(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2010-527615
(P2010-527615A)
(43)公表日　平成22年8月19日(2010.8.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C07K 16/24	(2006.01)	C07K	16/24		4B064
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4B065
C12P 21/08	(2006.01)	C12P	21/08		4C085
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 187 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-509538 (P2010-509538)
(86)(22)出願日　平成20年5月21日 (2008.5.21)
(85)翻訳文提出日　平成22年1月25日 (2010.1.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/064432
(87)国際公開番号　WO2008/144763
(87)国際公開日　平成20年11月27日 (2008.11.27)
(31)優先権主張番号　60/924,550
(32)優先日　平成19年5月21日 (2007.5.21)
(33)優先権主張国　米国 (US)

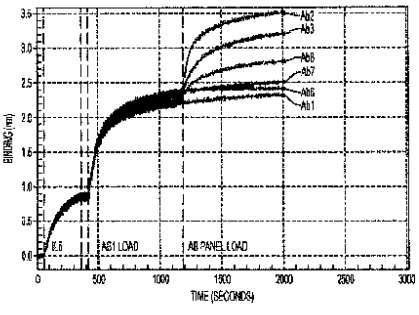
(71)出願人　508343375
アルダー・バイオファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ワシントン州９８０１１，ボーセル，ノース・クリーク・パークウェイ・サウス　１１８０４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－６に対する抗体およびその使用

(57)【要約】
本発明は、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体およびその断片に関する。本発明の別の態様は、本明細書記載のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列を含む、本明細書記載の抗体、およびその結合性断片、ならびにこれらをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明はまた、１以上の機能性または検出可能部分にコンジュゲート化された、抗ＩＬ－６抗体およびその結合性断片のコンジュゲートも意図する。本発明はまた、前記抗ＩＬ－６抗体およびその結合性断片を作製する方法も意図する。本発明の態様はまた、ＩＬ－６と関連する疾患および障害の診断、評価および治療のための、抗ＩＬ－６抗体およびその結合性断片の使用にも関する。これらの抗体は、可溶性ＩＬ－６、細胞表面に発現されたＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒの少なくとも１つに結合し、そして／またはＩＬ－６およびＩＬ－６Ｒの会合、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒおよびｇｐ１３０の会合、およびまたはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの形成を防止し、そしてそれによって、前述のいずれかと関連する生物学的影響を阻害することも可能である。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
損なわれていないヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合し、そして／または同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に対する結合に関して競合する、抗ヒトＩＬ－６抗体または抗体断片。
【請求項２】
損なわれていないヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合し、そして／または同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に対する結合に関して競合する、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項３】
損なわれていないヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合する、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項４】
損なわれていないヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合する、請求項３の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項５】
Ａｂ１によって特異的に結合される、損なわれていないＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープに特異的に結合し、そして天然ヒトＩＬ－６ポリペプチド全長に渡る重複直鎖ペプチド断片を用いた、エピトープマッピングによって確かめた際、前記エピトープ（単数または複数）が、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５および／またはアミノ酸残基５８～７２をそれぞれ含むものより選択されるＩＬ－６断片中に含まれる１以上の残基群を含む、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体。
【請求項６】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体中に含有されるものと同一の少なくともそれぞれ２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を、可変軽鎖および可変重鎖領域中に含む、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体。
【請求項７】
Ａｂ１中に含有されるものと同一の少なくともそれぞれ２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を、可変軽鎖および可変重鎖領域中に含む、請求項６の抗ヒトＩＬ－６抗体。
【請求項８】
すべてのＣＤＲが、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ

８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体中に含有されるＣＤＲと同一である、請求項６の抗ヒトＩＬ－６抗体。

【請求項９】

すべてのＣＤＲが、Ａｂ１中に含有されるＣＤＲと同一である、請求項６の抗ヒトＩＬ－６抗体。

【請求項１０】

非グリコシル化されている、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。

【請求項１１】

エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を改変するように修飾されているＦｃ領域を含有する、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体。

【請求項１２】

ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体である、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。

【請求項１３】

ウサギ（親）抗ヒトＩＬ－６抗体由来のヒト化抗体である、請求項１２の抗ヒトＩＬ－６抗体。

【請求項１４】

前記抗体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域中のフレームワーク領域（ＦＲ）が、それぞれ、ヒトＦＲであって、修飾されていないか、あるいは可変軽鎖または重鎖領域中の最大で２つまたは３つのヒトＦＲ残基が親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基で置換されることによって修飾されており、そしてライブラリー中に含有される他のヒト生殖系列抗体配列に比較して、対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域に対する高レベルの相同性に基づいて、ヒト生殖系列抗体配列ライブラリーから選択されているヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来している、ヒトＦＲである、請求項１３の抗ヒトＩＬ－６抗体。

【請求項１５】

ＩＬ－６を発現しているヒト細胞および／または循環可溶性ＩＬ－６分子にｉｎ　ｖｉｖｏで特異的に結合する、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。

【請求項１６】

ＩＬ－６を発現する細胞と関連する疾患を持つ患者において、ヒト細胞上にまたはヒト細胞によって発現されるＩＬ－６に特異的に結合する、請求項１５記載の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。

【請求項１７】

疾患が、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連する疲労、炎症性疾患と関連する疲労、慢性疲労症候群、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、年齢関連悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、骨ページェット病、骨関節炎、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（Ｓ

ＩＲＳ）より選択される、請求項１６の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項１８】
疾患が、癌、炎症性障害、ウイルス障害、または自己免疫障害より選択される、請求項１６の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項１９】
疾患が、関節炎、悪液質、および消耗症候群より選択される、請求項１６の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項２０】
検出可能標識または療法剤に直接または間接的に付着した、請求項１の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片。
【請求項２１】
請求項１記載の抗ヒトＩＬ－６抗体または抗体断片の発現を生じる、単数または複数の核酸配列。
【請求項２２】
酵母またはヒトに好ましいコドンで構成される、請求項２１の単数または複数の核酸配列。
【請求項２３】
請求項２１記載の単数または複数の核酸配列を含む、ベクター。
【請求項２４】
プラスミドまたは組換えウイルスベクターである、請求項２３のベクター。
【請求項２５】
請求項１記載の抗体または抗体断片を発現する、組換え細胞。
【請求項２６】
哺乳動物、酵母、細菌、および昆虫細胞より選択される、請求項２５の細胞。
【請求項２７】
酵母細胞である、請求項２６の細胞。
【請求項２８】
二倍体酵母細胞である、請求項２７の細胞。
【請求項２９】
ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）酵母である、請求項２８の酵母細胞。
【請求項３０】
ＩＬ－６を発現している細胞と関連する疾患または状態を持つ患者に、療法的に有効な量の少なくとも１つの請求項１記載の抗ヒトＩＬ－６抗体または断片を投与する工程を含む、治療法。
【請求項３１】
疾患が、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連する疲労、炎症性疾患と関連する疲労、慢性疲労症候群、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、年齢関連悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、骨ページェット病、骨関節炎、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（Ｓ

ＩＲＳ）より選択される、請求項３０の方法。
【請求項３２】
疾患または状態が、癌、自己免疫疾患、または炎症性状態である、請求項３０の方法。
【請求項３３】
治療に、別の療法剤の投与、または化学療法、放射線療法、サイトカイン投与または遺伝子治療より選択される措置がさらに含まれる、請求項３０の方法。
【請求項３４】
癌またはウイルス感染の副作用を治療するために用いられる、請求項３０の方法。
【請求項３５】
副作用が疲労または体重喪失（消耗症候群）である、請求項３４の方法。
【請求項３６】
ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出するｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法であって、診断的に有効な量の少なくとも１つの請求項１記載の抗ヒトＩＬ－６抗体を投与する工程を含む、前記方法。
【請求項３７】
前記投与に、ＩＬ－６を発現している疾患部位で抗体の検出を容易にする放射性核種またはフルオロフォアの投与がさらに含まれる、請求項３６の方法。
【請求項３８】
ＩＬ－６を発現している腫瘍または転移を検出するのに用いられる、請求項３６の方法。
【請求項３９】
ＩＬ－６を発現している細胞と関連する炎症部位の存在を検出するのに用いられる、請求項３６の方法。
【請求項４０】
結果を用いて適切な療法措置の設計を容易にする、請求項３６の方法。
【請求項４１】
前記療法措置が、放射線療法、化学療法またはその組み合わせを含む、請求項４０の方法。
【請求項４２】
配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１からなる群より選択されるＶ$_H$ポリペプチド配列を含み；そして：配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０からなる群より選択されるＶ$_L$ポリペプチド配列をさらに含む単離抗ＩＬ－６抗体、あるいはその変異体であって、前記Ｖ$_H$またはＶ$_L$ポリペプチド中の１以上のフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、別のアミノ酸残基で置換されて、ＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体を生じている、前記変異体。
【請求項４３】
前記の１以上のＦＲ残基が、前記Ｖ$_H$またはＶ$_L$ポリペプチド中に含有される相補性決定領域（ＣＤＲ）が由来している親ウサギ抗ＩＬ－６抗体中の対応する部位に存在するアミノ酸で、あるいは保存的アミノ酸置換によって、置換されている、請求項４２の単離抗体。
【請求項４４】
ヒト化されている、請求項４２の抗体。
【請求項４５】

キメラである、請求項４２の抗体。
【請求項４６】
前記キメラ抗体がヒトF_cを含む、請求項４５の抗体。
【請求項４７】
前記ヒトF_cが、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９に由来する、請求項４６の抗体。
【請求項４８】
可溶性ＩＬ－６、細胞表面に発現されたＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体およびまたはそのマルチマーの少なくとも１つに結合し、そして／または前述の１以上の生物学的影響をアンタゴナイズする、請求項４２～４６のいずれか一項の抗体。
【請求項４９】
請求項４２のポリペプチド配列のいずれか１つに少なくとも９０％以上の相同性を有するポリペプチド配列を含む、単離抗ＩＬ－６抗体。
【請求項５０】
$5x10^{-7}$、10^{-7}、$5x10^{-8}$、10^{-8}、$5x10^{-9}$、10^{-9}、$5x10^{-10}$、10^{-10}、$5x10^{-11}$、10^{-11}、$5x10^{-12}$、10^{-12}、$5x10^{-13}$または10^{-13}以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する、請求項４８の抗体。
【請求項５１】
$5x10^{-10}$以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する、請求項５０の抗体。
【請求項５２】
$10^{-4}S^{-1}$、$5x10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5x10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5x10^{-7}S^{-1}$、または$10^{-7}S^{-1}$以下の解離速度（K_{off}）でＩＬ－６に結合する、請求項４８の抗体。
【請求項５３】
前記抗体に含有されるV_HまたはV_Lポリペプチドが、１以上のウサギＢ細胞集団から生じる、請求項４２の抗体。
【請求項５４】
ヒトＩＬ－６の霊長類相同体に対する結合特異性を有する、請求項４２～４５のいずれか一項の抗体。
【請求項５５】
霊長類がカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）である、請求項５４の抗体。
【請求項５６】
ＩＬ－６Ｒまたはｇｐ１３０に対する結合特異性を持たない、請求項４２～４５のいずれか一項の抗体。
【請求項５７】
ＩＬ－６とＩＬ－６Ｒの会合、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体の産生、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの産生を阻害する、請求項４２～４５のいずれか一項の抗体。
【請求項５８】
ＩＬ－６Ｒが可溶性ＩＬ－６Ｒ（ｓＩＬ－６Ｒ）である、請求項５６の抗体。
【請求項５９】
ＩＬ－６Ｒが可溶性ＩＬ－６Ｒ（ｓＩＬ－６Ｒ）である、請求項５７の抗体。
【請求項６０】
F_{ab}断片、$F_{ab'}$断片、または$F_{(ab')_2}$断片より選択される、請求項４２～４５のいずれか一項の抗体の断片。

【請求項６１】
エフェクター部分をさらに含む、請求項４２～４５のいずれか一項の抗体。
【請求項６２】
エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である、請求項６１の抗体。
【請求項６３】
前記検出可能部分が、蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、または化学発光物質である、請求項６２の抗体。
【請求項６４】
前記機能性部分が、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒、細胞毒性剤または放射性物質である、請求項６２の抗体。
【請求項６５】
ＩＬ－６と関連する疾患または障害の症状を軽減するかまたは減少させる方法であって、請求項４２～４７のいずれか一項の抗体の療法的有効量を、ＩＬ－６と関連する疾患または障害の症状を示す患者に投与する工程を含む、前記方法。
【請求項６６】
ＩＬ－６と関連する前記疾患または障害が、癌と関連する疲労または悪液質または関節炎である、請求項６５の方法。
【請求項６７】
ＩＬ－６と関連する前記疾患または障害が、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連する疲労、炎症性疾患と関連する疲労、慢性疲労症候群、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、年齢関連悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、骨ページェット病、骨関節炎、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（ＳＩＲＳ）より選択される、請求項６５の方法。
【請求項６８】
請求項４２の抗体を安定して発現し、そして少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルで培地内に分泌する、多数体酵母培養において、前記抗体を作製する方法であって：
（ｉ）プロモーターおよびシグナル配列に機能可能であるように連結された前記抗体をコードする１以上の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを、一倍体酵母細胞内に導入し；
（ｉｉ）前記の第一および／または第二の一倍体酵母細胞から、交配またはスフェロプラスト融合によって、多数体酵母を産生し；
（ｉｉｉ）前記抗体を安定して発現する多数体酵母細胞を選択し；そして
（ｉｖ）前記多数体酵母細胞から、培地内に前記抗体を少なくとも１０～２５ｍｇ／リットル安定して発現する、安定多数体酵母培養を産生する
工程を含む、前記方法。
【請求項６９】
前記酵母が、以下の属：アルキシオジマ属（Ａｒｘｉｏｚｙｍａ）；アスコボトリオジマ属（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）；シテロミセス属（Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ）；デバリオミセス属（Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ）；デッケラ属（Ｄｅｋｋｅｒａ）；エレ

モテシウム属（Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ）；イサトチェンキア属（Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ）；カザクスタニア属（Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ）；クロイベロミセス属（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）；コダマエ属（Ｋｏｄａｍａｅａ）；ロデロミセス属（Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ）；パキソレン属（Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ）；ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）；サッカロミセス属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）；サツルニスポラ属（Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ）；テトラピシスポラ属（Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ）；トルラスポラ属（Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ）；ウィリオプシス属（Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ）；およびジゴサッカロミセス属（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）より選択される、請求項６８の方法。

【請求項７０】

前記酵母属がピキア属である、請求項６９の方法。

【請求項７１】

ピキア属の種が、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）、ピキア・メタノリカ（Ｐｉｃｈｉａ　ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ）、およびハンセヌラ・ポリモルファ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）（ピキア・アングスタ（Ｐｉｃｈｉａ　ａｎｇｕｓｔａ））より選択される、請求項７０の方法。

【請求項７２】

配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１より選択される抗ＩＬ－６　V_H抗体アミノ酸配列をコードするか、あるいは少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）がウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Hポリペプチド中の対応する位に存在するアミノ酸で置換されているかまたは保存的アミノ酸置換で置換されている、その変異体をコードするポリヌクレオチドを含む、単離ポリヌクレオチド。

【請求項７３】

請求項７２のポリヌクレオチド配列を含むベクター。

【請求項７４】

請求項７３のベクターを含む宿主細胞。

【請求項７５】

ピキア属に属する酵母細胞である、請求項７４の宿主細胞。

【請求項７６】

前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０より選択されるV_Lアミノ酸配列をコードするか、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含み、その変異体において少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）がウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Lポリペプチド中の対応する位に存在するアミノ酸で置換されているかまたは保存的アミノ酸置換で置換されている、請求項６８の方法。

【請求項７７】

配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０の抗ＩＬ－６　V_L抗体アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列か、あるいは少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）がウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Lポリペプチド中の対応する位に存在するアミノ酸で置換されているかまたは保存的アミノ酸置換で置換されているその変異体をコードするポリヌクレオチド配列、を含む単離ポリヌクレオチド。

【請求項７８】
請求項７７のポリヌクレオチド配列を含む、ベクター。
【請求項７９】
請求項７８のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項８０】
ピキア属に属する酵母細胞である、請求項７９の宿主細胞。
【請求項８１】
前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号２および配列番号３；配列番号２および配列番号１８；配列番号２および配列番号１９；配列番号２０および配列番号３；配列番号２０および配列番号１８；配列番号２０および配列番号１９；配列番号２１および配列番号２２；配列番号３７および配列番号３８；配列番号５３および配列番号５４；配列番号６９および配列番号７０；配列番号８５および配列番号８６；配列番号１０１および配列番号１０２；配列番号１０１および配列番号１１７；配列番号１０１および配列番号１１８；配列番号１１９および配列番号１０２；配列番号１１９および配列番号１１７；配列番号１１９および配列番号１１８；配列番号１２２および配列番号１２３；配列番号１３８および配列番号１３９；配列番号１５４および配列番号１５５；配列番号１７０および配列番号１７１；配列番号１８６および配列番号１８７；配列番号２０２および配列番号２０３；配列番号２１８および配列番号２１９；配列番号２３４および配列番号２３５；配列番号２５０および配列番号２５１；配列番号２６６および配列番号２６７；配列番号２８２および配列番号２８３；配列番号２９８および配列番号２９９；配列番号３１４および配列番号３１５；配列番号３３０および配列番号３３１；配列番号３４６および配列番号３４７；配列番号３６２および配列番号３６３；配列番号３７８および配列番号３７９；配列番号３９４および配列番号３９５；配列番号４１０および配列番号４１１；配列番号４２６および配列番号４２７；配列番号４４２および配列番号４４３；配列番号４５８および配列番号４５９；配列番号４７４および配列番号４７５；配列番号４９０および配列番号４９１；配列番号５０６および配列番号５０７；配列番号５２２および配列番号５２３；配列番号５３８および配列番号５３９；配列番号５５４および配列番号５５５；または配列番号５７０および配列番号５７１中に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む、請求項６８の方法。
【請求項８２】
請求項８１に列挙するポリヌクレオチド配列の１つによりコードされる抗体または抗体断片と同じＩＬ－６エピトープと結合し、そして／またはＩＬ－６に対する結合に関して、抗ＩＬ－６抗体と競合する、抗ＩＬ－６抗体。
【請求項８３】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６より選択される抗ＩＬ－６抗体と同じＩＬ－６エピトープに結合する、請求項８２の抗ＩＬ－６抗体。
【請求項８４】
配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１からなる群より選択されるＶ$_H$ポリペプチド配列中に含有される１以上のＣＤＲ、および／または：配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０か

らなるV_Lポリペプチド配列中に含有される１以上のＣＤＲを含む、単離抗ＩＬ－６抗体または抗体断片。

【請求項８５】

ヒト化されている、請求項８３または８４の抗体。

【請求項８６】

キメラである、請求項８３または８４の抗体。

【請求項８７】

前記キメラ抗体がヒトF_cを含む、請求項８６の抗体。

【請求項８８】

一本鎖抗体を含む、請求項８３または８４の抗体。

【請求項８９】

前記ヒトF_cが、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９に由来する、請求項８７の抗体。

【請求項９０】

可溶性ＩＬ－６、細胞表面に発現されたＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体マルチマーの少なくとも１つに結合する、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体。

【請求項９１】

直鎖またはコンホメーションＩＬ－６エピトープに結合する、請求項８２～９０のいずれか一項の抗体。

【請求項９２】

請求項８３に列挙されるポリペプチド配列のいずれか１つに少なくとも９０％以上の相同性を有するV_LまたはV_Hポリペプチド配列を含む、単離抗ＩＬ－６抗体。

【請求項９３】

$5x10^{-7}$、10^{-7}、$5x10^{-8}$、10^{-8}、$5x10^{-9}$、10^{-9}、$5x10^{-10}$、10^{-10}、$5x10^{-11}$、10^{-11}、$5x10^{-12}$、10^{-12}、$5x10^{-13}$、または10^{-13}以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する、請求項９２の抗体。

【請求項９４】

$5x10^{-10}$以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する、請求項９０の抗体。

【請求項９５】

$10^{-4}S^{-1}$、$5x10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5x10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5x10^{-7}S^{-1}$、または$10^{-7}S^{-1}$以下の解離速度（K_{off}）でＩＬ－６に結合する、請求項９１の抗体。

【請求項９６】

１以上のウサギＢ細胞集団から生じる、請求項８３または８４の抗体。

【請求項９７】

ヒトＩＬ－６の霊長類相同体に対する結合特異性を有する、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体。

【請求項９８】

霊長類がカニクイザルである、請求項９７の抗体。

【請求項９９】

ＩＬ－６Ｒまたはｇｐ１３０に対する結合特異性を持たない、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体。

【請求項１００】

ＩＬ－６とＩＬ－６Ｒの会合；および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒとｇｐ１３０の会合、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの形成を阻害し、そして／または前述のいずれかの生物学的影響を阻害する、請求項８２～８９のいずれか一項

の抗体。
【請求項１０１】
ＩＬ－６Ｒが可溶性ＩＬ－６Ｒ（ｓＩＬ－６）である、請求項１００の抗体。
【請求項１０２】
F_{ab}断片、$F_{ab'}$断片、または$F_{(ab')_2}$断片より選択される、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体の断片。
【請求項１０３】
エフェクター部分をさらに含む、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体。
【請求項１０４】
エフェクター部分が検出可能部分または機能性部分である、請求項１０１の抗体。
【請求項１０５】
前記検出可能部分が、蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、または化学発光物質である、請求項１０４の抗体。
【請求項１０６】
前記機能性部分が、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒、細胞毒性剤、または放射性物質である、請求項１０４の抗体。
【請求項１０７】
ＩＬ－６と関連する疾患または障害の症状を軽減するかまたは減少させる方法であって、請求項８２～８９のいずれか一項の抗体の療法的有効量を、ＩＬ－６と関連する疾患または障害の症状を示す患者に投与する工程を含む、前記方法。
【請求項１０８】
ＩＬ－６と関連する前記疾患または障害が、癌と関連する疲労または悪液質または関節炎である、請求項１０７の方法。
【請求項１０９】
ＩＬ－６と関連する前記疾患または障害が、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連する疲労、炎症性疾患と関連する疲労、慢性疲労症候群、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、年齢関連悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、骨ページェット病、骨関節炎、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（ＳＩＲＳ）より選択される、請求項１０７の方法。
【請求項１１０】
請求項８２～８９のいずれか一項記載の抗体を安定して発現し、そして少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルで培地内に分泌する、多数体酵母培養において、前記抗体を作製する方法であって：
（ｉ）プロモーターおよびシグナル配列に機能可能であるように連結された前記抗体をコードする１以上の異種ポリヌクレオチドを含有する少なくとも１つの発現ベクターを、一倍体酵母細胞内に導入し；
（ｉｉ）前記の第一および／または第二の一倍体酵母細胞から、交配またはスフェロプラスト融合によって、多数体酵母を産生し；
（ｉｉｉ）前記抗体を安定して発現する多数体酵母細胞を選択し；そして

（ｉｖ）前記多数体酵母細胞から、培地内に前記抗体を少なくとも１０～２５ｍｇ／リットル安定して発現する、安定多数体酵母培養を産生する
工程を含む、前記方法。
【請求項１１１】
前記酵母が、以下の属：アルキシオジマ属；アスコボトリオジマ属；シテロミセス属；デバリオミセス属；デッケラ属；エレモテシウム属；イサトチェンキア属；カザクスタニア属；クロイベロミセス属；コダマエ属；ロデロミセス属；パキソレン属；ピキア属；サッカロミセス属；サツルニスポラ属；テトラピシスポラ属；トルラスポラ属；ウィリオプシス属；およびジゴサッカロミセス属より選択される、請求項１１０の方法。
【請求項１１２】
前記酵母属がピキア属である、請求項１１１の方法。
【請求項１１３】
ピキア属の種が、ピキア・パストリス、ピキア・メタノリカ、およびハンセヌラ・ポリモルファ（ピキア・アングスタ）より選択される、請求項１１２の方法。
【請求項１１４】
抗ＩＬ－６抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドであって、前記の発現されるポリペプチドは、単独で、ＩＬ－６に特異的に結合するか、または抗ＩＬ－６抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と会合して発現された場合、ＩＬ－６に特異的に結合し、前記の少なくとも１つのＣＤＲが、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５；５７１；２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０中に含有されるＶ$_{L}$またはＶ$_{H}$ポリペプチド中に含有されるものより選択される、前記単離ポリヌクレオチド。
【請求項１１５】
請求項１１４の少なくとも１つのポリヌクレオチド配列を含む、ベクター。
【請求項１１６】
請求項１１５のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項１１７】
ピキア属に属する酵母細胞である、請求項１１６の宿主細胞。
【請求項１１８】
前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５；５７１；２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０からなる群より選択されるＶ$_{L}$またはＶ$_{H}$ポリペプチド中に含有される少なくとも１つのＣＤＲをコードする、１以上のポリヌクレオチド配列を含む、請求項１１０の方法。
【請求項１１９】
請求項１または８２～８９の一項記載の少なくとも１つのＩＬ－６抗体または断片および薬学的に許容されうるキャリアーを含有する、医薬または診断組成物。
【請求項１２０】

少なくとも１つの安定化剤をさらに含む、請求項１１９の医薬または診断組成物。
【請求項１２１】
凍結乾燥されている請求項１１９の医薬または診断組成物。
【請求項１２２】
Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６より選択される１以上の抗ＩＬ－６抗体、あるいはそれに由来するキメラ、ヒト化抗体または断片を含む、請求項１１９の医薬または診断組成物。
【請求項１２３】
前記抗体が、Ａｂ１またはＡｂ７、あるいはそれに由来するヒト化もしくはキメラ抗体または断片を含む、請求項１２２の医薬または診断組成物。
【請求項１２４】
ＩＬ－６関連疾患を治療する方法であって、請求項１２０～１２３の一項記載の医薬組成物の療法的有効量を投与する工程を含む、前記方法。
【請求項１２５】
疾患が、癌性状態、自己免疫状態および炎症性疾患から選択される、請求項１２４の方法。
【請求項１２６】
疾患が、癌と関連する疲労、悪液質または関節炎である、請求項１２５の方法。
【請求項１２７】
ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出するｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法であって、請求項１２０～１２３のいずれか一項記載の診断組成物の診断的有効量を投与する工程を含む、前記方法。
【請求項１２８】
ＩＬ－６を発現している腫瘍または転移を検出するかまたは画像化するのに用いられる、請求項１２７の方法。
【請求項１２９】
ＩＬ－６を発現している炎症部位を検出するかまたは画像化するのに用いられる、請求項１２７の方法。
【請求項１３０】
有効な癌または関節炎治療プロトコルの設計のための計画措置の一部として用いられる、請求項１２８または１２９の方法。
【請求項１３１】
治療プロトコルに、放射線、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子治療、および抗体療法の１以上が含まれる、請求項１３０の方法。
【請求項１３２】
抗体が、請求項１または８２～８９の一項記載の抗ＩＬ－６抗体または断片を含む、請求項１３１の方法。
【請求項１３３】
一本鎖抗体が、ｓｃＦｖ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ＳＭＩＰ、およびその組み合わせより選択される、請求項８８の抗体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２００７年５月２１日に出願された米国仮特許出願第６０／９２４，５５０号に対する優先権を請求し、該出願の開示は、その全体が本明細書に援用される。
発明の分野
［０００１］本発明は、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体およびその断片に関

する。本発明はまた、ＩＬ－６と関連する疾患および障害に関するスクリーニング法、ならびに前記抗体またはその断片を投与することによって、ＩＬ－６と関連する疾患または障害を予防するかまたは治療する方法にも関する。

【背景技術】

【０００２】

［０００２］インターロイキン－６（本明細書において、以後、「ＩＬ－６」）（インターフェロン－β_2；Ｂ細胞分化因子；Ｂ細胞刺激因子－２；肝細胞刺激因子；ハイブリドーマ増殖因子；および形質細胞腫増殖因子）は、急性炎症応答の制御、ＢおよびＴ細胞分化を含む特定の免疫応答の調節、骨代謝、血小板産生、上皮増殖、月経、神経細胞分化、神経保護、加齢、癌、およびアルツハイマー病において起こる炎症反応などの多くの生物学的プロセスに関与する、多機能サイトカインである。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓら，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【０００３】

［０００３］ＩＬ－６は、シグナル伝達糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（「ＩＬ－６Ｒ」）（ｇｐ８０としてもまた知られる）の少なくとも１つのサブユニットからなる受容体複合体を通じて細胞応答を促進するサイトカインファミリーのメンバーである。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶性型（「ｓＩＬ－６Ｒ」）でも存在しうる。ＩＬ－６はＩＬ－６Ｒに結合し、これは次いで、シグナル伝達受容体ｇｐ１３０と二量体化する。Ｊｏｎｅｓ，ＳＡ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７５：３４６３－３４６８（２００５）を参照されたい。

【０００４】

［０００４］ヒトにおいて、ＩＬ－６をコードする遺伝子は、５つのエクソンおよび４つのイントロンで構成され、そして染色体７の短腕、７ｐ２１にマッピングされる。ＩＬ－６　ＲＮＡの翻訳および翻訳後プロセシングの結果、成熟型の１８４アミノ酸の２１～２８ｋＤａタンパク質が形成される。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓら，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【０００５】

［０００５］以下により詳細に示すように、ＩＬ－６は、限定されるわけではないが、疲労、悪液質、自己免疫疾患、骨格系の疾患、癌、心臓疾患、肥満、糖尿病、喘息、アルツハイマー病および多発性硬化症を含む、多数の疾患および障害の発展に役割を果たすと考えられる。広範囲の疾患および障害においてＩＬ－６の関与が認識されるため、当該技術分野には、ＩＬ－６と関連する疾患を予防するかまたは治療するのに有用な組成物および方法、ならびにＩＬ－６と関与する疾患または障害を有する患者を同定するスクリーニング法に関する必要性が依然としてある。特に好ましい抗ＩＬ－６組成物は、患者に投与された際に、最小限の副作用を有するか、または副作用を最小限にするものである。ＩＬ－６と関連する疾患または障害を減少させるかまたは阻害する組成物または方法が、これを必要とする患者に有益である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓら，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）
【非特許文献２】Ｊｏｎｅｓ，ＳＡ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７５：３４６３－３４６８（２００５）

【発明の概要】

【０００７】

［０００６］本発明は、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する特異的抗体およびその断片、特に特異的エピトープ特異性および／または機能特性を有する抗体に関する。本発明

の１つの態様は、ＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体に結合可能な特異的ヒト化抗体およびその断片を含む。これらの抗体は、可溶性ＩＬ－６または細胞表面に発現されたＩＬ－６に結合可能である。また、これらの抗体は、ＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの１以上の形成または生物学的影響を阻害しうる。

【０００８】

［０００７］本発明の別の態様は、本明細書記載のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列を含む、本明細書記載の抗体、ならびに該抗体をコードするポリヌクレオチドに関する。本発明のより特定の態様において、これらの抗体は、ｇｐ１３０活性化を遮断し、そして／または５０ピコモル濃度未満の結合アフィニティ（Ｋｄ）および／または$10^{-4}S^{-1}$以下のK_{off}値を所持する。

【０００９】

［０００８］本発明の別の態様において、これらの抗体およびヒト化型は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）に由来し、そしてヒト生殖系列配列に対する相同性（配列同一性）に基づいて選択されうる。これらの抗体は、最小限しかまたはまったく配列修飾を必要とせず、それによって、ヒト化後の機能特性の保持が容易になる。

【００１０】

［０００９］本発明の別の態様において、本抗体は、ＩＬ－６駆動性Ｔ１１６５増殖アッセイ、ＩＬ－６刺激性ＨｅｐＧ２ハプトグロビン産生アッセイ等の機能アッセイにおける活性に基づいて選択可能である。本発明のさらなる態様は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドを含む抗ＩＬ－６抗体由来の断片、および該断片をコードするポリヌクレオチド、ならびにＩＬ－６および／またはＩＬ－６Ｒ複合体またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはそのマルチマーを認識可能な新規抗体およびポリペプチド組成物の生成における、これらの抗体断片および該断片をコードするポリヌクレオチドの使用に関する。

【００１１】

［００１０］本発明はまた、１以上の機能性または検出可能部分にコンジュゲート化された、抗ＩＬ－６抗体およびその結合性断片のコンジュゲートも意図する。本発明はまた、前記抗ＩＬ－６または抗ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体抗体およびその結合性断片を作製する方法も意図する。１つの態様において、結合性断片には、限定されるわけではないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、ＦｖおよびｓｃＦｖ断片が含まれる。

【００１２】

［００１１］本発明の態様は、ＩＬ－６またはその異常な発現と関連する疾患および障害の診断、評価および治療のための、抗ＩＬ－６抗体の使用に関する。本発明はまた、ＩＬ－６またはその異常な発現と関連する疾患および障害の診断、評価および治療のための、抗ＩＬ－６抗体の断片の使用にも関する。本抗体の好ましい使用法は、癌と関連する疲労、および／または悪液質および関節リウマチの治療および予防である。

【００１３】

［００１２］本発明の他の態様は、組換え宿主細胞、好ましくは二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）および他の酵母株などの二倍体酵母における、抗ＩＬ－６抗体の産生に関する。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】［００１３］図１は、抗体選択プロトコルによって調製された抗ＩＬ－６抗体のコレクションによって、多様なユニークなエピトープが認識されたことを示す。エピトープ変動性は、抗体－ＩＬ－６結合競合研究（ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ）によって確認された。

【図２】［００１４］図２は、ウサギ抗体可変軽鎖および可変重鎖配列、ならびに相同ヒト配列および最終ヒト化配列間の可変軽鎖および可変重鎖配列の並列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４と同定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３と同定

される。アミノ酸残基は示すように番号付けされる。最初のウサギ配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に関して、それぞれ、ＲｂｔＶＬおよびＲｂｔＶＨと称される。フレームワーク１からフレームワーク３の末端に渡って、最も類似のヒト生殖系列抗体配列のうち３つを、ウサギ配列の下に並列させる。ウサギ配列と最も類似と見なされるヒト配列を最初に示す。この例では、最も類似の配列は、軽鎖に関してはＬ１２Ａ、そして重鎖に関しては３－６４－０４である。ヒトＣＤＲ３配列は示されない。最も近いヒト・フレームワーク４配列をウサギ・フレームワーク４配列の下に並列させる。垂直の点線は、ウサギ残基が、同じ位の１以上のヒト残基と同一である残基を示す。太字残基は、その位のヒト残基が、同じ位のウサギ残基と同一であることを示す。最終ヒト化配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に関して、それぞれ、ＶＬｈおよびＶＨｈと称される。下線で示した残基は、その残基が、その位のウサギ残基と同じであるが、３つの並列させたヒト配列中のその位のヒト残基と異なることを示す。

【図３】［００１５］図３は、例示的なＩＬ－６プロトコルに関する、産生されたＩｇＧおよび抗原特異性間の高い相関を示す。１１のウェルのうち９つが、抗原認識との特異的ＩｇＧ相関を示した。

【図４】［００１６］図４は、ヒトＩＬ－６の１００μｇ／ｋｇ　ｓ．ｃ．用量の１時間後、異なる用量で静脈内投与した抗体Ａｂ１に関するα－２－マクログロブリン（Ａ２Ｍ）用量応答曲線を提供する。

【図５】［００１７］図５は、対照群に対する、抗体Ａｂ１進行群に関する生存データを提供する。

【図６】［００１８］図６は、対照群に対する、抗体Ａｂ１退行群に関するさらなる生存データを提供する。

【図７】［００１９］図７は、３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．での抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）に対する、３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．でのポリクローナル・ヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）に関する生存データを提供する。

【図８】［００２０］図８は、３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．での抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）に対する、３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．でのポリクローナル・ヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）に関する生存データを提供する。

【図９】［００２１］図９は、抗体Ａｂ１の薬物動態学的プロフィールを提供する。抗原捕捉ＥＬＩＳＡを通じて、抗体Ａｂ１の血漿レベルを定量化した。このタンパク質は、他の全長ヒト化抗体と一致して、１２～１７日の間の半減期を示す。

【図１０Ａ】［００２２］図１０Ａ～Ｄは、それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８およびＡｂ２に関する結合データを提供する。

【図１０Ｂ】図１０Ａ～Ｄは、それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８およびＡｂ２に関する結合データを提供する。

【図１０Ｃ】図１０Ａ～Ｄは、それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８およびＡｂ２に関する結合データを提供する。

【図１０Ｄ】図１０Ａ～Ｄは、それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８およびＡｂ２に関する結合データを提供する。

【図１０Ｅ】図１０Ｅは、抗体Ａｂ１、Ａｂ６およびＡｂ７に関する結合データを提供する。

【図１１】［００２３］図１１は、表形式で、図１０Ａ～Ｅの結合データを要約する。

【図１２】［００２４］図１２は、実施例１４のペプチド・マッピング実験で用いられる１５アミノ酸ペプチドの配列を示す。

【図１３】［００２５］図１３は、実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【図１４】［００２６］図１４は、実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

定義

［００２７］記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、動物種または属、および試薬は多様でありうるため、本発明は、これらの特定のものに限定されないことが理解されるものとする。本明細書で用いる用語は、特定の態様のみを記載する目的のためであり、そして本発明の範囲を限定することを意図されず、本発明の範囲は付随する請求項によってのみ限定されることもまた理解されるものとする。

【００１６】

［００２８］本明細書において、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」には、文脈が明らかに別に示さない限り、複数形が含まれる。したがって、例えば「細胞（ａ ｃｅｌｌ）」への言及には、複数のこうした細胞が含まれ、そして「タンパク質（ｔｈｅ ｐｒｏｔｅｉｎ）」への言及には、１以上のタンパク質および当業者に知られるその同等物への言及が含まれ、その他同様である。本明細書で用いられるすべての技術的および科学的用語は、明らかに別に示されない限り、本発明が属する業の一般の当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。

【００１７】

［００２９］インターロイキン－６（ＩＬ－６）：本明細書において、インターロイキン－６（ＩＬ－６）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質寄託番号ＮＰ＿０００５９１として入手可能な以下の２１２アミノ酸配列：

【００１８】

【化１】

MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQI
RYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCFQSGFNEETCLV
KIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPT
TNASLLTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM (SEQ ID NO: 1)

【００１９】

だけでなく、このＩＬ－６アミノ酸配列のいかなるプレープロ、プローおよび成熟型、ならびにこの配列のアレル変異体を含む突然変異体および変異体も含む。

［００３０］交配コンピテント酵母種：本発明において、これは、培養中で増殖可能ないかなる二倍体または四倍体酵母も広く含むよう意図される。こうした酵母種は、一倍体、二倍体、または四倍体型で存在してもよい。所定の倍数性の細胞は、適切な条件下で、その型で、無制限の世代数、増殖可能である。二倍体細胞はまた、胞子を形成して、一倍体細胞を形成可能である。二倍体株をさらに交配させるかまたは融合させることにより、連続交配によって、四倍体株を生じうる。本発明において、二倍体または多数体酵母細胞は、好ましくは、交配またはスフェロプラスト融合によって産生される。

【００２０】

［００３１］本発明の１つの態様において、交配コンピテント酵母は、サッカロミセス科（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｔａｃｅａｅ）のメンバーであり、この科には、アルキシオジマ属（Ａｒｘｉｏｚｙｍａ）；アスコボトリオジマ属（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）；シテロミセス属（Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ）；デバリオミセス属（Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ）；デッケラ属（Ｄｅｋｋｅｒａ）；エレモテシウム属（Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ）；イサトチェンキア属（Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ）；カザクスタニア属（Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ）；クロイベロミセス属（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）；コダマエ属（Ｋｏｄａｍａｅａ）；ロデロミセス属（Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ）；パキソレン属（Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ）；ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）；サッカロミセス属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）；サツルニスポラ属（Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ）；テトラピシスポラ属（Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ）；トルラスポラ属（Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ）；ウィリオプシス属（Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ）；およびジゴサッカロミセス属（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）が含まれる。本発明で潜在的に有用な他の酵母タイプには

、ヤロウィア属（Ｙａｒｒｏｗｉａ）、ロドスポリジウム属（Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）、カンジダ属（Ｃａｎｄｉｄａ）、ハンセヌラ属（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ）、フィロバシウム属（Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ）、フィロバシデラ属（Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａ）、スポリジオボルス属（Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ）、ブレラ属（Ｂｕｌｌｅｒａ）、ロイコスポリジウム属（Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）およびフィロバシデラ属（Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａ）が含まれる。

【００２１】

［００３２］本発明の好ましい態様において、交配コンピテント酵母は、ピキア属のメンバーである。本発明のさらに好ましい態様において、ピキア属の交配コンピテント酵母は、以下の種の１つである：ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）、ピキア・メタノリカ（Ｐｉｃｈｉａ　ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ）、およびハンセヌラ・ポリモルファ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）（ピキア・アングスタ（Ｐｉｃｈｉａ　ａｎｇｕｓｔａ））。本発明の特に好ましい態様において、ピキア属の交配コンピテント酵母は、ピキア・パストリス種である。

【００２２】

［００３３］一倍体酵母細胞：通常ゲノム（染色体）補完物（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ）の各遺伝子を１コピー有する細胞。

［００３４］多数体酵母細胞：通常ゲノム（染色体）補完物を１コピーより多く有する細胞。

【００２３】

［００３５］二倍体酵母細胞：通常ゲノム補完物の本質的にすべての遺伝子を２コピー（アレル）有する細胞、典型的には２つの一倍体細胞の融合（交配）プロセスによって形成される。

【００２４】

［００３６］四倍体酵母細胞：通常ゲノム補完物の本質的にすべての遺伝子を４コピー（アレル）有する細胞、典型的には２つの一倍体細胞の融合（交配）プロセスによって形成される。四倍体は、２つ、３つ、４つ、またはそれより多くの異なる発現カセットを所持してもよい。こうした四倍体は、Ｓ．セレビシエ（Ｓ．　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）では、ホモ接合性異体性ａ／ａおよびアルファ／アルファ二倍体を選択的に交配させることによって、そしてピキア属では、一倍体を連続交配して、栄養要求性二倍体を得ることによって、得られうる。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］一倍体を［ａｄｅ　ｈｉｓ］一倍体と交配させて、二倍体［ｈｉｓ］を得て；そして［ｍｅｔ　ａｒｇ］一倍体を［ａｄｅ　ａｒｇ］一倍体と交配させて二倍体［ａｒｇ］を得て；次いで、二倍体［ｈｉｓ］ｘ二倍体［ａｒｇ］で四倍体原栄養体を得てもよい。当業者には、二倍体細胞の利点および使用への言及はまた、四倍体細胞にも当てはまりうることが理解されるであろう。

【００２５】

［００３７］酵母交配：２つの一倍体酵母細胞が天然に融合して、１つの二倍体酵母細胞を形成するプロセス。

［００３８］減数分裂：二倍体酵母細胞が減少性の分裂を経て、４つの一倍体胞子産物を形成するプロセス。各胞子は、次いで、発芽して、そして一倍体植物性増殖細胞株を形成可能である。

【００２６】

［００３９］選択可能マーカー：選択可能マーカーは、例えば形質転換事象を通じて、その遺伝子を受け取る細胞に対して、増殖表現型（物理的増殖特性）を与える遺伝子または遺伝子断片である。選択可能マーカーは、選択的増殖培地中で、その選択可能マーカー遺伝子を受け取っていない細胞が増殖不能な条件下、細胞が生存し、そして増殖することを可能にする。選択可能マーカー遺伝子は、一般的に、いくつかのタイプに属し、これには、抗生物質または他の薬剤に対する耐性、２つのｔｓ突然変異体を交雑させるかまたはｔｓ突然変異体を形質転換した場合は温度に対する耐性を、細胞に与える遺伝子などの陽性選択可能マーカー；その生合成遺伝子を持たないすべての細胞によって必要とされる特

定の栄養素なしに培地中で増殖する能力を細胞に与える生合成遺伝子、または野生型遺伝子を持たない細胞による増殖を不能にする能力を細胞に与える突然変異生合成遺伝子などの陰性選択可能マーカー遺伝子等が含まれる。適切なマーカーには、限定されるわけではないが：ＺＥＯ； Ｇ４１８； ＬＹＳ３； ＭＥＴ１； ＭＥＴ３ａ； ＡＤＥ１； ＡＤＥ３； ＵＲＡ３等が含まれる。

【００２７】

［００４０］発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、ターゲット宿主細胞内の外来（ｆｏｒｅｉｇｎ）タンパク質の発現のための操作を容易にする要素を含有する。好適には、形質転換のためのＤＮＡ配列の操作および産生をまず、細菌宿主、例えば大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）中で行い、そして通常、ベクターには、細菌複製起点および適切な細菌選択マーカーを含む、こうした操作を容易にする配列が含まれるであろう。選択マーカーは、選択培地中で増殖させた形質転換宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含有するベクターで形質転換されていない宿主細胞は、培地中で生存しないであろう。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素に対する耐性を与えるか、（ｂ）栄養要求不全を補完するか、あるいは（ｃ）複合培地から利用可能でない決定的な栄養素を供給する、タンパク質をコードする。酵母形質転換のための例示的なベクターおよび方法が、例えば、Ｂｕｒｋｅ， Ｄ．， Ｄａｗｓｏｎ， Ｄ．， ＆ Ｓｔｅａｒｎｓ， Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｙｅａｓｔ ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｃｏｕｒｓｅ ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ， Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓに記載される。

