
接触工程が，対象において行なわれ、該抗体又はその抗原結合断片を該対象に、（ａ）該抗体又はその抗原結合断片を該細胞に又は該細胞に近接する血管内皮細胞に結合させることと（ｂ）該細胞を殺害することの両方を可能にするのに効果的な条件下で投与することを含む、請求項３記載の組成物。
【請求項７】
対象が非悪性過剰増殖性皮膚障害を有する、請求項６記載の組成物。
【請求項８】
対象が乾癬を有する、請求項７記載の組成物。
【請求項９】
対象が悪性過剰増殖性皮膚障害を有する、請求項６記載の組成物。
【請求項１０】
対象における皮膚障害を治療または予防するための組成物であって、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片の有効量を含む組成物。
【請求項１１】
皮膚障害が真皮又は表皮障害である、請求項１０記載の組成物。
【請求項１２】
皮膚障害が、乾癬、関節炎性乾癬、剥脱性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、バラ色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚病、角皮症、皮膚病、及び前角化症から成る群から選択される、請求項１０記載の組成物。
【請求項１３】
皮膚障害が乾癬である、請求項１２記載の組成物。
【請求項１４】
対象における乾癬を治療または予防するための組成物であって、ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片の有効量を含む組成物。
【請求項１５】
乾癬が、慢性停止型乾癬、尋常性乾癬、発疹性（グルッテート）乾癬、乾癬性紅皮症、全身性膿胞性乾癬（Von Zumbusch）、環状膿胞性乾癬、及び限局性膿胞性乾癬から成る群から選択される、請求項１３又は１４に記載の組成物。
【請求項１６】
抗体又はその抗原結合断片がモノクローナル抗体であるか、又はモノクローナル抗体由来である、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項１７】
抗体又はその抗原結合断片がネズミ又はヒト抗体であるか、又はその抗原結合断片である、請求項１６記載の組成物。
【請求項１８】
抗体又はその抗原結合断片がキメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、in vitro発生抗体、又はそれらの抗原結合断片である、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項１９】
抗体又はその抗原結合断片がヒトＰＳＭＡの細胞外ドメインに、$10^{8}\ M^{-1}$～$10^{10}\ M^{-1}$のアフィニティ定数で結合する、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項２０】
抗体又はその抗原結合断片が、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３及びＪ５９１から成る群から選択されるモノクローナル抗体の結合を競合的に阻害する、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項２１】
抗体又はその抗原結合断片が、ｄｅＪ５９１及びｄｅＪ４１５から成る群から選択され

るモノクローナル抗体の結合を競合的に阻害する、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項２２】
抗体又はその抗原結合断片が、Ｅ９９、Ｊ４１５、Ｊ５３３及びＪ５９１から成る群から選択されるネズミモノクローナル抗体又はネズミモノクローナル抗体の抗原結合断片である、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項２３】
ネズミモノクローナル抗体又はその抗原結合断片が、ＨＢ－１２１０１、ＨＢ－１２１０９、ＨＢ－１２１２７及びＨＢ－１２１２６から成る群から選択されるＡＴＣＣ受託番号を有するハイブリドーマ細胞系によって産生される、請求項２２記載の組成物。
【請求項２４】
抗体又はその抗原結合断片が、ＰＴＡ３７０９及びＰＴＡ４１７４から成る群から選択されるＡＴＣＣ受託番号を有するハイブリドーマ細胞系によって産生される、請求項２１記載の組成物。
【請求項２５】
抗体又はその抗原結合断片が、ヒト起源の重鎖及び軽鎖定常部を含む、請求項１８記載の組成物。
【請求項２６】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４、５及び６のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む軽鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項２７】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１、２及び３のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む重鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項２８】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号３２、３３及び３４のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む軽鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項２９】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２９、３０及び３１のアミノ酸配列から成る群から選択される、少なくとも１つのＣＤＲを含む重鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項３０】
抗体又はその抗原結合断片が、ネズミＪ５９１に由来する６ＣＤＲの全てを含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項３１】
抗体又はその抗原結合断片が、ネズミＪ４１５に由来する６ＣＤＲの全てを含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項３２】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２２のアミノ酸配列を有する軽鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項３３】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１のアミノ酸配列を有する重鎖可変部を含む、請求項２５記載の組成物。
【請求項３４】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２２のアミノ酸配列を有する軽鎖可変部を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項３５】
抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１のアミノ酸配列を有する重鎖可変部を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項３６】