【００２８】

［００４１］本発明の方法で使用する発現ベクターには、さらに、酵母特異的配列が含まれ、これには、形質転換酵母株を同定するための選択可能栄養要求性または薬剤マーカーが含まれる。薬剤マーカーは、さらに、酵母宿主細胞中のベクターのコピー数を増幅するためにも使用可能である。

【００２９】

［００４２］関心対象のポリペプチドコード配列を、酵母細胞においてポリペプチドの発現を提供する転写および翻訳制御配列に機能可能であるように連結する。これらのベクター構成要素には、限定されるわけではないが、以下の１以上が含まれてもよい：エンハンサー要素、プロモーター、および転写終結配列。ポリペプチドの分泌のための配列にはまた、例えばシグナル配列等も含まれてもよい。発現ベクターはしばしば酵母ゲノム内に組み込まれるため、酵母複製起点は場合による。

【００３０】

［００４３］本発明の１つの態様において、関心対象のポリペプチドは、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適化された分泌を提供する配列に、機能可能であるように連結されるかまたは融合される。

【００３１】

［００４４］核酸は、別の核酸配列と機能的関連に置かれた場合、「機能可能であるように連結されて」いる。例えば、シグナル配列のＤＮＡがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現されるならば、シグナル配列のＤＮＡは、そのポリペプチドのＤＮＡに機能可能であるように連結されており；プロモーターまたはエンハンサーがコード配列の転写に影響を及ぼすならば、プロモーターまたはエンハンサーはその配列に機能可能であるように連結されている。一般的に、「機能可能であるように連結されている」は、連結されているＤＮＡ配列が連続しており、そして分泌リーダーの場合、連続し、そして同じリーディングフレームにあることを意味する。しかし、エンハンサーは連続している必要はない。連結は、好適な制限部位での連結によって、あるいは当業者によく知られるＰＣＲ／組換え法（Ｇａｔｅｗａｙ^{R} Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ； Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ， カリフォルニア州カールスバッド）によって、達成される。こうした部位が存在しない場合、慣用的実施にしたがって合成オリゴヌクレオチド・アダプターまたはリンカ

ーを用いる。

【００３２】

［００４５］プロモーターは、構造遺伝子の開始コドン上流（５’）に位置する（一般的に約１００～１０００ｂｐ以内）非翻訳配列であり、機能可能であるように連結されている特定の核酸配列の転写および翻訳を調節する。こうしたプロモーターは、いくつかのクラスに属する：誘導性、恒常的、および抑制可能プロモーター（リプレッサーの非存在に反応して、転写レベルが増加する）。誘導性プロモーターは、培養条件の何らかの変化、例えば栄養素の存在または非存在、あるいは温度変化に反応して、該プロモーターの調節下で、ＤＮＡからの転写レベルの増加を開始させうる。

【００３３】

［００４６］酵母プロモーター断片はまた、酵母ゲノム中の同じ部位内への発現ベクターの相同組換え部位および組込みの部位としても働きうるし；あるいは選択可能マーカーが相同組換えの部位として用いられる。ピキア属形質転換は、Ｃｒｅｇｇら（１９８５）Ｍｏｌ．　Ｃｅｌｌ．　Ｂｉｏｌ．　５：３３７６－３３８５に記載される。

【００３４】

［００４７］ピキア属由来の適切なプロモーターの例には、ＡＯＸｌおよびプロモーター（Ｃｒｅｇｇら（１９８９）　Ｍｏｌ．　Ｃｅｌｌ．　Ｂｉｏｌ．　９：１３１６－１３２３）；　ＩＣＬ１プロモーター（Ｍｅｎｅｎｄｅｚら（２００３）　Ｙｅａｓｔ　２０（１３）：１０９７－１０８）；グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ・プロモーター（ＧＡＰ）（Ｗａｔｅｒｈａｍら（１９９７）　Ｇｅｎｅ　１８６（１）：３７－４４）；およびＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎら（１９９８）　Ｇｅｎｅ　２１６（１）：９３－１０２）が含まれる。ＧＡＰプロモーターは、強力な恒常的プロモーターであり、そしてＡＯＸおよびＦＬＤ１プロモーターは誘導性である。

【００３５】

［００４８］他の酵母プロモーターには、ＡＤＨ１、アルコール・デヒドロゲナーゼＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋ、およびこれらに由来するキメラプロモーターが含まれる。さらに、本発明において、哺乳動物、昆虫、植物、爬虫類、両生類、ウイルス、および鳥類プロモーターなどの、非酵母プロモーターを用いてもよい。最も典型的には、プロモーターは、哺乳動物プロモーター（発現される遺伝子に対して潜在的に内因性である）を含むか、あるいは酵母系において効率的な転写を提供する酵母またはウイルスプロモーターを含むであろう。

【００３６】

［００４９］直接だけでなく、異種ポリペプチド、例えばシグナル配列、あるいは成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ末端に特異的切断部位を有する他のポリペプチドとの融合ポリペプチドとしても、関心対象のポリペプチドを組換え的に産生してもよい。一般的に、シグナル配列は、ベクターの構成要素であってもよいし、またはベクター内に挿入されるポリペプチドコード配列の一部であってもよい。選択される異種シグナル配列は、好ましくは、宿主細胞内で利用可能な標準的経路の１つを通じて認識され、そしてプロセシングされるものである。Ｓ．セレビシエ・アルファ因子プレープロシグナルは、Ｐ．パストリス由来の多様な組換えタンパク質の分泌において有効であることが立証されている。他の酵母シグナル配列には、アルファ交配因子シグナル配列、インベルターゼ・シグナル配列、および他の分泌される酵母ポリペプチド由来のシグナル配列が含まれる。さらに、これらのシグナルペプチド配列を操作して、二倍体酵母発現系における分泌増進を提供してもよい。関心対象の他の分泌シグナルにはまた、哺乳動物シグナル配列も含まれ、これは分泌されるタンパク質に対して異種性であってもよいし、または分泌されるタンパク質に関して天然配列であってもよい。シグナル配列には、プレーペプチド配列が含まれ、そしていくつかの場合、プロペプチド配列が含まれてもよい。多くのこうしたシグナル配列が当該技術分野に知られ、これには、免疫グロブリン鎖上で見られるシグナル配列、例えばＫ２８プレプロトキシン配列、ＰＨＡ－Ｅ、ＦＡＣＥ、ヒトＭＣＰ－１、ヒト血清アルブミン・シグナル配列、ヒトＩｇ重鎖、ヒトＩｇ軽鎖等が含まれる。例えば、Ｈａｓｈ

imotoら Protein Eng 11（2）75（1998）；およびKobayashiら Therapeutic Apheresis 2（4）257（1998）を参照されたい。

【００３７】

［００５０］ベクター内に転写活性化因子配列を挿入することによって、転写を増加させうる。これらの活性化因子は、ＤＮＡのシス作用要素であり、通常、約１０～３００ｂｐであり、プロモーターに作用して転写を増加させる。転写エンハンサーは、比較的、配向および位置に依存せず、転写単位より５’および３’に、イントロン内ならびにコード配列自体内に見出されてきている。エンハンサーは、コード配列に対して５’または３’の位で、発現ベクター内にスプライシングされてもよいが、好ましくはプロモーターより５’に位置する。

【００３８】

［００５１］真核宿主細胞中で用いられる発現ベクターはまた、転写終結に、そしてｍＲＮＡ安定化に必要な配列も含有してもよい。こうした配列は、一般的に、真核またはウイルスＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域中、翻訳終結コドンに対して３’から入手可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳部分において、ポリアデニル化断片として転写されるヌクレオチド・セグメントを含有する。

【００３９】

［００５２］１以上の上記に列挙する構成要素を含有する適切なベクターの構築は、標準的連結技術またはＰＣＲ／組換え法を使用する。単離されたプラスミドまたはＤＮＡ断片を切断し、調整して、そして望ましい形に再連結して、必要なプラスミドを生成するか、または組換え法を介する。構築されたプラスミド中の配列が正しいことを確認する分析のため、連結混合物を用いて、宿主細胞を形質転換し、そして適切な場合、抗生物質耐性（例えばアンピシリンまたはゼオシン）によって、成功した形質転換体を選択する。形質転換体からプラスミドを調製し、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析し、そして／または配列決定する。

【００４０】

［００５３］断片の制限および連結の代替法として、ａｔｔ部位および組換え酵素に基づく組換え法を用いて、ＤＮＡ配列をベクター内に挿入してもよい。こうした方法は、例えば、Ｌａｎｄｙ（１９８９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９に記載され；そして当業者に知られる。こうした方法は、ラムダおよび大腸菌にコードされる組換えタンパク質の混合物によって仲介される、分子間ＤＮＡ組換えを利用する。組換えは、相互作用するＤＮＡ分子上の特異的付着（ａｔｔ）部位間で起こる。ａｔｔ部位の説明に関しては、ＷｅｉｓｂｅｒｇおよびＬａｎｄｙ（１９８３）Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｇｅ Ｌａｍｂｄａ，Ｌａｍｂｄａ ＩＩ，Ｗｅｉｓｂｅｒｇ監修（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ）中，ｐｐ．２１１－２５０を参照されたい。組換え部位に隣接するＤＮＡセグメントは、組換え後、ａｔｔ部位が各親ベクターによって与えられた配列で構成されるハイブリッド配列であるように、交換される。組換えは、いかなるトポロジーのＤＮＡ間でも起こりうる。

【００４１】

［００５４］適切なベクター内に、関心対象の配列を連結する；特異的プライマーの使用によってａｔｔ　Ｂ部位を含有するＰＣＲ産物を生成する；ａｔｔ部位を含有する適切なベクター内にクローニングされたｃＤＮＡライブラリーを生成することなどによって、関心対象の配列内にａｔｔ部位を導入してもよい。

【００４２】

［００５５］本明細書において、フォールディングは、アミノ酸残基間の相互作用が構造を安定化させるように働く、ポリペプチドおよびタンパク質の三次元構造を指す。構造を決定する際には、非共有相互作用が重要であるが、通常、関心対象のタンパク質は、２つのシステイン残基によって形成される分子内および／または分子間共有ジスルフィド結

合を有するであろう。天然存在タンパク質およびポリペプチドまたはその誘導体および変異体に関して、適切なフォールディングは、典型的には、最適生物学的活性を生じる配置であり、そして好適には、活性に関するアッセイ、例えばリガンド結合、酵素活性等によって監視可能である。

【００４３】

［００５６］いくつかの例において、例えば、所望の産物が合成起源である場合、生物学的活性に基づくアッセイは、より意味がないであろう。こうした分子の適切なフォールディングは、物理的特性、エネルギー的考慮、モデリング研究などに基づいて決定可能である。

【００４４】

［００５７］フォールディングおよびジスルフィド結合形成を増進させる１以上の酵素、すなわちフォルダーゼ、シャペロニンなどをコードする配列の導入によって、発現宿主をさらに修飾してもよい。こうした配列は、当該技術分野に知られるように、ベクター、マーカーなどを用いて、恒常的にまたは誘導性に酵母宿主細胞において発現されてもよい。好ましくは、発現の望ましいパターンのために十分な転写制御要素を含む配列を、ターゲティング方法論を通じて、酵母ゲノム中に安定に組み込む。

【００４５】

［００５８］例えば、真核ＰＤＩは、タンパク質システイン酸化およびジスルフィド結合異性化の効率的な触媒であるだけでなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの同時発現は、多数のジスルフィド結合を有する活性タンパク質の産生を促進しうる。やはり興味深いのは、ＢＩＰ（免疫グロブリン重鎖結合タンパク質）；シクロフィリン等の発現である。本発明の１つの態様において、一倍体親株各々は、別個のフォールディング酵素を発現し、例えば、一方の株はＢＩＰを発現してもよく、そして他方の株はＰＤＩまたはその組み合わせを発現してもよい。

【００４６】

［００５９］用語「所望のタンパク質」または「ターゲットタンパク質」は、交換可能に用いられ、そして一般的に、本明細書記載のヒト化抗体またはその結合性部分を指す。用語「抗体」は、エピトープに適合しそしてこれを認識する特定の形状を持つ任意のポリペプチ鎖含有分子構造を含むよう意図され、ここで、１以上の非共有結合相互作用が分子構造およびエピトープ間の複合体を安定化させる。原型抗体分子は免疫グロブリンであり、そしてすべての供給源、例えばヒト、げっ歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳動物、ニワトリ、他の鳥類等由来の、免疫グロブリンのすべてのタイプ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等が、「抗体」と見なされる。本発明にしたがった出発材料として有用な抗体を産生するための好ましい供給源はウサギである。多くの抗体コード配列が記載されてきており；そして他のものが当該技術分野に周知の方法によって作製可能である。その例には、キメラ抗体、ヒト抗体、および他の非ヒト哺乳動物抗体、ヒト化抗体、ｓｃＦｖなどの一本鎖抗体、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｉｅｓ）、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（サメ由来の一本鎖抗体）、小分子免疫薬剤（ＳＭＩＰ）、ならびにＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$等の抗体断片が含まれる。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡら，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９．Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０；Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳら，Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８－７３；Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤら，Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ，ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐ

rotein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug；38（4）：313－26； Hamers－Casterman Cら, Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3；363（6428）：446－8； Gill DSら, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec；17（6）：653－8. Epub 2006 Oct 19を参照されたい。

【００４７】

［００６０］例えば、遺伝子操作によって、抗体または抗原結合性断片を産生してもよい。この技術では、他の方法を用いたように、所望の抗原または免疫原に対して、抗体産生細胞を感作させる。抗体産生細胞から単離されたメッセンジャーＲＮＡをテンプレートとして用いて、ＰＣＲ増幅を用い、ｃＤＮＡを作製する。増幅された免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な部分を発現ベクター内に挿入することによって、最初の抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子および１つの軽鎖遺伝子を各々含有する、ベクターのライブラリーを産生する。重鎖遺伝子ライブラリーと軽鎖遺伝子ライブラリーを組み合わせることによって、コンビナトリアルライブラリーを構築する。これは、重鎖および軽鎖を同時発現するクローン（抗体分子のＦａｂ断片または抗原結合性断片に似たもの）のライブラリーを生じる。これらの遺伝子を所持するベクターを宿主細胞内に同時トランスフェクションする。トランスフェクション宿主において、抗体遺伝子合成を誘導すると、重鎖および軽鎖タンパク質は自己組織化して、抗原または免疫原でのスクリーニングによって検出可能な活性抗体を産生する。

【００４８】

［００６１］関心対象の抗体コード配列には、天然配列によってコードされるもの、ならびに遺伝暗号の縮重によって、開示する核酸と配列が同一ではない核酸、およびその変異体が含まれる。変異体ポリペプチドには、アミノ酸（ａａ）置換、付加または欠失が含まれてもよい。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換、あるいは非必須アミノ酸を排除する、例えばグリコシル化部位を改変するか、または機能に必要でない１以上のシステイン残基の置換もしくは欠失によってミスフォールディングを最小限にする置換であってもよい。タンパク質の特定の領域（例えば機能ドメイン、触媒性アミノ酸残基等）の生物学的活性を保持するかまたは増進するように変異体を設計してもよい。変異体にはまた、本明細書に開示するポリペプチドの断片、特に、生物学的活性断片および／または機能ドメインに対応する断片も含まれる。クローニングされた遺伝子のｉｎ ｖｉｔｒｏ突然変異誘発のための技術が知られる。本発明にやはり含まれるのは、タンパク質分解的分解に対する耐性を改善するか、または可溶性特性を最適化するか、または療法剤としてより適したものにするために、一般的な分子生物学的技術を用いて修飾されているポリペプチドである。

【００４９】

［００６２］組換え手段によって、１つの種の抗体産生細胞から得られる可変軽鎖および重鎖領域（V_LおよびV_H）と、別のもの由来の定常軽鎖および重鎖領域を合わせることによって、キメラ抗体を作製してもよい。典型的には、キメラ抗体は、主にヒト・ドメインを持つ抗体を産生するため、げっ歯類またはウサギ可変領域およびヒト定常領域を利用する。こうしたキメラ抗体の産生は、当該技術分野に周知であり、そして標準的手段によって達成されうる（例えば、本明細書にその全体が援用される米国特許第５，６２４，６５９号に記載されるように）。本発明のキメラ抗体のヒト定常領域が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９定常領域より選択されてもよいことがさらに意図される。

【００５０】

［００６３］ヒト化抗体は、さらによりヒトに似た免疫グロブリンドメインを含有するように操作され、そして動物由来抗体の相補性決定領域のみを取り込む。これは、モノクローナル抗体の可変領域の超可変ループの配列を注意深く調べ、そしてこれをヒト抗体鎖の構造に適合させることによって達成される。見た目は（ｆａｃｉａｌｌｙ）複雑であるが、該プロセスは実際には容易である。例えば、本明細書に完全に援用される米国特許第６，１８７，２８７号を参照されたい。

【００５１】

［００６４］全免疫グロブリン（またはその組換え対応物）に加えて、エピトープ結合性部位を含む免疫グロブリン断片（例えばＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$または他の断片）を合成してもよい。組換え免疫グロブリン技術を利用して、「断片」または最小免疫グロブリンを設計してもよい。例えば、融合された可変軽鎖領域および可変重鎖領域を合成することによって、本発明で使用するための「Ｆｖ」免疫グロブリンを産生してもよい。抗体の組み合わせもまた興味深く、例えば２つの別個のＦｖ特異性を含むディアボディがある。本発明の別の態様において、ＳＭＩＰ（小分子免疫薬剤）、キャメルボディ、ナノボディ、およびＩｇＮＡＲが免疫グロブリン断片に含まれる。

【００５２】

［００６５］免疫グロブリンおよびその断片を翻訳後に修飾して、例えばエフェクター部分、例えばキメラリンカー、検出可能部分、例えば蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分等を付加してもよいし、または特異的結合性部分、例えばストレプトアビジン、アビジン、またはビオチン等を、本発明の方法および組成物で利用してもよい。さらなるエフェクター分子の例を以下に提供する。

【００５３】

［００６６］用語「所望の分泌される異種ポリペプチドを安定して発現するかまたは長期間発現する、多数体酵母」は、前記ポリペプチドを、少なくとも数日から１週間、より好ましくは少なくとも１ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも１～６ヶ月、そしてさらにより好ましくは１年以上、閾値発現レベルで、典型的には少なくとも１０～２５ｍｇ／リットル、そして好ましくは実質的により多く、分泌する酵母培養を指す。

【００５４】

［００６７］用語「所望の量の組換えポリペプチドを分泌する多数体酵母培養」は、安定して、または長期間、異種ポリペプチドを少なくとも１０～２５ｍｇ／リットル、より好ましくは少なくとも５０～５００ｍｇ／リットル、そして最も好ましくは５００～１０００ｍｇ／リットル以上分泌する培養を指す。

【００５５】

［００６８］ポリヌクレオチド配列は、遺伝暗号にしたがったポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列を生じるならば、該ポリペプチド配列に「対応」し（すなわち、該ポリヌクレオチド配列は該ポリペプチド配列を「コード」し）、２つの配列が同じポリペプチド配列をコードするならば、１つのポリヌクレオチド配列は、別のポリヌクレオチド配列に「対応」する。

【００５６】

［００６９］ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインは、天然により大きい分子と会合した状態で見られない、より大きいＤＮＡ分子内のＤＮＡの同定可能なセグメントである。したがって、異種領域が哺乳動物遺伝子をコードする場合、遺伝子は、通常、供給源生物ゲノムにおいて哺乳動物ゲノムＤＮＡに隣接しないＤＮＡに隣接するであろう。異種領域の別の例は、コード配列自体が天然に見られない構築物である（例えばゲノムコード配列がイントロンを含有するｃＤＮＡ、または天然遺伝子と異なるコドンを有する合成配列）。アレル変異または天然存在突然変異事象は、本明細書に定義するようなＤＮＡの異種領域を生じさせない。

【００５７】

［００７０］「コード配列」は、（遺伝暗号の観点で）、タンパク質またはペプチド配列に対応するかまたはこれらをコードするコドンのインフレーム配列である。２つのコー

ド配列は、該配列またはその相補配列が同じアミノ酸配列をコードする場合、互いに対応する。適切な制御配列と関連するコード配列を転写し、そしてポリペプチドに翻訳してもよい。ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列は、通常、コード配列に対して３’に位置するであろう。「プロモーター配列」は、細胞において、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、そして下流（３’方向）コード配列の転写を開始することが可能なＤＮＡ制御領域である。プロモーター配列は、典型的には、コード配列の転写に影響を及ぼす制御分子（例えば転写因子）の結合のためのさらなる部位を含有する。ＲＮＡポリメラーゼが細胞中でプロモーター配列に結合し、そしてコード配列をｍＲＮＡに転写し、これが次いで次に、コード配列にコードされるタンパク質に翻訳される場合、コード配列は、プロモーター配列の「調節下にある」か、またはプロモーターに「機能可能であるように連結されて」いる。

【００５８】

［００７１］ベクターを用いて、外来物質、例えばＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質を、生物または宿主細胞内に導入する。典型的なベクターには、組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）およびリポソーム（ポリペプチド用）が含まれる。「ＤＮＡベクター」は、プラスミド、ファージまたはコスミドなどのレプリコンであり、付着されたセグメントの複製を達成するために、これに別のポリヌクレオチド・セグメントを付着させてもよい。「発現ベクター」は、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成を支持する、制御配列を含有するＤＮＡベクターである。これは通常、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、そしてｍＲＮＡの転写を開始するプロモーターとともに、ｍＲＮＡのポリペプチド（単数または複数）への翻訳を指示するリボソーム結合部位および開始シグナルを意味する。ポリヌクレオチド配列を適切な部位でそして正しいリーディングフレームで発現ベクター内に取り込み、その後、ベクターによって適切な宿主細胞を形質転換すると、前記ポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの産生が可能になる。

【００５９】

［００７２］ポリヌクレオチド配列の「増幅」は、特定の核酸配列の多数コピーのｉｎｖｉｔｒｏ産生である。増幅された配列は、通常、ＤＮＡの形である。こうした増幅を実行するための多様な技術が、Ｖａｎ　Ｂｒｕｎｔ（１９９０，　Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，　８（４）：２９１－２９４）による概説論文に記載される。ポリメラーゼ連鎖反応またはＰＣＲは、核酸増幅の原型であり、そして本明細書においてＰＣＲを使用することは、他の適切な増幅技術の例示と見なされる。

【００６０】

［００７３］現在、脊椎動物における抗体の一般的な構造がよく理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，　Ｇ．Ｍ．，　Ａｎｎ．　Ｎ．Ｙ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．，　１９０：５（１９７１））。抗体は、分子量およそ２３，０００ダルトンの２つの同一の軽鎖ポリペプチド（「軽鎖」）、および分子量５３，０００～７０，０００の２つの同一の重鎖（「重鎖」）からなる。４つの鎖は、「Ｙ」立体配置でジスルフィド結合によって連結され、ここで軽鎖は、「Ｙ」立体配置の口の部分で始まって、重鎖に腕木を付ける。「Ｙ」立体配置の「枝」部分は、$Ｆ_{ａｂ}$領域と称される；「Ｙ」立体配置部分のステム部分は、$Ｆ_{ｃ}$領域と称される。アミノ酸配列配向は、「Ｙ」立体配置上部のＮ末端から、各鎖の底部のＣ末端に走る。Ｎ末端は、誘発する抗原に対する特異性を有する可変領域を所持し、そして長さおよそ１００アミノ酸であり、軽鎖および重鎖間、ならびに抗体と抗体とではわずかに変異がある。

【００６１】

［００７４］可変領域は、各鎖において、鎖の残りの長さに渡り、そして抗体の特定のクラス内では抗体の特異性（すなわちこれを誘発する抗原）によって変化しない、定常領域に連結される。免疫グロブリン分子のクラスを決定する、定常領域の５つの既知の主要なクラスがある（γ、μ、α、δ、およびε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロン）重鎖定常領域に対応するＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥ）。定常領域またはクラスは、補体活性化（Ｋａｂａｔ，　Ｅ．Ａ．，　Ｓｔｒｕｃｔｕ

ｒａｌ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ, Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ, 第2版中, ｐ．４１３－４３６, Ｈｏｌｔ, Ｒｉｎｅｈａｒｔ, Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））、および他の細胞応答（Ａｎｄｒｅｗｓ, Ｄ．Ｗ．ら, Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ, ｐｐ １－１８, Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）；Ｋｏｈｌ, Ｓ．ら, Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ, ４８：１８７（１９８３））を含む、抗体の続くエフェクター機能を決定する；一方、可変領域は、反応する抗原を決定する。軽鎖は、κ（カッパ）またはλ（ラムダ）のいずれかと分類される。各重鎖クラスは、カッパまたはラムダ軽鎖のいずれとも対形成可能である。ハイブリドーマまたはＢ細胞のいずれかによって、免疫グロブリンが生成される際、軽鎖および重鎖は互いに共有結合し、そして２つの重鎖の「テール」部分は、共有ジスルフィド連結によって、互いに結合される。

【００６２】

［００７５］表現「可変領域」または「ＶＲ」は、抗原に対する抗体の結合に直接関与する、抗体中の軽鎖および重鎖各対内のドメインを指す。各重鎖は、一端に可変ドメイン（V_H）を、その後、いくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン（V_L）を、そして他方の端に定常ドメインを有し；軽鎖定常ドメインは、重鎖の第一の定常ドメインと並列し、そして軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと並列する。

【００６３】

［００７６］表現「相補性決定領域」、「可変領域」、または「ＣＤＲ」は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域に見られる、１以上の超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）を指す（Ｋａｂａｔ, Ｅ．Ａ．ら, Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ, Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ, メリーランド州ベセスダ（１９８７）を参照されたい）。これらの表現には、Ｋａｂａｔら（"Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ," Ｋａｂａｔ Ｅ．ら, ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ, １９８３）によって定義されるような超可変領域、または抗体の３次元構造における超可変ループ（ＣｈｏｔｈｉａおよびＬｅｓｋ, Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６ ９０１－９１７（１９８７））が含まれる。各鎖中のＣＤＲは、フレームワーク領域によって近接して保持され、そして他の鎖由来のＣＤＲとともに、抗原結合部位の形成に貢献する。ＣＤＲ内で、抗体－抗原相互作用において、ＣＤＲによって用いられる決定的な接触残基に相当する、選択性決定領域（ＳＤＲ）と記載されている、選択されるアミノ酸がある（Ｋａｓｈｍｉｒｉ, Ｓ．, Ｍｅｔｈｏｄｓ, ３６：２５－３４（２００５））。

【００６４】

［００７７］表現「フレームワーク領域」または「ＦＲ」は、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内の１以上のフレームワーク領域を指す（Ｋａｂａｔ, Ｅ．Ａ．ら, Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ, Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ, メリーランド州ベセスダ（１９８７））。これらの表現には、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内のＣＤＲ間に介在するアミノ酸配列領域が含まれる。

【００６５】

抗ＩＬ－６抗体およびその結合性断片

［００７８］本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【００６６】

【化２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASQSINNEL
SWYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQ
QGYSLRNIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN (SEQ
ID NO: 2).

【００６７】

［００７９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【００６８】

【化３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYVTWV
RQAPGKGLEWIGIIYGSDETAYATWAIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFC
ARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
(SEQ ID NO: 3).

【００６９】

［００８０］本発明はさらに、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４；配列番号５；および配列番号６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７；配列番号８；および配列番号９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００７０】

［００８１］別の態様において、本発明は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４；配列番号５；および配列番号６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７；配列番号８；および配列番号９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００７１】

［００８２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００７２】

［００８３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４；配列番号５；および配列番号６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００７３】

［００８４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７；配列番号８；および配列番号９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００７４】

［００８５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２の可変軽鎖領域；配列番号３の可変重鎖領域；配列番号２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４；配列番号５；および配列番号６）；ならびに配列番号３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７；配列番号８；および配列番号９）。

【００７５】

［００８６］本発明はまた、配列番号１８または配列番号１９の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号３の重鎖ポリペプチド配列に対して置換され；配列番号２０の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号２の軽鎖ポリペプチド配列に対して置換され；そして配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ配列が配列番号８の重鎖ＣＤＲ配列に対して置換されている変異体も意図する。

【００７６】

［００８７］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２および配列番号３、または上記段落［００８３］に示す別の配列番号を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１である。

【００７７】

［００８８］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【００７８】

【化４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTINCQASETIYSWL
SWYQQKPGQPPKLLIYQASDLASGVPSRFSGSGAGTEYTLTISGVQCDDAATYYC
QQGYSGSNVDNVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
(SEQ ID NO: 21)

【００７９】

［００８９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【００８０】

【化５】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLNDHAMG
WVRQAPGKGLEYIGFINSGGSARYASWAEGRFTISRTSTTVDLKMTSLTTEDTATY
FCVRGGAVWSIHSFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
K (SEQ ID NO: 22).

【００８１】

［００９０］本発明はさらに、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３；配列番号２４；および配列番号２５の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６；配列番号２７；および配列番号２８の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００８２】

［００９１］別の態様において、本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３；配列番号２４；および配

列番号２５の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６；配列番号２７；および配列番号２８の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００８３】

［００９２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００８４】

［００９３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３；配列番号２４；および配列番号２５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００８５】

［００９４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６；配列番号２７；および配列番号２８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００８６】

［００９５］本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２１の可変軽鎖領域；配列番号２２の可変重鎖領域；配列番号２１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３；配列番号２４；および配列番号２５）；ならびに配列番号２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６；配列番号２７；および配列番号２８）。

【００８７】

［００９６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２１および配列番号２２を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２である。

【００８８】

［００９７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【００８９】

【化６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQASQSVYDNN
YLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFVGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYY
CAGVYDDDSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
(SEQ ID NO: 37)

【００９０】

［００９８］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【００９１】

【化７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSVYYMNW
VRQAPGKGLEWIGFITMSDNINYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYF
CARSRGWGTMGRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
K (SEQ ID NO: 38).

【００９２】

［００９９］本発明はさらに、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９；配列番号４０；および配列番号４１の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２；配列番号４３；および配列番号４４の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００９３】

［０１００］別の態様において、本発明は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９；配列番号４０；および配列番号４１の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２；配列番号４３；および配列番号４４の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【００９４】

［０１０１］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００９５】

［０１０２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９；配列番号４０；および配列番号４１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００９６】

［０１０３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２；配列番号４３；および配列番号４４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【００９７】

［０１０４］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３７の可変軽鎖領域；配列番号３８の可変重鎖領域；配列番号３７の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９；配列番号４０；および配列番号４１）；ならびに配列番号３８の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２；配列番号４３；および配列番号４４）。

【００９８】

［０１０５］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７および配列番号３８を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａ

ｂ３である。
【００９９】
［０１０６］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０１００】
【化８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSPVSAPVGGTVSISCQASQS
VYENNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLDSGVPSRFKGSGSGTQFTLTITDVQCDD
AATYYCAGVYDDDSDDAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNN (SEQ ID NO: 53)

【０１０１】
［０１０８］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０１０２】
【化９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFSLNAYYMN
WVRQAPGKGLEWIGFITLNNNVAYANWAKGRFTFSKTSTTVDLKMTSPTPEDTAT
YFCARSRGWGAMGRLDLWGHGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVK (SEQ ID NO: 54).

【０１０３】
［０１０９］本発明はさらに、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５；配列番号５６；および配列番号５７の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８；配列番号５９；および配列番号６０の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１０４】
［０１１０］別の態様において、本発明は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５；配列番号５６；および配列番号５７の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８；配列番号５９；および配列番号６０の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１０５】
［０１１１］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１０６】
［０１１２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５；配列番号５６；および配列番号５７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１０７】
［０１１３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８；配列番号５９；および配列番号６０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１０８】
［０１１４］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５３の可変軽鎖領域；配列番号５４の可変重鎖領域；配列番号５３の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５；配列番号５６；および配列番号５７）；ならびに配列番号５４の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８；配列番号５９；および配列番号６０）。
【０１０９】
［０１１５］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３および配列番号５４を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ４である。
【０１１０】
［０１１６］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０１１１】
【化１０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQ
SVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECD
DAATYYCAGGFSGNIFAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNF (SEQ ID NO: 69)

【０１１２】
［０１１８］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０１１３】
【化１１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWV
RQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCA
RGGPGNGGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
(SEQ ID NO: 70).

【０１１４】
［０１１９］本発明はさらに、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７１；配列番号７２；および配列番号７３の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７４；配列番号７５；および配列番号７６の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１１５】
［０１２０］別の態様において、本発明は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７１；配列番号７２；および配

列番号７３の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７４；配列番号７５；および配列番号７６の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１１６】

［０１２１］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号６９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号７０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１１７】

［０１２２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７１；配列番号７２；および配列番号７３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１１８】

［０１２３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７４；配列番号７５；および配列番号７６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１１９】

［０１２４］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号６９の可変軽鎖領域；配列番号７０の可変重鎖領域；配列番号６９の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７１；配列番号７２；および配列番号７３）；ならびに配列番号７０の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７４；配列番号７５；および配列番号７６）。

【０１２０】

［０１２５］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号６９および配列番号７０を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ５である。

【０１２１】

［０１２６］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０１２２】

【化１２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSVPVGGTVTIKCQSSQS
VYNNFLSWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDA
ATYYCLGGYDDDADNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNF (SEQ ID NO: 85)

【０１２３】

［０１２８］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０１２４】

【化１３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSDYAMSWV
RQAPGKGLEWIGIIYAGSGSTWYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFC
ARDGYDDYGDFDRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKD (SEQ ID NO: 86).

【０１２５】

［０１２９］本発明はさらに、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８７；配列番号８８；および配列番号８９の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９０；配列番号９１；および配列番号９２の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１２６】

［０１３０］別の態様において、本発明は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８７；配列番号８８；および配列番号８９の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９０；配列番号９１；および配列番号９２の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１２７】

［０１３１］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号８５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号８６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１２８】

［０１３２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８７；配列番号８８；および配列番号８９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１２９】

［０１３３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９０；配列番号９１；および配列番号９２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１３０】

［０１３４］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号８５の可変軽鎖領域；配列番号８６の可変重鎖領域；配列番号８５の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８７；配列番号８８；および配列番号８９）；ならびに配列番号８６の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９０；配列番号９１；および配列番号９２）。

【０１３１】

［０１３５］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号８５および配列番号８６を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａ

ｂ６である。
【０１３２】
［０１３６］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０１３３】
【化１４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQAS
QSINNELSWYQQKSGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADA
ATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNF (SEQ ID NO: 101)

【０１３４】
［０１３８］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０１３５】
【化１５】

METGLRWLLLVAVLSGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMTWV
RQAPGKGLEWIGMIYGSDETAYANWAIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYF
CARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
K (SEQ ID NO: 102).

【０１３６】
［０１３９］本発明はさらに、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０３；配列番号１０４；および配列番号１０５の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０６；配列番号１０７；および配列番号１０８の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１３７】
［０１４０］別の態様において、本発明は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０３；配列番号１０４；および配列番号１０５の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０６；配列番号１０７；および配列番号１０８の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１３８】
［０１４１］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１０１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１０２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１３９】
［０１４２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０３；配列番号１０４；および配列番号１０５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１４０】
［０１４３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０６；配列番号１０７；および配列番号１０８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１４１】
［０１４４］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１０１の可変軽鎖領域；配列番号１０２の可変重鎖領域；配列番号１０１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０３；配列番号１０４；および配列番号１０５）；ならびに配列番号１０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０６；配列番号１０７；および配列番号１０８）。
【０１４２】
［０１４５］本発明はまた、配列番号１１７または配列番号１１８の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号１０２の重鎖ポリペプチド配列に対して置換され；配列番号１１９の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号１０１の軽鎖ポリペプチド配列に対して置換され；そして配列番号１２１の重鎖ＣＤＲ配列が配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ配列に対して置換されている変異体も意図する。
【０１４３】
［０１４６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１０１および配列番号１０２、または上記段落［０１３８］に示す別の配列番号を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ７である。
【０１４４】
［０１４７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０１４５】
【化１６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQS
VGNNQDLSWFQQRPGQPPKLLIYEISKLESGVPSRFSGSGSGTHFTLTISGVQCDDA
ATYYCLGGYDDDADNA (SEQ ID NO: 122)

【０１４６】
［０１４９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０１４７】
【化１７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCHSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSRTMSWV
RQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFC
ARLGDTGGHAYATRLNL (SEQ ID NO: 123).

【０１４８】
［０１５０］本発明はさらに、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２４；配列番号１２５；および配列番号１２６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２７；配列番号１２８；および配列番号１２９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には

、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１４９】

［０１５１］別の態様において、本発明は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２４；配列番号１２５；および配列番号１２６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２７；配列番号１２８；および配列番号１２９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１５０】

［０１５２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１２２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１２３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１５１】

［０１５３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２４；配列番号１２５；および配列番号１２６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１５２】

［０１５４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２７；配列番号１２８；および配列番号１２９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１５３】

［０１５５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１２２の可変軽鎖領域；配列番号１２３の可変重鎖領域；配列番号１２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２４；配列番号１２５；および配列番号１２６）；ならびに配列番号１２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２７；配列番号１２８；および配列番号１２９）。

【０１５４】

［０１５６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１２２および配列番号１２３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ８である。

【０１５５】

［０１５７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０１５６】

【化１８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGTVSISCQSSQS
VYSNKYLAWYQQKPGQPPKLLIYWTSKLASGAPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDD
AATYYCLGAYDDDADNA (SEQ ID NO: 138)

【０１５７】

［０１５９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０１５８】
【化１９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTCTASGFSLEGGYMTW
VRQAPGKGLEWIGISYDSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATY
FCVRSLKYPTVTSDDL (SEQ ID NO: 139).

【０１５９】
［０１６０］本発明はさらに、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４０；配列番号１４１；および配列番号１４２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４３；配列番号１４４；および配列番号１４５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１６０】
［０１６１］別の態様において、本発明は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４０；配列番号１４１；および配列番号１４２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４３；配列番号１４４；および配列番号１４５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１６１】
［０１６２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１３８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１３９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１６２】
［０１６３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４０；配列番号１４１；および配列番号１４２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１６３】
［０１６４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４３；配列番号１４４；および配列番号１４５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１６４】
［０１６５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１３８の可変軽鎖領域；配列番号１３９の可変重鎖領域；配列番号１３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４０；配列番号１４１；および配列番号１４２）；ならびに配列番号１３９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４３；配列番号１４４；および配列番号１４５）。
【０１６５】
［０１６６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１３８および配列番号１３９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する

、Ａｂ９である。
【０１６６】
［０１６７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０１６７】
【化２０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQSSQS
VYNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCD
DAAAYYCLGGYDDDADNA (SEQ ID NO: 154)

【０１６８】
［０１６９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０１６９】
【化２１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLSLSSNTINWV
RQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYASWVNGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFC
ARGGYASGGYPYATRLDL (SEQ ID NO: 155).

【０１７０】
［０１７０］本発明はさらに、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５６；配列番号１５７；および配列番号１５８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５９；配列番号１６０；および配列番号１６１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１７１】
［０１７１］別の態様において、本発明は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５６；配列番号１５７；および配列番号１５８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５９；配列番号１６０；および配列番号１６１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０１７２】
［０１７２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１５４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１５５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１７３】
［０１７３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５６；配列番号１５７；および配列番号１５８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０１７４】
［０１７４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領

域）に対応する、配列番号１５９；配列番号１６０；および配列番号１６１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１７５】

［０１７５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１５４の可変軽鎖領域；配列番号１５５の可変重鎖領域；配列番号１５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５６；配列番号１５７；および配列番号１５８）；ならびに配列番号１５５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５９；配列番号１６０；および配列番号１６１）。

【０１７６】

［０１７６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１５４および配列番号１５５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１０である。

【０１７７】

［０１７７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０１７８】

【化２２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQ
SVYNNDYLSWYQQRPGQRPKLLIYGASKLASGVPSRFKGSGSGKQFTLTISGVQC
DDAATYYCLGDYDDDADNT (SEQ ID NO: 170)

【０１７９】

［０１７９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０１８０】

【化２３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFTLSTNYYLSW
VRQAPGKGLEWIGIIYPSGNTYCAKWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATY
FCARNYGGDESL (SEQ ID NO: 171).

【０１８１】

［０１８０］本発明はさらに、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７２；配列番号１７３；および配列番号１７４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７５；配列番号１７６；および配列番号１７７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１８２】

［０１８１］別の態様において、本発明は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７２；配列番号１７３；および配列番号１７４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７５；配列番号１７６；および配列番号１７７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配

列の組み合わせが含まれる。

【０１８３】

［０１８２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１７０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１７１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１８４】

［０１８３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７２；配列番号１７３；および配列番号１７４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１８５】

［０１８４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７５；配列番号１７６；および配列番号１７７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１８６】

［０１８５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１７０の可変軽鎖領域；配列番号１７１の可変重鎖領域；配列番号１７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７２；配列番号１７３；および配列番号１７４）；ならびに配列番号１７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７５；配列番号１７６；および配列番号１７７）。

【０１８７】

［０１８６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１７０および配列番号１７１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１１である。

【０１８８】

［０１８７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０１８９】

【化２４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQAS
ETIGNALAWYQQKSGQPPKLLIYKASKLASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECAD
AATYYCQWCYFGDSV (SEQ ID NO: 186)

【０１９０】

［０１８９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０１９１】

【化２５】

METGLRWLLLVTVLKGVQCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSGYYM
CWVRQAPGKGLEWIACIFTITTNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADT
ATYLCARGIYSDNNYYAL (SEQ ID NO: 187).

【０１９２】

［０１９０］本発明はさらに、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤ

Ｒ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８８；配列番号１８９；および配列番号１９０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９１；配列番号１９２；および配列番号１９３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１９３】

［０１９１］別の態様において、本発明は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８８；配列番号１８９；および配列番号１９０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９１；配列番号１９２；および配列番号１９３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０１９４】

［０１９２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１８６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号１８７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１９５】

［０１９３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８８；配列番号１８９；および配列番号１９０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１９６】

［０１９４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９１；配列番号１９２；および配列番号１９３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０１９７】

［０１９５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号１８６の可変軽鎖領域；配列番号１８７の可変重鎖領域；配列番号１８６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８８；配列番号１８９；および配列番号１９０）；ならびに配列番号１８７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１９１；配列番号１９２；および配列番号１９３）。

【０１９８】

［０１９６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１８６および配列番号１８７を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１２である。

【０１９９】

［０１９７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２００】

【化２６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQAS
ESIGNALAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCADA
AAYYCQWCYFGDSV (SEQ ID NO: 202)

【０２０１】

［０１９９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２０２】

【化２７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGYYM
CWVRQAPGKGLESIACIFTITDNTYYANWAKGRFTISKPSSPTVTLQMTSLTAADT
ATYFCARGIYSTDNYYAL (SEQ ID NO: 203).

【０２０３】

［０２００］本発明はさらに、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０４；配列番号２０５；および配列番号２０６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０７；配列番号２０８；および配列番号２０９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２０４】

［０２０１］別の態様において、本発明は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０４；配列番号２０５；および配列番号２０６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０７；配列番号２０８；および配列番号２０９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２０５】

［０２０２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２０２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２０３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２０６】

［０２０３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０４；配列番号２０５；および配列番号２０６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２０７】

［０２０４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０７；配列番号２０８；および配列番号２０９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２０８】

［０２０５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図す

る。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２０２の可変軽鎖領域；配列番号２０３の可変重鎖領域；配列番号２０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０４；配列番号２０５；および配列番号２０６）；ならびに配列番号２０３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０７；配列番号２０８；および配列番号２０９）。

【０２０９】

［０２０６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２０２および配列番号２０３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１３である。

【０２１０】

［０２０７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２１１】

【化２８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQAS
QSVSSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADA
ATYYCQCTYGTSSSYGAA (SEQ ID NO: 218)

【０２１２】

［０２０９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２１３】

【化２９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGISLSSNAISWVR
QAPGKGLEWIGIISYSGTTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCA
RDDPTTVMVMLIPFGAGMDL (SEQ ID NO: 219).

【０２１４】

［０２１０］本発明はさらに、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２０；配列番号２２１；および配列番号２２２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２３；配列番号２２４；および配列番号２２５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２１５】

［０２１１］別の態様において、本発明は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２０；配列番号２２１；および配列番号２２２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２３；配列番号２２４；および配列番号２２５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２１６】

［０２１２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図す

る。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２１８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２１９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２１７】

［０２１３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２０；配列番号２２１；および配列番号２２２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２１８】

［０２１４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２３；配列番号２２４；および配列番号２２５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２１９】

［０２１５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２１８の可変軽鎖領域；配列番号２１９の可変重鎖領域；配列番号２１８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２０；配列番号２２１；および配列番号２２２）；ならびに配列番号２１９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２３；配列番号２２４；および配列番号２２５）。

【０２２０】

［０２１６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２１８および配列番号２１９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１４である。

【０２２１】

［０２１７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２２２】

【化３０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQASQ
SVYKNNYLSWYQQKPGQPPKGLIYSASTLDSGVPLRFSGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSSGDCYA (SEQ ID NO: 234)

【０２２３】

［０２１９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２２４】

【化３１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSYWMCW
VRQAPGKGLEWIACIVTGNGNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTA
TYFCAKAYDL (SEQ ID NO: 235).