抗体又はその抗原結合断片が、配列番号５０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変部を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。

【請求項３７】

抗体又はその抗原結合断片が、配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖可変部を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。

【請求項３８】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号２２として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部又はATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；および配列番号２１として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部又はATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。

【請求項３９】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号５０として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部又はATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；および配列番号４９として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部又はATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。

【請求項４０】

抗体またはその抗原結合部分が２つの軽鎖及び２つの重鎖を含む、請求項３８又は３９に記載の組成物。

【請求項４１】

抗体またはその抗原結合部分がヒトアイソタイプＩｇＧ１の重鎖定常部またはその部分をさらに含む、請求項３８又は３９に記載の組成物。

【請求項４２】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号２２として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部；および配列番号２１として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部を含む、請求項３８に記載の組成物。

【請求項４３】

抗体またはその抗原結合部分がATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；およびATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項３８に記載の組成物。

【請求項４４】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号２２として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部；およびATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項３８に記載の組成物。

【請求項４５】

抗体またはその抗原結合部分がATCC受託番号ＰＴＡ３７０９を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；および配列番号２１として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部を含む、請求項３８に記載の組成物。

【請求項４６】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号５０として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部；および配列番号４９として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部を含む、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４７】

抗体またはその抗原結合部分がATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；およびATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４８】

抗体またはその抗原結合部分が配列番号５０として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変部；およびATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の重鎖可変部のアミノ酸配列を含む、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４９】

抗体またはその抗原結合部分がATCC受託番号ＰＴＡ４１７４を有するＮＳ０細胞系によって生産される抗体の軽鎖可変部のアミノ酸配列；および配列番号４９として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変部を含む、請求項３９に記載の組成物。

【請求項５０】

抗体又はその抗原結合断片が、細胞傷害性部分にカップリングする、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。

【請求項５１】

細胞傷害性部分がサイトトキシン、治療剤又は放射性同位体である、請求項５０記載の組成物。

【請求項５２】

放射性同位体がヨウ素（^{131}Ｉ）、イットリウム（^{90}Ｙ）又はルテチウム（^{177}Ｌｕ）である、請求項５１記載の組成物。

【請求項５３】

細胞傷害性部分がメイタンシノイドである、請求項５１記載の組成物。

【請求項５４】

メイタンシノイドがメイタンシノールまたはメイタンシノール類似体である、請求項５３記載の組成物。

【請求項５５】

メイタンシノイドがＤＭ１である、請求項５３記載の組成物。

【請求項５６】

抗体またはその抗原結合部分がキレート剤またはリンカーによって細胞傷害性部分にカップリングする、請求項５０記載の組成物。

【請求項５７】

キレート剤が１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）である、請求項５６記載の組成物。

【請求項５８】

リンカーがピリジルジチオ基及びN－ヒドロキシスクシンイミド脱離基を含む、請求項５６記載の組成物。

【請求項５９】

細胞傷害性部分が放射線放出化合物；植物、かび若しくは細菌源の分子；および生物学的タンパク質からなる群から選択される請求項５０に記載の組成物。

【請求項６０】

細胞傷害性部分が細菌源の分子である請求項５９に記載の組成物。

【請求項６１】

放射性同位体がα－放出体、β－放出体、γ－放出体またはβ－及びγ－放出体である、請求項５１に記載の組成物。

【請求項６２】

細胞傷害性部分がイットリウム（^{90}Ｙ）およびルテチウム（^{177}Ｌｕ）からなる群から選択される放射性同位体である、請求項５７記載の組成物。

【請求項６３】

細胞傷害性部分がメイタンシノイドである、請求項５８記載の組成物。

【請求項６４】

メイタンシノイドがメイタンシノールまたはメイタンシノール類似体である、請求項６３記載の組成物。

【請求項６５】

メイタンシノイドがＤＭ１である、請求項６３記載の組成物。

【請求項６６】
細胞傷害性部分がタキソールである、請求項５０記載の組成物。
【請求項６７】
細胞傷害性部分がカリケアマイシンである、請求項５０記載の組成物。
【請求項６８】
抗原結合断片がＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ及び一本鎖Ｆｖ断片からなる群から選択される、請求項１～３及び１０のいずれかに記載の組成物。
【請求項６９】
対象が哺乳動物である、請求項６又は１０に記載の組成物。
【請求項７０】
対象がヒトである、請求項６９記載の組成物。
【請求項７１】
対象が、皮膚障害を有するか又は皮膚障害の危険がある患者である、請求項７０記載の組成物。
【請求項７２】
細胞傷害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１０記載の組成物。
【請求項７３】
細胞傷害剤と同時に又は連続的に投与されることを特徴とする、請求項７２記載の組成物。
【請求項７４】
細胞傷害剤が、代謝拮抗物質、アルキル化剤、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）（シスプラチン）、アントラサイクリン及び細胞分裂抑制薬から成る群から選択される、請求項７２記載の組成物。
【請求項７５】
細胞傷害剤が、光線療法治療、メトトレキセート、レチノイド、マクロライド剤、サイクロスポリン、エトレチネート、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、金塩及びスルファサリジンから成る群から選択される、請求項７２記載の組成物。
【請求項７６】
細胞傷害剤がＰＵＶＡ又はＵＶ照射である、請求項７５記載の組成物。
【請求項７７】
ＵＶ照射がＵＶＡ又はＵＶＢ照射である、請求項７６記載の組成物。
【請求項７８】
全身的、非経口的又は局所的に投与される、請求項１０記載の組成物。
【請求項７９】
静脈内、筋肉内、皮下若しくは経皮投与される、又は吸入によって投与される、請求項７８記載の組成物。
【請求項８０】
ステロイド、ビタミン、タール、角質溶解剤及びアントラリンから成る群から選択される局所適用剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項７８記載の組成物。
【請求項８１】
ステロイドが、グルココルチコイド又はレチノイドである、請求項８０記載の組成物。
【請求項８２】
全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、細胞傷害剤、代謝抑制剤、レチノイド、抗ヒスタミン剤、免疫抑制薬、免疫調節薬、及びサリドマイドから成る群から選択される全身剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項７８記載の組成物。
【請求項８３】
ＰＳＭＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び該抗体又はその抗原結合断片の効力を強化する局所適用剤を含む局所用組成物。