【０２２５】

［０２２０］本発明はさらに、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３６；配列番号２３７；および配列番号２３８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３９；配列番号２４

０；および配列番号２４１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２２６】

［０２２１］別の態様において、本発明は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３６；配列番号２３７；および配列番号２３８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３９；配列番号２４０；および配列番号２４１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２２７】

［０２２２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２３４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２３５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２２８】

［０２２３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３６；配列番号２３７；および配列番号２３８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２２９】

［０２２４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３９；配列番号２４０；および配列番号２４１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２３０】

［０２２５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２３４の可変軽鎖領域；配列番号２３５の可変重鎖領域；配列番号２３４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３６；配列番号２３７；および配列番号２３８）；ならびに配列番号２３５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３９；配列番号２４０；および配列番号２４１。

【０２３１】

［０２２６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２３４および配列番号２３５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１５である。

【０２３２】

［０２２７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２３３】

【化３２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGSTFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQASQS
VYDNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFKGTGSGTQFTLTITDVQCD
DAATYYCAGVFNDDSDDA (SEQ ID NO: 250)

【０２３４】

［０２２９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２３５】

【化３３】

METGLRWLLLVAVPKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTLSGFSLSAYYMSWV
RQAPGKGLEWIGFITLSDHISYARWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCA
RSRGWGAMGRLDL (SEQ ID NO: 251).

【０２３６】

［０２３０］本発明はさらに、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５２；配列番号２５３；および配列番号２５４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５５；配列番号２５６；および配列番号２５７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２３７】

［０２３１］別の態様において、本発明は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５２；配列番号２５３；および配列番号２５４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５５；配列番号２５６；および配列番号２５７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２３８】

［０２３２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２５０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２５１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２３９】

［０２３３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５２；配列番号２５３；および配列番号２５４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２４０】

［０２３４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５５；配列番号２５６；および配列番号２５７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２４１】

［０２３５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２５０の可変軽鎖領域；配列番号２５１の可変重鎖領域；配列番号２５０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５２；配列番号２５３；および配列番号２５４）；ならびに配列番号２５１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５５；配列番号２５６；および配列番号２５７）。

【０２４２】

［０２３６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２５０および配列番号２５１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１６である。

【０２４３】

［０２３７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２４４】

【化３４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTISCQASQ
SVYNNKNLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTLASGVSSRFSGSGSGTQFTLTVSGVQC
DDAATYYCLGVFDDDADNA (SEQ ID NO: 266)

【０２４５】

［０２３９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２４６】

【化３５】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYSMTWV
RQAPGKGLEYIGVIGTSGSTYYATWAKGRFTISRTSTTVALKITSPTTEDTATYFCV
RSLSSITFL (SEQ ID NO: 267).

【０２４７】

［０２４０］本発明はさらに、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６８；配列番号２６９；および配列番号２７０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７１；配列番号２７２；および配列番号２７３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２４８】

［０２４１］別の態様において、本発明は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６８；配列番号２６９；および配列番号２７０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７１；配列番号２７２；および配列番号２７３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２４９】

［０２４２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２６６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２６７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２５０】

［０２４３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６８；配列番号２６９；および配列番号２７０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２５１】
［０２４４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７１；配列番号２７２；および配列番号２７３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０２５２】
［０２４５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２６６の可変軽鎖領域；配列番号２６７の可変重鎖領域；配列番号２６６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６８；配列番号２６９；および配列番号２７０）；ならびに配列番号２６７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２７１；配列番号２７２；および配列番号２７３）。
【０２５３】
［０２４６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２６６および配列番号２６７を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１７である。
【０２５４】
［０２４７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０２５５】
【化３６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQ
NIYRYLAWYQQKPGQPPKFLIYLASTLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAA
TYYCQSYYSSNSVA (SEQ ID NO: 282)

【０２５６】
［０２４９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０２５７】
【化３７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLVESGGDLVQPEGSLTLTCTASELDFSSGYWIC
WVRQVPGKGLEWIGCIYTGSSGSTFYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADT
ATYFCARGYSGFGYFKL (SEQ ID NO: 283).

【０２５８】
［０２５０］本発明はさらに、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８４；配列番号２８５；および配列番号２８６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８７；配列番号２８８；および配列番号２８９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０２５９】
［０２５１］別の態様において、本発明は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８４；配列番号２８５；および配列番号２８６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８７；

配列番号２８８；および配列番号２８９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２６０】

［０２５２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２８２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２８３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２６１】

［０２５３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８４；配列番号２８５；および配列番号２８６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２６２】

［０２５４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８７；配列番号２８８；および配列番号２８９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２６３】

［０２５５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２８２の可変軽鎖領域；配列番号２８３の可変重鎖領域；配列番号２８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８４；配列番号２８５；および配列番号２８６）；ならびに配列番号２８３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８７；配列番号２８８；および配列番号２８９）。

【０２６４】

［０２５６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２８２および配列番号２８３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１８である。

【０２６５】

［０２５７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２６６】

【化３８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAS
EDIYRLLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSDLASGVPSRFKGSGSGTEFTLAISGVQCDD
AATYYCQQAWSYSDIDNA (SEQ ID NO: 298)

【０２６７】

［０２５９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２６８】

【化３９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYYMSWV
RQAPGKGLEWIGIITTSGNTFYASWAKGRLTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR
TSDIFYYRNL (SEQ ID NO: 299).

【０２６９】

［０２６０］本発明はさらに、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３００；配列番号３０１；および配列番号３０２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３０３；配列番号３０４；および配列番号３０５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２７０】

［０２６１］別の態様において、本発明は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３００；配列番号３０１；および配列番号３０２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３０３；配列番号３０４；および配列番号３０５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２７１】

［０２６２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２９８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号２９９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２７２】

［０２６３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３００；配列番号３０１；および配列番号３０２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２７３】

［０２６４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３０３；配列番号３０４；および配列番号３０５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２７４】

［０２６５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号２９８の可変軽鎖領域；配列番号２９９の可変重鎖領域；配列番号２９８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３００；配列番号３０１；および配列番号３０２）；ならびに配列番号２９９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３０３；配列番号３０４；および配列番号３０５）。

【０２７５】

［０２６６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２９８および配列番号２９９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ１９である。

【０２７６】
［０２６７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０２７７】
【化４０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTASPVSAAVGATVTINCQSSQ
SVYNDMDLAWFQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCD
DAATYYCLGAFDDDADNT (SEQ ID NO: 314)

【０２７８】
［０２６９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０２７９】
【化４１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLTRHAITWV
RQAPGKGLEWIGCIWSGGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFC
ARVIGDTAGYAYFTGLDL (SEQ ID NO: 315).

【０２８０】
［０２７０］本発明はさらに、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１６；配列番号３１７；および配列番号３１８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１９；配列番号３２０；および配列番号３２１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０２８１】
［０２７１］別の態様において、本発明は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１６；配列番号３１７；および配列番号３１８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１９；配列番号３２０；および配列番号３２１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０２８２】
［０２７２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３１４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３１５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０２８３】
［０２７３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１６；配列番号３１７；および配列番号３１８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０２８４】
［０２７４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領

域）に対応する、配列番号３１９；配列番号３２０；および配列番号３２１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２８５】

［０２７５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３１４の可変軽鎖領域；配列番号３１５の可変重鎖領域；配列番号３１４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１６；配列番号３１７；および配列番号３１８）；ならびに配列番号３１５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１９；配列番号３２０；および配列番号３２１）。

【０２８６】

［０２７６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３１４および配列番号３１５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２０である。

【０２８７】

［０２７７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２８８】

【化４２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAS
QSVYNWLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVECAD
AATYYCQQGYTSDVDNV (SEQ ID NO: 330)

【０２８９】

［０２７９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０２９０】

【化４３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEEAGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGW
VRQAPGKGLEYIGIISSSGSTYYATWAKGRFTISQASSTTVDLKITSPTTEDSATYFC
ARGGAGSGGVWLLDGFDP (SEQ ID NO: 331).

【０２９１】

［０２８０］本発明はさらに、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３２；配列番号３３３；および配列番号３３４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３５；配列番号３３６；および配列番号３３７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０２９２】

［０２８１］別の態様において、本発明は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３２；配列番号３３３；および配列番号３３４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３５；配列番号３３６；および配列番号３３７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配

列の組み合わせが含まれる。

【０２９３】

［０２８２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３３０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３３１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２９４】

［０２８３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３２；配列番号３３３；および配列番号３３４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２９５】

［０２８４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３５；配列番号３３６；および配列番号３３７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０２９６】

［０２８５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３３０の可変軽鎖領域；配列番号３３１の可変重鎖領域；配列番号３３０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３３２；配列番号３３３；および配列番号３３４）；ならびに配列番号３３１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３３５；配列番号３３６；および配列番号３３７）。

【０２９７】

［０２８６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３３０および配列番号３３１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２１である。

【０２９８】

［０２８７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０２９９】

【化４４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAKCADVVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQA
SENIYNWLAWYQQKPGQPPKLLIYTVGDLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECA
DAATYYCQQGYSSSYVDNV (SEQ ID NO: 346)

【０３００】

［０２８９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３０１】

【化４５】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNDYAVG
WFRQAPGKGLEWIGYIRSSGTTAYATWAKGRFTISATSTTVDLKITSPTTEDTATYF
CARGGAGSSGVWILDGFAP (SEQ ID NO: 347).

【０３０２】

［０２９０］本発明はさらに、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤ

Ｒ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４８；配列番号３４９；および配列番号３５０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５１；配列番号３５２；および配列番号３５３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３０３】

［０２９１］別の態様において、本発明は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４８；配列番号３４９；および配列番号３５０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５１；配列番号３５２；および配列番号３５３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３０４】

［０２９２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３４６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３４７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３０５】

［０２９３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４８；配列番号３４９；および配列番号３５０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３０６】

［０２９４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５１；配列番号３５２；および配列番号３５３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３０７】

［０２９５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３４６の可変軽鎖領域；配列番号３４７の可変重鎖領域；配列番号３４６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３４８；配列番号３４９；および配列番号３５０）；ならびに配列番号３４７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３５１；配列番号３５２；および配列番号３５３）。

【０３０８】

［０２９６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３４６および配列番号３４７を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２２である。

【０３０９】

［０２９７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３１０】

【化４６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQ
SVYQNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGAATLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECD
DAATYYCAGAYRDVDS (SEQ ID NO: 362)

【０３１１】

［０２９９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３１２】

【化４７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFTSTYYIYW
VRQAPGKGLEWIACIDAGSSGSTYYATWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTA
TYFCAKWDYGGNVGWGYDL (SEQ ID NO: 363).

【０３１３】

［０３００］本発明はさらに、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６４；配列番号３６５；および配列番号３６６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６７；配列番号３６８；および配列番号３６９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３１４】

［０３０１］別の態様において、本発明は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６４；配列番号３６５；および配列番号３６６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６７；配列番号３６８；および配列番号３６９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３１５】

［０３０２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３６２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３６３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３１６】

［０３０３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６４；配列番号３６５；および配列番号３６６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３１７】

［０３０４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６７；配列番号３６８；および配列番号３６９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３１８】

［０３０５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図す

る。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３６２の可変軽鎖領域；配列番号３６３の可変重鎖領域；配列番号３６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６４；配列番号３６５；および配列番号３６６）；ならびに配列番号３６３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６７；配列番号３６８；および配列番号３６９）。

【０３１９】

［０３０６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３６２および配列番号３６３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２３である。

【０３２０】

［０３０７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３２１】

【化４８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQ
SISSYLAWYQQKPGQPPKFLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAA
TYYCQSYYDSVSNP (SEQ ID NO: 378)

【０３２２】

［０３０９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３２３】

【化４９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGLDLGTYWFMC
WVRQAPGKGLEWIACIYTGSSGSTFYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADT
ATYFCARGYSGYGYFKL (SEQ ID NO: 379).

【０３２４】

［０３１０］本発明はさらに、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８０；配列番号３８１；および配列番号３８２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８３；配列番号３８４；および配列番号３８５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３２５】

［０３１１］別の態様において、本発明は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８０；配列番号３８１；および配列番号３８２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８３；配列番号３８４；および配列番号３８５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３２６】

［０３１２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３７８のポリペプチド

配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３７９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３２７】

［０３１３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８０；配列番号３８１；および配列番号３８２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３２８】

［０３１４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８３；配列番号３８４；および配列番号３８５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３２９】

［０３１５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３７８の可変軽鎖領域；配列番号３７９の可変重鎖領域；配列番号３７８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８０；配列番号３８１；および配列番号３８２）；ならびに配列番号３７９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８３；配列番号３８４；および配列番号３８５）。

【０３３０】

［０３１６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７８および配列番号３７９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２４である。

【０３３１】

［０３１７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３３２】

【化５０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGVTFAIEMTQSPFSVSAAVGGTVSISCQASQS
VYKNNQLSWYQQKSGQPPKLLIYGASALASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDVQCDD
AATYYCAGAITGSIDTDG (SEQ ID NO: 394)

【０３３３】

［０３１９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３３４】

【化５１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTTSGFSFSSSYFICWV
RQAPGKGLEWIACIYGGDGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTAT
YFCAREWAYSQGYFGAFDL (SEQ ID NO: 395).

【０３３５】

［０３２０］本発明はさらに、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９６；配列番号３９７；および配列番号３９８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９９；配列番号４００；および配列番号４０１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には

、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３３６】

［０３２１］別の態様において、本発明は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９６；配列番号３９７；および配列番号３９８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９９；配列番号４００；および配列番号４０１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３３７】

［０３２２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３９４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号３９５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３３８】

［０３２３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９６；配列番号３９７；および配列番号３９８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３３９】

［０３２４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９９；配列番号４００；および配列番号４０１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３４０】

［０３２５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号３９４の可変軽鎖領域；配列番号３９５の可変重鎖領域；配列番号３９４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９６；配列番号３９７；および配列番号３９８）；ならびに配列番号３９５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９９；配列番号４００；および配列番号４０１）。

【０３４１】

［０３２６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３９４および配列番号３９５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２５である。

【０３４２】

［０３２７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３４３】

【化５２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQAS
EDISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVSSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADA
ATYYCQCTYGTISISDGNA (SEQ ID NO: 410)

【０３４４】

［０３２９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３４５】
【化５３】
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYFMTWV
RQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASWVKGRFTISKSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCA
RVLIVSYGAFTI (SEQ ID NO: 411).

【０３４６】
［０３３０］本発明はさらに、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１２；配列番号４１３；および配列番号４１４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１５；配列番号４１６；および配列番号４１７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０３４７】
［０３３１］別の態様において、本発明は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１２；配列番号４１３；および配列番号４１４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１５；配列番号４１６；および配列番号４１７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０３４８】
［０３３２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４１０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４１１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０３４９】
［０３３３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１２；配列番号４１３；および配列番号４１４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０３５０】
［０３３４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１５；配列番号４１６；および配列番号４１７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０３５１】
［０３３５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４１０の可変軽鎖領域；配列番号４１１の可変重鎖領域；配列番号４１０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１２；配列番号４１３；および配列番号４１４）；ならびに配列番号４１１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１５；配列番号４１６；および配列番号４１７）。
【０３５２】
［０３３６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４１０および配列番号４１１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する

、Ａｂ２６である。
【０３５３】
［０３３７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０３５４】
【化５４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQAS
EDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADA
ATYYCQCTYGIISISDGNA (SEQ ID NO: 426)

【０３５５】
［０３３９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０３５６】
【化５５】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYFMTWV
RQAPGEGLEYIGFMNTGDNAYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFC
ARVLVVAYGAFNI (SEQ ID NO: 427).

【０３５７】
［０３４０］本発明はさらに、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２８；配列番号４２９；および配列番号４３０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４３１；配列番号４３２；および配列番号４３３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０３５８】
［０３４１］別の態様において、本発明は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２８；配列番号４２９；および配列番号４３０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４３１；配列番号４３２；および配列番号４３３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０３５９】
［０３４２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４２６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４２７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０３６０】
［０３４３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２８；配列番号４２９；および配列番号４３０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０３６１】
［０３４４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領

域）に対応する、配列番号４３１；配列番号４３２；および配列番号４３３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３６２】

［０３４５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４２６の可変軽鎖領域；配列番号４２７の可変重鎖領域；配列番号４２６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２８；配列番号４２９；および配列番号４３０）；ならびに配列番号４２７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４３１；配列番号４３２；および配列番号４３３）。

【０３６３】

［０３４６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４２６および配列番号４２７を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２７である。

【０３６４】

［０３４７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３６５】

【化５６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSEPVGGTVSISCQSSKS
VMNNNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCQGGYTGYSDHGT (SEQ ID NO: 442)

【０３６６】

［０３４９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３６７】

【化５７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTCTVSGIDLSSYPMNWV
RQAPGKGLEWIGFINTGGTIVYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFC
ARGSYVSSGYAYYFNV (SEQ ID NO: 443).

【０３６８】

［０３５０］本発明はさらに、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４４；配列番号４４５；および配列番号４４６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４７；配列番号４４８；および配列番号４４９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３６９】

［０３５１］別の態様において、本発明は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４４；配列番号４４５；および配列番号４４６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４７；配列番号４４８；および配列番号４４９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配

列の組み合わせが含まれる。

【０３７０】

［０３５２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４４２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４４３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３７１】

［０３５３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４４；配列番号４４５；および配列番号４４６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３７２】

［０３５４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４７；配列番号４４８；および配列番号４４９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３７３】

［０３５５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４４２の可変軽鎖領域；配列番号４４３の可変重鎖領域；配列番号４４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４４；配列番号４４５；および配列番号４４６）；ならびに配列番号４４３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４７；配列番号４４８；および配列番号４４９）。

【０３７４】

［０３５６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４４２および配列番号４４３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２８である。

【０３７５】

［０３５７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３７６】

【化５８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQS
VYNNNWLSWFQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
VATYYCAGGYLDSVI (SEQ ID NO: 458)

【０３７７】

［０３５９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３７８】

【化５９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYSINWV
RQAPGKGLEWIGIIANSGTTFYANWAKGRFTVSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCA
RESGMYNEYGKFNI (SEQ ID NO: 459).

【０３７９】

［０３６０］本発明はさらに、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤ

Ｒ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６０；配列番号４６１；および配列番号４６２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６３；配列番号４６４；および配列番号４６５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３８０】

［０３６１］別の態様において、本発明は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６０；配列番号４６１；および配列番号４６２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６３；配列番号４６４；および配列番号４６５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３８１】

［０３６２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４５８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４５９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３８２】

［０３６３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６０；配列番号４６１；および配列番号４６２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３８３】

［０３６４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６３；配列番号４６４；および配列番号４６５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３８４】

［０３６５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４５８の可変軽鎖領域；配列番号４５９の可変重鎖領域；配列番号４５８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６０；配列番号４６１；および配列番号４６２）；ならびに配列番号４５９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６３；配列番号４６４；および配列番号４６５）。

【０３８５】

［０３６６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４５８および配列番号４５９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ２９である。

【０３８６】

［０３６７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３８７】

【化６０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCASDMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASE
NIYSFLAWYQQKPGQPPKLLIFKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAA
TYYCQQGATVYDIDNN (SEQ ID NO: 474)

【０３８８】

［０３６９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０３８９】

【化６１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSAYAMIWV
RQAPGEGLEWITIIYPNGITYYANWAKGRFTVSKTSTAMDLKITSPTTEDTATYFCA
RDAESSKNAYWGYFNV (SEQ ID NO: 475).

【０３９０】

［０３７０］本発明はさらに、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７６；配列番号４７７；および配列番号４７８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７９；配列番号４８０；および配列番号４８１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３９１】

［０３７１］別の態様において、本発明は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７６；配列番号４７７；および配列番号４７８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７９；配列番号４８０；および配列番号４８１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０３９２】

［０３７２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４７４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４７５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３９３】

［０３７３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７６；配列番号４７７；および配列番号４７８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３９４】

［０３７４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７９；配列番号４８０；および配列番号４８１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０３９５】

［０３７５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、

以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４７４の可変軽鎖領域；配列番号４７５の可変重鎖領域；配列番号４７４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７６；配列番号４７７；および配列番号４７８）；ならびに配列番号４７５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７９；配列番号４８０；および配列番号４８１）。

【０３９６】

［０３７６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４７４および配列番号４７５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３０である。

【０３９７】

［０３７７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０３９８】

【化６２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCASDMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASE
NIYSFLAWYQQKPGQPPKLLIFRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAA
TYYCQQGATVYDIDNN (SEQ ID NO: 490)

【０３９９】

［０３７９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０４００】

【化６３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSAYAMIWV
RQAPGEGLEWITIIYPNGITYYANWAKGRFTVSKTSTAMDLKITSPTTEDTATYFCA
RDAESSKNAYWGYFNV (SEQ ID NO: 491).

【０４０１】

［０３８０］本発明はさらに、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９２；配列番号４９３；および配列番号４９４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９５；配列番号４９６；および配列番号４９７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４０２】

［０３８１］別の態様において、本発明は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９２；配列番号４９３；および配列番号４９４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９５；配列番号４９６；および配列番号４９７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４０３】

［０３８２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号４９０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、

配列番号４９１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４０４】

［０３８３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９２；配列番号４９３；および配列番号４９４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４０５】

［０３８４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９５；配列番号４９６；および配列番号４９７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４０６】

［０３８５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号４９０の可変軽鎖領域；配列番号４９１の可変重鎖領域；配列番号４９０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９２；配列番号４９３；および配列番号４９４）；ならびに配列番号４９１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９５；配列番号４９６；および配列番号４９７）。

【０４０７】

［０３８６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４９０および配列番号４９１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３１である。

【０４０８】

［０３８７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０４０９】

【化６４】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAIEMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASES
VFNNMLSWYQQKPGHSPKLLIYDASDLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECDDA
ATYYCAGYKSDSNDGDNV (SEQ ID NO: 506)

【０４１０】

［０３８９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０４１１】

【化６５】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNRNSITWV
RQAPGEGLEWIGIITGSGRTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFC
ARGHPGLGSGNI (SEQ ID NO: 507).

【０４１２】

［０３９０］本発明はさらに、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０８；配列番号５０９；および配列番号５１０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１１；配列番号５１２；および配列番号５１３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には

、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４１３】

［０３９１］別の態様において、本発明は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０８；配列番号５０９；および配列番号５１０の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１１；配列番号５１２；および配列番号５１３の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４１４】

［０３９２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５０６のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５０７のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４１５】

［０３９３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０８；配列番号５０９；および配列番号５１０の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４１６】

［０３９４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１１；配列番号５１２；および配列番号５１３の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４１７】

［０３９５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５０６の可変軽鎖領域；配列番号５０７の可変重鎖領域；配列番号５０６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５０８；配列番号５０９；および配列番号５１０）；ならびに配列番号５０７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５１１；配列番号５１２；および配列番号５１３）。

【０４１８】

［０３９６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５０６および配列番号５０７を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３２である。

【０４１９】

［０３９７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０４２０】

【化６６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGTVTINCQSSQ
SVYNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISEVQCDD
AATYYCQGYYSGPIIT (SEQ ID NO: 522)

【０４２１】

［０３９９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０４２２】
【化６７】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLNNYYIQWV
RQAPGEGLEWIGIIYAGGSAYYATWANGRFTIAKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYF
CARGTFDGYEL (SEQ ID NO: 523).

【０４２３】
［０４００］本発明はさらに、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２４；配列番号５２５；および配列番号５２６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２７；配列番号５２８；および配列番号５２９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０４２４】
［０４０１］別の態様において、本発明は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２４；配列番号５２５；および配列番号５２６の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２７；配列番号５２８；および配列番号５２９の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０４２５】
［０４０２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５２２のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５２３のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０４２６】
［０４０３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２４；配列番号５２５；および配列番号５２６の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０４２７】
［０４０４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２７；配列番号５２８；および配列番号５２９の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０４２８】
［０４０５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５２２の可変軽鎖領域；配列番号５２３の可変重鎖領域；配列番号５２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２４；配列番号５２５；および配列番号５２６）；ならびに配列番号５２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２７；配列番号５２８；および配列番号５２９）。
【０４２９】
［０４０６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５２２および配列番号５２３を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する

、Ａｂ３３である。
【０４３０】
［０４０７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：
【０４３１】
【化６８】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSVPVGDTVTISCQSSES
VYSNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGAQCDD
AATYYCQGYYSGVINS (SEQ ID NO: 538)

【０４３２】
［０４０９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：
【０４３３】
【化６９】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYFMSWV
RQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASWASGRLTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCA
RILIVSYGAFTI (SEQ ID NO: 539).

【０４３４】
［０４１０］本発明はさらに、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４０；配列番号５４１；および配列番号５４２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４３；配列番号５４４；および配列番号５４５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０４３５】
［０４１１］別の態様において、本発明は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４０；配列番号５４１；および配列番号５４２の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４３；配列番号５４４；および配列番号５４５の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。
【０４３６】
［０４１２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５３８のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５３９のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０４３７】
［０４１３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４０；配列番号５４１；および配列番号５４２の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０４３８】
［０４１４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗

体の断片は、配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４３；配列番号５４４；および配列番号５４５の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４３９】

［０４１５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５３８の可変軽鎖領域；配列番号５３９の可変重鎖領域；配列番号５３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４０；配列番号５４１；および配列番号５４２）；ならびに配列番号５３９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４３；配列番号５４４；および配列番号５４５）。

【０４４０】

［０４１６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３８および配列番号５３９を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３４である。

【０４４１】

［０４１７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０４４２】

【化７０】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAT
ESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDA
ATYYCQQGYSSANIDNA (SEQ ID NO: 554)

【０４４３】

［０４１９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０４４４】

【化７１】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSKYYMSWV
RQAPEKGLKYIGYIDSTTVNTYYATWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFC
ARGSTYFTDGGHRLDL (SEQ ID NO: 555).

【０４４５】

［０４２０］本発明はさらに、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５６；配列番号５５７；および配列番号５５８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５９；配列番号５６０；および配列番号５６１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４４６】

［０４２１］別の態様において、本発明は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５６；配列番号５５７；および配列番号５５８の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５９；配列番号５６０；および配列番号５６１の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明

の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４４７】

［０４２２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５５４のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５５５のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４４８】

［０４２３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５６；配列番号５５７；および配列番号５５８の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４４９】

［０４２４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５９；配列番号５６０；および配列番号５６１の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４５０】

［０４２５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５５４の可変軽鎖領域；配列番号５５５の可変重鎖領域；配列番号５５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５６；配列番号５５７；および配列番号５５８）；ならびに配列番号５５５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５９；配列番号５６０；および配列番号５６１）。

【０４５１】

［０４２６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５５４および配列番号５５５を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３５である。

【０４５２】

［０４２７］別の態様において、本発明には、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を所持する抗体が含まれる：

【０４５３】

【化７２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAT
ESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDA
ATYYCQQGYSSANIDNA (SEQ ID NO: 570)

【０４５４】

［０４２９］本発明にはまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有し、そして以下に示す配列を含む可変重鎖配列を所持する抗体も含まれる：

【０４５５】

【化７３】

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYNMGW
VRQAPGKGLEWIGSITIDGRTYYASWAKGRFTVSKSSTTVDLKMTSLTTGDTATYF
CARILIVSYGAFTI (SEQ ID NO: 571).

【０４５６】

［０４３０］本発明はさらに、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤ

Ｒ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７２；配列番号５７３；および配列番号５７４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７５；配列番号５７６；および配列番号５７７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４５７】

［０４３１］別の態様において、本発明は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７２；配列番号５７３；および配列番号５７４の１以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７５；配列番号５７６；および配列番号５７７の１以上のポリペプチド配列、あるいはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、他の抗体、例えばキメラ抗体を意図する。本発明の別の態様において、本発明の抗体には、上に示すＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせが含まれる。

【０４５８】

［０４３２］本発明はまた、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片も意図する。本発明の１つの態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５７０のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。本発明の別の態様において、本発明の抗体断片は、配列番号５７１のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４５９】

［０４３３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７２；配列番号５７３；および配列番号５７４の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４６０】

［０４３４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７５；配列番号５７６；および配列番号５７７の１以上のポリペプチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４６１】

［０４３５］本発明はまた、本明細書記載の１以上の抗体断片を含む抗体断片も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片は、以下の抗体断片のすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはそれらからなる：配列番号５７０の可変軽鎖領域；配列番号５７１の可変重鎖領域；配列番号５７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７２；配列番号５７３；および配列番号５７４）；ならびに配列番号５７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７５；配列番号５７６；および配列番号５７７）。

【０４６２】

［０４３６］本発明の好ましい態様において、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５７０および配列番号５７１を含み、そして本明細書に示す生物学的活性の少なくとも１つを有する、Ａｂ３６である。

【０４６３】

［０４３７］こうした抗体断片は、１以上の以下の限定されない型：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖおよび一本鎖Ｆｖ抗体型で存在してもよい。好ましい態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体は、以下の配列を含むカッパ定常軽鎖配列をさらに含む：

【０４６４】

【化７４】

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 586).

【０４６５】

［０４３９］別の好ましい態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体は、以下に示す配列を含むガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：

【０４６６】

【化７５】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (SEQ ID NO: 588).

【０４６７】

［０４４１］別の態様において、本発明は：配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１からなる群より選択されるＶ$_H$ポリペプチド配列を含み；そして：配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０からなる群より選択されるＶ$_L$ポリペプチド配列をさらに含む単離抗ＩＬ－６抗体、あるいはその変異体であって、前記Ｖ$_H$またはＶ$_L$ポリペプチド中の１以上のフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、別のアミノ酸残基で置換されて、ＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体を生じている、前記変異体を意図する。本発明は、これらの抗体のヒト化型およびキメラ型を意図する。キメラ抗体には、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９定常領域由来のＦｃが含まれてもよい。

【０４６８】

［０４４２］本発明の１つの態様において、抗体あるいはＶ$_H$またはＶ$_L$ポリペプチドは、本明細書に言及するヒト化プロセス開始前に、１以上のウサギＢ細胞集団から生じるかまたは選択される。

【０４６９】

［０４４３］本発明の別の態様において、抗ＩＬ－６抗体およびその断片は、ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体に対する結合特異性を有する。ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体の限定されない例は、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍｏｎｋｅｙとしても知られる）およびアカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ　ｍｏｎｋｅｙ）から得られるＩＬ－６である。本発明の別の態様において、抗ＩＬ－６抗体およびその断片は、ＩＬ－６とＩＬ－６Ｒの会合、および／またはＩＬ－

６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体の産生、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの産生を阻害し、そして／または前述の１以上の生物学的影響をアンタゴナイズする。

【０４７０】

［０４４４］本明細書の段落［００６２］に記載するように、抗体およびその断片を翻訳後修飾して、化学的リンカー、検出可能部分、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、および化学発光部分、または機能性部分、例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性剤、および放射性物質を付加してもよい。

【０４７１】

［０４４５］検出可能部分に関しては、さらなる例示的な酵素には、限定されるわけではないが、西洋ワサビ（ｈｏｒｓｅｒａｄｉｓｈ）・ペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼおよびルシフェラーゼが含まれる。さらなる例示的な蛍光物質には、限定されるわけではないが、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセイン・イソチオシアネート、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリンおよび塩化ダンシルが含まれる。さらなる例示的な化学発光部分には、限定されるわけではないが、ルミノールが含まれる。さらなる例示的な生物発光物質には、限定されるわけではないが、ルシフェリンおよびエクオリンが含まれる。さらなる例示的な放射性物質には、限定されるわけではないが、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、イオウ３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）およびリン３２（^{32}Ｐ）が含まれる。

【０４７２】

［０４４６］機能性部分に関しては、例示的な細胞毒性剤には、限定されるわけではないが、メトトレキセート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン；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、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソ尿素、シクロホスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）；ダウノルビシン（以前のダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビサントレンを含むアントラサイクリン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（ＡＭＣ）を含む抗生物質；ならびにビンカアルカロイド、ビンクリスチンおよびビンブラスチンなどの抗有糸分裂剤が含まれる。他の細胞毒性剤には、パクリタキセル（タキソール）、リシン、シュードモナス外毒素、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロミド、エメチン、エトポシド、テノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、マイトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロン、およびこれらの細胞毒性剤の混合物が含まれる。

【０４７３】

［０４４７］さらなる細胞毒性剤には、限定されるわけではないが、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、マイトマイシンＣ、アクチノマイシンＤ、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびブレオマイシンなどの化学療法剤が含まれる。植物および細菌由来の毒性酵素、例えばリシン、ジフテリア毒素およびシュードモナス属毒素をヒト化抗体またはその断片にコンジュゲート化して、細胞種特異的殺傷試薬を生成してもよい（Ｙｏｕｌｅら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：５４８３（１９８０）；Ｇｉｌｌｉｌａｎｄら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．

ＵＳＡ ７７：４５３９（１９８０）； Ｋｒｏｌｉｃｋら, Ｐｒｏｃ. Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ. Ｓｃｉ. ＵＳＡ ７７：５４１９（１９８０））。

【０４７４】

［０４４８］他の細胞毒性剤には、Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇによって米国特許第６，６５３，１０４号に記載されるような細胞毒性リボヌクレアーゼが含まれる。本発明の態様はまた、アルファまたはベータ粒子を放射する放射性核種が、複合体形成剤の使用を伴うかまたは伴わずに、抗体またはその結合性断片に安定してカップリングされる、放射免疫コンジュゲートにも関する。こうした放射性核種には、リン－３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム－４７（^{47}Ｓｃ）、銅－６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム－６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム－８８（^{88}Ｙ）、イットリウム－９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム－１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム－１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム－１８６（^{186}Ｒｅ）またはレニウム－１８８（^{188}Ｒｅ）などのベータ放射体、およびアスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、鉛－２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）もしくは－２１３（^{213}Ｂｉ）またはアクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）などのアルファ放射体が含まれる。

【０４７５】

［０４４９］抗体またはその結合性断片を、検出可能部分などにコンジュゲート化する方法が当該技術分野に知られ、例えば、Ｈｕｎｔｅｒら, Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５（１９６２）； Ｄａｖｉｄら, Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４（１９７４）； Ｐａｉｎら, Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. Ｍｅｔｈ. ４０：２１９（１９８１）；およびＮｙｇｒｅｎ, Ｊ., Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ. ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ. ３０：４０７（１９８２）に記載される方法がある。

【０４７６】

［０４５０］本明細書記載の態様にはさらに、本明細書に示す抗体、抗体断片、ディアボディ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域およびＣＤＲに実質的に相同な変異体および同等物が含まれる。これらは、例えば、保存的置換突然変異（すなわち類似のアミノ酸による１以上のアミノ酸の置換）を含有してもよい。例えば、保存的置換は、アミノ酸の同じ一般的クラス内の別のものでの置換、例えば１つの酸性アミノ酸の別の酸性アミノ酸での置換、１つの塩基性アミノ酸の別の塩基性アミノ酸での置換、または１つの中性アミノ酸の別の中性アミノ酸での置換を指す。保存的アミノ酸置換によって意図されるものは、当該技術分野に周知である。

【０４７７】

［０４５１］別の態様において、本発明は、本明細書に示す抗体断片、可変領域およびＣＤＲの任意の１以上のポリペプチド配列に、少なくとも９０％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を意図する。より好ましくは、本発明は、本明細書に示す抗体断片、可変領域およびＣＤＲの任意の１以上のポリペプチド配列に、少なくとも９５％以上の配列相同性、さらにより好ましくは、少なくとも９８％以上の配列相同性、そしてさらにより好ましくは、少なくとも９９％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を意図する。核酸およびアミノ酸配列間の相同性を決定するための方法が、一般の当業者に周知である。

【０４７８】

［０４５２］別の態様において、本発明は、さらに抗ＩＬ－６活性を有する、本明細書に示す抗体断片、可変領域およびＣＤＲの上記に列挙するポリペプチド相同体をさらに意図する。抗ＩＬ－６活性の限定されない例を、例えば以下の段落［０７３１］～［０７３６］に示す。

【０４７９】

［０４５３］別の態様において、本発明は、前述の配列いずれかに結合する抗イディオタイプ抗体の生成および使用をさらに意図する。例示的な態様において、こうした抗イディオタイプ抗体を、抗ＩＬ－６抗体を投与されている被験体に投与して、抗ＩＬ－６抗体の効果を調節するか、減少させるか、または中和してもよい。こうした抗イディオタイプ

抗体はまた、抗ＩＬ－６抗体の存在によって特徴付けられる自己免疫疾患の治療にも有用でありうる。こうした抗イディオタイプ抗体のさらなる例示的な使用は、本発明の抗ＩＬ－６抗体の検出のためであり、例えば被験体血液または他の体液中に存在する抗ＩＬ－６抗体のレベルを監視するためである。

【０４８０】

［０４５４］本発明はまた、本明細書記載の他のポリヌクレオチド配列いずれかに対して置換されている本明細書記載のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列いずれかを含む抗ＩＬ－６抗体も意図する。例えば、限定なしに、本発明は、本明細書記載の可変軽鎖および可変重鎖配列のいずれかの組み合わせを含む抗体を意図し、そして本明細書記載の任意の他のＣＤＲ配列に対する、本明細書記載の任意のＣＤＲ配列の置換から生じる抗体をさらに意図する。

【０４８１】

本発明のさらなる例示的な態様

［０４５５］別の態様において、本発明は、損なわれていない（intact）ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合し、そして／または同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に対する結合に関して競合する、１以上の抗ヒトＩＬ－６抗体または抗体断片を意図する。好ましい態様において、抗ヒトＩＬ－６抗体または断片は、損なわれていないヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１と同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に特異的に結合し、そして／または同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープ（単数または複数）に対する結合に関して競合する。

【０４８２】

［０４５６］本発明の別の態様において、損なわれていないＩＬ－６ポリペプチドまたはその断片上の、Ａｂ１によって特異的に結合されるのと、同じ直鎖またはコンホメーション・エピトープに特異的に結合する抗ヒトＩＬ－６抗体は、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチド全長に渡る重複直鎖ペプチド断片を用いた、エピトープマッピングによって確かめられるＩＬ－６エピトープ（単数または複数）に結合する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６エピトープは、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５および／またはアミノ酸残基５８～７２をそれぞれ含むものより選択されるＩＬ－６断片中に含まれる１以上の残基群を含むかまたは該残基群からなる。

【０４８３】

［０４５７］本発明はまた、限定されるわけではないが、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６より選択される抗ＩＬ－６抗体を含む、本明細書に開示する抗体または抗体断片と、同じＩＬ－６エピトープに結合し、そして／またはＩＬ－６への結合に関して、該抗ＩＬ－６抗体と競合する、抗ＩＬ－６抗体にも関する。

【０４８４】

［０４５８］別の態様において、本発明はまた、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０

７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１からなる群より選択されるV_Hポリペプチド配列中に含有される１以上のＣＤＲ、および／または配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０からなる群より選択されるV_Lポリペプチド配列中に含有される１以上のＣＤＲを含む、単離抗ＩＬ－６抗体または抗体断片にも関する。

【０４８５】

［０４５９］本発明の１つの態様において、２つの先の段落中に論じる抗ヒトＩＬ－６抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体中に含有されるのものと同一の少なくともそれぞれ２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を、可変軽鎖および可変重鎖領域中に含む。

【０４８６】

［０４６０］好ましい態様において、上に論じる抗ヒトＩＬ－６抗体は、Ａｂ１中に含有されるのものと同一の少なくともそれぞれ２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を、可変軽鎖および可変重鎖領域中に含む。別の態様において、上に論じる抗ヒトＩＬ－６抗体のＣＤＲはすべて、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６からなる群より選択される抗ヒトＩＬ－６抗体中に含有されるＣＤＲと同一である。本発明の好ましい態様において、上に論じる抗ヒトＩＬ－６抗体のＣＤＲはすべて、Ａｂ１中に含有されるＣＤＲと同一である。

【０４８７】

［０４６１］本発明は、上に論じる１以上の抗ヒトＩＬ－６抗体が非グリコシル化されているもの；エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を改変するように修飾されているＦｃ領域を含有するもの；ヒト、ヒト化、一本鎖またはキメラ抗体であるもの；ならびにウサギ（親）抗ヒトＩＬ－６抗体由来のヒト化抗体であるものをさらに意図する。

【０４８８】

［０４６２］本発明は、前記抗体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域中のフレームワーク領域（ＦＲ）が、それぞれ、ヒトＦＲであって、修飾されていないか、あるいは可変軽鎖または重鎖領域中の最大で２つまたは３つのヒトＦＲ残基が親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基で置換されることによって修飾されており、そしてライブラリー中に含有される他のヒト生殖系列抗体配列に比較して、対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域に対する高レベルの相同性に基づいて、ヒト生殖系列抗体配列ライブラリーから選択されているヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来している、ヒトＦＲである、１以上の抗ヒトＩＬ－６抗体をさらに意図する。

【０４８９】

［０４６３］本発明の１つの態様において、抗ヒトＩＬ－６抗体または断片は、ＩＬ－６を発現しているヒト細胞および／または循環可溶性ＩＬ－６分子にｉｎ　ｖｉｖｏで結合し、こうしたＩＬ－６には、ＩＬ－６を発現する細胞と関連する疾患を持つ患者において、ヒト細胞上にまたはヒト細胞によって発現されるＩＬ－６が含まれる。

【０４９０】

［０４６４］別の態様において、疾患は、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連す

る疲労、炎症性疾患と関連する疲労、慢性疲労症候群、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、年齢関連悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、骨ページェット病、骨関節炎、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（ＳＩＲＳ）より選択される。好ましい態様において、疾患は、癌、炎症性障害、ウイルス障害、または自己免疫障害より選択される。特に好ましい態様において、疾患は、関節炎、悪液質、および消耗症候群である。

【０４９１】

［０４６５］本発明は、検出可能標識または療法剤に直接または間接的に付着した、抗ヒトＩＬ－６抗体または断片をさらに意図する。

［０４６６］本発明はまた、上に示すような抗ヒトＩＬ－６抗体または抗体断片の発現を生じる１以上の核酸配列も意図し、これには、酵母またはヒトに好ましいコドンを含むかまたはこうしたコドンからなるものが含まれる。本発明はまた、前記核酸配列（単数または複数）を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルスベクターを含む）も意図する。本発明はまた、上に示す抗体の少なくとも１つを発現する宿主細胞または組換え宿主細胞も意図し、これには、哺乳動物、酵母、細菌、および昆虫細胞が含まれる。好ましい態様において、宿主細胞は酵母細胞である。さらに好ましい態様において、酵母細胞は二倍体酵母細胞である。さらに好ましい態様において、酵母細胞はピキア属酵母である。

【０４９２】

［０４６７］本発明はまた、ＩＬ－６を発現している細胞と関連する疾患または状態を持つ患者に、療法的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＩＬ－６抗体または断片を投与する工程を含む治療法も意図する。治療可能な疾患を、上に示す限定されないリスト中に提示する。好ましい態様において、疾患は、癌、自己免疫疾患、または炎症状態から選択される。特に好ましい態様において、疾患は癌またはウイルス感染である。別の態様において、治療にはさらに、化学療法、放射線療法、サイトカイン投与または遺伝子治療より選択される別の療法剤または措置の投与が含まれる。

【０４９３】

［０４６８］本発明は、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出するｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法であって、診断的に有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＩＬ－６抗体を投与する工程を含む、前記方法をさらに意図する。１つの態様において、前記投与には、ＩＬ－６を発現している疾患部位での抗体の検出を容易にする放射性核種またはフルオロフォアの投与がさらに含まれる。本発明の別の態様において、ｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法を用いて、ＩＬ－６を発現している腫瘍または転移を検出するか、あるいはこれを用いて、ＩＬ－６を発現している細胞と関連する自己免疫障害部位の存在を検出する。さらなる態様において、前記ｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法の結果を用いて、放射線療法、化学療法またはその組み合わせを含む療法措置を含む、適切な療法措置の設計を容易にする。

【０４９４】

抗ＩＬ－６抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

［０４６９］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリ

ヌクレオチドは、配列番号２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０４９５】

【化７６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTA
ACAATGAATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTG
ATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCTTT
CGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCT
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTT (SEQ ID NO: 10)

【０４９６】

［０４７１］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０４９７】

【化７７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACG
TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
TATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAA
TTTAACTTGTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 11).

【０４９８】

［０４７３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１２；配列番号１３；および配列番号１４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０４９９】

［０４７４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１５；配列番号１６；および配列番号１７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５００】

［０４７５］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１０；配列番号３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１１；配列番号１０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１２；配列番号１３；および配列番号１４）；ならびに配列番号１１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１５；配列番号１６；および配列番号１７）。

【０５０１】

［０４７６］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５０２】

【化７８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGACCATT
TACAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACCAGGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGATTCAGCGGCA
GTGGGGCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTGGTAGTAATGTTGATAATGTT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGT
CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT
GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG (SEQ ID NO: 29)

【０５０３】

［０４７８］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５０４】

【化７９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCCTGACACTTACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGACCATG
CAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATTC
ATTAATAGTGGTGGTAGCGCACGCTACGCGAGCTGGGCAGAAGGCCGATTCAC
CATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGTCAGAGGGGGTGCTGTTTGGAGTATTCATA
GTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCA
AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG (SEQ ID NO: 30).

【０５０５】

［０４８０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３１；配列番号３２；および配列番号３３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５０６】

［０４８１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２２の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４；配列番号３５；および配列番号３６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５０７】

［０４８２］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２１の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９；配列番号２２の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０；配列番号２９の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３１；配列番号３２；および配列番号３３）；ならびに配列番号３０の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３４；配列番号３５；および配列番号３６）。

【０５０８】

［０４８３］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３７の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５０９】

【化８０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGACAACAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCGTG
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATAATGC
CTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTG
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTTCT (SEQ ID NO: 45)

【０５１０】

［０４８５］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３８の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５１１】

【化８１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACCCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGTCTACTACA
TGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCATT
ACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTACAATGGGTCGG
TTGGATCTCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 46).

【０５１２】

［０４８７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４７；配列番号４８；および配列番号４９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５１３】

［０４８８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３８の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５０；配列番号５１；および配列番号５２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５１４】

［０４８９］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ

－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３７の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５；配列番号３８の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６；配列番号３７の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４７；配列番号４８；および配列番号４９）；ならびに配列番号３８の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５０；配列番号５１；および配列番号５２）。

【０５１５】

［０４９０］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５１６】

【化８２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTATC
TGCACCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGAGAACAACTATTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGATTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATTACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATGATGC
CTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTG
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTT (SEQ ID NO: 61)

【０５１７】

［０４９２］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５４の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５１８】

【化８３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTG
GAGGAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGCCTACT
ACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTC
ATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCAC
CTTCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGT
CGGTTGGATCTCTGGGGCCATGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 62).

【０５１９】

［０４９４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号６３；配列番号６４；および配列番号６５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５２０】

［０４９５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５４の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号６６；配列番号６７；および配列番号６８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５２１】

［０４９６］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５３の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号６１；配列番号５４の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号６２；配列番号５３の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号６３；配列番号６４；および配列番号６５）；ならびに配列番号５４の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号６６；配列番号６７；および配列番号６８）。

【０５２２】

［０４９７］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６９の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５２３】

【化８４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCGCCTGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTG
ATGATAACAACTGGTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACGAGGGCAGCCTCCCAAG
TACCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATCTTTGCTTTC
GGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCT (SEQ ID NO: 77)

【０５２４】

［０４９９］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７０の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５２５】

【化８５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAATCATT
GGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTGGTCCTGGTAATGGTGGTGACATCT
GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACT (SEQ ID NO: 78).

【０５２６】

［０５０１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６９の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号７９；配列番号８０；および配列番号８１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５２７】

［０５０２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７０の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号８２；配列番号８３；および配列番号８４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５２８】

［０５０３］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号６９の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号７７；配列番号７０の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号７８；配列番号６９の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号７９；配列番号８０；および配列番号８１）；ならびに配列番号７０の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号８２；配列番号８３；および配列番号８４）。

【０５２９】

［０５０４］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８５の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５３０】

【化８６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTG
CTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACC
CAGACACCATCGCCCGTGTCTGTACCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTG
CCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATTTCTTATCGTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGG
TCCCAGATAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATC
AGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGAT
GATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTAC
GGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC (SEQ ID NO: 93)

【０５３１】

［０５０６］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８６の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５３２】

【化８７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACGCTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGACTATGCAA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
TATGCTGGTAGTGGTAGCACATGGTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGGATACGATGACTATGGTGAT
TTCGATCGATTGGATCTCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCC
TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT (SEQ ID NO: 94).

【０５３３】

［０５０８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８５の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号９５；配列番号９６；および配列番号９７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５３４】

［０５０９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８６の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号９８；配列番号９９；および配列番号１００の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５３５】

［０５１０］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ

－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号８５の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号９３；配列番号８６の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号９４；配列番号８５の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号９５；配列番号９６；および配列番号９７）；ならびに配列番号８６の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号９８；配列番号９９；および配列番号１００）。

【０５３６】

［０５１１］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５３７】

【化８８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTG
CTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACC
CAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAATG
CCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAG
GGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCT
CATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC
GACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTG
AGGAATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTAC
GGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC (SEQ ID NO: 109)

【０５３８】

［０５１３］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５３９】

【化８９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCTCAGGT
GTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGAC
ACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACAT
GACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATGATTT
ATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGGGCGATAGGCCGATTCACCATC
TCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGA
CACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAAT
TTAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 110).

【０５４０】
［０５１５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０１の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１１１；配列番号１１２；および配列番号１１３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０５４１】
［０５１６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０２の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１１４；配列番号１１５；および配列番号１１６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。
【０５４２】
［０５１７］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１０１の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１０９；配列番号１０２の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１１０；配列番号１０１の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１１１；配列番号１１２；および配列番号１１３）；ならびに配列番号１０２の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１１４；配列番号１１５；および配列番号１１６）。
【０５４３】
［０５１８］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：
【０５４４】
【化９０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCACCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTG
GTAATAACCAGGACTTATCCTGGTTTCAGCAGAGACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACGAAATATCCAAACTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACACTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTACAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGC
T (SEQ ID NO: 130)

【０５４５】
［０５２０］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：
【０５４６】

【化９１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCACTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGTCGTACAA
TGTCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATT
TGGAGTGGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGGCGATACTGGTGGTCACGCTTATG
CTACTCGCTTAAATCTC (SEQ ID NO: 131).

【０５４７】

［０５２２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１３２；配列番号１３３；および配列番号１３４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５４８】

［０５２３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１３５；配列番号１３６；および配列番号１３７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５４９】

［０５２４］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１２２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１３０；配列番号１２３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１３１；配列番号１２２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１３２；配列番号１３３；および配列番号１３４）；ならびに配列番号１２３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１３５；配列番号１３６；および配列番号１３７）。

【０５５０】

［０５２５］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５５１】

【化９２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAGTAATAAGTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACTGGACATCCAAACTGGCATCTGGGGCCCCATCACGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAATTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTATGATGATGATGCTGATAATGC
T (SEQ ID NO: 146)

【０５５２】

［０５２７］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５５３】

【化９３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAAGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGACG
AAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTGGAGGGCGGCTAC
ATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCA
GTTATGATAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACC
ATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAAC
CGAGGACACGGCCACCTATTTCTGCGTCAGATCACTAAAATATCCTACTGTTAC
TTCTGATGACTTG (SEQ ID-NO: 147).

【０５５４】

［０５２９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１４８；配列番号１４９；および配列番号１５０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５５５】

［０５３０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１５１；配列番号１５２；および配列番号１５３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５５６】

［０５３１］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１３８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１４６；配列番号１３９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１４７；配列番号１３８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１４８；配列番号１４９；および配列番号１５０）；ならびに配

列番号１３９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１５１；配列番号１５２；および配列番号１５３）。

【０５５７】

［０５３２］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５５８】

【化９４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCACCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATAATAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAA
CTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGC
T (SEQ ID NO: 162)

【０５５９】

［０５３４］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５６０】

【化９５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTATCTGGATTATCCCTCAGTAGCAATACAA
TAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATT
TGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGTCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGTTACGCTAGTGGTGGTTATCCTT
ATGCCACTCGGTTGGATCTC (SEQ ID NO: 163).

【０５６１】

［０５３６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１６４；配列番号１６５；および配列番号１６６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５６２】

［０５３７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１６７；配列番号１６８；および配列番号１６９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５６３】

［０５３８］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１５４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１６２；配列番号１５５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１６３；配列番号１５４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１６４；配列番号１６５；および配列番号１６６）；ならびに配列番号１５５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１６７；配列番号１６８；および配列番号１６９）。

【０５６４】

［０５３９］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５６５】

【化９６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATAACGACTACTTATCCTGGTATCAACAGAGGCCAGGGCAACGTCCCAAG
CTCCTAATCTATGGTGCTTCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCGTCACGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGAAACAGTTTACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTGGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATAC
T (SEQ ID NO: 178)

【０５６６】

［０５４１］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５６７】

【化９７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACTTGCACAGTCTCTGGATTCACCCTCAGTACCAACTACT
ACCTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGATCGGAATC
ATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAGTGGGCGAAAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAA
CCGAGGACACAGCCACGTATTTCTGTGCCAGAAATTATGGTGGTGATGAAAGT
TTG (SEQ ID NO: 179).

【０５６８】

［０５４３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７０の軽鎖可変配列の相補性決定

領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１８０；配列番号１８１；および配列番号１８２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５６９】

［０５４４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１８３；配列番号１８４；および配列番号１８５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５７０】

［０５４５］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１７０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１７８；配列番号１７１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１７９；配列番号１７０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１８０；配列番号１８１；および配列番号１８２）；ならびに配列番号１７１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１８３；配列番号１８４；および配列番号１８５）。

【０５７１】

［０５４６］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５７２】

【化９８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGACCATT
GGCAATGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACAAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT
GCTGCCACTTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT (SEQ ID NO:
194)

【０５７３】

［０５４８］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５７４】

【化９９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCACTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTG
AGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCGGCT
ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCG
TGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG
ACAGCCGCGGACACGGCCACCTATCTCTGTGCGAGAGGGATTTATTCTGATAA
TAATTATTATGCCTTG (SEQ ID NO: 195).

【０５７５】

［０５５０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８６の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１９６；配列番号１９７；および配列番号１９８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５７６】

［０５５１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１９９；配列番号２００；および配列番号２０１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５７７】

［０５５２］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号１８６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１９４；配列番号１８７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１９５；配列番号１８６の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１９６；配列番号１９７；および配列番号１９８）；ならびに配列番号１８７の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号１９９；配列番号２００；および配列番号２０１）。

【０５７８】

［０５５３］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５７９】

【化１００】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATT
GGCAATGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGAT
GCTGCCGCTTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT (SEQ ID NO:
210)

【０５８０】

［０５５５］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２０３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５８１】

【化１０１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCGG
GGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCT
ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTCGATCGCA
TGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAAGCCCTCGTCGCCCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG
ACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGGGGGATTTATTCTACTGAT
AATTATTATGCCTTG (SEQ ID NO: 211).

【０５８２】

［０５５７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２１２；配列番号２１３；および配列番号２１４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５８３】

［０５５８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２１５；配列番号２１６；および配列番号２１７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５８４】

［０５５９］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２０２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２１０；配列番号２０３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２１１；配列番号２０２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２１２；配列番号２１３；および配列番号２１４）；ならびに配

列番号２０３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２１５；配列番号２１６；および配列番号２１７）。

【０５８５】

［０５６０］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５８６】

【化１０２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCGTT
AGTAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT
GCTGCCACTTACTACTGTCAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTATGGTGCT
GCT (SEQ ID NO: 226)

【０５８７】

［０５６２］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５８８】

【化１０３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGTATCTCCCTCAGTAGCAATGCAA
TAAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
AGTTATAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCG
AGGACACGGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGATGACCCTACGACAGTTATGGTT
ATGTTGATACCTTTTGGAGCCGGCATGGACCTC (SEQ ID NO: 227).

【０５８９】

［０５６４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２２８；配列番号２２９；および配列番号２３０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５９０】

［０５６５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２３１；配列番号２３２；および配列番号２３３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５９１】

［０５６６］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２１８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２２６；配列番号２１９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２２７；配列番号２１８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２２８；配列番号２２９；および配列番号２３０）；ならびに配列番号２１９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２３１；配列番号２３２；および配列番号２３３）。

【０５９２】

［０５６７］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２３４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５９３】

【化１０４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAA
GGCCTGATCTATTCTGCATCGACTCTAGATTCTGGGGTCCCATTGCGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTG
TTATGCT (SEQ ID NO: 242)

【０５９４】

［０５６９］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２３５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０５９５】

【化１０５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGG
GATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTGGA
TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATT
GTTACTGGTAATGGTAACACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAG
CCGCGGACACGGCCACCTATTTTTGTGCGAAAGCCTATGACTTG (SEQ ID NO:
243).

【０５９６】

［０５７１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２３４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号

２４４；配列番号２４５；および配列番号２４６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５９７】

［０５７２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２３５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２４７；配列番号２４８；および配列番号２４９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０５９８】

［０５７３］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２３４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２４２；配列番号２３５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２４３；配列番号２３４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２４４；配列番号２４５；および配列番号２４６）；ならびに配列番号２３５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２４７；配列番号２４８；および配列番号２４９）。

【０５９９】

［０５７４］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２５０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６００】

【化１０６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTTCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGACAACAACTATTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCACGGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTTTAATGATGATAGTGATGATGC
C (SEQ ID NO: 258)

【０６０１】

［０５７６］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２５１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６０２】

【化１０７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCCCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACACTCTCTGGATTCTCCCTCAGTGCATACTATA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCATT
ACTCTGAGTGATCATATATCTTACGCGAGGTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGTCGG
TTGGATCTC (SEQ ID NO: 259).

【０６０３】

［０５７８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２５０の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２６０；配列番号２６１；および配列番号２６２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６０４】

［０５７９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２５１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２６３；配列番号２６４；および配列番号２６５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６０５】

［０５８０］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２５０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２５８；配列番号２５１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２５９；配列番号２５０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２６０；配列番号２６１；および配列番号２６２）；ならびに配列番号２５１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２６３；配列番号２６４；および配列番号２６５）。

【０６０６】

［０５８１］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２６６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６０７】

【化１０８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTCGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGT
CTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTT
TATAACAACAAAAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACTGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAG
CGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCGTCAGCGGCGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGTTTTTGATGATGATGCTGATAATG
CT (SEQ ID NO: 274)

【０６０８】

［０５８３］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２６７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６０９】

【化１０９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTCCA
TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATATATCGGAGTCATT
GGTACTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAGAACCTCGACCACGGTGGCTCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGTCAGGAGTCTTTCTTCTATTACTTTCTTG (SEQ
ID NO: 275).

【０６１０】

［０５８５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２６６の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２７６；配列番号２７７；および配列番号２７８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６１１】

［０５８６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２６７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２７９；配列番号２８０；および配列番号２８１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６１２】

［０５８７］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２６６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２７４；配列番号２６７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２７５；配列番号２６６の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリ

ヌクレオチド（配列番号２７６；配列番号２７７；および配列番号２７８）；ならびに配列番号２６７の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２７９；配列番号２８０；および配列番号２８１）。

【０６１３】

［０５８８］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６１４】

【化１１０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATT
TATAGATACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGTTCCT
GATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTAAAGGCAG
TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATAGTAGTAATAGTGTCGCT (SEQ ID NO: 290)

【０６１５】

［０５９０］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２８３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６１６】

【化１１１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCCAGCCTG
AGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCTTCTGAGTTAGACTTCAGTAGCGGCT
ACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
TGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTTTACGCGAGTTGGGCGAAAGGC
CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAG
TCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGGTTATAGTGGCTT
TGGTTACTTTAAGTTG (SEQ ID NO: 291).

【０６１７】

［０５９２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２９２；配列番号２９３；および配列番号２９４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６１８】

［０５９３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２９５；配列番号２９６；および配列番号２９７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６１９】

［０５９４］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２８２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９０；配列番号２８３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９１；配列番号２８２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２９２；配列番号２９３；および配列番号２９４）；ならびに配列番号２８３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２９５；配列番号２９６；および配列番号２９７）。

【０６２０】

［０５９５］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２９８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６２１】

【化１１２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATT
TATAGGTTATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTATGATTCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCGCCATCAGCGGTGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGCTTGGAGTTATAGTGATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 306)

【０６２２】

［０５９７］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２９９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６２３】

【化１１３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCGGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTACA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
ACTACTAGTGGTAATACATTTTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGGCTCACCAT
CTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAACTTCTGATATTTTTTATTATCGTAACTT
G (SEQ ID NO: 307).

【０６２４】

［０５９９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２９８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号

３０８；配列番号３０９；および配列番号３１０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６２５】

［０６００］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２９９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３１１；配列番号３１２；および配列番号３１３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６２６】

［０６０１］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号２９８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０６；配列番号２９９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０７；配列番号２９８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３０８；配列番号３０９；および配列番号３１０）；ならびに配列番号２９９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３１１；配列番号３１２；および配列番号３１３）。

【０６２７】

［０６０２］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３１４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６２８】

【化１１４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACGTTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACTGCATCACCCGTGTC
TGCCGCTGTGGGAGCCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATGACATGGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTTTGATGATGATGCTGATAATAC
T (SEQ ID NO: 322)

【０６２９】

［０６０４］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３１５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６３０】

【化１１５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCACTAGGCATGCAA
TAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATGCATT
TGGAGTGGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTCAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGTCATTGGCGATACTGCTGGTTATGCTT
ATTTTACGGGGCTTGACTTG (SEQ ID NO: 323).

【０６３１】

［０６０６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３１４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３２４；配列番号３２５；および配列番号３２６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６３２】

［０６０７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３１５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３２７；配列番号３２８；および配列番号３２９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６３３】

［０６０８］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３１４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３２２；配列番号３１５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３２３；配列番号３１４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３２４；配列番号３２５；および配列番号３２６）；ならびに配列番号３１５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３２７；配列番号３２８；および配列番号３２９）。

【０６３４】

［０６０９］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３３０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６３５】

【化１１６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTT
TATAATTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTATACTGCATCCAGTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCAG
TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAATGTT (SEQ
ID NO: 338)

【０６３６】

［０６１１］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３３１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６３７】

【化１１７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGGCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAA
TGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATT
AGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCACAAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATTACCAGTCCGACAACCG
AGGACTCGGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGGGGTGCTGGTAGTGGTGGTGTTT
GGCTGCTTGATGGTTTTGATCCC (SEQ ID NO: 339).

【０６３８】

［０６１３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３３０の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４０；配列番号３４１；および配列番号３４２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６３９】

［０６１４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３３１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４３；配列番号３４４；および配列番号３４５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６４０】

［０６１５］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３３０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３３８；配列番号３３１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３３９；配列番号３３０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３４０；配列番号３４１；および配列番号３４２）；ならびに配

列番号３３１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３４３；配列番号３４４；および配列番号３４５）。

【０６４１】

［０６１６］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６４２】

【化１１８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAAATGTGCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGT
GTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACA
TTTATAATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTC
CTGATCTATACTGTAGGCGATCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGC
AGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGA
TGCTGCCACTTACTATTGTCAACAGGGTTATAGTAGTAGTTATGTTGATAATGT
T (SEQ ID NO: 354)

【０６４３】

［０６１８］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６４４】

【化１１９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATGACTATG
CAGTGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATAC
ATTCGTAGTAGTGGTACCACAGCCTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCAC
CATCTCCGCTACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGTGCTGGTAGTAGTGGTGTG
TGGATCCTTGATGGTTTTGCTCCC (SEQ ID NO: 355).

【０６４５】

［０６２０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３４６の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３５６；配列番号３５７；および配列番号３５８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６４６】

［０６２１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３４７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３５９；配列番号３６０；および配列番号３６１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６４７】

［０６２２］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３４６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３５４；配列番号３４７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３５５；配列番号３４６の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３５６；配列番号３５７；および配列番号３５８）；ならびに配列番号３４７の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３５９；配列番号３６０；および配列番号３６１）。

【０６４８】

［０６２３］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６４９】

【化１２０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATCAGAACAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCGGCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTTATAGGGATGTGGATTCT (SEQ
ID NO: 370)

【０６５０】

［０６２５］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３６３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６５１】

【化１２１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGG
CATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTTACTAGTACCTACT
ACATCTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGT
ATTGATGCTGGTAGTAGTGGTAGCACTTACTACGCGACCTGGGTGAATGGCCG
ATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCT
GACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAATGGGATTATGGTGGTA
ATGTTGGTTGGGGTTATGACTTG (SEQ ID NO: 371).

【０６５２】

［０６２７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号

３７２；配列番号３７３；および配列番号３７４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６５３】

［０６２８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３７５；配列番号３７６；および配列番号３７７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６５４】

［０６２９］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３６２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３７０；配列番号３６３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３７１；配列番号３６２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３７２；配列番号３７３；および配列番号３７４）；ならびに配列番号３６３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３７５；配列番号３７６；および配列番号３７７）。

【０６５５】

［０６３０］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３７８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６５６】

【化１２２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGA
GGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTA
GTAGTTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGTTCCTG
ATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGATTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAAAGCTATTATGATAGTGTTTCAAATCCT (SEQ ID
NO: 386)

【０６５７】

［０６３２］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３７９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６５８】

【化１２３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGG
GATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGACTCGACCTCGGTACCTACTGGT
TCATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCTTGT
ATTTATACTGGTAGTAGTGGTTCCACTTTCTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGA
TTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG
ACAGCCGCGGACACGGCCACTTATTTTTGTGCGAGAGGTTATAGTGGTTATGGT
TATTTTAAGTTG (SEQ ID NO: 387).

【０６５９】

［０６３４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３８８；配列番号３８９；および配列番号３９０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６６０】

［０６３５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３９１；配列番号３９２；および配列番号３９３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６６１】

［０６３６］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３７８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３８６；配列番号３７９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３８７；配列番号３７８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３８８；配列番号３８９；および配列番号３９０）；ならびに配列番号３７９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３９１；配列番号３９２；および配列番号３９３）。

【０６６２】

［０６３７］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３９４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６６３】

【化１２４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGTCACATTTGCCATCGAAATGACCCAGAGTCCATTCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATAAGAACAACCAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCGGCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTATTACTGGTAGTATTGATACGGA
TGGT (SEQ ID NO: 402)

【０６６４】

［０６３９］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３９５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６６５】

【化１２５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGG
CATCCCTGACACTCACCTGCACAACTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACT
TCATTTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGC
ATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATT
CACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACGCTGCAAATGACCAGTCTGA
CAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATGGGCATATAGTCAA
GGTTATTTTGGTGCTTTTGATCTC (SEQ ID NO: 403).

【０６６６】

［０６４１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３９４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４０４；配列番号４０５；および配列番号４０６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６６７】

［０６４２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３９５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４０７；配列番号４０８；および配列番号４０９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６６８】

［０６４３］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号３９４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４０２；配列番号３９５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４０３；配列番号３９４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリ

ヌクレオチド（配列番号４０４；配列番号４０５；および配列番号４０６）；ならびに配列番号３９５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４０７；配列番号４０８；および配列番号４０９）。

【０６６９】

［０６４４］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６７０】

【化１２６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGATATT
AGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTATGCTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT
GCTGCCACCTATTACTGTCAATGTACTTATGGTACTATTTCTATTAGTGATGGTA
ATGCT (SEQ ID NO: 418)

【０６７１】

［０６４６］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６７２】

【化１２７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA
TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATT
AATCCTGGTGGTAGCGCTTACTACGCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAGTCCTCGACCACGGTAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTGATTGTTTCTTATGGAGCCTTTAC
CATC (SEQ ID NO: 419).

【０６７３】

［０６４８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１０の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４２０；配列番号４２１；および配列番号４２２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６７４】

［０６４９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４２３；配列番号４２４；および配列番号４２５の１以上のポリヌクレオチド配列を含む

かまたは該配列からなる。

【０６７５】

［０６５０］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４１０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４１８；配列番号４１１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４１９；配列番号４１０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４２０；配列番号４２１；および配列番号４２２）；ならびに配列番号４１１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４２３；配列番号４２４；および配列番号４２５）。

【０６７６】

［０６５１］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６７７】

【化１２８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTG
AAAGCTATCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGC
TGCCACTTACTATTGTCAATGCACTTATGGTATTATTAGTATTAGTGATGGTAA
TGCT (SEQ ID NO: 434)

【０６７８】

［０６５３］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６７９】

【化１２９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA
TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATG
AATACTGGTGATAACGCATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTTGTTGTTGCTTATGGAGCCTTTA
ACATC (SEQ ID NO: 435).

【０６８０】

［０６５５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４２６の軽鎖可変配列の相補性決定

領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４３６；配列番号４３７；および配列番号４３８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６８１】

［０６５６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４２７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４３９；配列番号４４０；および配列番号４４１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６８２】

［０６５７］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４２６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４３４；配列番号４２７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４３５；配列番号４２６の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４３６；配列番号４３７；および配列番号４３８）；ならびに配列番号４２７の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４３９；配列番号４４０；および配列番号４４１）。

【０６８３】

［０６５８］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６８４】

【化１３０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGAACCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTAAGAGTGTTA
TGAATAACAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCGGTTATACTGGTTATAGTGATCATGG
GACT (SEQ ID NO: 450)

【０６８５】

［０６６０］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６８６】

【化１３１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGACG
AAACCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATCCA
ATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCAT
TAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGGGCAAAAGGCCGATTCACCA
TCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAG
GACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCAGTTATGTTTCATCTGGTTATGCC
TACTATTTTAATGTC (SEQ ID NO: 451).

【０６８７】

［０６６２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４５２；配列番号４５３；および配列番号４５４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６８８】

［０６６３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４５５；配列番号４５６；および配列番号４５７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６８９】

［０６６４］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４４２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５０；配列番号４４３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５１；配列番号４４２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４５２；配列番号４５３；および配列番号４５４）；ならびに配列番号４４３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４５５；配列番号４５６；および配列番号４５７）。

【０６９０】

［０６６５］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４５８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６９１】

【化１３２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATAACAACTGGTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGTTGCCACTTACTACTGTGCGGGCGGTTATCTTGATAGTGTTATT (SEQ ID NO: 466)

【０６９２】

［０６６７］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４５９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６９３】

【化１３３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTATTCAA
TAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGATCGGAATCATT
GCTAATAGTGGTACCACATTCTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGAGTGGAATGTACAATGAATATGGT
AAATTTAACATC (SEQ ID NO: 467).

【０６９４】

［０６６９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４５８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４６８；配列番号４６９；および配列番号４７０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６９５】

［０６７０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４５９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４７１；配列番号４７２；および配列番号４７３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０６９６】

［０６７１］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４５８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６６；配列番号４５９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６７；配列番号４５８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４６８；配列番号４６９；および配列番号４７０）；ならびに配

列番号４５９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４７１；配列番号４７２；および配列番号４７３）。

【０６９７】

［０６７２］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４７４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０６９８】

【化１３４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTCTGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACATTT
ATAGCTTTTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTTCAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGATAATAAT
(SEQ ID NO: 482)

【０６９９】

［０６７４］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４７５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７００】

【化１３５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTTTCTGGAATCGACCTCAGTGCCTATGCAA
TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCACAATCATT
TATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT
CTCCAAAACCTCGACCGCGATGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTAT
TGGGGCTACTTTAACGTC (SEQ ID NO: 483).

【０７０１】

［０６７６］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４７４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４８４；配列番号４８５；および配列番号４８６の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７０２】

［０６７７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４７５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４８７；配列番号４８８；および配列番号４８９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７０３】
［０６７８］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４７４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４８２；配列番号４７５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４８３；配列番号４７４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４８４；配列番号４８５；および配列番号４８６）；ならびに配列番号４７５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号４８７；配列番号４８８；および配列番号４８９）。
【０７０４】
［０６７９］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４９０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：
【０７０５】
【化１３６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTCTGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACATTT
ATAGCTTTTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTTCAGGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGATAATAAT
(SEQ ID NO: 498)

【０７０６】
［０６８１］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４９１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：
【０７０７】
【化１３７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTTTCTGGAATCGACCTCAGTGCCTATGCAA
TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCACAATCATT
TATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT
CTCCAAAACCTCGACCGCGATGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTAT
TGGGGCTACTTTAACGTC (SEQ ID NO: 499).

【０７０８】
［０６８３］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗

体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４９０の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５００；配列番号５０１；および配列番号５０２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７０９】

［０６８４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４９１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５０３；配列番号５０４；および配列番号５０５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７１０】

［０６８５］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号４９０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４９８；配列番号４９１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４９９；配列番号４９０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５００；配列番号５０１；および配列番号５０２）；ならびに配列番号４９１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５０３；配列番号５０４；および配列番号５０５）。

【０７１１】

［０６８６］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７１２】

【化１３８】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCATTGAAATGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTC
TGCCGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTGTTT
TTAATAATATGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCACTCTCCTAAGCTCC
TGATCTATGATGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGGAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTATTGTGCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGATGGCGATAA
TGTT (SEQ ID NO: 514)

【０７１３】

［０６８８］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５０７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７１４】

【化１３９】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAACAGGAATTCAA
TAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
ACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGGGCAAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCCATCCTGGTCTTGGTAGTGGTAACA
TC (SEQ ID NO: 515).

【０７１５】

［０６９０］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５０６の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５１６；配列番号５１７；および配列番号５１８の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７１６】

［０６９１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５０７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５１９；配列番号５２０；および配列番号５２１の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７１７】

［０６９２］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５０６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５１４；配列番号５０７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５１５；配列番号５０６の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５１６；配列番号５１７；および配列番号５１８）；ならびに配列番号５０７の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５１９；配列番号５２０；および配列番号５２１）。

【０７１８】

［０６９３］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７１９】

【化１４０】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCGCAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTC
CTGATCTATACTGCATCCAGCCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGC
AGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAAGTGCAGTGTGACGA
TGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTCCTATAATTACT (SEQ ID NO: 530)

【０７２０】

［０６９５］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７２１】

【化１４１】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTACA
TACAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGGATCATT
TATGCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGACCTGGGCAAACGGCCGATTCACCAT
CGCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAGATGACCAGTCTGACAACCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGACATTTGATGGTTATGAGTTG
(SEQ ID NO:-531).

【０７２２】

［０６９７］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２２の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５３２；配列番号５３３；および配列番号５３４の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７２３】

［０６９８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５３５；配列番号５３６；および配列番号５３７の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７２４】

［０６９９］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５２２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５３０；配列番号５２３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５３１；配列番号５２２の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５３２；配列番号５３３；および配列番号５３４）；ならびに配

列番号５２３の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５３５；配列番号５３６；および配列番号５３７）。

【０７２５】

［０７００］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７２６】

【化１４２】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCTGTGTC
TGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTGAGAGCGTTT
ATAGTAATAACCTCTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCTGGTGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGCACAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTGTCATTAATAGT
(SEQ ID NO: 546)

【０７２７】

［０７０２］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７２８】

【化１４３】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATT
AATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGGGCGAGTGGCCGACTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGAGCCTTTAC
CATC (SEQ ID NO: 547).

【０７２９】

［０７０４］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３８の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５４８；配列番号５４９；および配列番号５５０の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７３０】

［０７０５］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５５１；配列番号５５２；および配列番号５５３の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７３１】

［０７０６］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５３８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５４６；配列番号５３９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５４７；配列番号５３８の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５４８；配列番号５４９；および配列番号５５０）；ならびに配列番号５３９の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５５１；配列番号５５２；および配列番号５５３）。

【０７３２】

［０７０７］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７３３】

【化１４４】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCACTGAGAGCATT
GGCAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCT
GATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACCGGCGTGGAGTGTGATGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 562)

【０７３４】

［０７０９］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５５５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７３５】

【化１４５】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAAGTACTACA
TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGAAATACATCGGATACATT
GATAGTACTACTGTTAATACATACTACGCGACCTGGGCGAGAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAAGTG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGAAGTACTTATTTTACTGATGGAG
GCCATCGGTTGGATCTC (SEQ ID NO: 563).

【０７３６】

［０７１１］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５５４の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５６４；配列番号５６５；および配列番号５６６の１以上のポリヌクレオチド配列を含む

かまたは該配列からなる。

【０７３７】

［０７１２］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５５５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５６７；配列番号５６８；および配列番号５６９の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７３８】

［０７１３］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５５４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５６２；配列番号５５５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５６３；配列番号５５４の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５６４；配列番号５６５；および配列番号５６６）；ならびに配列番号５５５の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５６７；配列番号５６８；および配列番号５６９）。

【０７３９】

［０７１４］本発明はさらに、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の１つの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７４０】

【化１４６】

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCACTGAGAGCATT
GGCAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCT
GATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACCGGCGTGGAGTGTGATGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 578)

【０７４１】

［０７１６］本発明の別の態様において、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる：

【０７４２】

【化１４７】

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTAACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACAACA
TGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAAGTATT
ACTATTGATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT
CTCCAAAAGCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGGGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGGGCCTTTAC
CATC (SEQ ID NO: 579).

【０７４３】

［０７１８］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５７０の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５８０；配列番号５８１；および配列番号５８２の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７４４】

［０７１９］本発明のさらなる態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５７１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５８３；配列番号５８４；および配列番号５８５の１以上のポリヌクレオチド配列を含むかまたは該配列からなる。

【０７４５】

［０７２０］本発明はまた、本明細書記載の抗体断片をコードする１以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列も意図する。本発明の１つの態様において、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する抗体の断片をコードするポリヌクレオチドは、抗体断片をコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１つ、２つ、３つまたはそれより多くを含むかまたはこれらからなる：配列番号５７０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５７８；配列番号５７１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５７９；配列番号５７０の軽鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５８０；配列番号５８１；および配列番号５８２）；ならびに配列番号５７１の重鎖可変領域の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号５８３；配列番号５８４；および配列番号５８５）。

【０７４６】

［０７２１］本発明の別の態様において、本発明のポリペプチドは、配列番号５８６のカッパ定常軽鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列をさらに含む：

【０７４７】

【化１４８】

GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG
GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGT (SEQ ID NO: 587).

【０７４８】

［０７２３］本発明の別の態様において、本発明のポリペプチドは、配列番号５８８のガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列をさらに含む：

【０７４９】

【化１４９】

GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG
AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC
CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA
CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA
AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG
TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:
589).

【０７５０】

［０７２５］１つの態様において、本発明は、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５および配列番号５７１より選択される抗ＩＬ－６　V_H抗体ア

ミノ酸配列をコードするか、あるいは少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）がウサギ抗ＩＬ－６　V_Hポリペプチド中の対応する位に存在するアミノ酸または保存的アミノ酸置換で置換されている、その変異体をコードするポリヌクレオチドを含む、単離ポリヌクレオチドに関する。

【０７５１】

［０７２６］別の態様において、本発明は、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列番号５７０の抗ＩＬ－６　V_L抗体アミノ酸配列をコードするか、あるいは少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）がウサギ抗ＩＬ－６　V_Lポリペプチド中の対応する位に存在するアミノ酸または保存的アミノ酸置換で置換されている、その変異体をコードするポリヌクレオチドを含む、単離ポリヌクレオチドに関する。

【０７５２】

［０７２７］さらに別の態様において、本発明は、配列番号２および配列番号３；配列番号２および配列番号１８；配列番号２および配列番号１９；配列番号２０および配列番号３；配列番号２０および配列番号１８；配列番号２０および配列番号１９；配列番号２１および配列番号２２；配列番号３７および配列番号３８；配列番号５３および配列番号５４；配列番号６９および配列番号７０；配列番号８５および配列番号８６；配列番号１０１および配列番号１０２；配列番号１０１および配列番号１１７；配列番号１０１および配列番号１１８；配列番号１１９および配列番号１０２；配列番号１１９および配列番号１１７；配列番号１１９および配列番号１１８；配列番号１２２および配列番号１２３；配列番号１３８および配列番号１３９；配列番号１５４および配列番号１５５；配列番号１７０および配列番号１７１；配列番号１８６および配列番号１８７；配列番号２０２および配列番号２０３；配列番号２１８および配列番号２１９；配列番号２３４および配列番号２３５；配列番号２５０および配列番号２５１；配列番号２６６および配列番号２６７；配列番号２８２および配列番号２８３；配列番号２９８および配列番号２９９；配列番号３１４および配列番号３１５；配列番号３３０および配列番号３３１；配列番号３４６および配列番号３４７；配列番号３６２および配列番号３６３；配列番号３７８および配列番号３７９；配列番号３９４および配列番号３９５；配列番号４１０および配列番号４１１；配列番号４２６および配列番号４２７；配列番号４４２および配列番号４４３；配列番号４５８および配列番号４５９；配列番号４７４および配列番号４７５；配列番号４９０および配列番号４９１；配列番号５０６および配列番号５０７；配列番号５２２および配列番号５２３；配列番号５３８および配列番号５３９；配列番号５５４および配列番号５５５；または配列番号５７０および配列番号５７１中に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む１以上の異種ポリヌクレオチドに関する。

【０７５３】

［０７２８］別の態様において、本発明は、抗ＩＬ－６抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドに関し、ここで、前記の発現されるポリペプチドは、単独で、ＩＬ－６に特異的に結合するか、または抗ＩＬ－６抗体由来の少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と会合して発現された場合、ＩＬ－６に特異的に結合し、ここで、前記の少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５；５７１；２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４および配列

番号５７０中に含有されるＶ$_{L}$またはＶ$_{H}$ポリペプチド中に含有されるものより選択される。

【０７５４】

［０７２９］前記ポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターもまた意図される。

［０７３０］本発明は、本明細書に示す可変重鎖および軽鎖ポリペプチド配列、ならびに個々の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチド配列を含むベクター、ならびに前記配列を含む宿主細胞をさらに意図する。本発明の１つの態様において、宿主細胞は酵母細胞である。本発明の別の態様において、酵母宿主細胞は、ピキア属に属する。

【０７５５】

抗ＩＬ－６活性

［０７３１］先に述べるように、ＩＬ－６は、シグナル伝達糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）の少なくとも１つのサブユニットからなる受容体複合体を通じて細胞応答を促進するサイトカインファミリーのメンバーである。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶性型（ｓＩＬ－６Ｒ）でも存在しうる。ＩＬ－６はＩＬ－６Ｒに結合し、これは次いで、シグナル伝達受容体ｇｐ１３０と二量体化する。

【０７５６】

［０７３２］本発明の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片は、抗ＩＬ－６活性を示すことによって有用であると考えられる。本発明の１つの限定されない態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片は、可溶性ＩＬ－６であってもまたは細胞表面に発現されたＩＬ－６であってもよいＩＬ－６に結合することによって抗ＩＬ－６活性を示し、そして／またはＩＬ－６ＲへのＩＬ－６の結合および／またはｇｐ１３０シグナル伝達糖タンパク質の活性化（二量体化）およびＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの形成ならびに前述のいずれかの生物学的影響を防止するかまたは阻害することも可能である。本ＩＬ－６抗体は、特定の抗体がどこで（すなわちエピトープ）ＩＬ－６に結合し、そして／または前述のＩＬ－６複合体および／またはマルチマーの形成ならびにその生物学的影響にどのように影響を及ぼすかに基づいて、異なるアンタゴニスト活性を所持しうる。その結果、本発明記載の異なるＩＬ－６抗体が、例えば、関節リウマチなどの実質的な可溶性ＩＬ－６の形成および集積を伴う状態を防止するかまたは治療するのにより適している可能性もある一方、他の抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０マルチマーの防止が望ましい療法的結果である治療において好まれる可能性もある。これは、結合および他のアッセイにおいて決定可能である。

【０７５７】

［０７３３］本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対する結合特異性を有するその断片の抗ＩＬ－６活性はまた、ＩＬ－６に対する結合強度またはアフィニティによっても記載されうる。これもまた、その療法特性に影響を及ぼしうる。本発明の１つの態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対する結合特異性を有するその断片は、５ｘ１０$^{-7}$、１０$^{-7}$、５ｘ１０$^{-8}$、１０$^{-8}$、５ｘ１０$^{-9}$、１０$^{-9}$、５ｘ１０$^{-10}$、１０$^{-10}$、５ｘ１０$^{-11}$、１０$^{-11}$、５ｘ１０$^{-12}$、１０$^{-12}$、５ｘ１０$^{-13}$、１０$^{-13}$、５ｘ１０$^{-14}$、１０$^{-14}$、５ｘ１０$^{-15}$または１０$^{-15}$以下の解離定数（Ｋ$_{D}$）でＩＬ－６に結合する。好ましくは、抗ＩＬ－６抗体およびその断片は、５ｘ１０$^{-10}$以下の解離定数でＩＬ－６に結合する。

【０７５８】

［０７３４］本発明の別の態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対する結合特異性を有するその断片の抗ＩＬ－６活性は、１０$^{-4}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-5}$Ｓ$^{-1}$、１０$^{-5}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-6}$Ｓ$^{-1}$、１０$^{-6}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-7}$Ｓ$^{-1}$または１０$^{-7}$Ｓ$^{-1}$以下の解離速度でＩＬ－６に結合する。本発明の１つの態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対する結合特異性を有するその断片は、直鎖またはコンホメーションＩＬ－６エピトープに結合する。

【０７５９】
［０７３５］本発明のさらなる態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対する結合特異性を有するその断片の抗ＩＬ－６活性は、ＩＬ－６と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいはこうした疾患および障害を治療するかまたは防止することによって、抗ＩＬ－６活性を示す。ＩＬ－６と関連する疾患および障害の限定されない例を以下に示す。示すように、癌と関連する疲労、悪液質および関節リウマチが、本ＩＬ－６抗体に好ましい徴候である。
【０７６０】
［０７３６］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片は、ＩＬ－６Ｒまたはｇｐ１３０シグナル伝達糖タンパク質に対して結合特異性を持たない。
【０７６１】
Ｂ細胞スクリーニングおよび単離
［０７３７］１つの態様において、本発明は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離するのに使用可能な、抗原特異性Ｂ細胞のクローン性集団を単離する方法を提供する。以下に記載しそして例示するように、これらの方法は、別個に、組み合わせて、連続して、反復して、または定期的に、使用可能な一連の培養および選択工程を含有する。好ましくは、所望の抗原に特異的なモノクローナル抗体を産生するのに使用可能である、少なくとも１つの抗原特異的細胞、またはこうした抗体に対応する核酸配列を単離するために、これらの方法を用いる。
【０７６２】
［０７３８］１つの態様において、本発明は：
［０７３９］ａ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む細胞集団を調製し；
［０７４０］ｂ．例えばクロマトグラフィーによって細胞集団を濃縮して、少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む、濃縮細胞集団を形成し；
［０７４１］ｃ．濃縮されたＢ細胞集団から単一のＢ細胞を単離し；そして
［０７４２］ｄ．単一のＢ細胞が、抗原に特異的な抗体を産生するかどうかを決定する工程を含む方法を提供する。
【０７６３】
［０７４３］別の態様において、本発明は、単一の抗体産生Ｂ細胞を単離する方法に対する改善であって、免疫されたかまたは天然に抗原に曝露された宿主から得られるＢ細胞集団を濃縮する工程を含む、改善を提供し、ここで、濃縮工程は、いかなる選択工程にも先行し、少なくとも１つの培養工程を含み、そして前記抗原に特異的な単一モノクローナル抗体を産生するＢ細胞のクローン性集団を生じる。
【０７６４】
［０７４４］本出願を通じて、「Ｂ細胞のクローン性集団」は、所望の抗原に特異的な単一の抗体しか分泌しないＢ細胞集団を指す。すなわち、これらの細胞は、所望の抗原に特異的な１種類のモノクローナル抗体しか産生しない。
【０７６５】
［０７４５］本出願において、細胞集団を「濃縮する」ことは、混合細胞集団中に含有される、所望の細胞、典型的には抗原特異的細胞、例えば所望の抗原に対して免疫された宿主から得られるＢ細胞含有単離体の頻度を増加させることを意味する。したがって、濃縮された細胞集団は、濃縮工程の結果として、より高い頻度の抗原特異的細胞を有する細胞集団を含むが、この細胞集団は、異なる抗体を含有し、そして産生してもよい。
【０７６６】
［０７４６］一般用語「細胞集団」は、濃縮前および濃縮後細胞集団を含み、多数の濃縮工程を行う場合には、細胞集団は濃縮前および濃縮後のいずれでもよいことが留意される。例えば、１つの態様において、本発明は：
［０７４７］ａ．免疫宿主から細胞集団を採取して、採取細胞集団を得て；
［０７４８］ｂ．採取細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁物を生成し；

［０７４９］ｃ．少なくとも１つの単一細胞懸濁物を濃縮して、第一の濃縮細胞集団を形成し；

［０７５０］ｄ．第一の濃縮細胞集団を濃縮して、第二の濃縮細胞集団を形成し；

［０７５１］ｅ．第二の濃縮細胞集団を濃縮して、第三の濃縮細胞集団を形成し；そして

［０７５２］ｆ．第三の濃縮細胞集団の抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択する

方法を提供する。

【０７６７】

［０７５３］各細胞集団を次の工程に直接用いてもよいし、あるいは長期もしくは短期保存のために、または後の工程のために、部分的にまたは完全に凍結してもよい。また、細胞集団由来の細胞を個々に懸濁して、単一細胞懸濁物を得てもよい。単一細胞懸濁物を濃縮してもよく、単一細胞懸濁物が濃縮前細胞集団として働く。次いで、１以上の抗原特異的単一細胞懸濁物は、ともに濃縮細胞集団を形成し；抗原特異的単一細胞懸濁物を一緒にグループにして、例えばさらなる分析および／または抗体産生のために再プレーティングしてもよい。

【０７６８】

［０７５４］１つの態様において、本発明は、細胞集団を濃縮して、約５０％～約１００％、またはその中の増分である抗原特異的細胞頻度を有する濃縮細胞集団を得る方法を提供する。好ましくは、濃縮細胞集団は、約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％以上の抗原特異的細胞頻度を有する。

【０７６９】

［０７５５］別の態様において、本発明は、抗原特異的細胞の頻度が、少なくとも約２倍、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、１００倍、またはその中の増分で増加する、細胞集団を濃縮する方法を提供する。

【０７７０】

［０７５６］本出願を通じて、用語「増分」は、多様な正確さの度合いで、例えば最も近い１０、１、０．１、０．０１などに、数値の値を定義するのに用いられる。増分をいかなる測定可能な正確さの度合いに四捨五入してもよいし、そして増分は、範囲の両側で、同じ正確さの度合いに四捨五入する必要はない。例えば、１～１００の範囲またはその中の増分には、２０～８０、５～５０、および０．４～９８などの範囲が含まれる。範囲がオープンエンドである場合、例えば１００未満の範囲である場合、その中の増分は、１００および測定可能な限界の間の増分を意味する。例えば１００未満またはその中の増分は、特徴、例えば温度が０によって限定されない限り、０～１００またはその中の増分を意味する。

【０７７１】

［０７５７］抗原特異性は、任意の抗原に関して測定可能である。抗原は、抗体が結合可能ないかなる物質であってもよく、これには、限定されるわけではないが、ペプチド、タンパク質またはその断片；炭水化物；有機および無機分子；動物細胞、細菌細胞、およびウイルスによって産生される受容体；酵素；生物学的経路のアゴニストおよびアンタゴニスト；ホルモン；ならびにサイトカインが含まれる。例示的な抗原には、限定されるわけではないが、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）およびヘプシジンが含まれる。好ましい抗原には、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＴＮＦ－α、ＶＥＧＦ－α、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）およびヘプシジンが含まれる。１より多い濃縮工程を利用する方法において、各濃縮工程で用いられる抗原は、互いに同じであってもまたは異なってもよい。同じ抗原を用いた多数の濃縮工程は、抗原特異的細胞の大きくそして／または多様な集団を生じうるし；異なる抗原を用いた多数の濃縮工程は、異なる抗原に対する交差特異性を持つ濃縮細胞集団を生じうる。

【０７７２】
［０７５８］細胞集団の濃縮は、抗原特異的細胞を単離するために当該技術分野に知られる任意の細胞選択手段によって行ってもよい。例えば、クロマトグラフィー技術、例えばＭｉｌｔｅｎｙｉビーズまたは磁気ビーズ技術によって、細胞集団を濃縮してもよい。ビーズを関心対象の抗原に直接または間接的に付着させてもよい。好ましい態様において、細胞集団を濃縮する方法には、少なくとも１つのクロマトグラフィー濃縮工程が含まれる。
【０７７３】
［０７５９］また、当該技術分野に知られる任意の抗原特異性アッセイ技術、例えばＥＬＩＳＡアッセイまたはハロアッセイにより行うことによって、細胞集団を濃縮してもよい。ＥＬＩＳＡアッセイには、限定されるわけではないが、選択的抗原固定（例えば、ストレプトアビジン、アビジン、またはニュートラアビジン・コーティングプレートによる、ビオチン化抗原捕捉）、非特異的抗原プレートコーティング、および抗原構築戦略（例えば選択的抗原捕捉後、結合パートナーを添加して、ヘテロマー性タンパク質－抗原複合体を生じるもの）によるものなどが含まれる。抗原を、固体マトリックスまたは支持体、例えばカラムに直接または間接的に付着させてもよい。ハロアッセイは、抗原を装填されたビーズ、およびＢ細胞を採取するために用いられる、宿主に特異的な抗宿主抗体と、細胞を接触させる工程を含む。標識は、例えばフルオロフォアであってもよい。１つの態様において、少なくとも１つのアッセイ濃縮工程は、少なくとも１つの単一細胞懸濁物に対して行われる。別の態様において、細胞集団を濃縮する方法には、少なくとも１つのクロマトグラフィー濃縮工程および少なくとも１つのアッセイ濃縮工程が含まれる。
【０７７４】
［０７６０］サイズまたは密度によって、細胞集団を「濃縮する」方法が当該技術分野に知られる。例えば米国特許第５，６２７，０５２号を参照されたい。抗原特異性による細胞集団の濃縮に加えて、本方法において、これらの工程を用いてもよい。
【０７７５】
［０７６１］本発明の細胞集団は、抗原を認識可能な少なくとも１つの細胞を含有する。抗原認識細胞には、限定されるわけではないが、Ｂ細胞、形質細胞、およびその子孫が含まれる。１つの態様において、本発明は、抗原特異的Ｂ細胞の単一種を含有するクローン細胞集団を提供し、すなわち細胞集団は、所望の抗原に特異的な単一のモノクローナル抗体を産生する。
【０７７６】
［０７６２］こうした態様において、Ｂ細胞のクローン性抗原特異的集団は、主に、抗原特異的抗体分泌細胞からなり、これらは、本明細書に提供する新規培養および選択プロトコルによって得られる。したがって、本発明はまた、少なくとも１つの抗原特異的抗体分泌細胞を含有する濃縮細胞集団を得るための方法も提供する。１つの態様において、本発明は、約５０％～約１００％、またはその中の増分、あるいは約６０％、７０％、８０％、９０％以上、または１００％の抗原特異的抗体分泌細胞を含有する濃縮細胞集団を提供する。
【０７７７】
［０７６３］１つの態様において、本発明は、いかなる選択工程、例えば細胞集団から特定のＢ細胞を選択する工程および／または特定の細胞によって産生される抗体を選択する工程よりも前に、宿主から得られる細胞集団を濃縮することによって、単一のＢ細胞を単離する方法を提供する。濃縮工程を、１つ、２つ、３つ、またはそれより多い工程として行ってもよい。１つの態様において、単一のＢ細胞が抗原特異性および／または所望の特性を持つ抗体を分泌するかどうかを確認する前に、単一のＢ細胞を濃縮細胞集団から単離する。
【０７７８】
［０７６４］１つの態様において、細胞集団を濃縮する方法を、抗体産生および／または選択のための方法において用いる。したがって、本発明は、抗体を選択する前に、細胞

集団を濃縮する工程を含む方法を提供する。該方法には：少なくとも１つの抗原特異的細胞を含む細胞集団を調製し、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離することによって細胞集団を濃縮して、濃縮細胞集団を形成し、そして少なくとも１つの抗原特異的細胞から抗体産生を誘導する工程が含まれてもよい。好ましい態様において、濃縮細胞集団は、１より多い抗原特異的細胞を含有する。１つの態様において、抗体産生細胞を単離し、そして／またはクローン性抗原特異的Ｂ細胞を用いて、抗体、またはこうした抗体に対応する核酸を産生する前に、前記Ｂ細胞集団を得る条件下で、濃縮集団の各抗原特異的細胞を培養する。抗体が低頻度の抗原特異的細胞を含む細胞集団から産生される先行技術とは対照的に、本発明は、高頻度の抗原特異的細胞の中からの抗体選択を可能にする。濃縮工程を抗体選択前に用いるため、抗体産生に用いられる大部分の細胞、好ましくは実質的にすべての細胞は、抗原特異的である。抗原特異性頻度が増加した細胞集団から抗体を産生することによって、抗体の量および多様性が増加する。

【０７７９】

［０７６５］本発明の抗体選択法において、抗体は、好ましくは、抗原特異的Ｂ細胞のクローン性集団を生じる、濃縮工程および培養工程後に選択される。この方法はさらに、１以上の単離された抗原特異的細胞から選択された抗体またはその一部を配列決定する工程を含んでもよい。配列決定に関して当該技術分野に知られる任意の方法を使用してもよく、そしてこれらには、重鎖、軽鎖、可変領域（単数または複数）、および／または相補性決定領域（単数または複数）（ＣＤＲ）を配列決定する工程が含まれる。

【０７８０】

［０７６６］濃縮工程に加えて、抗体選択のための方法にはまた、抗原認識および／または抗体機能性に関して、細胞集団をスクリーニングする１以上の工程も含まれてもよい。例えば、所望の抗体は、特定の構造特徴、例えば特定のエピトープへの結合または特定の構造の模倣；アンタゴニストまたはアゴニスト活性；あるいは中和活性、例えば抗原およびリガンドの間の結合を阻害する活性を有しうる。１つの態様において、抗体機能性スクリーニングは、リガンド依存性である。抗体機能性に関するスクリーニングには、限定されるわけではないが、抗原リガンドと組換え受容体タンパク質の天然相互作用を再現するｉｎ　ｖｉｔｒｏタンパク質－タンパク質相互作用アッセイ；およびリガンド依存性でありそして容易に監視される、細胞に基づく応答（例えば増殖応答）が含まれる。１つの態様において、抗体選択法には、阻害濃度（ＩＣ５０）を測定することによって、抗体機能性に関して細胞集団をスクリーニングする工程が含まれる。１つの態様において、単離された抗原特異的細胞の少なくとも１つは、約１００、５０、３０、２５、１０μｇ／ｍＬ未満、またはその中の増分のＩＣ５０を有する抗体を産生する。

【０７８１】

［０７６７］濃縮工程に加えて、抗体選択法にはまた、抗体結合強度に関して細胞集団をスクリーニングする１以上の工程が含まれてもよい。抗体結合強度は、当該技術分野に知られるいかなる方法によって測定してもよい（例えばＢｉａｃｏｒｅ）。１つの態様において、単離された抗原特異的細胞の少なくとも１つは、高い抗原アフィニティ、例えば約$5\times10^{-10}M^{-1}$未満、好ましくは約1×10^{-13}～5×10^{-10}、1×10^{-12}～1×10^{-10}、1×10^{-12}～7.5×10^{-11}、1×10^{-11}～2×10^{-11}、約1.5×10^{-11}未満、またはその中の増分の解離定数（Ｋｄ）を有する抗体を産生する。この態様において、抗体は、アフィニティ成熟であると言われる。好ましい態様において、抗体のアフィニティは、Ｐａｎｏｒｅｘ（登録商標）（エドレコロマブ）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）（リツキシマブ）、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）（トラズツズマブ）、Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標）（ゲンツズマブ）、Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標）（アレムツズマブ）、Ｚｅｖａｌｉｎ™（イブリツモマブ）、Ｅｒｂｉｔｕｘ™（セツキシマブ）、Ａｖａｓｔｉｎ™（ベビシズマブ）、Ｒａｐｔｉｖａ™（エファリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）（インフリキシマブ）、Ｈｕｍｉｒａ™（アダリムマブ）、およびＸｏｌａｉｒ™（オマリズマブ）の任意の１つのアフィニティに匹敵するかまたはこれより高い。好ましくは、抗体のアフィニティは、Ｈｉ

ｍｕｒａ^{TM}のアフィニティに匹敵するかまたはこれより高い。抗体のアフィニティはまた、既知のアフィニティ成熟技術によっても増加させうる。１つの態様において、少なくとも１つの細胞集団を、抗体機能性および抗体結合強度の少なくとも１つ、好ましくは両方に関してスクリーニングする。

【０７８２】

［０７６８］濃縮工程に加えて、抗体選択法にはまた、抗体配列相同性、特にヒト相同性に関して、細胞集団をスクリーニングする１以上の工程も含まれてもよい。１つの態様において、単離された抗原特異的細胞の少なくとも１つは、約５０％～約１００％、またはその中の増分のヒト抗体に対する相同性を有するか、あるいは約６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、または９５％相同である抗体を産生する。ＣＤＲ移植または選択性決定残基移植（ＳＤＲ）などの当該技術分野に知られる技術によって、抗体をヒト化して、ヒト配列に対する相同性を増加させてもよい。

【０７８３】

［０７６９］別の態様において、本発明はまた、ＩＣ５０、Ｋｄ、および／または相同性に関して、上述の態様のいずれかにしたがった抗体自体も提供する。

［０７７０］本明細書に開示するＢ細胞選択プロトコルは、所望のターゲット抗原に特異的な抗体分泌Ｂ細胞およびモノクローナル抗体を得るための他の方法に対して、いくつかの本質的な利点を有する。これらの利点には、限定されるわけではないが、以下が含まれる：

［０７７１］第一に、ＩＬ－６またはＴＮＦ－αなどの所望の抗原とともにこれらの選択法を利用すると、該方法は、実質的に包括的な抗体補完物、すなわち抗原の多様な異なるエピトープに結合する抗体であるように見えるものを生成可能な抗原特異的Ｂ細胞を、再現性を持って生じる。理論によって束縛されることなく、包括的補完物は、最初のＢ細胞回収前に行われる抗原濃縮工程に起因すると仮定される。さらに、この利点によって、異なる特性を持つ抗体の単離および選択が可能になり、これは、これらの特性が、特定の抗体のエピトープ特異性に依存して多様でありうるためである。

【０７８４】

［０７７２］第二に、Ｂ細胞選択プロトコルは、単一のＢ細胞またはその子孫を含有し、一般的に、比較的高い結合アフィニティ、すなわちピコモル濃度またはそれより優れた抗原結合アフィニティで、所望の抗原に結合する単一のモノクローナル抗体を分泌する単一のＢ細胞またはその子孫を含有するクローン性Ｂ細胞培養物を、再現性を持って生じる。対照的に、先行技術の抗体選択法は、比較的少ない高アフィニティ抗体を生じ、そしてしたがって療法的潜在能力を持つ抗体を単離するために、徹底的なスクリーニング法を必要とする傾向がある。理論によって束縛されることなく、プロトコルは、宿主のｉｎ ｖｉｖｏ Ｂ細胞免疫（初回免疫）後、第二のｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｂ細胞刺激（二次的抗原プライミング工程）の両方を生じ、これは、回収されたクローン性Ｂ細胞が、抗原ターゲットに特異的な単一の高アフィニティモノクローナル抗体を分泌する能力および傾向を増進させうると仮定される。

【０７８５】

［０７７３］第三に、Ｂ細胞選択プロトコルは、所望のターゲットに対して、平均して、非常に選択的な（抗原特異的な）ＩｇＧを産生する濃縮Ｂ細胞を、再現性を持って生じることが観察されている（本明細書において、ＩＬ－６特異的Ｂ細胞で示されるように）。これらの方法によって回収される抗原濃縮Ｂ細胞は、上に論じるように、エピトープ特異性の所望の完全な補完物を生じることが可能なＢ細胞を含有すると考えられる。

【０７８６】

［０７７４］第四に、Ｂ細胞選択プロトコルは、小さい抗原、すなわち１００アミノ酸以下、例えば長さ５～５０アミノ酸とともに用いた場合であっても、その小さい抗原、例えばペプチドに対する単一の高アフィニティ抗体を分泌するクローン性Ｂ細胞培養物を、再現性を持って生じさせることが観察されてきている。小さいペプチドに対して高アフィニティ抗体を産生するのは、一般的にはかなり困難であり、労働集約的であり、そしてと

きには容易に実現可能でない場合さえあるため、これは非常に驚くべきことである。したがって、本発明を用いて、所望のペプチドターゲット、例えばウイルス、細菌または自己抗原ペプチドに対する療法抗体を産生して、それによって、非常に別個の結合特性を持つモノクローナル抗体の産生、または異なるペプチドターゲット、例えば異なるウイルス株に対するモノクローナル抗体のカクテルの産生さえ可能になる。この利点は、異なるＨＰＶ株に対する防御免疫を誘導するＨＰＶワクチンなどの、所望の価数を有する療法的または予防的ワクチンの産生の背景で、特に有用でありうる。

【０７８７】

［０７７５］第五に、Ｂ細胞選択プロトコルは、特に、ウサギから得られるＢ細胞で用いる場合、内因性ヒト免疫グロブリンに非常に類似であり（アミノ酸レベルでほぼ９０％類似）、そしてヒト免疫グロブリンに非常に類似の長さを所持するＣＤＲを含有し、そしてしたがって、潜在的な免疫原性の問題を排除するために、ほとんどまたはまったく配列修飾を必要としない（典型的には、親抗体配列において、最大で２、３のＣＤＲ残基のみを修飾してもよく、そしてフレームワーク外因性残基は導入されなくてもよい）抗原特異的抗体配列を、再現性を持って生じさせる傾向がある。特に、好ましくは、組換え抗体は、抗原認識に必要な宿主（ウサギ）ＣＤＲ１およびＣＤＲ２残基、ならびに全ＣＤＲ３しか含有しないであろう。それによって、Ｂ細胞および抗体選択プロトコルにしたがって産生される、回収された抗体配列の高い抗原結合アフィニティは、ヒト化でも損なわれないかまたは実質的に損なわれないままである。

【０７８８】

［０７７６］要約すると、これらの方法を用いて、先に知られるよりもより効率的なプロトコルの使用によって、より別個のエピトープに対して、より高い結合アフィニティを示す抗体を産生させることも可能である。

【０７８９】

［０７７７］特定の態様において、本発明は、以下の工程を含むプロセスによって、所望の抗原に特異的な抗体を分泌し、そしてアフィニティ、アビディティ、細胞溶解活性等の少なくとも１つの所望の機能特性を場合によって所持する単一Ｂ細胞を同定するための方法を提供する：

［０７７８］ａ．抗原に対して宿主を免疫し；

［０７７９］ｂ．宿主からＢ細胞を採取し；

［０７８０］ｃ．採取したＢ細胞を濃縮して、抗原特異的細胞の頻度を増加させ；

［０７８１］ｄ．少なくとも１つの単一細胞懸濁物を生成し；

［０７８２］ｅ．培養ウェルあたり単一の抗原特異的Ｂ細胞の生存を支持する条件下で、単一細胞懸濁物由来の下位集団を培養し；

［０７８３］ｆ．下位集団からＢ細胞を単離し；そして

［０７８４］ｇ．単一Ｂ細胞が、抗原に特異的な抗体を産生するかどうかを決定する。

【０７９０】

［０７８５］典型的には、これらの方法は、所望の抗体をコードするポリペプチドおよび核酸配列を全部または部分的に単離し、そして配列決定する、さらなる工程をさらに含むであろう。所望の抗原に対する組換え抗体を産生するため、これらの配列あるいはその修飾型またはその一部を、所望の宿主細胞中で発現してもよい。

【０７９１】

［０７８６］先に示すように、Ｂ細胞のクローン性集団は、所望の抗原に対する抗体を産生する、抗体分泌Ｂ細胞を主に含むと考えられる。また、いくつかの抗原および異なるＢ細胞集団で得られた実験結果に基づくと、本発明にしたがって産生された、クローン性に産生されたＢ細胞およびそれに由来する単離された抗原特異的Ｂ細胞は、典型的には比較的高アフィニティであるモノクローナル抗体を分泌し、そしてさらに、培養された抗原特異的Ｂ細胞からモノクローナル抗体を得る他の方法に比較した際、より高いエピトープ変動性を持つモノクローナル抗体の選択を、効率的にそして再現性を持って生じると考えられる。例示的な態様において、こうしたＢ細胞選択法で用いられる免疫細胞集団は、ウ

サギ由来であろう。しかし、非ヒトおよびヒト宿主を含む、抗体を産生する他の宿主を、免疫Ｂ細胞の供給源として別に用いてもよい。Ｂ細胞供給源としてウサギを使用すると、該方法によって得られうるモノクローナル抗体の多様性を増進させうると考えられる。また、本発明にしたがってウサギから得られる抗体配列は、典型的には、ヒト抗体配列に高い度合いの配列同一性を有する配列を所持し、これによって、これらがほとんど抗原性を所持しないため、ヒトで使用するのに好ましいものとなる。ヒト化の過程で、最終ヒト化抗体は、はるかに低い外来／宿主残基含量を含有し、これは通常、移植で用いられるヒト・ターゲット配列に対して、その性質上、劇的に異なる宿主ＣＤＲ残基のサブセットに限定される。これによって、ヒト化抗体タンパク質において、活性が完全に回復する可能性が高まる。

【０７９２】

［０７８７］本明細書開示の濃縮工程を用いる抗体選択法には、免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得る工程が含まれる。免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得る方法は当該技術分野に知られ、そしてこれには、一般的に、宿主において免疫応答を誘導し、そして宿主から細胞を採取して、１以上の細胞集団を得る工程が含まれる。応答は、所望の抗原に対して宿主を免疫することによって誘発されうる。あるいは、こうした免疫細胞の供給源として用いる宿主が、天然に所望の抗原に曝露されてもよく、例えば、細菌またはウイルスなどの特定の病原体に感染しているか、あるいは個体が罹患している癌に対して、特異的抗体応答を開始している個体がある。

【０７９３】

［０７８８］宿主動物は当該技術分野に周知であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、モルモット、ウサギ、マウス、ラット、非ヒト霊長類、ヒト、ならびに他の哺乳動物およびげっ歯類、ニワトリ、ウシ、ブタ、ヤギ、およびヒツジが含まれる。好ましくは宿主は哺乳動物であり、より好ましくは、ウサギ、マウス、ラット、またはヒトである。抗原に曝露された際、宿主は、抗原に対する天然免疫応答の一部として、抗体を産生する。言及するように、免疫応答は、疾患の結果、天然に起こってもよいし、または抗原での免疫によって誘導されてもよい。当該技術分野に知られる任意の方法によって、例えば、完全または不完全フロイトアジュバントなどの、免疫応答を増進する剤を伴い、または伴わずに、１以上の抗原注射によって、免疫を行ってもよい。別の態様において、本発明はまた、脾臓内免疫も意図する。宿主動物をｉｎ　ｖｉｖｏで免疫する代わりとして、該方法は宿主細胞培養をｉｎ　ｖｉｔｒｏで免疫する工程も含んでもよい。

【０７９４】

［０７８９］免疫応答のための時間（例えば血清抗体検出によって測定されるようなもの）を置いた後、宿主動物細胞を採取して、１以上の細胞集団を得る。好ましい態様において、採取した細胞集団を、抗体結合強度および／または抗体機能性に関してスクリーニングする。採取した細胞集団は、好ましくは、脾臓、リンパ節、骨髄、および／または末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）の少なくとも１つに由来する。１より多い供給源から細胞を採取して、そしてプールしてもよい。特定の抗原に関して、特定の供給源が好ましい可能性もある。例えば、ＩＬ－６に関しては、脾臓、リンパ節、およびＰＢＭＣが好ましく；そしてＴＮＦに関してはリンパ節が好ましい。免疫の約２０～約９０日後、またはその中の増分で、好ましくは約５０～６０日後、細胞集団を採取する。採取した細胞集団および／またはそれに由来する単一細胞懸濁物を、抗体選択に関して濃縮し、スクリーニングし、そして／または培養してもよい。採取した細胞集団内の抗原特異的細胞の頻度は、通常、約１％～約５％、またはその中の増分である。

【０７９５】

［０７９０］１つの態様において、採取した細胞集団由来の単一細胞懸濁物を、好ましくはＭｉｌｔｅｎｙｉビーズを用いることによって濃縮する。こうして、約１％～約５％の抗原特異的細胞頻度を有する採取した細胞集団から、１００％に近い抗原特異的細胞頻度を有する濃縮細胞集団を得る。

【０７９６】

［０７９１］濃縮工程を用いた抗体選択法には、濃縮細胞集団由来の少なくとも１つの抗原特異的細胞から、抗体を産生する工程が含まれる。ｉｎ　ｖｉｔｒｏで抗体を産生する方法は当該技術分野に周知であり、そして任意の適切な方法が使用可能である。１つの態様において、濃縮細胞集団、例えば採取した細胞集団由来の抗原特異的単一細胞懸濁物を、多様な細胞密度、例えばウェルあたり、５０、１００、２５０、５００、または１～１０００細胞の間の他の増分で、プレーティングする。好ましくは、下位集団は、約１０，０００の抗原特異的抗体分泌細胞、より好ましくは約５０～１０，０００、約５０～５，０００，約５０～１，０００、約５０～５００、約５０～２５０の抗原特異的抗体分泌細胞、またはその中の増分を含む。次いで、これらの下位集団を、フィーダー層上、適切な培地（例えば活性化Ｔ細胞馴化培地、特に１～５％活性化ウサギＴ細胞馴化培地）を用い、好ましくは培養ウェルあたり単一の増殖する抗体分泌細胞の生存を支持する条件下で、培養する。フィーダー層は、一般的に、照射細胞物質、例えばＥＬ４Ｂ細胞で構成され、細胞集団の一部を構成しない。適切な培地中、抗体産生に十分な時間、例えば約１日～約２週間、約１日～約１０日間、少なくとも約３日間、約３日～約５日間、約５日～約７日間、少なくとも約７日間、またはその中の他の増分で、細胞を培養する。１つの態様において、１より多い下位集団を同時に培養する。好ましくは、各ウェル中で、単一の抗体産生細胞およびその子孫が生存し、それによって、各ウェル中で、抗原特異的Ｂ細胞のクローン性集団を提供する。この段階で、クローン性集団によって産生される免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）は、抗原特異性と非常に相関する。好ましい態様において、ＩｇＧは、抗原特異性との相関を示し、これは、約５０％より大きく、より好ましくは７０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその中の増分より大きい。ＩＬ－６に関する例示的な相関を示す、図３を参照されたい。ウェルあたり単一の抗原特異的抗体産物を確立する限定条件下に、Ｂ細胞培養をセッティングすることによって、相関を立証した。一般的なＩｇＧ合成に対する抗原特異的ＩｇＧ合成を比較した。３つの集団を観察した：単一の形式の抗原（ビオチン化および直接コーティング）を認識するＩｇＧ、固定にとらわれない検出可能ＩｇＧおよび抗原認識、およびＩｇＧ産生のみ。ＩｇＧ産生は、抗原特異性に非常に相関した。

【０７９７】

［０７９２］抗体を含有する上清を場合によって収集し、上述の工程にしたがって、抗体選択のために、これを濃縮し、スクリーニングしそして培養してもよい。１つの態様において、抗体機能性に関して、上清を濃縮し（好ましくは抗原特異性アッセイ、特にＥＬＩＳＡアッセイによって）、そして／またはスクリーニングする。

【０７９８】

［０７９３］別の態様において、所望の分泌モノクローナル抗体の存在を検出するため、上述の上清を場合によってスクリーニングする、濃縮された、好ましくはクローン性抗原特異的Ｂ細胞集団を、いくつかのＢ細胞、好ましくは単一Ｂ細胞の単離のために用い、これを次いで、クローン性Ｂ細胞集団中の単一抗体産生Ｂ細胞の存在を確認するための適切なアッセイにおいて試験する。１つの態様において、クローン性Ｂ細胞集団から、約１～約２０細胞、好ましくは約１５、１２、１０、５、または３細胞未満、あるいはその中の増分、最も好ましくは単一細胞が単離される。スクリーニングは、好ましくは、抗原特異性アッセイ、特にハロアッセイによって達成される。ハロアッセイを全長タンパク質またはその断片を用いて行ってもよい。また：抗原結合アフィニティ；抗原－リガンド結合のアゴニズムまたはアンタゴニズム、特異的ターゲット細胞種の増殖の誘導または阻害；ターゲット細胞の溶解の誘導または阻害、および抗原に関与する生物学的経路の誘導または阻害の少なくとも１つに関して、抗体含有上清をスクリーニングしてもよい。

【０７９９】

［０７９４］同定された抗原特異的細胞を用いて、所望のモノクローナル抗体をコードする、対応する核酸配列を得てもよい（ＡｌｕＩ消化によって、ウェルあたり単一のモノクローナル抗体種のみが産生されることを確認可能である）。上述のように、ヒト薬剤において使用するのに適したものにするため、これらの配列をヒト化によるなどで突然変異

させてもよい。
【０８００】
［０７９５］言及するように、プロセスで用いる濃縮Ｂ細胞集団はまた、反復するかまたは異なる順序で行ってもよい、上述の工程にしたがって、抗体選択に関して、さらに濃縮し、スクリーニングし、そして／または培養してもよい。好ましい態様において、濃縮された、好ましくはクローン性の抗原特異的細胞集団の少なくとも１つの細胞を単離し、培養し、そして抗体選択のために用いる。
【０８０１】
［０７９６］したがって、１つの態様において、本発明は：
［０７９７］ａ．免疫宿主から細胞集団を採取して、採取細胞集団を得て；
［０７９８］ｂ．採取細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁物を生成し；
［０７９９］ｃ．好ましくはクロマトグラフィーによって、少なくとも１つの単一細胞懸濁物を濃縮して、第一の濃縮細胞集団を形成し；
［０８００］ｄ．好ましくはＥＬＩＳＡアッセイによって、第一の濃縮細胞集団を濃縮して、好ましくはクローン性である、すなわち抗原特異的Ｂ細胞の単一種のみを含有する、第二の濃縮細胞集団を形成し；
［０８０１］ｅ．好ましくはハロアッセイによって、第二の濃縮細胞集団を濃縮して、所望の抗原に特異的な抗体を産生する単一または少数のＢ細胞を含有する、第三の濃縮細胞集団を形成し；そして
［０８０２］ｆ．第三の濃縮細胞集団から単離された抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択する
工程を含む方法を提供する。
【０８０２】
［０８０３］該方法には、抗体結合強度（アフィニティ、アビディティ）および／または抗体機能性に関して、採取細胞集団をスクリーニングする１以上の工程がさらに含まれてもよい。適切なスクリーニング工程には、限定されるわけではないが：同定される抗原特異的Ｂ細胞によって産生される抗体が、最小抗原結合アフィニティを所持する抗体を産生するかどうか、抗体が、リガンドへの所望の抗原の結合をアゴナイズするかまたはアンタゴナイズするかどうか；抗体が、特定の細胞種の増殖を誘導するかまたは阻害するかどうか；抗体が、ターゲット細胞に対する細胞溶解反応を誘導するかまたは誘発するかどうか；抗体が特定のエピトープに結合するかどうか；そして抗体が、抗原が関与する特定の単数または複数の生物学的経路を調節するか（阻害するかまたはアゴナイズするか）どうかを検出するアッセイ法が含まれる。
【０８０３】
［０８０４］同様に、方法には、抗体結合強度および／または抗体機能性に関して、第二の濃縮細胞集団をスクリーニングする１以上の工程が含まれてもよい。
［０８０５］方法には、選択された抗体のポリペプチド配列または対応する核酸配列を配列決定する工程がさらに含まれてもよい。方法にはまた、選択された抗体の配列、その断片、または遺伝子修飾された型を用いて、組換え抗体を産生する工程もまた含まれてもよい。所望の特性を保持するために、抗体配列を突然変異するための方法が当業者に周知であり、そしてこれには、ヒト化、キメラ化、一本鎖抗体の産生が含まれ；これらの突然変異法は、所望のエフェクター機能、免疫原性、安定性、グリコシル化の除去または付加等を所持する組換え抗体を生じうる。限定されるわけではないが、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞、細菌細胞、酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞、および両生類細胞を含む、任意の適切な組換え細胞によって、組換え抗体を産生してもよい。１つの態様において、抗体は、多数体酵母細胞、すなわち二倍体酵母細胞、特にピキア属中で発現される。
【０８０４】
［０８０６］１つの態様において、方法は：
［０８０７］ａ．抗原に対して宿主を免疫して、宿主抗体を得て；

［０８０８］ｂ．抗原特異性および中和に関して、宿主抗体をスクリーニングし；
［０８０９］ｃ．宿主からＢ細胞を採取し；
［０８１０］ｄ．採取Ｂ細胞を濃縮して、増加した頻度の抗原特異的細胞を有する濃縮細胞集団を生成し；
［０８１１］ｅ．単一Ｂ細胞の生存を支持する条件下で、濃縮細胞集団から１以上の下位集団を培養して、少なくとも１つの培養ウェル中でクローン性集団を生じ；
［０８１２］ｆ．クローン性集団が、抗原に特異的な抗体を産生するかどうかを決定し；
［０８１３］ｇ．単一Ｂ細胞を単離し；そして
［０８１４］ｈ．単一Ｂ細胞によって産生される抗体の核酸配列を配列決定する
工程を含む。
【０８０５】
抗体をヒト化する方法
［０８１５］本発明の別の態様において、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法を提供する。この態様において、重鎖および軽鎖のヒト化のため、以下の方法にしたがう：
［０８１６］軽鎖
［０８１７］１．シグナルペプチド配列に続く最初のものであるアミノ酸を同定する。これがフレームワーク１の開始部分である。シグナルペプチドは、最初の開始メチオニンから始まり、そしてウサギ軽鎖タンパク質配列に関しては、必ずしもそうではないが、典型的には長さ２２アミノ酸である。また、成熟ポリペプチドの開始を、Ｎ末端タンパク質配列決定によって、実験的に決定してもよいし、または予測アルゴリズムを用いて予測してもよい。これはまた、当業者によって古典的に定義されるようなフレームワーク１の開始部分でもある。
【０８０６】
［０８１８］例：「ＡＹＤＭ．．．」で始まる、図２中のＲｂｔＶＬアミノ酸残基１。
［０８１９］２．フレームワーク３の末端を同定する。これはフレームワーク１の開始後、典型的には８６～９０アミノ酸であり、そして典型的には、２つのチロシン残基が先行するシステイン残基である。これは、当業者によって古典的に定義されるようなフレームワーク３の末端でもある。
【０８０７】
［０８２０］例：「ＴＹＹＣ」として終わる、図２中のＲｂｔＶＬアミノ酸残基８８。
［０８２１］３．上に定義するようなフレームワーク１の初めから出発し、フレームワーク３の終わりまでのポリペプチドのウサギ軽鎖配列を用いて、そして最も類似のヒト抗体タンパク質配列に関して、配列相同性検索を行う。これは、典型的には、免疫原性の可能性を減少させるため、抗体成熟前のヒト生殖系列配列に対する検索であるが、任意のヒト配列が使用可能である。典型的には、ＢＬＡＳＴのようなプログラムを用いて、最も相同なものに関して配列データベースを検索してもよい。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）などの多様な供給源から見出されうる。
【０８０８】
［０８２２］例：図２の１～８８と番号付けされる残基由来のＲｂｔＶＬアミノ酸配列を、ヒト抗体生殖系列データベースに対してＢＬＡＳＴ処理する。上位３つのユニークな返還配列をＬ１２Ａ、Ｖ１およびＶｘ０２として図２に示す。
【０８０９】
［０８２３］４．一般的に、最も相同なヒト生殖系列可変軽鎖配列を、次いで、ヒト化の基礎として用いる。しかし、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定されるような最高の相同性でない別の配列を使用すると決定しうる。
【０８１０】

［０８２４］例：図２において、Ｌ１２Ａは、最も相同なヒト生殖系列可変軽鎖配列であり、そしてこれをＲｂｔＶＬのヒト化の基礎として用いる。

［０８２５］５．軽鎖ヒト化に用いるヒト相同体に関して、フレームワークおよびＣＤＲ配置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２）を決定する。これは、当該技術分野に記載されるような伝統的なレイアウトを用いている。フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持しつつ、ウサギ可変軽鎖配列をヒト相同体と並列させる。

【０８１１】

［０８２６］例：図２において、ＲｂｔＶＬ配列をヒト相同配列Ｌ１２Ａと並列させ、そしてフレームワークおよびＣＤＲドメインを示す。

［０８２７］６．ヒト相同軽鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域を、ウサギ配列由来のＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列と交換する。ウサギおよびヒトＣＤＲ配列間に長さの相違がある場合、全ウサギＣＤＲ配列およびその長さを用いる。より小さいまたはより大きい配列交換を行った場合、あるいは特定の残基（単数または複数）を改変した場合、生じたヒト化抗体の特異性、アフィニティおよび／または免疫原性は改変されない可能性もあるが、記載するような交換が成功裡に用いられていても、他の変化が許容されうる可能性を排除してはならない。

【０８１２】

［０８２８］例：図２において、ヒト相同可変軽鎖Ｌ１２ＡのＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基を、ＲｂｔＶＬウサギ抗体軽鎖配列由来のＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列と交換する。ヒトＬ１２Ａフレームワーク１、２および３は改変されない。生じたヒト化配列を、ＶＬｈの１～８８と番号付けされた残基として下に示す。Ｌ１２Ａヒト配列と異なる残基のみを下線で示し、そしてしたがって、これはウサギ由来アミノ酸残基であることに注目されたい。この例では、８８残基のうち８残基のみが、ヒト配列と異なる。

【０８１３】

［０８２９］７．工程６で生成した新規ハイブリッド配列のフレームワーク３の後に、ウサギ軽鎖抗体配列の全ＣＤＲ３を付着させる。ＣＤＲ３配列は多様な長さであってもよいが、典型的には長さ９～１５アミノ酸残基である。ＣＤＲ３領域および続くフレームワーク４領域の開始部分は、古典的に定義され、そして当業者によって同定可能である。典型的には、フレームワーク４の開始部分、およびしたがって、ＣＤＲ３の末端の後は、配列「ＦＧＧＧ．．．」からなるが、これらの残基には、ある程度の変動が存在しうる。

【０８１４】

［０８３０］例：図２において、ＲｂｔＶＬのＣＤＲ３（８９～１００と番号付けされたアミノ酸残基）を、ＶＬｈと示されるヒト化配列中のフレームワーク３の後に付加する。

【０８１５】

［０８３１］８．典型的には可変軽鎖の最後の１１アミノ酸残基であり、そして上記工程７に示すように始まり、そして典型的にはアミノ酸配列「．．．ＶＶＫＲ」で終わるウサギ軽鎖フレームワーク４を、通常は生殖系列配列由来の、最も近いヒト軽鎖フレームワーク４相同体で置き換える。しばしば、このヒト軽鎖配列フレームワーク４は、配列「ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ」である。生じるヒト化抗体の特異性、アフィニティおよび／または免疫原性に影響を及ぼすことなく、最も相同でないか、または別の面で異なる他のヒト軽鎖フレームワーク４配列を用いることも可能である。このヒト軽鎖フレームワーク４配列を、上記工程７由来のＣＤＲ３配列直後の可変軽鎖ヒト化配列末端に付加する。これは、この時点で、可変軽鎖ヒト化アミノ酸配列の末端である。

【０８１６】

［０８３２］例：図２において、ＲｂｔＶＬウサギ軽鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）を、相同ヒトＦＲ４配列の上に示す。ヒトＦＲ４配列を、上記工程７で付加したＣＤ３領域の末端後で、ヒト化可変軽鎖配列（ＶＬｈ）に付加する。

【０８１７】

［０８３３］重鎖

［０８３４］１．シグナルペプチド配列に続く最初のものであるアミノ酸を同定する。これがフレームワーク１の開始部分である。シグナルペプチドは、最初の開始メチオニンから始まり、そしてウサギ重鎖タンパク質配列に関しては、典型的には長さ１９アミノ酸である。必ずしも常にそうではないが、典型的には、ウサギ重鎖シグナルペプチドの最後の３アミノ酸残基は、「．．．ＶＱＣ」であり、この後にフレームワーク１の開始部位が続く。また、成熟ポリペプチドの開始を、Ｎ末端タンパク質配列決定によって、実験的に決定してもよいし、または予測アルゴリズムを用いて予測してもよい。これはまた、当業者によって古典的に定義されるようなフレームワーク１の開始部分でもある。

【０８１８】

［０８３５］例：「ＱＥＱＬ．．．」で始まる、図２中のＲｂｔＶＨアミノ酸残基１。

［０８３６］２．フレームワーク３の末端を同定する。これはフレームワーク１の開始後、典型的には９５～１００アミノ酸であり、そして典型的には、「．．．ＣＡＲ」の最終配列を有する（しかし、アラニンはまた、バリンであってもよい）。これは、当業者によって古典的に定義されるようなフレームワーク３の末端でもある。

【０８１９】

［０８３７］例：「．．．ＦＣＶＲ」として終わる、図２中のＲｂｔＶＨアミノ酸残基９８。

［０８３８］３．上に定義するようなフレームワーク１の初めから出発し、フレームワーク３の終わりまでのポリペプチドのウサギ重鎖配列を用いて、そして最も類似のヒト抗体タンパク質配列に関して、配列相同性検索を行う。これは、典型的には、免疫原性の可能性を減少させるため、抗体成熟前のヒト生殖系列配列データベースに対する検索であるが、任意のヒト配列が使用可能である。典型的には、ＢＬＡＳＴのようなプログラムを用いて、最も相同なものに関して配列データベースを検索してもよい。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）などの多様な供給源から見出されうる。

【０８２０】

［０８３９］例：図２の１～９８と番号付けされる残基由来のＲｂｔＶＨアミノ酸配列を、ヒト抗体生殖系列データベースに対してＢＬＡＳＴ処理する。上位３つのユニークな返還配列を３－６４－０４、３－６６－０４、および３－５３－０２として図２に示す。

【０８２１】

［０８４０］４．一般的に、最も相同なヒト生殖系列可変重鎖配列を、次いで、ヒト化の基礎として用いる。しかし、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定されるような最高の相同性でない別の配列を使用すると決定しうる。

【０８２２】

［０８４１］例：図２において、３－６４－０４は、最も相同なヒト生殖系列可変重鎖配列であり、そしてこれをＲｂｔＶＨのヒト化の基礎として用いる。

［０８４２］５．重鎖ヒト化に用いるヒト相同体に関して、フレームワークおよびＣＤＲ配置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２）を決定する。これは、当該技術分野に記載されるような伝統的なレイアウトを用いる。フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持しつつ、ウサギ可変重鎖配列をヒト相同体と並列させる。

【０８２３】

［０８４３］例：図２において、ＲｂｔＶＨ配列をヒト相同配列３－６４－０４と並列させ、そしてフレームワークおよびＣＤＲドメインを示す。

［０８４４］６．ヒト相同重鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域を、ウサギ配列由来のＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列と交換する。ウサギおよびヒトＣＤＲ配列間に長さの相違がある場合、全ウサギＣＤＲ配列およびその長さを用いる。さらに、ヒト重鎖フレームワーク１の最後の３アミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク１の最後の３アミノ酸で置換する必要がありうる。常にではないが典型的には、ウサギ重鎖フレームワーク１において、これらの３つの残基は、セリン残基が先行するグリシン残基に続く。さらに、ヒト重鎖フレ

ームワーク２領域の最後のアミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク２の最後のアミノ酸で置換する必要がありうる。必ずしも常にではないが典型的には、これはウサギ重鎖フレームワーク２中のイソロイシン残基が先行するグリシン残基である。より小さいまたはより大きい配列交換を行った場合、あるいは特定の残基（単数または複数）を改変した場合、生じたヒト化抗体の特異性、アフィニティおよび／または免疫原性は改変されない可能性もあるが、記載するような交換が成功裡に用いられていても、他の変化が許容されうる可能性を排除してはならない。例えば、トリプトファン・アミノ酸残基は、典型的には、ウサギ重鎖ＣＤＲ２領域の末端より４残基前に存在し、一方、ヒト重鎖ＣＤＲ２では、この残基は、典型的にはセリン残基である。このウサギ・トリプトファン残基を、この位で、ヒト・セリン残基に変化させると、ヒト化抗体の特異性またはアフィニティに最小限かまったく影響がないことが立証されてきており、そしてしたがって、ヒト化配列中のウサギ配列由来アミノ酸残基の含量がさらに最小化される。

【０８２４】

［０８４５］例：図２において、ウサギ配列ではトリプトファン（６３位）およびヒト配列中の同じ位ではセリンであり、そしてヒト・セリン残基として維持される、囲んだ残基を例外として、ヒト相同可変重鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基を、ＲｂｔＶＨウサギ抗体重鎖配列由来のＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列と交換する。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２変化に加えて、フレームワーク１の最後の３アミノ酸（２８～３０位）ならびにフレームワーク２の最後の残基（４９位）を、ヒトではなく、ウサギアミノ酸残基として保持する。生じたヒト化配列を、ＶＨｈの１～９８と番号付けされた残基として下に示す。３－６４－０４ヒト配列と異なる残基のみを下線で示し、そしてしたがって、これはウサギ由来アミノ酸残基であることに注目されたい。この例では、９８残基のうち１５残基のみが、ヒト配列と異なる。

【０８２５】

［０８４６］７．工程６で生成した新規ハイブリッド配列のフレームワーク３の後に、ウサギ重鎖抗体配列の全ＣＤＲ３を付着させる。ＣＤＲ３配列は多様な長さであってもよいが、典型的には長さ５～１９アミノ酸残基である。ＣＤＲ３領域および続くフレームワーク４領域の開始部分は、古典的に定義され、そして当業者によって同定可能である。典型的には、フレームワーク４の開始部分、およびしたがって、ＣＤＲ３の末端の後は、配列ＷＧＸＧ．．．（式中、Ｘは通常、ＱまたはＰである）からなるが、これらの残基には、ある程度の変動が存在しうる。

【０８２６】

［０８４７］例：ＲｂｔＶＨのＣＤＲ３（９９～１１０と番号付けされたアミノ酸残基）を、ＶＨｈと示されるヒト化配列中のフレームワーク３の後に付加する。

［０８４８］８．典型的には可変重鎖の最後の１１アミノ酸であり、そして上記工程７に示すように始まり、そして典型的にはアミノ酸配列「．．．ＴＶＳＳ」で終わるウサギ重鎖フレームワーク４を、通常は生殖系列配列由来の、最も近いヒト重鎖フレームワーク４相同体で置き換える。しばしば、このヒト重鎖配列フレームワーク４は、配列「ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ」である。生じるヒト化抗体の特異性、アフィニティおよび／または免疫原性に影響を及ぼすことなく、最も相同でないか、または別の面で異なる他のヒト重鎖フレームワーク４配列を用いることも可能である。このヒト重鎖フレームワーク４配列を、上記工程７由来のＣＤＲ３配列直後の可変重鎖ヒト化配列末端に付加する。これは、この時点で、可変重鎖ヒト化アミノ酸配列の末端である。

【０８２７】

［０８４９］例：図２において、ＲｂｔＶＨウサギ重鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）を、相同ヒト重鎖ＦＲ４配列の上に示す。ヒトＦＲ４配列を、上記工程７で付加したＣＤ３領域の末端直後で、ヒト化可変重鎖配列（ＶＨｈ）に付加する。

【０８２８】

抗体およびその断片を産生する方法

［０８５０］本発明はまた、本明細書記載の抗体またはその断片の産生にも関する。本

明細書記載の抗体またはその断片に対応する組換えポリペプチドは、多数体、好ましくは、交配コンピテント酵母の二倍体または四倍体株から分泌される。例示的な態様において、本発明は、多数体酵母を含む培養を用いて、長期間、すなわち少なくとも数日から１週間、より好ましくは少なくとも１ヶ月または数ヶ月、そしてさらにより好ましくは少なくとも６ヶ月から１年あるいはそれより長く、分泌型で、これらの組換えポリペプチドを産生するための方法に関する。これらの多数体酵母培養は、少なくとも１０～２５ｍｇ／リットルのポリペプチド、より好ましくは少なくとも５０～２５０ｍｇ／リットル、さらにより好ましくは少なくとも５００～１０００ｍｇ／リットル、そして最も好ましくは１リットルあたり１グラムまたはそれより多く組換えポリペプチド（単数または複数）を発現するであろう。

【０８２９】

［０８５１］本発明の１つの態様において、遺伝的にマークされた酵母一倍体細胞を、所望のヘテロマルチマー性タンパク質のサブユニットを含む発現ベクターで形質転換する。１つの一倍体細胞は、第一の発現ベクターを含み、そして第二の一倍体細胞は、第二の発現ベクターを含む。別の態様において、二倍体酵母細胞を、１以上の組換えポリペプチドの発現および分泌を提供する１以上の発現ベクターで形質転換する。さらに別の態様において、単一の一倍体細胞を、１以上のベクターで形質転換し、そしてこれを用いて、融合または交配戦略によって、多数体酵母を産生する。さらに別の態様において、二倍体酵母培養を、所望の単数または複数のポリペプチドの発現および分泌を提供する１以上のベクターで形質転換してもよい。これらのベクターは、ランダムに、相同組換えによって、あるいはＣｒｅ／ＬｏｘまたはＦｌｐ／Ｆｒｔなどのレコンビナーゼを用いて、酵母細胞ゲノム内に組み込まれるベクター、例えば直鎖化プラスミドまたは他の直鎖ＤＮＡ産物を含んでもよい。場合によって、さらなる発現ベクターを一倍体または二倍体細胞内に導入してもよいし；あるいは第一または第二の発現ベクターは；ヘテロ三量体；ヘテロ四量体などの合成のため、さらなるコード配列を含んでもよい。非同一ポリペプチドの発現レベルを個々に較正し、そして適切な選択を通じて、ベクターコピー数、プロモーター強度および／または誘導等を調整してもよい。形質転換一倍体細胞を、遺伝的に交雑させるかまたは融合させる。生じた二倍体または四倍体株を利用して、完全に組織化され、そして生物学的に機能するタンパク質、本明細書記載のヒト化抗体またはその断片を産生し、そして分泌する。

【０８３０】

［０８５２］タンパク質産生のための二倍体または四倍体細胞の使用によって、予期されぬ利点が提供される。細胞を、一倍体細胞の増殖には有害でありうる条件下で、産生目的のために、すなわちスケールアップして、そして長期間、増殖させることも可能であり、こうした条件には、高細胞密度；最少培地中の増殖；低温での増殖；選択圧の非存在下での安定増殖；ならびに異種遺伝子配列完全性の維持、および長期に渡る高レベル発現の維持を提供しうる条件が含まれてもよい。束縛されることを望むのではなく、本発明者らは、これらの利点が、少なくとも部分的に、２つの別個の親一倍体株からの二倍体株の生成から生じうると理論づける。こうした一倍体株は、多くのマイナーな独立栄養突然変異を含んでもよく、こうした突然変異は二倍体または四倍体において補完され、非常に選択的な条件下で、増殖および増進された産生が可能になる。

【０８３１】

［０８５３］形質転換交配コンピテント一倍体酵母細胞は、所望のタンパク質のサブユニット対形成を可能にする遺伝的方法を提供する。一倍体酵母株を、２つの発現ベクター、１つのポリペプチド鎖の合成を支持する第一のベクター、および第二の非同一ポリペプチド鎖の合成を支持する第二のベクターの各々で形質転換する。２つの一倍体株を交配して、二倍体宿主を提供し、この宿主内で、最適化されたターゲットタンパク質産生が得られうる。

【０８３２】

［０８５４］場合によって、さらなる非同一コード配列（単数または複数）を提供する

。こうした配列は、さらなる発現ベクター上に、あるいは第一または第二の発現ベクター中に存在してもよい。当該技術分野に知られるように、多数のコード配列は、個々のプロモーターから独立に発現されてもよいし；またはシストロン（タンパク質コード領域）のＡＴＧなどの開始コドンへの直接内部リボソーム進入を促進する要素である「内部リボソーム進入部位」または「ＩＲＥＳ」の包含を通じて協調して発現され、それによって、遺伝子のｃａｐ独立翻訳を導いてもよい。酵母において機能するＩＲＥＳ要素は、Ｔｈｏｍｐｓｏｎら（２００１）　Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．　９８：１２８６６－１２８６８によって記載される。

【０８３３】

［０８５５］本発明の１つの態様において、抗体配列は、ＩｇＡの安定性増進を提供する、分泌Ｊ鎖と組み合わせて産生される（米国特許第５，９５９，１７７号；および第５，２０２，４２２号を参照されたい）。

【０８３４】

［０８５６］好ましい態様において、２つの一倍体酵母株は、各々、栄養要求性であり、そして一倍体細胞の増殖のための培地の補充を必要とする。栄養要求株対は補完的であり、二倍体産物は一倍体細胞に必要とされる補充物の非存在下で増殖する。酵母において、多くのこうした遺伝的マーカーが知られ、これには、アミノ酸（例えばｍｅｔ、ｌｙｓ、ｈｉｓ、ａｒｇ等）、ヌクレオシド（例えばｕｒａ３、ａｄｅ１等）等の要求性が含まれる。本発明の方法に関しては、アミノ酸マーカーが好ましい可能性もある。あるいは、所望のベクターを含有する二倍体細胞を、他の手段によって、例えば他のマーカー、例えば緑色蛍光タンパク質、抗生物質耐性遺伝子、多様な優性選択可能マーカー等の使用によって選択してもよい。

【０８３５】

［０８５７］２つの形質転換一倍体細胞を遺伝的に交雑させて、そしてこの交配事象から生じた二倍体株を、そのハイブリッド栄養要求性および／または抗生物質耐性スペクトルによって選択してもよい。あるいは、２つの形質転換一倍体株の集団をスフェロプラスト化して、そして融合させ、そして二倍体子孫を再生して、そして選択する。どちらの方法によっても、親と異なる培地中で増殖する能力に基づいて、二倍体株を同定し、そして選択的に増殖させてもよい。例えば、抗生物質を含んでもよい最少培地中で、二倍体細胞を増殖させてもよい。二倍体合成戦略は特定の利点を有する。二倍体株は、組換えタンパク質の産生および／または分泌に影響を及ぼしうる、根底にある突然変異に対するより広い補完性を通じて、増進されたレベルの異種タンパク質を産生する潜在能力を有する。さらに、安定株がひとたび得られたら、これらの株を選択するのに用いた任意の抗生物質は、増殖培地中に必ずしも連続して存在する必要はない。

【０８３６】

［０８５８］上述のように、いくつかの態様において、一倍体酵母を単一または多数のベクターで形質転換し、そして非形質転換細胞と交配するかまたは融合させて、単数または複数のベクターを含有する二倍体細胞を産生してもよい。他の態様において、二倍体酵母細胞を、二倍体酵母細胞による所望の異種ポリペプチドの発現および分泌を提供する１以上のベクターで形質転換してもよい。

【０８３７】

［０８５９］本発明の１つの態様において、２つの一倍体株をポリペプチド・ライブラリー、例えば抗体重鎖または軽鎖のライブラリーで形質転換する。ポリペプチドを合成する形質転換一倍体細胞を、補完的一倍体細胞と交配する。生じた二倍体細胞を、機能タンパク質に関してスクリーニングする。二倍体細胞は、機能試験のためにポリペプチドの多数の組み合わせを迅速に、好適にそして安価に集める手段を提供する。この技術は、最適化サブユニット合成レベルが、機能タンパク質発現および分泌に必須であるヘテロ二量体タンパク質産物の生成に特に適用可能である。

【０８３８】

［０８６０］本発明の別の態様において、産物生成を最大限にするため、２つのサブユ

ニットの発現レベル比を制御する。ヘテロ二量体サブユニットタンパク質レベルは、最終産物生成に影響を及ぼすことが先に示されてきている（Ｓｉｍｍｏｎｓ ＬＣ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．２００２ Ｍａｙ １；２６３（１－２）：１３３－４７）。発現ベクター上に存在するマーカーに関する選択によって、交配工程前に、制御を達成してもよい。ベクターのコピー数を安定して増加させることによって、発現レベルを増加させてもよい。いくつかの場合、一方の鎖のレベルが他方より増加して、ポリペプチドのサブユニット間でバランスがとれた比率に到達していることが望ましい可能性もある。抗生物質耐性マーカーはこの目的のために有用であり、例えばゼオシン耐性マーカーＧ４１８耐性などがあり、そしてより高いレベルのゼオシンまたはＧ４１８に耐性である形質転換体に関して選択することによって、株において、多数の組み込まれた発現ベクターコピーを含有する株に関する濃縮手段を提供する。サブユニット遺伝子の適切な比率、例えば１：１；１：２などが、効率的なタンパク質産生に重要でありうる。同じプロモーターを用いて両方のサブユニットを転写する場合であっても、発現されるタンパク質の最終レベルには多くの他の要因が寄与し、そしてしたがって、１つのコードされる遺伝子のコピー数を他のものに比較して増加させることが有用でありうる。あるいは、どちらも多数の発現ベクターコピーを有する２つの一倍体株を交配することによって、単一コピーベクター株に比較して、より高いレベルのポリペプチドを産生する二倍体株を生成する。

【０８３９】

［０８６１］宿主細胞を上述の発現ベクターで形質転換し、交配させて二倍体株を形成し、そしてプロモーターを誘導するのに適しているように修飾した慣用的栄養培地中で培養し、形質転換体を選択するか、または所望の配列をコードする遺伝子を増幅する。酵母増殖に適した、いくつかの最少培地が当該技術分野に知られる。これらの培地には、いずれも、必要に応じて、塩（例えば塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびリン酸塩）、緩衝剤（リン酸、ＨＥＰＥＳなど）、ヌクレオシド（アデノシンおよびチミジンなど）、抗生物質、微量元素、およびグルコースまたは同等のエネルギー源を補充してもよい。任意の他の必要な補充物もまた、当業者に知られる適切な濃度で、含まれてもよい。温度、ｐＨ等の培養条件は、発現のために選択した宿主細胞で以前用いられたものであり、そして一般の当業者には明らかであろう。

【０８４０】

［０８６２］分泌されたタンパク質を培地から回収する。フェニルメチルスルホニルフロリド（ＰＭＳＦ）などのプロテアーゼ阻害剤は、精製中のタンパク質分解的分解を阻害するのに有用である可能性もあり、そして外来性混入物質の増殖を防止するため、抗生物質を含めてもよい。当該技術分野に知られる方法を用いて、組成物を濃縮し、ろ過し、透析するなどしてもよい。

【０８４１】

［０８６３］本発明の二倍体細胞を、産生目的のために増殖させる。こうした産生目的には、望ましくは、最少培地中の増殖が含まれ、この培地は、あらかじめ形成されたアミノ酸および他の複雑な生体分子を欠き、例えば窒素供給源としてアンモニアを、そしてエネルギーおよび炭素供給源としてグルコースを、そしてリン酸、カルシウム等の供給源として塩を含む培地である。好ましくはこうした産生培地は、抗生物質、アミノ酸、プリン、ピリミジン等の選択剤を欠く。二倍体細胞を、高細胞密度、例えば少なくとも約５０ｇ／Ｌ；より一般的には、少なくとも約１００ｇ／Ｌに増殖させてもよく；そして少なくとも約３００、約４００、約５００ｇ／Ｌまたはそれより多くてもよい。

【０８４２】

［０８６４］本発明の１つの態様において、産生目的のための本細胞の増殖は、低温で行われ、対数期中、安定期中、または両方でこの温度を下げてもよい。用語「低温」は、少なくとも約１５℃、より一般的には少なくとも約１７℃の温度を指し、そして約２０℃であってもよく、そして通常、約２５℃を超えず、より一般的には、約２２℃を超えない。本発明の別の態様において、低温は、通常、約２８℃以下である。増殖温度は、産生培養中の全長分泌タンパク質の産生に影響を及ぼす可能性もあり、そして培養増殖温度を減

少させると、損なわれていない産物収量が強く増進されうる。温度減少は、細胞プロテアーゼ分解の減少とともに、宿主によって用いられるフォールディングおよび翻訳後プロセシング経路を通じた細胞内輸送を補助して、ターゲット産物を生成する。

【０８４３】

［０８６５］本発明の方法は、分泌された活性タンパク質、好ましくは哺乳動物タンパク質の発現を提供する。１つの態様において、分泌された「活性抗体」は、本明細書において、同族（ｃｏｇｎａｔｅ）抗原に正確に結合する、少なくとも２つの適切に対形成した鎖が正しくフォールディングされたマルチマーを指す。活性タンパク質の発現レベルは、通常、少なくとも約１０～５０ｍｇ／培養リットルであり、より一般的には少なくとも約１００ｍｇ／リットルであり、好ましくは少なくとも約５００ｍｇ／リットルであり、そして１０００ｍｇ／リットル以上であってもよい。

【０８４４】

［０８６６］本発明の方法は、産生中、宿主および異種コード配列の安定性増加を提供しうる。安定性は、例えば、高レベル発現時間の維持によって立証され、ここで、発現の出発レベルは、約２０倍加、５０倍加、１００倍加以上に渡って、約２０％より多く、通常、１０％より多くは減少せず、そして約５％より多くは減少しない可能性もある。

【０８４５】

［０８６７］株安定性はまた、長期に渡る異種遺伝子配列完全性の維持も提供し、ここで、活性コード配列および必要な転写制御要素の配列は、二倍体細胞の少なくとも約９９％で、通常、二倍体細胞の少なくとも約９９．９％で、そして好ましくは二倍体細胞の少なくとも約９９．９９％で、約２０倍加、５０倍加、１００倍加以上に渡って維持される。好ましくは、実質的にすべての二倍体細胞が、活性コード配列および必要な転写制御要素の配列を維持する。

【０８４６】

［０８６８］抗体を産生する他の方法が一般の当業者に周知である。例えば、キメラ抗体を産生する方法が、現在、当該技術分野に周知である（例えば、各々の開示の全体が本明細書に援用される、Ｃａｂｉｌｌｙらに対する米国特許第４，８１６，５６７号； Ｍｏｒｒｉｓｏｎら， Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．ＵＳＡ，８１：８６５１－５５（１９８４）； Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．ら，Ｎａｔｕｒｅ，３１４：２６８－２７０（１９８５）； Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．ら，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：６４３－４６（１９８４）を参照されたい）。

【０８４７】

［０８６９］同様に、ヒト化抗体を産生する他の方法が、現在、当該技術分野に周知である（例えば、各々の開示の全体が本明細書に援用される、Ｑｕｅｅｎらに対する米国特許第５，５３０，１０１号、第５，５８５，０８９号、第５，６９３，７６２号、および第６，１８０，３７０号； Ｗｉｎｔｅｒに対する米国特許第５，２２５，５３９号および第６，５４８，６４０号； Ｃａｒｔｅｒらに対する米国特許第６，０５４，２９７号、第６，４０７，２１３号および第６，６３９，０５５号；Ａｄａｉｒに対する米国特許第６，６３２，９２７号； Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．Ｔ．ら，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）； Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．ら，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）； Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，Ｍら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたい）。

【０８４８】

［０８７０］ＩＬ－６結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドはまた、一般の当業者に周知の慣用的技術を用いて、オペロンおよび抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含有する発現ベクターを構築することによっても産生可能であり、ここで抗体特異性に必要なＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギＢ細胞供給源由来であり、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞供給源由来である。

【０８４９】

［０８７１］一般の当業者に周知の同じ慣用的手段を用いて、第二の発現ベクターを産生し、前記発現ベクターは、オペロンおよび抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列を含有し、ここで抗体特異性に必要なＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギＢ細胞供給源由来であり、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞供給源由来である。

【０８５０】

［０８７２］発現ベクターを、一般の当業者に周知の慣用的技術によって宿主細胞内にトランスフェクションして、トランスフェクション宿主細胞を産生し、一般の当業者に周知の慣用的技術によって、前記トランスフェクション宿主細胞を培養して、前記抗体ポリペプチドを産生する。

【０８５１】

［０８７３］上述の２つの発現ベクター、オペロンおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する第一の発現ベクター、ならびにオペロンおよび重鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する第二のベクターで、宿主細胞を同時トランスフェクションしてもよい。２つのベクターは、異なる選択可能マーカーを含有するが、好ましくは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの実質的に同等の発現を達成する。あるいは、重鎖および軽鎖ポリペプチドをコードするＤＮＡを含む単一ベクターを用いてもよい。重鎖および軽鎖のコード配列は、ｃＤＮＡを含んでもよい。

【０８５２】

［０８７４］抗体ポリペプチドを発現するのに用いられる宿主細胞は、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）などの細菌細胞または真核細胞のいずれであってもよい。本発明の特に好ましい態様において、この目的のためのよく定義されたタイプの哺乳動物細胞、例えば骨髄腫細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株を用いてもよい。

【０８５３】

［０８７５］ベクターを構築可能な一般的方法、宿主細胞を産生するのに必要なトランスフェクション法および前記宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するのに必要な培養法にはすべて、慣用的技術が含まれる。好ましくは、抗体を産生するのに用いられる細胞株は哺乳動物細胞株であるが、大腸菌由来細菌株などの細菌細胞株、または酵母細胞株などの任意の他の適切な細胞株を代わりに用いてもよい。

【０８５４】

［０８７６］同様に、産生されたならば、当該技術分野の標準法、例えばクロスフローろ過、硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティカラムクロマトグラフィー等にしたがって、抗体ポリペプチドを精製してもよい。

【０８５５】

［０８７７］また、本発明の抗体ポリペプチドと同じ療法適用に有用であろうペプチドまたは非ペプチド模倣体いずれかの設計および合成に、本明細書記載の抗体ポリペプチドを用いてもよい。例えば、その内容の全体が本明細書に援用される、Ｓａｒａｇｏｂｉら，　Ｓｃｉｅｎｃｅ，　２５３：７９２－７９５（１９９１）を参照されたい。

【０８５６】

スクリーニングアッセイ

［０８７８］本発明にはまた、ＩＬ－６関連疾患または障害の症状を示す患者において、ＩＬ－６と関連する疾患および障害の同定を補助するように設計されたスクリーニングアッセイも含まれる。

【０８５７】

［０８７９］本発明の１つの態様において、本発明の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片を用いて、ＩＬ－６と関連する疾患または障害の症状を示す患者から得た生物学的試料において、ＩＬ－６の存在を検出する。ＩＬ－６の存在、または匹敵する生物学的試料中のＩＬ－６の疾患前レベルに比較したそのレベルの上昇は、ＩＬ－６と関連する疾患または障害を診断する際に有益でありうる。

【０８５８】

［０８８０］本発明の別の態様は、本明細書に同定するＩＬ－６関連疾患または障害の症状を示す患者において、ＩＬ－６と関連する疾患または障害の診断を補助する診断またはスクリーニングアッセイであって、翻訳後修飾された抗ＩＬ－６抗体またはその結合性断片を用いて、前記患者由来の生物学的試料において、ＩＬ－６発現レベルをアッセイする工程を含む、前記アッセイを提供する。抗ＩＬ－６抗体またはその結合性断片を翻訳後修飾して、開示中に先に示すような検出可能部分を含ませてもよい。

【０８５９】

［０８８１］本明細書に示すような修飾抗ＩＬ－６抗体またはその結合性断片を用いて生物学的試料中のＩＬ－６レベルを決定し、そしてＩＬ－６の標準レベル（例えば正常な生物学的試料中のレベル）に対して生物学的試料中のＩＬ－６レベルを比較する。技術を持つ臨床医は、正常の生物学的試料間にある程度の変動性が存在しうることを理解するであろうし、そして結果を評価する際には考慮するであろう。

【０８６０】

［０８８２］上に引用するアッセイはまた、疾患または障害の監視にも有用であり、この場合、患者中のＩＬ－６レベルが例えば治療措置とともに変化しているかどうかを確認するため、ＩＬ－６関連疾患または障害を有すると考えられる患者由来の生物学的試料中で得られるＩＬ－６レベルを、同じ患者由来の以前の生物学的試料中のＩＬ－６レベルと比較する。

【０８６１】

［０８８３］本発明はまた、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出するｉｎ　ｖｉｖｏ画像化法であって、診断的に有効な量の診断組成物を投与する工程を含む、前記画像化法にも関する。前記ｉｎ　ｖｉｖｏ画像化は、例えば、ＩＬ－６を発現している腫瘍または転移、およびＩＬ－６を発現している炎症部位を検出し、そして画像化するのに有用であり、そしてこれを、有効な癌または関節炎治療プロトコルの設計のための計画措置の一部として用いてもよい。治療プロトコルには、例えば、放射線、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子治療、および抗体療法、ならびに抗ＩＬ－６抗体またはその断片の１以上が含まれてもよい。

【０８６２】

［０８８４］当業者は、生物学的試料には、限定されるわけではないが、血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸膜液、滑液および髄液が含まれることを理解するであろう。

ＩＬ－６と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防する方法

［０８８５］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、ＩＬ－６と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。また、以下により詳細に記載するように、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片を、ＩＬ－６と関連する疾患および障害の治療が必要な患者に、療法的有効量で、医薬組成物の形で投与してもよい。

【０８６３】

［０８８６］本発明の１つの態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、疲労と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。疲労と関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、全身疲労、運動が誘導する疲労、癌と関連する疲労、炎症性疾患と関連する疲労、および慢性疲労症候群が含まれる。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８６４】

【化１５０】

Esper DH, *et al*, The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations, Nutr Clin Pract., 2005 Aug;20 (4):369-76; Vgontzas AN, *et al*, IL-6 and its circadian secretion in humans, Neuroimmunomodulation, 2005;12(3):131-40; Robson-Ansley, PJ, *et al*, Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners, Can J Appl Physiol., 2004 Aug;29(4):411-8; Shephard RJ., Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications, Crit Rev Immunol., 2002;22(3):165-82; Arnold, MC, *et al*, Using an interleukin-6 challenge to evaluate neuropsychological performance in chronic fatigue syndrome, Psychol Med., 2002 Aug;32(6):1075-89; Kurzrock R., The role of cytokines in cancer-related fatigue, Cancer, 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1684-8; Nishimoto N, *et al*, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1; 95 (1):56-61; Vgontzas AN, *et al*, Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep, J Clin Endocrinol Metab., 1999 Aug;84(8):2603-7; and Spath-Schwalbe E, *et al*, Acute effects of recombinant human interleukin 6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men, J Clin Endocrinol Metab., 1998 May;83(5):1573-9;

【０８６５】

を参照されたい。

［０８８７］本発明の好ましい態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、悪液質の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは悪液質を治療するかまたは予防するのに有用である。悪液質と関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、癌と関連する悪液質、心臓関連悪液質、呼吸関連悪液質、腎臓関連悪液質、および年齢関連悪液質が含まれる。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８６６】

【化１５１】

Barton, BE., Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes, Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug;9(4):737-52; Zaki MH, *et al*, CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice, Int J Cancer, 2004 Sep 10;111(4):592-5; Trikha M, *et al*, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence, Clin Cancer Res., 2003 Oct 15;9(13):4653-65; Lelli G, *et al*, Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome: a critical reappraisal, J Chemother., 2003 Jun;15(3):220-5; Argiles JM, *et al*, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003 Jul;6(4):401-6; Barton BE., IL-6-like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation, Immunol Res., 2001;23(1):41-58; Yamashita JI, *et al*, Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-6 involvement, Breast Cancer, 2000;7(2):130-5; Yeh SS, *et al*, Geriatric cachexia: the role of cytokines, Am J Clin Nutr., 1999 Aug;70(2):183-97; Strassmann G, *et al*, Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy, Cytokines Mol Ther., 1995 Jun;1(2):107-13; Fujita J, *et al*, Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways, Int J Cancer, 1996 Nov 27;68(5):637-43; Tsujinaka T, *et al*, Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice, J Clin Invest., 1996 Jan 1;97(1):244-9; Emilie D, *et al*, Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15;84 (8):2472-9; and Strassmann G, *et al*, Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia, J Clin Invest., 1992 May;89(5):1681-4;

【０８６７】

を参照されたい。

［０８８８］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、自己免疫疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。自己免疫と関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身性若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、自己免疫血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病が含まれる。本発明の好ましい態様において、本明細書記載のヒト化抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、関節リウマチおよび全身性若年性特発性関節炎の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８６８】

【化１５２－１】

Nishimoto N, *et al*, Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, Arthritis Rheum., 2004 Jun;50(6):1761-9; Choy E., Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis., 2003 Nov;62 Suppl 2:ii68-9; Nishimoto N, *et al*, Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study, J Rheumatol., 2003 Jul;30(7):1426-35; Mihara M, *et al*, Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys, Clin Immunol.,

【０８６９】

【化１５２－２】

2001 Mar;98(3):319-26; Nishimoto N, *et al*, Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease, Ann Rheum Dis., 2000 Nov;59 Suppl 1:i21-7; Tackey E, *et al*, Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus, Lupus, 2004;13(5):339-43; Finck BK, *et al*, Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW Fl mice, J Clin Invest., 1994 Aug;94 (2):585-91; Kitani A, *et al*, Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression, Clin Exp Immunol., 1992 Apr;88(1):75-83; Stuart RA, *et al*, Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders, Clin Exp Rheumatol., 1995 Jan-Feb;l3 (1):17-22; Mihara M, *et al*, IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W Fl mice, Clin Exp Immunol., 1998 Jun;12(3):397-402; Woo P, *et al*, Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement, Arthritis Res Ther., 2005;7(6):RI281-8. Epub 2005 Sep 15; Yokota S, *et al*, Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):231-8; Yokota S, *et al*, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):818-25; de Benedetti F, *et al*, Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):687-93; De Benedetti F, *et al*, Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?, J Rheumatol., 1998 Feb;25(2):203-7; Ishihara K, *et al*, IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease, Cytokine Growth Factor Rev., 2002 Aug-Oct;13 (4-5):357- 68; Gilhar A, *et al*, *In vivo* effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice :involvement of the tumor necrosis factor (TNF) receptor, Clin Exp Immunol., 1996 Oct;106(1):134-42; Spadaro A, *et al*, Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters, Clin Exp Rheumatol., 1996 Jul-Aug;14 (4):413-6; Ameglio F, *et al*, Interleukin-6 and tumor necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective

【０８７０】

【化１５２－３】

therapy, Dermatology, 1994;189(4):359-63; Wendling D, *et al*, Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy, Br J Rheumatol., 1996 Dec;35(12):1330; Gratacos J, *et al*, Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity, Br J Rheumatol., 1994 Oct;33(10):927-31; Ito H., Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody, J Gastroenterol., 2005 Mar;40 Suppl 16:32-4; Ito H, *et al*, A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease, Gastroenterology, 2004 Apr;126(4):989-96; discussion 947; Ito H., IL-6 and Crohn's disease, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003 Jun;2(2):12530; Ito H, *et al*, Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease, J Gastroenterol., 2002 Nov;37 Suppl 14:56-61; Ito H., Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease, Curr Pharm Des., 2003;9(4):295-305; Salvarani C, *et al*, Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study, Arthritis Rheum., 2005 Feb 15;53(1):33-8; Roche NE, *et al*, Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, Arthritis Rheum., 1993 Sep;36(9):1286-94; Gupta M, *et al*, Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment, J Clin Immunol., 2001 May;21(3):193-9; Noris M, *et al*, Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions?, Circulation, 1999 Jul 6;100(1):55-60; Besbas N, *et al*, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura, Scand J Rheumatol., 1997;26(6):456-60; Hirohata S, *et al*, Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome, Clin Immunol Immunopathol., 1997 Jan;82(1):12-7; Yamakawa Y, *et al*, Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease, J Dermatol Sci., 1996 Mar;11(3):189-95; Kim DS., Serum interleukin-6 in Kawasaki disease, Yonsei Med J., 1992 Jun;33(2):183-8; Lange, A., *et al*, Cytokines, adhesion molecules (E-selectin and VCAM-l) and graft-versus-host disease, Arch. Immunol Ther Exp., 1995, 43(2):99-105; Tanaka, J., *et al*, Cytokine gene expression after allogeneic bone marrow transplantation, Leuk. Lymphoma, 1995 16(5-6):413-418; Dickenson, AM, *et al*, Predicting outcome in hematological stem cell transplantation, Arch

【０８７１】

【化１５２－４】

Immunol Ther Exp., 2002 50(6):371-8; Zeiser, R, *et al*, Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies, Ann Hematol., 2004 83(9):551-65; Dickinson, AM, *et al*, Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants, Br. J Haematol., 2004 127(5):479-90; and Scheinberg MA, *et al*, Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease, Clin Exp Rheumatol., 1996 Nov-Dec;14 (6):653-5,

【０８７２】

を参照されたい。

［０８８９］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、骨格系と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。骨格系と関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、骨関節炎、骨粗鬆症、および骨ページェット病が含まれる。本発明の好ましい態様において、本明細書記載のヒト化抗ヒトＩＬ－６抗体またはその断片は、骨関節炎の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは骨関節炎を治療するかまたは予防するのに有用である。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８７３】

【化１５３】

Malemud CJ., Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis, BioDrugs, 2004;18(1):23-35; Westacott CI, *et al*, Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction?, Semin Arthritis Rheum., 1996 Feb;25(4):254-72; Sugiyama T., Involvement of interleukin-6 and prostaglandin E2 in particular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis, J Bone Miner Metab., 2001;19(2):89-96; Abrahamsen B, *et al*, Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study - hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist: the Danish Osteoporosis Prevention Study, J Bone Miner Res., 2000 Aug;15(8):1545-54; Straub RH, *et al*, Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study, J Clin Endocrinol Metab., 2000 Mar;85(3):1340-4; Manolagas SC, The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone, Ann N Y Acad Sci., 1998 May 1;840:194-204; Ershler WB, *et al*, Immunologic aspects of osteoporosis, Dev Comp Immunol., 1997 Nov-Dec;21(6):487-99; Jilka RL, *et al*, Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6, Science, 1992 Jul 3;257(5066):88-91; Kallen KJ, *et al*, New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options?, Expert Opin Investig Drugs, 1999 Sep;8(9):1327-49; Neale SD, *et al*, The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease, QJM, 2002 Apr;95 (4):233 - 40; Roodman GD, Osteoclast function In Paget's disease and multiple myeloma, Bone, 1995 Aug;17(2 Suppl):57S-61S; Hoyland JA, *et al*, Interleukin-6, IL-6 receptor, and IL-6 nuclear factor gene expression in Paget's disease, J Bone Miner Res., 1994 Jan;9(1):75-80; and Roodman GD, *et al*, Interleukin 6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone, J Clin Invest., 1992 Jan;89(1):46-52;

【０８７４】

を参照されたい。

［０８９０］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、癌と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。癌と関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン病、卵巣癌、癌化学療法における薬剤耐性、および癌化学療法毒性が含まれる。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８７５】

【化１５４－１】

Hirata T, *et al*, Humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody induced apoptosis of fresh and cloned human myeloma cells in vitro, Leuk Res., 2003 Apr;27(4):343-9, Bataille R, *et al*, Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma, Blood, 1995 Jul 15;86 (2):685-91; Goto H, *et al*, Mouse anti-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody inhibits proliferation of fresh human myeloma cells in vitro, Jpn J Cancer Res., 1994 Sep;85(9):958-65; Klein B, *et al*, Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia, Blood, 1991 Sep 1;78(5):1198-204; Mauray S, *et al*, Epstein-Barr virus-dependent lymphoproliferative disease: critical role of IL-6, Eur J Immunol., 2000 Jul;30(7):2065-73; Tsunenari T, *et al*, New xenograft model of multiple myeloma and efficacy of a humanized antibody against human interleukin-6 receptor, Blood, 1997 Sep 15;90(6):2437-44; Emilie D, *et al*, Interleukin-6 production in high-grade B lymphomas: correlation with the presence of malignant immunoblasts in acquired immunodeficiency syndrome and in human immunodeficiency virus-seronegative patients, Blood, 1992 Jul 15;80(2):498-504; Emilie D, *et al*,

【０８７６】

【化１５４－２】

Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15; 84(8):2472-9; Smith PC, *et al*, Anti-interleukin-6 monoclonal antibody induces regression of human prostate cancer xenografts in nude mice, Prostate, 2001 Jun 15;48(1):47-53; Smith PC, *et al*, Interleukin-6 and prostate cancer progression, Cytokine Growth Factor Rev., 2001 Mar;12(1):33-40; Chung TD, *et al*, Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer, Prostate, 1999 Feb 15;38(3):199-207; Okamoto M, *et al*, Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells *in vitro*, Cancer Res., 1997 Jan 1;57(1):141-6; Reittie JE, *et al*, Interleukin-6 inhibits apoptosis and tumor necrosis factor induced proliferation of B-chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Jun;22(1-2):83-90, follow 186, color plate VI; Sugiyama H, *et al*, The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Mar;21(1-2):49-52; Bataille R, *et al*, Effects of an anti-interleukin-6 (IL-6) murine monoclonal antibody in a patient with acute monoblastic leukemia, Med Oncol Tumor Pharmacother., 1993;10(4):185-8; Kedar I, *et al*, Thalidomide reduces serum C-reactive protein and interleukin-6 and induces response to IL-2 in a fraction of metastatic renal cell cancer patients who failed IL-2-based therapy, Int J Cancer, 2004 Jun 10;110(2):260-5; Angelo LS, Talpaz M, Kurzrock R, Autocrine interleukin-6 production in renal cell carcinoma: evidence for the involvement of p53, Cancer Res., 2002 Feb 1;62(3):932-40; Nishimoto N, Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease, Blood, 2005 Oct 15;106(8):2627-32, Epub 2005 Jul 5; Katsume A, *et al*, Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice, Cytokine, 2002 Dec 21;20(6):304-11; Nishimoto N, *et al*, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1;95(1):56-61; Screpanti I, Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice, J Exp Med., 1996 Oct 1;184(4):1561-6; Hsu SM, *et al*, Expression of interleukin-6 in Castleman's disease, Hum Pathol., 1993 Aug;24(8):833-9; Yoshizaki K, *et al*, Pathogenic significance of interleukin-6 (IL 6/BSF-2) in Castleman's disease, Blood, 1989 Sep;74(4):1360-7; Nilsson MB, *et al*,

【０８７７】

【化１５４－３】

Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine, Cancer Res., 2005 Dec 1;65(23):10794-800; Toutirais O, *et al*, Constitutive expression of TGF-betal, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma, Eur Cytokine Netw., 2003 Oct-Dec;14(4):246-55; Obata NH, *et al*, Effects of interleukin 6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian carcinoma, Anticancer Res., 1997 Jan-Feb;17 (lA):337-42; Dedoussis GV, *et al*, Endogenous interleukin 6 conveys resistance to cis-diamminedichloroplatinum-mediated apoptosis of the K562 human leukemic cell line, Exp Cell Res., 1999 Jun 15;249(2):269-78; Borsellino N, *et al*, Blocking signaling through the Gp130 receptor chain by interleukin-6 and oncostatin M inhibits PC-3 cell growth and sensitizes the tumor cells to etoposide and cisplatin-mediated cytotoxicity, Cancer, 1999 Jan 1;85(1):134-44; Borsellino N, *et al*, Endogenous interleukin 6 is a resistance factor for cis-diamminedichloroplatinum and etoposide-mediated cytotoxicity of human prostate carcinoma cell lines, Cancer Res., 1995 Oct 15;55(20):4633-9; Mizutani Y, *et al*, Sensitization of human renal cell carcinoma cells to cis-diamminedichloroplatinum(II) by anti-interleukin 6 monoclonal antibody or anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody; Cancer Res., 1995 Feb 1;55(3):590-6; Yusuf RZ, *et al*, Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation, Curr Cancer Drug Targets, 2003 Feb;3(1):1-19; Duan Z, *et al*, Overexpression of IL-6 but not IL-8 increases paclitaxel resistance of U-20S human osteosarcoma cells, Cytokine, 2002 Mar 7;17(5):234-42; Conze D, *et al*, Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells, Cancer Res., 2001 Dec 15;61(24):8851-8; Rossi JF, *et al*, Optimizing the use of anti-interleukin-6 monoclonal antibody with dexamethasone and 140 mg/m2 of melphalan in multiple myeloma: results of a pilot study including biological aspects, Bone Marrow Transplant, 2005 Nov;36(9):771-9; and Tonini G, *et al*, Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients, J Biol Regul Homeost Agents, 2002 Apr-Jun;16 (2):105-9;

【０８７８】

を参照されたい。

［０８９１］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症の貧血（慢性疾患の貧血）、高血圧、抑鬱、慢性疾病と関連する抑鬱、血栓症、血小板増加症、急性心不全、代謝症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、および移植拒絶と関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。例えば、その各々の開示の全体が本明細書に援用される

【０８７９】

【化１５５－１】

Tzoulaki I, *et al*, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study, Circulation, 2005 Aug 16;112(7):976-83, Epub 2005 Aug 8; Rattazzi M, *et al*, C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders?, J Hypertens., 2003 Oct;21(10):1787-803; Ito T, *et al*, HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells, Cardiovasc Drugs Ther., 2002 Mar;16(2):121-6; Stenvinkel P, *et al*, Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?, Kidney Int Suppl., 2002 May;(80):103-8; Yudkin JS, *et al*, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14; Huber SA, *et al*, Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1999 Oct;19(10):2364-7; Kado S, *et al*, Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus, Acta Diabetol.,1999 Jun;36(1-2):67-72; Sukovich DA, *et al*, Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol, Arterioscler Thromb Vasc Biol.,1998 Sept;8(9):1498-505; Klover PJ, *et al*, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity, Endocrinology, 2005 Aug;146(8):3417-27, Epub 2005 Apr 21; Lee YH, *et al*, The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome, Curr Diab Rep., 2005 Feb;5(1):70-5; Diamant M, *et al*, The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes, J Clin Endocrinol Metab., 2005 Mar;90(3):1495-501, Epub 2004 Dec 21; Bray GA, Medical consequences of obesity, J Clin Endocrinol Metab., 2004 Jun;89(6):2583 9; Klover PJ, *et al*, Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in

【０８８０】

【化１５５－２】

mice, Diabetes, 2003 Nov;52 (11):2784-9; Yudkin JS, *et al*, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14; Doganci A, *et al*, Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):257-70; Doganci A, *et al*, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation *in vivo*, J Clin Invest., 2005 Feb;l15(2):313 25, (Erratum in: J Clin Invest., 2005 May;l15(5):1388, Lehr, Hans A [added]); Stelmasiak Z, *et al*, IL 6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients, Med Sci Monit., 2001 Sep-Oct;7(5):914-8; Tilgner J, *et al*, Continuous interleukin-6 application *in vivo* via macroencapsulation of interleukin-6-expressing COS-7 cells induces massive gliosis, Glia, 2001 Sep;35(3):234-45, Brunello AG, *et al*, Astrocytic alterations in interleukin-6 Soluble interleukin-6 receptor alpha double-transgenic mice, Am J Pathol., 2000 Nov;157(5):1485-93; Hampel H, *et al*, Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 2005 Aug;255(4):269-78, Epub 2004 Nov 26; Cacquevel M, *et al*, Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease, Curr Drug Targets, 2004 Aug;5(6):529-34; Quintanilla RA, *et al*, Interleukin 6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway, Exp Cell Res., 2004 Apr 15; 295 (1):245-57; Gadient RA, *et al*, Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials, Prog Neurobiol., 1997 Aug;52(5):379-90; Hull M, *et al*, Occurrence of interleukin-6 in cortical plaques of Alzheimer's disease patients may precede transformation of diffuse into neuritic plaques, Ann N Y Acad Sci., 1996 Jan 17;777:205-12; Rallidis LS, *et al*, Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke, Atherosclerosis, 2005 Dec 30; Emsley HC, *et al*, Interleukin-6 and acute ischaemic stroke, Acta Neurol Scand., 2005 Oct;112(4):273-4; Smith CJ, *et al*, Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome, BMC Neurol., 2004 Jan 15;4:2; Vila N, *et al*, Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke, Stroke, 2000 Oct;31(10):2325-9; and Tarkowski E, *et al*, Early intrathecal production of interleukin-6

【０８８１】

【化１５５－３】

predicts the size of brain lesion in stroke, Stroke, 1995 Aug;26(8):1393-8;

【０８８２】

を参照されたい。

［０８９２］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断

片は、サイトカインストームと関連する疾患および障害の症状を軽減するかまたは減少させるか、あるいは該疾患および障害を治療するかまたは予防するのに有用である。サイトカインストームと関連する疾患および障害には、限定されるわけではないが、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、パンデミックインフルエンザ、成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症応答症候群（ＳＩＲＳ）が含まれる。例えば

【０８８３】

【化１５６】

Cecil, R. L., Goldman, L., & Bennett, J. C. (2000). Cecil textbook of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; Ferrara JL, *et al.*, Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1, Transplant Proc. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1216-7; Osterholm MT, Preparing for the Next Pandemic, N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1839-42; Huang KJ, *et al.*, An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients, J Med Virol. 2005 Feb;75(2):185-94; and Cheung CY, *et al.*, Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet. 2002 Dec 7;360(9348):1831-7.

【０８８４】

を参照されたい。

［０８９３］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその断片は、覚醒状態補助として有用である。

【０８８５】

投与

［０８９４］本発明の１つの態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片、ならびに前記抗体断片の組み合わせを、レシピエント被験体の体重の約０．１～２０ｍｇ／ｋｇの間、例えば約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、または約４ｍｇ／ｋｇの濃度で、被験体に投与する。本発明の好ましい態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片、ならびに前記抗体断片の組み合わせを、レシピエント被験体の体重の約０．４ｍｇ／ｋｇの濃度で、被験体に投与する。本発明の好ましい態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片、ならびに前記抗体断片の組み合わせを、２６週ごとに１回以下の頻度で、例えば１６週ごとに１回以下、８週ごとに１回以下、または４週ごとに１回以下の頻度で、レシピエント被験体に投与する。

【０８８６】

［０８９５］有効投薬量は、レシピエント被験体特質、例えば年齢、性別、妊娠状態、肥満度指数、除脂肪体重、組成物が投与される単数または複数の状態、組成物の代謝または許容度に影響を及ぼしうるレシピエント被験体の他の健康状態、レシピエント被験体におけるＩＬ－６レベル、および組成物に対する耐性（例えば、組成物に対する抗体を発展させている患者から生じるもの）に応じる可能性もある。当業者は、有効投薬量および投薬頻度を、ルーチンの実験から決定可能であり、これは例えば、本明細書の開示およびＧｏｏｄｍａｎ，　Ｌ．Ｓ．，　Ｇｉｌｍａｎ，　Ａ．，　Ｂｒｕｎｔｏｎ，　Ｌ．Ｌ．，　Ｌａｚｏ，　Ｊ．Ｓ．，　＆　Ｐａｒｋｅｒ，　Ｋ．Ｌ．（２００６）．　Ｇｏｏｄｍａｎ　＆　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　ｔｈｅ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　ｂａｓｉｓ　ｏｆ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：　ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ；　Ｈｏｗｌａｎｄ，　Ｒ．Ｄ．，　Ｍｙｃｅｋ，　Ｍ．Ｊ．，　Ｈａｒｖｅｙ，　Ｒ．Ａ．，　Ｃｈａｍｐｅ，　Ｐ．Ｃ，　＆　Ｍｙｃｅｋ，　Ｍ．Ｊ．（２００６）．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．　Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ’ｓ　ｉｌｌｕｓｔｒａｔｅｄ　ｒｅｖｉｅ

ｗｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ；およびＧｏｌａｎ，Ｄ．Ｅ．（２００８）．Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ：ｔｈｅ ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｄｒｕｇ ｔｈｅｒａｐｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，［ｅｔｃ．］：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ中の解説によって導かれる。

【０８８７】

［０８９６］本発明の別の態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはその結合性断片、ならびに前記抗体断片の組み合わせを、医薬配合物中で被験体に投与する。

［０８９７］「医薬組成物」は、哺乳動物への投与に適した化学的または生物学的組成物を指す。こうした組成物は、限定されるわけではないが、頬側、皮膚上、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋内、鼻内、眼内、腹腔内、脊髄内、クモ膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または座薬を介した直腸内、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜を含む、いくつかの経路の１以上を介した投与用に、特別に配合されてもよい。さらに、投与は、注射、粉末、液体、ゲル、液滴、または他の投与手段によって行ってもよい。

【０８８８】

［０８９８］本発明の１つの態様において、本明細書記載の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合性断片、ならびに前記抗体断片の組み合わせを、場合によって、１以上の活性剤と組み合わせて投与してもよい。こうした活性剤には、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、および抗サイトカイン剤が含まれる。活性剤には、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンのアゴニスト、アンタゴニスト、および調節剤が含まれ、前述のいずれかに対して反応性である抗体、ならびにこれらの受容体のいずれかに対して反応性である抗体が含まれる。活性剤にはまた、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン（Ｆａｉｓｌａｍｉｎｅ）、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム類、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン類、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチル酸サリチル、サリチルアミド、サリチレート類、スルフィンピラゾン、スリンダック、スプロフェン、テノキシカム、ティアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブが含まれる。抗生物質には、アミカシン、アミノグリコシド類、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン類、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム類、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジナール、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セフ

ァロスポリン類、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、糖ペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド類、マフェニド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム類、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン類、ピペラシン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントシル、ピラジナミド、キノロン類、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルホンアミド類、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン類、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンが含まれる。活性剤にはまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド類、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド類、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド類、およびトリアムシノロンが含まれる。抗ウイルス剤には、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アムプレナビル、抗レトロウイルス固定用量併用、抗レトロウイルス相乗的エンハンサー、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンズ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、進入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホサンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガルダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、Ｉ型インターフェロン、ＩＩ型インターフェロン、ＩＩＩ型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロック、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンが含まれる。これらの活性剤の任意の組み合わせもまた意図される。

【０８８９】

［０８９９］「薬学的賦形剤」または「薬学的に許容されうる賦形剤」は、通常、液体であるキャリアーであり、この中に活性療法剤が配合される。本発明の１つの態様において、活性療法剤は、本明細書記載のヒト化抗体、またはその１以上の断片である。賦形剤は、一般的に、配合物にいかなる薬理学的活性も提供しないが、化学的および／または生物学的安定性、ならびに放出特性を提供しうる。例示的配合物は、例えば、本明細書に援用される、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，第１９版，Ｇｒｅｎｎａｒｏ，Ａ．監修，１９９５に見出されうる。

【０８９０】

［０９００］本明細書において、「薬学的に許容されうるキャリアー」または「賦形剤」には、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、生理学的に適

合する等張剤および吸収遅延剤が含まれる。１つの態様において、キャリアーは、非経口投与に適している。あるいは、キャリアーは、静脈内、腹腔内、筋内、または舌下投与に適していてもよい。薬学的に許容されうるキャリアーには、無菌水性溶液または分散物、および無菌注射可能溶液または分散物の即席の調製のための無菌粉末が含まれる。薬学的活性物質のためのこうした媒体および剤の使用が当該技術分野に周知である。任意の慣用的媒体または剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、本発明の医薬組成物中のその使用が意図される。補充活性化合物もまた、組成物内に取り込んでもよい。

【０８９１】

［０９０１］医薬組成物は、典型的には、製造および保存条件下で無菌でありそして安定でなければならない。本発明は、医薬組成物が凍結乾燥型で存在することを意図する。組成物を、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高薬剤濃度に適した他の規則構造として配合してもよい。キャリアーは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびその適切な混合物を含有する溶媒または分散媒体であってもよい。本発明は、医薬組成物中の安定化剤の包含をさらに意図する。

【０８９２】

［０９０２］多くの場合、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましいであろう。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、注射可能組成物の長期吸収を達成してもよい。さらに、時間放出配合物中、例えば緩慢放出ポリマーを含む組成物中に、アルカリ性ポリペプチドを配合してもよい。徐放配合物など、迅速な放出に対して化合物を保護するキャリアーとともに活性化合物を調製してもよく、これには移植およびマイクロ被包送達系が含まれる。酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳酸ポリグリコール酸コポリマー（ＰＬＧ）などの生体分解性生体適合性ポリマーを用いてもよい。こうした配合物の多くの調製法が当業者に知られる。

【０８９３】

［０９０３］列挙する態様の各々に関して、多様な投薬型によって化合物を投与してもよい。一般の当業者に知られる、任意の生物学的に許容されうる投薬型、およびその組み合わせが意図される。こうした投薬型の例には、限定なしに、再構成可能粉末、エリキシル剤、液体、溶液、懸濁物、エマルジョン、粉末、顆粒、粒子、微粒子、分散可能顆粒、カシェー剤、吸入剤、エアロゾル吸入剤、パッチ、粒子吸入剤、移植物、デポ移植物、注射可能剤（皮下、筋内、静脈内、および皮内を含む）、注入剤、およびその組み合わせが含まれる。

【０８９４】

［０９０４］本発明の多様な例示する態様の上記説明は、網羅的であることも、または本発明を、開示する正確な型に限定することも意図しない。本発明の特定の態様および例が、例示目的のために本明細書に記載される一方、相当する技術分野の当業者が認識するであろうように、本発明の範囲内の多様な同等の修飾が可能である。本明細書に提供する本発明の解説は、上述の例以外の他の目的にも適用可能である。

【０８９５】

［０９０５］上記の詳細な説明に鑑みて、本発明にこれらのおよび他の変化を作成してもよい。一般的に、以下の請求項において、用いられる用語は、明細書および請求項に開示される特定の態様に本発明を限定すると見なしてはならない。したがって、本発明は開示によって限定されず、その代わり、本発明の範囲は、以下の請求項によって完全に決定されるものとする。

【０８９６】

［０９０６］本発明は、前述の説明および例に特に記載されるもの以外の方式で実行してもよい。上記解説に鑑みて、本発明の多くの修飾および変動が可能であり、そしてしたがって、これらは、付随する請求項の範囲内にある。

【０８９７】
［０９０７］抗原特異的Ｂ細胞のクローン性集団を得るための方法に関する特定の解説が、２００６年５月１９日に出願された米国仮特許出願第６０／８０１，４１２号に開示され、その開示の全体が本明細書に援用される。
【０８９８】
［０９０８］抗原結合アフィニティを維持する、ウサギ由来モノクローナル抗体のヒト化および好ましい配列修飾に関する特定の解説が、２００８年５月２１日に出願された、“Ｎｏｖｅｌ Ｒａｂｂｉｔ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｈｕｍａｎｉｚａｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ Ｒａｂｂｉｔ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ”と題される代理人整理番号第６７８５８．７０１８０２号に対応する国際出願第＿＿＿号に開示され、その開示の全体が本明細書に援用される。
【０８９９】
［０９０９］交配コンピテント酵母を用いて抗体またはその断片を産生すること、ならびに対応する方法に関する特定の解説が、２００６年５月８日に出願された米国特許出願第１１／４２９，０５３号（米国特許出願公報第ＵＳ２００６／０２７００４５号）に開示され、その開示の全体が本明細書に援用される。
【０９００】
［０９１０］ＩＬ－６抗体、交配コンピテント酵母を用いて抗体またはその断片を産生する方法、ならびに対応する方法に関する特定の解説が、２００７年５月２１日に出願された米国仮特許出願第６０／９２４，５５０号に開示され、その開示の全体が本明細書に援用される。
【０９０１】
［０９１１］特定の抗ＩＬ－６抗体ポリヌクレオチドおよびポリペプチドが、本特許出願が提出する、付随する配列表に開示され、そして前記配列表の開示は、その全体が本明細書に援用される。
【０９０２】
［０９１２］発明の背景、詳細な説明、および実施例中に引用する各文書（特許、特許出願、雑誌論文、要約、マニュアル、書籍、または他の開示）の全開示は、その全体が、本明細書に援用される。
【０９０３】
［０９１３］以下の実施例は、一般の当業者に、本発明をどのように作成し、そして用いるかの完全な開示および説明を提供するために提示され、そして本発明と認識されている範囲を限定することは意図されない。用いる数字（例えば量、温度、濃度など）に関しては正確さを確実にする努力がなされているが、いくつかの実験エラーおよび偏差は容認されるべきである。別に示さない限り、部分は重量部分であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏温度であり；そして圧は大気圧またはほぼ大気圧である。
【実施例】
【０９０４】
実施例１　抗原特異的Ｂ細胞抗体培養の産生
［０９１４］伝統的抗体宿主動物を免疫して、関心対象のターゲット抗原に対する天然免疫応答を利用することによって、一団の抗体を得る。典型的には、免疫に用いる宿主は、ウサギ、または類似の成熟プロセスを用いて抗体を産生し、そして匹敵する多様性、例えばエピトープ多様性の抗体を産生する抗原特異的Ｂ細胞集団を提供する、他の宿主である。完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）を用いて、最初の抗原免疫を実行し、そして続くブーストを不完全アジュバントで達成してもよい。免疫の約５０～６０日後、好ましくは第５５日、抗体力価を試験し、そして適切な力価が達成されたら、抗体選択（ＡＢＳ）プロセスを開始する。ＡＢＳ開始の２つの重要な基準は、ポリクローナル血清における強力な抗原認識および機能修飾活性である。
【０９０５】
［０９１５］陽性抗体力価が確立された時点で、動物を屠殺し、そしてＢ細胞供給源を

単離する。これらの供給源には：脾臓、リンパ節、骨髄、および末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）が含まれる。単一細胞懸濁物を生成し、そして細胞懸濁物を洗浄して、低温長期保存に適合するようにする。次いで、典型的には細胞を凍結する。

【０９０６】

［０９１６］抗体同定プロセスを開始するため、凍結細胞懸濁物の少量の部分を融解し、洗浄し、そして組織培地中に入れる。次いで、これらの懸濁物を、動物免疫応答を生成するのに用いた抗原のビオチン化型と混合し、そしてＭｉｌｔｅｎｙｉ磁気ビーズ細胞選択方法論を用いて、抗原特異的細胞を回収する。ストレプトアビジンビーズを用いて、特異的濃縮を行う。濃縮集団を回収し、そして特異的Ｂ細胞単離の次の局面に進む。

【０９０７】

実施例２　クローン性抗原特異的Ｂ細胞含有培養の産生

［０９１７］次いで、実施例１にしたがって産生した濃縮Ｂ細胞を、９６ウェルマイクロタイタープレート中、ウェルあたり多様な細胞密度でプレーティングする。一般的に、これは、群あたり１０プレートで、ウェルあたり５０、１００、２５０、または５００細胞である。５０Ｋ凍結照射ＥＬ４Ｂフィーダー細胞とともに、４％活性化ウサギＴ細胞馴化培地を培地に補う。これらの培養を乱さずに５～７日間放置し、この時点で分泌抗体を含有する上清を収集し、そして別個のアッセイ設定において、ターゲット特性に関して評価する。残りの上清を損なわれないまま放置し、そしてプレートを－７０℃で凍結する。これらの条件下で、培養プロセスは、典型的には、抗原特異的Ｂ細胞のクローン性集団を含む混合細胞集団を含有するウェルを生じ、すなわち、単一のウェルは、所望の抗原に特異的な単一のモノクローナル抗体しか含有しないであろう。

【０９０８】

実施例３　所望の特異性および／または機能特性を持つモノクローナル抗体に関する抗体上清のスクリーニング

［０９１８］実施例２にしたがって産生したクローン性抗原特異的Ｂ細胞集団を含有するウェルから得た抗体含有上清を、最初に、ＥＬＩＳＡ法を用いて抗原認識に関してスクリーニングする。これには、選択的抗原固定（例えばストレプトアビジンでコーティングしたプレートによるビオチン化抗原捕捉）、非特異的抗原プレートコーティング、あるいは抗原構築戦略を通じたもの（例えば選択的抗原捕捉後、ヘテロマー性タンパク質－抗原複合体を生じる、結合パートナー付加）が含まれる。次いで、リガンドに厳密に依存する機能修飾アッセイにおいて、抗原陽性ウェル上清を場合によって試験する。１つのこうした例は、組換え受容体タンパク質と抗原リガンドの天然相互作用を再現する、ｉｎ　ｖｉｔｒｏタンパク質－タンパク質相互作用アッセイである。あるいは、リガンド依存性であり、そして容易に監視される、細胞に基づく応答（例えば増殖応答）を利用する。有意な抗原認識および強度を示す上清を陽性ウェルと見なす。次いで、元来の陽性ウェル由来の細胞を抗体回収局面に移す。

【０９０９】

実施例４　所望の抗原特異性を持つ単一の抗体産生Ｂ細胞の回収

［０９１９］単一の抗体配列を分泌する、抗原特異的Ｂ細胞（実施例２または３にしたがって産生される）のクローン性集団を含有するウェルから、細胞を単離する。次いで、単離細胞をアッセイして、単一の抗体分泌細胞を単離する。緩衝培地下で、Ｄｙｎａｌストレプトアビジンビーズをビオチン化ターゲット抗原でコーティングして、細胞生存と適合する抗原含有マイクロビーズを調製する。次に、抗原装填ビーズ、陽性ウェル由来の抗体産生細胞、およびフルオレセイン・イソチオシアネート（ＦＩＴＣ）標識抗宿主Ｈ＆ＬＩｇＧ抗体（示すように、宿主は任意の哺乳動物宿主、例えばウサギ、マウス、ラットなどであってもよい）を一緒に３７℃でインキュベーションする。次いで、この混合物を再ピペッティングしてガラススライド上のアリコットとし、各アリコットが平均して単一の抗体産生Ｂ細胞を有するようにする。次いで、蛍光顕微鏡を通じて、抗原特異的抗体分泌細胞を検出する。結合した抗原によって、分泌抗体は、隣接するビーズ上に局所的に濃縮され、そして強い蛍光シグナルに基づく局在情報を提供する。分泌細胞に隣接して形成

される抗体－抗原複合体のＦＩＴＣ検出を通じて、抗体分泌細胞を同定する。次いで、マイクロマニピュレーターを用いて、この複合体の中央に見られる単一細胞を回収する。抗体配列回収を始めるまで－８０℃で保存するために、エッペンドルフＰＣＲ試験管中に細胞をスナップ凍結する。

【０９１０】

実施例５　抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

［０９２０］実施例４にしたがって産生した単一単離Ｂ細胞、または実施例２にしたがって得たクローン性Ｂ細胞集団から単離した抗原特異的Ｂ細胞から、組み合わせＲＴ－ＰＣＲに基づく方法を用いて、抗体配列を回収する。ターゲット免疫グロブリン遺伝子（重鎖および軽鎖）、例えばウサギ免疫グロブリン配列の保存されそして定常である領域にアニーリングするように、プライマーを設計し、そして二工程入れ子（ｎｅｓｔｅｄ）ＰＣＲ回収工程を用いて、抗体配列を得る。回収およびサイズ完全性に関して、各ウェル由来の単位複製配列を分析する。次いで、生じた断片をＡｌｕＩで消化して、配列クローン性をフィンガープリンティングする。同一配列は、電気泳動分析において、共通の断片化パターンを示す。重要なことに、細胞のクローン性を立証する、この共通の断片化パターンは、最初に、最大１０００細胞／ウェルをプレーティングしたウェルにおいてさえ、一般的に観察される。次いで、元来の重鎖および軽鎖単位複製配列断片をＨｉｎｄＩＩＩおよびＸｈｏＩまたはＨｉｎｄＩＩＩおよびＢｓｉＷＩで制限酵素消化して、クローニング用のＤＮＡのそれぞれの片を調製する。次いで、生じた消化物を発現ベクター内に連結し、そしてプラスミド増殖および産生のため、細菌に形質転換する。配列性質決定のため、クローンを選択する。

【０９１１】

実施例６　所望の抗原特異性および／または機能特性を持つモノクローナル抗体の組換え体産生

［０９２１］単一モノクローナル抗体を含有する各ウェルに関して正しい全長抗体配列を確立して、そしてＱｉａｇｅｎ固相方法論を用いて、ミニプレップＤＮＡを調製する。次いで、このＤＮＡを用いて哺乳動物細胞をトランスフェクションして、組換え全長抗体を産生する。抗原認識および機能特性に関して、未精製抗体産物を試験して、元来の特性が組換え抗体タンパク質に見られることを確認する。適切な場合、大規模一過性哺乳動物トランスフェクションを完了し、そしてプロテインＡアフィニティクロマトグラフィーを通じて、抗体を精製する。標準法（例えばＢｉａｃｏｒｅ）を用いてＫｄを評価するとともに、強度アッセイにおいてＩＣ５０を評価する。

【０９１２】

実施例７　ヒトＩＬ－６に結合する抗体の調製

［０９２２］本明細書記載の抗体選択プロトコルを用いることによって、大規模な一団の抗体を生成してもよい。抗体は、ＩＬ－６に対して高いアフィニティー（一桁～二桁のｐＭ　Ｋｄ）を有し、そして多細胞に基づくスクリーニング系（Ｔ１１６５およびＨｅｐＧ２）において、ＩＬ－６の強力なアンタゴニズムを示す。さらに、抗体のコレクションは、ＩＬ－６が駆動するプロセスに対する、別個の様式のアンタゴニズムを示す。

【０９１３】

［０９２３］免疫戦略

［０９２４］ｈｕＩＬ－６（Ｒ＆Ｒ）でウサギを免疫した。免疫は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中、１００μｇの第一の皮下（ｓｃ）注射後、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中、各５０μｇの２週間おきの２回のブーストからなった。第５５日に動物から出血させ、そしてＥＬＩＳＡ（抗原認識）によって、そしてＴ１１６５細胞株を用いた非放射性増殖アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）によって、血清力価を決定した。

【０９１４】

［０９２５］抗体選択力価評価

［０９２６］Ｉｍｍｕｌｏｎ　４プレート（Ｔｈｅｒｍｏ）を、リン酸緩衝生理食塩水

（ＰＢＳ、Ｈｙｃｌｏｎｅ）中の１μｇ／ｍｌのｈｕＩＬ－６（５０μｌ／ウェル）で、４℃で一晩コーティングすることによって、抗原認識を決定した。アッセイ当日、プレートをＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳＴタブレット、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）で３回洗浄した。次いで、プレートを、２００μｌ／ウェルのＰＢＳ中の０．５％魚皮膚ゼラチン（ＦＳＧ、Ｓｉｇｍａ）で、３７℃で３０分間ブロッキングした。ブロッキング溶液を取り除き、そしてプレートをブロッティングした。１：１００の出発希釈（すべての希釈は、ＦＳＧ　５０μｌ／ウェル中で作製した）、その後、プレートを横断して、１：１０希釈（第１２列はバックグラウンド対照のため、ブランクのまま放置される）で血清試料を作製した。プレートを３７℃で３０分間インキュベーションした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０でプレートを３回洗浄した。１：５０００に希釈したヤギ抗ウサギＦｃ－ＨＲＰ（Ｐｉｅｒｃｅ）を、すべてのウェル（５０μｌ／ウェル）に添加し、そしてプレートを３７℃で３０分間インキュベーションした。上述のようにプレートを洗浄した。５０μｌ／ウェルのＴＭＢ安定停止液（Ｆｉｔｚｆｅｒａｌｄ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）をプレートに添加し、そして一般的に、３～５分間、発色を可能にする。５０μｌ／ウェルの０．５Ｍ　ＨＣｌを用いて、発色反応を停止した。プレートを４５０ｎｍで読み取った。Ｇｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いて、希釈に対して光学密度（ＯＤ）をプロットして、そして力価を決定した。

【０９１５】

［０９２７］機能的力価評価

［０９２８］Ｔ１１６５増殖アッセイによって、試料の機能活性を決定した。Ｔ１１６５細胞は、Ｈｅｐｅｓ、ピルビン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、高グルコース、ペニシリン／ストレプトマイシン、１０％熱不活化ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（すべての補助剤はＨｙｃｌｏｎｅより）、２－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ）、および１０ｎｇ／ｍｌのｈｕＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ）を補った修飾ＲＰＭＩ培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中でルーチンに維持された。アッセイ当日、トリパンブルー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）によって細胞生存度を決定し、そして細胞を２０，０００細胞／ウェルの固定密度で植え付けた。植え付け前に、ヒトＩＬ－６を含まない上述の培地で、細胞を２回洗浄した（１３０００ｒｐｍで５分間遠心分離して、そして上清を廃棄することによって）。最後の洗浄後、５０μｌ／ウェルと同等の体積中、洗浄に用いたのと同じ培地中に細胞を再懸濁した。細胞を室温で取り置いた。

【０９１６】

［０９２９］丸底９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）中、１：１００から出発して、その後、５つの複製で（第Ｂ行～Ｆ行：ｈｕＩＬ－６を含まない、上述の培地中で作製された希釈）、３０μｌ／ウェルで、プレートを横断して（第２列～１０列）血清試料を１：１０希釈した。第１１列は、ＩＬ－６対照のため、培地のみであった。最終ＥＣ５０（あらかじめ決定した濃度）の４倍濃度のｈｕＩＬ－６を３０μｌ／ウェル、すべてのウェルに添加した（ｈｕＩＬ－６を上述の培地中で希釈した）。ウェルを３７℃で１時間インキュベーションして、抗体結合が起こるのを可能にした。１時間後、５０μｌ／ウェルの抗体－抗原（Ａｂ－Ａｇ）複合体を、丸底プレートにおいてレイアウトされたプレートマップ形式にしたがって、平底９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に移した。第Ｇ行に対して、５０μｌ／ウェルの培地を、バックグラウンド対照のため、すべてのウェル（第２列～１１列）に添加した。取り置いた５０μｌ／ウェルの細胞懸濁物をすべてのウェル（第２列～１１列、第Ｂ行～Ｇ行）に添加した。第１列および１２列、ならびに第Ａ行およびＨ行に対して、２００μｌ／ウェルの培地を添加して、試験ウェルの蒸発を防止し、そしてエッジ効果を最小限にした。プレートを、４％ＣＯ２中、３７℃で７２時間インキュベーションした。７２時間後、製造者のプロトコルにしたがって、２０μｌ／ウェルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（Ｐｒｏｍｅｇａ）試薬をすべての試験ウェルに添加し、そしてプレートを３７℃で２時間インキュベーションした。２時間後、軌道振盪装置上で、プレートを穏やかに混合して、細胞を分散させ、そして試験ウェル中の均一性を可能にした。プレートを４９０ｎｍ波長で読み取った。Ｇｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを

用いて、希釈に対して光学密度（ＯＤ）をプロットして、そして機能的力価を決定した。出発濃度１μｇ／ｍｌ（最終濃度）、その後、プレートを横断する１：３希釈で、ＭＡＢ２０６１（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、上述のように陽性アッセイ対照プレートを作製した。

【０９１７】

［０９３０］組織採取

［０９３１］許容されうる力価が確立されたならば、ウサギ（単数または複数）を屠殺する。脾臓、リンパ節、および全血を採取し、そして以下のようにプロセシングした：

［０９３２］組織を解離させ、そして２０ｃｃシリンジのプランジャーを用いて、７０μｍ（Ｆｉｓｈｅｒ）の無菌ワイヤメッシュを通じて押すことによって、脾臓およびリンパ節が単一細胞懸濁物になるようにプロセシングした。ｈｕＩＬ－６を含まないが低グルコースを含む、上述の修飾ＲＰＭＩ培地中に細胞を収集した。遠心分離によって、細胞を２回洗浄した。最後の洗浄後、トリパンブルーによって細胞密度を決定した。細胞を１５００ｒｐｍで１０分間遠心分離し；上清を廃棄した。ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中の１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）の適切な体積中に細胞を再懸濁し、そして１ｍｌ／バイアルに分配した。次いで、バイアルを長期保存のために液体窒素（ＬＮ２）タンクに入れる前に、－７０℃で２４時間保存した。

【０９１８】

［０９３３］ＦＢＳを含まない上述の低グルコース培地の等量と、全血を混合することによって、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を単離した。３５ｍｌの全血混合物を、４５ｍｌコニカルチューブ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中の８ｍｌのＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｒａｂｂｉｔ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ）上に注意深く上層し、そしてブレーキなしに、２５００ｒｐｍで、室温で３０分間遠心分離した。遠心分離後、ガラスパスツールピペット（ＶＷＲ）を用いてＰＢＭＣ層を注意深く取り除き、合わせ、そして清浄５０ｍｌバイアルに入れた。１５００ｒｐｍで室温で１０分間遠心分離することによって、上述の修飾培地で、細胞を２回洗浄し、そしてトリパンブルー染色によって、細胞密度を決定した。最後の洗浄後、上述のように、細胞を、適切な体積の１０％　ＤＭＳＯ／ＦＢＳ培地中に再懸濁し、そして凍結した。

【０９１９】

［０９３４］Ｂ細胞培養

［０９３５］Ｂ細胞培養をセットアップする当日に、ＰＢＭＣ、脾臓細胞、またはリンパ節バイアルを使用のために融解した。ＬＮ２タンクからバイアルを取り除き、そして融解するまで、３７℃水槽中に入れた。バイアルの内容物を１５ｍｌコニカル遠心管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に移し、そして１０ｍｌの上述の修飾ＲＰＭＩを、ゆっくりと試験管に添加した。細胞を１．５Ｋ　ｒｐｍで５分間遠心分離して、そして上清を廃棄した。細胞を１０ｍｌの新鮮な培地中に再懸濁した。細胞密度および生存度を、トリパンブルーによって決定した。細胞を再び洗浄し、そして１Ｅ０７細胞／８０μｌ培地で再懸濁した。ビオチン化ｈｕＩＬ－６（Ｂ　ｈｕＩＬ－６）を３μｇ／ｍＬの最終濃度で細胞懸濁物に添加し、そして４℃で３０分間インキュベーションした。１０ｍｌのリン酸緩衝（ＰＢＦ）：Ｃａ／Ｍｇ不含ＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、２ｍＭエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ－ビオチン不含）の２回洗浄によって、未結合Ｂ　ｈｕＩＬ－６を取り除いた。第二の洗浄後、細胞を１Ｅ０７細胞／８０μｌ　ＰＢＦに再懸濁した。２０μｌのＭＡＣＳ（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｉ）／１０Ｅ７細胞を細胞懸濁物に添加した。細胞を４℃で１５分間インキュベーションした。２ｍｌのＰＢＦ／１０Ｅ７細胞で、細胞を１回洗浄した。洗浄後、細胞を、１Ｅ０８細胞／ＰＢＦ　５００μｌに再懸濁して、そして取り置いた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を、マグネットスタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）上、５００ｍｌのＰＢＦであらかじめリンスした。プレフィルターを通じて、細胞懸濁物をカラムに適用し、そして未結合分画を収集した。カラムを１．５ｍｌのＰＢＦ緩衝液で洗浄した。マグネットスタンドからカラムを取り除き、そして清浄で無菌の５ｍｌポリプロ

ピレンＦａｌｃｏｎ試験管上に置いた。１ｍｌのＰＢＦ緩衝液をカラムの最上部に添加し、そして陽性選択された細胞を収集した。トリパンブルー染色によって、陽性および陰性細胞分画の収量および生存度を決定した。陽性選択は、平均１％の出発細胞濃度を生じた。

【０９２０】

［０９３６］培養の植え付けレベルに関する情報を提供するため、パイロット細胞スクリーニングを確立した。１０プレートの３群（総数３０プレート）に、５０、１００、および２００濃縮Ｂ細胞／ウェルを植え付けた。さらに、各ウェルは、最終体積２５０μｌ／ウェルで、高グルコース修飾ＲＰＭＩ培地中、５０Ｋ細胞／ウェルの照射ＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００Ｒａｄ）、および適切なレベルのＴ細胞上清（調製に応じて、１～５％の範囲）を含有した。培養を、４％ＣＯ２中、３７℃で５～７日間インキュベーションした。

【０９２１】

［０９３７］選択的抗体分泌Ｂ細胞の同定

［０９３８］第５～７日の間に、抗原認識および機能活性に関して培養を試験した。

［０９３９］抗原認識スクリーニング

［０９４０］用いたＥＬＩＳＡ形式は、Ｂ細胞培養（ＢＣＣ）ウェル（すべて３０プレート）由来の５０μｌの上清を抗体供給源として用いたことを除いて、上述の通りである。馴化培地を抗原コーティングプレートに移す。陽性ウェルを同定した後、上清を取り除き、そいて９６ウェルマスタープレート（単数または複数）に移した。４０μｌ／ウェルを除いてすべての上清を取り除き、そして６０μｌ／ウェルのＦＢＳ中の１６％　ＤＭＳＯを添加することによって、元来の培養プレートを凍結させた。プレートを紙タオルで包んで、ゆっくりと凍結して、そして－７０℃に置いた。

【０９２２】

［０９４１］機能的活性スクリーニング

［０９４２］次いで、第Ｂ行がバックグラウンド対照のため培地のみであり、第Ｃ行が陽性増殖対照のため培地＋ＩＬ－６であり、そして第Ｄ～Ｇ行および第２～１１列がＢＣＣ（５０μｌ／ウェル、単一点）由来のウェルであった以外は、先に記載するようなＴ１１６５増殖アッセイにおいて、機能的活性に関してマスタープレートをスクリーニングした。培地行が、アッセイに関して決定されたＥＣ５０濃度の２．５倍であったのを除いて、４０μｌのＩＬ－６をすべてのウェルに添加した。１時間インキュベーションした後、Ａｂ／Ａｇ複合体を組織培養（ＴＣ）処理した９６ウェル平底プレートに移した。ｈｕＩＬ－６を含まない２０μｌの修飾ＲＰＭＩ培地中の細胞懸濁物（２０，０００細胞／ウェルのＴ１１６５）をすべてのウェルに添加した（ウェルあたり１００μｌ最終体積）。バックグラウンドを減じ、そして観察されるＯＤ値を％阻害に変換した。

【０９２３】

［０９４３］Ｂ細胞回収

［０９４４］関心対象のウェルを含有するプレートを－７０℃から取り除き、そして５～２００μｌの培地洗浄液／ウェルを用いて各ウェルから細胞を回収した。洗浄液を１．５ｍｌ無菌遠心管中にプールし、そして細胞を１５００ｒｐｍで２分間ペレットにした。

【０９２４】

［０９４５］試験管を反転させ、スピンを反復し、そして上清を注意深く取り除いた。細胞を培地１００μｌ／試験管に再懸濁した。１００μｌのビオチン化ＩＬ－６コーティング・ストレプトアビジンＭ２８０　ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）および培地中で１：１００希釈した１６μｌのヤギ抗ウサギＨ＆Ｌ　ＩｇＧ－ＦＩＴＣを細胞懸濁物に添加した。

【０９２５】

［０９４６］２０μｌの細胞／ビーズ／ＦＩＴＣ懸濁物を取り除き、そしてＳｉｇｍａｃｏｔｅ（Ｓｉｇｍａ）であらかじめ処理したガラススライド（Ｃｏｒｎｉｎｇ）上、３５～４０小滴／スライドで、５μｌの小滴を調製した。パラフィン油（ＪＴ　Ｂａｋｅｒ

）の不透過性バリアを添加して小滴を浸し、そしてスライドを暗所中、４％ＣＯ２、３７℃で９０分間インキュベーションした。

【０９２６】

［０９４７］抗体分泌による周囲の蛍光環、ビーズと会合するビオチン化抗原の認識、および蛍光－ＩｇＧ検出試薬によるそれに続く検出によって、抗体を産生する特異的Ｂ細胞が同定可能である。関心対象の細胞を同定したならば、マイクロマニピュレーター（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）を介して、蛍光環中心の細胞を回収する。抗体を合成しそして排出する単一細胞を、２５０μｌ微量遠心管内に移し、そしてドライアイス中に置く。関心対象のすべての細胞を回収した後、これらを長期保存のため－７０℃に移した。

【０９２７】

実施例８　酵母細胞発現

［０９４８］抗体遺伝子：キメラヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成を指示する遺伝子をクローニングし、そして構築した。

【０９２８】

［０９４９］発現ベクター：ベクターは、以下の機能構成要素を含有する：１）細菌、大腸菌の細胞におけるプラスミドベクターの複製を促進する、突然変異体ＣｏｌＥ１複製起点；２）抗生物質ゼオシンに対する耐性を与え、そして大腸菌およびＰ．パストリス両方の形質転換のための選択可能マーカーとして働く、細菌Ｓｈ　ｂｌｅ遺伝子；３）サッカロミセス・セレビシエ・アルファ交配因子プレプロ分泌リーダー配列をコードする配列に融合されたグリセルアルデヒド・デヒドロゲナーゼ遺伝子（ＧＡＰ遺伝子）プロモーター、その後のＰ．パストリス・アルコール・オキシダーゼＩ遺伝子（ＡＯＸ１）由来のＰ．パストリス転写終結シグナルをコードする配列で構成される発現カセット。ゼオシン耐性マーカー遺伝子は、より高いレベルのゼオシンに耐性である形質転換体に関して選択することによって、株において多数の組込み発現ベクターコピー数を含有する株に関して濃縮する手段を提供する。

【０９２９】

［０９５０］Ｐ．パストリス株：Ｐ．パストリス株ｍｅｔ１、ｌｙｓ３、ｕｒａ３およびａｄｅ１を用いてもよい。二倍体株の構築および維持のために、栄養要求性株の任意の２つの補完セットを用いてもよいが、これらの２つの株は、２つの理由のために、この方法に特に適している。第一に、これらは交配または融合の結果である二倍体株よりもより緩慢に増殖する。したがって、少数の一倍体ａｄｅ１またはｕｒａ３細胞が培養中に存在するか、あるいは減数分裂または他の機構を通じて生じる場合、二倍体株は、培養中でこれらより多く増殖するはずである。

【０９３０】

［０９５１］第二は、交配から生じる二倍体Ａｄｅ＋コロニーが通常の白色またはクリーム色である一方、一倍体ａｄｅ１突然変異体であるいかなる株の細胞もはっきり区別できるピンク色のコロニーを形成するため、これらの株の性状態を監視することが容易なことである。さらに、一倍体ｕｒａ３突然変異体であるいかなる株も、薬剤、５－フルオロ－オロト酸（ＦＯＡ）に耐性であり、そしてＦＯＡを含む最少培地＋ウラシルプレート上に、培養試料をプレーティングすることによって、感知可能に同定されうる。これらのプレート上では、ウラシル要求性ｕｒａ３突然変異体（おそらく一倍体）株のみが増殖し、そしてコロニーを形成可能である。したがって、ａｄｅ１およびｕｒａ３でマークされた一倍体親株を用いると、生じる抗体産生二倍体株の性状態を容易に監視可能である（一倍体対二倍体）。

【０９３１】

［０９５２］方法

［０９５３］軽鎖および重鎖抗体遺伝子の転写のためのｐＧＡＰＺ－アルファ発現ベクターの構築。ＰＣＲが指示するプロセスによって、ヒト化軽鎖および重鎖断片をｐＧＡＰＺ発現ベクター内にクローニングした。回収されたヒト化構築物を標準的ＫＯＤポリメラーゼ（Ｎｏｖａｇｅｎ）キット条件下で増幅に供し（（１）９４℃２分間；（２）９４℃

３０秒間（３）５５℃３０秒間；（４）７２℃３０秒間－工程２～４を３５回サイクリング；（５）７２℃２分間）、この際、以下のプライマーを使用した（１）軽鎖順方向プライマーＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣ－ＡｆｅＩ部位を一重下線で示す。ＨＳＡシグナル配列の末端を二重下線で示し、その後、成熟可変軽鎖の配列（下線で示さない）が続く；逆方向プライマーＣＧＴＡＣＧＴＴＴＧＡＴＴＴＣＣＡＣＣＴＴＧ。

【０９３２】

［０９５４］可変軽鎖逆方向プライマー。ＢｓｉＷＩ部位を下線で示し、その後、可変軽鎖の３’端の逆相補体が続く。ＡｆｅＩおよびＢｓｉＷＩでの制限酵素消化に際して、排出のため、ヒト・カッパ軽鎖定常領域とインフレームのヒトＨＡＳリーダー配列を用いた、ｐＧＡＰＺベクターとインフレームの挿入を可能にする。（２）重鎖に関して類似の戦略を行う。使用する順方向プライマーは、ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣである。ＡｆｅＩ部位を一重下線で示す。ＨＳＡシグナル配列の末端を二重下線で示し、その後、成熟可変重鎖の配列（下線で示さない）が続く。逆方向重鎖プライマーはＣＴＣＧＡＧＡＣＧＧＴＧＡＣＧＡＧＧＧＴである。ＸｈｏＩ部位を下線で示し、その後、可変重鎖の３’端の逆相補体が続く。これによって、匹敵する指向性クローニング戦略を用いて、ｐＧＡＰＺ内にあらかじめ挿入されたＩｇＧ－γ１　ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３領域とインフレームの重鎖のクローニングが可能になる。

【０９３３】

［０９５５］Ｐ．パストリスの一倍体ａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１およびｌｙｓ３宿主株内への発現ベクターの形質転換。一倍体Ｐ．パストリス株の形質転換およびＰ．パストリス生殖周期の遺伝子操作に用いたすべての方法は、Ｈｉｇｇｉｎｓ，　Ｄ．Ｒ．およびＣｒｅｇｇ，　Ｊ．Ｍ．監修　１９９８．　Ｐｉｃｈｉａ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．　Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｔｏｔｏｗａ，　ＮＪに記載される通りである。

【０９３４】

［０９５６］形質転換前に、ＡｖｒＩＩを用いて、ＧＡＰプロモーター配列内で、各発現ベクターを直線化して、Ｐ．パストリス・ゲノムのＧＡＰプロモーター遺伝子座内へのベクターの組込みを指示する。次いで、ａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１およびｌｙｓ３株のエレクトロコンピテント培養内に、エレクトロポレーションによって、各ベクターの試料を個々に形質転換し、そしてこの抗生物質に対するその耐性によって、ＹＰＤゼオシンプレート上で、成功した形質転換体を選択する。生じたコロニーを選択し、単一コロニーを得るためにＹＰＤゼオシンプレート上にストリークし、そして次いで、各株から抽出したゲノムＤＮＡに対する、適切な抗体遺伝子挿入物に関してのＰＣＲアッセイによって、そして／またはコロニーリフト／イムノブロット法による、各株が抗体鎖を合成する能力によって、抗体遺伝子挿入物の存在に関して調べる（Ｗｕｎｇら　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２１　８０８－８１２（１９９６））。３つの重鎖構築物の１つを発現する一倍体ａｄｅ１、ｍｅｔ１およびｌｙｓ３株を、軽鎖遺伝子を発現する一倍体ｕｒａ３株とともに、二倍体構築のために収集する。重鎖遺伝子を発現する一倍体を、適切な軽鎖一倍体ｕｒａ３と交配させて、タンパク質を分泌する二倍体を生成する。

【０９３５】

［０９５７］単一抗体鎖を合成する一倍体株の交配、および四量体機能抗体を合成する二倍体誘導体の選択。Ｐ．パストリス一倍体株を交配するため、交雑しようとする各ａｄｅ１（またはｍｅｔ１またはｌｙｓ３）重鎖産生株を、リッチＹＰＤプレート全体にストリークし、そしてｕｒａ３軽鎖産生株を第二のＹＰＤプレート全体にストリークする（プレートあたり～１０ストリーク）。３０℃で１日または２日間インキュベーションした後、重鎖株を含有する１つのプレートおよびｕｒａ３軽鎖株を含有する１つのプレート由来の細胞を、斜交平行パターンで、レプリカプレーティングブロック上、無菌のビロードの布に移して、各重鎖株が各軽鎖株と混合された細胞パッチを含有するようにする。次いで、交差ストリークされ、レプリカプレーティングされた細胞を交配プレートに移し、そし

て２５℃でインキュベーションして、株間の交配開始を刺激する。２日後、交配プレート上の細胞を再び、レプリカプレーティングブロック上で、無菌ビロードに移し、そして次いで、最少培地プレートに移す。これらのプレートを３０℃で３日間インキュベーションして、原栄養二倍体株のコロニーの選択的増殖を可能にする。生じたコロニーを摘み取り、そして第二の最少培地プレート上にストリークして、単一コロニーを単離し、そして各二倍体株を精製した。次いで、生じた二倍体細胞株を抗体産生に関して調べる。

【０９３６】

［０９５８］推定上の二倍体株を試験して、これらが二倍体であり、そして抗体産生のために両方の発現ベクターを含有することを立証する。二倍性に関しては、株の試料を交配プレート上にスプレッドして、これらが減数分裂を経て、そして胞子を形成するように刺激する。一倍体胞子産物を収集し、そして表現型に関して試験する。生じた胞子産物の有意な割合が単一または二重栄養要求体であるならば、元来の株が二倍体であったに違いないと結論づけ可能である。各々からゲノムＤＮＡを抽出し、そしてこのＤＮＡを、各遺伝子に特異的なＰＣＲ反応において利用することによって、両方の抗体遺伝子の存在に関して、二倍体株を調べる。

【０９３７】

［０９５９］単一抗体鎖を合成する一倍体株の融合、および四量体機能性抗体を合成する二倍体誘導体の選択。上述の交配法の代替法として、一倍体ａｄｅ１およびｕｒａ３株を産生する一本鎖抗体の個々の培養をスフェロプラスト化し、そしてポリエチレングリコール／$CaCl_2$を用いて、生じたスフェロプラストを融合する。次いで、融合した一倍体株を、１Ｍソルビトールおよび最少培地を含有する寒天中に包埋して、二倍体株が細胞壁を再生してそして可視コロニーに増殖するのを可能にする。生じたコロニーを寒天から摘み取り、最少培地プレート上にストリークして、そしてプレートを３０℃で２日間インキュベーションして、二倍体細胞株の単一細胞からコロニーを生成する。次いで、生じた推定上の二倍体細胞株を、二倍体性および抗体産生に関して、上述のように調べる。

【０９３８】

［０９６０］抗体の精製および分析。全長抗体の産生のための二倍体株は、上述の方法を用いて、ｍｅｔ１軽鎖およびｌｙｓ３重鎖の交配を通じて得られる。二倍体Ｐ．パストリス発現株の振盪フラスコまたは発酵装置培養から培地を収集し、そしてＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ならびにヒトＩｇＧの重鎖および軽鎖に対して、または特に、ＩｇＧの重鎖に対して向けられる抗体を用いたイムノブロッティングを通じて、抗体タンパク質の存在に関して調べる。

【０９３９】

［０９６１］酵母が分泌した抗体を精製するため、抗体産生培養由来の清澄化培地を、プロテインＡカラムに通過させ、そして２０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ７．０結合緩衝剤で洗浄した後、０．１ＭグリシンＨＣｌ緩衝液、ｐＨ３．０を用いて、プロテインＡに結合したタンパク質を溶出する。クーマシーブルー染色ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよび抗体タンパク質に関するイムノブロッティングによって、大部分の総タンパク質を含有する分画を調べる。ＩＬ－６認識に関して上述するＥＬＩＳＡを用いて、抗体を性質決定する。

【０９４０】

［０９６２］抗体活性に関するアッセイ。上述の、ＩＬ－６が駆動するＴ１１６５細胞増殖アッセイ、およびＩＬ－６刺激性ＨｅｐＧ２ハプトグロビンアッセイを通じて、組換え酵母由来ヒト化抗体を機能的活性に関して評価する。

【０９４１】

実施例９　抗ＩＬ－６抗体Ａｂ１の静脈内投与による急性期応答中和

［０９６３］ヒトＩＬ－６は、ラットにおいて急性期応答を引き起こすことも可能であり、そしてラットにおいて刺激される主要な急性期タンパク質の１つが、α－２マクログロブリン（Ａ２Ｍ）である。異なる用量（０．０３、０．１、０．３、１、および３ｍｇ／ｋｇ）の抗体Ａｂ１を静脈内投与する（ｎ＝１０ラット／用量レベル）か、または対照としてのポリクローナル・ヒトＩｇＧ１を投与した（ｎ＝１０ラット）１時間後に投与し

たヒトＩＬ－６　１００μｇの単回ｓ．ｃ．注射に対するＡ２Ｍ応答を除去するのに必要な抗体Ａｂ１の用量を評価するため、研究を設計した。血漿を回収し、そして商業的サンドイッチＥＬＩＳＡキット（ＩＣＬ　Ｉｎｃ．，オレゴン州ニューバーグ；カタログ番号Ｅ－２５Ａ２Ｍ）を通じて、Ａ２Ｍを定量化した。終点は、２４時間時点（Ａｂ１後）のＡ２Ｍ血漿濃度の相違であった。結果を図４に示す。

【０９４２】

［０９６４］抗体Ａｂ１のＩＤ５０は０．１ｍｇ／ｋｇであり、Ａ２Ｍ応答は０．３ｍｇ／ｋｇで完全に抑制された。これは、ヒトＩＬ－６のｉｎ　ｖｉｖｏ中和が抗体Ａｂ１によって達成可能であることを確実に確立する。

【０９４３】

実施例１０　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究１

［０９６５］序論

［０９６６］ヒト腎細胞癌細胞株ＲＸＦ３９３は、無胸腺ヌードマウス内に移植されると、顕著な体重喪失を生じる。体重喪失は、移植１５日後前後で始まり、すべての動物の８０％が、移植１８～２０日後までに、総体重の少なくとも３０％を失う。ＲＸＦ３９３は、ヒトＩＬ－６を分泌し、そしてこれらの動物におけるヒトＩＬ－６の血漿濃度は、ほぼ１０ｎｇ／ｍｌで非常に高い。ヒトＩＬ－６は、ネズミ可溶性ＩＬ－６受容体に結合し、そしてマウスにおいてＩＬ－６応答を活性化しうる。ヒトＩＬ－６は、マウスにおいてＩＬ－６応答を活性化するのに、ネズミＩＬ－６よりおよそ１０倍強度が低い。本研究の目的は、ヒト腎細胞癌細胞株ＲＸＦ３９３を移植された無胸腺ヌードマウスにおいて、生存、体重、血清アミロイドＡタンパク質、および血液学パラメーターに対する、抗体Ａｂ１の影響を決定することであった。

【０９４４】

［０９６７］方法

［０９６８］８０匹の６週齢オス無胸腺ヌードマウスの右脇腹に、ＲＸＦ３９３腫瘍断片（３０～４０ｍｇ）を皮下移植した。次いで、動物を１０匹のマウスの８群に分けた。３群には、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇいずれかの抗体Ａｂ１を、移植１日後、８日後、１５日後および２２日後に、毎週、静脈内投与した（進行群）。別の３群には、３ｍｇ／ｋｇ、または１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇいずれかの抗体Ａｂ１を、移植８日後、１５日後および２２日後に、毎週、静脈内投与した（退行群）。最後に、１つの対照群に、ポリクローナル・ヒトＩｇＧ　３０ｍｇ／ｋｇを投与し、そして第二の対照群にリン酸緩衝生理食塩水を、移植１日後、８日後、１５日後および２２日後に、毎週、静脈内投与した。

【０９４５】

［０９６９］動物を、第２８日、腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達した時点、または衰弱した場合（体重＞３０％喪失）のいずれかで安楽死させた。移植１日後、６日後、そしてその後、９日後～２８日後、毎日、動物の体重を測定した。体重平均パーセント（ＭＰＢＷ）を一次パラメーターとして用いて、研究中の体重喪失を監視した。これは、以下のように計算された：（体重－腫瘍重量）／ベースライン体重ｘ１００。腫瘍重量を、移植１日後、６日後、９日後、１２日後、１５日後、１８日後、２２日後、２５日後および２８日後に測定した。各群５匹のマウスから、麻酔下で、第５日および第１３日に、そして安楽死させる際（大部分の場合、第２８日）には各群１０匹すべてのマウスから血液を採取した。血液学および血清アミロイドＡタンパク質（ＳＡＡ）濃度に関して血液を分析した。ベースラインセット値として働く血液学およびＳＡＡ濃度概算のため、１０匹の非腫瘍所持６週齢オス無胸腺ヌードマウスのさらなる群から血液試料を採取した。

【０９４６】

［０９７０］結果－生存

［０９７１］第２８日の研究終了日前に、抗体Ａｂ１群のいずれにも、安楽死させられたかまたは死んだ動物はいなかった。２つの対照群で、１５匹の動物（ポリクローナル・ヒトＩｇＧ群で７／９、そしてリン酸緩衝生理食塩水群で８／１０）が、死んで見つかる

か、または非常に衰弱した（体重＞３０％喪失）ために、安楽死させられた。中央値生存時間は、両対照群で２０日であった。

【０９４７】

［０９７２］２つの対照群および抗体Ａｂ１進行（研究の第１日から投薬）群に関する生存曲線を図５に提示する。

［０９７３］２つの対照群および抗体Ａｂ１退行（研究の第８日から投薬）群に関する生存曲線を図６に提示する。

【０９４８】

［０９７４］ポリクローナル・ヒトＩｇＧ（ｐ＝０．００３８）およびリン酸緩衝生理食塩水（ｐ＝０．０００３）対照群に関する生存曲線、ならびに６つの抗体Ａｂ１群に関する生存曲線間には統計的に有意な相違があった。２つの対照群間には統計的に有意な相違はなかった（ｐ＝０．９７）。

【０９４９】

［０９７５］結果－血漿血清アミロイドＡ

［０９７６］２つの対照群ならびに抗体Ａｂ１進行（研究の第１日から投薬）群および退行（研究の第８日から投薬）群に関する、時間に対する平均（±ＳＥＭ）血漿血清アミロイドＡ濃度を表１に示す。

【０９５０】

表１：平均血漿ＳＡＡ－抗体Ａｂ１、全群対対照群

【０９５１】

【表１】

	平均血漿ＳＡＡ±ＳＥＭ第５日（μｇ／ｍｌ）	平均血漿ＳＡＡ±ＳＥＭ第１３日（μｇ／ｍｌ）	平均血漿ＳＡＡ±ＳＥＭ最終出血（μｇ／ｍｌ）
第１日からポリクローナルＩｇＧｉｖを毎週	675±240 (n=5)	3198±628 (n=4)	13371±2413 (n=4)
第１日からＰＢＳｉｖを毎週	355±207 (n=5)	4844±1126 (n=5)	15826±802 (n=3)
第１日からＡｂ１３０ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	246±100 (n=5)	2979±170 (n=5)	841±469 (n=10)
第１日からＡｂ１１０ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	3629±624 (n=5)	3096±690 (n=5)	996±348 (n=10)
第１日からＡｂ１３ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	106±9 (n=5)	1623±595 (n=4)	435±70 (n=9)
第８日からＡｂ１３０ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	375±177 (n=5)	1492±418 (n=5)	498±83 (n=9)
第８日からＡｂ１１０ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	487±170 (n=5)	1403±187 (n=5)	396±58 (n=10)
第８日からＡｂ１３ｍｇ／ｋｇｉｖを毎週	1255±516 (n=5)	466±157 (n=5)	685±350 (n=5)

【０９５２】

［０９７７］ＳＡＡはｈＩＬ－６の刺激を通じて上方制御され、そしてこの応答は、移植された腫瘍由来のｈＩＬ－６の循環レベルと直接相関する。代理マーカーは、活性ｈＩＬ－６に関する間接的な読み取り値を提供する。したがって、上述の２つの治療群において、腫瘍由来ｈＩＬ－６の中和によるＳＡＡの有意な減少レベルがある。これは、抗体Ａｂ１がｉｎ　ｖｉｖｏ有効性を示すという主張をさらに支持する。

【０９５３】

実施例１１　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究２

［０９７８］序論

［０９７９］ＲＸＦ－３９３悪液質モデルにおいて、抗体Ａｂ１での治療をより遅い段階（移植１０日後および１３日後）に開始し、そして治療期間がより長期である（移植４９日後まで）、第二の研究を行った。抗体Ａｂ１の投薬間隔は、７日間から３日間に短縮され、そしてまた１日食料消費も測定した。抗体Ａｂ１投薬を開始する時点での腫瘍サイ

ズの標準化もまた試みた。

【０９５４】

［０９８０］方法

［０９８１］８０匹の６週齢オス無胸腺ヌードマウスの右脇腹に、ＲＸＦ３９３腫瘍断片（３０～４０ｍｇ）を皮下移植した。腫瘍サイズが２７０～３２０ｍｇの間に到達した２０匹のマウスを選択し、そして２群に分けた。一方の群には、抗体Ａｂ１を１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．でその時点（移植１０日後）から３日ごとに投与し、そして他方の群には、ポリクローナル・ヒトＩｇＧ　１０ｍｇ／ｋｇを３日ごとに投与した。腫瘍サイズが４００～５２７ｍｇに到達した時点で、別の２０匹のマウスを選択し、そして２群に分けた。一方の群には、抗体Ａｂ１を１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．でその時点（移植１３日後）から３日ごとに投与し、そして他方の群には、ポリクローナル・ヒトＩｇＧ　１０ｍｇ／ｋｇを３日ごとに投与した。残りの４０匹のマウスは、研究にさらには参加せず、そして第４９日、腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達した時点、または非常に衰弱した場合（体重＞３０％喪失）のいずれかで安楽死させた。

【０９５５】

［０９８２］移植１日後～４９日後、３～４日ごとに、動物の体重を測定した。体重平均パーセント（ＭＰＢＷ）を一次パラメーターとして用いて、研究中の体重喪失を監視した。これは、以下のように計算された：（（体重－腫瘍重量）／ベースライン体重）ｘ１００。腫瘍重量を、移植５日～４９日後、３～４日ごとに測定した。２７０～３２０ｍｇ腫瘍群に関しては、第１０日から、そして４００～５２７ｍｇ腫瘍群に関しては、第１３日から、毎日、食料消費を測定した（各治療群によって体重（ｇ）により２４時間に消費される量）。

【０９５６】

［０９８３］結果－生存

［０９８４］３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．の抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）および３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．のポリクローナル・ヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）に関する生存曲線を図７に提示する。

【０９５７】

［０９８５］３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．の抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）に関する中央値生存は４６日であり、そして３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．のポリクローナル・ヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇ腫瘍サイズ）では３２．５日であった（ｐ＝０．００７１）。

【０９５８】

［０９８６］３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．の抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）および３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．のポリクローナル・ヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）に関する生存曲線を図８に提示する。３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．の抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）に関する中央値生存は４６．５日であり、そして３日ごとの１０ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｖ．のポリクローナル・ヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇ腫瘍サイズ）では２７日であった（ｐ＝０．０４８１）。

【０９５９】

実施例１２　非ヒト霊長類における抗体Ａｂ１の多用量薬物動態学的評価

［０９８７］単一のオスおよび単一のメス・カニクイザルに、リン酸緩衝生理食塩水中の抗体Ａｂ１を単回ボーラス注入で投薬した。固定時間間隔で血漿試料を取り除き、そして抗原捕捉ＥＬＩＳＡアッセイを使用して、抗体Ａｂ１レベルを定量化した。ビオチン化ＩＬ－６（５０μｌの３μｇ／ｍＬ）を、ストレプトアビジン・コーティング９６ウェル・マイクロタイタープレート上に捕捉した。プレートを洗浄し、そして０．５％魚皮膚ゼラチンでブロッキングした。適切に希釈した血漿試料を添加し、そして室温で１時間インキュベーションした。上清を取り除き、そして抗ｈＦｃ－ＨＲＰコンジュゲート化二次抗体を適用し、そして室温で放置した。

【０９６０】
［０９８８］次いで、プレートを吸引し、そしてＴＭＢを添加して、抗体量を視覚化した。次いで、標準曲線を使用して、特異的レベルを決定した。第３５日、同じ２匹のカニクイザルに、抗体Ａｂ１の第二の用量を投与して、そして同一の試料採取計画を用いて、実験を反復した。次いで、図９に示すように、生じた濃度を時間に対してプロットする。
【０９６１】
［０９８９］ピキア・パストリスで発現され、そして精製された、このヒト化全長非グリコシル化抗体は、哺乳動物で発現されたタンパク質と匹敵する特性を示す。さらに、この産物の多用量は、再現可能な半減期を示し、この産物プラットホームが、増進された免疫原性を示す産物を生成しないことを暗示する。
【０９６２】
実施例１３　抗体タンパク質のＯｃｔｅｔ機構特性
［０９９０］ＩＬ－６シグナル伝達は、ＩＬ－６ならびに２つの受容体、ＩＬ－６Ｒ１（ＣＤ１２６）およびＧＰ１３０（ＩＬ－６シグナル伝達分子）の間の相互作用に依存する。抗体作用機構を決定するため、Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ装置（ＦｏｒｔｅＢｉｏ；カリフォルニア州メンロパーク）とともにバイオレイヤー干渉測定を用いて、機構研究を行った。２つの異なる設計で研究を行った。第一の方向性において、ビオチン化ＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓパーツ番号２０６－ＩＬ－００１ＭＧ／ＣＦ、製造者のプロトコルにしたがって、Ｐｉｅｒｃｅ　ＥＺ－ｌｉｎｋスルホ－ＮＨＳ－ＬＣ－ＬＣ－ビオチン、製品番号２１３３８を用いてビオチン化）をまず、ストレプトアビジンでコーティングしたバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏパーツ番号１８－５００６）に結合させた。結合はシグナルの増加として監視される。
【０９６３】
［０９９１］次いで、センサーに結合したＩＬ－６を、問題の抗体または希釈溶液のみのいずれかとインキュベーションした。次いで、センサーを可溶性ＩＬ－６Ｒ１（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ製品番号２２７－ＳＲ－０２５／ＣＦ）分子とインキュベーションした。ＩＬ－６Ｒ１分子が結合不能であった場合、抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１相互作用を遮断すると考えられる。これらの複合体を、安定性の目的のため、ＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ＧＰ１３０（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ　２２８－ＧＰ－０１０／ＣＦ）とインキュベーションした。ＧＰ１３０が結合しなければ、抗体がＩＬ－６とＧＰ１３０の相互作用を遮断したと結論づけた。
【０９６４】
［０９９２］第二の方向性において、抗ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ特異的試薬（ＦｏｒｔｅＢｉｏパーツ番号１８－５００１）でコーティングしたバイオセンサーに抗体を結合させた。ＩＬ－６を、固定された抗体に結合させ、そしてセンサーをＩＬ－６Ｒ１とインキュベーションした。ＩＬ－６Ｒ１がＩＬ－６と相互作用しなかった場合、ＩＬ－６結合性抗体がＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１相互作用を遮断したと結論づけた。抗体／ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１が観察された状況下で、ＩＬ－６Ｒ１の存在下、複合体をＧＰ１３０とインキュベーションした。ＧＰ１３０が相互作用しない場合、抗体がＩＬ－６／ＧＰ１３０相互作用を遮断したと結論づけた。２００μＬ最終体積中、３０℃および１０００ｒｐｍで、すべての研究を行った。これらの研究のため、ＦｏｒｔｅＢｉｏの試料希釈緩衝液（パーツ番号１８－５０２８）を用いて、すべてのタンパク質を希釈した。
【０９６５】
［０９９３］結果を図１０Ａ～Ｅおよび１１に示す。
実施例１４　ペプチドマッピング
［０９９４］ヒトＩＬ－６上の、Ａｂ１によって認識されるエピトープを決定するため、ウェスタンブロットに基づくアッセイにおいて、抗体を使用した。この実施例で利用したヒトＩＬ－６の型は、長さ１８３アミノ酸の配列を有した（以下に示す）。この配列を含む、重複する１５アミノ酸ペプチドの５７のメンバーのライブラリーを商業的に合成し、そしてＰｅｐＳｐｏｔｓニトロセルロース膜（ＪＰＴ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｔｅｃｈｎｏ

ｌｏｇｉｅｓ、ドイツ・ベルリン）に共有結合させた。重複する１５アミノ酸ペプチドの配列を図１２に示す。製造者の推奨にしたがってブロットを調製し、そして探査した。

【０９６６】

［０９９５］簡潔には、ブロットをメタノールであらかじめ湿らせ、ＰＢＳでリンスし、そしてＰＢＳ／０．０５％Ｔｗｅｅｎ中の１０％脱脂粉乳（ブロッキング溶液）中、２時間に渡ってブロッキングした。１ｍｇ／ｍｌ最終希釈でＡｂ１抗体を用い、そしてＨＲＰコンジュゲート化マウス抗ヒト・カッパ二次抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　ＢｉｏＴｅｃｈ＃９２２０－０５）を１：５０００希釈で用いた。ブロッキング溶液中で、抗体希釈／インキュベーションを行った。Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＥＣＬ　ａｄｖａｎｃｅ試薬（ＧＥ＃ＲＰＮ２１３５）を用いてブロットを発色させ、そしてＣＣＤカメラ（ＡｌｐｈａＩｎｎｏｔｅｃ）を用いて化学発光シグナルを記録した。ブロットの結果を図１３および１４に示す。

【０９６７】

ペプチドライブラリーを生成するのに利用したヒトＩＬ－６の型の配列を示す：

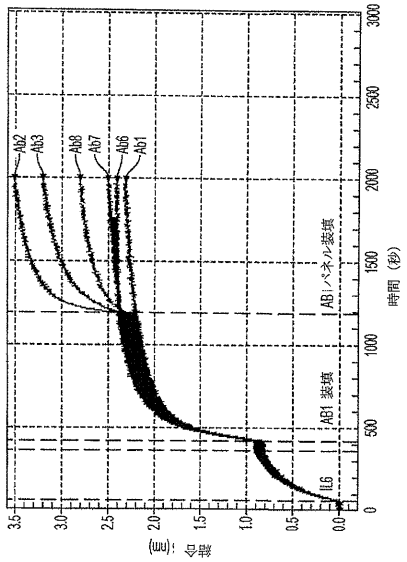
【０９６８】

【化１５７】

VPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALA
ENNLNLPKMAEKDGCFQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARA
VQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSF
KEFLQSSLRALRQM (SEQ ID NO: 1).

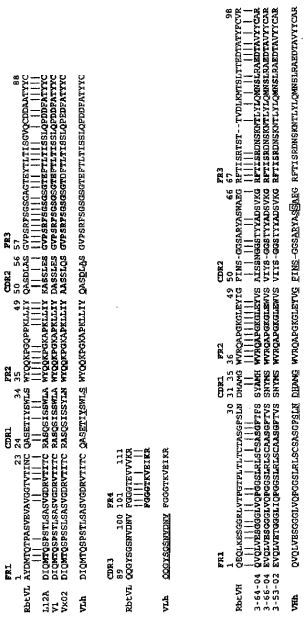
【図１】

図１



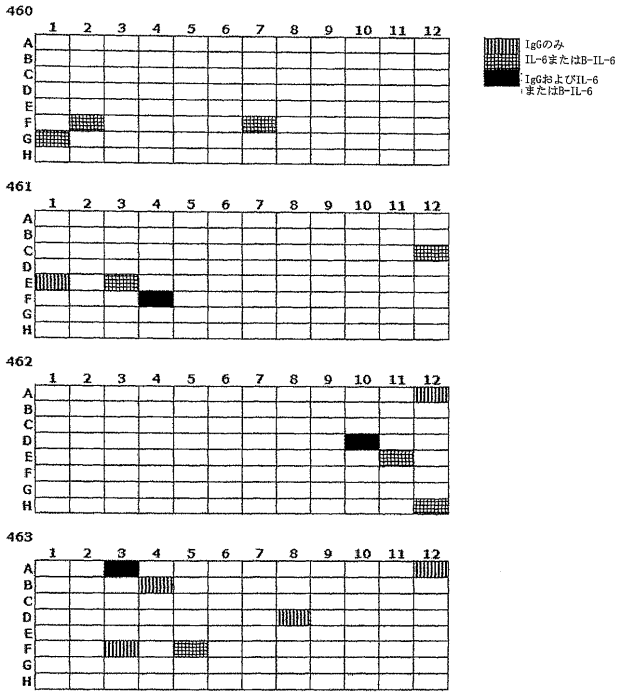
【図２】

FIG. 2



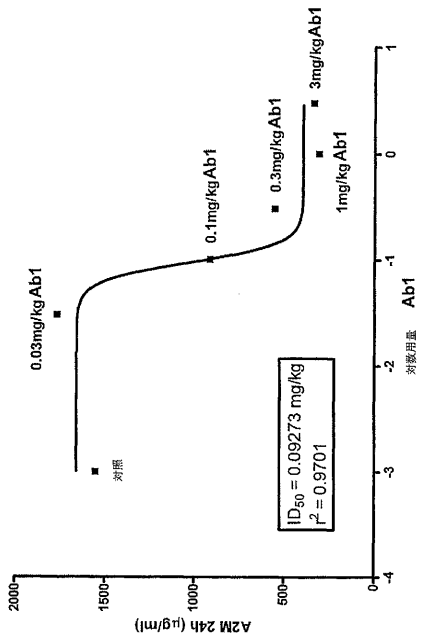
【図３】

図３



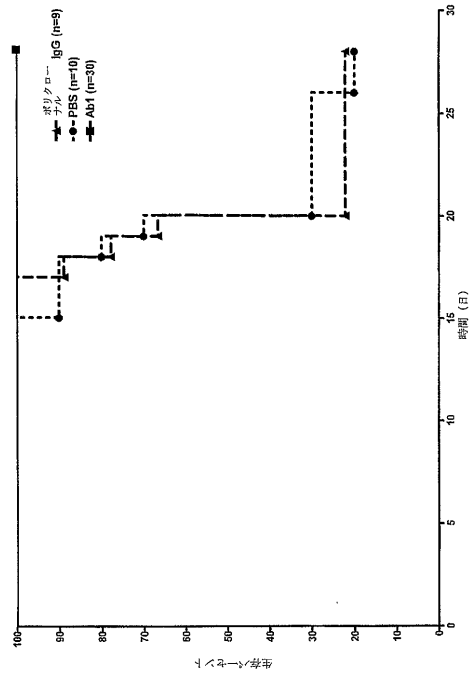
【図４】

図４



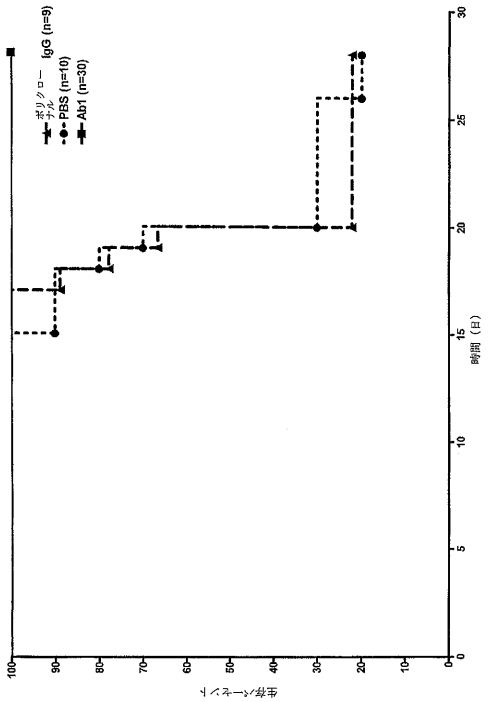
【図５】

図５



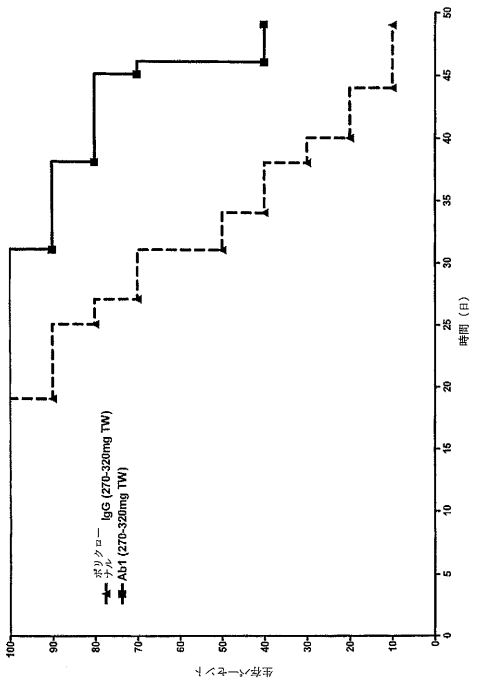
【図６】

図６



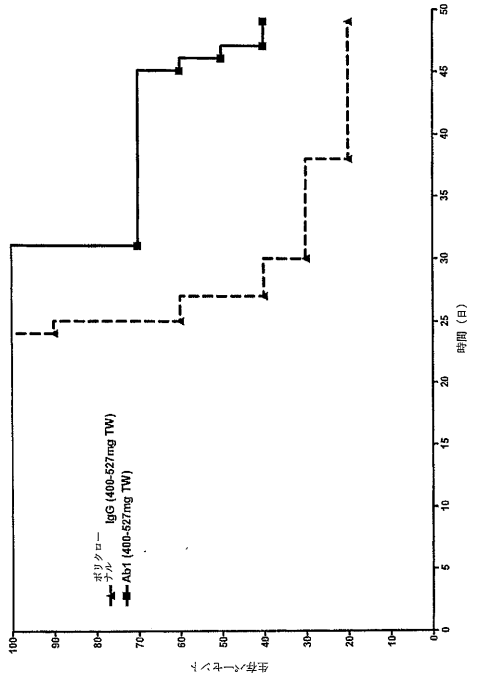
【図７】

図７



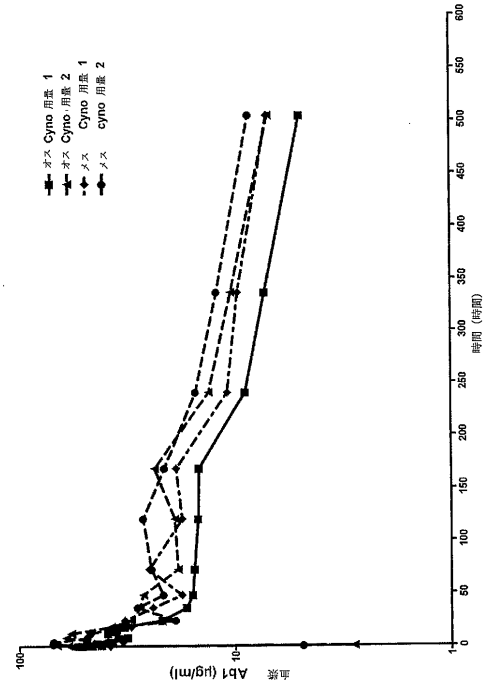
【図８】

図８



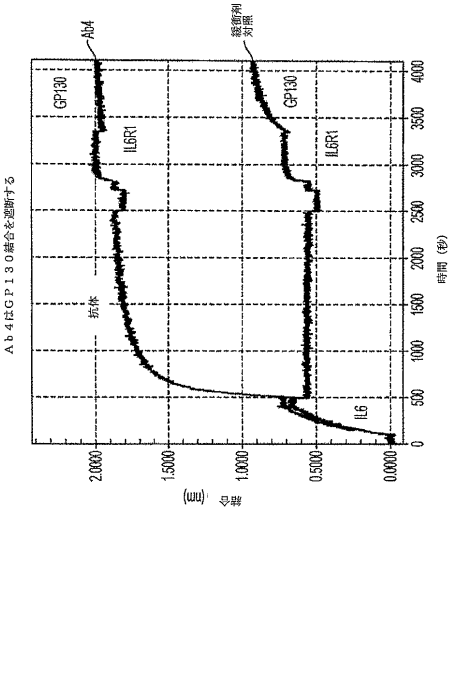
【図９】

図９



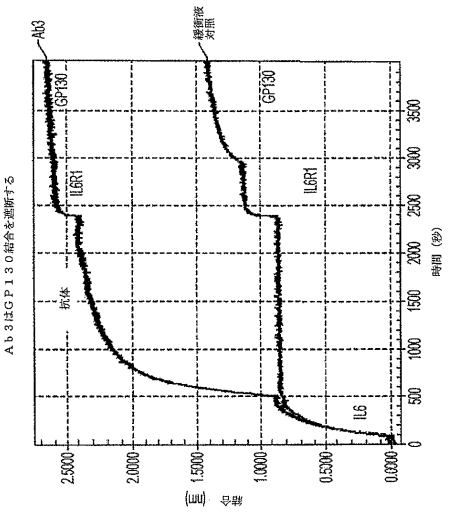
【図１０Ａ】

図１０Ａ



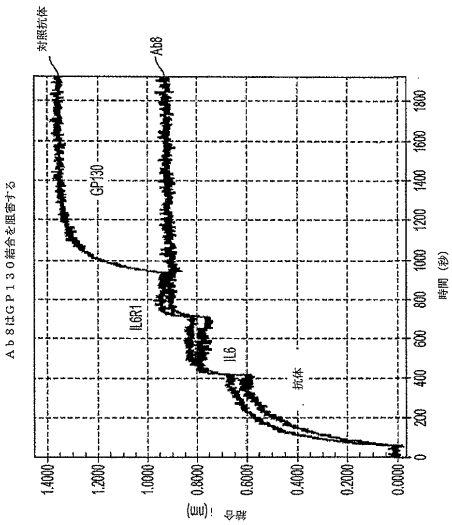
【図１０Ｂ】

図１０Ｂ



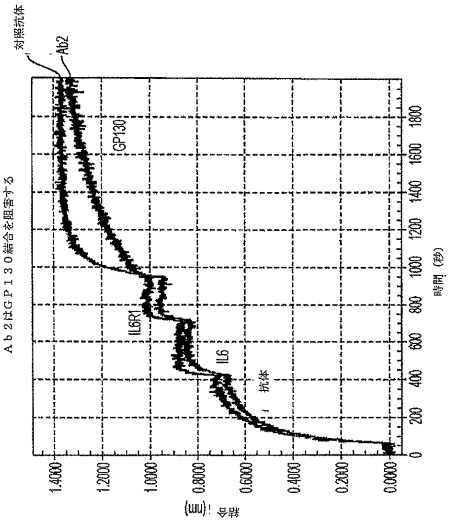
【図１０Ｃ】

図１０Ｃ



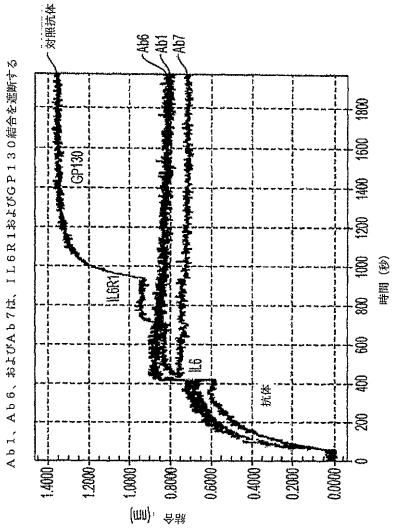
【図１０Ｄ】

図１０Ｄ



【図１０Ｅ】

図１０Ｅ



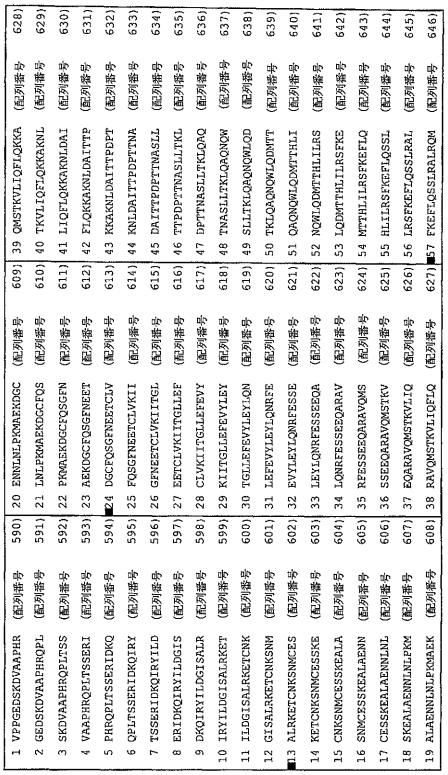
【図１１】

図１１

抗体	ＲＩへのＩＬ６結合を遮断	ＧＰ１３０へのＩＬ６結合を遮断	レファレンス
Ab1	する	する	021051
Ab2	しない	部分的	021050
Ab3	しない	する	021030
Ab4	しない	する	021050
Ab6	する	する	021051
Ab7	する	する	021051
Ab8	しない	する	021051

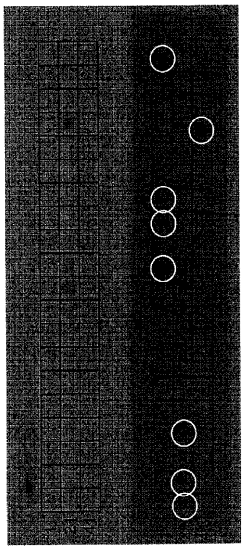
【図１２】

図１２



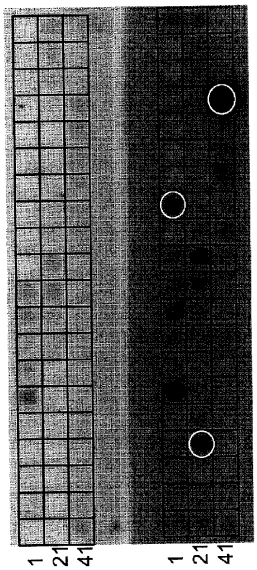
【図１３】

FIG. 13



【図１４】

FIG. 14



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/64432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395 (2008.04)
USPC - 424/158.1
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)
IPC(8) - A61K 39/395 (2008.04)
USPC - 424/158.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
530/388.23; 530/389.2; 424/139.1; 424;142.1; 424/145.1

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST - DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; PLUR=YES; OP=ADJ; Google Scholar
Search terms: interleukin-6, interleukin 6, IL 6, IL-6, interferon-beta-2, interferon-beta2, interferon-beta 2, B-cell differentiation factor, B-cell stimulatory factor-2, hepatocyte stimulatory factor, hybridoma growth factor, plasmacytoma growth factor,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 2006/0188502 A1 (GILES-KOMAR et al.) 24 August 2006 (24.08.2006) para [0017]; para [0020]; para [0026]; para [0027]; para [0016]; para [0035]; para [0054]; para [0059]; para [0060]; para [0061]; para [0062]; para [0076]; para [0078]; para [0124]; para [0141]; para [0186]; para [0192]; para [0191]; para [0195]; para [0196]; para [0197]; para [0265]; abstract.	1-5, 10, 12-27, 82, 83, 85-89, 114-116 11, 28, 29, 117 6-9, 42-64, 66-81, 84, 92, 93, 96
Y	US 2006/0257407 A1 (CHEN et al.) 16 November 2006 (16.11.2006) para [0006]; para [0061]; para [0062].	11
Y	US 2007/0048300 A1 (TAYLOR et al.) 01 March 2007 (01.03.2007) para [0137]; para [0140]; para [0141].	28, 29, 117
A	WO 2003/045318 A2 (RAMSDELL et al.) 05 June 2003 (05.06.2003) claim 17; Fig. 17.	42-64, 66-81, 84, 92, 93, 96

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 November 2008 (06.11.2008)	19 NOV 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/64432

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 90, 91, 94, 95, 97-113, and 118-132
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to from a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

(continued in first supplemental box)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-29, 42-64, 68-81, 84, 92, 93, 96 and 114-117, limited to Ab1 and SEQ ID NOS: 2, 20, 3, 18, and 19.

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 08/64432

(continuation of box No. III: Observations where unity of invention is lacking)

Groups I-XXXVI: Claims 1-29, 42-64, 68-89, 92, 93, 96, 114-117, and 133 are directed to either an anti-human IL-6 antibody, a method of making the antibody, or a method of ameliorating or reducing symptoms of a disease or disorder associated with IL-6, limited to:
Ab1 and SEQ ID NOS: 2, 20, 3, 18, and 19;
Ab2 and SEQ ID NOS: 21 and 22;
Ab3 and SEQ ID NOS: 37 and 38;
Ab4 and SEQ ID NOS: 53 and 54;
Ab5 and SEQ ID NOS: 69 and 70;
Ab6 and SEQ ID NOS: 85 and 86;
Ab7 and SEQ ID NOS: 101, 119, 102, 117, and 118;
Ab8 and SEQ ID NOS: 122 and 123;
Ab9 and SEQ ID NOS: 138 and 139;
Ab10 and SEQ ID NOS: 154 and 155;
Ab11 and SEQ ID NOS: 170 and 171;
Ab12 and SEQ ID NOS: 186 and 187;
Ab13 and SEQ ID NOS: 202 and 203;
Ab14 and SEQ ID NOS: 218 and 219;
Ab15 and SEQ ID NOS: 234 and 235;
Ab16 and SEQ ID NOS: 250 and 251;
Ab17 and SEQ ID NOS: 266 and 267;
Ab18 and SEQ ID NOS: 282 and 283;
Ab19 and SEQ ID NOS: 298 and 299;
Ab20 and SEQ ID NOS: 314 and 315;
Ab21 and SEQ ID NOS: 330 and 331;
Ab22 and SEQ ID NOS: 346 and 347;
Ab23 and SEQ ID NOS: 362 and 363;
Ab24 and SEQ ID NOS: 378 and 379;
Ab25 and SEQ ID NOS: 394 and 395;
Ab26 and SEQ ID NOS: 410 and 411;
Ab27 and SEQ ID NOS: 426 and 427;
Ab28 and SEQ ID NOS: 442 and 443;
Ab29 and SEQ ID NOS: 458 and 459;
Ab30 and SEQ ID NOS: 474 and 475;
Ab31 and SEQ ID NOS: 490 and 491;
Ab32 and SEQ ID NOS: 506 and 507;
Ab33 and SEQ ID NOS: 522 and 523;
Ab34 and SEQ ID NOS: 538 and 539;
Ab35 and SEQ ID NOS: 554 and 555; or
Ab36 and SEQ ID NOS: 570 and 571.

Group XXXVII-LXXII: Claims 1 and 30-35 are directed to either an anti-human IL-6 antibody or a method of treatment, limited to one of Ab1-Ab36.

Group LXXIII-CVIII: Claims 1 and 36-41 are directed to either an anti-human IL-6 antibody or a method of imaging, limited to one of Ab1 -Ab36.

The inventions listed as Groups I - CVIII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The common technical feature of the listed groups is an anti-human IL-6 antibody or antibody fragment which specifically binds to the same linear or conformational epitope(s) and/or competes for binding to the same linear or conformational epitope(s) on an intact human IL-6 polypeptide or fragment thereof as an anti-human IL-6 antibody selected from the group consisting of Ab1-Ab36. However, this is not an improvement over the prior art of US 2006/0188502 A1 (Giles-Komar et al.) that teaches such an antibody, binding an epitope which overlaps the epitope bound by applicant's antibody (Gln29-Leu34; para [0265]).

Accordingly, unity of invention is lacking under PCT Rule 13.1.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	U	
A61P	*1/14*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	1/14		
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*37/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	37/00		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*9/14*	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	9/14		
A61P	*19/10*	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	19/10		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	19/08		
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	3/04		
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P	*7/06*	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	37/08		
A61P	*7/02*	*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P	*9/04*	*(2006.01)*	A61P	9/12		
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	25/24		
A61P	*15/06*	*(2006.01)*	A61P	7/02		
A61P	*13/08*	*(2006.01)*	A61P	9/04		
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	3/00		
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	15/06		
A61P	*31/16*	*(2006.01)*	A61P	13/08		
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P	*11/16*	*(2006.01)*	A61P	15/00		
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	A61P	31/16		
C12R	*1/84*	*(2006.01)*	A61P	31/04		
			A61P	11/16		
			G01N	33/53	P	
			C12N	1/19		
			C12R	1:84		

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

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100107386
弁理士 泉谷 玲子
(74)代理人 100162455
弁理士 辻本 典子
(72)発明者 ガルシアーマルティネス，レオン
アメリカ合衆国ワシントン州９８０７２，ウッディンビル，サウスイースト，トゥーハンドレッドアンドフォーティーンス・ストリート ４９２６
(72)発明者 イェンセン，アン・エリザベス・カルバルホ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０２６，エドモンズ，マリン・ビュー・ドライブ １２４０１
(72)発明者 オルソン，ケイティ
アメリカ合衆国ワシントン州９８０２８，ケンモア，ノースイースト・ワンハンドレッドアンドエイティーセカンド・ストリート ６７００，ナンバー・ディー ２０７
(72)発明者 デュツァー，ベン
アメリカ合衆国ワシントン州９８１０９，シアトル，デクスター・アベニュー・ノース ２４２２，ナンバー １０３
(72)発明者 オーハラ，イーサン
アメリカ合衆国ワシントン州９８０３６，リンウッド，サウスウエスト，トゥーハンドレッドス・プレイス ２５２９
(72)発明者 ラザム，ジョン
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１９，シアトル，テンス・アベニュー ２４０９
(72)発明者 コヴァセヴィッチ，ブライアン
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９６，スノーホーミシュ，サウスイースト，トゥーハンドレッドアンドサーティーサード・ストリート １３９１６
(72)発明者 スミス，ジェフリー・ティー・エル
アメリカ合衆国ワシントン州９８０５２，レドモンド，ノースイースト，ワンハンドレッドアンドフィフティーシックスス・プレイス ９９０７

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA12 AA13 BA56 CA02 CA07 DA12 EA04 FA02 HA01
HA15
4B064 AG27 CA06 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13
4B065 AA77X AA90Y AB01 AB02 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C085 AA13 AA14 AA16 BB17 DD62 EE01
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA20 EA22 EA24
EA50 FA72 FA74

【要約の続き】
【選択図】図１

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010527615A5	公开(公告)日	2011-07-07
申请号	JP2010509538	申请日	2008-05-21
[标]申请(专利权)人(译)	奥尔德生物制药公司		
申请(专利权)人(译)	阿尔德生物制药公司		
[标]发明人	ガルシアマルティネスレオン イェンセンアンエリザベスカルバルホ オルソンケイティ デュツァーベン オーハライーサン ラザムジョン コヴァセヴィッチブライアン スミスジェフリーティーエル		
发明人	ガルシア-マルティネス,レオン イェンセン,アン·エリザベス·カルバルホ オルソン,ケイティ デュツァー,ベン オーハラ,イーサン ラザム,ジョン コヴァセヴィッチ,ブライアン スミス,ジェフリー·ティー·エル		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/24 C12N1/19 C12P21/08 C07K16/46 A61K39/395 A61P1/14 A61P35/00 A61P19/02 A61P29/00 A61P37/00 A61P17/06 A61P25/00 A61P1/04 A61P21/00 A61P9/14 A61P37/06 A61P19/10 A61P19/08 A61P35/02 A61P9/10 A61P3/04 A61P3/10 A61P11/06 A61P25/28 A61P37/08 A61P7/06 A61P9/12 A61P25/24 A61P7/02 A61P9/04 A61P3/00 A61P15/06 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P31/16 A61P31/04 A61P11/16 G01N33/53 C12R1/84		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/04 A61P1/14 A61P3/00 A61P3/02 A61P3/04 A61P11/00 A61P11/06 A61P11/16 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/08 A61P19/10 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/24 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 C07K16/248 C07K2317/20 C07K2317/24 C07K2317/34 C07K2317/41 C07K2317/76 C07K2317/94 A61K39/3955 A61K45/06 A61K39/395 A61K49/00 C07K16/24 C07K2317/50 C07K2317/567 C07K2317/92 C12N15/81		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/24 C12N1/19 C12P21/08 C07K16/46 A61K39/395.U A61K39/395.D A61P1/14 A61P35/00 A61P19/02 A61P29/00.101 A61P37/00 A61P17/06 A61P25/00 A61P1/04 A61P21/00 A61P9/14 A61P37/06 A61P19/10 A61P19/08 A61P35/02 A61P9/10 A61P9/10.101 A61P3/04 A61P3/10 A61P11/06 A61P25/28 A61P29/00 A61P37/08 A61P7/06 A61P9/12 A61P25/24 A61P7/02 A61P9/04 A61P3/00 A61P15/06 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P31/16 A61P31/04 A61P11/16 G01N33/53.P C12R1/84		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA12 4B024/AA13 4B024/BA56 4B024/CA02 4B024/CA07 4B024/DA12 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/HA01 4B024/HA15 4B064/AG27 4B064/CA06 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA77X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB17 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA22 4H045/EA24 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	小林 泰		

	千叶昭夫
优先权	60/924550 2007-05-21 US
其他公开文献	JP2010527615A JP5833823B2

摘要(译)

本发明涉及对IL-6具有结合特异性的抗体及其片段。本发明的另一个实施方案涉及本文所述的抗体及其结合片段，其包含本文所述的VH，VL和CDR多肽的序列，以及编码它们的多核苷酸。本发明还涉及与一种或多种功能性或可检测部分缀合的抗IL-6抗体及其结合片段的缀合物。本发明还涉及制备所述抗IL-6抗体及其结合片段的方法。本发明的实施方案还涉及抗IL-6抗体及其结合片段用于诊断，评估和治疗与IL-6相关的疾病和病症的用途。这些抗体可以结合至少一种可溶性IL-6，细胞表面表达的IL-6，IL-6 / IL-6R和/或阻止IL-6和IL-6R的结合，IL-6 / IL的结合-6R和gp130和/或IL-6 / IL-6R / gp130多聚体的形成，从而抑制与任何前述相关的生物学效应。