【請求項８４】
局所適用剤が、対象の皮膚中への抗体又はその抗原結合断片の浸透を高める、請求項８３記載の組成物。
【請求項８５】
局所適用剤が皮膚障害を軽減する、改善する又は予防する、請求項８３記載の組成物。
【請求項８６】
局所適用剤が、ステロイド、ビタミン、タール、角質溶解剤及びアントラリンから成る群から選択される、請求項８５記載の組成物。
【請求項８７】
ＰＭＳＡの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び皮膚障害を軽減する、改善する又は予防する全身剤を含む、全身投与用組成物。
【請求項８８】
全身剤が、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制薬、細胞傷害剤、代謝抑制薬又は免疫調節薬である、請求項８７記載の組成物。
【請求項８９】
全身剤が、全身性グルココルチコイド、スルホン、アミノキノリン、レチノイド、及びサリドマイドから成る群から選択される、請求項８７記載の組成物。
【請求項９０】
製薬的に受容されるキャリヤー、賦形剤又は安定剤をさらに含む、請求項８３又は８７のいずれかに記載の組成物。
【請求項９１】
乾癬性病巣を含むサンプル中のＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質の存在を検出する方法であって、（ｉ）前記サンプル又は対照サンプルを、標識されたＰＳＭＡ結合剤と、該結合剤とＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質との相互作用の発生を可能にする条件下で接触させる段階、及び（ｉｉ）複合体の形成を検出する段階を含み、該標識されたＰＳＭＡ結合剤との複合体形成の、対照サンプルに比較して、統計的に有意な変化が、サンプル中のＰＳＭＡの存在を表示する方法。
【請求項９２】
ＰＳＭＡ結合剤が、抗ＰＳＭＡ抗体又はその抗原結合断片である、請求項９１記載の方法。
【請求項９３】
ＰＳＭＡ結合剤が、ＰＳＭＡｍＲＮＡにハイブリダイズする核酸である、請求項９１記載の方法。
【請求項９４】
標識されたＰＳＭＡ結合剤を含む、皮膚障害を診断する又は病期決定するための組成物であって、診断又は病期決定段階が、（ｉ）皮膚障害を有する又は皮膚障害を有する危険がある対象を同定する段階；（ｉｉ）該障害に罹患した組織又は細胞のサンプルを入手する段階；（ｉｉｉ）前記サンプル又は対照サンプルを、標識されたＰＳＭＡ結合剤と、該結合剤とＰＳＭＡｍＲＮＡ又はタンパク質との相互作用の発生を可能にする条件下で接触させる段階；及び（ｉｖ）複合体の形成を検出する段階を含み、該標識されたＰＳＭＡ結合剤との複合体形成の、対照サンプルに比較して、統計的に有意な増加が、皮膚障害又は該障害の病期を表示することによっておこなわれる組成物。
【請求項９５】
ＰＳＭＡ結合剤が、抗ＰＳＭＡ抗体又はその抗原結合断片である、請求項９４記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/17204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07K 16/00; A61K 39/395
US CL : 530/387.1, 387.3, 388.1, 388.8, 388.85, 391.1; 424/130.1, 133.1, 155.1, 156.1, 178.1, 181.1, 183.1
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)
U.S. : 530/387.1, 387.3, 388.1, 388.8, 388.85, 391.1; 424/130.1, 133.1, 155.1, 156.1, 178.1, 181.1, 183.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,200,765 B1 (MURPHY ET AL) 13 March 2001 (13/03/01), see entire documant, especially column 6, lines 25-30.	1-20, 23-25, 27-60
Y	US 6,150,508 A (MURPHY ET AL) 21 November 2000 (21/11/00), see entire document, especially column 3, lines 35-45, column 14, lines 30-40.	1-20, 23-25, 27-60
Y	US 6,168,778 B1 (JANJIC ET AL) 02 January 2001 (02/01/01), see entire document, especially column 5, lines 47-52.	1-20, 23-25, 27-60
Y	US 5,416,064 A (CHARI ET AL) 16 May 1995 (16/05/95), see entire document, especially column 5-6.	30-32
P,Y	US 6,342,221 B1 (THORPE ET AL) 29 January 2002 (29/01/02), see entire document, especially column 2, lines 20-30, column 42, lines 65-67, column 43, lines 1-4.	1-20, 23-25, 27-60

☐ 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 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
08 April 2003 (08.04.2003)	06 JUN 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Larry R. Helms Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/17204

Continuation of Item 4 of the first sheet:
Title is to long more than 17 words.

NEW TITLE:

Methods and Compositions for Treating and Preventing Skin Disorders Using Binding Agents Specific for PSMA

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAPLUS, MEDLINE, CANCERLIT, BIOSIS, WEST, USPATFULL, SWISSPROT, PIR, GENESEQ, SPTREMBL
Search terms: PSMA, prostate specific membrane antigen, epidermal cell, dermal cell, skin disorder, psorisis, E99, J415, J533, J591, SEQ ID NO:1-6, 29-34, 19-20, maytansinoid, cytotoxic conjugate, extracellular domain of PSMA, antibody, anti-PSMA

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ 1/68	Ｃ１２Ｑ 1/68	Ａ	
Ｇ０１Ｎ 33/53	Ｇ０１Ｎ 33/53	Ｄ	
Ｇ０１Ｎ 33/566	Ｇ０１Ｎ 33/53	Ｍ	
// Ｃ１２Ｎ 15/09	Ｇ０１Ｎ 33/566		
	Ａ６１Ｋ 49/02	Ｚ	
	Ｃ１２Ｎ 15/00	Ａ	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100106080
弁理士 山口 晶子
(72)発明者 バンダー，ニール
アメリカ合衆国ニューヨーク州１００２１，ニューヨーク，イースト・シックスティエイス・ストリート ５２５，ボックス ２３，スイート イー３００

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA43 CA02 CA09 CA12 DA02 HA14 HA17
4B063 QA06 QA13 QA19 QQ08 QQ43 QQ53 QQ79 QR32 QR36 QR48
QR55 QR77 QS33 QS34
4C085 AA25 AA26 BB41 BB42 BB43 BB44 CC22 CC23 EE03 HH05
JJ02 KA03 KA04 KA05 KA29 KB11 KB18 LL20
4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA04 MA66 NA14 ZA89

专利名称(译)	用与蛋白质特异性膜相关的结合剂治疗或预防疾病的方法和组合物		
公开(公告)号	JP2005527474A	公开(公告)日	2005-09-15
申请号	JP2003528486	申请日	2002-05-30
[标]申请(专利权)人(译)	康乃尔研究基金会有限公司		
申请(专利权)人(译)	康奈尔大学研究基金会有限公司		
[标]发明人	バンダーニール		
发明人	バンダー,ニール		
IPC分类号	G01N33/53 A61K31/537 A61K39/395 A61K51/00 A61P17/00 A61P17/06 C07K16/28 C07K16/30 C07K16/46 C12N15/09 C12Q1/68 G01N33/566		
CPC分类号	A61K39/39541 A61K2039/505 A61P17/00 A61P17/06 C07K16/28 C07K16/3069 C07K16/467 A61K2300/00		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.C A61K39/395.L A61K31/537 A61P17/00 A61P17/06 C12Q1/68.A G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 A61K49/02.Z C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA43 4B024/CA02 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/HA14 4B024/HA17 4B063/QA06 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR77 4B063/QS33 4B063/QS34 4C085/AA25 4C085/AA26 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE03 4C085/HH05 4C085/JJ02 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KA05 4C085/KA29 4C085/KB11 4C085/KB18 4C085/LL20 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CB22 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA66 4C086/NA14 4C086/ZA89		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫 山口明子		
优先权	60/324100 2001-09-20 US 60/362612 2002-03-08 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了用于治疗，预防或诊断表皮或皮肤疾病例如牛皮癣的方法和组合物。 本发明的方法和组合物使用对人前列腺特异性膜抗原（PSMA）的胞外域具有特异性的结合剂，例如抗体。

【表１Ａ】

名称	生物	図	配列番号	配列
V_H J415	マウス (Mus musculus)	図 8B	125	gaagtgaagcttgaggagtctggaggaggctggtgca acctggaggatccatgaaactctcctgtgttgcctctg gattcacttcagtaatactggatgaactgggtccgc cagtctccagagaaggggctgagtgggttgctgaaat tagatcgcaaatctaataatttttgcaacacattatgcgg agtctgtgaaaggggaggtcatcatctcaagagatgat tccaagagtagtgtctacctgcaaatgaacaacttgag agctgaagacactgccattattactgtaccagggcgat ggaataatttctggggccaaggcaccactctcacagtc tcctca
V_H 可変部 J591	マウス	図 2A	19	EVQLQQSGPELKKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVK QSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSS STAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVS S
V_H J415 (配列番号 125 の相補鎖)	マウス	図 8B	126	tgaggagactgtgagagtggtgcctggccccagaaat tattccatcgcctggtacagtaataaatgccagtgtct tcagctctcaagttgttcattggcaggtagacactact ctggaatcatctctgagatgatgaccctccttca cagactccgcataatgtgttgcaaaattattagatttgc gatctaatttcagcaacccactcaagccccttctctgg agactggcggacccagttcatccagtaattactgaaag tgaatccagaggcaacacaggagagttttcatggatcct ccaggttgccaccaagcctcctccagactcctcaagctt cacttc
V_L J415	マウス	図 9B	127	aacattgtaatgacccaatttcccaaatccatgtccat ttcagtaggagagagggtcacctgacctgcaaggcca gtgagaatgtgggtacttatgtgtcctggtatcaacag aaaccagaacagtctcctaagatgttgatatacggggcc atccaaccggttcactggggtccccgatgcgcttcacag gcagtggatctgcaacagatttcattctgaccatcagc agtgtgcagactgaagacctgtagattattactgtgg acagagttacaccttccgtacacgttcggaggggga ccaagctggaaatgaag
V_L 可変部 J591	マウス	図 2B	20	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVDWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIT NVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLK