(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-513080
(P2016-513080A)
(43)公表日　平成28年5月12日(2016.5.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	ZNAN	4B024
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00		4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	39/395	D	4C085
A61P 43/00	(2006.01)	A61K	45/00		4H045
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	43/00	121	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 176 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-555285 (P2015-555285)
(86)(22)出願日　平成26年1月23日 (2014.1.23)
(85)翻訳文提出日　平成27年9月24日 (2015.9.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/012831
(87)国際公開番号　WO2014/116880
(87)国際公開日　平成26年7月31日 (2014.7.31)
(31)優先権主張番号　61/755,968
(32)優先日　平成25年1月23日 (2013.1.23)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/771,565
(32)優先日　平成25年3月1日 (2013.3.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/755,960
(32)優先日　平成25年1月23日 (2013.1.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

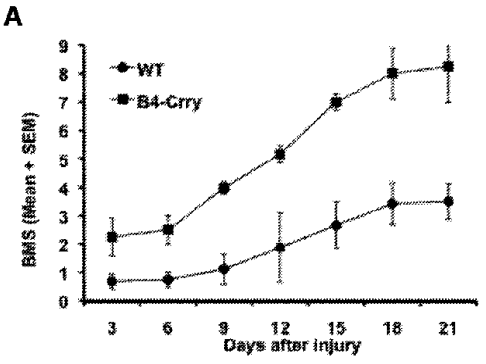
(71)出願人　506348499
エムユーエスシー　ファウンデーション　フォー　リサーチ　ディベロップメント
アメリカ合衆国　２９４０３　サウスカロライナ州　チャールストン　ハグッド　アベニュー　１９　スイート　９０９

最終頁に続く

(54)【発明の名称】天然抗体に由来する構築物を標的化すること及びその使用

(57)【要約】
本発明は、個体において炎症性疾患を治療し、及び／またはｉｎ　ｖｉｖｏで組織損傷を検出するための標的化された送達方法及び構築物を提供する。標的化された送達手法は、炎症部位に存在することがわかっているエピトープを認識する抗体を利用する。本発明は、さらに、個体の目における補体により誘発される炎症を阻害する方法であって、抗体またはそのフラグメント、またはその組成物を個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、方法も提供する。さらに、補体に関連する目の疾患または酸化による損傷が関与する目の疾患を治療する方法も提供される。さらに、本発明は、個体の目の組織における補体媒介型損傷を検出する方法であって、構築物またはその組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含む、方法も提供する。
【選択図】図３

Figure 3



【特許請求の範囲】
【請求項１】
個体中の非虚血性損傷を有する組織における補体媒介型炎症の阻害方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、前記方法。
【請求項２】
個体における炎症性疾患の治療方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、前記方法。
【請求項３】
補体阻害剤が、抗－Ｃ５抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
補体阻害剤は、副経路の特異的な阻害剤である、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項５】
補体阻害剤は、レクチン経路の特異的な阻害剤である、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項６】
個体の組織における補体媒介型損傷の検出方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型組織障害の指標である、前記方法。
【請求項７】
前記方法が、検出可能な部分を検出することをさらに含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
検出可能な部分が、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される、請求項６または７に記載の方法。
【請求項９】
組織損傷が、炎症性障害、移植拒絶、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかから生じる、請求項１及び請求項３～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
組織が、目、関節、腎臓、脳、心臓、脊髄及び肝臓のいずれかである、請求項１及び請求項３～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
組織が、目、関節及び腎臓のいずれかである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記疾患が、目の疾患、関節炎または腎損傷のいずれかである、請求項２～５及び請求項７～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに特異的に結合する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】
抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
抗体またはその抗体フラグメントが、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する、請求項１３または請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
アネキシンＩＶが、個体中の非虚血性損傷を受けている組織中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する、請求項１７または１８に記載の方法。
【請求項２０】
リン脂質が、個体の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
リン脂質がＭＤＡである、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
構築物が融合タンパク質である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
抗体またはそのフラグメントと、補体阻害剤または検出可能な部分が、ペプチドリンカーを介して接続する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
抗体またはそのフラグメントは、ｓｃＦｖである、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
抗体またはそのフラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’またはＦ（ａｂ’）２である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
構築物であって、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１または７の配列、配列番号２または８の配列、または配列番号３または９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４または１０の配列、配列番号５または１１の配列、または配列番号６または１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、前記構築物。
【請求項２８】
抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１または７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２または８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３または９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項２７に記載の構築物。

【請求項２９】
抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号４または１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５または１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６または１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項２７または２８に記載の構築物。
【請求項３０】
抗体またはそのフラグメントは、配列番号１３または１４の軽鎖可変ドメインを含む、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３１】
抗体またはそのフラグメントは、配列番号１５または１６の重鎖可変ドメインを含む、請求項２７～３０のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３２】
抗体またはフラグメントは、配列番号１７または１８の配列を含むｓｃＦｖである、請求項２７～３１のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３３】
抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する、請求項２７～３２のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３４】
抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する、請求項２７～３３のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３５】
アネキシンＩＶが、個体中の組織損傷を受けている組織または組織損傷を受ける危険性のある組織の中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する、請求項２７～３４のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項３６】
構築物であって、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２５または３１の配列、配列番号２６または３２の配列、または配列番号２７または３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、前記構築物。
【請求項３７】
抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２５または３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６または３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号２７または３３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項３６に記載の構築物。
【請求項３８】
抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項３６または３７に記載の構築物。
【請求項３９】
抗体またはそのフラグメントは、配列番号３４または３５の軽鎖可変ドメインを含む、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４０】
抗体またはそのフラグメントは、配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４１】
抗体またはフラグメントは、配列番号３７または３８の配列を含むｓｃＦｖである、請求項３６～４０のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４２】

抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する、請求項３６～４１のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４３】
抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する、請求項３６～４２のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４４】
リン脂質は、個体中の組織損傷を受けている組織または組織損傷を受ける危険性のある組織の中またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する、請求項３６～４３のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４５】
リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される、請求項３６～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
リン脂質がＭＤＡである、請求項３６～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
構築物が補体調整剤を含む、請求項２７～４６のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項４８】
補体調整剤が補体阻害剤である、請求項４７に記載の構築物。
【請求項４９】
補体阻害剤が、抗－Ｃ５抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される、請求項４８に記載の構築物。
【請求項５０】
補体阻害剤は、副経路の特異的な阻害剤である、請求項４８に記載の構築物。
【請求項５１】
補体阻害剤は、レクチン経路の特異的な阻害剤である、請求項４８に記載の構築物。
【請求項５２】
構築物は、検出可能な部分を含む、請求項２７～４６のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項５３】
検出可能な部分は、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
構築物が融合タンパク質である、請求項２７～５３のいずれか一項に記載の構築物。
【請求項５５】
抗体またはそのフラグメントと、補体阻害剤または検出可能な部分が、ペプチドリンカーを介して接続する、請求項５４に記載の構築物。
【請求項５６】
請求項２７～５１及び請求項５４～５５のいずれか一項に記載の構築物を含む医薬組成物。
【請求項５７】
個体における補体媒介型炎症の阻害方法であって、請求項５６に記載の有効な量の組成物を前記個体に投与することを含む、前記方法。
【請求項５８】
個体における炎症性疾患の治療方法であって、請求項５６に記載の有効な量の組成物を前記個体に投与することを含む、前記方法。
【請求項５９】

請求項５２または５３のいずれか一項に記載の構築物を含む組成物。
【請求項６０】
個体の組織における補体媒介型損傷の検出方法であって、請求項５９に記載の有効な量の組成物を前記個体に投与することを含む、前記方法。
【請求項６１】
個体の目における補体により誘発される炎症の阻害方法であって、有効な量の（ａ）補体活性化を活性化せず、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント；または（ｂ）構築物を含む組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む、前記方法。
【請求項６２】
補体に関連する目の疾患または酸化による損傷が関与する目の疾患の治療方法であって、有効な量の（ａ）補体活性化を活性化せず、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント；または（ｂ）構築物を含む組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む、前記方法。
【請求項６３】
抗体またはそのフラグメントの投与を含み、前記抗体またはそのフラグメントは、補体活性化を活性化せず、前記抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６４】
構築物を含む組成物の投与を含み、前記構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む、請求項６１または請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
治療薬剤が補体阻害剤である、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
補体阻害剤は、抗－Ｃ５抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
目の疾患が、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される、請求項６２～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
目の疾患がＡＭＤである、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
個体の目の組織における補体媒介型損傷の検出方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を前記個体に投与することを含み、前記構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、前記組織に検出可能な部分が存在することが、補体媒介型の目の組織損傷の指標である、前記方法。
【請求項７０】
前記方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】

検出可能な部分が、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される、請求項６９または７０に記載の方法。

【請求項７２】

抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに特異的に結合する、請求項６１～７１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７３】

抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する、請求項７２に記載の方法。

【請求項７４】

抗体またはその抗体フラグメントが、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する、請求項７２または請求項７３に記載の方法。

【請求項７５】

アネキシンＩＶが、個体中の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織の中の細胞、またはこの組織に隣接した細胞、基底膜または病的な構造の表面に存在する、請求項７２～７４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７６】

抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合する、請求項６１～７１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７７】

抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する、請求項７６に記載の方法。

【請求項７８】

抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する、請求項７６または請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】

リン脂質が、個体中の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織の中の細胞、またはこの組織に隣接した細胞、基底膜または病的な構造の表面に存在する、請求項７６～７８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８０】

リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される、請求項７６～７９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８１】

リン脂質がＭＤＡである、請求項７６～７９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８２】

抗体またはそのフラグメントがｓｃＦｖである、請求項６１～８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８３】

抗体またはそのフラグメントが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’またはＦ（ａｂ’）２である、請求項６１～８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８４】

構築物が融合タンパク質である、請求項６４～８３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８５】

抗体またはそのフラグメントと、治療薬剤または検出可能な部分が、リンカーによって接続する、請求項６４～８３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８６】

抗体またはそのフラグメントと、治療薬剤または検出可能な部分が直接接続する、請求項６４～８３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８７】

投与が、目への注射による、請求項６１～８６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８８】
個体がヒトである、請求項６１～８７のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本特許出願は、２０１３年１月２３日に出願された米国仮特許出願第６１／７５５，９６０号、２０１３年１月２３日に出願された米国仮特許出願第６１／７５５，９６８号、２０１３年３月１日に出願された米国仮特許出願第６１／７７１，５６０号、及び２０１３年３月１日に出願された米国仮特許出願第６１／７７１，５６５号の優先権の利益を請求し、それぞれの内容全体が本明細書に参考として組み込まれる。
【０００２】
本出願は、天然抗体に由来する構築物を標的化すること及びその使用に関する。本出願は、眼の疾患、特に、酸化ストレスに関連する眼の疾患を治療する組成物及び方法にも関する。
【０００３】
（連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載）
本発明は、付与（契約）番号：ユナイテッドステイツアーミーメディカルリサーチマテリアルコマンド（ＭＲＭＣ）の賞Ｗ８１ＸＷＨ－０６－１－０５２０及びＷ８１ＸＷＨ－０７－１－０２８６及び国立衛生研究所Ｒ０１　ＡＩ３１１０５、Ｃ０６　ＲＲ０１５４５５及びＲ０１ＥＹ０１９３２０及びアメリカ合衆国退役軍人省Ｉ０１　ＲＸ０００４４４；ベックマン研究所の黄斑色素研究部門に基づき政府の援助を受けて行われた。
【背景技術】
【０００４】
天然抗体は、免疫応答性の個体中に存在し、抗体が結合する特異的な抗原によって刺激されたことが知られていない個体の血清中または血漿中に見出すことができる。本願発明者及び共同研究者らによる以前の研究は、特定の種類の天然抗体が、虚血性組織のエピトープを認識し、その開始及びその後の虚血－再灌流による損傷を触媒することを示している（Ｆｌｅｍｉｎｇら、２００２、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：２１２６－２１３３；Ｒｅｈｒｉｇら、２００１、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６７：５９２１－５９２７）。虚血－再灌流による損傷、乏血性ショック及びその後の組織損傷は、補体及びＦｃ受容体の活性化や、好中球及び他の炎症細胞の動員及び活性化によって引き起こされることが知られている（Ｒｅｈｒｉｇら、２００１、前出）。リン脂質と広範囲に反応する単一のモノクローナル抗体と、他の細胞外または細胞内の抗原（例えば、ＤＮＡ）とが、他の抗体をもたないマウス（つまり、Ｂ細胞が欠損したマウス）において、虚血－再灌流による損傷を引き起こし得ることも示された。
【０００５】
虚血－再灌流（ＩＲ）による損傷は、ある虚血期間（血液供給の制限）の後、組織への血液供給が戻ったときに引き起こされる組織の損傷を指す。血液からの酸素及び栄養分がないと、循環の修復によって、正常な機能の修復ではなく、炎症及び酸化による損傷が生じる状態が作られる。虚血－再灌流による損傷は、出血性ショックを含む外傷性損傷及び多くの他の医学的状態、例えば、卒中及び大きな血管の閉塞を関係する場合があり、主な医学的問題である。さらに具体的には、虚血－再灌流による損傷は、心臓発作、卒中、血管手術の後の腎不全、移植後の損傷及び慢性拒絶、及びさまざまの種類の外傷性損傷にとって重要であり、出血によって、臓器の低灌流、次いで、その後に、輸液による蘇生中、再灌流による損傷を引き起こすだろう。虚血－再灌流による損傷、または再灌流及び虚血性事象に起因する損傷は、種々の自己免疫疾患及び炎症性疾患でも観察される。他の因子と独立して、虚血－再灌流による損傷によって、死亡率の増加をまねく。

【０００６】
従来は再灌流による損傷に関連すると思われていなかった自己免疫疾患及び炎症性疾患で発見され得る再灌流による損傷事象が増加しつつある事実も存在する。例えば、関節リウマチ患者の滑膜は、定常的な再灌流ストレス（例えば、低いｐＨ、組織への大きな圧力及び乏しい灌流）を受ける部位である。この疾患を有する過剰運動患者の滑液の量が多いほど、関節内の圧力の増加を引き起こし、その後、関節の運動によって悪化する。低酸素／再灌流の機構によって局所的な炎症が悪化する場合があり、次いで、間欠性虚血に起因して酸化による損傷が起こる（例えば、Ｐｕｎｚｉら、Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ ２００１；４０：２０２－２０４；Ｐｉａｎｏｎら、Ｒｅｕｍａｔｉｓｍｏ １９９６；４８（Ｓｕｐｐｌ．１）：９３；及びＪａｗｅｄら、Ａｎｎ Ｒｈｅｕｍ Ｄｉｓ １９９７；５６：６８６－９を参照）。種々の炎症性疾患及び自己免疫性疾患は、再灌流による損傷におけるある程度の変化に類似するか、またはこれを模倣する局所細胞の細胞ストレス応答における同様の変化とも関係がある場合がある。

【０００７】
Ｋｕｌｉｋらは、腸の虚血－再灌流による損傷が進行するためには、アネキシンＩＶを認識する病原性の天然抗体が必要であることを示した。Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００９；１８２：５３６３－５３７３。米国特許出願公開第２０１１／００１４２７０号は、種々の疾患及び状態と関連する虚血－再灌流による損傷及び再灌流による損傷の予防及び／または治療に使用するための脂質、アネキシン及び脂質－アネキシン複合体を開示する。

【０００８】
天然抗体は、目の疾患の病理にも関与する。加齢黄斑変性（ＡＭＤ）は、網膜の中心領域（黄斑）にある感光細胞への損傷から生じる進行性の中心視力の喪失を特徴とし、先進国の高齢者における視力喪失の主要因である（Ｃｏｕｎｃｉｌ、Ｎ．（１９９９）Ｖｉｓｉｏｎ ｒｅｓｅａｒｃｈ－ａ ｎａｔｉｏｎａｌ ｐｌａｎ：１９９９－２００３、ｅｘｅｃｕｔｉｖｅ ｓｕｍｍａｒｙ．（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｙｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｎ．ｉ．ｏ．ｈ．編集、ワシントン、ＤＣ）。ＡＭＤは、滲出型（ウェット型）及び萎縮型（ドライ型）の２つの形態で起こるが、両方とも、黄斑領域内の網膜色素上皮（ＲＰＥ）／脈絡膜界面の病変に関係がある（Ｎｏｗａｋ、Ｊ．Ｚ．（２００６）Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｐ ５８、３５３－３６３）。初期ＡＭＤは、ブルッフ膜の肥厚を特徴とし、基底膜の線形の沈着及びドルーゼンを含む（Ｈａｇｅｍａｎ、Ｇ．Ｓ．、Ｌｕｔｈｅｒｔ、Ｐ．Ｊ．、Ｖｉｃｔｏｒ Ｃｈｏｎｇ、Ｎ．Ｈ．、Ｊｏｈｎｓｏｎ、Ｌ．Ｖ．、Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ｄ．Ｈ．及びＭｕｌｌｉｎｓ、Ｒ．Ｆ．（２００１）Ｐｒｏｇ Ｒｅｔｉｎ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ２０、７０５－７３２）。さらに、ＲＰＥの形状の変化、色素沈着及び血管網膜関門としてのその機能の悪化が報告されている（ＭｃＬｅｏｄ、Ｄ．Ｓ．、Ｔａｏｍｏｔｏ、Ｍ．、Ｏｔｓｕｊｉ、Ｔ．、Ｇｒｅｅｎ、Ｗ．Ｒ．、Ｓｕｎｎｅｓｓ、Ｊ．Ｓ．及びＬｕｔｔｙ、Ｇ．Ａ．（２００２）Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ４３、１９８６－１９９３）。進行したＡＭＤは、初期の病的な損傷が悪化したさらなるサブタイプ特異的な形態的特徴を特徴とする（Ｂｈｕｔｔｏ、Ｉ．及びＬｕｔｔｙ、Ｇ．（２０１２）Ｍｏｌ Ａｓｐｅｃｔｓ Ｍｅｄ ３３、２９５－３１７）。ドライ型ＡＭＤまたは地図状萎縮は、ＲＰＥの喪失、次いで、感光体の消失から生じ、一方、ウェット型ＡＭＤは、脈絡膜の血管新生及びこれらの新しい血管の漏れと関係がある。

【０００９】
ＡＭＤは、遺伝的な危険因子と環境的な危険因子の両方を伴う複雑な疾患である。主な環境的な危険因子は、持続的な酸化ストレスであり（Ｓｎｏｄｄｅｒｌｙ、Ｄ．Ｍ．（１９９５）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ６２、１４４８Ｓ－１４６１Ｓ）、喫煙、栄養不足によって起こる場合があり、または露光によってでさえ起こる場合もある。この疾患の主な遺伝的な危険因子は、補体因子Ｈ（ＣＦＨ）、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）、補体成分２（Ｃ２）及び補体成分３（Ｃ３）を含め、補体タンパク質の遺伝子の多型である（（Ｃｈａｒｂｅｌ Ｉｓｓａ、Ｐ．、Ｃｈｏｎｇ、Ｎ．Ｖ．及びＳｃｈｏｌｌ、Ｈ．Ｐ．（２０

１１）Ｇｒａｅｆｅｓ Ａｒｃｈ Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２４９、１６３－１７４）にまとめられている）。危険因子としての補体遺伝子の発見は、補体系の活性化産物がＡＭＤのすべての段階において目に局所的に発見されたことを示す、従来の臨床試験と矛盾しなかった（Ｈａｇｅｍａｎ、Ｇ．Ｓ．、Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ｄ．Ｈ．、Ｊｏｈｎｓｏｎ、Ｌ．Ｖ．、Ｈａｎｃｏｘ、Ｌ．Ｓ．、Ｔａｉｂｅｒ、Ａ．Ｊ．、Ｈａｒｄｉｓｔｙ、Ｌ．Ｉ．、Ｈａｇｅｍａｎ、Ｊ．Ｌ．、Ｓｔｏｃｋｍａｎ、Ｈ．Ａ．、Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ、Ｊ．Ｄ．、Ｇｅｈｒｓ、Ｋ．Ｍ．、Ｓｍｉｔｈ、Ｒ．Ｊ．、Ｓｉｌｖｅｓｔｒｉ、Ｇ．、Ｒｕｓｓｅｌｌ、Ｓ．Ｒ．、Ｋｌａｖｅｒ、Ｃ．Ｃ．、Ｂａｒｂａｚｅｔｔｏ、Ｉ．、Ｃｈａｎｇ、Ｓ．、Ｙａｎｎｕｚｚｉ、Ｌ．Ａ．、Ｂａｒｉｌｅ、Ｇ．Ｒ．、Ｍｅｒｒｉａｍ、Ｊ．Ｃ．、Ｓｍｉｔｈ、Ｒ．Ｔ．、Ｏｌｓｈ、Ａ．Ｋ．、Ｂｅｒｇｅｒｏｎ、Ｊ．、Ｚｅｒｎａｎｔ、Ｊ．、Ｍｅｒｒｉａｍ、Ｊ．Ｅ．、Ｇｏｌｄ、Ｂ．、Ｄｅａｎ、Ｍ．及びＡｌｌｉｋｍｅｔｓ、Ｒ．（２００５）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ １０２、７２２７－７２３２）。動物モデル（特に、ウェット型ＡＭＤの動物モデル）におけるフォローアップ実験は、さらに、補体により誘発される炎症の不十分な制御が、ＡＭＤの疾患の病因における主な因子だろうという仮説を裏付ける（例えば、（Ｎｏｚａｋｉ、Ｍ．、Ｒａｉｓｌｅｒ、Ｂ．Ｊ．、Ｓａｋｕｒａｉ、Ｅ．、Ｓａｒｍａ、Ｊ．Ｖ．、Ｂａｒｎｕｍ、Ｓ．Ｒ．、Ｌａｍｂｒｉｓ、Ｊ．Ｄ．、Ｃｈｅｎ、Ｙ．、Ｚｈａｎｇ、Ｋ．、Ａｍｂａｔｉ、Ｂ．Ｋ．、Ｂａｆｆｉ、Ｊ．Ｚ．及びＡｍｂａｔｉ、Ｊ．（２００６）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０３、２３２８－２３３３；Ｂｏｒａ、Ｐ．Ｓ．、Ｓｏｈｎ、Ｊ．Ｈ．、Ｃｒｕｚ、Ｊ．Ｍ．、Ｊｈａ、Ｐ．、Ｎｉｓｈｉｈｏｒｉ、Ｈ．、Ｗａｎｇ、Ｙ．、Ｋａｌｉａｐｐａｎ、Ｓ．、Ｋａｐｌａｎ、Ｈ．Ｊ．及びＢｏｒａ、Ｎ．Ｓ．（２００５）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７４、４９１－４９７；Ｒｏｈｒｅｒ、Ｂ．、Ｃｏｕｇｈｌｉｎ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｌｏｎｇ、Ｑ．、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｋ．及びＨｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．（２０１１）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４８、ｅ１－８））。ＡＭＤの現時点での理解は、時間経過に伴う慢性的な酸化による損傷によって、感光体、ＲＰＥ／ブルッフ膜及び脈絡毛細管板複合体（特に、黄斑内）の変化を生じ、慢性炎症及び補体活性化が生じ（Ｚａｒｂｉｎ、Ｍ．Ａ．及びＲｏｓｅｎｆｅｌｄ、Ｐ．Ｊ．（２０１０） Ｒｅｔｉｎａ ３０、１３５０－１３６７）、補体カスケードのどの成分が、損傷が生じることに関与するか、これらの組織内のどのリガンドまたは加齢による変化によって、補体の活性化が可能か否かは不明である。進化的に古く、高度に保存された系である補体カスケードは、自然免疫系及び獲得免疫系の一部であり、４０を超える可溶性の膜に結合した成分からなる（Ｍｕｌｌｅｒ－Ｅｂｅｒｈａｒｄ、Ｈ．Ｊ．（１９８８）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ５７、３２１－３４７）。その通常の役割は、抗体及び食細胞が病原体を排除する能力を補完することである。これらの微生物を見つけるために、不活性な血清プロテアーゼと複合体化するパターン認識分子が血中に循環する。リガンドが相互作用すると、このプロテアーゼが活性化し、補体カスケードを開始させる。これにより、食細胞を動員するためのアナフィラトキシン、除去のために材料をタグ化するためのオプソニン、及び細胞膜を破壊し、標的細胞における炎症誘発性シグナル伝達を生じるための膜侵襲複合体（ＭＡＣ）が産生する。自己細胞は、膜に結合した補体阻害剤または可溶性の補体阻害剤によって保護される。しかし、病的な状態では、補体阻害は損なわれ、自己表面での補体活性化が生じる。

【００１０】

補体系は、古典経路、レクチン経路及び副経路の３つの経路のいずれかによって活性化することができ、それぞれ、固有のパターン認識分子を有する。古典経路（ＣＰ）は、Ｃ１ｑが、Ｃ－反応性タンパク質（ＣＲＰ）を含むそのリガンド、血清アミロイドタンパク質または免疫複合体として存在するＩｇＧ分子及びＩｇＭ分子に結合すると活性化する。レクチン経路（ＬＰ）は、マンナン結合レクチン（ＭＢＬ）またはフィコリン（Ｈ－フィコリン、Ｌ－フィコリンまたはＭ－フィコリン）が、外来細胞の細胞特異的な炭水化物またはアセチル化分子、または抗原に結合したＩｇＭ分子に結合する。最後に、副経路（Ａ

Ｐ）は、チックオーバーと呼ばれるプロセスで、低レベルで自然に連続して活性化され、Ｃ３ｂが、ＣＰまたはＬＰによって細胞表面に生成するとき、ＡＰの基質となる。３種類すべての経路によって、経路に特異的なＣ３コンベルターゼが生成し、次いで、これが上述の生体効果を有する共通の最終経路の引き金となる。

【００１１】

本明細書で言及するあらゆる刊行物、特許、特許出願及び公開された特許出願の開示は、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

【発明の概要】

【００１２】

ある態様において、本開示は、個体中の非虚血性損傷を有する組織において補体媒介型炎症を阻害する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法を提供する。

【００１３】

別の態様において、本開示は、個体の炎症性疾患を治療する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法を提供する。

【００１４】

上の方法のいくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－Ｃ５抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、副経路の特異的な阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、レクチン経路の特異的な阻害剤である。

【００１５】

別の態様において、本開示は、個体の組織における補体媒介型損傷を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型組織障害の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される。

【００１６】

上の方法のいくつかの実施形態において、組織損傷が、炎症性障害、移植拒絶、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかから生じる。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節、腎臓、脳、心臓、脊髄及び肝臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、疾患は、目の疾患、関節炎または腎損傷のいずれかである。

【００１７】

上の方法のいくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する（例えば、Ｂ４／１４／１２、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３５２２）。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の非虚血性損傷を受け

ている組織中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。

【００１８】

この方法のいくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する（例えば、Ｃ２／１９／８、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３５２３）。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質はＭＤＡである。

【００１９】

上の方法のいくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントと、補体阻害剤または検出可能な部分は、ペプチドリンカーを介して接続する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、ｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’またはＦ（ａｂ’）２である。

【００２０】

別の態様において、本開示は、構築物であって、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１または７の配列、配列番号２または８の配列、または配列番号３または９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４または１０の配列、配列番号５または１１の配列、または配列番号６または１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１または７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２または８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３または９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号４または１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５または１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６または１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１３または１４の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１５または１６の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号１７または１８の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷を受けている組織または組織損傷を受ける危険性のある組織の中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。

【００２１】

別の態様において、本開示は、構築物であって、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２５または３１の配列、配列番号２６または３２の配列、または配列番号２７または３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２５または３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６または３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号２７または３３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体

またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号３４または３５の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号３７または３８の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する。

【００２２】

いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷を受けている組織または組織損傷を受ける危険性のある組織の中またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質はＭＤＡである。

【００２３】

いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤を含む。いくつかの実施形態において、補体調整剤は、補体阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－Ｃ５抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、副経路の特異的な阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、レクチン経路の特異的な阻害剤である。

【００２４】

いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される。

【００２５】

いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントと、補体阻害剤または検出可能な部分が、ペプチドリンカーを介して接続する。

【００２６】

別の態様において、本開示は、上述の構築物を含む医薬組成物を提供する。さらに、個体の補体媒介型炎症を阻害する方法であって、本明細書に記載の有効な量の組成物を個体に投与することを含む、方法も提供される。さらに、本開示は、個体の炎症性疾患を治療する方法であって、有効な量の本発明の組成物を個体に投与することを含む、方法を提供する。さらに、検出可能な部分、例えば、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子を含む構築物を含む組成物も本明細書に提供される。さらに、個体の組織における補体媒介型損傷を検出する方法であって、有効な量の検出可能な部分を含む構築物の組成物を個体に投与することを含む、方法も提供される。

【００２７】

ある態様において、本開示は、個体の目における補体により誘発される炎症を阻害する方法であって、有効な量の（ａ）補体活性化を活性化せず、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント；または（ｂ）構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的

に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む、方法を提供する。

【００２８】

別の態様において、本開示は、補体に関連する目の疾患または酸化による損傷が関与する目の疾患を治療する方法であって、有効な量の（ａ）補体活性化を活性化せず、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント；または（ｂ）構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む、方法を提供する。

【００２９】

いくつかの実施形態において、この方法は、抗体またはそのフラグメントの投与を含み、この抗体またはそのフラグメントは、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する。

【００３０】

いくつかの実施形態において、この方法は、構築物を含む組成物の投与を含み、構築物は、（ｉ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｉｉ）治療薬剤とを含む。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、補体阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、限定されないが、抗－Ｃ５抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、抗－ＭＢＬ抗体、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ＣＤ５９、Ｃｒｒｙ、ＣＲ１、因子Ｈ、因子Ｉ、直鎖ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、ヒト補体阻害剤である（例えば、ヒトＭＣＰ、ヒトＤＡＦ、ヒトＣＤ５９、ヒトＣＲ１、ヒト因子Ｈ、またはヒトから誘導される別の補体阻害剤）。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、ヒト補体阻害剤である（例えば、マウスＤＡＦ、マウスＣＤ５９（アイソフォームＡとしても知られる）、マウスＣＤ５９アイソフォームＢ、マウスＣｒｒｙ、マウス因子Ｈ、またはマウスから誘導される別の補体阻害剤）。他の種からの補体阻害剤及び補体阻害剤の改変体も想定される。

【００３１】

この方法のいくつかの実施形態において、目の疾患は、限定されないが、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患は、ＡＭＤである。

【００３２】

別の態様において、本開示は、個体の目の組織における補体媒介型損傷を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、この組織に検出可能な部分が存在することが、補体媒介型の目の組織損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、限定されないが、放射性同位体、蛍光染料、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、常磁性薬剤、磁性薬剤及びナノ粒子からなる群から選択される。

【００３３】

上の方法のいくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する。いくつか

の実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｂ４と同じエピトープに結合する（例えば、Ｂ４／１４／１２、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＡＴ－１３５２２）。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織の中の細胞、またはこの組織に隣接した細胞、基底膜または病的な構造の表面に存在する。

【００３４】

上の方法のいくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対するモノクローナル抗体Ｃ２の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、モノクローナル抗体Ｃ２と同じエピトープに結合する（例えば、Ｃ２／１９／８、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＡＴ－１３５２３）。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷及び／または酸化による損傷を受けている組織の中の細胞、またはこの組織に隣接した細胞、基底膜または病的な構造の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質はＭＤＡである。

【００３５】

上のいずれかの方法のいくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、ｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’またはＦ（ａｂ’）２である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントと、治療薬剤または検出可能な部分が、リンカーによって接続する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントと、治療薬剤または検出可能な部分が直接接続する。

【００３６】

上のいずれかの方法のいくつかの実施形態において、投与は、目への注射による。いくつかの実施形態において、個体は、ヒトである。

【００３７】

さらに、本明細書に記載する方法に有用な単位投薬形態、キット及び製造物品も提供される。

【００３８】

本明細書に記載する種々の実施形態の特性の１つ、いくつか、またはすべてを組み合わせ、本発明の他の実施形態を作ってもよいことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００３９】

【図１】図１は、Ｂ４ｓｃＦｖタンパク質及びＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙタンパク質の特性決定を示す一連のグラフである。（Ａ）Ｂ４ｓｃＦｖは、コントロールであるＣ２ｓｃＦｖと異なり、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで組み換えアネキシンＩＶに直接結合した。（Ｂ）Ｂ４ｓｃＦｖは、アネキシンＩＶに対するＢ４　ｍＡｂの結合を競争的に阻害した。（Ｃ）Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙは、ポジティブコントロールであるＣＲ２－Ｃｒｒｙと同様に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで補体活性化を阻害した。

【図２】図２は、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂの投与が、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおける虚血性損傷及び脳虚血による再灌流による損傷に起因する脊髄損傷（ＳＣＩ）からの保護を克服したことを示す一連のグラフである。（Ａ）異なるｍＡｂを投与したＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおける、実験的に誘発されたＳＣＩの後の歩行運動。Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス（黒い四角）は、損傷後２１日間、ＳＣＩから保護され、一方、野生型マウス（黒い丸）は、損傷後２１日間、歩行運動の低下を示した。Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおける損傷は、Ｂ４　ｍＡｂを投与したとき（白い丸）またはＣ２　ｍＡｂを投与したとき（黒い三角）、野生型マウスに匹敵するレベルまで再構築された。これと比較して、コントロールであるＦ６３２　ｍＡｂを投与したＲａｇ１$^{-/-}$マウス（白いひし形）は、損傷２１日後にもＳＣＩから保護されたままであった。Ｐ＜０．０５、ｎ＝６～９。（Ｂ）標的構築物を投与した後

、虚血性発作（脳虚血－再灌流による損傷）マウスモデルにおける虚血後の梗塞の容積（ＴＴＣ染色）。Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスは、Ｃ５７Ｂｌ／６野生型マウスコントロールと比較して、脳梗塞から保護された（＃ｐ＜０．００１）。Ｃ２　ｍＡｂまたは Ｂ４　ｍＡｂの量を増やしつつ再構築すると、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスについて損傷が回復した（＠ｐ＝０．０１）。１００μｇのコントロール抗体を用いた再構築をしても、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて損傷が回復しなかった。ｎ＝８～１２。

【図３】図３は、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ標的構築物が、マウスをＳＣＩから保護することを示す一連のグラフである。（Ａ）標的構築物を投与した野生型マウスにおける、実験的に誘発されたＳＣＩの後の歩行運動。標的化された補体阻害剤Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ（０．２ｍｇ）は、Ｂ４－Ｃｒｒｙと示され、ＰＢＳを投与した野生型マウスと比較して、野生型マウスをＳＣＩから保護した。すべてのマウスは、衝撃の直後のスコアは０であった。３日目からｐ＜０．０５。ｎ＝６。（Ｂ）外傷性損傷後３日間にわたる組織の形態分析。増分１２０μｍずつの断面積（Ｈ＆Ｅ）。Ｂ４－Ｃｒｒｙは、野生型の治療されたマウスを示し、ＷＴは、ＰＢＳで治療された野生型マウスを示し、その他はすべて、示したＩｇＭ　ｍＡｂｓ、Ｃ２　ｍＡｂ、Ｂ４　ｍＡｂ及びＦ６３２　ｍＡｂを用いて再構築されたか、またはＰＢＳを投与したＲａｇ１$^{-/-}$マウスであった（Ｒａｇ１$^{-/-}$として示す）。ｐ＜０．０１、損傷部位のそれぞれの側面１．２ｍｍまで。平均±ＳＤ、１群あたりｎ＝６。

【図４】図４は、ＩｇＭ及びＣ３の沈着の共焦点免疫蛍光分析である。（Ａ～Ｃ）損傷から２４時間後の（Ａ）ＩｇＭまたは（Ｂ）Ｃ３について染色した未治療の野生型マウスからの脊髄片。（Ｃ）ＩｇＭ染色とＣ３染色を統合した画像。（Ｄ及びＥ）Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療し、損傷から２４時間後の（Ｄ）ＩｇＭまたは（Ｅ）Ｃ３について染色した野生型マウスからの試験片。

【図５】図５は、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを投与した後の急性敗血症性腹膜炎の盲腸結紮及び穿刺モデルにおける動物の生存率を示すグラフである。Ｃ３欠失マウス（Ｃ３$^{-/-}$）においてＣ３がないと、４８時間以内に死亡した。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ（手術直後に０．２ｍｇの投薬量で治療）と、野生型の未治療コントロールとの間で生存率の有意な差はなかった。ｎ＝５～６。

【図６】図６は、Ｒａｇ１$^{-/-}$レシピエントにＢ４　ｍＡｂを投与した後、移植した細胞におけるＢ４　ｍＡｂの局在化を示す。（Ａ）Ｂ４　ｍＡｂは、移植した心臓の内皮細胞に結合したが、未処置の心臓には結合しなかった。（Ｂ）野生型マウス片におけるＣ３ｄ（左側パネル）及び内因性ＩｇＭ（中央のパネル）の同時局在化。重ね合わせ画像（右側パネル）は、Ｃ３ｄと内因性ＩｇＭの同時局在化を示す。

【図７】図７は、（Ａ～Ｄ）移植した心臓における心臓虚血による再灌流による損傷に対するＢ４ｓｃＦｖ及びＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙの保護効果。（Ａ）移植後のレシピエントにＢ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを単回投与した、心臓トロポニンＩの血清濃度の低下を示すグラフ。ｎｓ＝有意性なし。（Ｂ）心臓の損傷の組織学的スコアをまとめたグラフは、Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを単回投与した損傷の組織学的スコアの有意な低下を示した。ｎｓ＝有意性なし。（Ｃ）内皮細胞に対する結合を示すｉｎ　ｖｉｖｏでのＢ４ｓｃＦｖ－ＨｉｓＴａｇの免疫蛍光イメージング。（Ｄ）０．２ｍｇのＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ（下側のパネル）またはＰＢＳコントロール（上側のパネル）のいずれかを用いてレシピエントを治療した後、同種心臓移植片におけるＣ３ｄの免疫蛍光染色。Ｂ４ｓｃＦＶ－Ｃｒｒｙで治療した動物の治療から４８時間後に、わずかに弱いＣ３ｄ血管染色がみられた。ｎ＝３の代表的な画像。（Ｅ及びＦ）Ｂ４ｓｃＦｖ及びＢ４ｓｃＦｖＣｒｒｙによる治療が、移植した同種移植片におけるＩｇＭ及びＣ３ｄの沈着に及ぼす影響を示す。レシピエントであるマウスをＰＢＳ、Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖＣｒｒｙで治療し、分析のために移植から６時間後または４８時間後に、同種移植片を単離した。移植片におけるＩｇＭ及びＣ３ｄの沈着の代表的な画像を示す。移植から６時間後及び４８時間後の（Ｅ）ＩｇＭ及び（Ｆ）Ｃ３ｄの沈着の半定量的な組織学的スコア。＊Ｐ＜０．０１、＊＊Ｐ＜０．００１、平均±ＳＥＭ、ｎ＝６～８。

【図８】図８は、Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを用いて治療した後の同種レシピエントにおける特異的なサイトカインの減少を示す一連のグラフである。（Ａ）ＭＣＰ－１、（Ｂ）ＩＬ－６、（Ｃ）ＫＣ、（Ｄ）ＣＸＣＬ９及び（Ｅ）ＩＦＮ－γについてのサイトカイン量。ｎ＝４～１０、＃ｐ＜０．０１。

【図９】図９は、心臓移植直後に投与し、６時間後に分析したレシピエントであるマウスにおける^{125}Ｉ標識したＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙの生体分布を示すグラフを示す。

【図１０】図１０は、（Ａ～Ｂ）マウス脳内皮細胞株（ｂＥｎｄ．３）及び（Ｃ～Ｄ）ヒト臍静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）に対するＢ４　ｍＡｂ結合の抗－ＩｇＭ免疫蛍光画像を示し、両方とも、３時間の低酸素状態（左側のパネル）及び１時間の再酸素供給（右側のパネル）を受けた。Ｂ４　ｍＡｂは、低酸素状態にさらされなかったいずれの細胞種にも結合しなかった。

【図１１】図１１は、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２ｍＡｂの投与が、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおける肝虚血による再灌流による損傷からの保護を克服したことを示す一連のグラフである。（Ａ）２５μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂを注射した、偽手術（Ｒａｇ１$^{-/-}$）、野生型、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス及びＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおける、Ｉ／Ｒから６時間後の血清ＡＬＴ量。平均±ＳＤ、ｎ＝４～９。（Ｂ）２５μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂを注射した、偽手術、野生型、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス及びＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおける、ＩＲから６時間後の壊死指数。平均±ＳＤ、ｎ＝７。＃＃、Ｐ＜０．００１　対野生型；**、Ｐ＜０．００１　対Ｒａｇ１$^{-/-}$；@、Ｐ＜０．０１　対Ｒａｇ１$^{-/}$；*、Ｐ＜０．０５　対Ｒａｇ１$^{-/-}$。

【図１２】図１２は、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂの投与が、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおける７０％の部分的な肝除去の後の肝臓再生を刺激したことを示す一連のグラフである。（Ａ）Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス、１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療されたＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、ＰＨｘから４８時間後の血清ＡＬＴ濃度。**，@@　Ｐ＜０．０１　対ｒａｇ　ＩＲ損傷。平均±ＳＤ、ｎ＝６。（Ｂ）Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス、１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療されたＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、ＰＨｘから４８時間後の壊死指数スコア（Ｈ＆Ｅ染色）。＃＃、Ｐ＜０．０１　対　野生型；＊及び@、Ｐ＜０．０５　対Ｒａｇ１$^{-/-}$。平均±ＳＤ、ｎ＝４。（Ｃ）Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス、１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療されたＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、ＰＨから４８時間後の有糸分裂指数。＃＃、Ｐ＜０．０１　対野生型；＊＊、Ｐ＜０．０１　対Ｒａｇ１$^{-/-}$；@@、Ｐ＜０．０１　対Ｒａｇ１$^{-/-}$。平均±ＳＤ、ｎ＝４。

【図１３】図１３は、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂの投与が、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウスにおける７０％の部分的な肝除去の後の肝臓再生を刺激したことを示す一連のグラフである。（Ａ）Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス、１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療されたＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、ＰＨｘから４８時間後の肝臓重量の回復。（Ｂ）１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療されたＲａｇ１$^{-/-}$マウス及びＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、ＰＨｘから４８時間後のＢｒｄｕポジティブ細胞。＊＊＊、Ｐ＜０．００１；＊＊、Ｐ＜０．０１；＊、Ｐ＜０．０５。

【図１４】図１４は、（Ａ）Ｃ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂで治療された、野生型マウス（ｗｔ）、Ｒａｇ１$^{-/-}$マウス及びＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおけるＩＲから６時間後の肝臓片のＩｇＭ染色の一連の免疫組織化学写真である。（Ｂ）肝臓のＩＲ後にＢ４　ｍＡｂを用いて再構築されたＲａｇ１$^{-/-}$マウスにおいて、内因性ＩｇＭの局在化（左側のパネル）及びＣ３ｄの局在化（中央のパネル）を示す一連の免疫蛍光写真である。重ね合わせ画像（右側のパネル）は、Ｃ３ｄ及び内因性ＩｇＭの同時局在化を示す。（Ｃ）ＩｇＭ及びＣ３ｄの免疫組織化学的染色は、ＷＴ、７０％ＰＨｘから４８時間後にＢ４　ｍＡｂまたはＣ２　ｍＡｂで再構築されたＲａｇ１－／－マウスにおける、正弦波パターンでのＩｇＭ及びＣ３ｄ染色を示した。ＰＢＳで治療されたＲａｇ１－／－において、染色はみられなかった。１群あたり３匹の動物からの代表画像。倍率４００倍。（Ｄ）７０％　ＰＨｘ後にＢ４　ｍＡｂを用いて再構築されたＲａｇ１－／－におけるＩｇＭの局在化（左側のパネル）及びＣ３ｄの局在化（中央のパネル）を示す免疫蛍光写真である。重ね合わせ画

像（右側のパネル）は、Ｃ３ｄ及び内因性ＩｇＭの同時局在化を示す。１群あたり３匹の動物からの代表画像。倍率５２０倍。

【図１５】図１５は、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙのｉｎ　ｖｉｖｏでの速度論、Ｒａｇ１－／－マウスにおけるＩＲ後または７０％　Ｐｈｘ後のＩｇＭ抗体の生体分布、Ｂ４　ｓｃＦｖ構築物のｉｎ　ｖｉｖｏでの結合を示す一連のグラフである。（Ａ）Ｂ４ｓｃＦｃ－Ｃｒｒｙは、半減期（$t_{1/2}$）が２７分の最初の早い段階の血中からの排泄を有していた。（Ｂ）半減期が６．５時間の第２の長い段階。（Ｃ及びＤ）Ｒａｇ１－／－動物は、ＩＲ後、ＰＨｘ後、偽手術後に、I^{125}放射性標識されたＢ４、Ｃ２、または同位体コントロール（Ｆ６３２）ＩｇＭを用いて再構築された。組織を集め、放射性活性を手術から６時間後に測定した。（Ｃ）肝臓のＩＲ後のＩｇＭの生体分布は、偽手術コントロールと比較して、肝臓において、Ｂ４及びＣ２の量の増加を示した。同位体コントロール抗体Ｆ６３２は、どの組織でも蓄積しなかった。（Ｄ）７０％ＰＨｘ後のＲａｇ１－／－におけるＩｇＭの生体分布。Ｂ４及びＣ２の放射性標識されたｍＡｂは、肝臓で特異的に蓄積した。７０％　ＰＨｘ後の偽手術、またはＦ６３２同位体コントロールで治療された動物において、抗体の組織沈着はなかった。データは、２つの独立した実験の代表であった。各群についてｎ＝２。（Ｅ及びＦ）ＩＲ後、ＰＨｘ後、または偽手術後のＲａｇ１－／－におけるI^{125}放射性標識されたＢ４　ｓｃＦｖの生体分布。Ｒａｇ１－／－マウスは、手術直後に放射性標識されたＢ４　ｓｃＦｖを腹膜内で与えられ、組織を集め、手術から６時間後に放射性活性を測定した。（Ｅ）ＩＲ後または偽手術後のＲａｇ１－／－マウスにおけるＢ４　ｓｃＦｖの生体分布は、ＩＲを受けたマウスの肝臓において主にＢ４　ｓｃＦｖの沈着を示した。偽手術をした動物において、明らかなＢ４　ｓｃＦｖの沈着はなかった。各群についてｎ＝３。平均±ＳＤ。（Ｆ）７０％　ＰＨｘ後または偽手術後のＲａｇ１－／－マウスにおける、放射性標識されたＢ４　ｓｃＦｖの生体分布は、７０％　ＰＨｘを受けたマウスの肝臓において、Ｂ４　ｓｃＦｖの沈着を示した。偽手術のマウスにおいて、蓄積はなかった。各群についてｎ＝２。生体分布試験は、２つの別個の実験の代表であった。

【図１６】図１６は、肝虚血再灌流による損傷に対するＢ４ｓｃＦｖ及びＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙの保護効果を示す。（Ａ）偽手術、野生型、及び２５μｇ　Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを注射した野生型マウスにおける、ＩＲから２４時間後の血清ＡＬＴ濃度。ｎ＝３。（Ｂ－Ｅ）（Ｂ）偽手術、（Ｃ）野生型マウス、（Ｄ）Ｂ４ｓｃＦｖ治療されたマウス及び（Ｅ）Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ治療されたマウスにおいて、再灌流から２４時間後の肝臓のＨ＆Ｅ染色。４０倍の倍率で撮影された画像。

【図１７】図１７は、ヒト肝臓におけるＢ４　ＩｇＭ沈着の画像分析である。（Ａ）移植した肝臓の再灌流後のＩｇＭについて染色したヒト肝臓片。（Ｂ）虚血し、再灌流されていないヒト肝臓片において、染色されたＣＤ３１（内皮マーカー、左側のパネル）またはＢ４　ＩｇＭ（中央のパネル）の共焦点免疫蛍光画像。右側のパネルは、ＣＤ３１染色とＢ４　ＩｇＭ染色を結合した画像を示す。

【図１８】図１８は、肝臓移植後のヒト血清抗体の量を示す一連のグラフである。（Ａ）全ＩｇＭ抗体、（Ｂ）抗－アルブミン２抗体及び（Ｃ）全ＩｇＧ抗体。

【図１９】図１９は、肝臓移植後のヒト血清抗体の量を示す一連のグラフである。（Ａ）抗－ＰＥ抗体、（Ｂ）抗－アネキシンＩＶ抗体、（Ｃ）抗－ＰＣ－ＢＳＡ抗体及び（Ｄ）抗－カルジオリピン抗体。

【図２０】図２０は、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、Ｂ細胞を枯渇させ、抗－ＣＤ２０を用いると、糸球体ＩｇＭの沈着が低下したことを示す。マウスに抗－ＣＤ２０モノクローナル抗体を注射し、アドリアマイシンネフロパシーの誘発前に、Ｂ細胞を枯渇させた。（Ａ）アドリアマイシンネフロパシーを誘発した４週間後に、糸球体ＩｇＭの発生量を評価するために、腎臓について免疫蛍光顕微鏡法を行った。群あたり３～５匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、３０の糸球体を視覚化し、それぞれのマウスについて平均を決定した。マウスにアドリアマイシンを注射し、コントロール動物と比較して、糸球体ＩｇＭの沈着がかなり増加したことが示された。抗－ＣＤ２

０を用いて治療したマウスは、少ない糸球体ＩｇＭを示した。アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスに、抗－ＣＤ２０を注射したが、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスの腎臓から溶出し、精製されたＩｇＭを用いて再構築させると（アドリアマイシン／抗－ＣＤ２０／ＩｇＭ）、糸球体ＩｇＭの明らかな増加を示した。糸球体は、矢印で示している。元々の倍率２００倍。スケールバー＝１００μＭ。画像をグレースケールに変換した後、示された画像の明るさ及びコントラストを調整した。すべての画像を等しく調整した。（Ｂ）異なる治療群の糸球体ＩｇＭの定量分析は、糸球体ＩｇＭの沈着が、アドリアマイシンを注射した後に増加したが、この増加は、抗－ＣＤ２０治療を注射したマウスにおいて低下したことを確認した。

【図２１】図２１は、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、抗－ＣＤ２０を用いた治療が糸球体補体活性化を低下させたことを示す。マウスに抗－ＣＤ２０モノクローナル抗体を注射し、アドリアマイシンネフロパシーを誘発する前に、Ｂ細胞を枯渇させた。アドリアマイシンを注射してから４週間後に、糸球体の補体活性化を免疫蛍光顕微鏡法によって試験した。（Ａ）Ｃ４の染色は、糸球体Ｃ４の沈着が、アドリアマイシンを注射した後に増加したが、抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、この上昇を防いだことを示した。（Ｂ）Ｃ３の染色は、糸球体Ｃ３の沈着が、アドリアマイシンを注射した後に増加したことを示した。抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、Ｃ３沈着におけるこの増加を防いだ。糸球体を矢印で示す。群あたり３～５匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、３０の糸球体を視覚化し、それぞれのマウスについて平均を決定した。元々の倍率２００倍。スケールバー＝１００μＭ。画像をグレースケールに変換した後、示された画像の明るさ及びコントラストを調整した。すべての画像を等しく調整した。

【図２２】図２２は、抗－ＣＤ２０を用いて治療すると、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、アルブミン尿が低下したことを示す。マウスに抗－ＣＤ２０ｍＡｂを注射し、アドリアマイシンネフロパシーを誘発する前にＢ細胞を枯渇させた。（Ａ）尿アルブミン／クレアチニンの量を測定した。アドリアマイシンを用いてマウスを治療すると、高レベルのアルブミン尿が生じるが、これは、抗－ＣＤ２０で治療することによって有意に低下した。マウスを抗－ＣＤ２０を用いて治療し、罹患した腎臓から精製したＩｇＭを再び注射すると、アドリアマイシン処理したマウスでみられるのと同様のレベルのアルブミン尿が生じた。（Ｂ）異なる治療群における糸球体硬化を評価した。群あたり３～５匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、４０の糸球体を視覚化した。糸球体を矢印で示す。（Ｃ）アドリアマイシン及び抗－ＣＤ２０で治療したマウスにおいて、アドリアマイシン処理されたマウスと比較して、ほとんど糸球体硬化は存在しなかったが、この減少は、統計的に有意ではなかった。（Ｄ）コラーゲンＩＶについての腎臓の染色は、アドリアマイシンをマウスに注射すると、コラーゲンＩＶ沈着の増加が生じ、これは、抗－ＣＤ２０を用いた治療によって有意な影響は受けなかったことを示した。群あたり３匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、３０の糸球体を視覚化した。各群のマウスからの代表的な糸球体を示す。元々の倍率４００倍。スケールバー＝１００μＭ。

【図２３】図２３は、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、腹膜Ｂ細胞の枯渇が、ＩｇＭ、Ｃ３及びＣ４の糸球体沈着を低下させたことを示す。低張性ショックを用いて腹膜細胞を枯渇させ、アドリアマイシンネフロパシーを誘発する２週間前に開始した。（Ａ）免疫蛍光顕微鏡法は、腹膜細胞の枯渇が、ＩｇＭの糸球体沈着を低下させたことを示した。（Ｂ）Ｃ４についての免疫蛍光顕微鏡法は、腹膜細胞の枯渇が、糸球体内のＣ４沈着も低下させたが、これは、統計学的に有意なレベルには達していなかったことを示した。（Ｃ）Ｃ３についての免疫蛍光顕微鏡法は、腹膜細胞の枯渇が、糸球体内の補体Ｃ３活性化を防いだことを示した。群あたり３～４匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、３０の糸球体を視覚化し、それぞれのマウスについて平均を決定した。糸球体を矢印で示す。元々の倍率２００倍。スケールバー＝１００μＭ。

【図２４】図２４は、腹膜Ｂ細胞の枯渇が、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマ

ウスにおいてアルブミン尿を低下させたことを示す。低張性ショックを用いて腹膜細胞を枯渇させ、アドリアマイシンネフロパシーを誘発する２週間前に開始した。尿アルブミン／クレアチニン比を測定した。腹膜Ｂ細胞の枯渇は、アドリアマイシンを注射してから１週間後（Ａ）及び４週間後（Ｂ）のアルブミン尿のレベルを有意に低下させた。（Ｃ）腹膜細胞の枯渇は、アドリアマイシンネフロパシーも起こしたコントロールマウスと比較し、糸球体硬化の程度が有意に低下した。群あたり３～７匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、４０の糸球体を視覚化し、それぞれのマウスについて平均を決定した。各群のマウスからの代表的な糸球体を示す。糸球体を矢印で示す。元々の倍率４００倍。スケールバー＝１００μＭ。（Ｄ）コラーゲンＩＶについての腎臓の染色は、アドリアマイシンをマウスに注射すると、コラーゲンＩＶ沈着の増加が生じ、これは、腹膜Ｂ細胞の枯渇によって有意な影響は受けなかったことを示した。群あたり４匹のマウスからの腎臓を調べた。試験片あたり、３０の糸球体を視覚化し、それぞれのマウスについて平均を決定した。各群のマウスからの代表的な糸球体を示す。元々の倍率４００倍。

【図２５】図２５は、ＦＳＧＳ患者の糸球体におけるＩｇＭとＣ３ｄの同時局在化を示す。（Ａ）１９例のＦＳＧＳ患者から利用可能な組織を、ＩｇＭ及びＣ３ｄについて二重染色した。ＩｇＭとＣ３ｄを両方含む検体において、この２つの免疫因子が糸球体の中に局在化した。（Ｂ）１９例のＦＳＧＳ患者から利用可能な組織を、ＩｇＭ及びＣ４について二重染色した。ＩｇＭとＣ４を両方含む検体において、この２つの免疫因子が糸球体の中に局在化しているようであった。元々の倍率４００倍。スケールバー＝１００μＭ。示された画像の明るさ及びコントラストを調整し、重ね合わせにおける因子の局在化を向上させた。

【図２６】図２６は、腎臓の虚血／再灌流（Ｉ／Ｒ）後のマウス糸球体において沈着したＩｇＭを示す。免疫蛍光顕微鏡法から、偽手術（Ａ、Ｃ）または腎臓のＩＲ（Ｂ、Ｄ）から２４時間後に、マウスの糸球体間質にＩｇＭが存在したことがわかった。（Ｅ）定量分析によって、糸球体間質ＩｇＭ沈着が虚血後に増加したことを確認した。（Ｆ）偽手術またはＩＲを受けた腎臓から作られた溶解物を還元条件でウェスタンブロット分析し、虚血後のＩｇＭが増加していることを示した。矢印は糸球体を示す。Ａ及びＢは、原図の倍率３４００倍。Ｃ及びＤは、原図の倍率３１００倍。

【図２７】図２７は、腎臓のＩＲ損傷マウスモデルにおいて糸球体に対する（Ａ）Ｂ４ｍＡｂ及び（Ｂ）Ｃ２　ｍＡｂの局在化の抗－ＩｇＭ免疫蛍光画像を示す。

【図２８】図２８は、（Ａ）野生型（ｗｔ）マウス及び（Ｂ）因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスにおける糸球体のＣ３沈着の免疫蛍光画像を示す。

【図２９】図２９は、（Ａ）年齢が３月齢（左側のパネル）、６月齢（中央のパネル）、９月齢（右側のパネル）の野生型（ｗｔ）マウス、（Ｂ）年齢が３月齢（左側のパネル）、６月齢（中央のパネル）、９月齢（右側のパネル）の因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスの糸球体におけるＩｇＭ沈着の免疫蛍光画像を示す。

【図３０】図３０は、（Ａ）年齢が３月齢及び（Ｂ）９月齢の因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスの糸球体におけるＣ３及びＩｇＭの沈着の免疫蛍光画像を示す。（Ｃ）９月齢の因子Ｈ欠損（ｆＨ－／μＭＴ）マウスの糸球体におけるＣ３及びＩｇＭの沈着の免疫蛍光画像を示す。

【図３１】図３１は、（Ａ）ＩｇＭ沈着と、因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスの糸球体におけるシナプトポジンの同時局在化、及び（Ｂ）ＩｇＭ沈着と、因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスの糸球体におけるＢＭマーカーを用いた同時局在化の免疫蛍光画像を示す。

【図３２】図３２は、（Ａ）年齢が３月齢及び（Ｂ）９月齢の因子Ｈ欠損（ｆＨ－／－）マウスの糸球体におけるＣ３及びＣ４の沈着の免疫蛍光画像を示す。

【図３３】図３３は、９月齢の野生型、ｆＨ$^{-/-}$及びｆＨ／μＭＴマウスにおける、（Ａ）血清尿素窒素（ＳＵＮ）の量と、（Ｂ）尿アルブミンクレアチニン（Ｃｒ）比を示す一連のグラフである。

【図３４】図３４のＡ～Ｄは、糸球体間質細胞を用いたｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＩｇＭ及び補体タンパク質結合実験の一連のフローサイトメトリーヒストグラムを示す。（Ａ）Ｉｇ

Mが糸球体間質細胞に結合した。（Ｂ）ＩｇＧは糸球体間質細胞に結合しなかった。（Ｃ）Ｃ３は、糸球体間質細胞に結合した。（Ｄ）Ｃ４は糸球体間質に結合した。（Ｅ～Ｊ）モノクローナルＩｇＭクローンは、ｉｎ　ｖｉｖｏ及びｉｎ　ｖｉｔｒｏで糸球体細胞に対する選択的な結合を示した。Ｂ細胞欠損マウスに、モノクローナルＩｇＭを静脈内注射した。免疫蛍光によって、ＩｇＭの存在について腎臓片を評価した。（Ｇ）Ｂ細胞欠損マウスにおいて、モノクローナルＩｇＭクローンＣ２を注射した後、ＩｇＭの沈着が起こった。代表的な糸球体を示し、矢印で示す。（Ｈ）糸球体の位置を矢印で強調した、対応するヘマトキシリン染色片。（Ｉ）モノクローナルＩｇＭクローンＤ５を注射したマウスは、ＩｇＭ沈着の証拠を示さなかった。（Ｊ）対応するヘマトキキシリン染色した試験片。元々の倍率２００倍。培養したマウス糸球体間質細胞をポリクローナルＩｇＭまたは７種類の異なるモノクローナルＩｇＭクローンと共にインキュベートした。インキュベート後、フローサイトメトリーによって細胞を分析し、ＩｇＭ結合度を決定した。（Ｅ）糸球体間質細胞に対するポジティブな結合を示したＩｇＭ抗体を示す。（Ｆ）すべてが糸球体間質細胞に対する結合を示さなかった残りの５種類のモノクローナルＩｇＭクローンを示す。アイソタイプコントロールを陰影を付けたヒストグラムで表す。

【図３５】図３５は、関節リウマチモデルにおいて、Ｂ４　ｍＡｂの投与が、関節炎の症状を有意に悪化させたことを示すグラフである。

【図３６】図３６は、酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞単一層における補体経路分析を与える。（Ａ）細胞を５００μｍH_2O_2で処理することによって、酸化ストレスを誘発した。１０％の正常なヒト血清（ＮＨＳ）で細胞を処理するとき、相補的な攻撃に対する単一層の感度が上がる（Ｔｈｕｒｍａｎ、Ｊ．Ｍ．、Ｒｅｎｎｅｒ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｆｅｒｒｅｉｒａ、Ｖ．Ｐ．、Ｐａｎｇｂｕｒｎ、Ｍ．Ｋ．、Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２００９）　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８４、１６９３９－１６９４７）。特異的な補体成分を含まない血清を用い、経路分析を行った。結果を、因子Ｂ、Ｃ１ｑ、ＭＢＬ及びＣ１ｑ／ＭＢＬを含まない血清から、開始時の値の割合を示し、H_2O_2処理した細胞での補体活性化は、レクチンによって開始され、副経路によって増幅されることがわかる。（Ｂ）レクチン経路活性化は、これらの要素の潜在的なバイパスを試験するために、補体因子Ｃ２またはＣ４が存在しない状態で探索された。ＮＨＳからＣ２またはＣ４のいずれかの排泄によって、ＴＥＲに対するH_2O_2＋血清の影響がなくなり、このことは、両方の要素が活性であったことを示す。枯渇した血清の特異性を、精製したＣ２及びＣ４タンパク質を用いてそれぞれ再構築することによって確認した。

【図３７】図３７は、レクチン経路に関与する受容体のパターン認識の分析を与える。（Ａ）マンナンカラムを通過した血清を、レクチン経路の要素について分析した。ウェスタンブロット分析は、２つのサンプルにおけるＭＢＬ、ＭＡＳＰ－２及びＭ－、Ｌ－及びＨ－フィコリンの枯渇を示し（レーン２及び３）、一方、Ｃ３の量は影響を受けなかった。正常なヒト血清（レーン１）をコントロールとして使用した。（Ｂ）酸化ストレス細胞の供給源としてＮＨＳを用い、ＡＲＰＥ単一層に対するフィコリン結合を調べた。特異的で飽和可能な結合をＭ－フィコリン及びＨ－フィコリンについて示し、一方、飽和な結合は、Ｌ－フィコリンではみられなかった。ヒト血清中の既知の濃度に基づき、フィコリンの濃度を計算した。（Ｃ）補体活性化の引き金となるＡＲＰＥ－１９細胞に対するリガンドが、フィコリンまたはＭＢＬによって認識されるかどうかを調べるために、ＴＥＲを読み出しとして用い、再構築アッセイを行った。ＴＥＲは、H_2O_2＋血清によって低下したが、血清をマンナン結合カラム（ＭＢＬ枯渇）に通した場合、なくなる。ＴＥＲの低下は、ＭＡＳＰ－２を１つ以上のパターン認識受容体と共に加えることによって再構築される。３つすべてを加えることは、相加的ではないことがわかった。

【図３８】図３８は、天然抗体がレクチン経路を活性化させるかどうかを決定するために行った実験の結果を示す。（Ａ）いずれかすべての抗体（すべてのＩｇについてＮＨＳが枯渇している）またはＩｇＭ及びＩｇＤ（ｒａｇ１－／－マウスからの血清）からの血清を使用して、ＴＥＲ測定を行い、このアッセイにおいて、補体活性化にこの抗体が必要で

あることを示す。（Ｂ）９６ウェルプレートにおいて、ＩｇＭ供給原として血清を用い単一層として培養したＡＲＰＥ－１９細胞について、ＡＲＰＥ単一層に対するＩｇＭ結合を調べ、その後、抗－ＩｇＭ抗体に対するＩｇＭ結合を比色分析によって検出した。コントロールと、酸化ストレスを受けた細胞を比較して、ＡＲＰＥ－１９細胞に対するＩｇＭの全体的な結合の差は、検出されなかった。（Ｃ）酸化ストレスエピトープ（ＩｇＭ－Ｃ２）に特異的なＩｇＭ抗体を用いる場合、細胞に対する特異的な結合が観察され、酸化ストレス存在下、強化された。（Ｄ）Ｉｇを含まない血清において、酸化ストレスによって作られるネオエピトープを認識することが知られているＩｇＭ抗体が、補体カスケードを活性化することができるかどうかを決定するために、再構築アッセイを行った。ＴＥＲの低下は、Ｉｇを含まない血清において、あいまいである。ＩｇＭ天然抗体Ｃ２存在下で用いられるＩｇを含まないヒト血清は、このアッセイにおいて、補体カスケードを活性化することがわかり、一方、コントロール抗体Ｆ１１０２は非効率であった。

【図３９】図３９は、ＩｇＭ－Ｃ２天然抗体のエピトープ分析を与える。（Ａ）ＥＬＩＳＡ分析を行い、ホスファチジルコリン（ＰＣ）に結合したＢＳＡを用い、プレートをコーティングした。このリガンドに対するＩｇＭ－Ｃ２は、すでに報告されているように、特異的な結合を観察することができた（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）。一方、アネキシンＩＶに特異的なコントロールＩｇＭ（ＩｇＭ－Ｂ４）は、結合しないことが示された。（Ｂ）マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）が、酸化ストレスによって脂質上で作られるため、ＭＤＡ－ＢＳＡに対するＩｇＭ－Ｃ２の特異的な結合を示すことができるかどうかを調べた。ＥＬＩＳＡアッセイから、ＭＤＡ－ＢＳＡに対するＩｇＭ－Ｃ２の結合は、おそらく、ＰＣ－ＢＳＡと比較したとき、低いみかけアフィニティを有するか、または、ＭＤＡ－ＢＳＡのウェルは、ほとんど能力を有さないだろう。コントロールＩｇＭ（ＩｇＭＢ４）に対する結合がないことを示した。（Ｃ及びＤ）ＩｇＭ－Ｃ２抗体を用いたＩｇがない血清の再構築が、ＭＤＡ結合（Ｃ）または改変されていない脂質結合（Ｄ）によって媒介されるかどうかを調べるために、ＩｇＭ－Ｃ２をＢＳＡ－ＭＤＡまたはＰＣ－ＢＳＡを用いて前吸収させた。ＢＳＡ－ＭＤＡまたはＰＣ－ＢＳＡを、コントロールとしてＩｇを含まない血清に加えた。ＴＥＲの低下は、この２つの脂質リガンドいずれかに対するＩｇＭ－Ｃ２抗体の結合によって媒介することができる。

【図４０】図４０は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）－ネオエピトープが、酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞の上に存在するかどうかを決定するために行われた実験の結果を示す。（Ａ）H_2O_2存在下、または非存在下で、ａ－ＭＤＡを用いたＡＲＰＥ細胞の免疫蛍光染色。酸化ストレスを受けた細胞において、コントロール細胞と比較して、特異的な染色があった。ネガティブコントロールとして、一次抗体を用いずにインキュベートを行った。（Ｂ）抗－ＭＤＡ（赤色；ａ－ＭＤＡ）及びＩｇＭ－Ｃ２抗体（緑色；ａ－Ｃ２）は、ＡＲＰＥ細胞の上に点状の様式で存在するエピトープを認識した。

【図４１】図４１は、ＭＤＡ－ネオエピトープが、酸化ストレスを受けた初代胎児ヒト細胞の上に存在するかどうかを決定するために行われた実験の結果を示す。初代胎児ヒトＲＰＥ細胞を、単一層で成長させ、５００μＭのH_2O_2及び１０％の正常なヒト血清（ＮＨＳ）に応答して、ＴＥＲを評価した。（Ａ）免疫グロブリン（Ｉｇを含まない血清）の排泄は、ＴＥＲの低下を有意に減少させた。Ｉｇを含まない血清は、ＩｇＭ－Ｃ２及びＩｇＭ－Ｂ４抗体を用いて再構築することができたが、コントロール（ＩｇＭ－Ｆ１１０２）抗体を用いて再構築することはできなかった。（Ｂ）ＢＳＡ－ＭＤＡを用いた前吸収によって効果がなくなったように、ＩｇＭ－Ｃ２抗体を用いたＩｇを含まない血清の再構築は、一部は、ＭＤＡ結合によって媒介される。酸化ストレス媒介型のリン脂質ネオエピトープの生成は、ＲＰＥ細胞のもっと一般的な現象である。

【図４２】図４２は、酸化ストレスによって作られるネオエピトープが、酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞の上にある補体因子Ｈ（ＣＦＨ）のためのリガンドとして働くかどうかを決定するために行われた実験の結果を示す。マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）は

、ＣＦＨを動員するための細胞表面のリガンドとして働くことを前提として、相補体媒介型の損傷を防ぐ（Ｗｅｉｓｍａｎｎ、Ｄ．、Ｈａｒｔｖｉｇｓｅｎ、Ｋ．、Ｌａｕｅｒ、Ｎ．、Ｂｅｎｎｅｔｔ、Ｋ．Ｌ．、Ｓｃｈｏｌｌ、Ｈ．Ｐ．、Ｃｈａｒｂｅｌ　Ｉｓｓａ、Ｐ．、Ｃａｎｏ、Ｍ．、Ｂｒａｎｄｓｔａｔｔｅｒ、Ｈ．、Ｔｓｉｍｉｋａｓ、Ｓ．、Ｓｋｅｒｋａ、Ｃ．、Ｓｕｐｅｒｔｉ－Ｆｕｒｇａ、Ｇ．、Ｈａｎｄａ、Ｊ．Ｔ．、Ｚｉｐｆｅｌ、Ｐ．Ｆ．、Ｗｉｔｚｔｕｍ、Ｊ．Ｌ．及びＢｉｎｄｅｒ．Ｃ．Ｊ．（２０１１）　Ｎａｔｕｒｅ　４７８、７６－８１）。５００μｍ　H_2O_2＋２５％正常なヒト血清（ＮＨＳ）；３７５μｇの精製されたＣＦＨを追加した、H_2O_2＋２５％ＮＨＳ；細胞をH_2O_2で処理し、ＨＮＨ＋外因性ＣＦＨを加える前に除去する；または５０μｇのＣＲ２－ＦＨを追加した、H_2O_2＋２５％ＮＨＳ（Ｃ３ｄ沈着の部位に対するＣＦＨの阻害ドメインを標的とする、副経路の標的化された阻害タンパク質）という条件で、経上皮抵抗（ＴＥＲ）測定を行った。ＣＲ２－ＦＨのみが、H_2O_2＋ＮＨＳによって誘発されるＴＥＲの低下をブロックすることができ、このことは、酸化ストレスによって作られたネオエピトープが、タンパク質の細胞表面にＣＦＨを動員しないことを示唆する。

【図４３】図４３は、Ｃ２－ＩｇＭネオエピトープが脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）病変で作られているかどうか、Ｃ２－ＩｇＭを用いて再構築された抗体欠損マウスにおいて、ＣＮＶ成長を強化するのに役立つかを決定するために行われた実験の結果を示す。（Ａ）ＩｇＭ－Ｃ２抗体を用いたＣＮＶ病変の免疫蛍光染色。一次抗体を抜いたコントロールと比較したとき、特異的な結合があった。（Ｂ）一連のＣＮＶ進行中に、抗体欠損ｒａｇ１－／－マウスを、Ｃ２－ＩｇＭ、Ｂ４－ＩｇＭ、またはコントロールＩｇＭ（Ｆ１１０２及びＦ６３２）の３種類を注射して再構築した。Ｃ２－ＩｇＭ及びＢ４－ＩｇＭの注射は、コントロール抗体と比較したとき、病変を有意な増加させた。野生型マウスのＣＮＶ病変の大きさは、影響を受けなかった。

【発明を実施するための形態】

【００４０】

本発明は、個体において炎症性疾患を治療し、及び／またはｉｎ　ｖｉｖｏで組織損傷を検出するための標的化された送達方法及び構築物を提供する。標的化された送達手法は、炎症部位に存在することがわかっているエピトープを認識する抗体を利用する。具体的には、病原性ＩｇＭ天然抗体として最初に特定されたモノクローナル抗体Ｂ４及びＣ２が、虚血－再灌流による損傷を受けている臓器及び非虚血性損傷を受けている炎症部位に広く分布するエピトープを認識することがわかった。これらの観察は、虚血－再灌流による損傷を超えて進む炎症性障害におけるＩｇＭ天然抗体の関与を示し、このような障害の自然免疫認識におけるこれらの天然抗体の広範囲にわたる役割を示唆する。従って、本出願は、このような天然抗体の結合特性に基づき、炎症性疾患を治療し、及び／またはｉｎ　ｖｉｖｏで組織損傷を検出するための標的化された送達方法及び構築物を提供する。

【００４１】

従って、本出願は、ある態様において、個体の炎症性疾患を治療する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。

【００４２】

別の態様において、個体の組織における損傷または炎症を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含む、方法が提供される。

【００４３】

別の態様において、構築物を含む組成物であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含む、組成物が提供される。

【００４４】

個体の組織損傷部位に補体調整剤（例えば、補体阻害剤）または検出可能な部分を送達する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤（例えば、補体阻害剤）または検出可能な部分とを含む、方法も提供される。

【００４５】

本発明は、目の疾患を治療するための方法及び組成物も提供する。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ技術及びｉｎ　ｖｉｖｏ技術の組み合わせを用い、目の特定のネオエピトープ（つまり、アネキシンＩＶ及びリン脂質に基づくネオエピトープ）が、目の疾患、例えば、加齢黄斑変性（「ＡＭＤ」）の進行中に関与することが示された。ネオエピトープは、天然抗体、例えば、ＩｇＭモノクローナル抗体Ｂ４及びＣ２と同じエピトープを認識する抗体によって認識される。これらのそれぞれのエピトープに対する天然抗体の結合によって、次いで、レクチン補体経路及び副補体経路の活性化が起こる。従って、本出願は、酸化ストレスを受けた目の組織（例えば、網膜色素上皮単一層（「ＲＰＥ」））において、補体活性化の機構を最初に定義し、目の疾患の治療薬剤及び診断薬剤の開発のための基本を与える。

【００４６】

従って、本出願は、ある態様において、個体の目の炎症を阻害するか、または目の疾患を治療する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）アネキシンＩＶ（例えば、アネキシンＩＶのエピトープ）に特異的に結合するか；または（ｉｉ）リン脂質（例えば、リン脂質のエピトープ）に特異的に結合する、方法を提供する。

【００４７】

別の態様において、個体の目の炎症を阻害するか、または目の疾患を治療する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物は、（ａ）（ｉ）アネキシンＩＶ（例えば、アネキシンＩＶのエピトープ）に特異的に結合するか；または（ｉｉ）リン脂質（例えば、リン脂質のエピトープ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法が提供される。

【００４８】

別の態様において、個体の目の損傷または炎症を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物は、（ａ）（ｉ）アネキシンＩＶ（例えば、アネキシンＩＶのエピトープ）に特異的に結合するか；または（ｉｉ）リン脂質（例えば、リン脂質のエピトープ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、目に検出可能な部分が存在することは、目の損傷または炎症の指標である、方法が提供される。

【００４９】

個体の組織損傷部位に、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）または検出可能な部分を送達する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物は、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合し、アネキシンＩＶに対するモノクローナル抗体Ｂ４の結合を競争的に阻害する抗体またはフラグメントと、（ｂ）補体調整剤（例えば、補体阻害剤）または検出可能な部分とを含む、方法も提供される。

【００５０】

本明細書に記載する方法に有用な単位投薬形態、キット及び製造物品も提供される。

【００５１】

（定義）

「個体」という用語は、ヒトを含め、哺乳動物を指す。個体としては、限定されないが、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、げっ歯類または霊長類が挙げられる。いくつかの実施形態において、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態において、個体は、１人のヒトである。

【００５２】

本明細書で使用する場合、「治療」または「治療する」は、臨床結果を含め、有利な結果または望ましい結果を得るための手法である。本発明の目的のために、有利な臨床結果または望ましい臨床結果としては、限定されないが、疾患から生じる１つ以上の症状を緩和すること、疾患の程度を低減すること、疾患を安定化すること（例えば、疾患の悪化を予防するか、または遅らせること）、疾患の広がりを予防するか、または遅らせること、疾患の再発を予防するか、または遅らせること、疾患の進行を遅らせるか、またはゆっくりにすること、疾患の状態を軽減すること、疾患の緩解を（部分的または完全に）与えること、疾患を治療するのに必要な１つ以上の他の医薬の投薬量を減らすこと、疾患の進行を遅らせること、生活の質を高めるか、または向上すること、重量増加を増やすこと、及び／または生存期間を延ばすことのうち、１つ以上が挙げられる。「治療」には、疾患の病的な転帰の減少も包含される。本発明の方法は、これらの治療態様の１つ以上を想定する。

【００５３】

本明細書で用いられる「有効な量」という用語は、特定の障害、状態または疾患を治療する（例えば、その１つ以上の症状を軽減し、やわらげ、減らし、及び／または遅らせる）のに十分な化合物または組成物の量を指す。

【００５４】

本明細書で使用する場合、「併用療法」とは、第１の薬剤を別の薬剤と組み合わせて投与することを意味する。「と組み合わせて」は、ある治療法を、別の治療法に加えて投与することを指し、例えば、同じ個体に、本明細書に記載するナノ粒子組成物を、他の薬剤の投与と組み合わせて投与することを指す。このように、「と組み合わせて」は、個体に他の治療法を送達する前、送達中、または送達した後に、ある治療法を投与することを指す。

【００５５】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容され得る」または「薬理学的に適合する」とは、生物学的またはその他の様式で望ましくないものではない材料を意味し、例えば、この材料は、顕著な望ましくない生体効果を生じさせず、または組成物に含まれる他の要素と有害な様式で相互作用せずに、個体または患者に投与する医薬組成物に組み込まれるだろう。医薬的に許容され得る担体または賦形剤は、好ましくは、望ましい毒性及び製造試験の基準を満たし、及び／またはアメリカ食品医薬品局によって作られた不活性成分ガイド（Ｉｎａｃｔｉｖｅ　Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ　Ｇｕｉｄｅ）に含まれる。

【００５６】

本明細書で使用する場合、及び添付の特許請求の範囲において、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、その内容が明確に他の意味であることを示さない限り、複数の言及物も含む。

【００５７】

「約」本明細書の値またはパラメータとの言及は、その値またはパラメータ自体に関連する実施形態を含む（記載する）。例えば、「約Ｘ」と言及する記載は、「Ｘ」の記載を含む。

【００５８】

本明細書に記載する本発明の態様、改変例及び実施形態は、態様、改変例及び実施形態「～からなる」及び／または「～から本質的になる」ことを含むと理解される。

【００５９】

（疾患を治療する方法）

本出願は、いくつかの実施形態において、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、個体の補体活性化を阻害する方法、炎症を阻害する方法、または炎症性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は、注射によって、例えば、非経口、静脈内、皮下、目内、関節内、または筋肉内の注射によって投与される。いくつかの実施形態において、個体の組織

損傷（例えば、非虚血性組織損傷）部位に、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を送達する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。

【００６０】

いくつかの実施形態において、個体中の非虚血性損傷を有する組織において補体活性化を阻害する（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を阻害する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、赤血球細胞、血小板及び有核細胞を含む骨髄細胞、膵臓、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２－％、３－％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００６１】

いくつかの実施形態において、個体中の非虚血性損傷を有する組織において補体活性化を阻害する（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を阻害する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系

または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、赤血球細胞、血小板及び有核細胞を含む骨髄細胞、膵臓、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２－％、３－％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００６２】

いくつかの実施形態において、個体中の酸化による損傷を有する組織において補体活性化を阻害する（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を阻害する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、赤血球細胞、血小板及び有核細胞を含む骨髄細胞、膵臓、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２－％、３－％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００６３】

いくつかの実施形態において、個体中の酸化による損傷を有する組織において補体活性化を阻害する（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を阻害する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は

、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、赤血球細胞、血小板及び有核細胞を含む骨髄細胞、膵臓、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２－％、３－％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００６４】

いくつかの実施形態において、個体の炎症性疾患（または酸化による損傷を伴う疾患）を治療する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００６５】

いくつかの実施形態において、個体の炎症性疾患（または酸化による損傷を伴う疾患）を治療する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体阻害剤とを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質で

ある。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００６６】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、目の疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、補体活性化に関連する目の疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含め、加齢黄斑変性（「ＡＭＤ」）である。本明細書に記載する方法によって治療可能な他の目の疾患としては、限定されないが、ＣＭＶ網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜色素変性、網膜剥離、増殖性硝子体網膜症及び目の黒色腫が挙げられる。

【００６７】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、炎症性関節炎である。

【００６８】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、腎臓疾患であり、限定されないが、急性腎臓損傷、糸球体腎炎、慢性腎臓疾患及び巣状分節性糸球体硬化症が挙げられる。

【００６９】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、炎症性障害であり、限定されないが、火傷、内毒血症、敗血症ショック、成人呼吸促迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、連鎖球菌関連後の糸球体腎炎、膜性腎症及び膵炎が挙げられる。

【００７０】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、妊娠に関連する疾患であり、限定されないが、ＨＥＬＬＰ（溶血性貧血、肝臓酵素の上昇及び低い血小板数）、習慣性流産及び子癇前症が挙げられる。

【００７１】

いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、自己免疫障害または免疫複合体障害であり、限定されないが、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、視神経脊髄炎、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、ＩｇＧ４関連疾患、インスリン依存性糖尿病、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、クローン病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、突発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、自己免疫性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎ＩＩ型、膜性疾患、発作性夜間血色素尿症、加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑症、ぶどう膜炎、網膜変性障害、糖尿病性ネフロパシー、巣状分節性糸球体硬化症、ＡＮＣＡ関連脈管炎、溶血性尿毒症症候群、志賀毒素が関連する溶血性尿毒症症候群及び非定型溶血性尿毒症症候群が挙げられる。いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、自己免疫性糸球体腎炎であり、限定されないが、免疫グロブリンＡネフロパシーまたは膜性増殖性糸球体腎炎Ｉ型が挙げられる。

【００７２】

（目の疾患を治療する方法）

本出願は、いくつかの実施形態において、個体中の目の補体活性化を阻害する方法、目の炎症を阻害する方法、または目の疾患（例えば、酸化による損傷を伴う目の疾患、または補体が関連する目の疾患）を治療する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）アネキシンＩＶに特異的に結合するか、または（ｉｉ）リン脂質に特異的に結合する、方法を提供する。

【００７３】

いくつかの実施形態において、個体中の目の補体活性化を阻害する方法、または炎症（

例えば、補体により誘発される炎症）を阻害する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに特異的に結合する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００７４】

いくつかの実施形態において、個体中の目の酸化による損傷（例えば、感光体、ＲＰＥ／ブルッフ膜、黄斑、及び／または脈絡毛細管板複合体に対する酸化による損傷）を阻害する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに特異的に結合する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の酸化による損傷が阻害される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、個体中の目の疾患（例えば、補体が関連する目の疾患、または酸化による損傷を伴う目の疾患）を治療する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、アネキシンＩＶに特異的に結合する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、

サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【００７６】

いくつかの実施形態において、個体中の補体活性化を阻害する方法、または目の炎症（例えば、補体により誘発される炎症）を阻害する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、リン脂質に特異的に結合する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００７７】

いくつかの実施形態において、個体中の目の酸化による損傷（例えば、感光体、ＲＰＥ／ブルッフ膜、黄斑、及び／または脈絡毛細管板複合体に対する酸化による損傷）を阻害する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、リン脂質に特異的に結合する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の酸化による損傷が阻害される。

【００７８】

いくつかの実施形態において、個体中の目の疾患（例えば、補体が関連する目の疾患、または酸化による損傷を伴う目の疾患）を治療する方法であって、有効な量の抗体またはそのフラグメントを個体に投与することを含み、この抗体またはそのフラグメントが、補体活性化を活性化せず、この抗体またはそのフラグメントが、リン脂質に特異的に結合す

る、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質が、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【００７９】

別の態様において、個体の目の炎症を阻害する方法、または目の疾患を治療する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）（ｉ）アネキシンＩＶ（例えば、アネキシンＩＶのエピトープ）に特異的に結合するか；または（ｉｉ）リン脂質（例えば、リン脂質のエピトープ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。

【００８０】

いくつかの実施形態において、個体の補体活性化を阻害する方法、または目の炎症（例えば、補体により誘発される炎症）を阻害する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００８１】

いくつかの実施形態において、個体中の目の酸化による損傷（例えば、感光体、ＲＰＥ／ブルッフ膜、黄斑、及び／または脈絡毛細管板複合体に対する酸化による損傷）を阻害する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクロ

ーナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の酸化による損傷が阻害される。

【００８２】

いくつかの実施形態において、個体中の目の疾患（例えば、補体が関連する目の疾患、または酸化による損傷を伴う目の疾患）を治療する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【００８３】

いくつかの実施形態において、個体中の補体活性化を阻害する方法、または目の炎症（補体により誘発される炎症）を阻害する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の補体活性化または炎症が阻害される。

【００８４】

いくつかの実施形態において、個体中の目の酸化による損傷（例えば、感光体、ＲＰＥ／ブルッフ膜、黄斑、及び／または脈絡毛細管板複合体に対する酸化による損傷）を阻害する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、少なくとも約１０％（例えば、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％の少なくともいずれかを含む）の酸化による損傷が阻害される。

【００８５】

いくつかの実施形態において、個体中の目の疾患（例えば、補体が関連する目の疾患、または酸化による損傷を伴う目の疾患）を治療する方法であって、構築物を含む組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤（例えば、補体阻害剤）とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質が、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【００８６】

本明細書に記載する方法は、以下のいずれか１つ以上にも有用である。（１）目におけるドルーゼンの生成を阻害するか、予防するか、または遅らせること；（２）感光細胞の消失を阻害するか、予防するか、または遅らせること；（３）目の疾患（例えば、ＡＭＤ）に関連する血管新生を阻害するか、予防するか、または遅らせること；（３）網膜剥離を阻害するか、予防するか、または遅らせること；（４）酸化ストレスが介在する損傷を阻害するか、予防するか、または遅らせること；及び（５）個体における目の視力または視野を向上すること。

【００８７】
（組織損傷を検出する方法）
本明細書は、いくつかの実施形態において、個体における補体媒介型組織の障害または炎症を検出する方法、または炎症性疾患を診断する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体における補体媒介型組織の障害または炎症の部位に、検出可能な部分を送達する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、この組成物は、注射によって、例えば、非経口、静脈内、皮下、目内、関節内、または筋肉内の注射によって投与される。
【００８８】
いくつかの実施形態において、個体における補体媒介型組織の障害または炎症を検出する方法、または炎症性疾患を診断する方法であって、個体の組織と、構築物を含む組成物とを接触させることを含み、この構築物は、（ａ）アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。
【００８９】
いくつかの実施形態において、個体の組織における補体媒介型損傷を検出する方法（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を検出する方法）であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型組織障害（または補体媒介型炎症）の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。
【００９０】
いくつかの実施形態において、個体の組織における補体媒介型損傷を検出する方法（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を検出する方法）であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する

抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型組織障害（または補体媒介型炎症）の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。

【００９１】

いくつかの実施形態において、個体の組織における酸化による損傷（または酸化による損傷が関与する炎症性疾患）を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における酸化による損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、酸化による損傷は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係があ

る。

【００９２】

いくつかの実施形態において、個体の組織における酸化による損傷（または酸化による損傷が関与する炎症性疾患）を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における酸化による損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化される。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、酸化による損傷は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。

【００９３】

いくつかの実施形態において、個体の組織における非虚血性組織損傷（または非虚血性組織損傷が関与する炎症性疾患）を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、非虚血性組織損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施

形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、非虚血性組織損傷は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。

【００９４】

いくつかの実施形態において、個体の組織における非虚血性組織損傷（または非虚血性組織損傷が関与する炎症性疾患）を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、非虚血性組織損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化される。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、組織は、肝臓または門脈路、心臓、筋肉、脳、中枢神経系または末梢神経系、胃腸管、肺、肢、動脈血管系または静脈血管系、皮膚、骨髄細胞のいずれかであり、赤血球細胞、血小板及び有核細胞、膵臓、目、関節及び腎臓を含む。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、組織は、目、関節及び腎臓のいずれかである。いくつかの実施形態において、非虚血性組織損傷は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。

【００９５】

いくつかの実施形態において、個体における組織特異的な炎症性疾患（または酸化による損傷が関与する疾患）を診断する（または診断を補助する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性疾患の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介し

て接続する。いくつかの実施形態において、診断される炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００９６】

いくつかの実施形態において、個体における組織特異的な炎症性疾患（または酸化による損傷が関与する疾患）を診断する（または診断を補助する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性疾患の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、診断される炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００９７】

いくつかの実施形態において、個体における組織特異的な炎症性疾患（または酸化による損傷が関与する疾患）を診断する（または診断を補助する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性疾患の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、診断される炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出

症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００９８】

いくつかの実施形態において、個体における組織特異的な炎症性疾患（または酸化による損傷が関与する疾患）を診断する（または診断を補助する）方法であって、個体の組織サンプルと、構築物を含む有効な量の組成物とを接触させることを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性疾患の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、診断される炎症性疾患は、炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型、例えば、超急性の異種移植片の注入）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応（例えば、薬物アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出症候群）、自己免疫障害または免疫複合体障害のいずれかである。

【００９９】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、目の疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、補体活性化に関連する目の疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含め、加齢黄斑変性（「ＡＭＤ」）である。本明細書に記載する方法によって診断可能な他の目の疾患としては、限定されないが、ＣＭＶ網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜色素変性、網膜剥離、増殖性硝子体網膜症及び目の黒色腫が挙げられる。

【０１００】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、炎症性関節炎である。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、腎臓疾患であり、限定されないが、急性腎臓損傷、糸球体腎炎、慢性腎臓疾患及び巣状分節性糸球体硬化症が挙げられる。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、炎症性障害であり、限定されないが、火傷、内毒血症、敗血症ショック、成人呼吸促迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、連鎖球菌関連後の糸球体腎炎、膜性腎症及び膵炎が挙げられる。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、妊娠に関連する疾患であり、限定されないが、ＨＥＬＬＰ（溶血性貧血、肝臓酵素の上昇、及び低い血小板数）、習慣性流産及び子癇前症が挙げられる。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、診断すべき疾患は、自己免疫障害または免疫複合体障害であり、限定されないが、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、視神経脊髄

炎、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、ＩｇＧ４関連疾患、インスリン依存性糖尿病、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、クローン病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、突発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、自己免疫性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎ＩＩ型、膜性疾患、発作性夜間血色素尿症、加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑症、ぶどう膜炎、網膜変性障害、糖尿病性ネフロパシー、巣状分節性糸球体硬化症、ＡＮＣＡ関連脈管炎、溶血性尿毒症症候群、志賀毒素が関連する溶血性尿毒症症候群及び非定型溶血性尿毒症症候群が挙げられる。いくつかの実施形態において、治療すべき疾患は、自己免疫性糸球体腎炎であり、限定されないが、免疫グロブリンＡネフロパシーまたは膜性増殖性糸球体腎炎Ｉ型が挙げられる。

【０１０５】

（目における組織損傷を検出する方法）

個体の目における損傷または炎症を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）（ｉ）アネキシンＩＶに特異的に結合するか；または（ｉｉ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、目に検出可能な部分が存在することは、目における損傷または炎症の指標である方法も、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、注射、例えば、目への注射によって投与される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、この方法は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜の悪化を検出するのに有用である。いくつかの実施形態において、この方法は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜における炎症を検出するのに有用である。いくつかの実施形態において、この方法は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜の酸化による損傷を検出するのに有用である。いくつかの実施形態において、この方法は、黄斑におけるＲＰＥ／脈絡膜界面での病変を検出するのに有用である。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、個体の目の組織における補体媒介型損傷を検出する方法（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を検出する方法）であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、この組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型の目の組織損傷（または補体媒介型炎症）の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、検出可能な部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。いくつかの実施形態において、目の組織は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜である。いくつかの実施形態において、個体の目の組織

における酸化による損傷を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、この組織に検出可能な部分が存在することは、目の組織における酸化による損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、検出可能な部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。いくつかの実施形態において、目の組織は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜である。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、個体における炎症性の目の疾患（または酸化による損傷を伴う目の疾患）を診断する（または診断を補助する）方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、目の組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性の目の疾患（または酸化による損傷を伴う目の疾患）の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、検出可能な部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、個体の目の組織における補体媒介型損傷（または炎症、例えば、補体媒介型炎症を検出する）を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、補体媒介型の目の組織損傷（または、補体媒介型炎症）の指標である

、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、目の組織は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜である。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、個体の目の組織における酸化による損傷を検出する方法であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、組織に検出可能な部分が存在することは、目の組織における酸化による損傷の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、目の組織は、感光細胞、網膜神経節細胞、ＲＰＥ、ブルッフ膜、脈絡毛細管板複合体、黄斑または角膜である。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、個体における炎症性の目の疾患（または酸化による損傷を伴う目の疾患）を診断する方法（または診断を補助する方法）であって、構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、この構築物が、（ａ）リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）検出可能な部分とを含み、目の組織に検出可能な部分が存在することは、組織における炎症性の目の疾患（または酸化による損傷を伴う目の疾患）の指標である、方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、検出可能な部分を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスフ

ァチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、目の疾患は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎（前部及び後部）、緑内障、開放隅角／広隅角緑内障、閉塞隅角／狭隅角緑内障、網膜色素変性（ＲＰ）、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植及び目の黒色腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、目の疾患はＡＭＤである。

【０１１２】

（標的構築物）

本出願は、いくつかの実施形態において、限定されないが、本明細書に記載する任意の１つ以上の方法に有用であり得る標的化された構築物を提供する。この章で記載されるいずれかの構築物を、上の章に記載された任意の方法に使用可能であることが理解されるべきである。本出願は、さらに、本明細書に記載する標的構築物のいずれかを個体に投与することによる、個体の補体活性化部位、組織損傷（例えば、非虚血性組織損傷）、または補体に関連する疾患部位に、本明細書に開示する補体調整剤または検出可能な部分のいずれかを送達する方法を提供する。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤または検出可能な部分とを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬剤（例えば、補体調整剤、例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメント（本明細書で以下、「標的部分」とも呼ばれる）と、検出可能な部分（本明細書で以下、「活性部分」とも呼ばれる）が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列、配列番号２の配列、または配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４の配列、配列番号５の配列、または配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列、配列番号８の配列、または配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１０の配列、配列番号１１の配列、または配列番号１２を含む重鎖可変ドメインの配列を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態に

おいて、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分を含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキ

シンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号４の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号６の重鎖ＣＤＲ３を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号８の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号９の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号１０の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号１１の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号１２の重鎖ＣＤＲ３を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、ア

ネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１３の軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１４の軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、この抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性モノクローナル抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはその

フラグメントが、（ｉ）配列番号１３の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号１７の配列を含むｓｃＦｖである、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号１８の配列を含むｓｃＦｖである、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列、配列番号２６の配列、または配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメ

インを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列、配列番号３２の配列、または配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態にお

いて、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性

損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２６の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号２７の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号３２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３４の軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実

施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分）または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３５の軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３５の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつ

かの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号３７の配列を含むｓｃＦｖである、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号３８の配列を含むｓｃＦｖである、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、直接結合するか、共有結合するか、または可逆的に結合する。

【０１３１】

本明細書で使用される「構築物」または「標的構築物」は、「標的部分」及び「活性部分」を含む天然で生じない分子を指す。標的部分は、アネキシンＩＶに特異的に結合することができる。標的構築物の標的部分は、例えば、補体活性化の部位に対するこの分子の標的化された送達を担当する。活性部分は、治療活性、例えば、具体的には、補体活性化の阻害、または検出を担当し、例えば、標的部分の検出及び／または局在化を可能にする。標的構築物分子の標的部分及び活性部分は、この２つの部分の望ましい官能基が維持される限り、当該技術分野で既知の任意の方法によって接続することができる。

【０１３２】

従って、本明細書に記載する標的構築物は、一般的に、本明細書に記載する抗体によって認識されるエピトープに対する結合、治療活性を発揮するか、または検出を可能にするという二重の機能を有する。「モノクローナル抗体Ｂ４抗体のエピトープ」は、Ｂ４抗体に天然で結合するエピトープの約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％の結合アフィニティを有するＢ４抗体またはＣ２抗体に結合するエピトープを含め、天然に生じるＢ４抗体またはＣ２抗体に結合する任意

の分子を指す。結合アフィニティは、例えば、表面プラズモン共鳴、比色滴定、ＥＬＩＳＡ及びフローサイトメトリーを含め、当該技術分野で既知の任意の方法によって決定することができる。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物は、一般的に、補体活性化を阻害する（例えば、副経路及び／またはレクチン経路の活性化を阻害する）ことができる。標的構築物は、本明細書に記載するような天然に生じる抗体よりも強力な補体阻害剤であってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、標的構築物は、Ｂ４抗体またはＣ２抗体の約１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１２倍、１４倍、１６倍、１８倍、２０倍、２５倍、３０倍、４０倍、またはそれより多い補体阻害活性を有する。いくつかの実施形態において、標的構築物は、ＥＣ５０が、約１００ｎＭ未満、９０ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、７０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、５０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、３０ｎＭ未満、２０ｎＭ未満、または１０ｎＭ未満であり、これらの数字の間にある任意の値を含む。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、ＥＣ５０が、約５～６０ｎＭであり、例えば、８～５０ｎＭ、８～２０ｎＭ、１０～４０ｎＭ、２０～３０ｎＭのいずれかを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、Ｂ４抗体またはＣ２抗体の約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％の補体阻害活性を有する。

【０１３４】

補体阻害は、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏザイモサンアッセイ、赤血球の溶解物についてのアッセイ、抗体または免疫複合体の活性化アッセイ、副経路活性化アッセイ及びマンナン活性化アッセイを含む当該技術分野で既知の任意の方法に基づいて評価することができる。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、融合タンパク質である。本明細書で使用される「融合タンパク質」は、互いに作動可能に接続した２つ以上のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を指す。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、互いに直接的に融合される。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、アミノ酸リンカー配列によって接続する。リンカー配列の例は、当該技術分野で知られており、例えば、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）２、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）３、（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ）４、（ＳｅｒＧｌｙ４）、（ＳｅｒＧｌｙ４）２、（ＳｅｒＧｌｙ４）３及び（ＳｅｒＧｌｙ４）４が挙げられる。接続配列は、補体因子の異なるドメイン間で見出される「天然の」接続配列を含んでいてもよい。融合タンパク質中の標的部分及び活性部分の順序は、さまざまであってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、標的部分のＣ末端は、標的構築物の活性部分のＮ末端に（直接的または間接的に）融合する。いくつかの実施形態において、標的部分のＮ末端は、標的構築物の活性部分のＣ末端に（直接的または間接的に）融合する。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分は、配列番号１９～２４及び５７のいずれかの核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、配列番号１９～２４及び５７のいずれかの配列に少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一の核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分は、配列番号３７または３８のいずれかの核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、配列番号３７または３８のいずれかの配列に少なくとも約５

０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一の核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、化学架橋剤によって接続した標的部分と活性部分を含む。この２つの部分の接続は、この２つの部分に配置される反応性基で起こってもよい。架橋剤を用いて標的化し得る反応性基としては、一級アミン、スルフヒドリル、カルボニル、炭水化物及びカルボン酸、またはタンパク質に付加することができる活性な基が挙げられる。化学架橋剤の例は、当該技術分野でよく知られており、限定されないが、ビスマレイミドヘキサン、マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、ＮＨＳ－エステル－マレイミド架橋剤、例えば、ＳＰＤＰ、カルボジイミド、グルタルアルデヒド、ＭＢＳ、スルホ－ＭＢＳ、ＳＭＰＢ、スルホ－ＳＭＰＢ、ＧＭＢＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、ＥＭＣＳ、スルホ－ＥＭＣＳ、イミドエステル架橋剤、例えば、ＤＭＡ、ＤＭＰ、ＤＭＳ、ＤＴＢＰ、ＥＤＣ及びＤＴＭＥが挙げられる。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分は、非共有結合により接続する。例えば、この２つの部分は、２つの相互作用する架橋タンパク質（例えば、ビオチン及びストレプトアビジン）によって一緒になってもよく、それぞれが標的部分または活性部分に接続する。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、本明細書に記載する２つ以上の（同じまたは異なる）標的部分を含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、本明細書に記載する２つ以上の（同じまたは異なる）活性部分を含む。これらの２つ以上の（または活性）部分は、互いに直列に接続して（例えば、融合して）いてもよい。いくつかの実施形態において、標的構築物は、１個の標的部分と、２個以上の（例えば、３個、４個、５個またはそれより多い）活性部分とを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、１個の活性部分と、２個以上の（例えば、３個、４個、５個またはそれより多い）標的部分とを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、２個以上の標的部分と、２個以上の活性部分とを含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、単離された標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物は、ダイマーまたはマルチマーを生成する。

【０１４２】

標的構築物中の活性部分及び標的部分は、同じ種（例えば、ヒトまたはマウス）または異なる種に由来していてもよい。

【０１４３】

さらに、標的構築物及び標的構築物分子を含む組成物（例えば、医薬組成物）も本明細書に提供される。本明細書は、さらに、本明細書に記載する任意のいずれかの標的構築物を個体に投与することによる、個体の補体活性化部位、組織損傷（例えば、非虚血性組織損傷）の部位、または補体に関連する疾患部位に、本明細書に開示する補体調整剤または検出可能な部分のいずれかを送達する方法を提供する。

【０１４４】

本明細書で使用される「標的構築物」は、「標的部分」及び「活性部分」を含む天然で生じない分子を指す。特定の実施形態において、標的部分は、アネキシンＩＶに特異的に結合することができる。特定の実施形態において、標的部分は、リン脂質、例えば、ＰＣ、ＰＥ、及び／またはＣＬに結合することができる。従って、標的構築物の標的部分は、例えば、補体活性化の部位に対するこの分子の標的化された送達を担当する。活性部分は、治療活性、例えば、具体的には、補体活性化の阻害、または検出を担当し、例えば、標

的部分の検出及び／または局在化を可能にする。標的構築物分子の標的部分及び活性部分は、この２つの部分の望ましい官能基が維持される限り、当該技術分野で既知の任意の方法によって接続することができる。

【０１４５】

従って、本明細書に記載する標的構築物は、一般的に、本明細書に記載する抗体によって認識されるエピトープに対する結合、治療活性を発揮するか、または検出を可能にするという二重の機能を有する。「Ｂ４またはＣ２抗体のエピトープ」は、Ｂ４またはＣ２抗体に天然で結合するエピトープの約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％のいずれかの結合アフィニティでＢ４またはＣ２抗体に結合するエピトープを含む、天然に生じるＢ４抗体またはＣ２抗体に結合する任意の分子を指す。結合アフィニティは、例えば、表面プラズモン共鳴、比色滴定、ＥＬＩＳＡ及びフローサイトメトリーを含め、当該技術分野で既知の任意の方法によって決定することができる。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物は、一般的に、補体活性化を阻害する（例えば、副経路及び／またはレクチン経路の活性化を阻害する）ことができる。標的構築物は、本明細書に記載するような天然に生じる抗体よりも強力な補体阻害剤であってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、標的構築物は、Ｂ４抗体またはＣ２抗体の約１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１２倍、１４倍、１６倍、１８倍、２０倍、２５倍、３０倍、４０倍、またはそれより多い補体阻害活性を有する。いくつかの実施形態において、標的構築物は、ＥＣ５０が、約１００ｎＭ未満、９０ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、７０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、５０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、３０ｎＭ未満、２０ｎＭ未満、または１０ｎＭ未満であり、これらの数字の間にある任意の値を含む。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、ＥＣ５０が、約５～６０ｎＭであり、例えば、８～５０ｎＭ、８～２０ｎＭ、１０～４０ｎＭ、２０～３０ｎＭのいずれかを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、Ｂ４抗体またはＣ２抗体の約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％の補体阻害活性を有する。

【０１４７】

補体阻害は、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏザイモサンアッセイ、赤血球の溶解物についてのアッセイ、抗体または免疫複合体の活性化アッセイ、副経路活性化アッセイ及びマンナン活性化アッセイといった当該技術分野で既知の任意の方法に基づいて評価することができる。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、融合タンパク質である。本明細書で使用される「融合タンパク質」は、互いに作動可能に接続した２つ以上のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を指す。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、互いに直接的に融合される。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、アミノ酸リンカー配列によって接続する。リンカー配列の例は、当該技術分野で知られており、例えば、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）２、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）３、（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ）４、（ＳｅｒＧｌｙ４）、（ＳｅｒＧｌｙ４）２、（ＳｅｒＧｌｙ４）３及び（ＳｅｒＧｌｙ４）４が挙げられる。接続配列は、補体因子の異なるドメイン間で見出される「天然の」接続配列を含んでいてもよい。融合タンパク質中の標的部分及び活性部分の順序は、さまざまであってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、標的部分のＣ末端は、標的構築物の活性部分のＮ末端に（直接的または間接的に）融合する。いくつかの実施形態において、標的部分のＮ末端は、標的構築物の活性部分のＣ末端に（直接的または間接的に）融合する。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分は、配列番号１９～２４、３９～４３、５７及び５８のいずれかの核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる

。いくつかの実施形態において、標的構築物分子は、配列番号１９～２４及び３９～４３のいずれかの配列に少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％同一の核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、化学架橋剤によって接続した標的部分と活性部分を含む。この２つの部分の接続は、この２つの部分に配置される反応性基で起こってもよい。架橋剤を用いて標的化し得る反応性基としては、一級アミン、スルフヒドリル、カルボニル、炭水化物及びカルボン酸、またはタンパク質に付加することができる活性な基が挙げられる。化学架橋剤の例は、当該技術分野でよく知られており、限定されないが、ビスマレイミドヘキサン、マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、ＮＨＳ－エステル－マレイミド架橋剤、例えば、ＳＰＤＰ、カルボジイミド、グルタルアルデヒド、ＭＢＳ、スルホ－ＭＢＳ、ＳＭＰＢ、スルホ－ＳＭＰＢ、ＧＭＢＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、ＥＭＣＳ、スルホ－ＥＭＣＳ、イミドエステル架橋剤、例えば、ＤＭＡ、ＤＭＰ、ＤＭＳ、ＤＴＢＰ、ＥＤＣ及びＤＴＭＥが挙げられる。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分は、非共有結合により接続する。例えば、この２つの部分は、２つの相互作用する架橋タンパク質（例えば、ビオチン及びストレプトアビジン）によって一緒になってもよく、それぞれが標的部分または活性部分に接続する。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、標的構築物は、本明細書に記載する２つ以上の（同じまたは異なる）標的部分を含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、本明細書に記載する２つ以上の（同じまたは異なる）活性部分を含む。これらの２つ以上の（または活性）部分は、互いに直列に接続して（例えば、融合して）いてもよい。いくつかの実施形態において、標的構築物は、標的部分と、２個以上の（例えば、３個、４個、５個またはそれより多い）活性部分とを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、活性部分と、２個以上の（例えば、３個、４個、５個またはそれより多い）標的部分とを含む。いくつかの実施形態において、標的構築物は、２個以上の標的部分と、２個以上の活性部分とを含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、単離された標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物は、ダイマーまたはマルチマーを生成する。

【０１５４】

標的構築物中の活性部分及び標的部分は、同じ種（例えば、ヒトまたはマウス）または異なる種に由来していてもよい。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）治療薬剤または検出可能な部分とを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬剤（例えば、補体調整剤、例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメント（本明細書で以下、「標的部分」とも呼ばれる）と、検出可能な部分（本明細書で以下、「活性部分」とも呼ばれる）が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列、配列番号２の配列、または配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４の配列、配列番号５の配列、または配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列、配列番号８の配列、または配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１０の配列、配列番号１１の配列、または配列番号１２を含む重鎖可変ドメインの配列を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分を含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリ

ンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に

存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号４の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号６の重鎖ＣＤＲ３を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号７の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号８の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号９の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号１０の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号１１の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号１２の重鎖ＣＤＲ３を含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１３の軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１４の軽鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号１６の重鎖可変ドメイ

ンを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、この抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性モノクローナル抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１３の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号１４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号１７の配列を含むｓｃＦｖである、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）アネキシンＩＶに特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号１８の配列を含むｓｃＦｖである、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば

、モノクローナル抗体Ｂ４）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｂ４）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。いくつかの実施形態において、構築物は、補体調整剤（例えば、補体阻害剤）を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。いくつかの実施形態において、標的部分と活性部分が、直接接続する。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列、配列番号２６の配列、または配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）補体調整剤または検出可能な部分とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列、配列番号３２の配列、または配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列

を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬

組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号２５の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２６の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号２７の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号３２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質

に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３４の軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、配列番号３５の軽鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分

（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはそのフラグメントが、（ｉ）配列番号３５の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって接続する。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号３７の配列を含むｓｃＦｖである、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、標的構築物（または構築物を含む組成物、例えば、医薬組成物）であって、この標的構築物が、（ａ）リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントと、（ｂ）活性部分（例えば、治療薬部分または検出可能な部分）とを含み、この抗体またはフラグメントが、配列番号３８の配列を含むｓｃＦｖである、標的構築物が提供される。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）の結合を競争的に阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗体フラグメントは、リン脂質に対する病原性抗体（例えば、モノクローナル抗体Ｃ２）と同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）及びホスファチジルコリン（ＰＣ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、リン脂質は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質は、酸化されている。いくつかの実施形態において、構築物は、治療薬部分（例えば、補体阻害剤）を含む活性部分を含む。いくつかの実施形態において、構築物は、検出可能な部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、

構築物は、融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）を介して接続する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、標的部分と、活性部分が、直接結合するか、共有結合するか、または可逆的に結合する。

【０１７３】

（標的部分（例えば、損傷に関連するネオエピトープを認識する抗体））

本明細書に記載する抗体またはそのフラグメント（標的構築物の観点で与えられるとき、標的部分とも呼ばれる）は、アネキシンＩＶまたはリン脂質に特異的に結合する。

【０１７４】

本明細書に記載する抗体またはそのフラグメント（標的構築物の観点で与えられるとき、標的部分とも呼ばれる）は、いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶに特異的に結合する。

【０１７５】

アネキシンＩＶは、Ｃａ２＋及びリン脂質タンパク質であるタンパク質のファミリーに属する。アネキシン構造は、４回のアネキシン繰り返しの保存されたＣａ２＋及び膜結合コア（アネキシンＩＶについて８回）と、可変Ｎ末端領域とからなる。アネキシンは、可溶性細胞質タンパク質であるが、明らかなシグナル配を欠いており、明らかに古典的な分泌経路に入ることができないにも関わらず、アネキシンは、細胞外液中で特定されるか、またはほとんど解明されていない結合部位によって外部の細胞表面と会合する。アネキシンＩＶは、上皮細胞によって主に産生され、肺、腸、膵臓、肝臓、感光体及び腎臓でも高レベルで見出される。Ｒｅｓｃｈｅｒら、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．、（２００４）、１１７：２６３１－２６３９、Ｋｕｌｉｋら、（２００９）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８２（９）：５３６３－７３及びＺｅｒｎｉｉｉら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｍｏｓｃ）．、（２００３）、６８（１）：１２９－６０。アネキシンＩＶは、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）の顕著な特徴であるドルーゼン中にも存在する（Ｒａｙｂｏｒｎ、Ｍ．Ｅ．、Ｓａｋａｇｕｃｈｉ、Ｓ．、Ｓｈａｄｒａｃｈ、Ｋ．、Ｃｒａｂｂ、Ｊ．Ｗ．及びＨｏｌｌｙｆｉｅｌｄ、Ｊ．Ｇ．（２００６）Ｒｅｔ　Ｄｅｇｅｎ　Ｄｉｓ　Ａｄｖ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　Ｂｉｏ　５７２、７５－７８）。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、非虚血性損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、虚血－再灌流による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、個体中の非虚血性損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、酸化による損傷を

受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、虚血－再灌流による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、有核細胞（例えば、哺乳動物細胞）によって産生される。いくつかの実施形態において、アネキシンＩＶは、組み換えタンパク質である。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、組織損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞またはこの組織に隣接する細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の非虚血性損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、非虚血性損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞またはこの組織に隣接する細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、酸化による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞またはこの組織に隣接する細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の虚血－再灌流による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、再灌流による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞またはこの組織に隣接する細胞の表面には存在しない。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体の組織損傷（例えば、非虚血性損傷）及び／または酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在する。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の非虚血性損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在するが、組織損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の非虚血性損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在するが、非虚血性損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上のエピトープは、個体中の酸化による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在するが、酸化による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントのためのアネキシンＩＶ上

のエピトープは、個体中の虚血－再灌流による損傷を受ける組織（または受ける危険性がある組織）またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）に存在するが、再灌流による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織またはこの組織に隣接した細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）には存在しない。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する抗体またはそのフラグメント（標的構築物の観点で与えられるとき、標的部分とも呼ばれる）は、リン脂質に特異的に結合し、リン脂質としては、限定されないが、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、カルジオリピン（ＣＬ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）及びマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）が挙げられる。ＰＥ、ＣＬ及びＰＣは、生体膜中に見出されるリン脂質群である。ホスファチジルコリンは、細胞膜の軸索原形質または外葉に最も一般的に見出される。ホスファチジルコリンは、ホスファチジルコリン転移タンパク質（ＰＣＴＰ）によって細胞内の膜間に輸送されると考えられる。リン脂質は、コリン頭部基及びグリセロリン酸と、種々の脂肪酸とで構成され、ある脂肪酸は、飽和脂肪酸であり、ある脂肪酸は、不飽和脂肪酸である。ＰＥは、２個の脂肪酸及びリン酸でエステル化されたグリセロールエステルの組み合わせからなる。一方、ホスフェート基を、ホスファチジルコリン中でコリンと合わせ、ＰＥ中でエタノールアミンと合わせる。この２個の脂肪酸は、同じであってもよく、または異なっていてもよく、通常は、１，２位にある（が、１，３位にあってもよい）。カルジオリピン（ＩＵＰＡＣ名「１，３－ビス（ｓｎ－３’－ホスファチジル）－ｓｎ－グリセロール」）は、ミトコンドリアの内膜の重要な要素であり、脂質組成物全体の約２０％を構成する。カルジオリピン（ＣＬ）は、ジホスファチジルグリセロール脂質の一種であり、２個のホスファチジルグリセロールが、中央でグリセロール骨格と接続し、ダイマー構造を生成する。ほとんどの動物の組織において、カルジオリピンは、これらそれぞれに２個の不飽和結合を有する１８炭素の脂肪アルキル鎖を含む。（１８：２）４アシル鎖の配座は、哺乳動物のミトコンドリアの内膜タンパク質に対し、ＣＬが高いアフィニティを有するために構造的に重要な必要条件であることが提案されている。リン脂質の沈着が、加齢黄斑変性を有する目で示されている（Ｌｏｍｍａｔｚｓｃｈら（２００８）　Ｇｒａｅｆｅｓ　Ａｒｃｈ　Ｃｌｉｎ　Ｅｘｐ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．２４６（６）：８０３－１０）。

【０１８１】

マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）は、反応性酸素種（ＲＯＳ）から作られ、そのため、酸化ストレスのバイオマーカーとしてｉｎ　ｖｉｖｏでアッセイされることが多い。反応性酸素種は、多価不飽和脂質を分解し、マロンジアルデヒドを生成する。この化合物は、反応性アルデヒドであり、細胞内で毒性のストレスを引き起こし、終末過酸化産物（ＡＬＥ）と呼ばれる共有結合タンパク質付加物を生成する多くの反応性求電子試薬種の１つである。このアルデヒドの産生は、有機体における酸化ストレスの程度を測定するためのバイオマーカーとしても使用される。ＭＤＡの改変は、加齢黄斑変性を有する目及びウェット型ＡＭＤのレーザにより誘発されるマウスＣＮＶモデルにおいて示されている（Ｗｅｉｓｓｍａｎら（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ．４７８（７３６７）：７６－８１）。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の組織損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の目の疾患を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織

に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、酸化されている。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の組織損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の目の疾患を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、個体中の酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在する。いくつかの実施形態において、リン脂質は、中性である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、正に帯電している。いくつかの実施形態において、リン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）は、酸化されている。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の組織損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、組織損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の目の疾患を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、目の疾患を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、酸化による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞（または病的な構造（例えば、ドルーゼン））またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の組織損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、組織損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の目の疾患を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、目の疾患を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構

造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントが結合するリン脂質（例えば、ＰＥ、ＣＬ、ＭＤＡ、及び／またはＰＣ）のエピトープは、個体中の酸化による損傷を受けている組織（または受ける危険性がある組織）中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面に存在するが、酸化による損傷を受けていない（または受ける危険性がない）組織中の細胞の表面、基底膜（例えば、ブルッフ膜）または病的な構造（例えば、ドルーゼン）またはこの組織に隣接した細胞の表面には存在しない。

【０１８６】

上述のように、本明細書に記載する特定の組織中の細胞（及び／または病的な構造）またはこの組織に隣接する細胞としては、ある組織または器官の一部である細胞（及び／または病的な構造、例えば、ドルーゼン）、または特定の事象（例えば、非虚血性損傷または酸化による損傷）が起こりつつあるか、起こりそうであるか、または起こり始めている組織または臓器に隣接する（境界、フランキング部位、接続部位の微細環境において、近いか、直接接している）ものが挙げられる。

【０１８７】

本明細書に記載するように、本明細書に記載する特定の組織中の細胞、基底膜（例えば、ブルッフ膜）、または病的な構造（例えば、ドルーゼン）、またはこの組織に隣接するものとしては、特定の事象（例えば、非虚血性損傷または酸化による損傷）が起こりつつあるか、起こりそうであるか、または起こり始めている組織または臓器の一部である細胞、またはこれらに隣接する（境界、フランキング部位、接続部位の微細環境において、近いか、直接接している）ものが挙げられる。隣接する細胞の場合には、この細胞は、十分に、酸化による損傷及び／または炎症の条件が、隣接する細胞及び特定の組織または臓器に影響を与えるような特定の組織または臓器の微細環境内である。このような細胞は、限定されないが、「ストレスタンパク質」の表出（例えば、熱ショックタンパク質及びアネキシンを含め、細胞ストレス応答に関連する他のタンパク質）、またはタンパク質、改変タンパク質または他の分子の細胞表面での表出を含め、細胞表面上の他の分子（リン脂質、炭水化物部分）といったストレスの徴候を示すだろう。このような細胞は、アポトーシスを受けるか、またはアポトーシスの徴候を示してもよく、このような徴候には、細胞の形態学的変化、クロマチンの濃縮、細胞シグナル形質導入タンパク質の相互作用の変化、細胞内カルシウム量の変化、リン脂質の外在化、細胞脱離、細胞表面構造の消失などを含む。

【０１８８】

本明細書で使用する場合、「～に選択的に結合する」という用語は、あるタンパク質から別のタンパク質、脂質、または炭水化物部分に対する特定の結合（例えば、抗原に対する抗体、そのフラグメントまたは結合対の結合）を指し、結合の程度は、標準的なアッセイ（例えば、イムノアッセイ）によって測定される場合、アッセイのためのバックグラウンドコントロールよりも統計学的に有意に高い。例えば、イムノアッセイを行う場合、コントロールは、典型的には、抗体または抗原結合フラグメントのみを含有する反応ウェル／管を含み（すなわち、抗原が存在しない場合）、抗原が存在しない状態で、抗体またはその抗原結合フラグメントによる反応性の量（例えば、ウェルに対する非特異的な結合）は、バックグラウンドであると考えられる。結合は、限定されないが、ウェスタンブロット、イムノブロット、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、免疫沈降法、表面プラズモン共鳴、化学発光法、偏光蛍光法、燐光法、免疫組織化学的分析、マトリックス支援レーザ脱離イオン化飛行時間（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）質量分光法、マイクロサイトメトリー、マイクロアレイ、顕微鏡法、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）及びフローサイトメトリーを含め、当該技術分野で標準的な種々の方法を用いて測定することができる。

【０１８９】

本発明によれば、所与のタンパク質またはペプチドまたは他の分子の「エピトープ」は

、一般的に、抗体に関し、抗体またはその抗原結合フラグメントが、産生する抗体に対して結合する大きな分子の一部またはこの分子上の部位であると定義される。エピトープという用語は、所与のタンパク質または抗原の「抗原性決定因子」、「抗体結合部位」、または「保存された結合表面」という用語と相互に置き換え可能に使用することができる。さらに具体的には、エピトープは、抗体結合に関与するアミノ酸残基と、さらに、三次元空間での配座（例えば、配座的なエピトープ及び保存された結合表面）の両方によって定義することができる。エピトープは、約４～６アミノ酸残基程度の小さなペプチドに含まれてもよく、またはタンパク質の大きなセグメントに含まれていてもよく、抗体結合エピトープに関し、エピトープの三次元構造に言及するとき、連続的なアミノ酸残基で構成されている必要はない。抗体結合エピトープは、多くは、連続的なエピトープ（すなわち、直鎖エピトープ）ではなく、配座的なエピトープであり、言い換えると、抗体が結合するタンパク質またはポリペプチドの表面に三次元に配列したアミノ酸残基によって定義されるエピトープである。上述のように、配座的なエピトープは、アミノ酸残基の連続的な配列で構成されておらず、その代わりに、残基は、おそらく、一次タンパク質配列に広く分離しており、三次元での未処置の配座にタンパク質が折り畳まれた様式で、一緒になって結合表面を生成する。

【０１９０】

競争アッセイは、当該技術分野の標準的な技術を用いて行うことができる（例えば、競争ＥＬＩＳＡまたは他の結合アッセイ）。例えば、既知の標識された抗体（例えば、ｍＡｂ　Ｂ４）または血清、または特定の抗原に対する抗原を含むことが知られている別の組成物（例えば、抗原に対する天然抗体を含有することが知られている血清）に対する抗原の結合を阻害する能力によって、競争阻害剤を検出し、定量することができる。

【０１９１】

本発明によれば、抗体は、免疫グロブリンドメインを含むことを特徴とし、免疫グロブリンドメイン自体は、タンパク質の免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。概して、抗体分子は、２種類の鎖を含む。一方の種類の鎖は、重鎖またはＨ鎖と呼ばれ、他方は、軽鎖またはＬ鎖と呼ばれる。この２つの鎖は、等しいモル比で存在し、それぞれの抗体分子は、典型的には、２個のＨ鎖と２個のＬ鎖を有する。この２個のＨ鎖は、ジスルフィド結合に接続し、それぞれのＨ鎖は、ジスルフィド結合によってＬ鎖に接続する。ラムダ（λ）鎖及びカッパ（κ）鎖と呼ばれる２種類のＬ鎖が存在する。対照的に、アイソタイプと呼ばれる主要な５種類のＨ鎖の分類が存在する。この５つの分類は、免疫グロブリンＭ（ＩｇＭまたはμ）、免疫グロブリンＤ（ＩｇＤまたはδ）、免疫グロブリンＧ（ＩｇＧまたはλ）、免疫グロブリンＡ（ＩｇＡまたはα）及び免疫グロブリンＥ（ＩｇＥまたはε）を含む。このようなアイソタイプの間の独特の特徴は、免疫グロブリンの定常ドメインによって定義され、以下に詳細に記載する。ヒト免疫グロブリン分子は、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ１（γ１）、ＩｇＧ２（γ２）、ＩｇＧ３（γ３）及びＩｇＧ４（γ４）を含むＩｇＧの４種類のサブクラス、ＩｇＡ１（α１）及びＩｇＡ２（α２）を含むＩｇＡの２種類のサブクラスの９種類のアイソタイプを含む。ヒトにおいて、ＩｇＧサブクラス３及びＩｇＭは、最も強力な補体アクチベーター（古典的な補体系）であり、一方、ＩｇＧサブクラス１と、これより少ない程度ではあるが、サブクラス２は、古典的な補体系の中程度から低度のアクチベーターである。ＩｇＧ４サブクラスは、補体系（古典的経路または副経路）を活性化しない。副経路の補体系を活性化させることが知られているヒト免疫グロブリンの唯一のアイソタイプは、ＩｇＡである。マウスにおいて、ＩｇＧサブクラスは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ３である。マウスＩｇＧ１は、補体を活性化せず、一方、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ３は、補体アクチベーターである。

【０１９２】

免疫グロブリン分子のそれぞれのＨ鎖またはＬ鎖は、Ｌ鎖可変領域（ＶＬドメイン）、Ｌ鎖定常ドメイン（ＣＬドメイン）、Ｈ鎖可変領域（ＶＨドメイン）及びＨ鎖定常ドメイン（ＣＨドメイン）と呼ばれる２つの領域を含む。完全ＣＨドメインは、３つのサブドメ

イン（ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３）とヒンジ領域を含む。これと共に、１個のＨ鎖及び１個のＬ鎖は、免疫グロブリン可変領域を有する免疫グロブリン粒子のアームを生成してもよい。完全免疫グロブリン分子は、２つの関連する（例えば、ジスルフィド接続した）アームを含む。従って、全免疫グロブリンのそれぞれのアームは、ＶＨ＋Ｌ領域とＣＨ＋Ｌ領域を含む。本明細書で使用する場合、「可変領域」または「Ｖ領域」という用語は、ＶＨ＋Ｌ領域（Ｆｖフラグメントとしても知られる）、ＶＬ領域またはＶＨ領域を指す。さらに、本明細書で使用する場合、「定常領域」または「Ｃ領域」という用語は、ＣＨ＋Ｌ領域、ＣＬ領域またはＣＨ領域を指す。

【０１９３】

免疫グロブリン分子の抗原特異性は、可変領域またはＶ領域のアミノ酸配列によって与えられる。このように、異なる免疫グロブリン粒子のＶ領域は、その抗原特異性に依存して、顕著に変動するだろう。Ｖ領域の特定の部分は、他の部分よりも高度に保存されており、フレームワーク領域（ＦＲ領域）と呼ばれる。対照的に、Ｖ領域の特定の部分は、非常に可変性であり、超可変領域と呼ばれる。免疫グロブリン粒子のＶＬドメインとＶＨドメインの対の場合、それぞれのドメインからの超可変領域は、会合し、抗原結合部位（ａｎｔｉｇｅｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ、ａｎｔｉｇｅｎ ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ｓｉｔｅｓ）を生成する超可変ループを生成する。従って、超可変ループは、免疫グロブリンの特異性を決定付け、その表面が抗原に相補的であるため、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる。

【０１９４】

Ｌ鎖及びＨ鎖のＶ遺伝子配列セグメントは、両方とも、かなりのアミノ酸配列変動性を有する３つの領域を含む。このような領域は、それぞれ、Ｌ鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３及びＨ鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３と呼ばれる。Ｌ鎖のＣＤＲ１の長さは、異なるＶＬ領域間でかなり変動していてもよい。例えば、ＣＤＲ１の長さは、約７アミノ酸～約１７アミノ酸までさまざまであってもよい。対照的に、Ｌ鎖のＣＤＲ２及びＣＤＲ３の長さは、典型的には、異なるＶＬ領域間でかなり変動していてもよい。Ｈ鎖のＣＤＲ３の長さは、異なるＶＨ領域間でかなり変動していてもよい。例えば、ＣＤＲ３の長さは、約１アミノ酸～約２０アミノ酸までさまざまであってもよい。それぞれのＨ鎖及びＬ鎖のＣＤＲ領域は、ＦＲ領域によって隣接している。

【０１９５】

プロテアーゼを用いた免疫グロブリンの制限消化によって、２つのフラグメントを生成してもよい。抗原結合フラグメントは、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、またはＦ（ａｂ’）２フラグメントと呼ばれる。抗原に結合する能力を欠いたフラグメントは、Ｆｃフラグメントと呼ばれる。Ｆａｂフラグメントは、ＶＨ領域及びＣＨ領域（ＣＨ１ドメイン）の一部と対になったＬ鎖（ＶＬ＋ＣＬドメイン）を含む免疫グロブリン分子の１つのアームを含む。Ｆａｂ’フラグメントは、ヒンジ領域の一部がＣＨ１ドメインに接続したＦａｂフラグメントに対応する。Ｆ（ａｂ’）２フラグメントは、典型的には、ヒンジ領域において、ジスルフィド結合によって互いに正常に共有結合した２つのＦａｂ’フラグメントに対応する。

【０１９６】

本発明の単離された抗体は、このような抗体を含む血清、またはさまざまな程度まで精製された抗体を含んでいてもよい。本発明の全抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナルであってもよい。または、全抗体の機能的等価物、例えば、一本鎖抗体（例えば、ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体、１個より多いエピトープに結合することができる抗体（例えば、二重特異的抗体）、または１つ以上の異なる抗原に結合することができる抗体（例えば、二重特異的抗体または多重特異的抗体）を含め、１つ以上の抗体ドメインが切断されているか、または存在していない抗体結合フラグメント（例えば、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメントまたはＦ（ａｂ’）２フラグメント）、及びこれらの遺伝子操作された抗体または抗原結合フラグメントも、本発明で使用されてもよい。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、本発明で提供される標的構築物の標的部分は、抗体を含む。いくつかの実施形態において、標的部分は、ｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、（ｉ）配列番号１３の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１５の重鎖可変ドメインを含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、（ｉ）配列番号１４の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１６の重鎖可変ドメインを含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、配列番号１７の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、配列番号１８の配列を含むｓｃＦｖである。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、標的部分は、（ｉ）配列番号３４の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、（ｉ）配列番号３５の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、配列番号３７の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、配列番号３８の配列を含むｓｃＦｖである。

【０１９９】

一実施形態において、本発明の標的構築物は、ヒト化抗体またはそのフラグメント（例えば、ヒト化ｓｃＦｖ）を含む。ヒト化抗体またはそのフラグメントは、非ヒト種由来の免疫グロブリンから誘導される抗原結合部位を有する分子であり、残りの免疫グロブリンは、ヒト免疫グロブリンから誘導される分子の一部から誘導される。抗原結合部位は、ヒト定常ドメインに融合される完全可変領域、または可変ドメイン中の適切なヒトフレームワーク領域に接合した相補性決定領域（ＣＤＲ）のみを含んでいてもよい。ヒト化抗体またはそのフラグメントは、遺伝子操作技術、例えば、ＣＤＲグラフティングを用い、例えば、抗体可変領域をモデリングし、抗体を産生することによって産生することができる。ヒト化抗体を産生するための種々の技術の記載は、例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎら（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：６８５１－５５；Ｗｈｉｔｔｌｅら（１９８７）Ｐｒｏｔ．Ｅｎｇ．１：４９９－５０５；Ｃｏら（１９９０）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１１４９－１１５４；Ｃｏら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８８：２８６９－２８７３；Ｃａｒｔｅｒら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８９：４２８５－４２８９；Ｒｏｕｔｌｅｄｇｅら（１９９１）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２１：２７１７－２７２５及びＰＣＴ特許公開ＷＯ９１／０９９６７；ＷＯ９１／０９９６８及びＷＯ９２／１１３８３１の中に見出される。

【０２００】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、補体活性化を活性化しない。補体活性化の活性を低下させるか、またはなくすことによって、抗体またはそのフラグメントを改変する方法が、当該技術分野で知られている（Ｔａｎら（１９９０）　Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　８７、１６２－１６６）。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１の配列、配列番号２の配列、または配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４の配列、配列番号５の配列、または配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号７の配列、配列番号８の配列、または配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１０の配列、配列番号１１の配列、または配列番号１２を含む重鎖可変ドメインの配列を含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において

、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号４の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号６の重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号７の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号８の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉ）配列番号９の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号１０の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号１１の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号１２の重鎖ＣＤＲ３を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１３の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１４の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１３の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号１７の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号１８の配列を含むｓｃＦｖである。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号２５の配列、配列番号２６の配列、または配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号３１の配列、配列番号３２の配列、または配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／ま

たは（ｉｉ）配列番号２８の配列、配列番号２９の配列、または配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、リン脂質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号２５の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２６の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号２７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号３１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号３２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号２８の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号２９の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号３０の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２１３】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号２５の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２６の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号２７の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、リン脂質に特異的に結合し、（ｉ）配列番号３１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号３２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号２８の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号２９の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号３０の重鎖ＣＤＲ３を含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号３４の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号３５の軽鎖可変ドメインを含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号３４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号３５の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号３７の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号３８の配列を含むｓｃＦｖである。

【０２１７】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、補体活性化を活性化しない。補体活性化の活性を低下させるか、またはなくすことによって、抗体またはそのフラグメントを改変する方法が、当該技術分野で知られている（Ｔａｎら（１９９０）　Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　８７、１６２－１６６）。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号１の配列、配列番号２の配列、または配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号４の配列、配列番号５の配列、または配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号７の配列、配列番号８の配列、または配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号１０の配列、配列番号１１の配列、または配列番号１２を含む重鎖可変ドメインの配列を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｉｉｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号１の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号２の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号３の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号４の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号５の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号６の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号７の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉ）配列番号８の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）配列番号９の配列を含む軽鎖可変ドメイン；（ｉｖ）配列番号１０の配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｖ）配列番号１１の配列を含む重鎖可変ドメイン；及び（ｖｉ）配列番号１２の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号１の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号２の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号３の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号４の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号６の重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、アネキシンＩＶに特異的に結合し、（ｉ）配列番号７の軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）配列番号８の軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉｉ）配列番号９の軽鎖ＣＤＲ３；（ｉｖ）配列番号１０の重鎖ＣＤＲ１；（ｖ）配列番号１１の重鎖ＣＤＲ２；及び（ｖｉ）配列番号１２の重鎖ＣＤＲ３を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１３の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１４の軽鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１３の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１５の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、（ｉ）配列番号１４の軽鎖可変ドメイン；及び（ｉｉ）配列番号１６の重鎖可変ドメインを含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、ｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、標的部分は、（ｉ）配列番号３４の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、（ｉ）配列番号３５の軽鎖可変ドメイン；及び／または（ｉｉ）配列番号３６の重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号３７の配列を含むｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗体またはフラグメントは、配列番号３８の配列を含むｓｃＦｖである。

【０２２６】

（治療薬部分及び補体調整剤）

特定の実施形態において、標的構築物は、治療薬部分である活性部分を含む。いくつかの実施形態において、治療薬部分は、結合対、例えば、アネキシンＩＶ、ＰＥ、ＰＣ、ＭＤＡ、及び／またはＣＬの近傍空間に標的化されるか、またはこの近傍空間に存在し、標的部分によって認識される。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、治療薬部分は、例えば、黄斑浮腫を治療するための抗－ＶＥＧＦ薬を含み、限定されないが、例えば、モノクローナル抗体ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ）、ベバシズマブ誘導体、例えば、ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ）、ＶＥＧＦによって刺激されるチロシンキナーゼを阻害する経口で利用可能な低分子（例えば、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ）、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ）、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ）、アキシチニブ及びパゾパニブ）及びアフリバーセプト（ＥＹＬＥＡ）、ヒトＩｇＧ１のＦｃ部分に融合したヒトＶＥＧＦ受容体１及び２の細胞外ドメインからなる組み換え融合タンパク質が挙げられる。

【０２２８】

特定の実施形態において、標的構築物の治療薬部分は、例えば、ＣＭＶ網膜炎を治療するための抗ウイルス剤であり、限定されないが、例えば、Ｇａｎｃｉｃｌｏｖｉｒ、Ｆｏｓｃａｒｎｅｔ、Ｆｏｍｉｖｉｒｓｅｎ、Ｖａｌｇａｎｃｉｃｌｏｖｉｒ及びシドフォビルが挙げられる。特定の実施形態において、標的構築物の治療薬部分は、例えば、ぶどう膜炎を治療するためのコルチコステロイドまたは抗－ＴＮＦα剤であり、限定されないが、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、セルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ）及びゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ）、キサンチン誘導体（例えば、ペントキシフィリン）及びＢｕｐｒｏｐｉｏｎが挙げられる。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、緑内障を治療するために用いられる薬剤であり、限定されないが、例えば、プロスタグランジン、プロスタグランジン類似体（例えば、ミソプロストール、ランタンプロスト（ｌａｎｔａｎｐｒｏｓｔ）、ビマプロスト（ｂｉｍａｐｒｏｓｔ）、またはトラボプロスト）、β遮断薬（例えば、チモロール、レボブモモール（ｌｅｖｏｂｕｍｏｍｏｌ）、またはベタキソロール）、炭素脱水酵素阻害剤（例えば、ドルゾラミド（Ｔｒｕｓｏｐｔ）、ブリンゾラミド（Ａｚｏｐｔ）、またはアセタゾラミド（Ｄｉａｍｏｘ））、縮瞳薬（例えば、ピロカルピン）、コリン作動薬及び網膜神経節細胞の変性を防ぐため

の神経栄養因子が挙げられる。

【０２２９】

特定の実施形態において、治療薬剤は、限定されないが、例えば、抗－ＶＥＧＦ薬またはタンパク質キナーゼＣ阻害剤を含む、糖尿病性網膜症の治療に用いられる薬剤である。特定の実施形態において、治療薬剤は、網膜色素変性の治療に用いられる薬剤であり、例えば、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、炭素脱水酵素阻害剤Ａｃｅｔａｚｏｌａｍｉｄｅ、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、Ｄｉｌｔｉａｚｅｍ）及び免疫抑制剤（抗－網膜抗体が存在する場合）である。

【０２３０】

特定の実施形態において、治療薬剤は、限定されないが、例えば、ミノサイクリン及びダウノルビシンを含む、増殖性硝子体網膜症の治療に用いられる薬剤である。

【０２３１】

薬物（例えば、本明細書に記載する薬物）に対し、標的部分、例えば、Ｂ４またはＣ２抗体またはその抗体結合フラグメントを接合する方法は、当該技術分野で知られており、例えば、ＭｃＤｏｎａｇｈら（２００６）Ｐｒｏｔ Ｅｎｇｉｎｅｅｒ Ｄｅｓｉｇｎ Ｓｅｌｅｃｔ １９（７）：２９９－３０７；Ｈｕｒｗｉｔｚら（１９７５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ３５：１１７５－１１８１；Ｇａｒｎｅｔｔら（１９８３）Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ３１（５）：６６１－６７０；Ｋｏｖｔｕｎら（２００７）Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２５５（２）：２３２－４０；Ｔｅｉｃｈｅｒら（２０１２）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３６７（１９）：１８４７－８その他に記載される。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、治療薬部分は、補体調整剤である。補体調整剤の一例は、補体阻害剤である。いくつかの実施形態において、このような治療薬部分は、補体阻害剤である。従って、本明細書で使用する場合、「治療薬部分」という用語は、補体調整剤及び補体阻害剤の両方を包含することができる。

【０２３３】

本明細書に記載する構築物は、いくつかの実施形態において、補体調整剤、例えば、補体阻害剤を含む。

【０２３４】

本明細書で使用する場合、「補体阻害剤」という用語は、補体活性を低下させるか、またはなくす任意の化合物、組成物またはタンパク質を指す。補体活性の低下は、徐々に増えていってもよく（例えば、活性を１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％低下）、または完全なものであってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、標準的なｉｎ ｖｉｔｒｏ赤血球細胞溶血アッセイまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ ＣＨ５０ｅｑアッセイにおいて、補体活性を少なくとも１０（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０または９５、またはもっと多い）％阻害することができる。例えば、Ｋａｂａｔ及びＭａｙｅｒ（編集）、「Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ」１３５－２４０、Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ、ＩＬ、ＣＣ Ｔｈｏｍａｓ（１９６１）、１３５－１３９ページ、またはこのアッセイの従来の変形例、例えば、Ｈｉｌｌｍｅｎら（２００４）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５０（６）：５５２に記載されるようなニワトリ赤血球溶血方法を参照。

【０２３５】

ＣＨ５０ｅｑアッセイは、血清における古典的な全補体活性を測定するための方法である。この試験は、溶解アッセイであり、古典的な補体経路のアクチベーターとして抗体に感受性の赤血球を、及び試験血清の種々の希釈物を使用し、５０％溶解を与えるのに必要な量（ＣＨ５０）を決定する。例えば、分光光度計を用い、溶血率％を決定することができる。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、終末補体複合体（ＴＣＣ）生成の間接的な測定値を与える。ＴＣＣ自体が、測定される溶血を直接的に担当するからである。

【０２３６】

このアッセイは、当業者によく知られており、一般的に実施される。簡単に言うと、古典的な補体経路を活性化するために、希釈していない血清サンプル（例えば、ヒト血清サンプル）を、抗体に感受性の赤血球を含むマイクロアッセイウェルに加え、それによって、ＴＣＣを生成する。次いで、活性化された血清をマイクロアッセイウェル中で希釈し、捕捉試薬（例えば、ＴＣＣの１つ以上の要素に結合する抗体）でコーティングする。活性化されたサンプル中に存在するＴＣＣは、マイクロアッセイウェルの表面にあるモノクローナル抗体コーティングに結合する。このウェルを洗浄し、それぞれのウェルに対し、検出可能なように標識し、結合したＴＣＣを認識する検出試薬を加える。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識または酵素標識であってもよい。このアッセイの結果は、１ミリリットルあたりのＣＨ５０単位当量（ＣＨ５０　Ｕ　Ｅｑ／ｍＬ）で表される。

【０２３７】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏで補体活性を検出及び／または測定するためのさらなる方法は、作業例に記載され、例示される。

【０２３８】

本明細書に記載する補体阻害剤は、いくつかの実施形態において、レクチン経路の特異的な阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、副経路の特異的な阻害剤である。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、古典経路の特異的な阻害剤である。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、可溶性であるか、または膜結合タンパク質、例えば、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、崩壊促進因子（ＤＡＦ／ＣＤ５５）、ＣＤ５９、マウス補体受容体１関連遺伝子／タンパク質ｙ（Ｃｒｒｙ）、ヒト補体受容体１（ＣＲｌ）または因子Ｈ、または因子Ｉ、または補体経路の要素に特異的な抗体、例えば、エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）の商標名で上市される抗－ＣＳ抗体）、パキセリズマブ（エクリズマブの抗原結合フラグメント）、抗－因子Ｂ抗体（例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２３０によって産生されるモノクローナル抗体１３７９）、抗－プロペルジン抗体、抗－因子Ｄ抗体、抗－ＭＡＳＰ抗体、抗ＭＢＬ－抗体などである（以下を参照）。または、補体阻害剤は、低分子または線形または環状のペプチド、例えば、コンプスタチン、Ｎ－アセチルアスパルチルグルタミン酸（ＮＡＡＧＡ）などであってもよい。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－Ｃ５抗体、エクリズマブ、パキセリズマブ、抗－Ｃ３ｂ抗体、抗－Ｃ６抗体、抗－Ｃ７抗体、抗－因子Ｂ抗体、抗－因子Ｄ抗体及び抗－プロペルジン抗体、ヒト膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、ヒト崩壊促進因子（ＤＡＦ）、マウス崩壊促進因子（ＤＡＦ）、ヒトＣＤ５９、マウスＣＤ５９、マウスＣＤ５９アイソフォームＢ、マウスＣｒｒｙ、ヒトＣＲ１、因子Ｉ、ヒト因子Ｈ、マウス因子Ｈ、及び上述のいずれかの生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される。

【０２４０】

本明細書で使用する場合、「膜補因子タンパク質」、「ＭＣＰ」または「ＣＤ４６」は、宿主細胞での補体活性化を阻害し、因子Ｉが介在するＣ３ｂ及びＣ４ｂの開裂のための補因子として働く、広く分布したＣ３ｂ／Ｃ４ｂ結合細胞表面糖タンパク質を指し、その同族体を含む。Ｔ．Ｊ．Ｏｇｌｅｓｂｙら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．（１９９２）１７５：１５４７－１５５１。ＭＣＰは、補体活性化の制御因子（「ＲＣＡ」）として知られるファミリーに属する。ファミリーメンバーは、特定の構造的特徴を共有し、さまざまな数のショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）ドメインを含み、典型的には、６０アミノ酸長から７０アミノ酸長である。アミノ末端で開始し、ＭＣＰは、４つのＳＣＲ、セリン／トレオニン／プロリンを豊富に含む領域、特定されていない機能を有する領域、膜貫通疎水性ドメイン、細胞質アンカー及び細胞質尾部を含む。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、ヒトＭＣＰまたはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。

【０２４１】

配列番号４４は、全長ヒトＭＣＰアミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｐ１５５２９を参照）。アミノ酸１－３４は、シグナルペプチドに対応し、アミノ酸３５－３４３は、細胞外ドメインに対応し、アミノ酸３４４－３６６は、膜貫通ドメインに対応し、アミノ酸３６７－３９２は、細胞質ドメインに対応する。細胞外ドメインにおいて、アミノ酸３５－９６は、ＳＣＲ　１に対応し、アミノ酸９７－１５９は、ＳＣＲ　２に対応し、アミノ酸１６０－２２５は、ＳＣＲ　３に対応し、アミノ酸２２６－２８５は、ＳＣＲ　４に対応し、アミノ酸３０２－３２６は、セリン／トレオニンを豊富に含むドメインに対応する。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、ヒトＭＣＰまたはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。本明細書で使用する場合、ＭＣＰの「生物学的に活性な」フラグメントは、細胞質ドメイン及び膜貫通ドメインの両方を欠く任意の可溶性フラグメントを指し、１、２、３、または４つのＳＣＲドメインを含むか、これらから本質的になるか、またはこれらからなり、セリン／トレオニンを豊富に含むドメインを含んでいるか、または含んでおらず、全長ヒトＭＣＰタンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有するフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、補体阻害剤部分は、全長ヒトＭＣＰ（配列番号４４のアミノ酸３５－３９２）、ヒトＭＣＰの細胞外ドメイン（配列番号４４のアミノ酸３５－３４３）、またはヒトＭＣＰのＳＣＲ　１～ＳＣＲ　４（配列番号４４のアミノ酸３５－２８５）を含む。

【０２４２】

崩壊促進因子（ＣＤ５５（ＤＡＦ／ＣＤ５５）とも呼ばれる（配列番号４５及び配列番号４６））は、宿主細胞での補体活性化を阻害する、－７０キロダルトン（ｋＤａ）の膜結合糖タンパク質である。いくつかの他の補体制御タンパク質と同様に、ＤＡＦは、ショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）と呼ばれるいくつかの約６０アミノ酸の繰り返しモチーフを含む。

【０２４３】

本明細書で使用する場合、「崩壊促進因子」、「ＤＡＦ」、または「ＣＤ５５」は、４つのショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）ドメインの後、Ｃ末端に、膜表面から分子を開裂させる高度にＯ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメインを含み、その後、グリコシルホスファチジルイノシトール（「ＧＰＩ」）アンカーを含む７０キロダルトン（「ｋＤａ」）の膜糖タンパク質を指す。ＤＡＦは、補体タンパク質Ｃ３を残し、補体カスケードを増幅させるのに必要な膜結合Ｃ３コンベルターゼを解離することによって、細胞表面を補体活性化から保護する。ＤＡＦは、副経路及び古典的な補体経路のＣ３－及びＣ５－コンベルターゼの集合を防ぐか、または分解を促進する。

【０２４４】

配列番号４５は、全長ヒトＤＡＦアミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｐ０８１７３を参照）。配列番号４６は、全長マウスＤＡＦアミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｑ６１４７５を参照）。ヒトＤＡＦ配列において、アミノ酸１－３４は、シグナルペプチドに対応し、アミノ酸３５－３５３は、変異タンパク質と思われ、アミノ酸３５４－３８１は、翻訳後にポリペプチドから除去される。成熟タンパク質の中で、アミノ酸３５－９６は、ＳＣＲ　１に対応し、アミノ酸９６－１６０は、ＳＣＲ　２に対応し、アミノ酸１６１－２２２は、ＳＣＲ　３に対応し、アミノ酸２２３－２８５は、ＳＣＲ　４に対応し、アミノ酸２８７－３５３は、Ｏ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメインに対応する。ＧＰＩアンカーは、３５３位のセリンでヒトＤＡＦに接続する。マウスＤＡＦ配列において、アミノ酸１－３４は、シグナルペプチドに対応し、アミノ酸３５－３６２は、変異タンパク質と思われ、アミノ酸３６３－３９０は、翻訳後にポリペプチドから除去される。成熟タンパク質の中で、アミノ酸３５－９６は、ＳＣＲ　１に対応し、アミノ酸９７－１６０は、ＳＣＲ　２に対応し、アミノ酸１６１－２２２は、ＳＣＲ　３に対応し、アミノ酸２２３－２８６は、ＳＣＲ　４に対応し、アミノ酸２８８－３６２は、Ｏ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメインに対応する。ＧＰＩアンカーは、３６２位のセリンでマウスＤＡＦに接続する。開示されたペプチド、

ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、ＤＡＦまたはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。本明細書で使用する場合、ＤＡＦの「生物学的に活性な」フラグメントは、１、２、３、または４つのＳＣＲドメインを含むか、これらから本質的になるか、またはこれらからなり、Ｏ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメインを含んでいるか、または含んでおらず、全長ＤＡＦタンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有する、全長ＤＡＦタンパク質の任意のフラグメントを含む、ＧＰＩアンカー及び／またはそれが接続されているアミノ酸（すなわち、Ｓｅｒ－３５３）を欠くＤＡＦの任意のフラグメントを指す。

【０２４５】

本明細書で使用する場合、「ＣＤ５９」という用語は、補体の膜侵襲複合体（ＭＡＣ）を強力に阻害する膜結合１２８アミノ酸糖タンパク質を指す。ＣＤ５９は、アセンブリ中にＭＡＣのＣ８要素及び／またはＣ９要素に結合することによって作用し、最終的に、ＭＡＣの心臓にある浸透圧溶解性の孔の完全な生成に必要なＣ９の複数のコピーの組み込みを防ぐ。ＣＤ５９は、Ｎ－グリコシル化され、Ｏ－グリコシル化される。Ｎ－グリコシル化は、主に、二分岐または三分岐の構造を含み、ラクトサミン及び外側アームのフコース残基を含むか、または含んでおらず、いくつかの部位に可変シアリル化が存在する。ＤＡＦと同様に、ＣＤ５９は、アミノ酸１０２にあるアスパラギンに接合するグリコシルホスファチジルイノシトール（「ＧＰＩ」）アンカーによって細胞膜に固定される。ＣＤ５９の可溶性アーム（ｓＣＤ５９）が産生されるが、これらは、一般的に、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの機能活性が低く、特に、血清存在下での機能活性が低く、このことは、ｓＣＤ５９が、治療効能をほとんど有さないか、または全く有さないことを示唆する。例えば、Ｓ．Ｍｅｒｉら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｏｌｕｂｌｅ ＣＤ５９：ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｏｌｉｇｏｓａｃｃｈａｒｉｄｅ ａｎｄ ｇｌｙｃｏｐｈｏｓｐｈｏｉｎｏｓｉｔｏｌ（ＧＰＩ）ａｎｃｈｏｒ ｒｅｖｅａｌｅｄ ｂｙ ｌａｓｅｒ－ｄｅｓｏｒｐｔｉｏｎ ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｉｃ ａｎａｌｙｓｉｓ」Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３１６：９２３－９３５（１９９６）を参照。

【０２４６】

配列番号４７は、全長ヒトＣＤ５９アミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｐ１３９８７を参照）。配列番号４８は、全長マウスＣＤ５９配列のアイソフォームＡを表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号０５５１８６を参照）。配列番号４９は、全長マウスＣＤ５９配列のアイソフォームＢを表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ．寄託番号Ｐ５８０１９を参照）。ヒトＣＤ５９配列において、配列番号４７のアミノ酸１－２５は、リーダーペプチドに対応し、配列番号４７のアミノ酸２６－１０２は、成熟タンパク質に対応し、配列番号４７のアミノ酸１０３－１２８は、翻訳後に除去される。ＧＰＩアンカーは、配列番号４７の１０２位にあるアスパラギンでＣＤ５９に接続する。マウスＣＤ５９配列のアイソフォームＡにおいて、配列番号４８のアミノ酸１－２３は、リーダーペプチドに対応し、配列番号４８のアミノ酸２４－９６は、成熟タンパク質に対応し、配列番号４８のアミノ酸９７－１２３は、翻訳後に除去される。ＧＰＩアンカーは、配列番号４８の９６位にあるセリンでＣＤ５９に接続する。マウスＣＤ５９配列のアイソフォームＢにおいて、配列番号４９のアミノ酸１－２３は、リーダーペプチドに対応し、配列番号４９のアミノ酸２４－１０４は、成熟タンパク質に対応し、配列番号４９のアミノ酸１０５－１２９は、翻訳後に除去される。ＧＰＩアンカーは、配列番号４９の１０４位にあるアスパラギンでＣＤ５９に接続する。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、ＣＤ５９またはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。

【０２４７】

本明細書で使用する場合、ヒトＣＤ５９の「生物学的に活性な」フラグメントは、ＧＰ

Ｉアンカー及び／またはこれに接続するアミノ酸（すなわち、Ａｓｎ－１０２）を欠くヒトＣＤ５９の任意のフラグメントを指し、全長ＣＤ５９タンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有する全長ヒトＣＤ５９タンパク質の任意のフラグメントを含み、マウスＣＤ５９の「生物学的に活性な」フラグメントは、ＧＰＩアンカー及び／またはこれに接続するアミノ酸（すなわち、アイソフォームＡのＳｅｒ－９６、またはアイソフォームＢのＡｓｐ－１０４）を欠くマウスＣＤ５９のアイソフォームＡまたはアイソフォームＢの任意のフラグメントを指し、全長ＣＤ５９タンパク質のいくつかまたはすべての補体阻害活性を有するいずれかの全長マウスＣＤ５９タンパク質アイソフォームの任意のフラグメントを含む。

【０２４８】

本明細書で使用する場合、「マウス補体受容体１関連遺伝子／タンパク質ｙ」または「Ｃｒｒｙ」は、補体活性化を制御する膜結合マウス糖タンパク質を指し、その同族体を含む。Ｃｒｒｙは、宿主組織に沈着したＣ３ｂ及びＣ４ｂを開裂させるセリンプロテアーゼである補体因子Ｉの補因子として機能することによって補体活性化を制御する。Ｃｒｒｙは、崩壊促進因子としても作用し、Ｃ４ｂ２ａ及びＣ３ｂＢｂ、補体カスケードの増幅コンベルターゼの生成を防ぐ。

【０２４９】

配列番号５０は、全長マウスＣｒｒｙタンパク質アミノ酸配列を表す。アミノ酸１－４０は、リーダーペプチドに対応し、配列番号５０のアミノ酸４１－４８３は、変異タンパク質に対応し、細胞外ドメインに対応する配列番号５０のアミノ酸４１－４０５、膜貫通ドメインに対応する配列番号５０のアミノ酸４０６－４２６、及び細胞質ドメインに対応する配列番号５０のアミノ酸４２７－４８３を含む。細胞外ドメインにおいて、配列番号５０のアミノ酸８３－１４３は、ＳＣＲ　１に対応し、配列番号５０のアミノ酸１４４－２０５は、ＳＣＲ　２に対応し、配列番号５０のアミノ酸２０６－２７６は、ＳＣＲ　３に対応し、配列番号５０のアミノ酸２７７－３３８は、ＳＣＲ　４に対応し、配列番号５０のアミノ酸３３９－４００は、ＳＣＲ　５に対応する。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、マウスＣｒｒｙタンパク質またはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。本明細書で使用する場合、マウスＣｒｒｙタンパク質の「生物学的に活性な」フラグメントは、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを欠くマウスＣｒｒｙの任意の可溶性フラグメントを指し、１、２、３、４、または５つのＳＣＲドメインを含むか、これらから本質的になるか、またはこれらからなるフラグメントを含み、全長Ｃｒｒｙタンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有する全長マウスＣｒｒｙタンパク質の任意のフラグメントを含む。

【０２５０】

本明細書で使用する場合、「補体受容体１」、「ＣＲ１」、または「ＣＤ３５」という用語は、２０３９アミノ酸のタンパク質をコードするヒト遺伝子を指し、予想される分子量は、２２０キロダルトン（「ｋＤａ」）であり、その同族体を含む。この遺伝子は、赤血球、単球、好中球及びＢ細胞で主に発現するが、いくつかのＴリンパ球、マスト細胞及び糸状体足細胞にも存在する。ＣＲ１タンパク質は、典型的には、細胞あたり、１００コピー～１０００コピーで発現する。ＣＲ１は、補体によりオプソニン化された免疫複合体の処理及びクリアランスの主な系である。ＣＲ１は、補体カスケードを負の方向に制御し、免疫付着及び食作用を媒介し、古典的な補体経路及び副経路の両方を阻害する。全長ＣＲ１タンパク質は、４２アミノ酸のシグナルペプチド、１９３０アミノ酸の細胞外ドメイン、２５アミノ酸の膜貫通ドメイン及び４３アミノ酸のＣ末端細胞質ドメインを含む。ＣＲ１の細胞外ドメインは、２５の潜在的なＮ－グリコシル化シグナル配列を含み、３０のショートコンセンサス（「ＳＣＲ」）ドメイン（補体コントロールタンパク質（ＣＣＰ）リピートとしても知られる）、またはｓｕｓｈｉドメインを含み、それぞれ６０～７０アミノ酸長である。ＳＣＲ間の配列同一性は、６０～９９％の範囲である。３０のＳＣＲドメインは、さらに、４つの長い相同性リピート（「ＬＨＲ」）にグループ分けされ、それ

ぞれ、ＬＨＲ－Ａ、ＬＨＲ－Ｂ、ＬＨＲ－Ｃ及びＬＨＲ－Ｄと呼ばれるＣＲ１タンパク質の約４５ｋＤａセグメントをコードする。最初の３つは、それぞれ７つのＳＣＲドメインを含み、一方、ＬＨＲ－Ｄは、９つのＳＣＲドメインを含む。ＣＲ１タンパク質の細胞外ドメインにある活性部位は、アミノ酸４２－２９５を含むＳＣＲ１～４のＣ３ｂに対して低いアフィニティを有するＣ４ｂ結合部位、アミノ酸４９０－７４５を含むＳＣＲ８～１１のＣ４ｂに対して低いアフィニティを有するＣ３ｂ結合部位、アミノ酸９４０－１１９６を含むＳＣＲ１５～１８のＣ４ｂに対して低いアフィニティを有するＣ３ｂ結合部位、及びアミノ酸１３９４－１８４２を含むＳＣＲ２２～２８にＣ１ｑ結合部位を含む。

【０２５１】

配列番号５１は、全長ヒトＣＲ１アミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｎｏ．Ｐ１７９２７を参照）。アミノ酸１－４１は、シグナルペプチドに対応し、アミノ酸４２－２０３９は、成熟タンパク質に対応し、細胞外ドメインに対応するアミノ酸４２－１９７１、膜貫通ドメインに対応するアミノ酸１９７２－１９９６、及び細胞外ドメインに対応するアミノ酸１９９７－２０３９を含む。細胞外ドメインにおいて、アミノ酸４２－１０１は、ＳＣＲ　１に対応し、１０２－１６３は、ＳＣＲ２に対応し、アミノ酸１６４－２３４は、ＳＣＲ３に対応し、アミノ酸２３６－２９５は、ＳＣＲ４に対応し、アミノ酸２９５－３５５は、ＳＣＲ５に対応し、アミノ酸３５６－４１８は、ＳＣＲ６に対応し、アミノ酸４１９－４８９は、ＳＣＲ７に対応し、アミノ酸４９１－５５１は、ＳＣＲ８に対応し、アミノ酸５５２－６１３は、ＳＣＲ９に対応し、アミノ酸６１４－６８４は、ＳＣＲ１０に対応し、アミノ酸６８６－７４５は、ＳＣＲ１１に対応し、アミノ酸７４５－８０５は、ＳＣＲ１２に対応し、アミノ酸８０６－８６８は、ＳＣＲ１３に対応し、アミノ酸８６９－９３９は、ＳＣＲ１４に対応し、アミノ酸９４１－１００１は、ＳＣＲ１５に対応し、アミノ酸１００２－１０６３は、ＳＣＲ１６に対応し、アミノ酸１０６４－１１３４は、ＳＣＲ１７に対応し、アミノ酸１１３６－１１９５は、ＳＣＲ１８に対応し、アミノ酸１１９５－１２５５は、ＳＣＲ１９に対応し、アミノ酸１２５６－１３１８は、ＳＣＲ　２０に対応し、アミノ酸１３１９－１３８９は、ＳＣＲ　２１に対応し、アミノ酸１３９４－１４５４は、ＳＣＲ　２２に対応し、アミノ酸１４５５－１５１６は、ＳＣＲ　２３に対応し、アミノ酸１５１７－１５８７は、ＳＣＲ　２４に対応し、アミノ酸１５８９－１６４８は、ＳＣＲ　２５に対応し、アミノ酸１６４８－１７０８は、ＳＣＲ　２６に対応し、アミノ酸１７０９－１７７１は、ＳＣＲ　２７に対応し、アミノ酸１７７２－１８４２は、ＳＣＲ　２８に対応し、アミノ酸１８４６－１９０６は、ＳＣＲ　２９に対応し、アミノ酸１９０７－１９６７は、ＳＣＲ　３０に対応する。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、ＣＲ１タンパク質またはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。本明細書で使用する場合、ＣＲ１タンパク質の「生物学的に活性な」フラグメントという用語は、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを欠くＣＲ１の任意の可溶性フラグメントを指し、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０のＳＣＲドメインを含むか、これらから本質的になるか、またはこれらからなるフラグメントを含み、ＣＲ１タンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有する全長ＣＲ１タンパク質の任意のフラグメントを含む。

【０２５２】

本明細書で使用する場合、「補体因子Ｈ」、「因子Ｈ」または「ＦＨ」という用語は、補体因子Ｈ、一本鎖ポリペプチドの血漿糖タンパク質を指し、その同族体を含む。このタンパク質は、安定な球状のような連続した様式で整列し、それぞれ２～６アミノ酸の短いリンカー配列によって分離された、約６０アミノ酸の２０の保存されたショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）ドメインで構成される。因子Ｈは、Ｃ３ｂに結合し、副経路Ｃ３－コンベルターゼ（Ｃ３ｂＢｂ）の崩壊を促進し、Ｃ３ｂのタンパク質分解による不活性化の補因子として作用する。因子Ｈ存在下、因子Ｉによるタンパク質分解によって、Ｃ３

ｂの開裂及び不活性化が生じる。因子Ｈは、Ｃ３ｂのための少なくとも３つの別個の結合ドメインを有し、ＳＣＲ１～４、ＳＣＲ５～８及びＳＣＲ１９～２０の中に配置される。それぞれのドメインは、Ｃ３ｂタンパク質内の別個の領域に結合し、そのＮ末端部位は、未処置のＣ３ｂに結合し、因子Ｈの中央領域に位置する第２の部位は、Ｃ３ｃフラグメントに結合し、ＳＣＲ１９及び２０に位置する部位は、Ｃ３ｄ領域に結合する。それに加え、因子Ｈは、ヘパリンのための結合部位も含み、因子ＨのＳＣＲ７、ＳＣＲ５～１２及びＳＣＲ２０に配置され、Ｃ３ｂ結合部位のこれらの部分が重複する。構造分析及び機能分析は、因子Ｈの補体阻害活性のためのドメインは、最初の４つのＮ末端ＳＣＲドメインの中に配置される。

【０２５３】

配列番号５２は、全長ヒト因子Ｈアミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｐ０８６０３を参照）。配列番号５３は、全長マウス因子Ｈアミノ酸配列を表す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ．寄託番号Ｐ０６９０９を参照）。ヒト因子Ｈ配列において、配列番号５２のアミノ酸１－１８は、シグナルペプチドに対応し、配列番号５２のアミノ酸１９－１２３１は、成熟タンパク質に対応する。このタンパク質の中で、配列番号５２のアミノ酸２１－８０は、ＳＣＲ　１に対応し、配列番号５２のアミノ酸８５－１４１は、ＳＣＲ　２に対応し、配列番号５２のアミノ酸１４６－２０５は、ＳＣＲ　３に対応し、配列番号５２のアミノ酸２１０－２６２は、ＳＣＲ　４に対応し、配列番号５２のアミノ酸２６７－３２０は、ＳＣＲ　５に対応する。マウス因子Ｈ配列において、配列番号５３のアミノ酸１－１８は、シグナルペプチドに対応し、配列番号５３のアミノ酸１９－１２３４は、成熟タンパク質に対応する。このタンパク質の中で、配列番号５３のアミノ酸１９－８２は、ＳＣＲ　１に対応し、配列番号５３のアミノ酸８３－１４３は、ＳＣＲ　２に対応し、配列番号５３のアミノ酸１４４－２０７は、ＳＣＲ　３に対応し、配列番号５３のアミノ酸２０８－２６４は、ＳＣＲ　４に対応し、配列番号５３のアミノ酸２６５－３２２は、ＳＣＲ　５に対応する。開示されたペプチド、ポリペプチド及びタンパク質について種及び株の変形例が存在し、因子Ｈまたはその生物学的に活性なフラグメントは、あらゆる種及び株の変形例を包含すると理解される。

【０２５４】

本明細書で使用する場合、因子Ｈの「生物学的に活性な」フラグメントという用語は、全長因子Ｈタンパク質の補体阻害活性のいくつかまたはすべてを有する、因子Ｈタンパク質の任意の部分を指し、限定されないが、以下に詳細に記載するように、ＳＣＲ１～４、ＳＣＲ１～５、ＳＣＲ１～８、ＳＣＲ１～１８、ＳＣＲ１９～２０を含む因子Ｈフラグメント、または天然に生じる因子Ｈの任意の同族体またはそのフラグメントが挙げられる。いくつかの実施形態において、因子Ｈの生物学的に活性なフラグメントは、以下の１つ以上の特性を有する。（１）Ｃ－反応性タンパク質（ＣＲＰ）への結合、（２）Ｃ３ｂへの結合、（３）ヘパリンへの結合、（４）シアル酸への結合、（５）内皮細胞表面への結合、（６）細胞インテグリン受容体への結合、（７）病原体への結合、（８）Ｃ３ｂ補因子活性、（９）Ｃ３ｂ崩壊促進活性、及び（１０）補体の副経路の阻害。

【０２５５】

従って、いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物の治療薬部分は、補体阻害剤またはその生物学的に活性なフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、ヒトＭＣＰ、ヒトＤＡＦ、マウスＤＡＦ、ヒトＣＤ５９、マウスＣＤ５９のアイソフォームＡ、マウスＣＤ５９のアイソフォームＢ、マウスＣｒｒｙタンパク質、ヒトＣＲ１、ヒト因子Ｈ、またはマウス因子Ｈ、因子Ｉ、またはその生物学的に活性なフラグメントからなる群から選択される。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、標的構築物の補体阻害剤部分は、全長ヒトＭＣＰ（配列番号４４）を含む。いくつかの実施形態において、標的構築物の補体阻害剤部分は、ヒトＭＣＰの生物学的に活性なフラグメント（配列番号４４）を含む。いくつかの実施形態に

おいて、ヒトＭＣＰの生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～４（配列番号４４のアミノ酸３５－２８５）、ＳＣＲ１～４とセリン／トレオニンを豊富に含むドメイン（配列番号４４のアミノ酸３５－３２６）及びＭＣＰの細胞外ドメイン（配列番号４４のアミノ酸３５－３４３）からなる群から選択される。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、標的構築物の補体阻害剤部分は、全長ヒトＤＡＦを含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、ヒトＤＡＦの生物学的に活性なフラグメント（配列番号４５）を含む。いくつかの実施形態において、ヒトＤＡＦの生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～４（配列番号４５のアミノ酸２５－２８５）及びＳＣＲ１～４とＯ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメイン（配列番号４５のアミノ酸２５－３５３）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長マウスＤＡＦ（配列番号４６）を含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、マウスＤＡＦの生物学的に活性なフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、マウスＤＡＦの生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～４（配列番号４６のアミノ酸３５－２８６）及びＳＣＲ１～４とＯ－グリコシル化されたセリン／トレオニンを豊富に含むドメイン（配列番号４６のアミノ酸３５－３６２）からなる群から選択される。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長ヒトＣＤ５９（配列番号４７）を含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、ヒトＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメント（配列番号４７）を含む。いくつかの実施形態において、ヒトＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメントは、そのＧＰＩアンカー（配列番号４７のアミノ酸２６－１０１）を欠くヒトＣＤ５９の細胞外ドメインを含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長マウスＣＤ５９のアイソフォームＡ（配列番号４８）を含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、マウスＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメントのアイソフォームＡ（配列番号４８）を含む。いくつかの実施形態において、マウスＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメントのアイソフォームＡは、そのＧＰＩアンカー（配列番号４８のアミノ酸２４－９５）を欠くマウスＣＤ５９の細胞外ドメインのアイソフォームＡを含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長マウスＣＤ５９のアイソフォームＢを含む（配列番号４９）。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、マウスＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメントのアイソフォームＢ（配列番号４９）を含む。いくつかの実施形態において、マウスＣＤ５９の生物学的に活性なフラグメントのアイソフォームＢは、そのＧＰＩアンカー（配列番号４９のアミノ酸２４－１０３）を欠くマウスＣＤ５９の細胞外ドメインのアイソフォームＢを含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長マウスＣｒｒｙタンパク質（配列番号５０）を含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、マウスＣｒｒｙタンパク質の生物学的に活性なフラグメント（配列番号５０）を含む。いくつかの実施形態において、マウスＣｒｒｙタンパク質の生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～５（配列番号５０のアミノ酸４１－４００）及びマウスＣｒｒｙタンパク質の細胞外ドメイン（配列番号５０のアミノ酸４１－４０５）からなる群から選択される。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長ヒトＣＲ１タンパク質（配列番号５１）を含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、ヒトＣＲ１タンパク質の生物学的に活性なフラグメント（配列番号５１）を含む。いくつかの実施形態において、ヒトＣＲ１タンパク質の生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～４（配列番号５１のアミノ酸４２－２９５）、ＳＣＲ１～１０（配列番号５１のアミノ酸４２－６８４）、ＳＣＲ８～１１（配列番号５１のアミノ酸４９０－７４５）、ＳＣ

Ｒ１５～１８（配列番号５１のアミノ酸９４０－１１９６）及びＳＣＲ２２～２８（配列番号５１のアミノ酸１３９４－１８４２）からなる群から選択される。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、全長ヒト（配列番号５２）またはマウス（配列番号５３）の因子Ｈを含む。いくつかの実施形態において、構築物の補体阻害剤部分は、ヒト（配列番号５２）またはマウス（配列番号５３）の因子Ｈの生物学的に活性なフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、ヒト因子Ｈ（配列番号５２）の生物学的に活性なフラグメントは、ＳＣＲ１～４（配列番号５２のアミノ酸２１－２６２）、因子ＨのＳＣＲ１～５（配列番号５２のアミノ酸２１－３２０）、因子ＨのＳＣＲ１～８（配列番号５２のアミノ酸２１－５０７）及び因子ＨのＳＣＲ１～１８（配列番号５２のアミノ酸２１－１１０４）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、マウス因子Ｈの生物学的に活性なフラグメント（配列番号５３）は、ＳＣＲ１～４（配列番号５３のアミノ酸１９－２６４）、因子ＨのＳＣＲ１～５（配列番号５３のアミノ酸１９－３２２）、因子ＨのＳＣＲ１～８（配列番号５３のアミノ酸１９－５０７）及び因子ＨのＳＣＲ１～１８（配列番号５３のアミノ酸１９－１１０９）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ヒト（配列番号５２）またはマウス（配列番号５３）の因子Ｈの生物学的に活性なフラグメントは、例えば、最初の５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、またはこれより多い因子ＨのＮ末端ＳＣＲドメインの少なくともいずれかを含め、因子Ｈの最初の４つのＮ末端ＳＣＲドメインを含む（いくつかの実施形態において、これらからなるか、またはこれから本質的になる）。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、標的構築物の補体阻害剤部分は、本明細書に記載する補体阻害剤の同族体またはその生物学的に活性なフラグメントである。補体阻害剤の同族体（またはその生物学的に活性なフラグメント）は、少なくとも１つまたはいくつか（しかし、１つまたはいくつかに限定されない）アミノ酸が欠失しているか（例えば、タンパク質の末端切断された態様、例えば、ペプチドまたはフラグメント）、挿入しているか、逆に配置されているか、置換されているか、及び／または誘導体化されている（例えば、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ミリストイル化、プレニル化、パルミチン化、アミド化及び／またはグリコシルホスファチジルイノシトールの添加）という点で、天然に生じる補体阻害剤（またはその生物学的に活性なフラグメント）とは異なるタンパク質を含む。例えば、補体阻害剤の同族体は、天然に生じる補体阻害剤のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４～５３）と少なくとも約７０％の同一性を有する、例えば、天然に生じる補体阻害剤のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４～５３）と少なくとも約７５％、少なくとも約７６％、少なくとも約７７％、少なくとも約７８％、少なくとも約７９％、少なくとも約８０％、少なくとも約８１％、少なくとも約８２％、少なくとも約８３％、少なくとも約８４％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の同一性を有するアミノ酸配列を有していてもよい。

【０２６３】

アミノ酸配列の同一性は、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭＥＧＡＬＩＧＮＴＭ（ＤＮＡＳＴ　ＡＲ）ソフトウエアのような公的に利用可能なコンピュータソフトウエアを用い、種々の様式で決定することができる。当業者は、比較する配列の全長にわたって最大アラインメントを達成するのに必要な任意のアルゴリズムを含め、アラインメントを測定するのに適切なパラメータを決定することができる。

【０２６４】

特定の実施形態において、補体阻害剤の同族体（またはその生物学的に活性なフラグメント）は、誘導される補体阻害剤（またはその生物学的に活性なフラグメント）の補体の

副経路阻害活性のすべてを保持している。特定の実施形態において、補体阻害剤の同族体（またはその生物学的に活性なフラグメント）は、誘導される補体阻害剤（またはその生物学的に活性なフラグメント）の補体阻害活性の少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％を保持している。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、補体成分、例えば、Ｃｌ、Ｃｌｑ、Ｃｉｓ、Ｃ２、Ｃ２ａ、Ｃ３、Ｃ３ａ、Ｃ３ｂ、Ｃ４、Ｃ４ｂ、Ｃ５、Ｃ５ａ、Ｃ５ｂ、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８及びＣ９からなる群から選択される補体成分に結合する抗体（またはその抗原結合フラグメント）である。その抗体または抗体フラグメントが結合する補体ポリペプチドは、いくつかの実施形態において、ヒトポリペプチド、例えば、ヒトＣｌ、Ｃｌｑ、Ｃｌｓ、Ｃ２、Ｃ２ａ、Ｃ３、Ｃ３ａ、Ｃ３ｂ、Ｃ４、Ｃ４ｂ、Ｃ５、Ｃ５ａ、Ｃ５ｂ、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、因子Ｂ、因子Ｄ、またはプロペルジンポリペプチドであってもよい。上の補体タンパク質のアミノ酸配列は、１つ以上の補体タンパク質に特異的な抗体（またはその抗原結合フラグメント）を調製するときに使用するためのタンパク質またはそのフラグメントを調製するための方法であるため、当該技術分野でよく知られている。適切な方法も本明細書に記載され、例示される。

【０２６６】

本明細書に記載する標的構築物に組み込み、その後に、本明細書に記載するいずれかの方法で使用するのに適した例示的な抗－補体タンパク質抗体も、当該技術分野でよく知られている。例えば、補体成分Ｃ５に結合し、Ｃ５をフラグメントＣ５ａ及びＣ５ｂに開裂するのを阻害する抗体としては、例えば、エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）；Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）及びパキセリズマブ（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）が挙げられる。例えば、Ｋａｐｌａｎ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ ３（７）：１０１７－２３；Ｈｉｌｌ（２００５）Ｃｌｉｎ Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ Ｏｎｃｏｌ ３（１１）：８４９－５０；Ｒｏｔｈｅｒら（２００７）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２５（１１）：１２５６－１４８８；Ｗｈｉｓｓ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ ３（６）：８７０－７；Ｐａｔｅｌら（２００５）Ｄｒｕｇｓ Ｔｏｄａｙ（Ｂａｒｃ）４１（３）：１６５－７０；及びＴｈｏｍａｓら（１９９６）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．３３（１７－１８）：１３８９－４０１を参照。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、抗－Ｃ５抗体は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質のα鎖中のエピトープに結合することができる。Ｃ５のα鎖に結合する抗体は、例えば、ＰＣＴ出願公開ＷＯ２０１０／１３６３１１及び米国特許第６，３５５，２４５号に記載されている。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、抗－Ｃ５抗体は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質のβ鎖中のエピトープに結合することができる。Ｃ５のβ鎖に結合する抗体は、例えば、Ｍｏｏｎｇｋａｒｎｄｉら（１９８２）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌ １６２：３９７；Ｍｏｏｎｇｋａｒｎｄｉら（１９８３）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌ １６５：３２３；及びＭｏｌｌｎｅｓら（１９８８）Ｓｃａｎｄ １ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２８：３０７－３１２に記載される。

【０２６９】

本明細書に記載する標的構築物に使用するのに適したさらなる抗－Ｃ５抗体及びその抗原結合フラグメントは、例えば、ＰＣＴ出願公開ＷＯ２０１０／０１５６０８に記載され、その開示は、全体的に本明細書に参考として組み込まれる。

【０２７０】

Ｃ３ｂに結合し、例えば、Ｃ３ｂコンベルターゼを阻害する抗体も、当該技術分野でよく知られている。例えば、ＰＣＴ出願公開ＷＯ２０１０／１３６３１１、ＷＯｂ２００９

／０５６６３１及びＷＯ２００８／１５４２５１に記載され、これらそれぞれの開示は、全体的に本明細書に参考として組み込まれる。アンタゴニスト性を有する抗－Ｃ６抗体及び抗－Ｃ７抗体は、例えば、Ｂｒａｕｅｒら（１９９６）Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　６１（４）：Ｓ８８－Ｓ９４及び米国特許第５，６７９，３４５号に記載される。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－因子Ｂ抗体である（例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２３０によって産生するモノクローナル抗体１３７９）。抗－因子Ｂ抗体は、例えば、Ｕｅｄａら（１９８７）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１３８（４）：１１４３－９；Ｔａｎｈｅｈｃｏら（１９９９）Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ　Ｐｒｏｃ　３１（５）：２１６８－７１；米国特許出願公開第２００５０２６０１９８号及び同第２００８０２９９１１号；及びＰＣＴ公開ＷＯ０９／０２９６６９にも記載されている。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－因子Ｄ抗体、例えば、Ｐａｓｃｕａｌら（１９９０）１　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　１２７：２６３－２６９；Ｓａｈｕら（１９９３）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３０（７）：６７９－６８４；Ｐａｓｃｕａｌら（１９９３）Ｅｕｒ　１　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２３：１３８９－１３９２；Ｎｉｅｍａｎｎら（１９８４）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１３２（２）：８０９－８１５；米国特許第７，４３９，３３１号；または米国特許出願公開第２００８０１１８５０６号に記載される抗体である。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤は、抗－プロペルジン抗体である。適切な抗－プロペルジン抗体も、当該技術分野でよく知られており、例えば、米国特許出願公開第２０１１００１４６１４号及びＰＣＴ出願公開Ｗ０２００９１１０９１８を含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤部分は、抗－ＭＢＬ抗体である。血漿タンパク質であるマンノース結合マンナン結合レクチン（ＭＢＬ）は、ＭＢＬ関連セリンプロテアーゼ（ＭＡＳＰ）として知られるタンパク質と複合体を生成する。ＭＢＬは、哺乳動物タンパク質に特徴的ではないいくつかの単糖類（例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン、Ｎ－アセチルマンノースアミン、Ｌ－フコース及びグルコース）に結合し、一方、シアル酸及びガラクトースは結合しない。ＭＢＬ－ＭＡＳＰ複合体が微生物に結合する場合、セリンプロテアーゼのプロ酵素形態が活性化し、補体成分Ｃ４及びＣ２の活性化を媒介し、それによって、Ｃ３コンベルターゼ$C4b_2b$を生成し、Ｃ４ｂ及びＣ３ｂのフラグメントの沈着によってオプソニン化する。ＭＡＳＰ－２は、Ｃ４及びＣ２を開裂することが示されており、一方、ＭＡＳＰ－１は、Ｃ３の直接的な開裂を担当してもよい。ＭＡＳＰ－３及びＭＡｐ１９の機能は、あまりよくわかっていない。研究から、ＭＢＬの量が少ないこととオプソニン欠損と、臨床徴候、例えば、重篤な下痢、慢性肝炎及びＨＩＶ感染及び自己免疫性疾患との明確な関係が示された。Ｐｅｔｅｒｓｅｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ、２５７：１０７－１６（２００１）；Ｐｅｔｅｒｓｅｎら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、３８：１３３－４９（２００１）を参照。抗－マンナン結合レクチン抗体は、当該技術分野で知られており（例えば、Ｐｒａｄｈａｎら（２０１２）Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．Ｉｎｔ．ｅｐｕｂｌｉｓｈｅｄ　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ、２０１２を参照）、市販されている（ＡｂＣａｍ）。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、補体阻害剤部分は、抗－ＭＡＳＰ抗体である。マンナン結合レクチン関連セリンプロテアーゼ（ＭＡＳＰ）は、少なくとも３種類のタンパク質のファミリーであり（マンナン結合レクチン関連セリンプロテアーゼ－１、－２及び－３（それぞれＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２及びＭＡＳＰ－３））、補体活性化のレクチン経路の調整に顕著な役割を果たすことが教示されている。Ｐｅｔｅｒｓｅｎら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３８：１３３－１４９（２００１）。

【０２７６】

ＭＡＳＰ－１は、トリプシン及びトリプシン様のセリンプロテアーゼ中に見出される種類のヒスチジンループ構造を有する。ＭＡＳＰ－１は、ＭＢＬによる補体活性化に関与することがわかっている。ＭＡＳＰ－１をコードするｃＤＮＡクローンは、１９アミノ酸の推定リーダーペプチド、その後、成熟ペプチドの形態であると予測される６８０アミノ酸残基をコードすることが報告されている。ＭＡＳＰ－２（ＭＢＬ関連セリンプロテアーゼ２）は、補体経路のＣ１　ｒ及びＣ１　ｓに構造も類似しているセリンプロテアーゼである。これらと同様に、また、ＭＡＳＰ－１とは対照的に、トリプシン及びトリプシン様のセリンプロテアーゼ中に見出される種類のヒスチジンループ構造を有さない。ＭＡＳＰ－１がＣ３を開裂し、Ｃ３ｂを生成することができると理論づけられ、Ｃ３ｂは、活性化された細胞または組織表面に沈着してもよい。

【０２７７】

ＭＡＳＰ－２が、Ｃ４及びＣ２を開裂し、Ｃ３コンベルターゼ、Ｃ４ｂ２ｂを与えることが示されている（Ｔｈｉｅｌら、Ｎａｔｕｒｅ、３８６：５０６－１０（１９９７））。ＭＡＳＰ－２タンパク質は、多くのドメイン（つまり、ＣＵＢ１、ＥＧＦ、ＣＵＢ２、ＣＣＰ１、ＣＣＰ２及びセリンプロテアーゼドメイン）を含む。ＭＢＬとの会合を担当するドメインは、Ｎ末端に位置していると考えられており、一方、セリンプロテアーゼドメインは、ＭＡＳＰ－２のセリンプロテアーゼ活性を担当する。ｓＭＡＰ（ＭＡｐ１９としても知られる）は、１９ｋｄであり、ＭＡＳＰ－２と同じ遺伝子から誘導され、セリンプロテアーゼドメイン及びＡ鎖の主要部分を欠く。Ｓｋｊｏｅｄｔら、Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ、２１５：９２１－３１（２０１０）。近年、このファミリーの第３のメンバーであるＭＡＳＰ－３が同定され、ＭＡＳＰ－１と高度な同一性を共有しており、その結果、ＭＡＳＰ－１及びＭＡＳＰ－３は、一次ｍＲＮＡ転写物の交互スプライシングの結果として生成すると思われる。

【０２７８】

ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、ＭＡＳＰ－３及びＭＢＬ／ＭＡＳＰ複合体に対する抗体、及び補体活性化の悪影響、例えば、虚血－再灌流による損傷を阻害するためのこれらの使用は、例えば、ＷＯ０４／０７５８３７；ＵＳ２００９／００１７０３１に開示されている。

【０２７９】

ＭＡＳＰ－２に対する他の抗体は、同様に、以前に記載されている。例えば、ＷＯ０２／０６４６０、ＵＳ２００７／０００９５２８、Ｐｅｔｅｒｓｏｎら、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３７：８０３－１１（２０００）、Ｍｏｌｌｅｒ－Ｋｒｉｓｔｅｎｓｅｎら、Ｊ．ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８２：１５９－６７（２００３）、Ｐｅｔｅｒｓｅｎら、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３５：４０９及びＷＯ０４／１０６３８４を参照。

【０２８０】

さらなる関連するタンパク質であるＭＢＬ／フィコリン関連タンパク質（ＭＡＰ－１）は、ＭＡＳＰ－１及びＭＡＳＰ－３と比較して低い血清濃度で存在し、局所的なレクチン経路に特異的な補体阻害剤として機能することが報告されている。Ｓｋｊｏｄｔら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、４７：２２２９－３０（２０１０）。従って、ＭＡＰ－１自体、またはＭＡＰ－１のフラグメントは、ＭＡＳＰの阻害剤として本発明で有用であり、従って、補体活性化のレクチン経路に特異的な阻害剤として有用であろう。最後に、フィコリンファミリーのタンパク質は、炭水化物の結合及びオプソニン活性を特徴とし、ＭＢＬと類似した構造を共有する。ＭＢＬと同様に、フィコリンは、血清中でＭＡＳＰと会合することが示されており、病原性、壊死性またはアポトーシス性の細胞特異的な炭水化物マーカーに応答し、補体活性化を媒介するだろう。従って、フィコリンファミリーまたはその機能的フラグメントの阻害剤は、ＭＡＳＰの阻害剤として、また、補体活性化のレクチン経路に特異的な阻害剤として、本発明で有用であろう。米国特許第６，３３３，０３４号及び米国特許第７，４２３，１２８号。また、ＷＯ２００８／１５４０１８及びＷＯ２００９／１１０９１８を参照。

【０２８１】
いくつかの実施形態において、補体阻害剤部分は、ヒト補体成分タンパク質（例えば、ヒトＣ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８またはＣ９）に特異的に結合する抗体（またはその抗原結合フラグメント）である。「特異的な結合」または「特異的に結合する」という用語は、生理学的条件で比較的安定な複合体（例えば、抗体と補体成分タンパク質との複合体）を生成する２つの分子を指す。典型的には、結合は、会合定数（Ｋａ）が１０６ Ｍ－１より高いとき、特異的であると考えられる。従って、抗体は、少なくとも１０６（またはこれより大きい）（例えば、少なくとも１０７、１０８、１０９、１０１０、１０１１、１０１２、１０１３、１０１４、または１０１５またはこれより大きいか、またはこれらの値より大きい）Ｍ－１のＫａで、Ｃ５タンパク質に特異的に結合することができる。ヒト補体成分Ｃ５タンパク質に特異的に結合する抗体の例は、例えば、米国特許第６，３５５，２４５号及びＰＣＴ出願公開ＷＯ２０１０／０１５６０８に記載されている。
【０２８２】
抗体がタンパク質抗原に結合するかどうか、及び／またはタンパク質抗原に対する抗体のアフィニティを決定するための方法は、当該技術分野で知られており、本明細書に記載されている。例えば、タンパク質抗原に対する抗体の結合は、種々の技術、例えば、限定されないが、ウェスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴方法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム；Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ及びＰｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）、または酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）といったアッセイを用いて検出及び／または定量することができる。例えば、Ｈａｒｌｏｗ及びＬａｎｅ（１９８８）「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．；Ｂｅｎｎｙ Ｋ．Ｃ．Ｌｏ（２００４）「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ」Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（ＩＳＢＮ：１５８８２９０９２１）；Ｂｏｒｒｅｂａｅｋ（１９９２）「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ、Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ」Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．、ＮＹ；Ｂｏｒｒｅｂａｅｋ（１９９５）「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ」２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、ＮＹ、Ｏｘｆｏｒｄ；Ｊｏｈｎｅら（１９９３） １ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ．１６０：１９１－１９８；Ｊｏｎｓｓｏｎら（１９９３）Ａｎｎ Ｂｉｏｌ Ｃｌｉｎ ５１：１９－２６；及びＪｏｎｓｓｏｎら（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：６２０－６２７を参照。また、米国特許第６，３５５，２４５号も参照。
【０２８３】
本明細書に記載するいずれかの実施形態において、標的構築物は、標的部分及び治療薬部分（またはその生物学的に活性なフラグメント）に接続するアミノ酸リンカー配列も含む。
【０２８４】
いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分は、治療薬部分のアミノ末端に接続する（例えば、直接的に、またはリンカーによって）。いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分は、治療薬部分（例えば、本明細書に記載する補体阻害剤または薬物）のカルボキシ末端に接続する（例えば、直接的に、またはリンカーによって）。
【０２８５】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物は、１個より多い（例えば、２個、３個、４個、５個、６個または７個、またはそれより多い）治療薬部分、例えば、本明細書に記載する１個より多い補体阻害剤ポリペプチドまたは薬物を含む。２個以上の治療部分は、同じであってもよく、または異なっていてもよい。例えば、本明細書に記載する標的構築物は、いくつかの実施形態において、２個以上の可溶性ＣＤ５９部分（例えば、可溶性ヒトＣＤ５９部分）または２個以上のβ遮断薬を含んでいてもよい。別の例において、本明細書に記載する標的構築物は、２個以上の補体阻害剤ポリペプチド部分

を含有していてもよく、一方は、可溶性ヒトＣＤ５９であり、他方は、可溶性ヒトＭＣＰである。別の例において、本明細書に記載する標的構築物は、補体阻害剤と薬物を含有していてもよく、例えば、一方は、可溶性ＣＤ５９部分であり、一方はコルチコステロイドである。従って、例えば、本明細書に記載する標的構築物は、（ａ）標的部分（例えば、Ｃ２抗体、Ｂ４抗体、または上のいずれかの抗原結合フラグメント）；（ｂ）第１の治療薬部分（例えば、ＣＤ５９の可溶性形態、例えば、ヒトＣＤ５９）；及び（ｃ）第２の治療薬部分（例えば、ＤＡＦの可溶性形態、例えば、ヒトＤＡＦの可溶性形態、またはコルチコステロイド、例えば、プレドニゾン）を含んでいてもよい。治療薬部分は、例えば、本明細書に記載する補体阻害剤の改変物及び生物学的に活性なフラグメントを含む、本明細書に記載されるいずれかであってもよい。

【０２８６】

いくつかの実施形態において、標的構築物の標的部分の軽鎖は、少なくとも１つの治療薬部分を含み、その重鎖は、少なくとも治療薬部分を含む。２つ以上の補体阻害剤ポリペプチドは、同じであってもよく、または異なっていてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、標的構築物は、本明細書に記載する標的部分のＦａｂフラグメントを含み、（ｉ）Ｆａｂフラグメントの軽鎖は、（そのＣ末端に）補体阻害剤ポリペプチド、例えば、ＤＡＦ、ＣＤ５９、または本明細書に記載するいずれかの補体阻害剤ポリペプチドを含み、（ｉｉ）Ｆａｂフラグメントの重鎖は、（そのＣ末端に）、（ｉ）と同じか、または異なる治療薬部分、例えば、本明細書に記載する補体阻害剤または薬物を含む。この２つの鎖の適切な対形成は、Ｆａｂの固有の特性として起こると予想することができる。補体阻害剤部分と、Ｆａｂの軽鎖または重鎖は、直接的に、またはリンカー配列（本明細書に記載するいずれか）によって接続することができる。

【０２８７】

（検出可能な部分）

いくつかの実施形態において、標的構築物は、検出可能な部分である活性部分に融合した標的部分を含む。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、常磁性分子、常磁性ナノ粒子、超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子、またはＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物であってもよい。特定の実施形態において、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物は、直径が約１０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約６５ｎｍ～約８５ｎｍ、または約７５ｎｍである。特定の実施形態において、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物は、直径が約１５０ｎｍである。特定の実施形態において、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物は、デキストランまたは両親媒性ポリマーでコーティングされているか、または、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物は、リン脂質に包まれている。特定の実施形態において、リン脂質は、ＰＥＧ化されている。特定の実施形態において、ＰＥＧ化されたリン脂質は、アミン官能基化されているか、またはカルボン酸官能基化される。特定の実施形態において、ＰＥＧ化され、アミン官能基化されたリン脂質は、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－ＰＥＧ２０００である。

【０２８８】

特定の実施形態において、常磁性ナノ粒子は、超常磁性酸化鉄（「ＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＳＰＩＯナノ粒子凝集物、標準的な超常磁性酸化鉄（「ＳＳＰＩＯ」）、ＳＳＰＩＯナノ粒子凝集物、多分散型超常磁性酸化鉄（「ＰＳＰＩＯ」）、ＰＳＰＩＯナノ粒子凝集物、単結晶型ＳＰＩＯ、単結晶型ＳＰＩＯ凝集物、単結晶型酸化鉄ナノ粒子、単結晶型酸化鉄、または当業者に知られている任意の他のナノ粒子コントラスト剤である。このような粒子を標的部分に接合し、常磁性粒子が接合した標的部分を検出する方法は、当該技術分野で知られており、例えば、Ｒｉｃｈａｒｄｓｏｎら（２００１）Ｂｉｏｓｅｎｓ ａｎｄ Ｂｉｏｅｌｅｃｔ １６：９８９－９９３；Ｂｏｙａｃｉら（２００５）Ａｎａｌ Ｂｉｏａｎａｌ Ｃｈｅｍ ３８２（５）：１２３４－４１；Ｔｏｍａら（２００５）Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ９３（１）：１３１－６その他に記載されている。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、ガドリニウムキレート（「Ｇｄ－キ

レート」）分子を含有するリポソームまたは別の送達媒剤である。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、高電子密度試薬、例えば、ガドリニウム、ヨウ素化されたコントラスト剤、硫酸バリウム、二酸化トリウム、金、金ナノ粒子、金ナノ粒子凝集物である。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、バイオコロイド、またはマイクロバブルである。いくつかの実施形態において、検出可能な部分は、放射性同位体または放射性核種であり、限定されないが、例えば、３２Ｐ、炭素－１１、窒素－１３、酸素－１５、フッ素－１８、ルビジウム－８２、フルオロデオキシグルコース、γ線を発する放射性核種、放射性標識されたグルコース、放射性標識された水、または放射性標識されたアンモニアを含む。特定の実施形態において、検出可能な部分は、ポジトロンを発する放射性核種である。特定の実施形態において、検出可能な部分は、ハプテン、タンパク質（例えば、ビオチン）、酵素、ジゴキシゲニン、またはフルオロフォア、二光子フルオロフォア、蛍光染料、または蛍光部分（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、またはフルオレセイン誘導体）である。このような検出可能な部分を標的部分に接合する方法は、当該技術分野で知られており、本明細書のどこかの箇所に記載する。

【０２９０】

検出可能な部分を含む標的構築物を、検出を必要とする個体の目の補体媒介型炎症または補体活性化を検出する非侵襲的な方法で使用することができる。本明細書のどこかに示されるように、この方法は、検出可能な部分を含む有効な量の標的構築物を含む組成物を個体に投与することと、検出可能な部分の存在を検出することができる装置及び／または方法（例えば、ＭＲＩ、ＣＴ、ＳＰＥＣＴ、放射線写真法、分光法、顕微鏡法、ＰＥＴ、超音波、または本明細書に記載する任意の他の検出方法）を用い、検出可能な部分の存在を測定することとを含む。

【０２９１】

ＭＲＩは、高解像度の組織画像を非侵襲的に得るために使用することができる。常磁性薬剤またはＵＳＰＩＯナノ粒子またはこれらの凝集物は、Ｔ２強調磁気共鳴画像のシグナルの減衰を向上させる、例えば、本明細書に記載する抗体（またはそのフラグメント）または本明細書に記載する構築物に対するこのような粒子の接合によって、細胞レベルでの特異的な分子の検出を可能にする。例えば、ナノ粒子検出剤を用いたＭＲＩは、細胞の移動を画像化することができ（Ｊ．Ｗ．Ｂｕｌｔｅら、２００１、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９：１１４１－１１４７）、アポトーシス（Ｍ．Ｚｈａｏら、２００１、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．７：１２４１－１２４４）であってもよく、小さな癌病巣を検出することができる。例えば、Ｙ．Ｗ．Ｊｕｎら、２００５、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｒｎ．Ｓｏｃ．１２７：５７３２－５７３３；Ｙ．Ｍ．Ｈｕｈら、２００５、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｒｎ．Ｓｏｃ．１２７：１２３８７－１２３９１を参照。コントラストを高めたＭＲＩは、高分子または分子事象の動的で非侵襲的な画像化に十分に適しているが、目的の分子に特異的に結合するリガンドを必要とする。Ｊ．Ｗ．Ｂ５ ｕｌｔｅら、２００４、ＮＭＲ Ｂｉｏｍｅｄ．１７：４８４－４９９。蛍光染料及びフルオロフォア（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート及びフルオレセイン誘導体）を使用し、例えば、分光光度法、二光子蛍光、二光子レーザ顕微鏡法、または蛍光顕微鏡法（例えば、組織検体の）を用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。ＭＲＩを使用し、例えば、常磁性分子、常磁性ナノ粒子、非常に小さい超常磁性酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物、超常磁性酸化鉄（「ＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＳＰＩＯナノ粒子凝集物、単結晶型酸化鉄ナノ粒子、単結晶型酸化鉄、他のナノ粒子コントラスト剤を用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。ＭＲＩを使用し、例えば、ガドリニウム（ガドリニウムキレート（「Ｇｄ－キレート」）分子を含有する）リポソームまたは他の送達媒剤を用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。ポジトロン断層法（ＰＥＴ）、ＰＥＴ／コンピュータ断層撮影（ＣＴ）、単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）及びＳＰＥＣＴ／ＣＴを使用し、例えば、放射性核種（例えば、炭素－１１、窒素－１３、酸素－１５、フッ素－１８、ルビジウム－８２）、フルオロデオキシグルコース（例えば、フッ素－１８標識された）、任意のγ線を発する放射性核種、ポジト

ロンを発する放射性核種、放射性標識されたグルコース、放射性標識された水、放射性標識されたアンモニアを用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。超音波（超音波診断法）及びコントラストを高めた超音波（コントラストを高めた超音波診断法）を使用し、例えば、バイオコロイドまたはマイクロバブル（例えば、アルブミン、ガラクトース、脂質、及び／またはポリマーを含むマイクロバブルシェル；空気、重い気体（複数の気体）、ペルフルオロカーボン、窒素、オクタフルオロプロパン、ペルフレキサン脂質微小球、ペルフルトレンなどを含むマイクロバルブ気体コアを含む）を用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。Ｘ線撮像（放射線写真法）またはＣＴを使用し、例えば、ヨウ素化されたコントラスト剤（例えば、イオヘキソール、イオジキサノール、イオベルソール、イオパミドール、イオキシラン、イオプロミド、ジアトリゾ酸、メトリゾ酸、イオキサグル酸）、硫酸バリウム、二酸化トリウム、金、金ナノ粒子、または金ナノ粒子凝集物を用い、高解像度で組織画像を非侵襲的に得ることができる。これらの検出方法、装置、及び対応する方法によって測定または検出可能な検出可能な部分は、非限定的な例である。

【０２９２】

本明細書で使用する場合、「超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄ナノ粒子」または「ＵＳＰＩＯナノ粒子」という用語は、直径が１～５０ｎｍ、さらに典型的には、５～４０ｎｍの超常磁性酸化鉄粒子を指す（合成後に塗布される任意のコーティングを除く）。ＵＳＰＩＯナノ粒子は、一般的に、不対スピンの結晶含有領域を有するマグヘマイト（Ｆｅ２Ｏ３）またはマグネタイト（Ｆｅ３Ｏ４）から作られる。これらの磁性ドメインは、磁場がない状態で不規則に並んでいるが、磁場が加えられると（すなわち、ＭＲＩを撮影している間）、磁性ドメインが整列し、粒子の残留磁化を引き起こすことなく、個々の不対電子の合計よりもかなり大きな磁気モーメントを作り出す。血流に注入されると、ＵＳＰＩＯナノ粒子は、マクロファージによって取り込まれ、炎症を起こした組織に蓄積する。これらの鉄部分は、Ｔ２強調画像のシグナルの減衰を負の方向へ向上させ、その相対濃度は、Ｔ２シグナル強度の減少によって、または、もっと正確には、スピン－スピンＴ２緩和時間（横緩和時間）の短縮によって評価することができるため、これを使用して炎症を検出することができる。短くなったＴ２緩和時間によって、粒子が配置された部分の磁気共鳴画像が暗くなり、それによって、「ネガティブコントラスト」が生じる。この手法は、いくつかのモデルで腎臓の炎症を検出するために首尾良く利用された。いくつかの場合において、ＵＳＰＩＯナノ粒子は、合成によって、直径が２５ｎｍ、５０ｎｍ、７５ｎｍ、１００ｎｍ、または１５０ｎｍ、またはもっと大きな凝集物（本明細書では、「超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子凝集物」または「ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物」と呼ばれる）を生成した後に凝集してもよい。

【０２９３】

ＵＳＰＩＯナノ粒子またはその凝集物は、天然または合成のポリマー、界面活性剤、リン脂質、または無機材料を含む多種多様な材料でコーティングされてもよく、そのいずれかは、直接的に、またはペプチド、ポリペプチド、タンパク質、または他の化学基を含む異なる種類のリンカーを介して、標的となる基の接続を可能にするように修飾または誘導体化されてもよく、またはコーティングされていなくてもよい。可能なコーティングとしては、合成ポリマー、例えば、ポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）、ポリビニルピロリドン（「ＰＶＰ」）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（「ＰＬＧＡ」）、ポリエチレングリコール（「ＰＥＧ」）、ポリビニルアルコール（「ＰＶＡ」）、ポリアクリル酸などに由来するもの；天然ポリマー、例えば、ゼラチン、デキストラン、キトサン、プルランなど；界面活性剤、例えば、オレイン酸ナトリウム、ドデシルアミン、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど；無機材料、例えば、金またはシリカ；及び生体材料、例えば、リン脂質が挙げられる。

【０２９４】

従って、補体媒介型炎症（例えば、目の）は、非侵襲的な様式で、本明細書で提供される抗体標的化ＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物組成物及び／またはＵＳＰＩＯナ

ノ粒子に接合した標的構築物またはＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物に接合した標的構築物を投与し、磁気共鳴を起こして個体または個体の目の磁気共鳴画像を撮影することによって、個体において検出することができる。本明細書に記載するいくつかの実施形態において、個体に投与される組成物は、本明細書に記載する任意の抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物を含む医薬組成物である。本明細書に記載するいくつかの実施形態において、個体に投与される組成物は、本明細書に記載する任意の抗体標的化ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物を含む医薬組成物である。

【０２９５】

本明細書で使用する場合、「磁気共鳴撮像」または「ＭＲＩ」という用語は、任意の面で身体の詳細な画像を得る、身体の構造及び機能を視覚化するために一般的に用いられる非侵襲的な医学的撮像技術である。ＭＲＩは、他の非侵襲的な撮像方法、例えば、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）よりも異なる軟組織間のかなり大きなコントラストを与え、特に、神経、筋骨格、心血管及び腫瘍（癌）の撮像に有用である。ＣＴとは異なり、電離放射線を必要とせず、代わりに強力な磁場を用い、身体の水の水素原子の核磁気を整列させる。ラジオ周波数場を使用し、この磁気の整列を全体的に変え、水素の核から、走査部で検出可能な回転する磁場を作り出す。このシグナルは、さらなる磁場によって操作され、身体または身体の一部（例えば、目）の画像を再構築するのに十分な情報を蓄積することができる。

【０２９６】

個体が走査部にいるとき、個体の身体全体にある水分子中に豊富にみられる水素の核（すなわち、プロトン）は、強力な主要磁場によって整列する。ラジオ周波数で振動し、次いで、主要な電磁場に対して垂直の第２の電磁場をパルス状に発し、主要な電磁場による整列から離れたプロトンの比率を押し上げる。次いで、これらのプロトンは、主要な電磁場による整列に戻り、そうなるにつれて検出可能なラジオ周波数シグナルを発する。異なる体組織（例えば、脂肪対筋肉）のプロトンは、異なる速度で再整列し、異なる体構造を画像化することができる。コントラスト剤を静脈内に注射し、血管、臓器（例えば、目）、腫瘍または炎症部位の外観を高めてもよい。

【０２９７】

本明細書で使用する場合、抗体を標的とする超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子またはナノ粒子凝集物組成物（本明細書に記載する任意の医薬組成物を含む）の「有効な量」または「診断に有効な量」は、補体媒介型炎症（例えば、目の）の臨床的に有用な磁気共鳴画像を生成するのに十分な量である。臨床的に有用な磁気共鳴画像は、経験のある臨床医が、診断の目的のために炎症の程度及び／または度合を評価し、治療的介入の効能を監視などすることができるほど十分に詳細な画像を含むものである。本明細書で使用する場合、検出可能な部分（本明細書に記載する任意の医薬組成物を含む）を含む抗体を標的とする検出可能な部分または標的構築物の「有効な量」または「診断に有効な量」は、抗体（またはそのフラグメント）及び／または標的部分を検出することができる検出方法と組み合わせたとき、補体媒介型炎症または補体活性化（例えば、個体、患者、ヒト、哺乳動物、臨床サンプル、組織、検体における）の臨床に有用な特性決定または測定をするのに十分な量である。補体媒介型炎症または補体活性化の臨床に有用な特性決定または測定は、診断の目的のために炎症の程度及び／または度合を評価し、治療的介入の効能を監視などすることができるほど十分に詳細な画像を含むものである。

【０２９８】

補体活性化部位に抗体及び／または標的構築物を送達することによって、超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物、超常磁性酸化鉄（「ＳＰＩＯ」）ナノ粒子、ＳＰＩＯナノ粒子凝集物または他のナノ粒子コントラスト剤（検出可能な部分の例）を活性な炎症の部位に送達すると、このような炎症の非侵襲的な磁気共鳴撮像が可能となり、身体全体の補体活性化の特異的な検出を可能にし、補体媒介型炎症を他の種類の炎症から区別することができる。

【０２９９】

従って、ある態様において、本発明は、非侵襲的な医療用または診断用の撮像用途のための本明細書に記載する抗体（またはその抗原結合フラグメント）または構築物に接合したナノ粒子コントラスト剤を含む組成物を提供する。特定の実施形態において、ナノ粒子コントラスト剤が接合した抗体（またはその抗原結合フラグメント）または構築物は、ＵＳＰＩＯナノ粒子またはその凝集物を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子コントラスト剤が接合した抗体（またはその抗原結合フラグメント）または構築物は、ガドリニウムキレート（「Ｇｄキレート」）を含有するリポソームまたは他の媒剤を含む。超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子または凝集物は、本明細書に記載する標的構築物に接合可能な検出可能な部分の例である。

【０３００】

超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄（「ＵＳＰＩＯ」）ナノ粒子または凝集物の少なくとも２つの物理化学特徴は、個々のナノ粒子またはナノ粒子凝集物の大きさによって変動する。第１に、ＵＳＰＩＯナノ粒子調製物が、ＭＲＩ撮像のコントラストを高め、コントラストの程度を向上させる能力は、個々のＵＳＰＩＯナノ粒子の磁気モーメントも、粒子の直径によって変動するため、ナノ粒子の直径によって変動する。直径が約１５ｎｍまで（好ましくは、１０ｎｍ未満）の酸化鉄ナノ粒子は、超常磁性を維持しているが、もっと大きな酸化鉄ナノ粒子は、その超常磁性を失っている。従って、ＭＲＩコントラスト試薬として用いるのに適したＵＳＰＩＯナノ粒子の直径には上限がある。この限界は、個々のもっと小さなＵＳＰＩＯナノ粒子の複数粒子の凝集物を使用することによって克服することができる。このようなＵＳＰＩＯナノ粒子凝集物は、それぞれのナノ粒子凝集物中の個々のナノ粒子の磁気モーメントが、相加的であるため、ＭＲＩコントラストを効果的に高める。個々の酸化鉄ナノ粒子とは異なり、超常磁性を示す非常に小さな酸化鉄の凝集物は、大きくなってもその常磁性を失わない。

【０３０１】

第２に、ＵＳＰＩＯナノ粒子またはその凝集物のｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期（例えば、循環する血漿または血液の半減期及び組織での半減期）及び生体分布は、ナノ粒子または凝集物の大きさによって変動する。例えば、直径が約１０ｎｍ以下のＵＳＰＩＯナノ粒子（単結晶型酸化鉄ナノ粒子）は、循環血液での半減期は約８１分であり（Ｒ．Ｗｅｉｓｓｌｅｄｅｒら、１９９０、Ｒａｄｉａｌ．１７５（２）：４８９－４９３）、直径が約５０ｎｍまでのＵＳＰＩＯナノ粒子は、循環血液での半減期は約３０分であり（Ｄ．Ｐｏｕｌｉｑｕｅｎら、１９９１、Ｍａｇｎｅｔ．Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ　Ｉｍａｇ．９（３）：２７５－２８３）、直径が約１５０ｎｍまでのＵＳＰＩＯナノ粒子は、循環血液での半減期は約３０分未満であり、直径が約８０ｎｍまでのＵＳＰＩＯナノ粒子は、組織での半減期が１日から数日程度であり（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、またはもっと長い日数）、全身での半減期は約４５日である（Ｒ．Ｗｅｉｓｓｌｅｄｅｒら、１９８９、Ａｍ．Ｊ．Ｒｏｅｎｔｇｅｎｏｌ．１５２（１）：１６７－１７３）。効果的に標的化するＭＲＩコントラストを高める試薬は、潜在的な毒性を最低限にするほど十分に早く排泄されながらも、望ましい標的（例えば、アネキシンＩＶまたはリン脂質、例えば、ＰＥ、ＰＣ、ＣＬ、またはＭＤＡ）を認識し、結合するのに十分に長い間、血管系を循環しなければならない。臨床に有用な磁気共鳴画像を作成するのに最適なＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物の大きさは、撮影される臓器（例えば、腎臓、目、網膜）、組織、及び／または生理現象（例えば、補体媒介型炎症）に依存してさまざまである。

【０３０２】

ＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物の循環血での半減期は、これらを異なる材料でコーティングすることによって変える（すなわち、短くするか、または長くする）こともできる。例えば、ＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物を、特に、天然ポリマーまたは合成ポリマー、界面活性剤、またはリン脂質でコーティングしてもよく、いずれも、直接的に、または異なる種類のリンカー（ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、または他の化学基を含む）を介して間接的に、本明細書に記載する抗体（またはその抗原結合フ

ラグメント）及び／または構築物の接続を可能にするために、改変または誘導体化されていてもよい。ある場合には、凝集物を安定化するか、または溢血の起こりやすさ、オプソニン化、食作用、エンドサイトーシスまたは他の態様の生理学的排泄を最小限にするために適した合成ポリマー、天然ポリマー、両親媒性ポリマー、または他の分子（例えば、ポリビニルピロリドン（「ＰＶＰ」）、ポリ（乳酸－コグリコール酸）（「ＰＬＧＡ」）、ポリエチレングリコール（「ＰＥＧ」）、ポリビニルアルコール（「ＰＹＡ」）、ポリアクリル酸など）を組み込むために、コーティングを、さらに改変してもよい。ある場合には、抗体（またはその抗原結合フラグメント）または構築物に接合したＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物は、リン脂質に包まれていてもよい。望ましい臓器（例えば、腎臓、目、網膜）、組織、及び／または生理現象（例えば、補体媒介型炎症）に対するナノ粒子またはナノ粒子凝集物の標的化に適したＵＳＰＩＯナノ粒子またはナノ粒子凝集物の大きさ、特に、コーティング、改変または誘導体化は、経験的に決定されてもよい。

【０３０３】

（標的構築物の改変体）

標的構築物の改変体も包含される。本明細書に記載する標的構築物の改変体は、以下のものであってもよい。（ｉ）標的部分及び／または活性部分の１つ以上のアミノ酸残基（すなわち、活性部分がタンパク質を含む）が、保存されたアミノ酸残基または保存されていないアミノ酸残基（好ましくは、保存されたアミノ酸残基）で置換されており、このような置換されたアミノ酸残基は、遺伝子コードによってコードされるものであってもよく、コードされないものであってもよいもの；または（ｉｉ）標的部分及び／または活性部分の１つ以上のアミノ酸残基が、置換基を含むもの、または（ｉｉｉ）標的構築物が、別の化合物、例えば、標的構築物の半減期を長くする化合物（例えば、ポリエチレングリコール）と融合したもの、または（ｉｖ）さらなるアミノ酸が、標的構築物（例えば、標的部分または活性部分、ここで活性部分はタンパク質を含む）、例えば、リーダー配列または分泌配列、または標的構築物の精製に使用される配列に融合したもの、または、（ｖ）効果の持続時間を長くするために、標的構築物が、もっと大きなポリペプチド、すなわち、ヒトアルブミン、抗体またはＦｃに融合したもの。このような改変体は、本明細書の教示から、当該技術分野の常識の範囲内であると考えられる。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、標的構築物の改変体は、１つ以上の予測された、好ましくは非必須アミノ酸残基で行われる保存的アミノ酸置換（以下にさらに定義する）を含む。「非必須」アミノ酸残基は、生体活性を変えることなく、タンパク質の野生型配列から変更される残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、生体活性に必要である。「保存的なアミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、同様の側鎖を有するアミノ酸残基と置き換わったものである。

【０３０５】

２０種類のアミノ酸が、一般的に、タンパク質中で見いだされる。これらのアミノ酸は、側鎖の化学特性に基づき、９個の分類または群に分けることができる。同じ分類または群の中でアミノ酸残基を別のものに置換するのは、本明細書では「保存的な」置換と呼ばれる。保存的なアミノ酸置換は、多くは、タンパク質の配座または機能を顕著に変えることなく、タンパク質中で行うことができる。あるアミノ酸残基を異なる分類または群からのアミノ酸残基と置換することは、本明細書では「非保存的な」置換と呼ばれる。対照的に、非保存的なアミノ酸置換は、タンパク質の配座及び機能を破壊する傾向がある。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、帯電していない極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β－分枝鎖側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロ

イシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む（以下の表１を参照）。

【表１】

表１：アミノ酸分類の例

小さな／脂肪族残基：	Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ
環状イミノ酸：	Ｐｒｏ
ヒドロキシル含有残基：	Ｓｅｒ、Ｔｈｒ
酸性残基：	Ａｓｐ、Ｇｌｕ
アミド残基：	Ａｓｎ、Ｇｌｎ
塩基性残基：	Ｌｙｓ、Ａｒｇ
イミダゾール残基：	Ｈｉｓ
芳香族残基：	Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ
硫黄を含有する残基：	Ｍｅｔ、Ｃｙｓ

【０３０６】

いくつかの実施形態において、保存的なアミノ酸置換は、グリシン（Ｇ）、アラニン（Ａ）、イソロイシン（Ｉ）、バリン（Ｖ）及びロイシン（Ｌ）のいずれかをこれらの脂肪族アミノ酸の任意の他のものと置換すること；セリン（Ｓ）をトレオニン（Ｔ）と置換すること、及びその逆；アスパラギン酸（Ｄ）をグルタミン酸（Ｅ）と置換すること、及びその逆；グルタミン（Ｑ）をアスパラギン（Ｎ）と置換すること、及びその逆；リジン（Ｋ）をアルギニン（Ｒ）と置換すること、及びその逆；フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）及びトリプトファン（Ｗ）をこれらの芳香族アミノ酸の任意の他のものと置換すること；及びメチオニン（Ｍ）をシステイン（Ｃ）と置換すること、及びその逆を含む。他の置換は、特定のアミノ酸の環境と、タンパク質の三次元構造におけるその役割に依存して、保存的であると考えることもできる。例えば、アラニン（Ａ）及びバリン（Ｖ）で可能なように、グリシン（Ｇ）及びアラニン（Ａ）は、多くは、相互に置き換えることができる。メチオニン（Ｍ）は、比較的疎水性であり、多くは、ロイシン及びイソロイシンと、時に、バリンと相互に置き換えることができる。リジン（Ｋ）及びアルギニン（Ｒ）は、多くは、このアミノ酸残基の顕著な特徴が、その電荷にあり、これらの２種類のアミノ酸残基の異なるｐＫに有意性がないため、相互に置き換え可能である。さらに他の変更は、特定の環境において、「保存的」であると考えることができる（例えば、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙのｐｐ．１３－１５、２ｎｄ　ｅｄ．Ｌｕｂｅｒｔ　Ｓｔｒｙｅｒ　ｅｄ．（Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）；Ｈｅｎｉｋｏｆｆら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（１９９２）８９：１０９１５－１０９１９；Ｌｅｉら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（１９９５）２７０（２０）：１１８８２－１１８８６を参照）。

【０３０７】

標的構築物の機能を高めるために、標的構築物の標的部分及び／または活性部分のアミノ酸置換が導入される。例えば、アミノ酸置換を、標的構築物の標的部分に導入し、リガンドに対する標的部分の結合アフィニティを高め、そのリガンドに対する標的構築物の結合特異性を高め、望ましい部位に対する標的構築物の標的化を向上させ、標的構築物のダイマー化及びマルチマー化を高め、標的構築物の薬物動態を向上させることができる。同様に、アミノ酸置換を、標的構築物の活性部分に導入し、標的構築物分子の機能を高め、標的構築物の薬物動態を向上させることができる。

【０３０８】

いくつかの実施形態において、標的構築物を、別の化合物、例えば、標的構築物の半減期を長くする化合物及び／または標的構築物の潜在的な免疫原性を低下させる化合物（例えば、ポリエチレングリコール、「ＰＥＧ」）と融合する。ＰＥＧを使用し、増加した安定性、水溶解度、大きさ、ゆっくりとした腎臓排泄速度、標的構築物に対する低下した免疫原性を付与することができる。例えば、米国特許第６，２１４，９６６号；Ｌｅｅら（１９９９）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ Ｃｈｅｍ １０（６）：９７３－８；Ｋｉｎｓｔｌｅｒら（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｉｅｓ Ｒｅｖｉｅｗｓ ５４：４７７－４８５；及びＲｏｂｅｒｔｓら（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ ５４：４５９－４７６を参照。安定化部分は、安定性を高め、ポリペプチドの保持を少なくとも１．５倍（例えば、少なくとも２倍、５倍、１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、４０倍、または５０倍、またはもっと多く）向上させることができる。ＰＥＧ化の場合には、ＰＥＧに対する本明細書に記載する標的構築物の融合は、当業者に既知の任意の手段によって達成することができる。例えば、ＰＥＧ化は、最初に、標的部分または活性部分（すなわち、活性部分がタンパク質を含む）にシステイン変異を導入し、その後、ＰＥＧ－マレイミドを用いた部位特異的な誘導体化によって達成することができる。システインを標的構築物のＣ末端に付加してもよい。例えば、Ｔｓｕｔｓｕｍｉら（２０００）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７（１５）：８５４８－８５５３を参照。標的構築物に行うことができる別の改変は、ビオチニル化を含む。特定の場合に、ストレプトアビジンと容易に反応することができるように標的化合物をビオチニル化することが有用な場合がある。タンパク質をビオチニル化するための方法は、当該技術分野でよく知られている。さらに、硫酸コンドロイチンを、標的構築物を用いて接続することができる。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、標的構築物を、標的構築物の標的効率をさらに高める別の部分と融合する。例えば、Ｂ４抗体を含む標的構築物を、例えば、Ｃ２抗体、または血管の内皮細胞に結合するか、または他の方法で接続する能力を有する別の抗体（「血管内皮を標的とするアミノ酸リガンド」と呼ばれる）に融合することができる。例示的な血管内皮を標的とするアミノ酸リガンドとしては、限定されないが、ＶＥＧＦ、ＦＧＦ、インテグリン、フィブロネクチン、Ｉ－ＣＡＭ、ＰＤＧＦ、または血管内皮細胞表面で発現する分子に対する抗体が挙げられる。

【０３１０】

いくつかの実施形態において、標的構築物を、細胞間接着分子のためのリガンドに接合（例えば、融合）する。例えば、標的構築物分子を、細胞間接着分子に結合する１つ以上の炭水化物部分に接合することができる。炭水化物部分は、損傷部位に対する標的構築物分子の局在化を容易にする。炭水化物部分を、細胞外事象によって、例えば、化学的接続または酵素的接続によって、標的構築物分子に接続することができ、または、適切な酵素の発現によって達成される細胞内処理事象の結果であってもよい。いくつかの実施形態において、炭水化物部分は、特定の種類の接着分子（例えば、インテグリン、またはＥ－セレクチン、Ｌ－セレクチンまたはＰ－セレクチンを含むセレクチン）に結合する。いくつかの実施形態において、炭水化物部分は、Ｎで接続した炭水化物、例えば、フコシル化された炭水化物及びシアル酸化された炭水化物を含む複合体型を含む。いくつかの実施形態において、炭水化物部分は、Ｌｅｗｉｓ Ｘ抗原、例えば、シアル酸化されたＬｅｗｉｓ Ｘ抗原に関係する。

【０３１１】

目の疾患、例えば、ＡＭＤの治療のために、標的構築物を、ドルーゼンのエピトープを認識する抗体に接合（例えば、融合）することができる。他の標的分子、例えば、小さな標的ペプチドを使用することもできる。標的構築物の他の改変としては、例えば、既知の保護／保護基などによるグリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、誘導体化が挙げられる。

【０３１２】

標的構築物は、ポリペプチドの標的化または精製を容易にするために、免疫学的に活性なドメイン、例えば、抗体エピトープまたは他のタグの付加を含んでいてもよい。６ｘＨｉｓ及びＧＳＴ（グルタチオンＳトランスフェラーゼ）をタグとして使用することは、よく知られている。融合点に、または融合点付近に開裂部位を含むと、精製後に、標的構築物からの外来ポリペプチドの除去が容易になるだろう。標的構築物に含まれてもよい他のアミノ酸配列としては、機能性ドメイン、例えば、酵素（例えば、ヒドロラーゼ）からの活性部位、グリコシル化ドメイン及び細胞標的シグナルが挙げられる。

【０３１３】

標的構築物の改変体は、本明細書に記載する標的構築物のアミノ酸配列に十分に類似するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。「十分に類似」という用語は、第１のアミノ酸配列と第２のアミノ酸配列が、共通の構造的ドメイン及び／または共通の機能活性を有するように、第２のアミノ酸配列に対して十分な数または最小限の数の同一または等価のアミノ酸残基を含む第１のアミノ酸配列を意味する。例えば、少なくとも約４５％、好ましくは、約７５％～９８％同一の共通の構造的ドメインを含むアミノ酸配列は、本明細書では十分に類似すると定義される。改変体としては、ストリンジェントな条件で本発明のポリヌクレオチドまたはその補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる標的構築物の改変体が挙げられる。このような改変体は、一般的に、本発明の標的構築物の機能活性を保持する。ポリヌクレオチドのフラグメントライブラリーを使用し、スクリーニング、その後の選択のための多様なフラグメントの集合を作成することができる。例えば、分子あたり約１回だけニッキングが起こる条件で、ポリヌクレオチドの二本鎖ＰＣＲフラグメントをヌクレアーゼで処理し、二本鎖ＤＮＡを変性し、ＤＮＡを変性して異なるニッキングされた産物からのセンチ／アンチセンス対を含むことができる二本鎖ＤＮＡを生成し、Ｓ１ヌクレアーゼを用いた処理によって再生成した二本鎖から一本鎖部分を除去し、得られるフラグメントライブラリーを発現ベクターにライゲーションすることによって、フラグメントライブラリーを作成することができる。この方法によって、本発明の種々の大きさの標的構築物のＮ末端フラグメント及び内部フラグメントをコードする発現ライブラリーを誘導することができる。

【０３１４】

改変体は、突然変異に起因してアミノ酸配列が異なる標的構築物を含む。それに加え、標的構築物の生物学的に同等な類似体は、標的部分及び／または活性部分の中の残基または配列での種々の置換を行うことによる構築物であってもよい。

【０３１５】

いくつかの実施形態において、標的構築物を、シグナルペプチドのＮ末端に融合する。このようなシグナルペプチドは、標的構築物の分泌に有用である。適切なシグナルペプチドとしては、例えば、ＣＤ５タンパク質のシグナルペプチド（例えば、ヒトＣＤ５タンパク質ＭＰＭＧＳＬＱＰＬＡＴＬＹＬＬＧＭＬＶＡＳ、配列番号５４のシグナルペプチド）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ＣＲ２タンパク質のシグナルペプチドを使用する。例えば、いくつかの実施形態において、ヒトＣＲ２タンパク質（ＭＧＡＡＧＬＬＧＶＦＬＡＬＶＡＰＧ、配列番号５５またはＭＧＡＡＧＬＬＧＶＦＬＡＬＶＡＰＧＶＬＧ、配列番号５６）のシグナルペプチドを使用する。

【０３１６】

（標的構築物の産生方法）

分子生物学及びタンパク質化学の分野で知られている種々の技術を用い、本明細書に記載する標的構築物を産生することができる。例えば、本明細書に記載する標的構築物をコードする核酸を、転写制御配列及び翻訳制御配列を含む発現ベクターに挿入することができ、これらは、例えば、プロモーター配列、リボソーム結合部位、転写開始配列及び転写終結配列、翻訳開始配列及び翻訳終結配列、転写終結シグナル、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサー配列またはアクチベーター配列を含む。制御配列は、プロモーター、転写開始配列及び転写終結配列を含む。それに加え、発現ベクターは、クローニング及び増幅のために原核宿主で発現するための２つの異なる有機体、例えば、哺乳動物細胞または

昆虫細胞で維持することが可能なような１つより多い複製系を含んでいてもよい。
【０３１７】
いくつかの可能なベクター系は、哺乳動物細胞の核酸からの標的構築物の発現のために利用可能である。ある分類のベクターは、宿主細胞のゲノム中の望ましい遺伝子配列の組み込みに依存する。安定に組み込まれたＤＮＡを有する細胞は、薬物耐性遺伝子、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ ｇｐｔ（Ｍｕｌｌｉｇａｎ及びＢｅｒｇ（１９８１）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ７８：２０７２）またはＴｎ５ ｎｅｏ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ及びＢｅｒｇ（１９８２） Ｍｏｌ Ａｐｐｌ Ｇｅｎｅｔ １：３２７）を同時に導入することによって選択することができる。選択可能なマーカー遺伝子は、発現すべきＤＮＡ遺伝子配列に接続していてもよく、または、同時トランスフェクションによって同じ細胞に導入してもよい（Ｗｉｇｌｅｒら（１９７９）Ｃｅｌｌ １６：７７）。第２の分類のベクターは、染色体外のプラスミドに対し、自己複製能力を与えるＤＮＡ要素を利用する。これらのベクターは、動物ウイルス、、例えば、ウシパピローマウイルス（Ｓａｒｖｅｒら（１９８２）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、７９：７１４７）、ポリオーマウイルス（Ｄｅａｎｓら（１９８４）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａ ｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８１：１２９２）、またはＳＶ４０ウイルス（Ｌｕｓｋｙ及びＢｏｔｃｈａｎ（１９８１）Ｎａｔｕｒｅ ２９３：７９）から誘導されてもよい。
【０３１８】
発現ベクターを、その後の核酸発現に適した様式で、細胞に導入することができる。導入方法は、以下に記載されるように、標的とする細胞型によって大まかに記載される。例示的な方法としては、ＣａＰ０４沈着、リポソーム融合、リポフェクチン、電気穿孔、ウイルス感染、デキストラン媒介型トランスフェクション、ポリブレン媒介型トランスフェクション、プロトプラスト融合及び直接的な微量注射が挙げられる。
【０３１９】
標的構築物の適切な宿主細胞としては、酵母、細菌、昆虫、植物、また、上述のように、哺乳動物細胞が挙げられる。興味深いのは、細菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、真菌、例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ及びＰｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ、昆虫細胞、例えば、ＳＦ９、哺乳動物細胞株（例えば、ヒト細胞株）、及び初代細胞株（例えば、初代哺乳動物細胞）である。いくつかの実施形態において、標的構築物は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞または適切な骨髄腫細胞株、例えば、（ＮＳＯ）中で発現することができる。適切な細胞株としては、例えば、ＢＨＫ－２１（ベビーハムスターの腎臓）細胞；２９３（ヒト腎臓幹細胞）細胞；ＨＭＥｐＣ（ヒト乳腺上皮細胞；３Ｔ３（マウス胚線維芽細胞）細胞が挙げられる。
【０３２０】
標的部分と、１つ以上の活性部分は、場合により、互いに直接接続してもよく、または場合によりリンカーを介して接続してもよい。標的部分と活性部分が直接接続している場合、標的部分及び活性部分をコードするＤＮＡ自体が、既知の科学方法を用いて互いに直接ライゲーションしたハイブリッドベクターが作られる。リンカーが用いられる場合、標的部分をコードするＤＮＡが、リンカーの片方の末端をコードするＤＮＡに接続し、活性部分をコードするＤＮＡがリンカーの他の末端に接続したハイブリッドベクターが作られる。適切な配置でこのような接続を行うための方法が知られている。このようなライゲーションは、連続して行われてもよく、または３つの様式のライゲーションとして行われてもよい。本発明のリンカー配列として機能し得る配列の例としては、約２～約１６アミノ酸長の短いペプチドが挙げられる。本発明のリンカーとして有用名ペプチドの中で、（Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）ｎ、ｎ＝１～８；（ＧｌｙＧｌｙＧｌｙＳｅｒ）ｎ、ｎ＝１～４；（ＧｌｙＳｅｒＳｅｒＧｌｙ）ｎ、ｎ＝１～４がある。本発明のリンカー配列として有用な配列の他の例としては、因子Ｈ；補体受容体１；補体受容体２；因子Ｂ；ＤＡＦその他の補体関連タンパク質の１つ以上からの１つ以上の短い保存された領域（ＳＣＲ）ドメインが挙げられる。
【０３２１】

当業者によって認識されるように、本発明で使用可能な多くの活性部分は、さらなる細胞内または細胞外の処理を受けるシグナルまたはリーダーペプチド及び／またはプロペプチドと組み合わせて、分泌したタンパク質として天然に生じる。このような場合において、本発明のハイブリッドベクターは、このような分泌及び／または処理が望ましいかどうかに依存して、このようなシグナルまたはリーダーペプチドをコードする１つ以上のＤＮＡ配列及び／またはこのようなプロペプチドをコードする１つ以上のＤＮＡ配列を含んでいてもよい。または、本開示のハイブリッドベクターは、標的構築物の発現及び局在化を最適化するために選択される異なるシグナルまたはリーダーペプチド及び／またはプロペプチド配列をコードするＤＮＡ配列を含んでいてもよい。ほとんどの場合に、標的部分が、被検体の体内にある望ましい組織及び細胞に対する活性部分の標的化のための十分な情報を供給するため、シグナルペプチドは、省かれてもよい。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物は、トランスジェニック動物（例えば、トランスジェニック哺乳動物）の中で発現してもよく、これらから精製することができる。例えば、本明細書に記載する標的構築物が、例えば、Ｈｏｕｄｅｂｉｎｅ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １３（６）：６２５－６２９；ｖａｎ Ｋｕｉｋ－Ｒｏｍｅｉｊｎら２０００）Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ Ｒｅｓ ９（２）：１５５－１５９；及びＰｏｌｌｏｃｋら（１９９９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１（１－２）：１４７－１５７に記載されるように、トランスジェニック非ヒト哺乳動物（例えば、げっ歯類、ヒツジまたはヤギ）で産生し、ミルクから単離することができる。哺乳動物のミルク産物においてタンパク質を産生するためのさらなる方法は、例えば、米国特許出願公開第２００６００１０５３４７号及び同第２００４００６６７７６号及び米国特許第７，０４５，６７６号に記載されている。

【０３２３】

本明細書に記載する標的構築物は、タンパク質を発現させるのに十分な条件及び時間で、抗体をコードする核酸を含む発現ベクターを用いて形質転換された宿主細胞を培養することによって、細胞から産生することができる。タンパク質発現のためのこのような条件は、発現ベクター及び宿主細胞の選択によってさまざまであり、通常の実験によって当業者によって簡単に確認されるだろう。例えば、Ｅ．ｃｏｌｉで発現するポリペプチドは、封入体からリフォールディングされてもよい（例えば、Ｈｏｕら（１９９８）Ｃｙｔｏｋｉｎｅ １０：３１９－３０を参照）。これらの使用のための細菌発現系及び方法は、当該技術分野でよく知られている（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、及びＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ－－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ－－３ｒｄ Ｅｄ．、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２００１）を参照）。コドン、適切な発現ベクター及び適切な宿主細胞の選択は、多くの因子に依存してさまざまであり、必要な場合、簡単に最適化されるだろう。本明細書に記載する標的構築物は、哺乳動物細胞、または限定されないが、酵母、バキュロウイルスを含む他の発現系及びｉｎ ｖｉｔｒｏ発現系で発現することができる（例えば、Ｋａｓｚｕｂｓｋａら（２０００）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ １８：２１３－２２０を参照）。

【０３２４】

実験の後、標的構築物を単離することができる。「精製され」または「単離され」という用語は、本明細書に記載するいずれかのタンパク質（例えば、標的構築物、標的部分、及び／または活性部分）に適用される場合、通常伴う要素（例えば、タンパク質または他の天然に存在する生体分子または有機分子）、例えば、タンパク質を発現する原核生物中の他のタンパク質、脂質及び核酸から分離または精製されたポリペプチドを指す。典型的には、サンプルのタンパク質全体の少なくとも６０（例えば、少なくとも６５、７０、７５、８０、８５、９０、９２、９５、９７、または９９）重量％を構成するとき、ポリペプチドは、精製される。

【０３２５】
本明細書に記載する標的構築物は、サンプル中に他の要素が存在するか否かに基づいて、当業者が知っている種々の様式で単離または精製することができる。標準的な精製方法としては、電気泳動技術、分子技術、免疫学的技術及びクロマトグラフィー技術（イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー及び逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィーを含む）が挙げられる。例えば、標的構築物を、標準的な抗－標的構築物抗体アフィニティカラムを用いて生成することができる。タンパク質の濃縮と組み合わせた超濾過技術及び透析技術も有用である。例えば、Ｓｃｏｐｅｓ（１９９４）「Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ、３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ」Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｃｉｔｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照。必要な精製度は、望ましい用途に依存してさまざまであろう。ある場合には、発現したポリペプチドの精製は必要ではないだろう。

【０３２６】
精製したポリペプチドの収率または純度を決定するための方法は、当該技術分野で知られており、例えば、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ、ＵＶ分光法、Ｂｉｕｒｅｔタンパク質アッセイ、Ｌｏｗｒｙタンパク質アッセイ、アミドブラックタンパク質アッセイ、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分光法（ＭＳ）及びゲル電気泳動方法（例えば、クマシーブルーまたはコロイド銀による染色のようなタンパク質染色を用いる）を含む。

【０３２７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物を、当該技術分野でよく知られている化学方法を用い、全体的に、または部分的に、ｄｅ ｎｏｖｅで合成することができる。例えば、その要素であるアミノ酸配列を固相技術によって合成し、樹脂から開裂させ、分取用高速液体クロマトグラフィーによって精製し、その後、化学結合によって望ましいポリペプチドを生成することができる。合成ペプチドの組成は、アミノ酸分析またはシークエンシングによって確認してもよい。

【０３２８】
発現及び／または精製したら、本明細書に記載する標的構築物を、例えば、本明細書に記載されるいずれかのｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイまたはｉｎ ｖｉｖｏアッセイを用い、多くの望ましい特性のいずれか１つについてアッセイすることができる。例えば、ここに記載するような補体活性を阻害する能力について、本明細書に記載する標的構築物をアッセイすることができる。

【０３２９】
いくつかの実施形態において、標的構築物の調製物から内毒素を除去することができる。タンパク質サンプルから内毒素を除去するための方法は、当該技術分野で知られている。例えば、内毒素は、限定されないが、ＰｒｏｔｅｏＳｐｉｎ（商標）Ｅｎｄｏａｔｏｘｉｎ Ｒｅｍｏｖａｌ Ｋｉｔｓ（Ｎｏｒｇｅｎ Ｂｉｏｔｅｋ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ｄｅｔｏｘｉ－Ｇｅｌ Ｅｎｄｏａｔｏｘｉｎ Ｒｅｍｏｖａｌ Ｇｅｌ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；Ｐｉｅｒｃｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）、ＭｉｒａＣＬＥＡＮ（登録商標）Ｅｎｄｏａｔｏｘｉｎ Ｒｅｍｏｖａｌ Ｋｉｔ（Ｍｉｒｕｓ）、またはＡｃｒｏｄｉｓｃ（商標）－Ｍｕｓｔａｎｇ（登録商標）Ｅ膜（Ｐａｌｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を含む種々の市販の試薬を用い、タンパク質サンプルから除去することができる。

【０３３０】
（精製前及び精製後の両方に）サンプル中に存在する内毒素を検出及び／またはその量を測定するための方法は、当該技術分野で知られており、市販のキット、例えば、タンパク質サンプル中の内毒素の濃度は、ＱＣＬ－１０００ Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎｉｃキット（ＢｉｏＷｈｉｔｔａｋｅｒ）、アメリカカブトガニアメーバ細胞溶解物（ＬＡＬ）に基づくキット、例えば、Ｐｙｒｏｔｅｌｌ（登録商標）、Ｐｙｒｏｔｅｌｌ（登録商標）－Ｔ、Ｐｙｒｏｃｈｒｏｍｅ（登録商標）、Ｃｈｒｏｍｏ－ＬＡＬ及びＣＳＥキット（Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ｏｆ Ｃａｐｅ Ｃｏｄ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ．から入手可能）

で測定することができる。

【０３３１】

発現及び精製の後、本明細書に記載する標的構築物を改変してもよい。改変は、共有結合または非共有結合による改変であってもよい。このような改変が、例えば、標的部分の標的とするアミノ酸残基及び／または活性部分と、選択した側鎖または末端残基と反応することができる有機誘導体化剤とを反応させることによって、標的構築物に導入されてもよい。改変に適した部位は、例えば、本明細書に記載する標的構築物の構造分析またはアミノ酸配列分析を含め、種々の基準を用いて選択することができる。

【０３３２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物を、異種部分に接合することができる。いくつかの実施形態において、異種部分がポリペプチドである場合、標的構築物及び本明細書に記載する対応する異種部分は、融合タンパク質によって接続することができる。異種部分は、例えば、異種ポリペプチド、治療薬剤（例えば、毒素または薬物）、または検出可能な標識、例えば、限定されないが、放射性標識、酵素標識、蛍光標識、または発光標識であってもよい。適切な異種ポリペプチドとしては、例えば、標的構築物の精製に使用するための抗原性タグ（例えば、ＦＬＡＧ、ポリヒスチジン、ヘマグルチニン（ＨＡ）、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、またはマルトース結合タンパク質（ＭＢＰ））が挙げられる。異種ポリペプチドは、診断マーカーまたは検出マーカーとして有用なポリペプチド、例えば、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、またはクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）も含む。異種部分がポリペプチドである場合、この部分を、本明細書に記載する融合タンパク質に組み込み、融合タンパク質を得てもよい。

【０３３３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物を、検出可能な部分に接合してもよい。いくつかの実施形態において、検出可能な部分がポリペプチド（例えば、ＧＦＰ）である場合、本明細書に記載する標的部分及び対応する検出可能な部分は、融合タンパク質によって接続してもよい。検出可能な部分は、例えば、異種ポリペプチド、治療薬剤（例えば、毒素または薬物）、または検出可能な標識、例えば、限定されないが、放射性標識、酵素標識、蛍光標識、または発光標識であってもよい。適切な異種ポリペプチドとしては、例えば、標的構築物の精製に使用するための抗原性タグ（例えば、ＦＬＡＧ、ポリヒスチジン、ヘマグルチニン（ＨＡ）、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、またはマルトース結合タンパク質（ＭＢＰ））が挙げられる。異種ポリペプチドは、診断マーカーまたは検出マーカーとして有用なポリペプチド、例えば、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、またはクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）も含む。

【０３３４】

（接合体）

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する融合分子は、２種類の独立して産生されたポリペプチドフラグメント、例えば、抗体（例えば、Ｂ４またはＣ２抗体のＦａｂフラグメント）及び補体調整剤ポリペプチド（例えば、ＣＤ５９の可溶性形態）によって作られる。特定の実施形態において、標的部分は、リジン、システイン、グルタメート、アスパルテートまたはアルギニンといったアミノ酸によって、活性部分に接合する。標的部分を、例えば、チオール化された標的部分と、活性部分のマレオイル活性化アミン；ＥＤＣ／ＮＨＳ活性化された標的部分と、活性部分のアミン；または活性部分のＥＤＣ／ＮＨＳ活性化されたカルボン酸と、標的部分アミンの反応によって、活性部分に接合させてもよい。２種類のタンパク質（例えば、本明細書に記載する標的構築物及び異種部分または標的構築物の２つの構成部分）は、いくつかの実施形態において、多くの既知の化学架橋剤を用い、化学的に架橋させてもよい。このような架橋剤の例は、「嵩高い」ジスルフィド結合を含む結合によって、２つのアミノ酸残基を接続するものである。これらの反応において、架橋単位中のジスルフィド結合は、（ジスルフィド結合のいずれかの側にある

嵩高い基によって）、例えば、還元されたグルタチオンまたは酵素ジスルフィド還元剤の作用による還元から保護される。適切な試薬の１つである４－スクシンイミジルオキシカルボニルａ－メチル－ａ（２－ピリジルジチオ）トルエン（ＳＭＰＴ）は、片方のタンパク質の末端リジンと、他方のタンパク質の末端システインとを利用した２つのタンパク質間のこのような結合を生成する。それぞれのタンパク質に対して異なるカップリング部分によって架橋するヘテロ二官能試薬も使用することができる。他の有用な架橋剤としては、限定されないが、２つのアミノ基を接続する試薬（例えば、Ｎ－５－アジド－２－ニトロベンゾイルオキシスクシンイミド）、２つのスルフヒドリル基（例えば、１，４－ビス－マレイミドブタン）、アミノ基及びスルフヒドリル基（例えば、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、アミノ基及びカルボキシル基（例えば、４－［パジドサリチルアミド］ブチルアミン）及びアミノ基及びアルギニン側鎖（例えば、ｐ－アジドフェニルグリオキサール一水和物）グアニジニウム基が挙げられる。

【０３３５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する融合タンパク質は、融合タンパク質に化学的に接続した異種部分を含んでいてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載する薬物、蛍光標識、常磁性標識、放射性標識などが、標的構築物及び／または標的部分のアミノ酸骨格に直接接合してもよい（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの撮像試験のための標識された標的構築物の使用のため）。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、例えば、循環中（例えば、血中、血清中、または他の組織中）の標的構築物の安定化及び／または保持を高める部分を用い、標的構築物を改変してもよい。例えば、本明細書に記載する標的構築物は、例えば、Ｌｅｅら（１９９９）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ　Ｃｈｅｍ　１０（６）：９７３－８；Ｋｉｎｓｔｌｅｒら（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｉｅｓ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　５４：４７７－４８５；及びＲｏｂｅｒｔｓら（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　５４：４５９－４７６に記載されるようにＰＥＧ化されてもよい。安定化部分は、標的構築物の安定性または保持性を少なくとも１．５倍（例えば、少なくとも２倍、５倍、１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、４０倍、または５０倍、またはそれより多く）高めてもよい。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する「標的構築物」は、グリコシル化されていてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載する標的構築物は、標的構築物、標的部分、及び／または活性部分が、グリコシル化を減らすか、全くグリコシル化しないように、酵素または化学物質による処理を受けてもよく、または細胞から産生してもよい。還元したグリコシル化を用いてポリペプチドを製造するための方法は、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第６，９３３，３６８号；Ｗｒｉｇｈｔら（１９９１）ＥＭＢＯ　Ｊ　１０（１０）：２７１７－２７２３；及びＣｏら（１９９３）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３０：１３６１－１３６７に記載される。

【０３３８】

（医薬組成物）

本明細書には、本明細書に記載する抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）と、医薬的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物も提供される。医薬組成物は、例えば、全身投与または局所的な投与を含め、本明細書に記載する種々の投与態様に適切であろう。医薬組成物は、点眼薬、注射溶液の形態で、または吸入に適した形態（口または鼻のいずれかから）、または経口投与に適した形態であってもよい。本明細書に記載する医薬組成物を、１つの単位投薬形態に封入してもよく、または複数投薬形態で封入してもよい。

【０３３９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、本明細書に記載する抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）と、ヒトへの投与に適

した医薬的に許容され得る担体とを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、標的構築物と、目内投与に適した医薬的に許容され得る担体とを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、標的構築物と、目への局所適用に適した医薬的に許容され得る担体とを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、標的構築物と、静脈注射に適した医薬的に許容され得る担体とを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、標的構築物と、動脈（例えば、腎動脈）への注射に適した医薬的に許容され得る担体とを含む。

【０３４０】

組成物は、一般的に、滅菌で、実質的に等張性で、アメリカ食品医薬品局のＧｏｏｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｐｒａｃｔｉｃｅ（ＧＭＰ）の規制に完全に従うように配合される。いくつかの実施形態において、組成物は、病原体を含まない。注射のために、医薬組成物は、液体溶液の形態であってもよく、例えば、生理学的に適合性のバッファー、例えば、Ｈａｎｋ溶液またはＲｉｎｇｅｒ溶液の形態であってもよい。それに加え、標的構築物の医薬組成物は、固体形態であり、使用直前に再び溶解するか、または懸濁させてもよい。凍結乾燥した組成物も含まれる。

【０３４１】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、医薬的に許容され得る賦形剤、例えば、結合剤（例えば、糊化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはナトリウムデンプングリコレート）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用い、従来の手段によって調製される錠剤またはカプセルの形態をしていてもよい。経口投与のための液体調剤薬は、例えば、液体、シロップまたは懸濁物の形態をしていてもよく、またはこれらの調剤薬は、使用前に水または他の適切な媒剤を用いて構築するための乾燥製品として存在していてもよい。このような液体調剤薬は、医薬的に許容され得る添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または食用水素化脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒剤（例えば、油、油性エステル、エチルアルコールまたは分留植物油）；及び防腐剤（例えば、メチルまたはプロピル－ｐ－ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）を用い、従来の手段によって調製することができる。調剤薬は、適切な場合、バッファー塩、香味剤、着色剤及び甘味剤を含有していてもよい。

【０３４２】

本発明は、いくつかの実施形態において、抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）と、目に投与するのに適した医薬的に許容され得る担体とを含む組成物を提供する。このような医薬担体は、滅菌液体、例えば、水及び油（石油、動物由来、植物由来または合成由来のものを含み、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油などを含む）であってもよい。生理食塩水溶液及びデキストロース水溶液、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）及びグリセロール溶液を、特に注射溶液のために、液体担体として使用することもできる。適切な医薬賦形剤としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、ナトリウムステート（ｓｏｄｉｕｍ ｓｔａｔｅ）、グリセロールモノステアレート、グリセロール、プロピレン、水などが挙げられる。医薬組成物は、所望な場合、最低限の量の湿潤剤または乳化剤、またはｐＨ緩衝化剤も含有していてもよい。組成物の標的構築物及び他の要素は、標的構築物の制御された放出を与えるために、ポリマーまたはフィブリン糊に入っていてもよい。これらの組成物は、溶液、懸濁物、エマルション、軟膏、ゲル、または他の固体または半固体の組成物などの形態をしていてもよい。組成物は、典型的には、ｐＨが４．５～８．０の範囲である。組成物は、目及び目の組織の房水と適合する浸透圧値を有するように配合されなければならない。このような浸透圧値は、一般的に、約２００～約４００ミリオスモル／水のキログラム数（「ｍＯｓｍ／ｋｇ」）の範囲であるが、好ましくは、約３００ｍＯｓｍ／ｋｇである。網膜は、浸透圧値が約２８３ｍＯｓｍ／ｋｇであると考えられる。

【０３４３】
いくつかの実施形態において、組成物は、静脈内、腹腔内、または硝子体内に注射するように調整した医薬組成物として通常の手順に従って配合される。典型的には、注射用の組成物は、滅菌等張性水性バッファーの溶液である。必要な場合、組成物は、さらに、可溶化剤及び注射部位の痛みをやわらげるための局所麻酔薬、例えば、リグノカインを含んでいてもよい。一般的に、この成分は、別個に、または単位投薬形態に一緒に混合して、例えば、密閉した容器（例えば、活性薬剤の量を示すアンプルまたは小袋）中に、凍結乾燥した乾燥粉末または水を含まない濃縮物として供給される。組成物が点滴によって投与される場合、医薬グレードの滅菌水または生理食塩水を含む点滴瓶を用いて分注してもよい。組成物を注射によって投与する場合、投与前に成分を混合し得るように、注射のための滅菌水のアンプルまたは生理食塩水を提供してもよい。

【０３４４】
組成物は、さらに、さらなる成分、例えば、防腐剤、バッファー、等張化剤、酸化防止剤及び安定化剤、非イオン性湿潤剤または清澄剤、増粘剤などを含んでいてもよい。溶液で使用するのに適した防腐剤としては、ポリクアテルニウム－１、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、塩化ベンゼトニウムなどが挙げられる。典型的には（必須ではないが）このような防腐剤は、０．００１重量％～１．０重量％の量で使用される。

【０３４５】
適切なバッファーとしては、ｐＨ約６～ｐＨ約８、好ましくは、ｐＨ約７～ｐＨ約７．５のｐＨに維持するのに十分な量のホウ酸、炭酸水素ナトリウム及び炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウム及びホウ酸カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸二ナトリウムなどが挙げられる。

【０３４６】
適切な等張化剤は、デキストラン４０、デキストラン７０、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなどであり、目の溶液の塩化ナトリウムク当量は、０．９±０．２％の範囲である。

【０３４７】
適切な酸化防止剤及び安定化剤としては、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ亜硫酸ナトリウム、チオ尿素などが挙げられる。適切な湿潤剤及び清澄剤としては、ポリソルベート８０、ポリソルベート２０、ポロキサマー２８２及びチロキサポールが挙げられる。適切な等張化剤としては、デキストラン４０、デキストラン７０、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどが挙げられる。

【０３４８】
単純な水和物よりも粘度が大きい局所組成物を提供するための増粘剤の使用は、標的組織による活性化合物の目への吸収を高め、または、目での保持時間を長くするために望ましいだろう。このような粘度構築剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に知られている他の薬剤が挙げられる。このような薬剤は、典型的には、０．０１重量％～２重量％の量で使用される。

【０３４９】
いくつかの実施形態において、標的構築物をコードするヌクレオチドを送達するための医薬組成物が提供される。遺伝子治療のための医薬組成物は、許容できる希釈剤であってもよく、または、遺伝子送達媒剤または化合物が埋め込まれた徐放性マトリックスを含んでいてもよい。または、完全な遺伝子送達系を、組み換え細胞（例えば、レトロウイルスベクター）からそのまま製造してもよく、医薬組成物は、遺伝子送達系を産生する１つ以

上の細胞を含んでいてもよい。

【０３５０】

臨床的な設定において、遺伝子治療のための遺伝子送達系を、多くの任意の方法によって被検体に導入してもよい。例えば、遺伝子送達系の医薬組成物を全身に導入してもよい（例えば、静脈注射によって、また、標的細胞へのタンパク質の特異的な形質導入は、遺伝子送達系によって与えられるトランスフェクションの特異性から優先的に起こり、受容体遺伝子の発現を制御する転写制御配列に起因して、細胞型または組織型の発現、またはこれらの組み合わせ）。他の実施形態において、組み換え遺伝子の初期送達は、動物への導入が非常に局在化し、もっと制限される。例えば、遺伝子送達媒剤を、カテーテルによって導入してもよく（米国特許第５，３２８，４７０号を参照）、または、定位的注入によって導入してもよい（Ｃｈｅｎら（１９９４）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．、ＵＳＡ ９１：３０５４－３０５７。標的構築物をコードするポリヌクレオチドは、電気穿孔によって、Ｄｅｖら（１９９４）、Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ．Ｒｅｖ．２０：１０５－１１５に記載される技術を用い、遺伝子治療構築物に送達されてもよい。

【０３５１】

いくつかの実施形態において、目に遺伝子送達するための医薬組成物が提供される。発現ベクターを貯蔵及び／または送達するのに有用な目のための溶液は、例えば、ＷＯ０３０７７７９６Ａ２に開示されている。

【０３５２】

（治療すべき疾患）

本明細書に記載する治療方法及び診断方法を、限定されないが、炎症性疾患、移植拒絶、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、虚血－再灌流による損傷から生じる組織損傷、目の疾患、腎臓疾患、関節疾患、及び自己免疫障害または免疫複合体障害を含む種々の疾患を治療または診断するために使用してもよい。いくつかの実施形態において、治療すべき疾患または診断すべき疾患としては、限定されないが、全身性エリテマトーデス及び糸球体腎炎、関節リウマチ、心肺バイパス及び血液透析、臓器移植の超急性拒絶、心筋梗塞、虚血／再灌流による損傷、抗体媒介型同種拒絶（例えば、腎臓における）、及び成人呼吸促迫症候群が挙げられる。さらに、他の炎症状体及び自己免疫／免疫複合体疾患は、限定されないが、熱による損傷、重篤な喘息、アナフィラキシーショック、腸の炎症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、膜性増殖性糸球体腎炎、非定型溶血性尿毒症症候群、シェーグレン症候群、腎臓及び肺の虚血／再灌流及び他の臓器に特異的な炎症性障害を含め、補体活性化に密接に関連する。従って、いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法は、限定されないが、炎症性疾患、移植拒絶、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、虚血－再灌流による損傷から生じる組織損傷、目の疾患、腎臓疾患、関節疾患、または自己免疫障害または免疫複合体障害を含む、補体媒介型疾患を治療または診断するのに特に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書には、本明細書に記載する有効な量の組成物（例えば、標的構築物を含む組成物）を個体に投与することを含む、個体中の補体媒介型疾患を治療または診断する方法も提供される。

【０３５３】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、火傷、内毒血症、敗血症ショック、成人呼吸促迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、連鎖球菌関連後の糸球体腎炎、膜性腎症、膵炎、関節リウマチ、炎症性関節炎、炎症性腸疾患、急性肺損傷及び播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）を含む、炎症性疾患を治療または診断するのに特に有用である。いくつかの実施形態において、炎症（例えば、補体媒介型炎症）は、炎症性障害または自己炎症性障害、移植拒絶（細胞または抗体媒介型）、妊娠に関連する疾患、有害な薬物反応、変性、滲出型、溶血性、血栓性、血管炎性、関節炎、再生、外傷性の自己免疫障害または免疫複合体障害から生じる組織損傷と関係がある。

【０３５４】

本明細書に記載する組成物は、限定されないが、超急性移植拒絶、抗体媒介型移植拒絶、細胞媒介型移植拒絶、急性移植拒絶及び慢性移植拒絶を含む、移植拒絶の治療または診断にも有用である。いくつかの実施形態において、移植は、異種移植、自家移植、または同系移植であってもよい。いくつかの実施形態において、移植は、液体、細胞、組織または臓器である。いくつかの実施形態において、移植は、心臓、肝臓、腎臓、肺、膵臓、腸、胃、精巣、手、腕、足、子宮、卵巣及び胸腺からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、移植は、骨、腱、角膜、皮膚、心臓弁、ランゲルハンス島、骨髄、造血幹細胞、輸血、または静脈からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、移植は、心臓、肝臓または腎臓である。移植拒絶によって、いくつかの合併症、例えば、移植片対宿主病を引き起こす場合がある。いくつかの実施形態において、補体媒介型疾患は、移植片対宿主病である。

【０３５５】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、ＨＥＬＬＰ（溶血性貧血、肝臓酵素の上昇及び低い血小板数）、習慣性流産、非定型溶血性尿毒症症候群、胎児低酸素症候群、高血圧疾患及び子癇前症を含む、妊娠に関連する疾患を治療または診断するのにも特に有用である。

【０３５６】

それに加え、本発明に記載する方法は、限定されないが、薬物アレルギー、Ｘ線撮影の造影剤アレルギー及びＩＬ－２によって誘発される血管漏出を含め、有害な薬物反応を治療または診断するのに有用である。

【０３５７】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、急性心筋梗塞、動脈瘤、動脈瘤修復、超低体温循環停止、止血帯の使用、固形臓器移植、周産期の脳卒中を含む脳卒中、出血性ショック、挫傷、多臓器不全、血液透析、乏血性ショック、脊髄損傷、外傷性脳損傷、腸管虚血、網膜虚血、心肺バイパス、失敗した経皮経管冠動脈形成（ＰＣＴＡ）のための緊急心冠手術、及び血管遮断を伴う血管手術、膵管または胆管の操作後の膵炎のような虚血－再灌流による損傷から生じる組織損傷を治療または診断するのにも有用である。いくつかの実施形態において、虚血－再灌流による損傷の引き金となる虚血事象（例えば、腸管虚血）の前、最中、または後に、組織損傷を治療または診断するためにも有用である。

【０３５８】

いくつかの実施形態において、組織損傷は、再灌流前に本明細書に開示する標的構築物（または標的構築物を含む組成物）を投与することによって、本明細書に開示する任意の方法を用いて治療または診断される。いくつかの実施形態において、組織損傷は、再灌流後に本明細書に開示する標的構築物（または標的構築物を含む組成物）を投与することによって、本明細書に開示する任意の方法を用いて治療または診断される。いくつかの実施形態において、虚血－再灌流による損傷は、心筋の虚血－再灌流、腎臓の虚血－再灌流による損傷、胃腸の虚血－再灌流による損傷、肝臓の虚血－再灌流による損傷、骨格筋の虚血－再灌流による損傷、脳の虚血－再灌流による損傷、肺の虚血－再灌流による損傷、腸の虚血－再灌流による損傷、網膜の虚血－再灌流による損傷及び関節の虚血－再灌流による損傷からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、組織損傷は、酸化による損傷によって引き起こされる。

【０３５９】

治療または手術が再灌流を誘発するが、虚血は誘発しない場合（本明細書では、非虚血性再灌流による損傷と呼ばれる）が存在する。このような治療または手術としては、限定されないが、医薬による血栓溶解、卒中のための静脈内及び血管内の治療、急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞、肺塞栓、腎臓動脈閉塞、機械的血栓除去術、例えば、経皮的冠動脈形成術、末梢動脈血管形成術、動脈内膜血管形成術、冠動脈バイパス術、頚動脈内膜切除、腸間膜虚血、出血性ショック、心原性ショック、神経原性ショック、アナフィラキシーショックを含むショック、皮弁不全、例えば、形成手術、指及び肢の再移植、及び腸狭窄が挙げられる。従って、いくつかの実施形態において、非虚血性再灌流による損傷から引

き起こされる組織損傷は、本明細書に開示する標的構築物（または標的構築物を含む組成物）を投与することによって、本明細書に開示する任意の方法を用いて治療または診断される。

【０３６０】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、急性腎臓損傷、溶血性尿毒症症候群、糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、急性感染後糸球体腎炎（例えば、連鎖球菌関連後の糸球体腎炎）、クリオグロブリン血症による糸球体腎炎、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎（例えば、間質性毛細管性糸球体腎炎）、デンスデポジット病、微小変化群、糖尿病性ネフロパシー、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡネフロパシー、慢性腎臓疾患、腎臓移植後増機能障害、急性及び慢性の腎臓移植拒絶、蛋白尿の腎疾患及びネフローゼ症候群、高血圧腎臓疾患及び巣状分節性糸球体硬化症を含む、腎臓疾患を治療または診断するのにも特に有用である。いくつかの実施形態において、腎臓疾患は、糸球体疾患である。例えば、この方法は、損傷した糸球体に対する天然ＩｇＭの結合を導く、糸球体疾患を治療または診断するにも有用である。いくつかの実施形態において、損傷した糸球体は、機械的ストレス、代謝ストレス、化学薬品ストレス、酸化ストレス、または免疫学的ストレスの結果であってもよい。いくつかの実施形態において、損傷した糸球体は、虚血、糖尿病、高血圧及び続発性巣状分節性糸球体硬化症の結果であってもよい。損傷した糸球体の症状としては、炎症応答、例えば、サイトカイン放出及び線維症、例えば、コラーゲン糸球体間質マトリックスの沈着、尿細管細胞の損傷及び尿細管間質性線維症が挙げられる。この方法は、例えば、糸球体の炎症である糸球体腎炎腎臓疾患を治療または診断するのにも有用である。糸球体腎炎は、一般的に、Ｃ３を含む補体成分を含む糸球体中の高電子密度物質の沈着に関連する。この方法は、腎臓虚血と関連する急性腎臓損傷を治療または診断するのにも有用である。虚血は、急性腎臓損傷の主な原因である。虚血及びその後の再灌流は、内皮機能不全、白血球媒介型炎症及び微細血管の血流減少によって急性腎臓損傷を誘発し、尿細管周囲の毛細血管の希薄化、酸素供給の脆弱なバランスの移動、負の酸素バランスに向かう皮髄境界部に対する要求を引き起こすことがある。このバランスの移動によって低酸素環境が引き起こされ、線維の沈着が起こり、その後に、慢性腎臓疾患が進行する。いくつかの実施形態において、腎臓疾患は、因子Ｈの欠損に起因する。

【０３６１】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、関節炎（例えば、関節リウマチ）及び感染（例えば、Ｂ型肝炎感染）に関連する関節炎症、炎症性疾患（例えば、炎症性腸疾患）または自己免疫性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス）を含む、関節疾患を治療または診断するのにも有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に提供される方法は、限定されないが、関節炎、アミロイド関節症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、手根管症候群、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発関節痛、腱炎、ウィップル病、滑液包炎、三叉神経痛、線維筋腫、線維炎、自己免疫関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、ループス関節炎、ポリ関節炎、自己免疫性の疾患または障害から生じない炎症性関節炎、例えば、伝染性関節炎、すなわち、関節痛、痛み、こわばり及び伝染性物質、例えば、細菌（マイコプラズマを含む）、ウイルス、真菌によって引き起こされる腫れ、化膿性感染炎、または骨関節炎を含む、関節疾患を治療または診断するのに有用である。関節疾患は、症状、例えば、関節のこわばり、疼痛、衰弱、関節疲労、圧痛及び膨潤に関連する場合がある。従って、いくつかの実施形態において、関節疾患の症状は、本明細書に開示する標的構築物（または標的構築物を含む組成物）を投与することによって、本明細書に開示する任意の方法を用いて治療または診断される。例えば、この組成物は、関節炎または関節炎の症状の治療または診断に有用である。いくつかの実施形態において、関節炎は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎及びループス関節炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、関節炎は、骨関節炎である。いくつかの実施形態において、関節炎は、細菌病原体、例えば、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｇｏｎｏｃｃｏｕｓ ｓｐｐ．、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｓｐｐ．

Ｍｅｉｎｇｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ.、Ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ.、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ.、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｃｕｓ ｓｐｐ.、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｓｐｐ.、Ｂｒｕｃｅｌｌａ ｓｐｐ.、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｓｐｐ.、Ｓｔｒｅｐｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｍｏｎｉｌｉｆｏｒｍｉｓ（ヘーヴァヒル熱）、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ（梅毒）、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐｅｒｔｅｎｕｅ（イチゴ腫）、またはＲｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｓｐｐ.によって引き起こされる伝染性関節炎である。

【０３６２】

いくつかの実施形態において、関節炎は、ウイルス病原体、例えば、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス、エコーウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルス、レトロウイルス及びアルファウイルス、または肝炎ウイルスによって引き起こされる伝染性関節炎である。いくつかの実施形態において、関節炎は、真菌、例えば、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｓｐｐ.、Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍｏａ ｓｐｐ.、Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｓｐｐ.、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ.、Ｃａｎｄｉｄａ ｓｐｐ.、またはＳｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｐｐ.によって引き起こされる伝染性関節炎である。別の例として、組成物は、関節疾患または関節疾患の症状を治療または診断するのに有用である。いくつかの実施形態において、関節疾患は、関節炎、アミロイド関節症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、手根管症候群、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発関節痛、腱炎、ウィップル病、滑液包炎三叉神経痛、線維筋腫及び線維炎である。いくつかの実施形態において、関節疾患は、関節炎に関連する。いくつかの実施形態において、関節疾患が先に起こり、後に関節炎が進行する。いくつかの実施形態において、関節疾患は、関節炎の発症に起因して進行する。

【０３６３】

関節リウマチは、人口の約１％が罹患しており、一般的に女性の方が男性より３倍罹患率が高い。関節リウマチ及び若年性関節リウマチは、関節の炎症態様に加え、多くの病的な徴候を示す全身性疾患である。関節リウマチにおいて、これらの徴候には、脈管炎（血管の炎症）が含まれ、ほとんどの臓器系に罹患することがあり、多発性神経障害、皮膚の潰瘍及び内臓の梗塞を含む、多くの病的な後遺症を引き起こす場合がある。胸膜肺の徴候としては、胸膜炎、間質性線維症、胸膜肺の小瘤、肺臓炎及び動脈炎が挙げられる。他の徴候としては、種々の関節周囲の構造（例えば、伸筋表面、胸膜及び髄膜）での炎症性リウマチによる小瘤の成長が挙げられる。骨格筋の衰弱及び萎縮が一般的である。多くの全身性エリテマトーデス患者は、ループス関節炎と呼ばれる関節の炎症も進行している。全身性エリテマトーデスは、多くの異なる細胞、組織及び臓器が、病的な自己抗体及び免疫複合体によって損傷を受ける、原因が不明の自己免疫性疾患である。全身性エリテマトーデスの臨床徴候は多く、種々の斑点状丘疹、腎炎、脳炎、脈管炎、血球減少及び凝固障害を含む血液の異常、心膜炎、心筋炎、肋膜炎、胃腸の症状及び上述の関節炎症が挙げられる。骨関節炎は、最も一般的な慢性関節疾患を表す。関与する関節の疼痛、こわばり及び膨潤が現れる。関節の最も重要な機械的機能を担当する関節軟骨は、骨関節炎、種々の酵素、例えば、メタロプロテアーゼ、プラスミン及びカテプシンが介在する骨関節炎における関節軟骨の破壊の主な標的組織であり、その後、炎症仲介物質としても作用し得る種々の因子によって刺激を受ける。これらの因子としては、サイトカイン、例えば、病的な軟骨及び滑液のプロテアーゼを活性化することが知られているインターロイキン－１が挙げられる。疾患が進行すると、滑液の炎症がかなり頻繁になる。乾癬性関節炎は、乾癬に罹ったヒトの５～８％が患う慢性の炎症性関節障害である。これらの個体のかなりの割合（４分の１）で、進行性の破壊性疾患が進行する。関節の炎症を伴う乾癬患者の２５％で、関節リウマチの関節炎症の徴候と似た全身的な関節炎症が進行し、これらの半分を超える患者で、さまざまな程度の関節破壊が進行する。

【０３６４】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、気腫、肥満、視神経脊髄炎、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデ

ス、ループス腎炎、ＩｇＧ４に関連する疾患、インスリン依存性糖尿病、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性肝炎、クローン病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、突発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、自己免疫性糸球体腎炎、デンスデポジット病（膜性増殖性糸球体腎炎ＩＩ型としても知られる）、膜性疾患、発作性夜間血色素尿症、加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑症、ぶどう膜炎、網膜変性障害、糖尿病性ネフロパシー、巣状分節性糸球体硬化症、ＡＮＣＡに関連する脈管炎、溶血性尿毒症症候群、志賀毒素に関連する溶血性尿毒症症候群、非定型溶血性尿毒症症候群及び炎症に関連する心肺バイパス及び血液透析を含む、自己免疫または免疫複合体を治療または診断するのに有用である。いくつかの実施形態において、治療すべき疾患または診断すべき疾患は、自己免疫性糸球体腎炎であり、限定されないが、免疫グロブリンＡネフロパシーまたは膜性増殖性糸球体腎炎Ｉ型が挙げられる。いくつかの実施形態において、自己免疫障害または免疫複合体障害は、炎症性疾患である。

【０３６５】

本明細書に記載する方法は、限定されないが、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（ウェット型ＡＭＤ及びドライ型ＡＭＤを含む）、ＣＭＶ網膜炎、黄斑浮腫、ぶどう膜炎、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜色素変性、網膜剥離、増殖性硝子体網膜症及び目の黒色腫を含む、目の疾患を治療または診断するのに特に有用である。例えば、この方法は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を治療または診断するのに有用である。ＡＭＤは、臨床的に、黄斑と呼ばれる網膜の中心領域にある感光細胞への損傷から生じる進行性の中心視力の喪失を特徴とする。ＡＭＤは、広くはウェット型とドライ型の２つの臨床状態に分類され、ドライ形態が、全症例の８０～９０％を構成する。ドライ型は、臨床的に黄斑のドルーゼンの存在を特徴とし、網膜色素上皮（ＲＰＥ）とブルッフ膜の間に局在化した沈着があり、地図状萎縮は、その上にある感光体の萎縮を伴うＲＰＥ細胞の死を特徴とする。ウェット型ＡＭＤは、重篤な視力喪失の約９０％を占め、黄斑領域での血管新生及びこれらの新しい血管の漏出と関連がある。血管及び液の沈着によって網膜剥離が起こり、その後、迅速に感光体が変性し、視力が失われる場合がある。一般的に、ウェット型のＡＭＤの前にドライ型が起こり、ドライ型からウェット型が生じることが受け入れられている。

【０３６６】

ＡＭＤ患者におけるドルーゼンの内容物の分析から、アミロイドタンパク質、凝固因子及び大量の補体経路のタンパク質を含む多量の炎症性タンパク質を示す。補体因子Ｈの遺伝的変異は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）の危険性を高め、このことは、制御されない補体活性化が、ＡＭＤ発病の原因となっていることを示唆している。Ｅｄｗａｒｄら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００５、３０８：４２１；Ｈａｉｎｅｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００５、３０８：４１９；Ｋｌｅｉｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ３０８：３８５－３８９；Ｈａｇｅｍａｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ２００５、１０２：７２２７。

【０３６７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎を治療または診断することができる。ＣＭＶ網膜炎は、網膜の感光細胞の炎症を引き起こす感染である。ＣＭＶは、典型的には、免疫応答性の個体ではまれである。しかし、例えば、疾患、移植または化学療法によって免疫不全となった個体は、特に、ＣＭＶ網膜炎にかかりやすい。網膜炎は、通常は、片方の目で始まるが、他の目にも進行していくことが多い。治療をしなければ、網膜の進行性の損傷によって、４～６月以内、またはもっと短い間に視力を失う。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、黄斑浮腫を治療または診断することができる。黄斑浮腫は、目の黄斑の上または下で液体またはタンパク質の沈着が起こると生じ、黄斑が厚化し、腫れる。腫れは、個体の中心視力を歪ませる場合がある。黄斑は、密に封入された円錐形を保持し、鮮やかで明確な中心視力を与え、ヒトは、直接的に視線方向にある詳細な形及び色を見ることができる。黄斑浮腫は、２種類に分

類することができる。嚢胞様黄斑浮腫（ＣＭＥ）は、網膜の周中心窩毛細管の異常な透過性に次いで、外網状層での液体の沈着を含む。糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）は、黄斑の毛細血管の漏出によって引き起こされる。ＤＭＥは、増殖性または非増殖性の糖尿病性網膜症において、視力喪失の最も一般的な原因である。

【０３６９】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、ぶどう膜炎、すなわち、ぶどう膜（強膜の下にある目の虹彩、毛様体及び脈絡膜）の炎症を治療または診断することができる。ぶどう膜炎は、典型的には、目の感染、目の損傷、及び／または自己免疫障害に関連がある。しかし、多くの場合に、その原因はわからない。ぶどう膜炎の最も一般的な形態は、前部ぶどう膜炎であり、虹彩の炎症を伴う。後部ぶどう膜炎は、目の中央部分にある血管層及び結合組織である脈絡膜に影響を与える。別の形態のぶどう膜炎は、扁平部炎である。この炎症は、虹彩と脈絡膜の間の狭い領域（扁平部）に影響を与える。

【０３７０】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、視神経に損傷を与え、視力を失わせる目の状態の一群である緑内障を治療または診断することができる。神経の損傷は、特徴的なパターンでの網膜神経節細胞の消失を伴う。緑内障の多くの異なるサブタイプは、すべて視神経症の一種と考えることができる。眼圧の上昇（２１ｍｍＨｇまたは２．８ｋＰａより高い）が、最も重要であり、緑内障の変更可能な危険因子であるのみである。眼圧は、目の毛様体プロセスによる房水の産生と、櫛状靱帯を通る房水の排泄との関数である。房水は、毛様体プロセスから後部の空間に流れ、後眼房で水晶体及び目のチン小帯によって、前眼房で虹彩によって結合している。その後、虹彩の瞳孔を通って前眼房へと流れ、後眼房で虹彩によって、前眼房で角膜によって結合している。ここから、櫛状靱帯が、シュレム管を介し、房水が強膜内静脈荘叢へと流れ、全体的に血液が循環する。

【０３７１】

開放隅角／広隅角緑内障において、櫛状靱帯の変性及び閉塞に起因して、櫛状靱帯を通る流れが減り、櫛状靱帯の元々の機能は、房水を吸収することである。房水の吸収がなくなると、抵抗が大きくなり、そのため、慢性で痛みを伴わないまま眼圧が上がる。閉塞隅角／狭隅角緑内障において、角膜に対し、虹彩の丸い部分と根部分が最終的に前側にずれるため、角膜の角度が完全に閉じ、十分な液体が後眼房から前眼房まで流れることができなくなり、櫛状靱帯から外れる。この房水の沈着によって、圧力が急に上がり、痛みが出る。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、網膜微細血管の変化から生じる損傷を引き起こす糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を治療または診断することができる。小さな血管（例えば、目の血管）は、特に、血糖コントロールの失敗に弱い。グルコース及び／またはフルクトースの過剰な沈着によって、網膜の小さな血管が損傷を受ける。高血糖症によって誘発される周細胞の死及び基底膜の肥厚が起こり、血管壁の透過性が上がり、血液網膜関門の生成が変化する。ある個体において、糖尿病性網膜症には、黄斑浮腫を伴う。糖尿病性網膜症が進行するにつれて、網膜内で酸素が不足し、網膜周囲の硝子体内に脆弱で新しい血管が成長する。適切な時期に治療を行わないと、これらの新しい血管が漏れ出し、視界がぼやけ、網膜を破壊し、及び／または牽引性の網膜剥離が起こることがある。

【０３７３】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、重篤な視力不全及び失明を引き起こす、遺伝性の目の変性疾患の一群である網膜色素変性（ＲＰ）を治療または診断することができる。６０遺伝子を超える変異は、網膜色素変性を引き起こすことが知られている。ＲＰの約２０％は、常染色体優性（ＡＤＲＰ）であり、２０％は、常染色体劣性（ＡＲＲＰ）であり、１０％は、Ｘ染色体連鎖であり（ＸＬＲＰ）、一方、残りの５０％は、罹患した親戚がいない患者であることがわかる。網膜色素変性に関連する遺伝子は

、網膜の感光体の構造及び機能に重要な役割を果たし、これらの細胞の進行性の変性が、視界消失を引き起こす。

【０３７４】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、増殖性硝子体網膜症（すなわち、多くは破裂性の網膜剥離の合併症がある、目の中の瘢痕組織の生成）を治療または診断することができる。破裂性の網膜剥離中、硝子体液からの液体が、網膜円孔に入る。網膜下腔内の液体の沈着及び網膜の上の硝子体の牽引力によって、破裂性の網膜剥離が生じる。このプロセス中、網膜細胞層が、硝子体サイトカインと接触し、網膜色素上皮（ＲＰＥ）の増殖及び移動の引き金となる。ＲＰＥ細胞は、上皮間葉転換（ＥＭＴ）を受け、硝子体内が移動する能力が発達する。このプロセス中、ＲＰＥ細胞層－神経網膜の接着性及びＲＰＥ－ＥＣＭ（細胞外マトリックス）の接着性が失われる。ＲＰＥ細胞は、線維性の膜の下にあり、一方、これらが移動し、これらの膜が縮み、網膜を引張り、第１の網膜剥離手術の後、第２の網膜剥離が起こる場合がある。

【０３７５】

特定の実施形態において、例えば、網膜の破れ、孔または剥離の修復のための手術（例えば、目の黒色腫の治療のための放射線治療）と組み合わせて、本明細書に記載する治療方法を使用してもよい。

【０３７６】

特定の実施形態において、本明細書に記載する組成物及び方法を使用し、角膜創傷治癒及び／または角膜移植を治療し、及び／またはこれらの転帰を向上することができる。角膜創傷治癒の応答は、上皮細胞、間質性角膜実質細胞、角膜の神経、涙腺、涙膜及び免疫系の細胞の間のサイトカインが媒介する相互作用が関与する複雑なカスケードである。組織変化の応答は、刺激を受ける損傷に依存して変わる。例えば、切開性、表層及び表面引っ掻き傷は、屈折矯正角膜手術で使用されるものと同様に、ある態様では同様の、しかし、他の場合には異なる典型的な創傷治癒応答が続く。例えば、身体のどこかで、創傷治癒は、最終的に瘢痕の生成及び血管新生へと続き、角膜創傷治癒の最も重要な態様の１つは、治癒プロセスが、その他の方法では、目に見えてひどい結果を有するようなこれらの最終的な結果をどのように最小限にしていくのに役立つかである。感染、レーザ屈折手術、角膜移植、目の外傷（化学的または物理的）または角膜ジストロフィーから、角膜瘢痕の原因は、正常な角膜の構造及び機能がほとんど破壊されることを含む。角膜移植（角膜の移植としても知られる）は、その全体で（全層角膜移植）または部分的に（表層角膜移植）、損傷を受けたか、または罹患した角膜を、提供された角膜組織（移植片）と置き換える外科的手術である。移植片は、提供された組織の生存能力またはレシピエントの健康に影響を与え得る既知の疾患または他の因子がない最近亡くなった個人から採取する。角膜は、血管がないため（房水から栄養を受け取る）、皮膚の切り傷よりも治癒がかなり遅い。危険性は、他の目の手術と同様であるが、さらに、移植拒絶（一生続く）、剥離または表層移植の位置移動及び１回目の移植の失敗などがある。

【０３７７】

本発明は、標的構築物を含む有効な量の組成物を投与することによる、本明細書に記載の目の疾患を治療または診断する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、限定されないが、目のドルーゼンの生成、目または目の組織の炎症、感光細胞の消失、視力の喪失（例えば、視力及び視界を含む）、血管新生（例えば、脈絡膜の血管新生またはＣＮＶ）及び網膜剥離を含む、本明細書に記載する目の疾患の１つ以上の態様または症状を治療または診断する方法を提供する。他の関連する態様、例えば、感光体の変性、ＲＰＥ変性、網膜変性、脈絡網膜の変性、錐体変性、網膜機能不全、露光に応答する網膜損傷（例えば、一定光の曝露）、ブルッフ膜の損傷、ＲＰＥ機能の消失、増加またはＲＰＥ機能、細胞の組織構造及び／または通常の黄斑の細胞外マトリックスの一体性消失、黄斑細胞の機能消失、感光体ジストロフィー、ムコ多糖症、桿体錐体ジストロフィー、杆体錐体ジストロフィー、前部ぶどう膜炎及び後部ぶどう膜炎、及び糖尿病性ニューロパシーも含まれる。

【０３７８】
いくつかの実施形態において、ドルーゼンに関連する疾患を治療または診断する方法が提供される。「ドルーゼンに関連する疾患」という用語は、ドルーゼンまたはドルーゼン様の細胞外疾患斑の生成が起こり、ドルーゼンまたはドルーゼン様の細胞外疾患斑が、その原因となるか、またはその徴候の原因となる、任意の疾患を指す。例えば、ＡＭＤは、黄斑のドルーゼンの生成を特徴とし、ドルーゼンに関連する疾患であると考えられる。目以外のドルーゼンに関連する疾患としては、限定されないが、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、及び／またはアテローム硬化症が挙げられる。
【０３７９】
（目の疾患）
本明細書に記載する組成物及び方法は、目の疾患を治療するのに特に有用である。例えば、組成物及び方法は、目に対する虚血／再灌流（Ｉ／Ｒ）損傷を検出及び／または治療するのに有用であろう。本明細書で使用する場合、「虚血／再灌流による損傷」は、低酸素組織の再灌流の後に、内皮及びその下にある実質組織の炎症性損傷を指す。例えば、心筋、中枢神経系、後肢、腸及び目を含め、種々の組織に対する急性及び慢性の損傷の原因となる一般的な症候群である。補体経路（補体の副経路を含む）は、Ｉ／Ｒ損傷の主要なメディエータである。従って、本明細書に提供される非侵襲的な方法は、目で起こる虚血再灌流に関連する補体媒介型炎症の検出に有用である。
【０３８０】
本明細書に提供される組成物及び方法を使用し、ドルーゼンに関連する疾患において、補体媒介型炎症を検出及び／または治療してもよい。例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）は、黄斑のドルーゼン生成を特徴とし、ドルーゼンに関連する疾患であると考えられる。ＡＭＤは、臨床的に、黄斑と呼ばれる網膜の中心領域にある感光細胞への損傷から生じる進行性の中心視力の喪失を特徴とする。ＡＭＤは、広くはウェット型とドライ型の２つの臨床状態に分類され、ドライ形態が、全症例の８０～９０％を構成する。ドライ型は、臨床的に黄斑のドルーゼンの存在を特徴とし、網膜色素上皮（ＲＰＥ）とブルッフ膜の間に局在化した沈着があり、地図状萎縮は、その上にある感光体の萎縮を伴うＲＰＥ細胞の死を特徴とする。ウェット型ＡＭＤは、重篤な視力喪失の約９０％を占め、黄斑領域での血管新生及びこれらの新しい血管の漏出と関連がある。血管及び液の沈着によって網膜剥離が起こり、その後、迅速に感光体が変性し、視力が失われる場合がある。一般的に、ウェット型のＡＭＤの前にドライ型が起こり、ドライ型からウェット型が生じることが受け入れられている。
【０３８１】
ＡＭＤ患者におけるドルーゼンの内容物の分析から、アミロイドタンパク質、凝固因子及び大量の補体経路のタンパク質を含む多量の炎症性タンパク質を示す。補体因子Ｈの遺伝的変異は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）の危険性を高め、このことは、制御されない補体活性化が、ＡＭＤ発病の原因となっていることを示唆している。Ｅｄｗａｒｄら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００５、３０８：４２１；Ｈａｉｎｅｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００５、３０８：４１９；Ｋｌｅｉｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ３０８：３８５－３８９；Ｈａｇｅｍａｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ２００５、１０２：７２２７。それに加え、脂質の沈着及び改変、及びアネキシンＩＩの存在は、ＡＭＤに関連する病的な構造で報告されている（例えば、上に引用した参考文献）。ＡＭＤの動物モデルは、補体の治療薬、例えば、ここに記載されているもの（Ｒｏｈｒｅｒら（２００９） Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．５０（７）：３０５６－６４；Ｒｏｈｒｅｒら（２０１２） Ｊ Ｏｃｕｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ．２８（４）：４０２－９）に望ましく応答する。
【０３８２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）網膜炎を検出及び／または治療することができる。ＣＭＶ網膜炎は、網膜の感光細胞の炎症を引き起こす感染である。ＣＭＶは、典型的には、免疫応答性の個体では

まれである。しかし、例えば、疾患、移植または化学療法によって免疫不全となった個体は、特に、ＣＭＶ網膜炎にかかりやすい。網膜炎は、通常は、片方の目で始まるが、他の目にも進行していくことが多い。治療をしなければ、網膜の進行性の損傷によって、４～６月以内、またはもっと短い間に視力を失う可能性がある。

【０３８３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、黄斑浮腫を治療または診断することができる。黄斑浮腫は、目の黄斑の上または下で液体またはタンパク質の沈着が起こると生じ、黄斑が厚化し、腫れる。腫れは、個体の中心視力を歪ませる場合がある。黄斑は、密に封入された円錐形を保持し、鮮やかで明確な中心視力を与え、ヒトは、直接的に視線方向にある詳細な形及び色を見ることができる。黄斑浮腫は、２種類に分類することができる。嚢胞様黄斑浮腫（ＣＭＥ）は、網膜の周中心窩毛細管の異常な透過性に次いで、外網状層での液体の沈着を含む。糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）は、黄斑の毛細血管の漏出によって引き起こされる。ＤＭＥは、増殖性または非増殖性の糖尿病性網膜症において、視力喪失の最も一般的な原因である。

【０３８４】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、ぶどう膜炎、すなわち、ぶどう膜（強膜の下にある目の虹彩、毛様体及び脈絡膜）の炎症を治療または診断することができる。ぶどう膜炎は、典型的には、目の感染、目の損傷、及び／または自己免疫障害に関連がある。しかし、多くの場合に、その原因はわからない。ぶどう膜炎の最も一般的な形態は、前部ぶどう膜炎であり、虹彩の炎症を伴う。後部ぶどう膜炎は、目の中央部分にある血管層及び結合組織である脈絡膜に影響を与える。別の形態のぶどう膜炎は、扁平部炎である。この炎症は、虹彩と脈絡膜の間の狭い領域（扁平部）に影響を与える。

【０３８５】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、視神経に損傷を与え、視力を失わせる目の状態の一群である緑内障を治療または診断することができる。神経の損傷は、特徴的なパターンでの網膜神経節細胞の消失を伴う。緑内障の多くの異なるサブタイプは、すべて視神経症の一種と考えることができる。眼圧の上昇（２１ｍｍＨｇまたは２．８ｋＰａより高い）が、最も重要であり、緑内障の変更可能な危険因子であるのみである。眼圧は、目の毛様体プロセスによる房水の産生と、櫛状靱帯を通る房水の排泄との関数である。房水は、毛様体プロセスから後部の空間に流れ、後眼房で水晶体及び目のチン小帯によって、前眼房で虹彩によって結合している。その後、虹彩の瞳孔を通って前眼房へと流れ、後眼房で虹彩によって、前眼房で角膜によって結合している。ここから、櫛状靱帯が、シュレム管を介し、房水が強膜内静脈荘叢へと流れ、全体的に血液が循環する。

【０３８６】

開放隅角／広隅角緑内障において、櫛状靱帯の変性及び閉塞に起因して、櫛状靱帯を通る流れが減り、櫛状靱帯の元々の機能は、房水を吸収することである。房水の吸収がなくなると、抵抗が大きくなり、そのため、慢性で痛みを伴わないまま眼圧が上がる。閉塞隅角／狭隅角緑内障において、角膜に対し、虹彩の丸い部分と根部分が最終的に前側にずれるため、角膜の角度が完全に閉じ、十分な液体が後眼房から前眼房まで流れることができなくなり、櫛状靱帯から外れる。この房水の沈着によって、圧力が急に上がり、痛みが出る。

【０３８７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、網膜微細血管の変化から生じる損傷を引き起こす糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を治療または診断することができる。小さな血管（例えば、目の血管）は、特に、血糖コントロールの失敗に弱い。グルコース及び／またはフルクトースの過剰な沈着によって、網膜の小さな血管が損傷を受ける。高血糖症によって誘発される周細胞の死及び基底膜の肥厚が起こり、血管壁の透過性が上がり、血液網膜関門の生成が変化する。ある個体において、糖尿病性網膜症には、黄斑浮腫を伴う。糖尿病性網膜症が進行するにつれて、網膜内で酸素が不足し、網

膜周囲の硝子体内に脆弱で新しい血管が成長する。適切な磁気に治療を行わないと、これらの新しい血管が漏れ出し、視界がぼやけ、網膜を破壊し、及び／または牽引性の網膜剥離が起こることがある。

【０３８８】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、重篤な視力不全及び失明を引き起こす、遺伝性の目の変性疾患の一群である網膜色素変性（ＲＰ）を治療または診断することができる。６０遺伝子を超える変異は、網膜色素変性を引き起こすことが知られている。ＲＰの約２０％は、常染色体優性（ＡＤＲＰ）であり、２０％は、常染色体劣性（ＡＲＲＰ）であり、１０％は、Ｘ染色体連鎖であり（ＸＬＲＰ）、一方、残りの５０％は、罹患した親戚がいない患者であることがわかる。網膜色素変性に関連する遺伝子は、網膜の感光体の構造及び機能に重要な役割を果たし、これらの細胞の進行性の変性が、視界消失を引き起こす。

【０３８９】

特定の実施形態において、本明細書に記載する方法を使用し、増殖性硝子体網膜症（すなわち、多くは破裂性の網膜剥離の合併症がある、目の中の瘢痕組織の生成）を治療または診断することができる。破裂性の網膜剥離中、硝子体液からの液体が、網膜円孔に入る。網膜下腔内の液体の沈着及び網膜の上の硝子体の牽引力によって、破裂性の網膜剥離が生じる。このプロセス中、網膜細胞層が、硝子体サイトカインと接触し、網膜色素上皮（ＲＰＥ）の増殖及び移動の引き金となる。ＲＰＥ細胞は、上皮間葉転換（ＥＭＴ）を受け、硝子体内が移動する能力が発達する。このプロセス中、ＲＰＥ細胞層－神経網膜の接着性及びＲＰＥ－ＥＣＭ（細胞外マトリックス）の接着性が失われる。ＲＰＥ細胞は、線維性の膜の下にあり、一方、これらが移動し、これらの膜が縮み、網膜を引張り、第１の網膜剥離手術の後、第２の網膜剥離が起こる場合がある。

【０３９０】

特定の実施形態において、例えば、網膜の破れ、孔または剥離の修復のための手術（例えば、目の黒色腫の治療のための放射線治療）と組み合わせて、本明細書に記載する治療方法を使用してもよい。

【０３９１】

特定の実施形態において、本明細書に記載する組成物及び方法を使用し、角膜創傷治癒及び／または角膜移植を治療し、及び／またはこれらの転帰を向上することができる。角膜創傷治癒の応答は、上皮細胞、間質性角膜実質細胞、角膜の神経、涙腺、涙膜及び免疫系の細胞の間のサイトカインが媒介する相互作用が関与する複雑なカスケードである。組織変化の応答は、刺激を受ける損傷に依存して変わる。例えば、切開性、表層及び表面引っ掻き傷は、屈折矯正角膜手術で使用されるものと同様に、ある態様では同様の、しかし、他の場合には異なる典型的な創傷治癒応答が続く。例えば、身体のどこかで、創傷治癒は、最終的に瘢痕の生成及び血管新生へと続き、角膜創傷治癒の最も重要な態様の１つは、治癒プロセスが、その他の方法では、目に見えてひどい結果を有するようなこれらの最終的な結果をどのように最小限にしていくのに役立つかである。感染、レーザ屈折手術、角膜移植、目の外傷（化学的または物理的）または角膜ジストロフィーから、角膜瘢痕の原因は、正常な角膜の構造及び機能がほとんど破壊されることを含む。

【０３９２】

角膜移植（角膜の移植としても知られる）は、その全体で（全層角膜移植）または部分的に（表層角膜移植）、損傷を受けたか、または罹患した角膜を、提供された角膜組織（移植片）と置き換える外科的手術である。移植片は、提供された組織の生存能力またはレシピエントの健康に影響を与え得る既知の疾患または他の因子がない最近亡くなった個人から採取する。角膜は、血管がないため（房水から栄養を受け取る）、皮膚の切り傷よりも治癒がかなり遅い。危険性は、他の目の手術と同様であるが、さらに、移植拒絶（一生続く）、剥離または表層移植の位置移動及び１回目の移植の失敗などがある。感染の危険性もある。

【０３９３】

本発明は、標的構築物を含む有効な量の組成物を投与することによる、本明細書に記載する目の疾患を検出及び／または治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、限定されないが、目のドルーゼンの生成、目または目の組織の炎症、感光細胞の消失、視力の喪失（例えば、視力及び視界を含む）、血管新生（例えば、脈絡膜の血管新生またはＣＮＶ）及び網膜剥離を含む、本明細書に記載する目の疾患の１つ以上の態様または症状を治療または診断する方法を提供する。他の関連する態様、例えば、感光体の変性、ＲＰＥ変性、網膜変性、脈絡網膜の変性、錐体変性、網膜機能不全、露光に応答する網膜損傷（例えば、一定光の曝露）、ブルッフ膜の損傷、ＲＰＥ機能の消失、増加またはＲＰＥ機能、細胞の組織構造及び／または通常の黄斑の細胞外マトリックスの一体性消失、黄斑細胞の機能消失、感光体ジストロフィー、ムコ多糖症、桿体錐体ジストロフィー、杆体錐体ジストロフィー、前部ぶどう膜炎及び後部ぶどう膜炎、及び糖尿病性ニューロパシーも含まれる。

【０３９４】

いくつかの実施形態において、本発明は、角膜創傷治癒を高めるか、及び／または角膜移植の転帰を向上する方法を提供する。

【０３９５】

いくつかの実施形態において、個体中の目の疾患、例えば、本明細書に記載する目の疾患を治療する方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、治療薬部分またはそのフラグメントを含む、方法を提供する。特定の実施形態において、目の疾患は、ＡＭＤである。特定の実施形態において、ＡＭＤは、ウェット型ＡＭＤである。特定の実施形態において、ＡＭＤは、ドライ型ＡＭＤである。黄斑変性に加え、本発明の方法によって治療可能な他の目の疾患としては、例えば、網膜色素変性、糖尿病性網膜症、及び局所炎症プロセスが関与する他の目の疾患が挙げられる。いくつかの実施形態において、目の疾患は、ぶどう膜炎（前部及び後部）である。いくつかの実施形態において、目の疾患は、網膜色素変性である。いくつかの実施形態において、目の疾患は、角膜を含む。いくつかの実施形態において、目の疾患は、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、角膜創傷治癒、角膜移植、または目の黒色腫である。

【０３９６】

いくつかの実施形態において、個体の目におけるドルーゼン及び他の細胞外沈着の生成を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体の目における炎症を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体の感光体細胞の消失を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体の感光体細胞の消失を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＡＭＤに関連する血管新生を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療

薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、網膜剥離を治療する（例えば、減らす、遅らせる、なくす、または予防する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、例えば本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、個体の目の視力または視界を高める（例えば、視力または視野の消失を低下させる、遅らせる、または遮断する）方法であって、標的構築物を含む有効な量の組成物を個体に投与することを含み、（ａ）標的部分が、Ｂ４またはＣ２抗体またはそのフラグメントを含み、（ｂ）活性部分が、本明細書に記載の１つ以上の治療薬部分を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、有効な量の本明細書に記載する標的構築物を個体に投与することを含む、角膜創傷治癒を高めるか、及び／または角膜移植の転帰を向上する方法を提供する。

【０３９７】

いくつかの実施形態において、ドルーゼンに関連する疾患を治療する方法が提供される。「ドルーゼンに関連する疾患」という用語は、ドルーゼンまたはドルーゼン様の細胞外疾患斑の生成が起こり、ドルーゼンまたはドルーゼン様の細胞外疾患斑が、その原因となるか、またはその徴候の原因となる、任意の疾患を指す。例えば、ＡＭＤは、黄斑のドルーゼンの生成を特徴とし、ドルーゼンに関連する疾患であると考えられる。目以外のドルーゼンに関連する疾患としては、限定されないが、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、及び／またはアテローム硬化症が挙げられる。

【０３９８】

（投与態様）

本明細書に記載する組成物は、限定されないが、静脈内（例えば、注入ポンプ）、腹膜内、目内、動脈内、肺内、経口、吸息、小胞内、筋肉内、気管内、皮下、目内、髄腔内、経皮、経胸膜、動脈内、局所、吸入（例えば、スプレーの霧）、粘膜（例えば、鼻粘膜を介する）、皮下、経皮、胃腸内、関節内、嚢内、心室内、直腸（すなわち、坐剤を介する）、膣内（すなわち、ペッサリーを介する）、頭蓋内、尿道内、肝臓内及び腫瘍内を含む任意の経路によって、個体に投与することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、全身投与される（例えば、静脈内注射）。いくつかの実施形態において、組成物は、局所投与される（例えば、動脈内または目への注射）。

【０３９９】

いくつかの実施形態において、組成物は、目または目の組織に直接投与される。本明細書で使用する場合、「目」という用語は、目に関連するすべての解剖学上の組織及び構造を指す。目は、外側の強膜、中央の脈絡膜層及び内側の網膜の３つの別個の層で構成される壁を有する。硝子体は、硝子体液と呼ばれるゼラチン状の液で満たされている。目の裏側に網膜があり、光を検出する。角膜は、光学的に透明の組織であり、目の裏側に画像を伝える。角膜は、目に薬物を浸透させるための経路を含む。目に関連するすべての解剖学上の組織構造としては、導涙系が挙げられ、分泌系、分配系及び排泄系を含む。分泌系は、涙の蒸発に起因するまばたき及び温度変化によって刺激される分泌腺と、遠心性の副交感神経の供給を有し、物理的または感情的な刺激に応答して涙を分泌する反射分泌腺を含む。分配系は、まぶた及び開いた目の縁の周囲にある涙液メニスカスを含み、まばたきによって目の表面に涙を広げ、それにより、乾燥した領域が広がるのを減らす。

【０４００】

いくつかの実施形態において、組成物は、目または目の組織に直接投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、目に局所的に投与される（例えば、点眼薬）。いくつかの実施形態において、組成物は、目への注射（目内注射）または目に関連する組織への注射によって投与される。組成物は、例えば、目内注射、眼球周囲の注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、腔内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、球後注射、眼球周囲注射、または後強膜近傍への送達によって投与することができる。これらの方法は、当該技術分野で知られている。例えば、網膜薬物送達のための例示的な眼球周囲経路の記載のために、Ｐｅｒｉｏｃｕｌａｒ　ｒｏｕｔｅ

ｓ ｆｏｒ ｒｅｔｉｎａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ、Ｒａｇｈａｖａら（２００４）、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．１（１）：９９－１１４を参照。組成物は、例えば、硝子体、房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間の領域、脈絡膜組織、網膜脈絡膜組織、黄斑、または個体の目の中または目に近い他の領域に投与されてもよい。組成物は、インプラントとして個体に投与することもできる。好ましいインプラントは、長期間にわたって化合物を徐々に放出する生体適合性及び／または生分解性の持続性放出配合物である。薬物送達のための目のインプラントは、当該技術分野でよく知られている。例えば、米国特許第５，５０１，８５６号、第５，４７６，５１１号及び第６，３３１，３１３号を参照。組成物は、限定されないが、米国特許第４，４５４，１５１号及び米国特許出願公開第２００３／０１８１５３１号及び第２００４／００５８３１３号に記載されるイオン泳動方法を含め、イオン泳動を用いて個体に投与してもよい。

【０４０１】

いくつかの実施形態において、組成物は、血管内、例えば、静脈内（ＩＶ）または動脈内に投与される。いくつかの実施形態において（例えば、腎臓疾患の治療のために）、組成物は、動脈（例えば、腎臓の動脈）に直接投与される。

【０４０２】

いくつかの実施形態において、組成物は、関節組織に直接投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、滑膜に投与される。

【０４０３】

組成物の最適な有効な量は、経験的に決定することができ、疾患の種類及び重篤度、投与経路、疾患の進行及び個体の健康、体重及び体の大きさに依存して変わるだろう。このような決定因子は、当業者の技術の範囲内である。有効な量は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ補体活性アッセイに基づいて決定することもできる。本明細書に記載する方法に使用可能な抗体（またはその抗体結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）の投薬量の例としては、限定されないが、約０．０１μｇ／ｋｇ～約３００ｍｇ／ｋｇ、または約０．１μｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、または約１μｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、または約１μｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇのいずれかの投薬範囲内にある有効な量が挙げられる。例えば、目に投与する場合、組成物は、数マイクログラムの範囲で投与されてもよく、例えば、約０．１μｇ／ｋｇ以下、約０．０５μｇ／ｋｇ以下、または０．０１μｇ／ｋｇ以下を含む。いくつかの実施形態において、個体に投与される抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）の量は、投薬あたり約１０μｇ～約５００ｍｇであり、例えば、投薬あたり、約１０μｇ～約５０μｇ、約５０μｇ～約１００μｇ、約１００μｇ～約２００μｇ、約２００μｇ～約３００μｇ、約３００μｇ～約５００μｇ、約５００μｇ～約１ｍｇ、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約１００ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約３００ｍｇ、約３００ｍｇ～約４００ｍｇ、または約４００ｍｇ～約５００ｍｇを含む。

【０４０４】

抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）組成物は、１日に１回の投薬で投与されてもよく、または、１日合計投薬量を１日に２回、３回、または４回に分けた投薬量で投与されてもよい。組成物は、毎日より少ない頻度で、例えば、週に６回、週に５回、週に４回、週に３回、週に２回、週に１回、２週間に１回、３週間に１回、１ヶ月に１回、２ヶ月に１回、３ヶ月に１回、または６ヶ月に１回投与することもできる。組成物は、持続放出性配合物で、例えば、長い時間使用するために組成物を徐々に放出し、少ない頻度で、例えば、１ヶ月に１回、２～６ヶ月に１回、１年に１回、または１回の投与であっても、組成物を投与することができるインプラントで投与されてもよい。持続放出性デバイス（例えば、ペレット、ナノ粒子、微粒子、ナノ球、微小球など）を、注射によって投与してもよく、または目または目に関連する組織、例えば、目内、硝子体内、網膜下、眼球周囲、結膜下、またはテノン下の種々の位置に手術によって埋め込んでもよい。

【０４０５】
抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）組成物（例えば、医薬組成物）を、単独で、または網膜の接続または損傷した網膜組織に有利な影響をゆうすることが知られている他の分子（組織の修復及び再生が可能であり、及び／または炎症を阻害することが可能な分子を含む）と組み合わせて投与してもよい。有用な補因子の例としては、抗－ＶＥＧＦ剤（例えば、ＶＥＧＦに対する抗体）、線維芽細胞増殖因子（ｂＦＧＦ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、アキソキン（ＣＮＴＦのムテイン）、白血病阻害因子（ＬＩＦ）、ニューロトロフィン３（ＮＴ－３）、ニューロトロフィン－４（ＮＴ－４）、神経成長因子（ＮＧＦ）、インスリン様成長因子ＩＩ、プロスタグランジンＥ２、３０ｋＤ生存因子、タウリン及びビタミンＡが挙げられる。他の有用な補因子としては、症状を緩和する補因子が挙げられ、防腐剤、抗生物質、抗ウイルス剤及び抗真菌剤及び鎮痛剤及び麻酔薬を含む。
【０４０６】
（遺伝子治療）
標的構築物は、ｉｎ　ｖｉｖｏで標的構築物融合タンパク質の発現によって送達することもでき、「遺伝子治療」と呼ばれることが多い。例えば、細胞を、融合タンパク質をｅｘ　ｖｉｖｏでコードするポリヌクレオチド（ＤＮＡまたはＲＮＡ）で遺伝子操作してもよく、次いで、遺伝子操作された細胞を、融合タンパク質と共に、治療されるべき個体に与える。このような方法は、当該技術分野でよく知られている。例えば、本発明の融合タンパク質をコードするＲＮＡを含むレトロウイルス粒子の使用によって、当該技術分野で知られている手順によって、細胞を遺伝子操作してもよい。
【０４０７】
遺伝子治療を用いた本発明の標的構築物の局所送達は、標的領域、例えば、目または目の組織に治療薬物を与えてもよい。
【０４０８】
抗体（またはその抗体結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）は、抗体及び／または標的構築物をｉｎ　ｖｉｖｏで発現することによって送達することもでき、「遺伝子治療」と呼ばれることが多い。例えば、細胞を、抗体及び／または標的構築物をｅｘ　ｖｉｖｏでコードするポリヌクレオチド（ＤＮＡまたはＲＮＡ）を用いて遺伝子操作してもよく、遺伝子操作された細胞は、抗体及び／または標的構築物と共に、治療されるべき個体に与えられる。このような方法は、当該技術分野でよく知られている。例えば、細胞は、本発明の抗体及び／または標的構築物をコードするＲＮＡを含むレトロウイルス粒子の使用によって、当該技術分野で知られている手順によって遺伝子操作されてもよい。
【０４０９】
遺伝子治療を用いた本発明の抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）の局所送達は、標的領域、例えば、目または目の組織に治療薬物を与えてもよい。
【０４１０】
遺伝子送達の方法は、当該技術分野で知られている。これらの方法としては、限定されないが、直接的なＤＮＡ移動、例えば、Ｗｏｌｆｆら（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７：１４６５－１４６８を参照；（２）リポソーム媒介型のＤＮＡ移動、例えば、Ｃａｐｌｅｎら（１９９５）Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．３：３９－４６；Ｃｒｙｓｔａｌ（１９９５）Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．１：１５－１７；Ｇａｏ及びＨｕａｎｇ（１９９１）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．１７９：２８０－２８５；（３）レトロウイルス媒介型のＤＮＡ移動、例えば、Ｋａｙら（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２６２：１１７－１１９；Ａｎｄｅｒｓｏｎ（１９９２）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５６：８０８－８１３を参照；（４）ＤＮＡウイルス媒介型のＤＮＡ移動が挙げられる。このようなＤＮＡウイルスとしては、アデノウイルス（好ましくは、Ａｄ２またはＡｄ５に由来するベクター）、ヘルペスウイルス（好ましくは、単純ヘルペスウイルスに由来するベクター）及びパ

ルボウイルス（好ましくは、「欠陥のある」または非自律系パルボウイルスに由来するベクター、さらに好ましくは、アデノ随伴ウイルスに由来するベクター、最も好ましくは、ＡＡＶ－２に由来するベクター）が挙げられる。例えば、Ａｌｉら（１９９４）Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ １：３６７－３８４；米国特許第４，７９７，３６８号（本明細書に参考として組み込まれる）及び米国特許第５，１３９，９４１号を参照。

【０４１１】

本明細書で上に述べたレトロウイルスプラスミドベクターが誘導されるレトロウイルスとしては、限定されないが、モロニーマウス白血病ウイルス、脾臓壊死ウイルス、レトロウイルス、例えば、ラウス肉腫ウイルス、ハーベイ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、テナガザル白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、アデノウイルス、骨髄増殖性肉腫ウイルス及び乳房腫瘍ウイルスが挙げられる。一実施形態において、レトロウイルスプラスミドベクターは、モロニーマウス白血病ウイルスから誘導される。

【０４１２】

アデノウイルスは、広い宿主範囲を有するという利点を有し、静止した細胞または末端が分化した細胞、例えば、ニューロンまたは肝細胞及び明らかに本質的に非発癌性であってもよい。例えば、Ａｌｉら（１９９４）、前出、ｐ．３６７を参照。アデノウイルスは、宿主ゲノムに組み込まれないようである。染色体外に存在するため、挿入突然変異の危険性は、大きく減っている。Ａｌｉら（１９９４）、前出、ｐ．３７３。

【０４１３】

アデノ随伴ウイルスは、アデノウイルス系ベクターと同様の利点を示す。しかし、ＡＡＶは、ヒト染色体１９に対する部位特異的な組み込みを示す（Ａｌｉら（１９９４）、前出、ｐ．３７７）。

【０４１４】

遺伝子治療ベクターは、１つ以上のプロモーターを含む。いくつかの実施形態において、ベクターは、複数の細胞種で発現するプロモーターを有する。いくつかの実施形態において、ベクターは、特定の細胞種（例えば、網膜細胞または腎臓中の細胞）で発現するプロモーターを含む。使用されてもよい適切なプロモーターとしては、限定されないが、レトロウイルスＬＴＲ；ＳＶ４０プロモーター；及びＭｉｌｌｅｒら（１９８９）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ７（９）：９８０－９９０で記載されるヒトサイトメガロウイルス（ＣＶＭ）プロモーター、または任意の他のプロモーター（例えば、細胞プロモーター、例えば、真核細胞プロモーター、限定されないが、ヒストン、ｐｏｌ ＩＩＩ及びβ－アクチンプロモーターを含む）が挙げられる。使用可能な他のウイルスプロモーターとしては、限定されないが、アデノウイルスプロモーター、チミジンキナーゼ（ＴＫ）プロモーター及びＢ１９パルボウイルスプロモーターが挙げられる。適切なプロモーターの選択は、本明細書に含まれる教示から、当業者に明らかであろう。

【０４１５】

抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）をコードする核酸配列は、適切なプロモーターの制御下にある。使用可能な適切なプロモーターとしては、限定されないが、アデノウイルスプロモーター、例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター；または異種プロモーター、例えば、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター；呼吸系発疹ウイルス（ＲＳＶ）プロモーター；誘導性プロモーター、例えば、ＭＭＴプロモーター、メタロチオネインプロモーター；熱ショックプロモーター；アルブミンプロモーター；ＡｐｏＡｌプロモーター；ヒトグロビンプロモーター；ウイルスチミジンキナーゼプロモーター、例えば、単純ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター；レトロウイルスＬＴＲ（本明細書で上に記載される、改変されたレトロウイルスＬＴＲ）；β－アクチンプロモーター；及びヒト成長ホルモンプロモーターが挙げられる。

【０４１６】

レトロウイルスプラスミドベクターを使用し、パッケージング細胞に形質導入し、プロデューサー細胞株を作製してもよい。トランスフェクトと可能なパッケージング細胞の例は、Ｍｉｌｌｅｒ（１９９０）Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ １：５－１４に

記載される。ベクターは、当該技術分野で知られる任意の手段によって、パッケージング細胞に形質導入してもよい。このような手段としては、限定されないが、電気穿孔、リポソームの使用及びＣａＰＯ４沈殿が挙げられる。ある代替例では、レトロウイルスプラスミドベクターは、リポソームに包まれてもよく、または脂質に接続し、次いで、宿主に投与されてもよい。プロデューサー細胞株は、ポリペプチドをコードする核酸配列を含む伝染性レトロウイルスベクター粒子を生成する。次いで、このようなレトロウイルスベクター粒子を使用し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかで真核細胞に形質導入してもよい。形質導入された真核細胞は、ポリペプチドをコードする核酸配列を発現するだろう。形質導入されてもよい真核細胞としては、限定されないが、胚幹細胞、胚性癌腫細胞、及び造血幹細胞、肝細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、ケラチン生成細胞、内皮細胞及び気管支上皮細胞が挙げられる。

【０４１７】

いくつかの実施形態において、目において抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）の発現を命令する遺伝子送達ベクターが使用される。目に遺伝子送達するためのベクターは、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第６，９４３，１５３号及び米国特許出願公開ＵＳ２００２０１９４６３０、ＵＳ２００３０１２９１６４、ＵＳ２００６００６２７１６５に開示される。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、補体活性化は、抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）が、補体活性化を阻害するように働く条件で、ｅｘ　ｖｉｖｏで抗体（またはその抗原結合フラグメント及び／または構築物（例えば、標的構築物）を含む組成物と、体液とを接触させることによって阻害される。適切な体液としては、個体に戻すことができるもの、例えば、血液、血漿またはリンパ液が挙げられる。アフィニティ吸着除去は、一般的に、Ｎｉｌｓｓｏｎら（１９８８）Ｂｌｏｏｄ　５８（１）：３８－４４；Ｃｈｒｉｓｔｉｅら（１９９３）Ｔｒａｎｓｆｕｓｉｏｎ　３３：２３４－２４２；Ｒｉｃｈｔｅｒら（１９９７）ＡＳＡＩＯ　Ｊ．４３（１）：５３－５９；Ｓｕｚｕｋｉら（１９９４）Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ　１９：１０５－１１２；米国特許第５，７３３，２５４号；Ｒｉｃｈｔｅｒら（１９９３）Ｍｅｔａｂｏｌ．Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．４２：８８８－８９４；及びＷａｌｌｕｋａｔら（１９９６）Ｉｎｔ’ｌ　Ｊ．Ｃａｒｄ．５４：１９１０１９５に記載される。

【０４１９】

従って、本発明は、体外で（すなわち、体の外側で、またはｅｘ　ｖｉｖｏで）、分子が補体活性化を阻害する機能を有するような条件で、標的構築物を含む組成物を用いて個体の血液を処理することと、個体に血液を戻すことを含む、個体中の本明細書に記載する１つ以上の疾患を治療する方法を含む。

【０４２０】

（単位投薬量、製造物品及びキット）

抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）組成物の単位投薬形態も提供され、それぞれの投薬量は、約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇの標的構築物を含み、例えば、約０．１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５ｍｇ～約４０ｍｇ、約１０ｍｇ～約２０ｍｇ、または約１５ｍｇの標的構築物を含む。いくつかの実施形態において、抗体（またはその抗原結合フラグメント）及び／または構築物（例えば、標的構築物）組成物の単位投薬形態は、０．０１ｍｇ～０．１ｍｇ、０．１ｍｇ～０．２ｍｇ、０．２ｍｇ～０．２５ｍｇ、０．２５ｍｇ～０．３ｍｇ、０．３ｍｇ～０．３５ｍｇ、０．３５ｍｇ～０．４ｍｇ、０．４ｍｇ～０．５ｍｇ、０．５ｍｇ～１．０ｍｇ、１０ｍｇ～２０ｍｇ、２０ｍｇ～５０ｍｇ、５０ｍｇ～８０ｍｇ、８０ｍｇ～１００ｍｇ、１００ｍｇ～１５０ｍｇ、１５０ｍｇ～２００ｍｇ、２００ｍｇ～２５０ｍｇ、２５０ｍｇ～３００ｍｇ、３００ｍｇ～４００ｍｇ、または４００ｍｇ～５００ｍｇの標的構築物を含む。いくつかの実施形態において、単位投薬形態は、約０．２５ｍｇの標的構築物を含む。「単位投薬形態」という用語は、個体の１回の投薬量に適した物理的に

別個の単位を指し、それぞれの単位は、適切な医薬担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて、望ましい治療効果を与えるように計算された所定量の活性材料を含む。これらの単位投薬形態は、単一の単位投薬量または複数の単位投薬量で適切なパッケージで保存されてもよく、さらに滅菌され、密封されてもよい。

【０４２１】

本明細書に記載する組成物を適切なパッケージで含む製造物品も提供される。本明細書に記載する組成物（例えば、眼の組成物）のための適切なパッケージは、当該技術分野で知られており、例えば、バイアル（例えば、密閉したバイアル）、容器、アンプル、ボトル、瓶、可撓性のパッケージ（例えば、密閉したＭｙｌａｒまたはプラスチック袋）などが挙げられる。これらの製造物品は、さらに滅菌され、及び／または密封されてもよい。

【０４２２】

本発明は、本明細書に記載する組成物（または単位投薬形態及び／または製造物品）を含むキットも提供し、さらに、組成物を使用する方法についての指示書、例えば、本明細書に記載する用途を含んでいてもよい。本明細書に記載するキットは、さらに、他のバッファー、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ、及びパッケージ挿入物を含む、商業的な観点及びユーザの観点から望ましい他の材料と、本明細書に記載する方法を行うための指示書を含んでいてもよい。

【実施例】

【０４２３】

（実施例１：標的構築物の生成）

虚血性組織にあるネオエピトープを認識する自己反応性モノクローナル抗体（ｍＡｂｓ）を特定するために、新しく単離された腸上皮細胞（ＩＥＣ）を使用し、Ｋｕｌｉｋら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２００９）、１８２：５３６３－５３７３に記載されるように、野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスの腹膜、リンパ節及び脾臓細胞と、Ｓｐ２／０－Ａｇ１４骨髄腫細胞株との融合によって得られるハイブリドーマをスクリーニングした。簡単に言うと、ＩＥＣ溶解物のウェスタンブロット分析と、フローサイトメトリー分析によって検出されるようなＩＥＣのポジティブ表面染色によって、ハイブリドーマ融合物をその反応性についてスクリーニングした。フローサイトメトリー分析のために、単離されたＩＥＣを染色バッファー（２％ ＦＣＳ／０．０１％ ＮａＮ３／ＰＢＳ）で洗浄し、次いで、ハイブリドーマ上清を含む染色バッファーに再び懸濁させ、室温で３０分間インキュベートした。インキュベートした後、細胞を染色バッファーで３回洗浄し、次いで、二次ヤギ抗－マウスＩｇＭ（μ－鎖特異的）抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）とともに室温で３０分間インキュベートした。インキュベートした後、細胞を上述のように洗浄し、次いで、染色バッファーに再び懸濁させた。ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒを用い、フローサイトメトリーを行った。ウェスタンブロット分析のために、０．５％ Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、０．５％ Ｃｈａｐｓ、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、１ｍＭ ＥＤＴＡ、１０μｇ／ｍｌ ロイペプチン及びプロテアーゼ阻害剤混合物（Ｒｏｃｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）を含むバッファー中、氷上で２０分かけてＩＥＣを溶解した。溶解物を８０００ｘｇで５分間遠心分離処理することによって透明にした。８％Ｔｒｉｓ－グリシンＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した後、タンパク質をポリビニリデンジフルオリド膜に移した。この膜を、ＰＢＳに溶解した５％の脱脂乳を用い、一晩かけてブロックした。この膜をＰＢＳで洗浄し、次いで、２％乳／ＰＢＳ中、ハイブリドーマ上清からの抗体を用いて１～２時間プローブ化し、洗浄し、次いで、ＨＲＰが接合した二次抗体と共にインキュベートした。ＥＣＬシステム（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いてポジティブシグナルを視覚化した。その後、候補ハイブリドーマを順次再びクローン化し、単一ｍＡｂを安定に産生するモノクローナル細胞株を得た。候補ｍＡｂを精製するために、培養したハイブリドーマの使用済みの上清からの抗体を、ヤギ抗－ヒトＩｇＭ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を含むアガロースビーズカラムでアフィニティ精製した。結合した抗体を、０．１Ｍグリシン（ｐＨ２．３）を含有するバッファーで溶出させ、１．

５Ｍ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ８．８）を含むバッファーに集めた。溶出したｍＡｂを、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）に対して４８時間透析し、Ｃｅｎｔｒｉｃｏｎ　Ｐｌｕｓ－２０（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）での遠心分離濾過を用いて濃縮した。サンプルをＡ２８０ｎｍで測定することによって、抗体濃度を決定し、１０％　ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルでの分析によって純度を確認した。

【０４２４】

目的のハイブリドーマは、ｍＡｂ　Ｂ４と命名されるＩｇＭ　κアイソタイプ抗体を産生した。フローサイトメトリー分析は、ｍＡｂ　Ｂ４がＩＥＣ上の表面エピトープに結合したが、新しく単離した脾細胞または胸腺細胞には結合しなかったことを示した。ウェスタンブロット分析によれば、ｍＡｂ　Ｂ４は、ＩＥＣ溶解物中の分子量が３７ｋＤａのタンパク質を認識したが、新しく単離した脾細胞または胸腺細胞からの溶解物を認識しなかった。他の組織溶解物を、ｍＡｂ　Ｂ４を用いたウェスタンブロットによってプローブすると、そのエピトープは、肺、肝臓及び腎臓を含め、広く分布することがわかった。ＩＥＣ上のｍＡｂ　Ｂ４によって認識されたタンパク質を特定するために、Ｖｏｓｓｅｎａａｒら、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｅｓ．Ｔｈｅｒ．、（２００４）、６：Ｒ１４２－Ｒ１５０及びＫｕｌｉｋら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２００９）、１８２：５３６３－５３７３に記載された方法に基づき、その分子量及び電荷に従って、タンパク質の２Ｄゲル分離を行った。２Ｄ分離の後、ｍＡｂ　Ｂ４と反応性のタンパク質を、Ｋｕｌｉｋら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２００９）、１８２：５３６３－５３７３に記載されるように、エレクトロスプレー液体クロマトグラフィーＭＳ分析によって特性決定し、マウスアネキシンＩＶが、ｍＡｂ　Ｂ４によって認識されるタンパク質であることを決定した。

【０４２５】

別の目的のハイブリドーマは、ｍＡｂ　Ｃ２と命名されるＩｇＭ抗体を産生し、この抗体は、ＩＥＣのウェスタンブロットと反応性ではなかった。アポトーシス細胞及び虚血性細胞にさらされたことが示唆されたリン脂質に対するｍＡｂ　Ｃ２の反応性を決定するために、Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２０１２）、１８８：１４６０－１４６８に記載されるように、結合対としてリン脂質を用い、ＥＬＩＳＡ分析を行った。簡単に言うと、５０μｇ／ｍｌのリン脂質のメタノール溶液１００μｌ／ウェルでコーティングしたマイクロタイタープレート（Ｉｍｍｕｌｏｎ　１Ｂ；Ｄｙｎａｔｅｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、シャンティリー、ＶＡ）を、空気を吹き込みながら乾燥させて有機溶媒を蒸発させ、次いで、このウェルをＰＢＳで洗浄し、１％ＢＳＡでブロックした。ｍＡｂ　Ｂ２ハイブリドーマからの上清をウェルに加え、アルカリホスファターゼが接合したヤギ抗－マウスＩｇＭ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ウェストグローブ、ＰＡ）によって、結合した抗体を検出した。アッセイしたリン脂質は、ホスファチジルセリン（ＰＳ）－１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロール－３－［ホスホ－Ｌ－セリン］（Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ－ｌｉｐｉｄｓ、アラバスター、ＡＬ）（ＰＳと呼ばれる）、ウシ心臓からのカルジオリピン（ＣＬと呼ばれる）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）－１，２－ジアシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＰＥと呼ばれる）、卵黄レシチンからのホスホチジルグリセロール（ＰＧ）－１，２－ジアシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－（１－ｒａｃ－グリセロール）（ＰＧと呼ばれる）及びホスホリルコリン（ＰＣ）（１０）－ＢＳＡ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ノバト、ＣＡ）（ＰＣ－ＢＳＡと呼ばれる）を含んでいた。ｍＡｂ　Ｃ２は、ＰＣ－ＢＳＡ、ＰＥ及びＣＬを含むリン脂質の部分集合を認識するが、ＰＧまたはＰＳを含むリン脂質の部分集合を認識しないことが示された。

【０４２６】

Ｂ４及びＣ２のｍＡｂが、補体経路が媒介する損傷に寄与し得る虚血性組織のネオエピトープを認識する抗体として特定されたため、標的部分（この場合には、ＩｇＭ－Ｂ４抗体またはＩｇＭ－Ｃ２抗体から単離されたｓｃＦｖ）と、活性部分（この場合には、補体調整剤）を含む標的構築物を作製し、虚血性組織を損傷から保護する能力について試験し

た。標的構築物を作製するために、ｃＤＮＡから単離されたＶＨ遺伝子及びＶＬ遺伝子を増幅させ、オーバーラップエクステンションＰＣＲを用いて接続することによって、ＩｇＭ－Ｂ４抗体及びＩｇＭ－Ｃ２抗体両方からのｓｃＦｖを調製し、Ｎ末端Ｈｉｓタグを用い、ｓｃＦｖとして発現させた。精製されたｓｃＦｖは、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって予想された分子量を有していた。精製されたｓｃＦｖは、結合対に直接結合する能力（Ｂ４ｓｃＦｖの場合には、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで組み換えアネキシンＩＶに直接結合する能力、及びアネキシンＩＶに対するＢ４　ｍＡｂの結合を競争的に阻害する能力）によって示されるような元々のＩｇＭ結合特異性を保持していた（図１Ａ及び図１Ｂ）。標的部分Ｂ４ｓｃＦｖまたはＣ２ｓｃＦｖのコード配列を、補体受容体１様タンパク質（Ｃｒｒｙ）、補体因子Ｈ（ｆＨ）、またはＣＤ５９分子補体制御タンパク質（ＣＤ５９）といった補体調整剤から選択される活性部分コード配列に対し、人工的なリンカー（Ｇ４Ｓ１）２を用いて接続した。Ｃｒｒｙ及びＣＤ５９について、タンパク質の細胞外ドメインをコードする配列を使用した。ｆＨについて、Ｎ末端の５つのショートコンセンサスリピートドメイン（活性領域）をコードする配列を使用した。標的構築物をコードする配列を、発現ベクターに挿入し、発現プラスミドを、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞内へトランスフェクトした。制限希釈アッセイによって、ポジティブの高発現クローンを選択し、標的構築物タンパク質、具体的には、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ、Ｂ４ｓｃＦｖ－ｆＨ、Ｂ４ｓｃＦｖ－ＣＤ５９、Ｃ２ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ、Ｃ２ｓｃＦｖ－ｆＨ及びＣ２ｓｃＦｖ－ＣＤ５９のタンパク質を産生し、培養上清から回収し、活性部分またはＨｉｓタグに対するいずれかの抗体を用い、アフィニティクロマトグラフィーによって精製した。精製された標的構築物は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって予想された分子量を有しており、補体調整剤の活性は保持していた。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙの場合には、標準的なアッセイで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの補体調整活性を試験し、チモサン粒子に対するＣ３の沈着を測定し、ポジティブコントロールＣＲ２－Ｃｒｒｙと比較した（図１Ｃ）。

【０４２７】

マウスモノクローナル抗体Ｂ４を、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３５２２（Ｂ４／１４／１２）で、ＡＴＣＣに寄託した。マウスモノクローナル抗体Ｃ２を、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３５２３（Ｃ２／１９／８）でＡＴＣＣに寄託した。

【０４２８】

（実施例２：標的構築物を用いた治療による脊髄損傷の減少）

脊髄損傷（ＳＣＩ）及び脳虚血再灌流による損傷（虚血性発作）における自己反応性Ｃ２またはＢ４のｍＡｂの役割を観察した。Ｒａｇ１－／－マウスは、成熟したＴ細胞またはＢ細胞を産生せず、従って、抗体を欠損しており、虚血性再灌流（ＩＲ）損傷から保護されることがすでに報告されている。Ｗｉｌｌｉａｍｓら、Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．（１９９９）、８６：９３８－９４２を参照。これらの研究について、ＳＣＩ及び中大脳動脈閉塞（ＭＣＡｏ）のマウスモデル（６０分間虚血状態、２４時間再灌流）を、Ｑｉａｏら、Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ、（２００６）、１６９：１０３９－１０４７及びＡｔｋｉｎｓｏｎら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２００６）、１７７：７２６６－７２７４に記載されるように使用した。ＳＣＩの後、またはＭＣＡｏモデルについて再灌流時に、抗体を静脈内に６０分間投与した。ＳＣＩの後、ラットについて開発されたＢａｓｓｏ、Ｂｅａｔｔｉｅ及びＢｒｅｓｎａｈａｎ（ＢＢＢ）格付けスケールをマウスに適合させて用い、歩行運動機能を評価した（Ｎｏｂｌｅら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、（２００２）、２２：７５２６－７５３５）。ＭＣＡｏ後の梗塞の容積を測定するために、単離された脳からの冠状断面を２％トリフェニルテトラゾリウム（ＴＴＣ）で染色し、梗塞した領域（染料を除く）を、ＮＩＨ画像分析ソフトウエアを用いて決定した。ＩｇＭ抗体を欠損したＲａｇ１－／－マウスは、歩行運動によって測定した場合、ＳＣＩから保護されたが、Ｃ２またはＢ４のｍＡｂを静脈内投与することによって、Ｒａｇ１－／－マウスにおいて、野生型マウスのレベルまで再構築されたが、コントロールＦ６３２　ｍＡｂを用いても再構築されなかったと判断された（図２Ａ）。さらに、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂは、コントロール抗体とは異なり、Ｒａｇ１－／－マウスにおいて脳虚血及び再灌流

による損傷を再構築した（図２Ｂ）。

【０４２９】

Ｃ５７Ｂｌ／６野生型マウスに、標的構築物Ｂ４ｓｃＦＶ－Ｃｒｒｙを投与し、ＳＣＩの虚血性損傷モデルにおいて、この標的構築物が、自己反応性抗体から保護すると考えられる効果を試験した。このＳＣＩモデルにおいて、損傷から６０分後に、０．２ｍｇのＢ４－Ｃｒｒｙまたはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を静脈内注射した。歩行運動の評価は、Ｂ４－Ｃｒｒｙで治療されたマウスは、ＰＢＳで治療されたマウスと比較して、顕著に優れた回復を示し、マウスがＳＣＩから保護されたことを示した（図３Ａ）。ＳＣＩから３日後に、組織の温存度についても分析し、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療したＣ５７Ｂｌ／６野生型マウス（図３Ｂ、黒い三角）において、ＰＢＳで治療したコントロールＣ５７Ｂｌ／６野生型マウス（図３Ｂ、黒い丸）と比較して、組織の温存度が有意に高まった。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療したＣ５７Ｂｌ／６野生型マウスの組織の温存度は、ＰＢＳで治療したＲａｇ１－／－マウスの組織の温存度（図３Ｂ、黒い丸、上側の線）またはコントロールＦ６３２ｍＡｂ（図３Ｂ、白色の四角）に匹敵するものであったが、Ｃ２　ｍＡｂ（図３Ｂ、黒い四角）またはＢ４　ｍＡｂ（図３Ｂ、白い丸）を用いて再構築されたＲａｇ１－／－マウスと比較して、有意に高かった。さらに、Ｃ５７Ｂｌ／６野生型マウスにおいて、ＳＣＩ後の脊髄に対するＩｇＭの結合が確認され、ＩｇＭ及びＣ３は、損傷から２４時間後、野生型マウスからの脊髄に同時に局在化していることが示された（図４Ａ～Ｃ）。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを投与すると、損傷から２４時間後のＩｇＭ及びＣ３の沈着が減少した（図４Ｄ及びＥ）。

【０４３０】

（実施例３：標的構築物の投与は、宿主の感染しやすさを高めなかった）

全体的な補体阻害に対し、標的化した標的阻害のあり得る主な利点は、標的化手法が、補体の生理学的に重要な役割にほとんど影響を与えないように思われることである。このような重要な役割で、移植患者にある程度関係するものは、感染に対する宿主防御である。十分に特性決定された多微生物性の敗血症を用い、ＳＣＩ動物モデルと、肝臓及び心臓の虚血再灌流による損傷の動物モデルにおいて、治療薬の投薬量を０．２ｍｇとし、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙが感染しやすさに与える影響を観察した。Ｂ４ｓｃＦｖ－ＣｒｒｙまたはＰＢＳのいずれかで治療したＣ３欠損マウスまたは野生型マウスに盲腸結紮及び穿刺を行い、生存率を監視した。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙは、急性敗血症性腹膜炎モデルにおいて、宿主の感染しやすさになんら影響はなく、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療したマウスは、盲腸結紮穿刺後に有意に長く生存し、その生存率は、ＰＢＳで治療した野生型マウスと比較して、有意な差はなかった（図５）。対照的に、Ｃ３欠損マウスはすべて４８時間以内に死亡し、この結果は、Ｃ３欠損マウス及び治療投薬量のＣｒｒｙ－Ｉｇを用いて治療したマウス、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを全身投与したものについてすでに得られた結果と同様であった。

【０４３１】

（実施例４：標的構築物を用いた治療による心臓虚血再灌流による損傷の減少）

Ｃ２　ｍＡｂまたは Ｂ４　ｍＡｂを用いて再構築した、Ｃ５７ＢＬ／６野生型ドナーから、抗体欠損Ｒａｇ１－／－レシピエントまたはＲａｇ１－／－レシピエントへの心臓移植後の同系移植片において、移植後の心臓虚血再灌流による損傷における自己反応性の天然ＩｇＭの役割を観察した。移植した心臓を再灌流させた直後に、ｍＡｂをレシピエントに静脈内投与した。適切な蛍光標識した抗体を用いて染色した８ミクロンの低温切片に対し、内皮マーカーであるＩｇＭ及びＣ３の結合についての免疫蛍光測定を行い、共焦点顕微鏡で撮影した。組織病理学について、切断片をＨ＆Ｅで染色し、実験群がわからないようにして観察者がスコアを付けた。Ａｔｋｉｎｓｏｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２０１０）、１８５：７００７－７０１３に記載されるように、試験片に０～３のスケールでスコアを付けた。野生型レシピエントの移植片と比較して（Ｂａｌｂ／Ｃ　対　Ｃ５７ＢＬ／６）、異所性腹部心臓移植によって、心臓を移植された抗体欠損Ｒａｇ１－／－レシピエントマウスは、組織学的損傷及び炎症の減少と、心臓細胞損傷の指標である心臓トロ

ポニンＩの血清濃度の低下によって実証されるように、移植後の心臓ＩＲ損傷から保護された。しかし、Ｂ４　ｍＡｂまたは Ｃ２　ｍＡｂのいずれかを用いた再構築は、コントロールＦ６３２　ＩｇＭとは異なり、Ｒａｇ１－／－レシピエントにおいて、移植した心臓における心臓ＩＲ損傷を、野生型レシピエントでみとめられるレベルまで回復させた。移植片の免疫蛍光分析によって、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂの移植特異性及び結合特徴を観察した。Ｂ４　ｍＡｂ（図６Ａ）及びＣ２　ｍＡｂで治療した心臓レシピエントＲａｇ１－／－マウスは、移植した心臓の心筋内の小動脈、毛細血管及び微細血管の内皮細胞に両方のｍＡｂが結合したが、未処置の心臓には結合しなかった。移植片におけるさらなるｍＡｂの結合は、筋細胞でみられ、心外膜の損傷した筋細胞に優先的に局在化していた。Ｆ６２３コントロールｍＡｂで再構築した動物における移植片または未処置の細胞では、ＩｇＭ免疫染色は検出することができなかった（図６Ａ）。ＩｇＭ結合及び補体活性化の分析は、Ｒａｇ１－／－レシピエントの移植した心臓において、Ｂ４　ＩｇＭがＣ３ｄ（補体活性化産物）と同時に局在化し、野生型レシピエントの移植片において、内因性ＩｇＭがＣ３ｄと同時に局在化したことを示した（図６Ｂ）。

【０４３２】

治療プロトコルにおいて、野生型同種移植モデル（Ｂａｌｂ／Ｃ　対　Ｃ５７ＢＬ／６）において、移植直後に０．２ｍｇの投薬量のＢ４ｓｃＦＶ－ＣｒｒｙまたはＢ４ｓｃＦｖを投与した。自家移植片を（Ｂ４ｓｃＦｖの静脈内治療後）６時間目、または（Ｂ４ｓｃＦＶ－Ｃｒｒｙの静脈内治療後）４８時間目に集め、分析した。再灌流直後に投与した場合、Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙの投与によって、心細胞の損傷度の指標である心臓トロポニンＩの減少によって実証されるように、心筋ＩＲＩが有意に低下した（図７Ａ）。損傷及び炎症の細胞への侵入の組織学的証拠のため、移植片をさらに評価した。心臓トロポニンＩの濃度と一致して、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療したレシピエントからの移植片は、媒剤で治療したレシピエントからの移植片よりも、有意に損傷及び炎症の組織スコアが低かった（図７Ｂ）。Ｂ４ｓｃＦｖで治療したレシピエントにおいても、ＰＢＳ媒剤を受けたレシピエントと比較して、移植片の損傷及び炎症の低下が観察された（図７Ｂ）。Ｈｉｓタグ化Ｂ４ｓｃＦｖで治療した自家移植において、移植片は、抗－Ｈｉｓ抗体でポジティブに染色し（図７Ｃ）、Ｂ４ｓｃＦｖは、ｐａｎ－内皮マーカー（Ｅｎｄｏ－１）と同時に局在化し、Ｂ４ｓｃＦｖの結合が、すべての大きさの虚血後血管でみられた。それに加え、Ｃ３免疫染色の減少によって示されるように、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙは、Ｃ３の沈着を減少させた（図７Ｄ）。この画像の定量分析は、ＰＢＳで治療されたレシピエントからの移植片でＩｇＭの結合及びＣ３ｄの沈着が起こり、移植から６時間後には、微小血管において優先的に染色が起こり、移植から４８時間後には、微小血管及び筋細胞で優先的に染色が起こった（図７Ｅ及びＦ）。Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙのいずれかでレシピエントを治療すると、移植から６時間後の移植片において、ＩｇＭの結合及びＣ３ｄの沈着の両方が有意に低下するか、全くなくなった。しかし、移植から４８時間後には、ＩｇＭの結合及びＣ３ｄの沈着の有意な低下は、Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療したレシピエントからの移植片でのみ、みられた（図７Ｅ及びＦ）。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙによって調整される炎症環境をさらに観察するために、この分子が、移植片での特定のサイトカイン及びケモカインの量に与える影響を評価した。レシピエントをＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療すると、ＰＢＳ媒剤で治療した場合と比較して、移植片での心毒性サイトカインＩＬ－６及びＭＣＰ－１の量が有意に減少した。移植から４８時間後の移植片でのＫＣの量は、いずれのＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙで治療しても変わらなかった（図８）。これらの分子も、ＰＢＳコントロールで治療したマウスと比較して、炎症細胞の侵入が低下した。

【０４３３】

Ｂ４ｓｃＦＶ－Ｃｒｒｙの血中半減期（ｔ１／２）を決定するために、Ｃ５７ＢＬ／６レシピエントマウスに１００μｇのＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを静脈内注射し、抗－Ｃｒｒｙ抗体を用いたＥＬＩＳＡによって、このタンパク質の血漿濃度を異なる時間点で決定した。２段階の排泄プロフィールが存在し、初期の早いほうの段階は、ｔ１／２が９．７分

であり、第２の長いほうの段階は、ｔ１／２が５．５時間であった。標的化しないＣｒｒｙ（Ｃｒｒｙ－Ｉｇ）を含む他の生物製剤についても、同様の２段階の排泄プロフィールが示されたが、Ｃｒｒｙ－Ｉｇの第２の段階のｔ１／２は、かなり長かった（４０時間）。Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを投薬量０．２ｍｇで用いた場合、有意な治療効能がみられ、標的部位での優先的な沈着が、治療の利益に必要な投薬量を低くすることに置き換えられると予想されるため、生体分布試験を行った。心臓移植直後に、１２５Ｉ標識したＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙをレシピエントマウスに注射し、放射性標識の組織分布を６時間後に決定した。血中に存在することに加え、１２５Ｉ－Ｂ４　ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙは、主に、移植した移植片に局在化した（図９）。

【０４３４】

（実施例５：自己反応性ＩｇＭの種間交差反応性）

ヒト天然ＩｇＭを用いてＲａｇ１－／－マウスを再構築すると、ＩｇＭ媒介型の補体活性化を介し、虚血再灌流による損傷（ＩＲＩ）が再構築され、このことは、種間交差反応性を示している。さらに、ヒト血清中に、高濃度の抗－アネキシンＩＶ　Ａｂｓ（Ｂ４　ｍＡｂ特異性）が存在した。ヒト臍静脈内皮細胞及びマウス脳内皮細胞株を３時間低酸素状態にし、その後、Ｂ４　ｍＡｂまたはＣ２　ｍＡｂ存在下、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１２時間通常状態にすることによって、マウスＢ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂの種間交差反応性をさらに観察した。フローサイトメトリー及び免疫蛍光顕微鏡法は、両方のｍＡｂが、低酸素状態にされたマウス細胞（図１０Ａ）及びヒト細胞（図１０Ｃ）に結合したが、コントロールの通常状態の細胞には結合しなかった（図１０Ｂ及びＤ）ことを示し、このことは、Ｂ４及びＣ２が、ヒトのネオエピトープについて交差特異性を示すことを示している。

【０４３５】

（実施例６：標的構築物を用いた治療による肝臓の虚血再灌流による損傷の減少）

補体活性化は、肝臓の虚血／再灌流による損傷（ＩＲＩ）及び肝臓再生の準備段階の両方に重要な役割を果たす。肝臓のＩＲＩモデルと、７０％の肝臓を部分的に除去したモデル（Ｐｈｘ）を別個に利用し、肝臓のＩＲＩ及び肝臓再生の両方におけるＩｇＭの役割を観察した。ＩＲＩ実験について、合計３０分の温虚血の後、再灌流直前に、生理食塩水、または投薬量が２５μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂを、抗体欠損（Ｒａｇ１－／－）マウスに注射した。再灌流して６時間後にサンプルを採取した。血清ＡＬＴ濃度をＥＬＩＳＡによって測定し、組織の壊死を、Ｈ＆Ｅ染色した試験片で定量した（スケール０～３）。７０％の肝臓を部分的に除去した実験について、７０％のＰｈｘ直後に、生理食塩水または投薬量が１０μｇのＣ２　ｍＡｂまたはＢ４　ｍＡｂを抗体欠損（Ｒａｇ１－／－）マウスに注射した。Ｐｈｘから４８時間後にサンプルを採取した。肝臓再生の測定値として、有糸分裂指数を計算した（１０ｈｐｆにおける有糸分裂数／合計細胞数）。血清ＡＬＴ濃度を測定し、組織の壊死を定量した（スケール０～３）。結果は、抗体欠損Ｒａｇ１－／－マウスが、肝臓のＩＲＩから保護され、血清ＡＬＴ濃度（図１１Ａ）及び組織スコア（図１１Ｂ）によって決定されるように、Ｂ４　ｍＡｂまたはＣ２　ｍＡｂのいずれかを用いたＲａｇ１－／－マウスの再構築によって、ＩＲＩが、野生型マウスでみられるレベルに近いレベルまで回復したことを示した。Ｒａｇ１－／－マウスにおいて、７０％ＰＨｘ後、野生型マウスと比較して、残った肝臓における損傷が増加し、Ｂ４　ｍＡｂまたはＣ２　ｍＡｂのいずれかを用いてＲａｇ１－／－マウスを再構築すると、血清ＡＬＴ濃度（図１２Ａ）及び組織スコア（図１２Ｂ）によって決定されるように、保護された。Ｒａｇ１－／－マウスは、野生型マウスと比較して、７０％ＰＨｘ後の再生応答が不十分であるが、Ｂ４　ｍＡｂまたはＣ２　ｍＡｂを用いて再構築すると、有糸分裂指数（図１２Ｃ）、肝臓重量の回復（図１３Ａ）及びＢｒｄｕ－ポジティブ細胞の増加（図１３Ｂ）によって評価されるように、再生に向かった。肝臓片の分析は、ＩｇＭが、虚血及び再灌流の後に野生型マウスの肝臓に沈着し、Ｒａｇ１－／－マウスの肝臓において、ＩＲ後（図１４Ａ）及びＰＨｘ後（図１４Ｃ）にＢ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂが両方とも沈着したことを示した。さらに、ＩＲ損傷後（図１４Ｂ）またはＰＨｘ後（図１４Ｄ）の肝

臓片の分析は、ＩｇＭ沈着がＣ３沈着と同時に局在化し、未処置のＲａｇ１－／－マウスからの試験片において、ＩｇＭもＣ３も検出不可能であったことを示した。

【０４３６】

Ｂ４ｓｃＦＶ－Ｃｒｒｙの血中半減期（ｔ１／２）を決定するために、マウスに１００μｇのＢ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを静脈内注射し、抗－Ｃｒｒｙ抗体を用いたＥＬＩＳＡによって、このタンパク質の血漿濃度を異なる時間点で決定した。２段階の排泄プロフィールが存在し、初期の早いほうの段階は、ｔ１／２が２７分であり、第２の長いほうの段階は、ｔ１／２が６．５時間であった（図１５Ａ及びＢ）。損傷した組織に対するＣ２及びＢ４　ＩｇＭの特異性をさらに決定するために、Ｒａｇ１－／－マウスにおいて生体分布試験を行った。偽手術、７０％　ＰＨｘ、またはＩＲのいずれかの手順の後に、Ｒａｇ１－／－マウスに、１２５ヨウ素で放射性標識されたＣ２、Ｂ４、またはアイソタイプコントロール抗体Ｆ６３２を静脈注射した。外科的手術から６時間後に、臓器及び血液を集めた。血液を心穿刺によって取り出し、心臓、脳、肝臓、腸、肺、腎臓及び脾臓を除去する前に、動物にＰＢＳを灌流させた。組織をＰＢＳで洗浄し、細かく切り、秤量し、次いで、Ｈｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ　５７８０γカウンターを用いて放射性活性を測定した。結果を、μＣｉ／組織のｇ数で記録した。Ｃ２抗体及びＢ４抗体は、両方とも、ＩＲ後またはＰＨｘ後のいずれかの肝臓を主に標的とした（図１５Ｃ及びＤ）。さらに、ＩＲ後またはＰＨｘ後の腎臓、ＩＲ後の腸において、Ｃ２及びＢ４両方のある程度の結合がみられた。アイソタイプコントロール抗体Ｆ６３２は、偽手術動物と比較して、どの臓器においても多量にはみられなかった。これらの知見は、肝臓において、ＩＲ後及びＰＨｘ後の両方で同様のエピトープが発現し、これらのエピトープが、損傷した組織でのみみられたことを示唆していた。損傷した組織に対するこれらのエピトープの特異性から、これらは、ＰＨｘ後またはＩＲＩ後の肝臓に対する治療を特異的に標的とするリガンドとして働き得る。ＩｇＭの役割を確認するために、Ｂ４　ｓｃＦｖを動物に投与した。Ｂ４　ｓｃＦｖは、上の試験で使用したＢ４　ＩｇＭ　ｍＡｂと同様に、ＩＲＩ後またはＰＨｘ後に同じ生体分布プロフィールを有していた（図１５Ｅ及びＦ）。

【０４３７】

肝臓の虚血再灌流による損傷のマウスモデルにおいて、標的部分Ｂ４ｓｃＦｖ及び標的構築物Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙのｉｎ　ｖｉｖｏ活性を評価した。３５分間虚血状態にし、その後、２４時間再灌流させたマウスに、Ｂ４ｓｃＦｖまたは Ｂ４ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙを投与すると、血清ＡＬＴ濃度（図１６Ａ）及び免疫組織化学（図１６Ｂ～Ｅ）によって示されるように、マウスは、肝臓の虚血再灌流による損傷から保護された。

【０４３８】

Ｂ４　ｍＡｂがヒト虚血性肝臓組織に結合するかどうかを決定するために、凍結したヒト組織サンプルを移植直前に集めた。従って、これらの肝臓は、虚血性であるが、再灌流しなかった。切断した肝臓を再灌流後のＩｇＭについて染色した（図１７Ａ）。Ｂ４　ｍＡｂはヒト虚血性組織に結合し、血管内皮マーカーＣＤ３１とともに局在化していることが観察され、このことは、Ｂ４　ｍＡｂがヒト及びマウスの両方において虚血性組織に結合することを示す（図１７Ｂ）。

【０４３９】

天然ＩｇＭの血清濃度が、ヒトにおいて肝臓移植後に減少するかどうかを決定するために、移植直前、移植から１時間後、移植から２４時間後の３つの時間点で、肝臓移植を受ける患者から血清サンプルを採取した。天然ＩｇＭを測定するためにＥＬＩＳＡを用い、リン脂質及びアネキシンＩＶに特異的なＩｇＭの患者血清濃度は、移植直前にみとめられた濃度と比較して、移植から１時間後及び２４時間後に減少していた（図１９）。この３つの時間点で、合計ＩｇＭ濃度は、有意な差はなかった（図１８）。ヒト血清において使い果たされた抗体の抗原特異性は、マウスｍＡｂ　Ｂ４及びＣ２の特異性と同じであった。血清からのこれらの抗体の枯渇が、虚血後の肝臓においてさらされたネオエピトープに対する結合の結果であるかどうかを試験するために、肝臓において結合したＩｇＭの濃度を虚血前に測定し、次いで、再灌流後に測定した。通常の灌流された肝臓において、Ｉｇ

Ｍはほとんど検出されなかった。しかし、虚血状態にし、次いで、再灌流した肝臓は、特徴的な正弦波パターンで高濃度の結合したＩｇＭを含んでいた。これらのデータは、マウス及びヒトの肝臓ＩＲＩにおいて同様の事象が起こっており、特定の循環状態で通常のＩｇＭは、虚血後に発現したネオエピトープを認識し、これに結合したことを示す。

【０４４０】

（実施例７：化学薬品及び虚血再灌流による腎損傷のマウスモデルにおけるＩｇＭの影響のｉｎ　ｖｉｖｏ試験）

化学薬品によって誘発されたマウス腎損傷モデルにおける天然ＩｇＭ抗体の役割を観察した。８～１０週齢の雄Ｂａｌｂ／ｃマウスにおいて、１１ｍｇ／ｋｇのアドリアマイシンを静脈内に１回注射してアドリアマイシンネフロパシーを誘発し、糸球体ＩｇＭの発生量を試験した（図２０）。マウスにアドリアマイシンを注射すると、糸球体ＩｇＭの発生量が有意に増加した。マウスを抗－ＣＤ２０で前処理すると、アドリアマイシンを注射した後の糸球体ＩｇＭの発生量の増加が防がれ、抗－ＣＤ２０及びアドリアマイシンを両方とも受けたマウスにおける糸球体ＩｇＭの量は、健康なコントロールでみられる量と同様であった。アドリアマイシンネフロパシーを起こした腎臓から特異的に溶出したＩｇＭが、マウスに再び注射したときに、糸球体のエピトープに結合するか否かを決定するために、アドリアマイシン処理したマウスの腎臓からＩｇＭを精製し、次いで、アドリアマイシンネフロパシーを起こし、前もって抗－ＣＤ２０を用いてＢ細胞を枯渇させたマウスに注射した。一連の試験期間中、毎週これを繰り返した。再構築されたマウスにおいて、糸球体ＩｇＭが増えていく傾向がみられた（図２０Ａ及びＢ）。アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、コントロールマウスにおいて、低レベルの糸球体Ｃ４ｄ沈着が検出されたが、アドリアマイシン処理したマウスにおいては、有意に増加した（図２１Ａ）。抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、糸球体Ｃ４ｄが減少し、このことは、免疫グロブリン媒介型補体活性化によって糸球体Ｃ４ｄの沈着が起こったことを確認している。Ｃ３沈着に対する腎臓の免疫染色は、単純なパターンを示した。アドリアマイシン処理した後のマウスにおいて、Ｃ３沈着が増加し、抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、この増加が防がれた（図２１Ｂ）。糸球体損傷のマーカーとして、尿アルブミン／クレアチニン比を測定した。アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスは、著しくアルブミンが多く（図２２Ａ）、抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて、アルブミン尿の程度が低下した。しかし、抗－ＣＤ２０で治療したマウスを、アドリアマイシンで処理し、次いで、精製された糸球体ＩｇＭを再び注射すると、アルブミン尿の程度は、アドリアマイシンのみを受けたマウスでみられる程度に匹敵するものであった。このことは、このモデルにおいて、ＩｇＭが損傷の重要なメディエータであることを示した。抗－ＣＤ２０抗体で治療したマウスにおいて、糸球体硬化は少なかった（図２２Ｂ～Ｃ）。アドリアマイシン処理したマウスは、コントロールマウスよりも多くの糸球体コラーゲンＩＶ沈着を示したが、抗－ＣＤ２０を用いて治療しても、糸球体コラーゲンＩＶ沈着は有意には減らなかった（図２２Ｄ）。天然抗体ＩｇＭは、腹膜Ｂ－１ａ細胞によって優先的に産生する。抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、腹膜Ｂ細胞が枯渇するが、脾臓Ｂ細胞が枯渇した場合によりも効果的ではない。脾臓Ｂ細胞の機能に影響を与えることなく、腹膜Ｂ細胞を効果的に減らすために、低張性ショックによって腹膜細胞を溶解させた。この処理によって、マクロファージを含めてすべての腹膜細胞が溶解したが、脾臓Ｂ細胞には影響を与えなかった。この戦略を用いると、血中Ｂ細胞の減少が観察され、このことは、腹膜部分が、ある程度血中Ｂ細胞の供給源であることを示唆している。この方法によってすべての腹膜細胞が減少するが、この処理によって、腹膜細胞全体の割合としてのＢ－１ａ細胞の数は減らなかった。結果として、この処理の影響は、Ｂ－１ａ細胞の枯渇に特異的ではないだろう。血清中の全ＩｇＭ濃度は、この処理によって影響を受けなかった。アドリアマイシンネフロパシーを起こしたマウスにおいて腹膜Ｂ細胞を枯渇させるために、すでに生成しているＩｇＭが使われるのに十分な時間を与えるために、アドリアマイシンを注射する２週間前から３日ごとに低張性ショックによって腹膜細胞を溶解させた。一連の試験期間中、３日ごとに

蒸留水を腹膜内に注射することによって、この細胞の枯渇を維持した。この処理は、腹膜Ｂ細胞の数がすぐに減るという点で非常に効果的であるが、この細胞は、再び蓄積し、１４日目の枯渇は完全ではなかった。コントロールとして、別のマウス群に、同じスケジュールに従って、ＰＢＳを腹膜注射した。全腹膜細胞の割合として報告される場合、この処理は、すべての腹膜細胞と同等に減らすため、Ｂ－１ａ細胞はこの処理によって減らなかった。腹膜Ｂ細胞が枯渇したマウスにおいて、糸球体ＩｇＭの沈着は、アドリアマイシンをマウスに注射した後、有意に減った（図２３Ａ）。腹膜細胞が枯渇すると、糸球体Ｃ４沈着が減少する方向への傾向が示され、糸球体Ｃ３沈着は、この処理によって減少した（図２３Ｂ～Ｃ）。尿細管間質性のＣ３沈着は、この処理によって影響を受けなかった。これらの結果は、このモデルの糸球体において沈着したかなりの割合のＩｇＭが生成したことを示した。血中ＩｇＭ濃度は、糸球体の沈着が減っている場合であっても、腹膜細胞の枯渇によって影響を受けず、このことは、糸球体ＩｇＭの沈着物が、特異的な糸球体抗原に結合したＩｇＭで構成されることを示唆している。抗－ＣＤ２０を用いてマウスを治療すると、腹膜Ｂ細胞の枯渇が、糸球体の補体活性化を低下させた。尿アルブミン／クレアチニン比は、アドリアマイシンを注射してから１週間後または４週間後に集めたサンプルで測定した（図２４Ａ）。アルブミン濃度は、初期及び後の時間点の両方で、腹膜細胞の枯渇を行ったマウスにおいて有意に低かった。１週間目の時間点でアルブミン尿の低下は、糸球体ＩｇＭが、このモデルにおいて疾患の初期段階の損傷に関与することを示した。腹膜細胞の枯渇を行ったマウスにおいて、一部の糸球体は、正常なようであった（図２４Ｂ）。しかし、抗－ＣＤ２０を用いて治療したマウスからわかるように、腹膜Ｂ細胞の枯渇は、アドリアマイシン処理したマウスにおける全体的なコラーゲンＩＶ蓄積度は、有意には低下しなかったが、糸球体硬化は少なかった（図２４Ｂ～Ｄ）。従来の研究では、ＦＳＧＳ患者の９０％までで、糸球体ＩｇＭ及び／またはＣ３が検出され得ることを報告している。１７４症例の巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）を過去８年間にわたって評価した生検の報告をまとめた。これらの生検の中で、約２３％は、Ｃ３がなく、糸球体ＩｇＭを示し、約２％は、ＩｇＭがなく、糸球体Ｃ３を示し、生検の７％は、糸球体ＩｇＭ及びＣ３を示した。両方の因子を検出可能な、組織に対するＩｇＭ及びＣ３ｄについての二重染色を行った（図２５Ａ）。Ｃ３ｄ及びＩｇＭは、糸球体全体で同様の分布パターンを示した。ＩｇＭ及びＣ４についての二重染色も行った（図２５Ｂ）。この染色は、糸球体の中でこれらの因子が同様に同時局在化することを示した。

【０４４１】

偽手術により処理したマウス及び腎臓のＩＲ損傷を受けたマウスについて、ＩｇＧ及びＩｇＭの組織沈着を調べた。腎臓のＩＲ損傷マウスモデルについての記載について、Ｒｅｎｎｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２０１０）、１８５：４３９３－４４０を参照。簡単に言うと、３００μｌの２，２，２－トリブロモエタノール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を腹膜内注射することによって、マウスを麻酔した。開腹手術を行い、腎茎を置き、鈍的切開によって単離した。腎茎を手術用クリップ（Ｍｉｌｔｅｘ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ、Ｂｅｔｈｐａｇｅ、ＮＹ）で挟み、腎臓の外観検査によって、血流が遮断されていることを確認した。箝搾子を所定位置に２４分間放置し、次いで、開放した。確実に血流が再び戻るように腎臓を１分間観察し、次いで、筋膜と皮膚を４－０シルク（Ｕ．Ｓ．Ｓｕｒｇｉｃａｌ，Ｎｏｒｗａｌｋ、ＣＴ）で縫合した。偽手術は、腎茎を箝搾子で止めないこと以外は、同一の様式で行った。０．５ｍｌの通常の生理食塩水を皮下注射し、マウスの意識を回復させた。再灌流から８時間後、２４時間後、４８時間後または７２時間後に、マウスに麻酔をかけ、心穿刺によって血液を得た。開腹手術を行い、腎臓を集めた。ＩｇＧは、いずでの腎臓でもみられなかったが、ＩｇＭは、偽手術した腎臓の糸球体間質（図２６Ａ及びＣ）及びＩＲを受けた腎臓ＩＲ（図２６Ｂ及びＤ）でみられた。糸球体間質のＩｇＭ濃度は、腎臓のＩ／Ｒ後に増加し（図２６Ｅ～Ｆ）、このことは、再灌流中に血中ＩｇＭが糸球体間質に結合したことを示唆している。尿細管基底膜に沿ってＩｇＭはみられなかった。野生型マウスにおける腹膜Ｂ細胞は、腹膜に蒸留水を注射することによって２週間枯渇し、コントロールマウスに、同じ容積のＰＢＳを注射した。Ｂ－１集合

の枯渇を、Ｂ２２０、ＣＤ５及びＣＤ１９のフローサイトメトリー分析によって確認した。腹膜Ｂ－１細胞の溶解は、血中ＩｇＭの全体的な濃度を変えなかったが、コントロールマウスと比較して、偽手術後、腎臓Ｉ／Ｒ後の糸球体間質ＩｇＭの濃度を下げなかった。腹膜Ｂ－１細胞の枯渇は、再灌流２４時間後の血清中の尿素と窒素（ＳＵＮ）の上昇が有意に低下していることとも関係があった。ＳＵＮ濃度は、再灌流４８時間までは、コントロールマウスと有意な差はなかった。糸球体間質ＩｇＭの低下は、腎臓機能の保護と関係があるが、腹膜Ｂ細胞の枯渇を行ったマウスは、それでも野生型マウスでみられるのと匹敵する尿細管壊死を示した。

【０４４２】

腎臓のＩＲ損傷モデルにおける自己反応性Ｃ２またはＢ４　ｍＡｂの役割を観察した。腎臓のＩＲ損傷マウスモデルについての記載について、Ｒｅｎｎｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、（２０１０）、１８５：４３９３－４４０を参照。簡単に言うと、３００μｌの２，２，２－トリブロモエタノール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を腹膜内注射することによって、マウスを麻酔した。開腹手術を行い、腎茎を置き、鈍的切開によって単離した。腎茎を手術用クリップ（Ｍｉｌｔｅｘ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ、Ｂｅｔｈｐａｇｅ、ＮＹ）で挟み、腎臓の外観検査によって、血流が遮断されていることを確認した。箝挫子を所定位置に２４分間放置し、次いで、開放した。確実に血流が再び戻るように腎臓を１分間観察し、次いで、筋膜と皮膚を４－０シルク（Ｕ．Ｓ．Ｓｕｒｇｉｃａｌ，Ｎｏｒｗａｌｋ、ＣＴ）で縫合した。偽手術は、腎茎を箝挫子で止めないこと以外は、同一の様式で行った。０．５ｍｌの通常の生理食塩水を皮下注射し、マウスの意識を回復させた。再灌流から８時間後、２４時間後、４８時間後または７２時間後に、マウスに麻酔をかけ、心穿刺によって血液を得た。投薬量１００ｍｃｇのＢ４　ｍＡｂを、片側だけ腎臓の虚血再灌流を行ったＢ細胞欠損（Ｍｕ）マウスに注射し、免疫組織化学分析のために腎臓を集めた。このモデルにおいて、Ｂ４　ｍＡｂ及びＣ２　ｍＡｂは、糸球体に局在化し、これは、Ｂ４　ｍＡｂが、虚血に起因するネオエピトープを認識する能力と一致している（図２７Ａ及びＢ）。

【０４４３】

（実施例８：腎臓疾患の全身の因子Ｈ欠損マウスモデルにおけるＩｇＭの影響のｉｎｖｉｖｏ試験）

全身の因子Ｈ欠損患者は、主に、糸球体の中で補体沈着を伴う腎臓の疾患が進行する。因子Ｈノックアウトマウスは、Ｃ３の糸球体沈着及びアルブミン尿を伴い、同様の疾患が進行する。Ｐｉｃｋｅｒｉｎｇら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．、（２００２）、３１：４２４－２８を参照。免疫複合体モデルではないｆＨノックアウトモデル（ｆＨ－／－マウス）における天然ＩｇＭの沈着及び補体活性化の役割を観察した。因子Ｈ及びＢを欠くダブルノックアウトマウス（ｆＨ／μＭＴマウス）も作成し、試験した。免疫組織化学分析のために、野生型、ｆＨ－／－及びｆＨ／μＭＴのマウスから腎臓を集めた。免疫蛍光染色は、野生型マウスと比較して、ｆＨ／μＭＴ及びｆＨ－／－マウスにおいて、糸球体Ｃ３沈着の増加を示した（図２８Ａ及びＢ）。免疫蛍光染色は、野生型マウスと比較して、ｆＨ－／－マウスにおいて糸球体ＩｇＭ沈着の増加も示し、野生型マウスは、年齢を上げていき（図２９Ａ及びＢ）、Ｃ３沈着後（図３０Ａ及びＢ）であった。ｆＨ／μＭＴからの糸球体の免疫蛍光染色は、Ｃ３沈着を示したが、ＩｇＭは沈着しなかった（図３０Ｃ）。ｆＨ－／－マウスからの糸球体の免疫蛍光画像の超微細構造解析は、糸球体基底膜についてのマーカーの同時局在化を示した（図３１）。ｆＨ－／－マウスからの糸球体のさらなる免疫蛍光染色は、Ｃ３及びＣ４が両方とも沈着したことを示した（図３２）。ｆＨ－／－マウスからの腎臓の組織病理切開は、基底膜の肥厚及び足突起の消失を示した。血清中の尿素と窒素（ＳＵＮ）及びクレアチニン（Ｃｒ）は、野生型、ｆＨ－／－及びｆＨ／μＭＴマウスで同様であった（図３３Ａ）。しかし、ｆＨ－／－マウスは、アルブミン尿が進行し、一方、ｆＨ／μＭＴマウスは、アルブミン尿からの保護を示した（図３３Ｂ）。

【０４４４】

ＩｇＭの沈着部位を特定するために、マウス糸球体間質細胞株を野生型マウス血清とともにインキュベートすることによってｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験を行った。次いで、Ｃ３、Ｃ４、ＩｇＭ及びＩｇＧの存在について、フローサイトメトリーによって細胞を分析した。フローサイトメトリー分析は、ＩｇＧではなくＩｇＭが糸球体間質細胞に結合したことを示した（図３４Ａ及びＢ）。さらに、Ｃ３及びＣ４の両方が、糸球体間質細胞によって結合した（図３４Ｃ及びＤ）。

【０４４５】

糸球体エピトープを特性決定するために、糸球体間質細胞に結合する能力について、モノクローナル天然ＩｇＭ抗体をスクリーニングした。試験したモノクローナル抗体のうち、Ｃ２及びＦ６３２の２つは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで糸球体間質細胞に結合した（図３４Ｅ）。試験した他の５種類のクローンは、糸球体間質細胞に結合しなかった（図３４Ｆ）。初代培養で成長させたＣ５７ＢＬ／６マウスからの糸球体間質細胞と、Ｈ－２Ｋｂ－ｔｓＡ５８トランスジェニックマウスから開発された条件的に不死化された糸球体間質細胞に対するこれらのｍＡｂの結合も試験した。Ｃ２及びＦ６３２もこれらの糸球体間質細胞株に結合し、一方、他のＩｇＭクローンは結合しなかった。次に、これらの抗体がｉｎ　ｖｉｖｏで結合する能力を試験した。３種類のμＭＴマウスにそれぞれ１００μｇのｍＡｂＣ２、Ｆ６３２、またはＤ５（Ｄ５は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで糸球体間質細胞に結合しなかった）を注射した。Ｃ２（図３４、パネルＧ及びＨ）及びＦ６３２を注射したすべてのマウスについて、腎臓においてＩｇＭの沈着がみられたが、Ｄ５を注射したマウスで沈着はみられなかった（図３４、パネルＩ及びＪ）。３種類すべての糸球体間質細胞型について、同一のｍＡｂ結合パターンがみられ、ｉｎ　ｖｉｖｏ実験は、これらのアッセイにおけるＩｇＭの結合特異性を裏付けた。標的抗原は、これらすべてのアッセイにおいて同じであってもよいことも示唆される。

【０４４６】

（実施例９：虚血再灌流の関節炎マウスモデルにおけるＩｇＭの影響のｉｎ　ｖｉｖｏ試験）

虚血再灌流の関節炎マウスモデルにおける天然ＩｇＭ抗体の役割を観察した。これらの実験において、ＣＩＩ（Ａｒｔｈｒｏｇｅｎ－ＣＩＡ（登録商標）、Ｃｈｅｍｉｃｏｎ）に対するモノクローナル抗体及び／またはモノクローナル抗体Ｂ４　ｍＡｂ及び野生型マウスからの精製された全ＩｇＭのカクテルを最大投薬量未満で静脈内を移動させることによって、受け身の関節炎を誘発した。トリニトロフェノール－ＫＬＨ（抗－ＴＮＰ；ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）に対するＩｇＭモノクローナル抗体をネガティブコントロールとして投与した。Ａｒｔｈｒｏｇｅｎを滴定し、試験抗体とコントロール抗体を組み合わせて使用するための動物において最大限未満の疾患が得られる投薬量を決定した。それぞれの抗体を投与してから３日後に、５０μｇ／マウスのＬＰＳを腹膜内注射した。以下のスケールに基づき、足の関節炎の徴候について、その治療についてわからない個体が、最初の移動後から１日目から１４日目まで、マウスに毎日スコアを付けた。０＝赤みまたは腫れなし、１＝１本の指が腫れている、２＝２本の指が腫れている、３＝３本の足が罹患している、４＝硬直を伴い、足全体が腫れている。マウスの４本の足それぞれのスコアを合計し、最大の重篤度が１６の最終スコアを得た。関節炎の徴候の分析は、Ｂ４　ｍＡｂの投与によって、ポリＩｇＭ、または、関節を誘発するモノクローナル抗体のカクテルの最大限未満の投薬量よりも有意に大きな関節炎スコアが得られたことを示した（図３５）。

【０４４７】

（実施例１０：加齢黄斑変性マウスモデルにおけるＩｇＭの影響のｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏでの試験）

（方法及び材料）

（試薬）

Ｑｕｉｄｅｌ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（サンタクララ、ＣＡ）からの保存しておいた正常なヒト血清（ＮＨＳ）を、補体源として使用した。古典経路の関与を調べるために、

補体Ｃ２及びＣ４が含まれていない血清と、補体タンパク質Ｃ２及びＣ４を、Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．（ＣｏｍｐＴｅｃｈ；Ｔｙｌｅｒ、ＴＸ）から購入し、Ｃ１ｑが含まれていない血清は、Ｄｅｂｏｒａｈ Ｆｒａｓｅｒ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ Ｉｒｖｉｎｅ、Ｉｒｖｉｎｅ、ＣＡ）によって寄付された（Ｆｒａｓｅｒ、Ｄ．Ａ．、Ｌａｕｓｔ、Ａ．Ｋ．、Ｎｅｌｓｏｎ、Ｅ．Ｌ．及びＴｅｎｎｅｒ、Ａ．Ｊ．（２００９） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８３、６１７５－６１８５）。レクチン経路の関与を調べるために、組み換えＭ－フィコリン、Ｈ－フィコリン及びマンナン結合レクチン（ＭＢＬ）関連セリンプロテアーゼ２（ＭＡＳＰ－２）（Ｆｒｅｄｅｒｉｋｓｅｎ、Ｐ．Ｄ．、Ｔｈｉｅｌ、Ｓ．、Ｌａｒｓｅｎ、Ｃ．Ｂ．及びＪｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．（２００５）Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ６２、４６２－４７３；Ｔｈｉｅｌ、Ｓ．、Ｋｏｌｅｖ、Ｍ．、Ｄｅｇｎ、Ｓ．、Ｓｔｅｆｆｅｎｓｅｎ、Ｒ．、Ｈａｎｓｅｎ、Ａ．Ｇ．、Ｒｕｓｅｖａ、Ｍ．及びＪｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．（２００９） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８２、２９３９－２９４７；Ｚａｃｈｏ、Ｒ．Ｍ．、Ｊｅｎｓｅｎ、Ｌ．、Ｔｅｒｐ、Ｒ．、Ｊｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．及びＴｈｉｅｌ、Ｓ．（２０１２）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７、８０７１－８０８１）、精製されたＬ－フィコリン（Ｌａｃｒｏｉｘ、Ｍ．、Ｄｕｍｅｓｔｒｅ－Ｐｅｒａｒｄ、Ｃ．、Ｓｃｈｏｅｈｎ、Ｇ．、Ｈｏｕｅｎ、Ｇ．、Ｃｅｓｂｒｏｎ、Ｊ．Ｙ．、Ａｒｌａｕｄ、Ｇ．Ｊ．及びＴｈｉｅｌｅｎｓ、Ｎ．Ｍ．（２００９） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８２、４５６－４６５）及び組み換えＭＢＬ（Ｊｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．、Ｊｅｎｓｅｎ、Ｐ．Ｈ．、ＭｃＧｕｉｒｅ、Ｋ．、Ｌａｒｓｅｎ、Ｊ．Ｌ．及びＴｈｉｅｌ、Ｓ．（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ ３１、７６３－７６７）を使用した。最後に、副経路の必要条件を決定するために、因子Ｂを含まない血清をＣｏｍｐＴｅｃｈから購入した。レクチン経路の引き金となる免疫グロブリン（Ｉｇ）の関与を分析するために、Ｉｇを含まない血清をＳｕｎｎｙｌａｂ（Ｓｉｔｔｉｎｇｂｏｕｒｎｅ、ＵＫ）から得るか、またはｒａｇ１－／－マウスから集め、抗原特異的な（ＩｇＭ－Ｃ２）（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）またはコントロールＩｇＭ（Ｆ１１０２；ＫＬＨに接続し、ＩｇＭ－Ｃ２と同じ様式で精製した４－ヒドロキシ－３－ニトロフェニルアセチルハプテンに対して上昇）を加えることによって、再構築実験を行った。一次抗体は、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ、ＭＡ）製のマウスモノクローナル抗－ＭＢＬ、Ａｂｃａｍ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ）製のウサギポリクローナル抗－ＭＢＬ、ウサギポリクローナルＭＡＳＰ－２、ヒトＣ３に対するヤギ抗体（ＣｏｍｐＴｅｃｈ）及びＳａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、ＣＡ）製のヒトＨ－フィコリン、Ｌ－フィコリン及びＭ－フィコリンに対するモノクローナル抗体を含んでいた。種特異的な二次抗体は、Ｚｙｍｅｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；カールスバッド、ＣＡ）製であった。

【０４４８】

（マウス及び血清の収集）

Ｃ５７ＢＬ／６（Ｂ６）及びＢ６ ｒａｇ１－／－マウスを、雄雌のつがいから得た（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ；Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）。血清の収集のために、マウスを深く麻酔した（ケタミン／キシラジン、８０／１０ｍｇ／ｋｇ）。心穿刺によって、血液をＢＤ採血管に集め、血餅生成（氷で２時間）、遠心分離（１０００～１４００ｒｃｆ、４℃で１０分間）の後、血清を集めた。

【０４４９】

（細胞培養物）

ＡＲＰＥ－１９細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）及び上に記載した抗生物質を含むダルベッコ変法イーグル培地Ｆ１２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に広げた（Ｔｈｕｒｍａｎ、Ｊ．Ｍ．、Ｒｅｎｎｅｒ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｆｅｒｒｅｉｒａ、Ｖ．Ｐ．、Ｐａｎｇｂｕｒｎ、Ｍ．Ｋ．、Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．、Ｔｏｍ

ｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２００９）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４、１６９３９－１６９４７）。本願発明者らが公開したプロトコル（Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙ、Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２０１２）Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ５３、１９５３－１９６１）に従って、ヒト胎児網膜色素上皮（ＲＰＥ）細胞を調製し、１５％ ＦＢＳを含む最少必須培地（ＭＥＭ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、セントルイス、ＭＯ）に広げた。手袋は、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｃｏｕｒｓｅｓ（Ａｌａｍｅｄａ、ＣＡ）によって供給され、ヒト材料に関する医学研究のための倫理基準について、Ｄｅｃｌａｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｈｅｌｓｉｎｋｉに基づいて実験を行った。

【０４５０】

（経上皮抵抗（ＴＥＲ）測定）

ＡＲＰＥ－１９細胞またはヒト胎児ＲＰＥを、６ウェルＴｒａｎｓｗｅｌｌ挿入物（Ｃｏｒｎｉｎｇ、０．４μｍ ＰＥＴ、２４ｍｍの挿入物）で、５％ＦＢＳ存在下、２～３週間かけて成熟単一層として成長させた（Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．及びＣｒｏｓｓｏｎ、Ｃ．Ｅ．（２００７）Ｅｘｐ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ８５、７６２－７７１）。実験前の最後２～３日間に、細胞を血清を含まない培地に変更した。補体活性化をすでに報告されているように誘発し（Ｔｈｕｒｍａｎ、Ｊ．Ｍ．、Ｒｅｎｎｅｒ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｆｅｒｒｅｉｒａ、Ｖ．Ｐ．、Ｐａｎｇｂｕｒｎ、Ｍ．Ｋ．、Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２００９）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４、１６９３９－１６９４７）、１０％の正常なヒト血清（ＮＨＳ）存在下、細胞を０．５ｍＭのＨ２Ｏ２にさらした。溶解未満の量での補体活性化によって、ＶＥＧＦが放出し、次いで、障壁機能が低下することがすでに示されており（Ｔｈｕｒｍａｎ、Ｊ．Ｍ．、Ｒｅｎｎｅｒ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｆｅｒｒｅｉｒａ、Ｖ．Ｐ．、Ｐａｎｇｂｕｒｎ、Ｍ．Ｋ．、Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２００９）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４、１６９３９－１６９４７）、ＴＥＲ測定は、補体カスケードの活性レベルのための簡便な読み出しである。ＴＥＲは、ＥＶＯＭボルト－オーム計（Ｗｏｒｌｄ Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｓａｒａｓｏｔａ、ＦＬ）を用い、単一層を通過する抵抗を測定することによって決定された。細胞単一層の値は、細胞を含まないフィルタのＴＥＲと、参照としての出発値を用いて計算された割合とを引き算することによって決定された。

【０４５１】

（結合アッセイ）

フィコリンの結合、非特異的なＩｇＭまたは抗原特異的なＩｇＭ（ＩｇＭＣ２）の結合を試験するために、ＡＲＰＥ－１９細胞を９６ウェルプレート中、単一層として成長させた。実験２日前に、細胞を、血清を含まない培地に変えた。フィコリンの結合を特定するために、正常なヒト血清をフィコリン源として使用した。細胞を血清で順次希釈し、３７℃で１時間インキュベートし、洗浄し、４％パラホルムアルデヒドを含むＰＢＳで固定し、非特異的な結合をＰＢＳ中の１％ＢＳＡでブロックした。結合したフィコリンを、対応する抗体で検出し、その後、アルカリホスファターゼが接合した二次抗体で検出し、ｐＮＰＰホスファターゼ基質系（ＫＰＬ；Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）を用い、色現像した。コントロール及び酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞に対する非特異的なＩｇＭまたは抗原特異的なＩｇＭ（ＩｇＭ－Ｃ２）の結合を特性決定するために、血清（ＩｇＭ結合の検出のため）またはＣ２抗体（ＰＢＳ中）を順次希釈してインキュベートする前に、細胞を０．５ｍＭ Ｈ２Ｏ２に１０分間さらすことによって、ネオエピトープを生成した。結合したＩｇＭをアルカリホスファターゼが接合した二次抗体で検出し、ｐＮＰＰホスファターゼ基質系を用いて色現像した。

【０４５２】

（ＭＢＬの枯渇）

公開されているプロトコル（Ｒａｊａｇｏｐａｌａｎ、Ｒ．、Ｓａｌｖｉ、Ｖ．Ｐ．、

Ｊｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．及びＲａｗａｌ、Ｎ．（２００９）Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ １２３、１１４－１２４）に従って、マンナン－アガロース（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、セントルイス、ＭＯ）を枯渇ビーズとして用い、ＭＢＬが枯渇したヒト血清を調製した。マンナン－アガロースの２．０ｍＬカラムを調製し、塩化カルシウム（３ｍＭ）及び塩化マグネシウム（１０ｍＭ）を含むＶｅｒｏｎａｌバッファー（Ｌｏｎｚａ；Ａｌｌｅｎｄａｌｅ、ＮＪ）で平衡状態にした。正常なヒト血清をこのカラムに通し、通過画分を集めた。ＭＢＬの枯渇は、ＥＬＩＳＡ及びウェスタンブロットによって確認した。

【０４５３】

（ＭＢＬ ＥＬＩＳＡ）

最初に、Ｍｉｃｒｏｔｉｔｅｒ（Ｉｍｍｕｌｏｎ２；Ｄｙｎａｔｅｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、シャンティリー、ＶＡ）プレートを１０μｇ／ｍＬポリクローナルウサギ抗－ＭＢＬ捕捉抗体を用い、４℃で一晩コーティングした。次いで、このプレートをＰＢＳで３回洗浄し、ＰＢＳ中、３％のミルクを用い、室温で１時間かけてブロックし、その後、抗原（正常なヒト血清またはＭＢＬを含まないヒト血清）に３７℃で２時間さらした。このプレートを再び洗浄し、ＭＢＬに対するモノクローナル抗体とともにインキュベートし、ペルオキシダーゼが接合した二次抗体とともにインキュベートし、Ｔｕｒｂｏ－ＴＭＢ ＥＬＩＳＡ（Ｐｉｅｒｃｅ；Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ロックフォード、ＩＬ）を用いて色現像した。

【０４５４】

（ＩｇＭ－Ｃ２エピトープの特性決定）

リン脂質に対するＩｇＭ－Ｃ２の反応性を決定するためのＥＬＩＳＡを、記載されているように行った（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）。簡単に言うと、マイクロタイタープレート（Ｉｍｍｕｌｏｎ １Ｂ）を、メタノール中、１００μＬ／ウェルの５０μｇ／ｍＬリン脂質でコーティングした。プレートを風乾した後、ウェルをＰＢＳで洗浄し、１％ＢＳＡでブロックした。ＩｇＭをウェルに加え、結合したＡｂをアルカリホスファターゼが接合したヤギ抗－マウスＩｇＭ（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ウェストグローブ、ＰＡ）によって検出した。Ａｂの相対的な単位は、すでに確立されたＯＤ測定の標準曲線を用い、個々の滴定された血清の４０５ｎｍでのＯＤを比較することによって計算された（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２） Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）。アネキシンＩＶ（ＩｇＭ－Ｂ４）と交差反応することが知られているコントロールＩｇＭに対し、ＩｇＭ－Ｃ２の結合を比較した（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）。ホスホリルコリン（ＰＣ）（１０）－ＢＳＡ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ノバト、ＣＡ）及びマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）－ＢＳＡ（Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）の２種類のリン脂質をアッセイした。

【０４５５】

（ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動及びウェスタンブロッティング）

製造業者の指示に従って、ＢＣＡＴＭタンパク質アッセイによってタンパク質濃度を決定した（Ｐｉｅｒｃｅ、ロックフォード、ＩＬ）。それぞれのサンプルについて、４０μｇのタンパク質を変性し、ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、適切な抗体を用い、イムノブロッティングによって分析した。

【０４５６】

（免疫蛍光染色）

リン脂質特異的なエピトープの表面露出を免疫蛍光顕微鏡法によって調べた。ＡＲＰＥ－１９細胞を、３５ｍｍのリジンコーティングされたガラス底培養皿（ＭａｔＴｅｋ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；Ａｓｈｌａｎｄ、ＭＡ）で成長させ、Ｈ２Ｏ２で１０分処理し、４％パラホルムアルデヒドを含むＰＢＳで固定し、非特異的な結合部位を１％の正常なヤギ血清及びＰＢＳ中の３％ＢＳＡ（前吸収バッファー）で２時間ブロックした。ウサギ抗－ＭＤＡポリクローナル抗体（ＰＢＳ中、１：２００）と共に細胞を４℃で一晩インキュベートし、その後、ＦＩＴＣが接合したヤギ抗－ウサギＩｇＧ（１：２００；Ｚｙｍｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と共に室温で１時間インキュベートするか、またはＩｇＭ天然抗体（ＩｇＭ－Ｃ２）と共に細胞を４℃で一晩インキュベートし、その後、ヤギ抗－マウスＩｇＭ（１：２００；Ｚｙｍｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と共に室温で１時間インキュベートした。ネガティブコントロールとして、一次抗体を抜いた。ＣＮＶ病変のある目について、ｅｘ　ｖｉｖｏで染色も行った（以下を参照）。目用のカップを４％パラホルムアルデヒドで固定し、洗浄し、前吸収させ、Ｃ２－ＩｇＭ（１：２００）を用い、４℃で一晩インキュベートし、その後、上述のように、抗－マウスＩｇＭ（１：２００）と共にインキュベートした。一次抗体による染色を省いたものは、ネガティブコントロールとして働いた。細胞とフラットマウントの接触を共焦点顕微鏡法（Ｏｌｙｍｐｕｓ　ＦｌｕｏＶｉｅｗ）によって調べた。

【０４５７】

（ｉｎ　ｖｉｖｏでのＣＮＶインキュベート及び評価）

Ｂ６　ｒａｇ１－／－及びＣ５７ＢＬ／６マウスを、サウスカロライナ医科大学の動物飼育施設で、１２：１２時間の明：暗サイクル下、餌と水を自由に摂取できるようにして住まわせた。すべての実験を、Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｉｎ　Ｖｉｓｉｏｎ　ａｎｄ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙに従って行い、Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによって承認された。ＣＮＶ病変（それぞれの目について、視神経の周囲の４つのスポット）を、アルゴンレーザ光凝固を用い、すでに記載したように作成した（５３２ｎｍ；スポットの大きさ１００μｍ；持続時間０．１ｓ；１００ｍＷ）（Ｒｏｈｒｅｒ、Ｂ．、Ｌｏｎｇ、Ｑ．、Ｃｏｕｇｈｌｉｎ、Ｂ．、Ｗｉｌｓｏｎ、Ｒ．Ｂ．、Ｈｕａｎｇ、Ｙ．、Ｑｉａｏ、Ｆ．、Ｔａｎｇ、Ｐ．Ｈ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｇｉｌｋｅｓｏｎ、Ｇ．Ｓ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２００９）Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　５０、３０５６－３０６４）。動物（治療群あたり、ｎ＝６～８）を、Ｃ２－ＩｇＭまたはコントロールＦ１１０２－ＩｇＭ（１００μｇを４００μＬのＰＢＳで希釈）を用い、腹膜（ＩＰ）注射によって０日目、２日目、４日目に治療した。ＩＰ注射は、ＣＮＶ病変に対する抗体の送達に効果的であることが示されている（Ｃａｍｐａ、Ｃ．、Ｋａｓｍａｎ、Ｉ．、Ｙｅ、Ｗ．、Ｌｅｅ、Ｗ．Ｐ．、Ｆｕｈ、Ｇ．及びＦｅｒｒａｒａ、Ｎ．（２００８）Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　４９、１１７８－１１８３）。ＩＣＡＭ２で染色したＲＰＥ－脈絡膜のフラットマウント調製物で、相対的なＣＮＶの大きさを決定した（Ｃａｍｐａ、Ｃ．、Ｋａｓｍａｎ、Ｉ．、Ｙｅ、Ｗ．、Ｌｅｅ、Ｗ．Ｐ．、Ｆｕｈ、Ｇ．及びＦｅｒｒａｒａ、Ｎ．（２００８）Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　４９、１１７８－１１８３）。共焦点顕微鏡法による蛍光測定の染色、フラットマウント作成、撮影、分析は、すでに報告されているように行った（Ｒｏｈｒｅｒ、Ｂ．、Ｌｏｎｇ、Ｑ．、Ｃｏｕｇｈｌｉｎ、Ｂ．、Ｗｉｌｓｏｎ、Ｒ．Ｂ．、Ｈｕａｎｇ、Ｙ．、Ｑｉａｏ、Ｆ．、Ｔａｎｇ、Ｐ．Ｈ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｇｉｌｋｅｓｏｎ、Ｇ．Ｓ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２００９）Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　５０、３０５６－３０６４）。データは、目あたり、平均±ＳＥＭとして表す。

【０４５８】

（統計）

複数の群からなるデータについて、一元ＡＮＯＶＡの後、Ｆｉｓｈｅｒ’ｓ事後検定（Ｐ＜０．０５）を使用した。Ｓｔｕｄｅｎｔのｔ検定分析（Ｐ＜０．０５）によって、１

つの比較を分析した。

【０４５９】

（補体状態の関数としての溶解未満の量での補体活性化）

血清を含まない方法の組み合わせを用い、ＴＥＲ減少に関与する補体活性化経路を分析した（図３６Ａ）。ＡＲＰＥ－１９細胞は、Ｔｒａｎｓｗｅｌｌフィルタで単一層として成長し、４０～４５μ／ｃｍ2のＴＥＲレベルで現像し、この値は、０．５ｍＭのＨ２Ｏ２または１０％の正常なヒト血清（ＮＨＳ）に４時間さらしても影響を受けない値である。しかし、Ｈ２Ｏ２＋ＮＨＳを用いた同時処理によって、ＴＥＲが４０％より大きく低下した（すなわち、６０％未満のベースラインＴＥＲ値が得られる；Ｐ＜０．００１）。コントロール血清におけるＴＥＲの低下は、Ｃ１ｑを含まない血清存在下で励起するものとは有意に異ならず、一方、ＭＢＬまたは因子Ｂを含まない血清は、ＴＥＲの低下に効果的ではないことがわかった（すなわち、４時間さらした後に、約９５％のベースラインＴＥＲ値が得られる；ｎ．ｓ．）。合わせると、これらの結果によって、レクチン経路が、酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞への補体の攻撃の引き金となり、その後、副経路が増幅されると結論づけられる。

【０４６０】

レクチン経路セリンプロテアーゼＭＡＳＰ－２の典型的な活性は、補体Ｃ２及びＣ４をそれぞれのａ－要素（Ｃ２ａ及びＣ４ａ）及びｂ－要素（Ｃ２ｂ及びＣ４ｂ）に分け、Ｃ３コンベルターゼ（Ｃ４ｂ２ａ複合体）を生成することである（Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｍ．、Ｍｏｒｉ、Ｓ．、Ｓｈｉｇｅｔａ、Ｓ．及びＦｕｊｉｔａ、Ｔ．（２００７）Ａｄｖ Ｅｘｐ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ ５９８、９３－１０４）。しかし、近年、バイパス経路が観察された、ＭＡＳＰ－２は、Ｃ２－バイパス経路を介し、副経路を活性化することが示され（Ｔａｔｅｉｓｈｉ、Ｋ．及びＭａｔｓｕｓｈｉｔａ、Ｍ．（２０１１）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ５５、８１７－８２１）、Ｓｃｈｗａｅｂｌｅらは、レクチン経路に依存するＣ４－バイパスを記載した（Ｓｃｈｗａｅｂｌｅ、Ｗ．Ｊ．、Ｌｙｎｃｈ、Ｎ．Ｊ．、Ｃｌａｒｋ、Ｊ．Ｅ．、Ｍａｒｂｅｒ、Ｍ．、Ｓａｍａｎｉ、Ｎ．Ｊ．、Ａｌｉ、Ｙ．Ｍ．、Ｄｕｄｌｅｒ、Ｔ．、Ｐａｒｅｎｔ、Ｂ．、Ｌｈｏｔｔａ、Ｋ．、Ｗａｌｌｉｓ、Ｒ．、Ｆａｒｒａｒ、Ｃ．Ａ．、Ｓａｃｋｓ、Ｓ．、Ｌｅｅ、Ｈ．、Ｚｈａｎｇ、Ｍ．、Ｉｗａｋｉ、Ｄ．、Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｍ．、Ｆｕｊｉｔａ、Ｔ．、Ｔｅｄｆｏｒｄ、Ｃ．Ｅ．及びＳｔｏｖｅｒ、Ｃ．Ｍ．（２０１１）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ １０８、７５２３－７５２８）。正常なヒト血清からＣ２またはＣ４を除去すると、ＴＥＲに対し、Ｈ２Ｏ２＋血清の影響が低下する（約８０％のベースラインＴＥＲ値）（図３６Ｂ）が、ＭＢＬを含まない血清のレベルまではいかない（約９５％のベースラインＴＥＲ値）。それぞれの枯渇した血清に対し、生理学的レベルのＣ２（１０μｇ／ｍＬ）及びＣ４（４００μｇ／ｍＬ）を追加すると、Ｃ２及びＣ４を含まない血清において、ＴＥＲに対する血清の影響を再構築した（図３６Ｂ）。Ｃ２及びＣ４を含まない血清のＴＥＲ低下に対する部分的な影響に基づき、結果は、レクチン経路の活性が、規則正しいＣ４ｂ２ａ複合体の生成を含むことを示唆し、副経路のＭＡＳＰ－２媒介型活性化による寄与は、ＭＡＳＰ－１及びＭＡＳＰ－３について記載されたもののように除外することができない（Ｂａｎｄａ、Ｎ．Ｋ．、Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｍ．、Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｋ．、Ｓｔａｈｌ、Ｇ．Ｌ．、Ｈｙａｔｔ、Ｓ．、Ｇｌｏｇｏｗｓｋａ、Ｍ．、Ｗｉｌｅｓ、Ｔ．Ａ．、Ｅｎｄｏ、Ｙ．、Ｆｕｊｉｔａ、Ｔ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＡｒｅｎｄ、Ｗ．Ｐ．（２０１１）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４９、２８１－２８９）。

【０４６１】

（レクチン経路におけるパターン認識分子）

補体活性化は、パターン認識分子によるリガンドの結合を必要とする。レクチン経路について、これらのエントリー分子は、マンナン結合レクチン（ＭＢＬ）及びフィコリン（Ｈ－フィコリン、Ｌ－フィコリン及びＭ－フィコリン）であり、次いで、ＭＢＬ関連セリンプロテアーゼＭＡＳＰ－２を活性化する。ここで、結合アッセイの組み合わせ及び再構

築実験を使用し、どのパターン認識分子を使用し、酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞に対するリガンドを認識してレクチン経路を活性化することができるかを決定する。

【０４６２】

血液中、ＭＢＬまたはフィコリンは、不活性なＭＡＳＰと複合体化し、そのため、マンナン－アガロースカラムを用いてＭＢＬを血清から除去する場合、ＭＡＳＰのレベルが影響を受ける場合がある。それに加え、Ｌ－フィコリンは、シアノゲン活性化されたセファロースビーズに直接結合することが示され（Ｔａｎ、Ｓ．Ｍ．、Ｃｈｕｎｇ、Ｍ．Ｃ．、Ｋｏｎ、Ｏ．Ｌ．、Ｔｈｉｅｌ、Ｓ．、Ｌｅｅ、Ｓ．Ｈ．及びＬｕ、Ｊ．（１９９６）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ３１９（Ｐｔ ２）、３２９－３３２）、起こり得る問題をＨ－フィコリン及びＭフィコリンにも適用する。ウェスタンブロット分析は、マンナン－アガロースカラムを通過した血清は、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－２、Ｍ－フィコリン及びＬ－フィコリンを含まないか、またはその量が検出限界未満であり、一方、Ｈフィコリンの量が顕著に低下したことを確認した（図３７Ａ）。ポジティブコントロールとして、補体Ｃ３の量は、枯渇プロセスによって影響を受けなかった（図３７Ａ）。どのフィコリンがＡＲＰＥ－１９細胞の結合部位を認識するかを絞り込むため、０．５ｍＭ Ｈ２Ｏ２存在下、単一層を血清の順次希釈物にさらし（３７℃で１時間）、結合したフィコリンを、サブタイプ特異的な抗体を用いて検出した（図３７Ｂ）。酸化ストレスを受けた細胞において、Ｍ－フィコリン及びＨ－フィコリンの結合は、生理学的な濃度で飽和可能であることがわかった（フィコリンの平均血清濃度は、Ｍ－フィコリンで１．１、Ｌ－フィコリンで３．３及びＨ－フィコリンで１８．４μｇ／ｍＬであり（Ｚａｃｈｏ、Ｒ．Ｍ．、Ｊｅｎｓｅｎ、Ｌ．、Ｔｅｒｐ、Ｒ．、Ｊｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．及びＴｈｉｅｌ、Ｓ．（２０１２）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７、８０７１－８０８１））、一方、Ｌ－フィコリンの結合は、飽和可能ではないが、結合するようであった。しかし、Ｌ－フィコリンは、固相結合アッセイでＢＳＡに非特異的に結合することが示されており、Ｌ－フィコリンの可能な寄与は、完全に除外することはできない（Ｆａｒｏ、Ｊ．、Ｃｈｅｎ、Ｙ．、Ｊｈａｖｅｒｉ、Ｐ．、Ｏｚａ、Ｐ．、Ｓｐｅａｒ、Ｇ．Ｔ．、Ｌｉｎｔ、Ｔ．Ｆ．及びＧｅｗｕｒｚ、Ｈ．（２００８）Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ １５１、２７５－２８３）。

【０４６３】

従って、マンナン－アガロースカラムからの通過画分を、再構築実験に利用し、ＴＥＲアッセイにおいて活性を再構築する能力について、ＭＢＬを、Ｍ－及びＨ－フィコリンと比較した（図３７Ｃ）。単一層をＨ２Ｏ２＋ＭＢＬを含まない血清にさらすと、４時間さらした後に、約９５％のベースラインＴＥＲ値が得られ、一方、Ｈ２Ｏ２＋ＮＨＳによって、ＴＥＲがベースラインの６０％未満まで低下した。生理学的レベルで３つのパターン認識分子のいずれか１つと組み合わせてＭＡＳＰ－２（５０ｎｇ／ｍＬ）を加えると、ＴＥＲアッセイの活性が、完全な正常なヒト血清とは有意に異ならないレベルまで増加した（Ｐ＜０．０５）。Ｍ－フィコリンまたはＨ－フィコリンまたはこれら両方にＭＢＬを加えると、活性はさらに増加する。従って、レクチン経路は、ＭＢＬ／ＭＡＳＰまたはフィコリン／ＭＡＳＰのいずれかによって、酸化ストレスを受けた細胞で活性化させることができる。

【０４６４】

（天然ＩｇＭによるレクチン経路の活性化）

レクチン経路は歴史的に、病原体表面にある特定の炭水化物またはアセチル化分子を認識するフィコリン／ＭＡＳＰまたはＭＢＬ／ＭＡＳＰによって活性化される経路として認識されてきた。しかし、もっと最近、虚血再灌流による損傷中に生成するエピトープを認識するＩｇＭ分子が、レクチン経路を活性化させることができることが示された（Ｚｈａｎｇ、Ｍ．、Ｔａｋａｈａｓｈｉ、Ｋ．、Ａｌｉｃｏｔ、Ｅ．Ｍ．、Ｖｏｒｕｐ－Ｊｅｎｓｅｎ、Ｔ．、Ｋｅｓｓｌｅｒ、Ｂ．、Ｔｈｉｅｌ、Ｓ．、Ｊｅｎｓｅｎｉｕｓ、Ｊ．Ｃ．、Ｅｚｅｋｏｗｉｔｚ、Ｒ．Ａ．、Ｍｏｏｒｅ、Ｆ．Ｄ．及びＣａｒｒｏｌｌ、Ｍ．Ｃ．（２００６）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７７、４７２７－４７３４）。この実験は、ＲＰＥ細胞の細胞表面で補体活性化を開始するために、フィコリン／ＭＡＳＰまたはＭＢＬ／

ＭＡＳＰが、免疫グロブリン、具体的には天然ＩｇＭを必要とすることを示す。

【０４６５】

補体－十分な血清（マウスまたはヒト）において、ＴＥＲの低下を試験し、Ｉｇが遺伝的に除外された血清（ｒａｇ１－／－マウス）または枯渇によって（ヒトＩｇを含まない血清）と比較した（図３８Ａ）。ヒト及びマウスの補体－十分な血清は、ＴＥＲを４０～５０％低下させ、一方、Ｉｇを含まない血清は、非効率であった。コントロールまたは酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞に対する非特異的なＩｇＭ結合を特性決定するために、細胞を順次希釈した血清にさらし、その後、結合したＩｇＭを、アルカリホスファターゼに接続したＩｇＭ特異的な二次抗体を用いて検出した。しかし、フィコリン及びＭＡＳＰと同じように、両方の条件での結合は、区別することができなかった（図３８Ｂ）。コントロール及び酸化ストレスを受けたＡＲＰＥ－１９細胞に対するエピトープ特異的なＩｇＭ－Ｃ２の結合を比較し、細胞をＩｇＭ－Ｃ２抗体の順次希釈物にさらし、その後、結合したＩｇＭを比色検出し、コントロール及び酸化ストレス条件と比較したとき、ＩｇＭ－Ｃ２の約２．５倍大きな結合を示すことができる（図３８Ｃ）。ＩｇＭ－Ｃ２の添加は、コントロール抗体（ＩｇＭ　Ｆ１１０２、ジニトロフェノールに対して上がる）とは異なり、通常のヒト血清とは区別することができないレベルまで、活性を再構築することができた（図３８Ｄ）。

【０４６６】

（ＲＰＥ細胞に対する天然ＩｇＭのリガンドの特定）

細胞結合アッセイは、ＩｇＭ－Ｃ２の結合及び損傷が、酸化ストレス条件で強化されることを示す（図３８Ｃ）。膜リン脂質の酸化による損傷によって、脂質過酸化物の最終生成物であるマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）が生成する。酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞に対するＩｇＭ－Ｃ２の天然リガンドをさらに特性決定した。

【０４６７】

メタノール中、ホスホリルコリン（ＰＣ）－ＢＳＡまたはマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）－ＢＳＡでコーティングしたマイクロタイタープレートを用い、リガンドに対するＩｇＭ－Ｃ２の反応性を決定するためのＥＬＩＳＡを行った。ＩｇＭＣ２は、ＰＣ及びＭＤＡを両方とも認識した（図３９Ａ、Ｂ）。どのリガンドが、酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞に対するＩｇＭ－Ｃ２の結合に関連するかを決定するために、ＩｇＭ－Ｃ２を、ＭＤＡ－ＢＳＡまたはＰＣＢＳＡのいずれかで前吸収させた。ＭＤＡ－ＢＳＡまたはＰＣ－ＢＳＡのいずれかで前吸収させたＩｇＭ－Ｃ２は、Ｉｇを含まない血清を再構築する能力を完全に失っていた（図３９Ｃ、Ｄ）。ＭＤＡ及びＣ２－ＩｇＭネオエピトープは、コントロール細胞と比較したとき、Ｈ２Ｏ２処理した細胞に対する穿孔態様で特定することができた。抗－ＭＤＡ抗体及びＩｇＭ－Ｃ２抗体は、ＡＲＰＥ－１９細胞の頂上の表面を通る点に存在するエピトープを認識する（図４０）。

【０４６８】

同じネオエピトープが、初代ヒトＲＰＥ細胞中んで生成することを確認するために、初代の胎児ＲＰＥ細胞を、安定なＴＥＲレベルが２５０～３００ｃｍ２である単一層の中で成長させた。これらの単一層は、ＡＲＰＥ－１９細胞と同じ程度ではないが、補体の攻撃を受けやすい（図４１）。Ｈ２Ｏ２＋１０％ＮＨＳの合わせた処理によって、ＴＥＲ（Ｐ＜０．００１）が有意に低下し、すべての免疫グロブリンの除去によって低下した（Ｉｇを含まない血清；Ｐ＜０．０１）。ＩｇＭ－Ｃ２（Ｐ＜０．０１）は、ＩｇＭ－Ｆ１１０２とは異なり、Ｉｇを含まない血清を再構築することができ、ＭＤＡ－ＢＳＡを用いた前吸収によって除去することができた。

【０４６９】

近年、ＭＤＡは、ＣＦＨに結合することが示された。ヒト急性単球白血病細胞株、マロンジアルデヒド－アセトアルデヒド－ＢＳＡは、ＩＬ－８分泌によって決定されるような炎症促進応答を誘発し、生理学的濃度のＣＦＨによって阻害された。ＭＤＡが、ＡＲＰＥ－１９細胞中のＣＦＨのリガンドを表す場合、生理学的濃度のＣＦＨは、ＴＥＲの低下を防ぐために補体活性化を阻害するだろう。これまでのすべての実験は、１０％ＮＨＳを用

いて行われてきたため、この実験は、ほっと高いＮＨＳ濃度及び外因性ＣＦＨ存在下で繰り返した。血清中の平均ＣＦＨ濃度は、約５００μｇ／ｍＬである。ここで、ＴＥＲ実験を２５％ＮＨＳ存在下（図４２）または３７５μｇのＣＦＨを追加した２５％ＮＨＳ存在下で行った。両方の組み合わせは、Ｈ２Ｏ２＋ＮＨＳによってＴＥＲの低下を防ぐことはできなかった。Ｈ２Ｏ２によるＣＦＨの潜在的な改変が、ＡＲＰＥ－１９細胞に対するリガンドの結合を害さないことを確保するために、刺激から５分後に、Ｈ２Ｏ２を含む上清を除去し、ＮＨＳ＋外因性ＣＦＨを加え、これもＴＥＲの悪化を防がなかった。しかし、ＣＦＨの阻害ドメインに接続したＣ３ｂｉ及びＣ３ｄのための補体受容体－２結合ドメインからなるＣＦＨ模倣物であるＣＲ２－ｆＨ（１０μｇ／ｍＬ）は、すでに報告されているように、Ｈ２Ｏ２＋ＮＨＳによって誘発されるＴＥＲの悪化を阻害することができた（Ｔｈｕｒｍａｎ、Ｊ．Ｍ．、Ｒｅｎｎｅｒ、Ｂ．、Ｋｕｎｃｈｉｔｈａｐａｕｔｈａｍ、Ｋ．、Ｆｅｒｒｅｉｒａ、Ｖ．Ｐ．、Ｐａｎｇｂｕｒｎ、Ｍ．Ｋ．、Ａｂｌｏｎｃｚｙ、Ｚ．、Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＲｏｈｒｅｒ、Ｂ．（２００９）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４、１６９３９－１６９４７）。従って、ＡＲＰＥ－１９細胞について、Ｈ２Ｏ２を酸化刺激物質として用い、ＭＤＡは、ＣＦＨのリガンドとして働かないようである。

【０４７０】

（ｉｎ ｖｉｖｏでのＩｇＭ－Ｃ２の役割の特定）

Ｃ２－ＩｇＭ抗体を用いた標識のための免疫組織化学によって、マウスＣＮＶのレーザ病変を調べた。二次抗体のみのコントロールと比較したとき、病変の周囲にある領域に対し、特異的な標識は、ＣＮＶ病変内で特定することができた（図４３Ａ）。ＭＤＡ特異的な抗体標識は、すでに示されているものと区別することができなかった（Ｗｅｉｓｍａｎｎ、Ｄ．、Ｈａｒｔｖｉｇｓｅｎ、Ｋ．、Ｌａｕｅｒ、Ｎ．、Ｂｅｎｎｅｔｔ、Ｋ．Ｌ．、Ｓｃｈｏｌｌ、Ｈ．Ｐ．、Ｃｈａｒｂｅｌ Ｉｓｓａ、Ｐ．、Ｃａｎｏ、Ｍ．、Ｂｒａｎｄｓｔａｔｔｅｒ、Ｈ．、Ｔｓｉｍｉｋａｓ、Ｓ．、Ｓｋｅｒｋａ、Ｃ．、Ｓｕｐｅｒｔｉ－Ｆｕｒｇａ、Ｇ．、Ｈａｎｄａ、Ｊ．Ｔ．、Ｚｉｐｆｅｌ、Ｐ．Ｆ．、Ｗｉｔｚｔｕｍ、Ｊ．Ｌ．及びＢｉｎｄｅｒ、Ｃ．Ｊ．（２０１１） Ｎａｔｕｒｅ ４７８、７６－８１）。

【０４７１】

ＣＮＶ病変におけるＣ２－ＩｇＭ自己抗体の生理学的関連性に対処するために、Ｃ２－ＩｇＭの再構築実験が、ｒａｇ１－／－マウスの損傷を変え得るかを調べた。ＰＢＳ、Ｆ１１０２－ＩｇＭ、Ｆ６３２－ＩｇＭ、Ｂ４－ＩｇＭ、またはＣ２－ＩｇＭ（１００μＬのＰＢＳ中、１００μｇ／マウス）のいずれかを４８時間ごとに３回投与した後、ｒａｇ１－／－マウスにおいて、ＣＮＶ病変を調べた。ＰＢＳを注射した動物と比較したとき、コントロールＩｇＭ抗体（Ｆ１１０２－ＩｇＭ及びＦ６３２－ＩｇＭ）は、ＣＮＶ病変の大きさに影響を与えなかったが、ＣＮＶ病変は、Ｃ２－ＩｇＭ（Ｐ＜０．０１）またはＢ４－ＩｇＭを注射した後に約２倍であった。Ｃ２－ＩｇＭまたはＢ４－ＩｇＭの注射は、いずれも野生型マウスに影響を与えなかった（図４３Ｂ）。

【０４７２】

酸化ストレスを受けたＲＰＥ単一層において補体活性化を試験し、ここで得られた主な知見を以下のようにまとめることができる。（１）酸化ストレスが、ＭＤＡを含むリン脂質を含むＲＰＥ細胞表面にネオエピトープを生成する；（２）正常な血清中の特異的な自己抗体の存在が、これらの表面エピトープを認識し、その結果、レクチン経路を用いた補体カスケードの活性化の引き金となる；（３）ＭＢＬ及びフィコリンは、両方とも、レクチン経路のためのパターン認識受容体として機能することができる；（４）レクチン経路によって作られるこの基本的な活性は、その後、副経路によって増幅され、最大の効果を生じる；最後に、（５）Ｃ２－ＩｇＭ抗体は、マウスＣＮＶ病変のネオエピトープを認識し、抗体欠損ｒａｇ１－／－マウスにおけるＣＮＶの進行を強化する。

【０４７３】

本実施例において、ＴＥＲは、補体活性化のための従来の迅速で感度の高い読み出しと

して使用された。相補体及びＩｇを含まない血清及び精製されたタンパク質及び個々のＩｇＭの利用可能性は、これらの酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞に対する末端補体カスケードのための活性化経路を解明することができた。３つの補体経路は、固有のエントリー分子またはアクチベーター分子を必要とするため、経路特異的な血清を作製することができる（Ｃ１ｑを含まない血清、ＣＰなし；ＭＡＳＰ－２を含まない血清、ＬＰなし；因子Ｂを含まない血清、ＡＰなし；及びＣ１ｑ－ＭＡＳＰ－２を二重に含まない血清、ＡＰのみ）（図３６）。ＬＰ及びＡＰは、ＴＥＲの消失を作成するために必要である。ＡＰは、酸化ストレスを受けたＲＰＥ細胞についての補体カスケードの増幅に役割を果たす。ＬＰ経路要素のために枯渇された血清は、ＭＡＳＰ－２、ＭＢＬ及びすべての３種類のフィコリンを含まないことがわかったため（図３７Ａ）、再構築試験は、個々のパターン認識分子を用いて行うことができた。ＭＢＬ、Ｍ－フィコリン及びＨ－フィコリンの役割は、ＴＥＲアッセイを利用して示すことができた。ＲＰＥ細胞に対するＭ－及びＨ－フィコリンの特異的な結合は、完全な血清の内容で示すことができたため、ＬＰは、特異的な抗体／抗原複合体の存在によって活性化することができる。Ｉｇ依存性が、Ｉｇを含まない血清は、Ｉｇを含まない血清（図３８Ａ）を利用して示されたが、全ＩｇＭ（図３８Ｂ）及び全ＩｇＧ（データは示さない）におけるＨ２Ｏ２依存性の変化は、示すことができなかった。しかし、リン脂質抗原特異的なＩｇＭ（ＩｇＭ－Ｃ２）の結合におけるＨ２Ｏ２依存性の変化がわかり（図３８Ｃ）、再構築アッセイにおいて、ＩｇＭ－Ｃ２抗体は、コントロール抗体Ｆ１１０２とは異なり、Ｉｇを含まない血清におけるＴＥＲの影響を回復した（図３８Ｄ）。コントロール抗体Ｆ１１０２は、結合アッセイで試験される場合、ＲＰＥ細胞に対する飽和ではない結合も示した（データは示さない）。最後に、Ｃ２－ＩｇＭに対する抗原特異性は、さらに、ＥＬＩＳＡ（図３９Ａ）及びＴＥＲ実験（図３９Ｂ、Ｃ）によって精錬された。リガンドの元々の特性決定（Ｅｌｖｉｎｇｔｏｎ、Ａ．、Ａｔｋｉｎｓｏｎ、Ｃ．、Ｋｕｌｉｋ、Ｌ．、Ｚｈｕ、Ｈ．、Ｙｕ、Ｊ．、Ｋｉｎｄｙ、Ｍ．Ｓ．、Ｈｏｌｅｒｓ、Ｖ．Ｍ．及びＴｏｍｌｉｎｓｏｎ、Ｓ．（２０１２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８８、１４６０－１４６８）を、Ｈ２Ｏ２非存在下で行ったが、リン脂質は、過酸化を受けることができ、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）に結合したホスファチジルコリン（酸化されていないもの）と、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ；酸化されたもの）とについて、結合を比較した。特異的な結合は、ＥＬＩＳＡ及びＴＥＲアッセイで活性を妨害するＭＤＡ－ＢＳＡまたはＰＣ－ＢＳＡを用いた抗体の前吸収によって示すことができた。Ｈ２Ｏ２依存性の結合は、ＲＰＥ細胞表面に対し、ＭＤＡ特異的な抗体及びネオエピトープ特異的なＩｇＭの両方について示すことができた（図４０）。最後に、ＩｇＭ－Ｃ２及びＩｇＭ－Ｂ４によって認識可能なネオエピトープは、酸化ストレスを受けた初代のヒト胎児ＲＰＥ細胞の上にも存在する（図４１）。

【０４７４】

実施例の結果が、酸化ストレス媒介型補体活性化によって作られる障壁機能の変更が、リガンドとしてリン脂質、ＬＰ開始分子及び副経路の増幅、その後、一時的な膜侵襲複合体の活性化を含む停止経路の活性を必要とすることを示す。これは、強力なリガンド、そのパターン認識受容体及びＡＭＤに関連するモデルにおける活性化に必要な経路を特定した最初の報告である。

【０４７５】

上の発明は、理解を明確にするために、説明及び実施例によってある程度詳細に記載されるが、当業者は、特定の小さな変更及び改変を実施し得ることは明らかである。従って、その記載及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【０４７６】

[配列表]

【表２】

表２．配列のまとめ

配列番号	機能	配列の種類
1.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ１	アミノ酸
2.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ２	アミノ酸
3.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ３	アミノ酸
4.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ１	アミノ酸
5.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ２	アミノ酸
6.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ３	アミノ酸
7.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ１	アミノ酸
8.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ２	アミノ酸
9.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ３	アミノ酸
10.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ１	アミノ酸
11.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ２	アミノ酸
12.	Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ３	アミノ酸
13.	Ｂ４軽鎖可変ドメイン	アミノ酸
14.	Ｂ４軽鎖可変ドメイン	アミノ酸
15.	Ｂ４重鎖可変ドメイン	アミノ酸
16.	Ｂ４重鎖可変ドメイン	アミノ酸
17.	Ｂ４　ｓｃＦＶ	アミノ酸
18.	Ｂ４　ｓｃＦＶ	アミノ酸
19.	Ｂ４軽鎖可変ドメイン	核酸
20.	Ｂ４軽鎖可変ドメイン	核酸
21.	Ｂ４重鎖可変ドメイン	核酸
22.	Ｂ４重鎖可変ドメイン	核酸
23.	Ｂ４　ｓｃＦＶ	核酸
24.	Ｂ４　ｓｃＦＶ、ＣＨＯ発現のために最適化された配列	核酸
25.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ１	アミノ酸
26.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ２	アミノ酸
27.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ３	アミノ酸
28.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ１	アミノ酸
29.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ２	アミノ酸
30.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ３	アミノ酸
31.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ１	アミノ酸
32.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ２	アミノ酸
33.	Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ３	アミノ酸
34.	Ｃ２軽鎖可変ドメイン	アミノ酸
35.	Ｃ２軽鎖可変ドメイン	アミノ酸
36.	Ｃ２重鎖可変ドメイン	アミノ酸
37.	Ｃ２　ｓｃＦＶ	アミノ酸
38.	Ｃ２　ｓｃＦＶ	アミノ酸
39.	Ｃ２軽鎖可変ドメイン	核酸
40.	Ｃ２軽鎖可変ドメイン	核酸
41.	Ｃ２重鎖可変ドメイン	核酸
42.	Ｃ２　ｓｃＦＶ	核酸
43.	Ｃ２　ｓｃＦＶ、ＣＨＯ発現のために最適化された配列	核酸

44.	全長ヒト膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）	アミノ酸
45.	全長ヒト崩壊促進因子（ＤＡＦ）	アミノ酸
46.	全長マウス崩壊促進因子（ＤＡＦ）	アミノ酸
47.	全長ヒトＣＤ５９	アミノ酸
48.	全長マウスＣＤ５９	アミノ酸
49.	全長マウスＣＤ５９、アイソフォームＢ	アミノ酸
50.	全長マウスＣｒｒｙ	アミノ酸
51.	全長ヒトＣＲ１	アミノ酸
52.	全長ヒト因子Ｈ	アミノ酸
53.	全長マウス因子Ｈ	アミノ酸
54.	ヒトＣＤ５タンパク質のシグナルペプチド	アミノ酸
55.	ヒトＣＲ２タンパク質のシグナルペプチド	アミノ酸
56.	ヒトＣＲ２タンパク質のヒトシグナルペプチド	アミノ酸
57.	Ｂ４　ｓｃＦＶ	核酸
58.	Ｃ２　ｓｃＦＶ	核酸

（配列）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ１アミノ酸配列

ＳＳＩＳＳＮＹ（配列番号１）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ２アミノ酸配列

ＲＴＳ（配列番号２）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列
ＱＱＧＳＳＩＰＲＴＲＳＥＧＡＰＳＷＫ（配列番号３）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ１アミノ酸配列
ＧＹＴＦＴＳＹＷ（配列番号４）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ２アミノ酸配列
ＩＧＰＮＳＧＧＴ（配列番号５）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ３アミノ酸配列
ＡＲＲＭＶＫＧＣＹＧＬＬＧＰＲＤＨＧＨＲＬＬ（配列番号６）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ１アミノ酸配列
ＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹ（配列番号７）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ２アミノ酸配列
ＫＶＳ（配列番号８）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列
ＦＱＧＳＨＶＰＹＴ（配列番号９）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ１アミノ酸配列
ＧＹＴＦＴＤＹＹ（配列番号１０）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ２アミノ酸配列
ＩＮＰＮＮＧＧＴ（配列番号１１）

Ｂ４　ＣＤＲ－Ｈ３アミノ酸配列
ＡＲＹＤＹＡＷＹＦＤＶ（配列番号１２）

Ｂ４　ＶＬアミノ酸配列
ＤＩＥＬＴＱＳＰＴＴＭＡＡＳＰＧＥＫＩＴＩＴＣＳＡＳＳＳＩＳＳＮＹＬＨＷＹＱＱＫ
ＰＧＦＳＰＫＬＬＩＹＲＴＳＮＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＧＴＭＥ
ＡＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＧＳＳＩＰＲＴＲＳＥＧＡＰＳＷＫ（配列番号１３）

Ｂ４　ＶＬアミノ酸配列
ＤＶＬＭＴＱＴＰＬＳＬＰＶＳＬＧＤＱＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥＷ
ＹＬＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹＫＶＳＮＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩ
ＳＲＶＥＡＥＤＬＧＶＹＹＣＦＱＧＳＨＶＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１４）

Ｂ４　ＶＨアミノ酸配列
ＶＫＬＱＥＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲＰ
ＧＲＧＬＥＷＩＧＲＩＧＰＮＳＧＧＴＫＹＮＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＫＰＳＳＴＡＹＭ
ＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＭＶＫＧＣＹＧＬＬＧＰＲＤＨＧＨＲＬＬ（配列
番号１５）

Ｂ４　ＶＨアミノ酸配列
ＶＫＬＱＥＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＹＭＮＷＶＫＱＳＨ

ＧＫＳＬＥＷＩＧＤＩＮＰＮＮＧＧＴＳＹＮＱＫＦＫＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭ
ＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＹＤＹＡＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号１６）

Ｂ４　ｓｃＦＶアミノ酸配列
ＨＨＨＨＨＨＶＫＬＱＥＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨ
ＷＶＫＱＲＰＧＲＧＬＥＷＩＧＲＩＧＰＮＳＧＧＴＫＹＮＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＫＰ
ＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＭＶＫＧＣＹＧＬＬＧＰＲＤＨＧＨ
ＲＬＬＫＧＲＩＰＡＨＷＲＰＬＬＶＤＰＳＳＶＰＳＬＡＳＧＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＷＩＳ
ＡＥＦＡＬＤＩＥＬＴＱＳＰＴＴＭＡＡＳＰＧＥＫＩＴＩＴＣＳＡＳＳＳＩＳＳＮＹＬＨ
ＷＹＱＱＫＰＧＦＳＰＫＬＬＩＹＲＴＳＮＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴ
ＩＧＴＭＥＡＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＧＳＳＩＰＲＴＲＳＥＧＡＰＳＷＫ（配列番号１７）

Ｂ４　ｓｃＦＶアミノ酸配列
ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＶＫＬＱＥＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＩＳ
ＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＹＭＮＷＶＫＱＳＨＧＫＳＬＥＷＩＧＤＩＮＰＮＮＧＧＴＳＹＮ
ＱＫＦＫＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＹＤＹ
ＡＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＤＶＬＭＴＱＴＰＬ
ＳＬＰＶＳＬＧＤＱＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＩＶＨＳＮＧＮＴＹＬＥＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰ
ＫＬＬＩＹＫＶＳＮＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＬＧ
ＶＹＹＣＦＱＧＳＨＶＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＩＥＧＲＨＨＨＨＨＨ（配列番号１８）

Ｂ４　ＶＬ核酸配列
ＧＡＣＡＴＴＧＡＧＣＴＣＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＣＣＡＣＣＡＴＧＧＣＴＧＣＡＴ
ＣＴＣＣＣＧＧＧＧＡＧＡＡＧＡＴＣＡＣＴＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＴＧＣＣＡＧＣＴＣ
ＡＡＧＴＡＴＡＡＧＴＴＣＣＡＡＴＴＡＣＴＴＧＣＡＴＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧ
ＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＣＴＡＡＡＣＴＣＴＴＧＡＴＴＴＡＴＡＧＧＡＣＡＴＣＣＡ
ＡＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＣＴＣＧＣＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧ
ＧＴＣＴＧＧＧＡＣＣＴＣＴＴＡＣＴＣＴＣＴＣＡＣＡＡＴＴＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＡＧ
ＧＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＧＴＡＧＴＡ
ＧＴＡＴＡＣＣＡＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＧＧＧＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡ
Ａ（配列番号１９）

Ｂ４　ＶＬ核酸配列
ＧＡＴＧＴＴＴＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＡＡＣＴＣＣＡＣＴＣＴＣＣＣＴＧＣＣＴＧＴＣＡ
ＧＴＣＴＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴＴＧＣＡＧＡＴＣＴＡＧＴＣＡ
ＧＡＧＣＡＴＴＧＴＡＣＡＴＡＧＴＡＡＴＧＧＡＡＡＣＡＣＣＴＡＴＴＴＡＧＡＡＴＧＧ
ＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴ
ＡＣＡＡＡＧＴＴＴＣＣＡＡＣＣＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴ
ＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＡＣＴＣＡＡＧＡＴＣ
ＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＴ
ＴＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＣＡＴＧＴＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＧＧＧＧＧＧＡＣ
ＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡＣＧ（配列番号２０）

Ｂ４　ＶＨ核酸配列
ＧＴＧＡＡＡＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＧＧＣＴＧＡＧＣＴＴＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧ
ＧＧＧＣＴＴＣＡＧＴＧＡＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣ
ＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＴ
ＧＧＡＣＧＡＧＧＣＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＡＡＧＧＡＴＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＡ

GTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
CACACTGACTGTAGACAAACCCTCCAGCACAGCCTACATG
CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT
ATTGTGCAAGAAGAATGGTAAAGGGGTGCTATGGACTACT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA（配列番号２１）

Ｂ４　ＶＨ核酸配列
GTGAAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTG
GGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACAC
GTTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCAT
GGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTAACA
ATGGTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGC
CACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATG
GAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATT
ACTGTGCAAGATATGATTACGCTTGGTACTTCGATGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA（配列番号２２）

Ｂ４　ｓｃＦＶ核酸配列
GCCGCCACCATGAGTGTGCCCACTCAGGTCCTGGGGTTGC
TGCTGCTGTGGCTTACAGATGCCAGATGTGTGAAGCTGCA
GGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACT
ACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCT
TGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTAACAATGGTGGTACT
AGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTG
TAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAG
CCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGA
TATGATTACGCTTGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA
CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGCGGAGGTGGGTCGGGTGG
CGGCGGATCTGGCGGAGGTGGGGATGTTTTGATGACCCAA
ACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCT
CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAA
TGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGAT
TTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGG
GACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG
GATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCACATGTTC
CGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAC
GATCGAAGGCCGGCATCACCATCATCACCACTGATAG（配列
番号２３）

ＣＨＯ最適化されたＢ４　ｓｃＦＶ核酸配列
ATGTCCGTGCCTACCCAGGTGCTCGGACTCCTGCTGCTGT
GGCTCACCGACGCCAGGTGTGTGAAGCTGCAGGAGAGCGG
ACCCGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATCAGC
TGCAAGGCTTCCGGATACACCTTCACCGACTACTATATGA
ACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGAGTGGAT
CGGCGACATCAACCCTAACAACGGCGGCACCTCCTACAAC
CAGAAGTTCAAGGGCAAGGCTACACTGACCGTGGACAAGT
CCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGGAGCCTGACCTC

ＣＧＡＧＧＡＴＴＣＣＧＣＣＧＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＣＣＧＧＴＡＣＧＡＣＴＡＣ
ＧＣＣＴＧＧＴＡＴＴＴＣＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＣＣＧＴＣＡ
ＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣ
ＣＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＡＴＧＴＣＣＴＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＣＡＣＣＴＣＴＧ
ＡＧＣＣＴＣＣＣＣＧＴＧＡＧＣＣＴＧＧＧＡＧＡＣＣＡＡＧＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴ
ＧＣＡＧＧＴＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＣＡＴＣＧＴＧＣＡＣＡＧＣＡＡＴＧＧＣＡＡＣＡＣ
ＣＴＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＴＡＴＣＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＣＣＡＧＴＣＣＣＣＣ
ＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＣＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＧ
ＴＣＣＣＴＧＡＣＡＧＧＴＴＣＴＣＣＧＧＡＴＣＣＧＧＡＡＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＴＴＴ
ＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＧＧＡ
ＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＣＡＧＧＧＣＴＣＣＣＡＴＧＴＣＣＣＴＴＡＣＡＣＣＴ
ＴＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＣＧＧＡＴＣＧＡＧＧＧ
ＣＡＧＧＣＡＴＣＡＣＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＡＣＴＧＡ（配列番号２４）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ１アミノ酸配列
ＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹ（配列番号２５）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ２アミノ酸配列
ＬＶＳ（配列番号２６）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列
ＱＨＩＲＥＬＴＲＳＥＧＧＰＳＷＫ（配列番号２７）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ１アミノ酸配列
ＧＹＴＦＴＳＹＷ（配列番号２８）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ２アミノ酸配列
ＩＮＰＳＮＧＧＴ（配列番号２９）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｈ３アミノ酸配列
ＡＲＲＧＩＲＬＲＨＦＤＹ（配列番号３０）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ１アミノ酸配列
ＱＤＶＧＴＡ（配列番号３１）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ２アミノ酸配列
ＷＡＳ（配列番号３２）

Ｃ２　ＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列
ＱＱＹＳＳＹＰＬＴ（配列番号３３）

Ｃ２　ＶＬアミノ酸配列
ＤＩＶＭＴＱＳＰＡＳＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＹＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＭＨＷＮ
ＱＱＫＰＧＱＰＰＲＬＬＩＹＬＶＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＮＩＨ
ＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＩＲＥＬＴＲＳＥＧＧＰＳＷＫ（配列番号３４）

Ｃ２　ＶＬアミノ酸配列
ＤＩＱＭＴＱＳＰＫＦＭＳＴＳＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳＱＤＶＧＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＳＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＲＨＴＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＶＱＳ
ＥＤＬＡＤＹＦＣＱＱＹＳＳＹＰＬＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ（配列番号３５）

Ｃ２　ＶＨアミノ酸配列
ＶＫＬＱＥＳＧＴＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲＰ
ＧＱＧＬＥＷＩＧＮＩＮＰＳＮＧＧＴＮＹＮＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭ
ＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＧＩＲＬＲＨＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳ（配列
番号３６）

Ｃ２　ｓｃＦＶアミノ酸配列
ＶＫＬＱＥＳＧＴＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲＰ
ＧＱＧＬＥＷＩＧＮＩＮＰＳＮＧＧＴＮＹＮＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭ
ＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＧＩＲＬＲＨＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＲＡ
ＮＳＡＤＩＨＨＴＧＧＲＳＳＭＨＬＥＧＰＩＲＰＩＶＳＲＩＳＧＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＷ
ＩＳＡＥＦＡＬＤＩＶＭＴＱＳＰＡＳＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＹＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧ
ＹＳＹＭＨＷＮＱＱＫＰＧＱＰＰＲＬＬＩＹＬＶＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴ
ＤＦＴＬＮＩＨＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＩＲＥＬＴＲＳＥＧＧＰＳＷＫ（配列番号
３７）

Ｃ２　ｓｃＦＶアミノ酸配列
ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＶＫＬＱＥＳＧＴＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ
ＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＷＭＨＷＶＫＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＮＩＮＰＳＮＧＧＴＮＹＮ
ＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＧＩ
ＲＬＲＨＦＤＹＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳ
ＰＫＦＭＳＴＳＶＧＤＲＶＳＩＴＣＫＡＳＱＤＶＧＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬ
ＩＹＷＡＳＴＲＨＴＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＮＶＱＳＥＤＬＡＤＹＦ
ＣＱＱＹＳＳＹＰＬＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫＲＩＥＧＲＨＨＨＨＨＨ（配列番号３８）

Ｃ２　ＶＬ核酸配列
ＧＡＣＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＧＣＴＴＣＣＴＴＡＧＣＴＧＴＡＴ
ＣＴＣＴＧＧＧＧＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＴＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＡ
ＡＡＧＴＧＴＣＡＧＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＡＴＡＧＴＴＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＡＣ
ＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＧＣＣＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣ
ＴＴＧＴＡＴＣＣＡＡＣＣＴＡＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧ
ＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＡＣＡＴＣＣＡＴ
ＣＣＴＧＴＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＴＧＣＴＧＣＡＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣ
ＡＣＡＴＴＡＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＧＧＧＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧ
ＧＡＡＡ（配列番号３９）

Ｃ２　ＶＬ核酸配列
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＣＡＡＡＴＴＣＡＴＧＴＣＣＡＣＡＴ
ＣＡＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＧＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡ
ＧＧＡＴＧＴＧＧＧＴＡＣＴＧＣＴＧＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡ
ＧＧＧＣＡＡＴＣＴＣＣＴＡＡＡＣＴＡＣＴＧＡＴＴＴＡＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＣＣ
ＧＧＣＡＣＡＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＴＧＡＴＣＧＣＴＴＣＡＣＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＧＣＡＡＴＧＴＧＣＡＧＴＣＴ
ＧＡＡＧＡＣＴＴＧＧＣＡＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＧＣＡＡＴＡＴＡＧＣＡＧＣＴ
ＡＴＣＣＴＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＣＴＧＡＡ
ＡＣ（配列番号４０）

Ｃ２　ＶＨ核酸配列
ＧＴＧＡＡＡＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＡＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧ

GGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACAC
CTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCT
GGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTAGCA
ATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
CACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG
CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT
ATTGTGCAAGAAGAGGCATACGGTTACGACACTTTGACTA
CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC（配列番号４１）

C２　ｓｃＦＶ核酸配列

GCCGCCACCATGAGTGTGCCCACTCAGGTCCTGGGGTTGC
TGCTGCTGTGGCTTACAGATGCCAGATGTGTGAAACTGCA
GGAGTCTGGGACTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCT
ACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCT
TGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACT
AACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTG
TAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAG
CCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCAAGA
AGAGGCATACGGTTACGACACTTTGACTACTGGGGCCAAG
GGACCACGGTCACCGTCTCCTCTGGCGGAGGTGGGTCGGG
TGGCGGCGGATCTGGCGGAGGTGGGTCGGACATCCAGATG
ACCCAGTCTCCCAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACA
GGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGGTAC
TGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCT
AAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAG
TCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT
CACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCA
GATTATTTCTGTCAGCAATATAGCAGCTATCCTCTCACGT
TCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGATCGAAGG
CCGGCATCACCATCATCACCACTGATAG（配列番号４２）

ＣＨＯ最適化されたＣ２　ｓｃＦＶ核酸配列

ATGAGCGTGCCTACACAGGTGCTCGGCCTGCTGCTCCTCT
GGCTGACAGACGCCCGGTGTGTGAAGCTGCAGGAGTCCGG
AACCGAGCTGGTGAAACCTGGCGCCAGCGTGAAACTGAGC
TGCAAAGCCAGCGGATACACCTTCACCTCCTACTGGATGC
ACTGGGTGAAACAGAGGCCTGGCCAGGGGCCTGGAATGGAT
TGGCAACATCAACCCCAGCAACGGCGGCACCAACTACAAT
GAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGATAAGT
CCTCCTCCACCGCCTACATGCAGCTGTCCTCCCTCACCTC
CGAGGACAGCGCCGTCTATTACTGTGCCAGGCGGGGCATC
AGGCTGAGGGCACTTCGACTACTGGGGCCAAGGGCACAACCG
TCACCGTGAGCTCCGGAGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGCGGAGG
CTCCGGCGGAGGCGGAAGCGACATTCAGATGACCCAGAGC
CCCAAGTTCATGTCCACCTCCGTCGGCGACAGGGTGAGCA
TCACCTGTAAGGCCAGCCAGGATGTCGGCACAGCTGTGGC
CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCAAGCTGCTG
ATCTACTGGGCTTCCACAAGGCATACCGGCGTCCCCGATA
GGTTCACAGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACACTCAC

ＣＡＴＣＡＧＣＡＡＣＧＴＣＣＡＧＴＣＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＧＣＣＧＡＣＴＡＣＴＴＣ
ＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＴＣＣＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＧＣＴＧ
ＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＣＡＡＧＣＧＧＡＴＣＧＡＧＧＧＣＡＧＧＣＡＴＣＡ
ＣＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＡＣＴＧＡＴＡＧ（配列番号４３）

全長ヒト膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）
ＭＥＰＰＧＲＲＥＣＰＦＰＳＷＲＦＰＧＬＬＬＡＡＭＶＬＬＬＹＳＦＳＤＡＣＥＥＰＰＴ
ＦＥＡＭＥＬＩＧＫＰＫＰＹＹＥＩＧＥＲＶＤＹＫＣＫＫＧＹＦＹＩＰＰＬＡＴＨＴＩＣ
ＤＲＮＨＴＷＬＰＶＳＤＤＡＣＹＲＥＴＣＰＹＩＲＤＰＬＮＧＱＡＶＰＡＮＧＴＹＥＦＧ
ＹＱＭＨＦＩＣＮＥＧＹＹＬＩＧＥＥＩＬＹＣＥＬＫＧＳＶＡＩＷＳＧＫＰＰＩＣＥＫＶ
ＬＣＴＰＰＰＫＩＫＮＧＫＨＴＦＳＥＶＥＶＦＥＹＬＤＡＶＴＹＳＣＤＰＡＰＧＰＤＰＦ
ＳＬＩＧＥＳＴＩＹＣＧＤＮＳＶＷＳＲＡＡＰＥＣＫＶＶＫＣＲＦＰＶＶＥＮＧＫＱＩＳ
ＧＦＧＫＫＦＹＹＫＡＴＶＭＦＥＣＤＫＧＦＹＬＤＧＳＤＴＩＶＣＤＳＮＳＴＷＤＰＰＶ
ＰＫＣＬＫＶＬＰＰＳＳＴＫＰＰＡＬＳＨ
ＳＶＳＴＳＳＴＴＫＳＰＡＳＳＡＳＧＰＲＰＴＹＫＰＰＶＳＮＹＰＧＹＰＫＰＥＥＧＩＬ
ＤＳＬＤＶＷＶＩＡＶＩＶＩＡＩＶＶＧＶＡＶＩＣＶＶＰＹＲＹＬＱＲＲＫＫＫＧＴＹＬ
ＴＤＥＴＨＲＥＶＫＦＴＳＬ（配列番号４４）

全長ヒト崩壊促進因子（ＤＡＦ）
ＭＴＶＡＲＰＳＶＰＡＡＬＰＬＬＧＥＬＰＲＬＬＬＬＶＬＬＣＬＰＡＶＷＧＤＣＧＬＰＰ
ＤＶＰＮＡＱＰＡＬＥＧＲＴＳＦＰＥＤＴＶＩＴＹＫＣＥＥＳＦＶＫＩＰＧＥＫＤＳＶＩ
ＣＬＫＧＳＱＷＳＤＩＥＥＦＣＮＲＳＣＥＶＰＴＲＬＮＳＡＳＬＫＱＰＹＩＴＱＮＹＦＰ
ＶＧＴＶＶ目ＣＲＰＧＹＲＲＥＰＳＬＳＰＫＬＴＣＬＱＮＬＫＷＳＴＡＶＥＦＣＫＫＫＳ
ＣＰＮＰＧＥＩＲＮＧＱＩＤＶＰＧＧＩＬＦＧＡＴＩＳＦＳＣＮＴＧＹＫＬＦＧＳＴＳＳ
ＦＣＬＩＳＧＳＳＶＱＷＳＤＰＬＰＥＣＲＥＩＹＣＰＡＰＰＱＩＤＮＧＩＩＱＧＥＲＤＨ
ＹＧＹＲＱＳＶＴＹＡＣＮＫＧＦＴＭＩＧＥＨＳＩＹＣＴＶＮＮＤＥＧＥＷＳＧＰＰＰＥ
ＣＲＧＫＳＬＴＳＫＶＰＰＴＶＱＫＰＴＴＶＮＶＰＴＴＥＶＳＰＴＳＱＫＴＴＴＫＴＴＴ
ＰＮＡＱＡＴＲＳＴＰＶＳＲＴＴＫＨＦＨＥＴＴＰＮＫＧＳＧＴＴＳＧＴＴＲＬＬＳＧＨ
ＴＣＦＴＬＴＧＬＬＧＴＬ　ＶＴＭＧＬＬＴ（配列番号４５）

全長マウス崩壊促進因子（ＤＡＦ）
ＭＩＲＧＲＡＰＲＴＲＰＳＰＰＰＰＬＬＰＬＬＳＬＳＬＬＬＬＳＰＴＶＲＧＤＣＧＰＰＰ
ＤＩＰＮＡＲＰＩＬＧＲＨＳＫＦＡＥＱＳＫＶＡＹＳＣＮＮＧＦＫＱＶＰＤＫＳＮＩＶＶ
ＣＬＥＮＧＱＷＳＳＨＥＴＦＣＥＫＳＣＶＡＰＥＲＬＳＦＡＳＬＫＫＥＹＬＮＭＮＦＦＰ
ＶＧＴＩＶ目ＣＲＰＧＦＲＫＱＰＰＬＰＧＫＡＴＣＬＥＤＬＶＷＳＰＶＡＱＦＣＫＫＫＳ
ＣＰＮＰＫＤＬＤＮＧＨＩＮＩＰＴＧＩＬＦＧＳＥＩＮＦＳＣＮＰＧＹＲＬＶＧＶＳＳＴ
ＦＣＳＶＴＧＮＴＶＤＷＤＤＥＦＰＶＣＴＥＩＨＣＰＥＰＰＫＩＮＮＧＩＭＲＧＥＳＤＳ
ＹＴＹＳＱＶＶＴＹＳＣＤＫＧＦＩＬＶＧＮＡＳＩＹＣＴＶＳＫＳＤＶＧＱＷＳＳＰＰＰ
ＲＣＩＥＫＳＫＶＰＴＫＫＰＴＩＮＶＰＳＴＧＴＰＳＴＰＱＫＰＴＴＥＳＶＰＮＰＧＤＱ
ＰＴＰＱＫＰＳＴＶＫＶＳＡＴＱＨＶＰＶＴＫＴＴＶＲＨＰＩＲＴＳＴＤＫＧＥＰＮＴＧ
ＧＤＲＹＩＹＧＨＴＣＬＩＴＬＴＶＬＨＶＭＬＳＬＩＧＹＬＴ（配列番号４６）

全長ヒトＣＤ５９
ＭＧＩＱＧＧＳＶＬＦＧＬＬＬＶＬＡＶＦＣＨＳＧＨＳＬＱＣＹＮＣＰＮＰＴＡＤＣＫＴ
ＡＶＮＣＳＳＤＦＤＡＣＬＩＴＫＡＧＬＱＶＹＮＫＣＷＫＦＥＨＣＮＦＮＤＶＴＴＲＬＲ
ＥＮＥＬＴＹＹＣＣＫＫＤＬＣＮＦＮＥＱＬＥＮＧＧＴＳＬＳＥＫＴＶＬＬＬＶＴＰＦＬ
ＡＡＡ　ＷＳＬＨＰ（配列番号４７）

全長マウスＣＤ５９
ＭＲＡＱＲＧＬＩＬＬＬＬＬＬＡＶＦＣＳＴＡＶＳＬＴＣＹＨＣＦＱＰＶＶＳＳＣＮＭＮ

ＳＴＣＳＰＤＱＤＳＣＬＹＡＶＡＧＭＱＶＹＱＲＣＷＫＱＳＤＣＨＧＥＩＩＭＤＱＬＥＥ
ＴＫＬＫＦＲＣＣＱＦＮＬＣＮＫＳＤＧＳＬＧＫＴＰＬＬＧＴＳＶＬＶＡＩＬＮＬＣＦＬ
ＳＨＬ（配列番号４８）

全長マウスＣＤ５９、アイソフォームＢ
ＭＲＡＱＲＧＬＩＬＬＬＬＬＬＡＶＦＣＳＴＡＶＳＬＫＣＹＮＣＦＱＦＶＳＳＣＫＩＮＴ
ＴＣＳＰＮＬＤＳＣＬＹＡＶＡＧＲＱＶＹＱＱＣＷＫＬＳＤＣＮＳＮＹＩＭＳＲＬＤＶＡ
ＧＩＱＳＫＣＣＱＷＧＬＣＮＫＮＬＤＧＬＥＥＰＮＮＡＥＴＳＳＬＲＫＴＡＬＬＧＴＳＶ
ＬＶＡＩＬＫＦＣＦ（配列番号４９）

全長マウス補体受容体１関連遺伝子／タンパク質ｙ（Ｃｒｒｙ）
ＭＥＶＳＳＲＳＳＥＰＬＤＰＶＷＬＬＶＡＦＧＲＧＧＶＫＬＥＶＬＬＬＦＬＬＰＦＴＬＧ
ＥＬＲＧＧＬＧＫＨＧＨＴＶＨＲＥＰＡＶＮＲＬＣＡＤＳＫＲＷＳＧＬＰＶＳＡＱＲＰＦ
ＰＭＧＨＣＰＡＰＳＱＬＰＳＡＫＰＩＮＬＴＤＥＳＭＦＰＩＧＴＹＬＬＹＥＣＬＰＧＹＩ
ＫＲＱＦＳＩＴＣＫＱＤＳＴＷＴＳＡＥＤＫＣＩＲＫＱＣＫＴＰＳＤＰＥＮＧＬＶＨＶＨ
ＴＧＩＱＦＧＳＲＩＮＹＴＣＮＱＧＹＲＬＩＧＳＳＳＡＶＣＶＩＴＤＱＳＶＤＷＤＴＥＡ
ＰＩＣＥＷＩＰＣＥＩＰＰＧＩＰＮＧＤＦＦＳＳＴＲＥＤＦＨＹＧＭＶＶＴＹＲＣＮＴＤ
ＡＲＧＫＡＬＦＮＬＶＧＥＰＳＬＹＣＴＳＮＤＧＥＩＧＶＷＳＧＰＰＰＱＣＩＥＬＮＫＣ
ＴＰＰＰＹＶＥＮＡＶＭＬＳＥＮＲＳＬＦＳＬＲＤＩＶＥＦＲＣＨＰＧＦＩＭＫＧＡＳＳ
ＶＨＣＱＳＬＮＫＷＥＰＥＬＰＳＣＦＫＧＶＩＣＲＬＰＱＥＭＳＧＦＱＫＧＬＧＭＫＫＥ
ＹＹＹＧＥＮＶＴＬＥＣＥＤＧＹＴＬＥＧＳＳＱＳＱＣＱＳＤＧＳＷＮＰＬＬＡＫＣＶＳ
ＲＳＩＳＧＬＩＶＧＩＦＩＧＩＩＶＦＩＬＶＩＩＶＦＩＷＭＩＬＫＹＫＫＲＮＴＴＤＥＫ
ＹＫＥＶＧＩＨＬＮＹＫＥＤＳＣＶＲＬＱＳＬＬＴＳＱＥＮＳＳＴＴＳＰＡＲＮＳＬＴＱ
ＥＶ　Ｓ（配列番号５０）

全長ヒト補体受容体１（ＣＲ１）
ＭＧＡＳＳＰＲＳＰＥＰＶＧＰＰＡＰＧＬＰＦＣＣＧＧＳＬＬＡＶＶＶＬＬＡＬＰＶＡＷ
ＧＱＣＮＡＰＥＷＬＰＦＡＲＰＴＮＬＴＤＥＦＥＦＰＩＧＴＹＬＮＹＥＣＲＰＧＹＳＧＲ
ＰＦＳＩＩＣＬＫＮＳＶＷＴＧＡＫＤＲＣＲＲＫＳＣＲＮＰＰＤＰＶＮＧＭＶＨＶＩＫＧ
ＩＱＦＧＳＱＩＫＹＳＣＴＫＧＹＲＬＩＧＳＳＳＡＴＣＩＩＳＧＤＴＶＩＷＤＮＥＴＰＩ
ＣＤＲＩＰＣＧＬＰＰＴＩＴＮＧＤＦＩＳＴＮＲＥＮＦＨＹＧＳＶＶＴＹＲＣＮＰＧＳＧ
ＧＲＫＶＦＥＬＶＧＥＰＳＩＹＣＴＳＮＤＤＱＶＧＩＷＳＧＰＡＰＱＣＩＩＰＮＫＣＴＰ
ＰＮＶＥＮＧＩＬＶＳＤＮＲＳＬＦＳＬＮＥＶＶＥＦＲＣＱＰＧＦＶＭＫＧＰＲＲＶＫＣ
ＱＡＬＮＫＷＥＰＥＬＰＳＣＳＲＶＣＱＰＰＰＤＶＬＨＡＥＲＴＱＲＤＫＤＮＦＳＰＧＱ
ＥＶＦＹＳＣＥＰＧＹＤＬＲＧＡＡＳＭＲＣＴＰＱＧＤＷＳＰＡＡＰＴＣＥＶＫＳＣＤＤ
ＦＭＧＱＬＬＮＧＲＶＬＦＰＶＮＬＱＬＧＡＫＶＤＦＶＣＤＥＧＦＱＬＫＧＳＳＡＳＹＣ
ＶＬＡＧＭＥＳＬＷＮＳＳＶＰＶＣＥＱＩＦＣＰＳＰＰＶＩＰＮＧＲＨＴＧＫＰＬＥＶＦ
ＰＦＧＫＡＶＮＹＴＣＤＰＨＰＤＲＧＴＳＦＤＬＩＧＥＳＴＩＲＣＴＳＤＰＱＧＮＧ
ＶＷＳＳＰＡＰＲＣＧＩＬＧＨＣＱＡＰＤＨＦＬＦＡＫＬＫＴＱＴＮＡＳＤＦＰＩＧＴＳ
ＬＫＹＥＣＲＰＥＹＹＧＲＰＦＳＩＴＣＬＤＮＬＶＷＳＳＰＫＤＶＣＫＲＫＳＣＫＴＰＰ
ＤＰＶＮＧＭＶＨＶＩＴＤＩＱＶＧＳＲＩＮＹＳＣＴＴＧＨＲＬＩＧＨＳＳＡＥＣＩＬＳ
ＧＮＡＡＨＷＳＴＫＰＰＩＣＱＲＩＰＣＧＬＰＰＴＩＡＮＧＤＦＩＳＴＮＲＥＮＦＨＹＧ
ＳＶＶＴＹＲＣＮＰＧＳＧＧＲＫＶＦＥＬＶＧＥＰＳＩＹＣＴＳＮＤＤＱＶＧＩＷＳＧＰ
ＡＰＱＣＩＩＰＮＫＣＴＰＰＮＶＥＮＧＩＬＶＳＤＮＲＳＬＦＳＬＮＥＶＶＥＦＲＣＱＰ
ＧＦＶＭＫＧＰＲＲＶＫＣＱＡＬＮＫＷＥＰＥＬＰＳＣＳＲＶＣＱＰＰＰＤＶＬＨＡＥＲ
ＴＱＲＤＫＤＮＦＳＰＧＱＥＶＦＹＳＣＥＰＧＹＤＬＲＧＡＡＳＭＲＣＴＰＱＧＤＷＳＰ
ＡＡＰＴＣＥＶＫＳＣＤＤＦＭＧＱＬＬＮＧＲＶＬＦＰＶＮＬＱＬＧＡＫＶＤＦＶＣＤＥ
ＧＦＱＬＫＧＳＳＡＳＹＣＶＬＡＧＭＥＳＬＷＮＳＳＶＰＶＣＥＱＩＦＣＰＳＰＰＶＩＰ
ＮＧＲＨＴＧＫＰＬＥＶＦＰＦＧＫＡＶＮＹＴＣＤＰＨＰＤＲＧＴＳＦＤＬＩＧＥＳＴＩ
ＲＣＴＳＤＰＱＧＮＧＶＷＳＳＰＡＰＲＣＧＩＬＧＨＣＱＡＰＤＨＦＬＦＡＫＬＫＴＱＴ

NASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDV
CKRKSCKTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLI
GHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFI
STNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSN
DDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSL
NEVVEFRCQPGFVMKGPRRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQ
PPPEILHGEHTPSHQDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASL
HCTPQGDWSPEAPRCAVKSCDDFLGQLPHGRVLFPLNLQL
GAKVSFVCDEGFRLKGSSVSHCVLVGMRSLWNNSVPVCEH
IFCPNPPAILNGRHTGTPSGDIPYGKEISYTCDPHPDRGM
TFNLIGESTIRCTSDPHGNGVWSSPAPRCELSVRAGHCKT
PEQFPFASPTIPINDFEFPVGTSLNYECRPGYFGKMFSISC
LENLVWSSVEDNCRRKSCGPPPEPFNGMVHINTDTQFGST
VNYSCNEGFRLIGSPSTTCLVSGNNVTWDKKAPICEIISC
EPPPTISNGDFYSNNRTSFHNGTVVTYQCHTGPDGEQLF
ELVGERSIYCTSKDDQVGVWSSPPPRCISTNKCTAPEVEN
AIRVPGNRSFFSLTEIIRFRCQPGFVMVGSHTVQCQTNGR
WGPKLPHCSRVCQPPPEILHGEHTLSHQDNFSPGQEVFYS
CEPSYDLRGAASLHCTPQGDWSPEAPRCTVKSCDDFLGQL
PHGRVLLPLNLQLGAKVSFVCDEGFRLKGRSASHCVLAGM
KALWNSSVPVCEQIFCPNPPAILNGRHTGTPFGDIPYGKE
ISYACDTHPDRGMTFNLIGESSIRCTSDPQGNGVWSSPAP
RCELSVPAACPHPPKIQNG
HYIGGHVSLYLPGMTISYTCDPGYLLVGKGFIFCTDQGIW
SQLDHYCKEVNCSFPLFMNGISKELEMKKVYHYGDYVTLK
CEDGYTLEGSPWSQCQADDRWDPPLAKCTSRAHDALIVGT
LSGTIFFILLIIFLSWIILKHRKGNNAHENPKEVAIHLHS
QGGSSVHPRTLQTNEENSRVLP（配列番号５１）

全長ヒト因子H

MRLLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQ
TYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC
QKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL
LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSS
AMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSK
EKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMG
YEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPL
RIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRC
TLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGKYYSYYCDEH
FETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFPYLENGYNQ
NYGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTP
RCIRVKTCSKSSIDIENGFISESQYTYALKEKAKYQCKLG
YVTADGETSGSITCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTK
NDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIVCGYNGWSD
LPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGEVLKFSCKPG
FfiVGPNSVQCYHFGLSPDLPICKEQVQSCGPPPELLNGN
VKEKTKEEYGHSEVVEYYCNPRFLMKGPNKIQCVDGEWTT
LPVCIVEESTCGDIPELEHGWAQLSSPPYYYGDSVEFNCS
ESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCVAIDKLKKCKSSNLII
LEEHLKNKKEFDHNSNIRYRCRGKEGWIHTVCINGRWDPE

VNCSMAQIQLCPPPPQIPNSHNMTTTLNYRDGEKVSVLCQ
ENYLIQEGEEITCKDGRWQSIPLCVEKIPCSQPPQIEHGT
INSSRSSQESYAHGTKLSYTCEGGFRISEENETTCYMGKW
SSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGEEVTYKCF
EGFGIDGPAIAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSLPSFENAIP
MGEKKDVYKAGEQVTYTCATYYKMDGASNVTCINSRWTGR
PTCRDTSCVNPPTVQNAYIVSRQMSKYPSGERVRYQCRSP
YEMFGDEEVMCLNGNWTEPPQCKDSTGKCGPPPPIDNGDI
TSFPLSVYAPASSVEYQCQNLYQLEGNKRITCRNGQWSEP
PKCLHPCVISREIMENYNIALRWTAKQKLYSRTGESVEFV
CKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPTCAKR（配列番号５２）

全長マウス因子H
MRLSARIIWLILWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQ
LYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKNGKWVASNPSRIC
RKKPCGHPGDTPFGSFRLAVGSQFEFGAKVVYTCDDGYQL
LGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSG
AAETDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSN
EKPRCVEILCTPPRVENGDGINVKPVYKENERYHYKCKHG
YVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPH
RIIHRSDDEIRYECNYGFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRC
TLKPCEFPQFKYGRLYYEESLRPNFPVSIGNKYSYKCDNG
FSPPSGYSWDYLRCTAQGWEPEVPCVRKCVFHYVENGDSA
YWEKVYVQGQSLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTENGWSPPP
KCIRIKTCSASDIHIDNGFLSESSSIYALNRETSYRCKQG
YVTNTGEISGSITCLQNGWSPQPSCIKSCDMPVFENSITK
NTRTWFKLNDKLDYECLVGFENEYKHTKGSITCTYYGWSD
TPSCYERECSVPTLDRKLVVSPRKEKYRVGDLLEFSCHSG
HRVGPDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEI
NGAKKVEYSHGEVVKYDCKPRFLLKGPNKIQCVDGNWTTL
PVCIEEERTCGDIPELEHGSAKCSVPPYHHGDSVEFICEE
NFfMIGHGSVSCISGKWTQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGI
EAIKPKLTEFfHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEP
NCTSKTSCPPPPQIPNTQVIETTVKYLDGEKLSVLCQDNY
LTQDSEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPCSQPPTIEHGSINL
PRSSEERRDSIESSSHEHGTTFSYVCDDGFRIPEENRITC
YMGKWSTPPRCVGLPCGPPPSIPLGTVSLELESYQHGEEV
TYHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWSDPPKCIKTDCDVLPTV
KNAIIRGKSKKSYRTGEQVTFRCQSPYQMNGSDTVTCVNS
RWIGQPVCKDNSCVDPPHVPNATIVTRTKNKYLHGDRVRY
ECNKPLELFGQVEVMCENGIWTEKPKCRDSTGKCGPPPPI
DNGDITSLSLPVYEPLSSVEYQCQKYYLLKGKKTITCTNG
KWSEPPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSHSGE
DIEFGCKYGYYKARDSPPFRTKCINGTINYPTCV（配列番号５３）

ヒトＣＤ５タンパク質のシグナルペプチド
MPMGSLQPLATLYLLGMLVAS（配列番号５４）

ヒトＣＲ２タンパク質のシグナルペプチド

ＭＧＡＡＧＬＬＧＶＦＬＡＬＶＡＰＧ（配列番号５５）

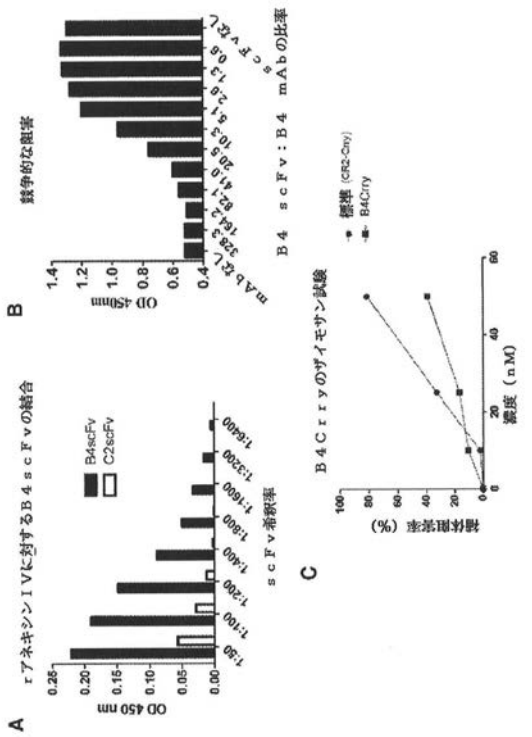
ヒトＣＲ２タンパク質のシグナルペプチド
ＭＧＡＡＧＬＬＧＶＦＬＡＬＶＡＰＧＶＬＧ（配列番号５６）

Ｂ４ｓｃＦＶ核酸配列
ＧＡＣＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴＧＣＣＣＡＴＧＧＧＧＴＣＴＣＴＧＣ
ＡＡＣＣＧＣＴＧＧＣＣＡＣＣＴＴＧＴＡＣＣＴＧＣＴＧＧＧＧＡＴＧＣＴＧＧＴＣＧＣ
ＴＴＣＣＧＴＧＣＴＡＧＣＧＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＧＴＧＡＡＡＣＴＧ
ＣＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＧＧＣＴＧＡＧＣＴＴＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＴＴＣＡＧ
ＴＧＡＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧ
ＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＧＡＧＧＣ
ＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＡＡＧＧＡＴＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡ
ＣＴＡＡＧＴＡＣＡＡＴＧＡＧＡＡＧＴＴＣＡＡＧＡＧＣＡＡＧＧＣＣＡＣＡＣＴＧＡＣ
ＴＧＴＡＧＡＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＡＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣ
ＡＧＣＣＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＴＣＴＧＣＧＧＴＣＴＡＴＴＡＴＴＧＴＧＣＡＡ
ＧＡＡＧＡＡＴＧＧＴＡＡＡＧＧＧＧＴＧＣＴＡＴＧＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧ
ＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡＡＡＧＧＧＣＧＡＡＴＴＣＣＡＧＣＡ
ＣＡＣＴＧＧＣＧＧＣＣＧＴＴＡＣＴＡＧＴＧＧＡＴＣＣＧＡＧＣＴＣＧＧＴＡＣＣＡＡ
ＧＣＴＴＧＧＣＧＴＣＡＧＧＡＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＣＴＣＧＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧ
ＣＴＣＴＴＧＧＡＴＡＴＣＴＧＣＡＧＡＡＴＴＣＧＣＣＣＴＴＧＡＣＡＴＴＧＡＧＣＴＣ
ＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＣＣＡＣＣＡＴＧＧＣＴＧＣＡＴＣＴＣＣＣＧＧＧＧＡＧＡ
ＡＧＡＴＣＡＣＴＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＴＧＣＣＡＧＣＴＣＡＡＧＴＡＴＡＡＧＴＴＣ
ＣＡＡＴＴＡＣＴＴＧＣＡＴＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＣＣ
ＣＣＴＡＡＡＣＴＣＴＴＧＡＴＴＴＡＴＡＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＧ
ＧＡＧＴＣＣＣＡＧＣＴＣＧＣＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＣＴＣ
ＴＴＡＣＴＣＴＣＴＣＡＣＡＡＴＴＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴ
ＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＧＴＡＧＴＡＧＴＡＴＡＣＣＡＣＧＴＡ
ＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＧＧＧＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＡＡＴＡＧＡＣＴＡＧ
ＴＣＧＴＧＣＧ（配列番号５７）

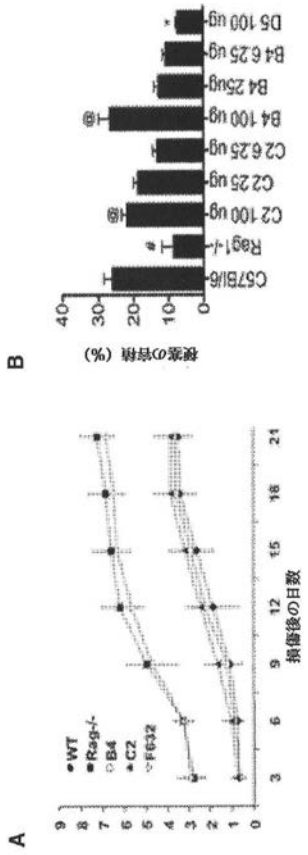
Ｃ２ｓｃＦＶ核酸配列
ＧＡＣＡＣＧＡＡＧＣＴＴＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴＧＣＣＣＡＴＧＧＧＧＴＣＴＣＴＧＣ
ＡＡＣＣＧＣＴＧＧＣＣＡＣＣＴＴＧＴＡＣＣＴＧＣＴＧＧＧＧＡＴＧＣＴＧＧＴＣＧＣ
ＴＴＣＣＧＴＧＣＴＡＧＣＧＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＧＴＣＡＡＧＣＴＧ
ＣＡＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＡＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＴＴＣＡＧ
ＴＧＡＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧ
ＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＡＡＧＧＣ
ＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＡＡＡＴＡＴＴＡＡＴＣＣＴＡＧＣＡＡＴＧＧＴＧＧＴＡ
ＣＴＡＡＣＴＡＣＡＡＴＧＡＧＡＡＧＴＴＣＡＡＧＡＧＣＡＡＧＧＣＣＡＣＡＣＴＧＡＣ
ＴＧＴＡＧＡＣＡＡＡＴＣＣＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＡＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣ
ＡＧＣＣＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＴＣＴＧＣＧＧＴＣＴＡＴＴＡＴＴＧＴＧＣＡＡ
ＧＡＡＧＡＧＧＣＡＴＡＣＧＧＴＴＡＣＧＡＣＡＣＴＴＴＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡ
ＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡＡＧＧＧＣＧＡＡＴＴＣＴＧＣＡ
ＧＡＴＡＴＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＧＣＧＧＣＣＧＣＴＣＧＡＧＣＡＴＧＣＡＴＣＴＡＧ
ＡＧＧＧＣＣＣＡＡＴＴＣＧＣＣＣＴＡＴＡＧＴＧＡＧＴＣＧＴＡＴＡＴＣＡＧＧＡＧＧ
ＣＧＧＴＧＧＣＧＧＣＴＣＧＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＣＴＣＴＴＧＧＡＴＡＴＣＴＧＣＡ
ＧＡＡＴＴＣＧＣＣＣＴＴＧＡＣＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＧＣＴＴ
ＣＣＴＴＡＧＣＴＧＴＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＴＡ
ＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＡＡＡＧＴＧＴＣＡＧＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＡＴＡＧＴＴＡＴ

ＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＡＣＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＧＣＣＡＣＣＣＡＧＡＣ
ＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣＴＴＧＴＡＴＣＣＡＡＣＣＴＡＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣ
ＴＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＣ
ＣＴＣＡＡＣＡＴＣＣＡＴＣＣＴＧＴＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＴＧＣＴＧＣＡＡＣＣＴ
ＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＣＡＴＴＡＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＧＧＧ
ＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＡＡＴＡＧＣＣＣＧＧＧＣＧＴＧＣＧ（配列番号５
８）

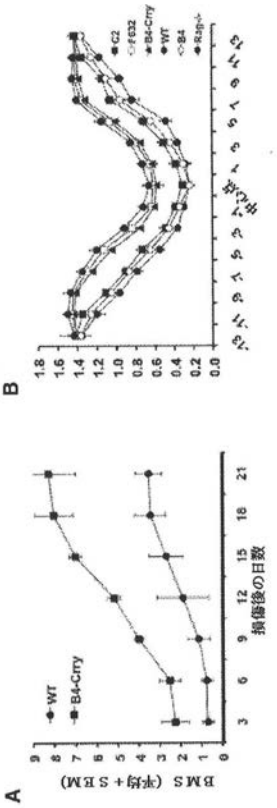
【図１】



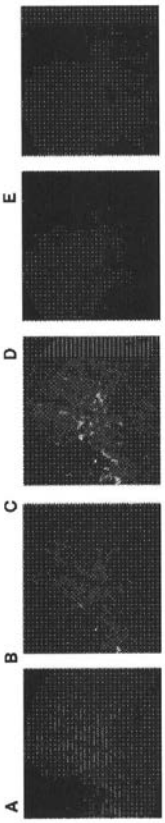
【図２】



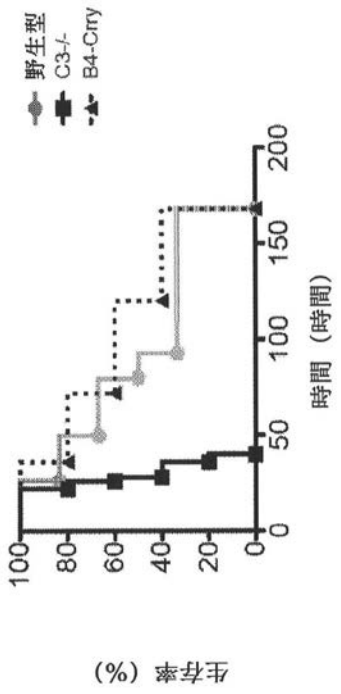
【図３】


A
B
WT
B4-Cnry
損傷後の日数
C2
F632
B4-Cnry
WT
B4
Rag-/-

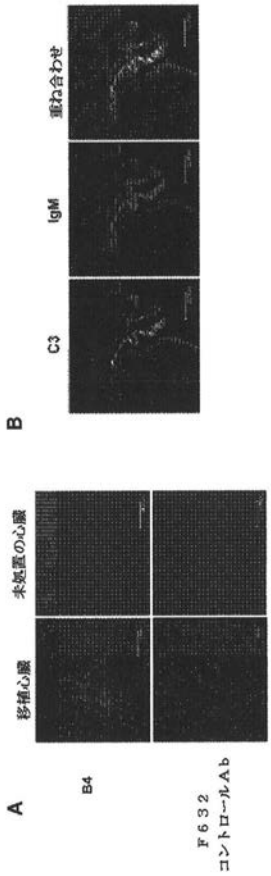
【図４】


A
B
C
D
E

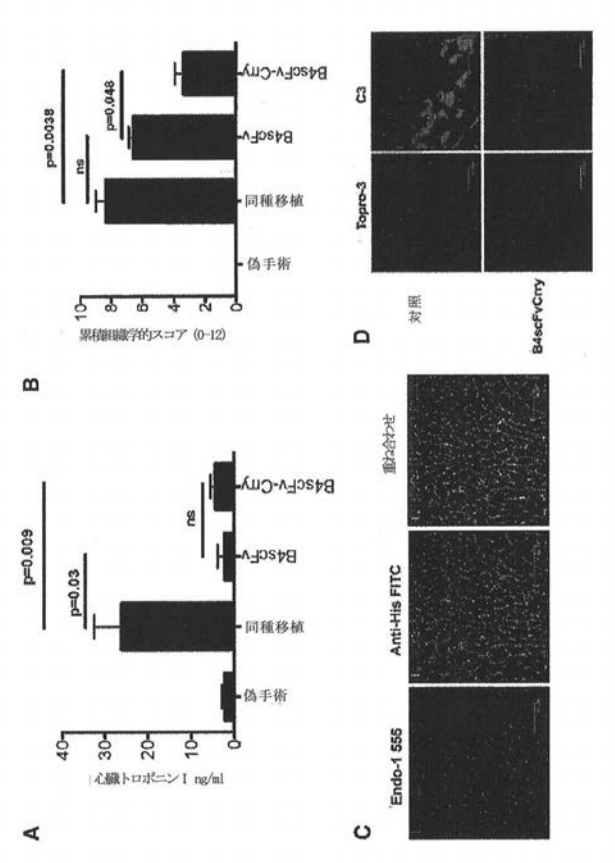
【図５】


野生型
C3-/-
B4-Cnry
生存率（%）
時間（時間）

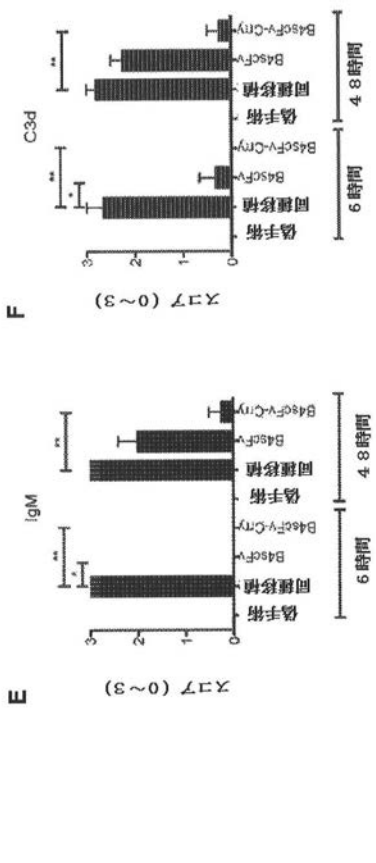
【図６】


A
B
移植心臓
未処置の心臓
B4
F632
コントロールAb
C3
IgM
重ね合わせ

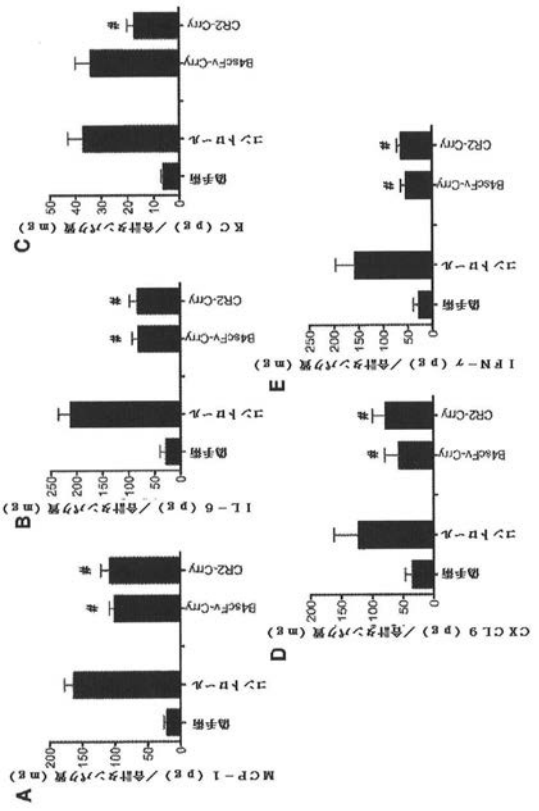
【図７ａ】


A
心臓トロポニンＩ ng/ml
p=0.009
p=0.03
ns
偽手術
同種移植
B4scFv
B4scFv-Cry
B
累積組織学的スコア (0-12)
p=0.0038
ns
p=0.048
C
Endo-1 555
Anti-His FITC
重ね合わせ
D
Topro-3
C3
対照
B4scFvCry

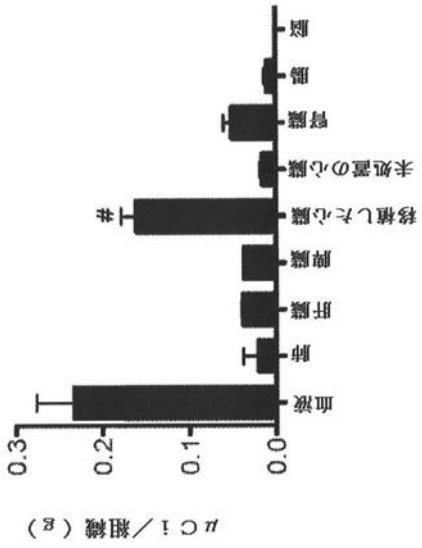
【図７ｂ】


E
スコア (0～3)
IgM
偽手術
同種移植
B4scFv
B4scFv-Cry
6時間
48時間
F
スコア (0～3)
C3d
偽手術
同種移植
B4scFv
B4scFv-Cry
6時間
48時間

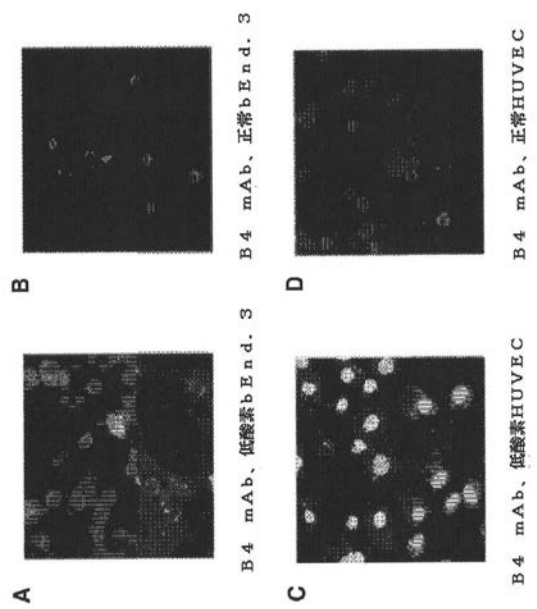
【図８】


A
MCP-1 (pg)／合計タンパク質 (mg)
B
IL-6 (pg)／合計タンパク質 (mg)
C
KC (pg)／合計タンパク質 (mg)
D
CXCL9 (pg)／合計タンパク質 (mg)
E
IFN-γ (pg)／合計タンパク質 (mg)
偽手術
コントロール
B4scFv-Cry
CR2-Cry

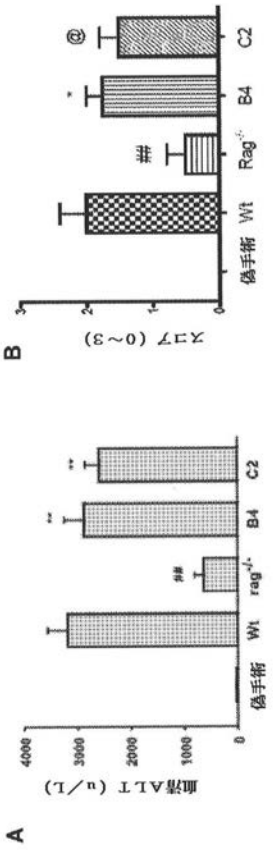
【図９】


μCi／組織 (g)
血液
肺
肝臓
脾臓
移植した心臓
未処置の心臓
腎臓
膵
脳

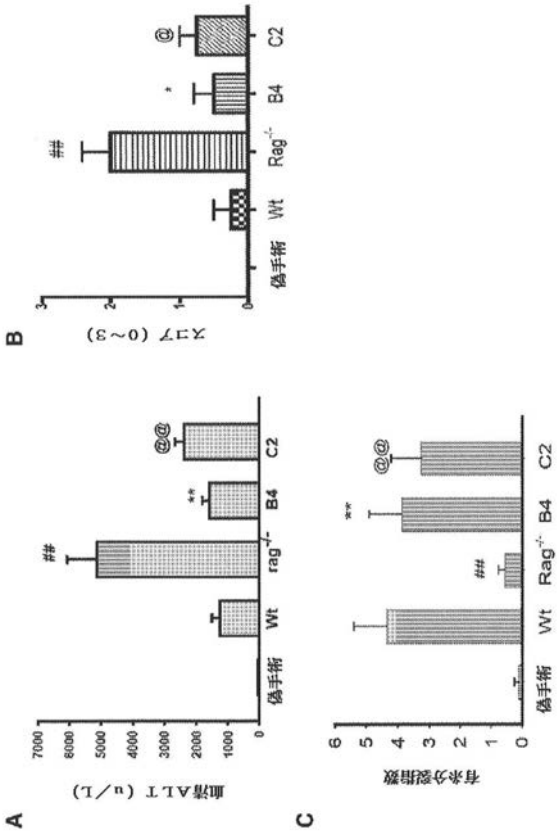
【図１０】



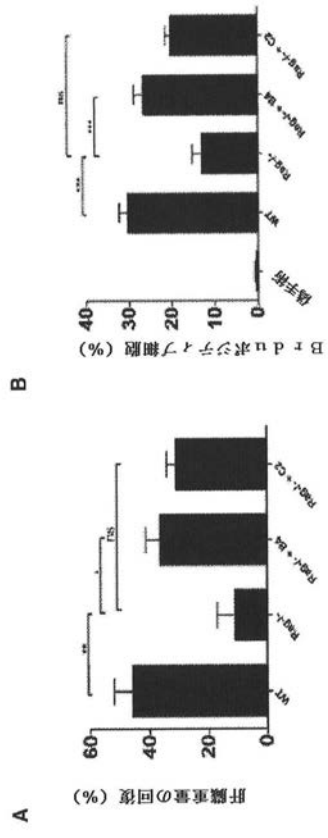
【図１１】



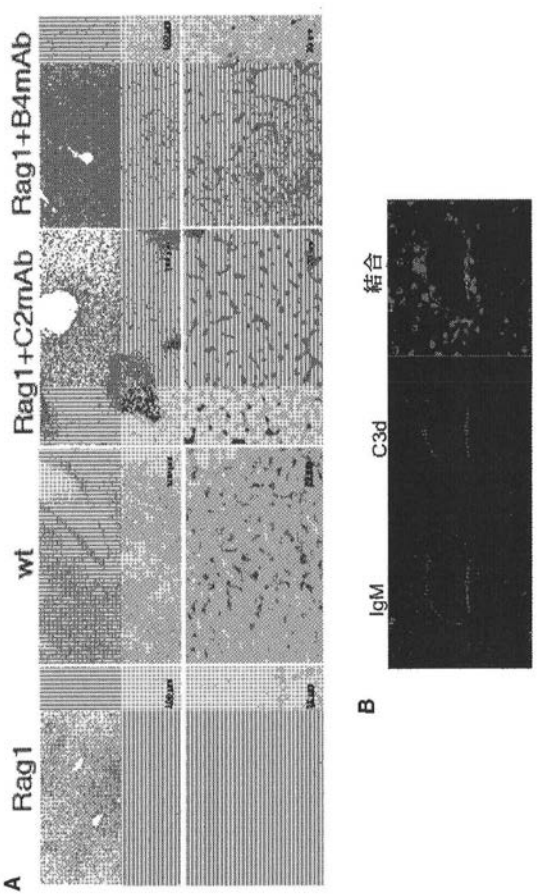
【図１２】



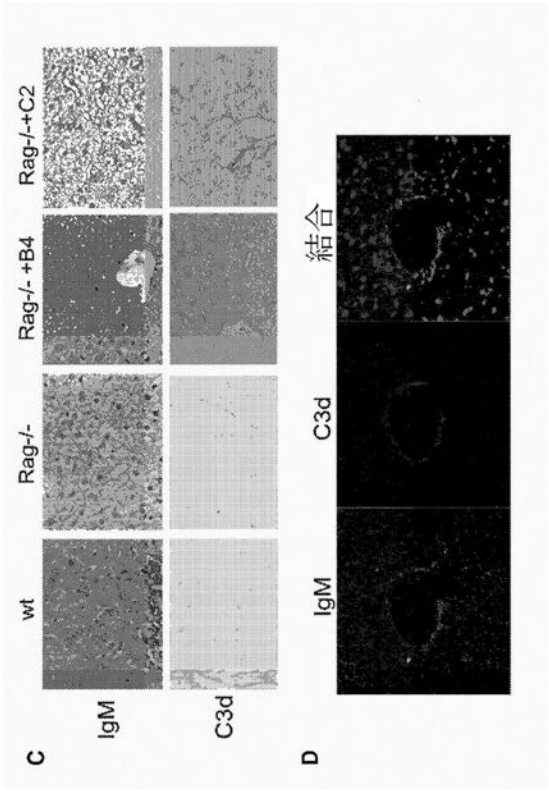
【図１３】



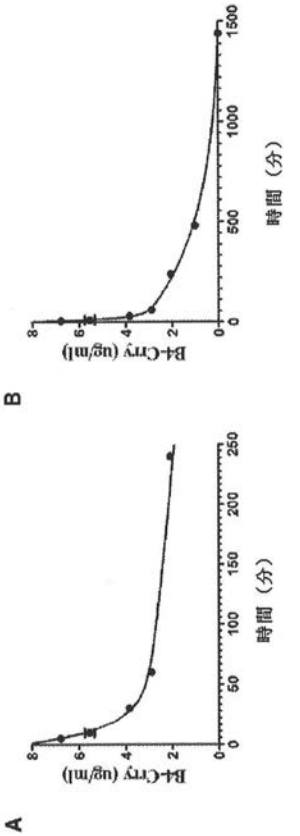
【図１４ａ】



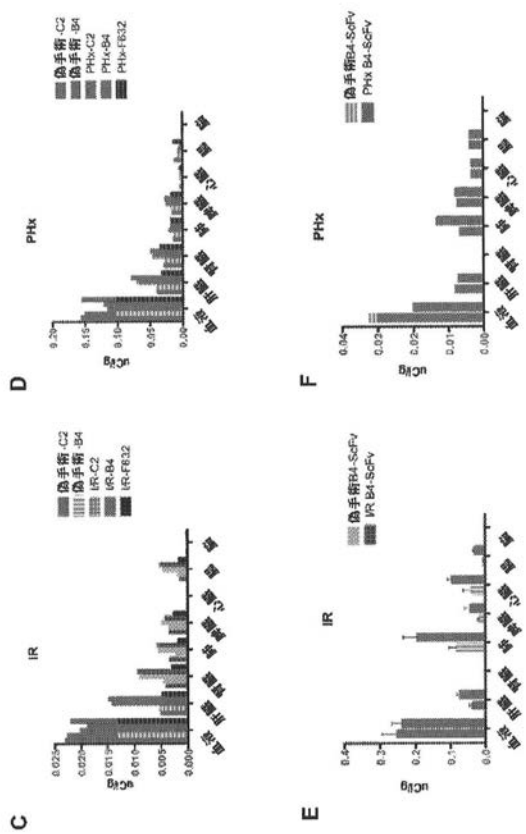
【図１４ｂ】



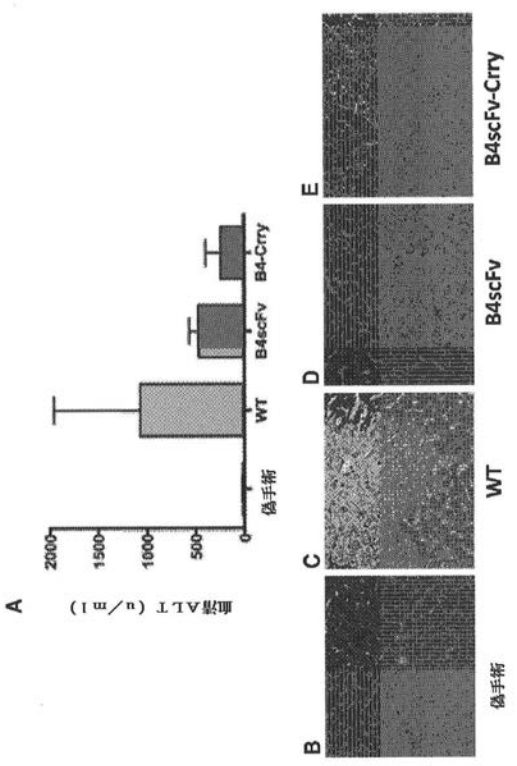
【図１５ａ】



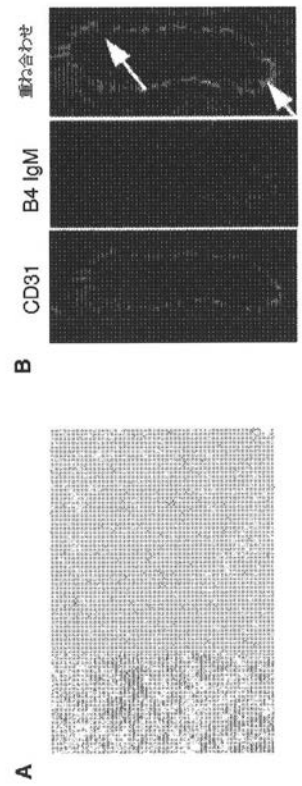
【図１５ｂ】



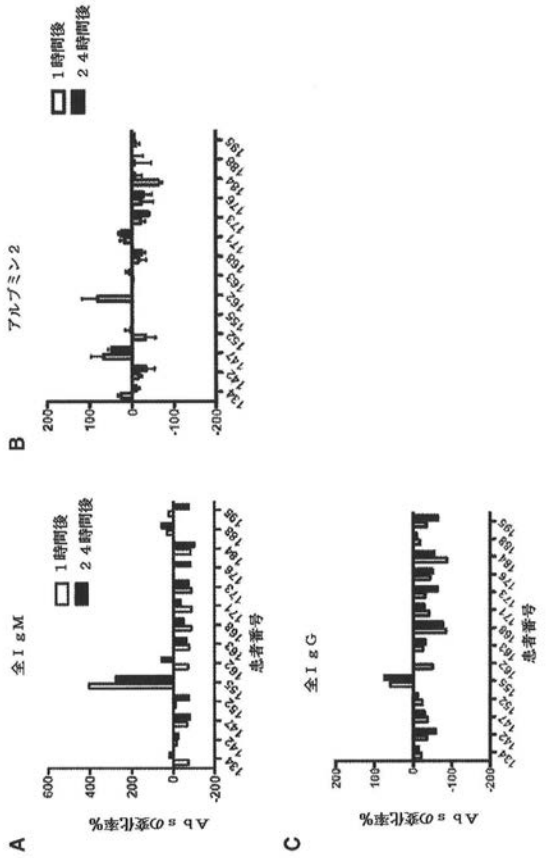
【図１６】



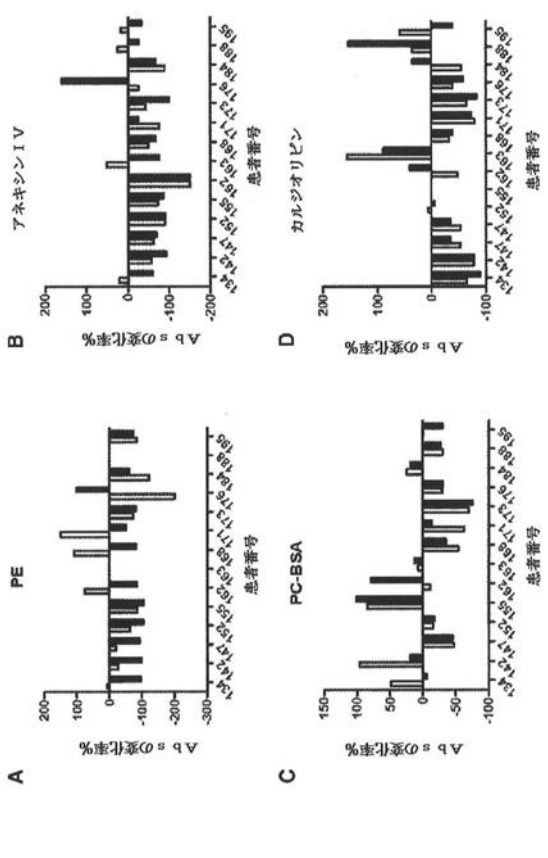
【図１７】



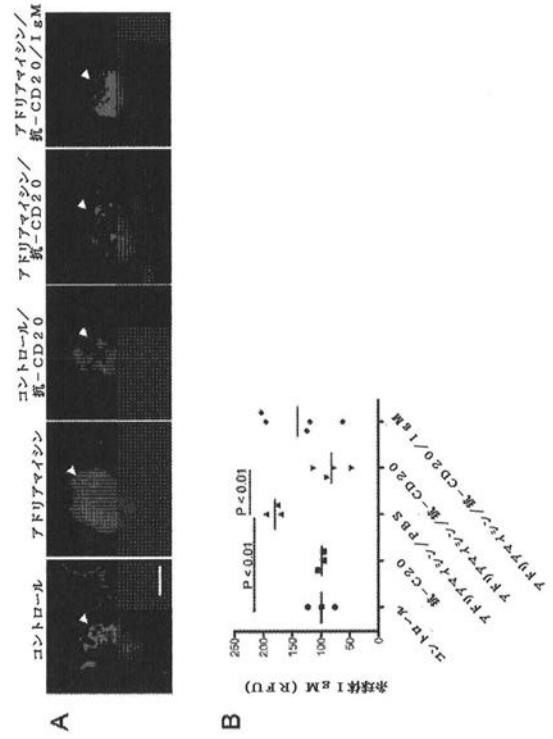
【図１８】



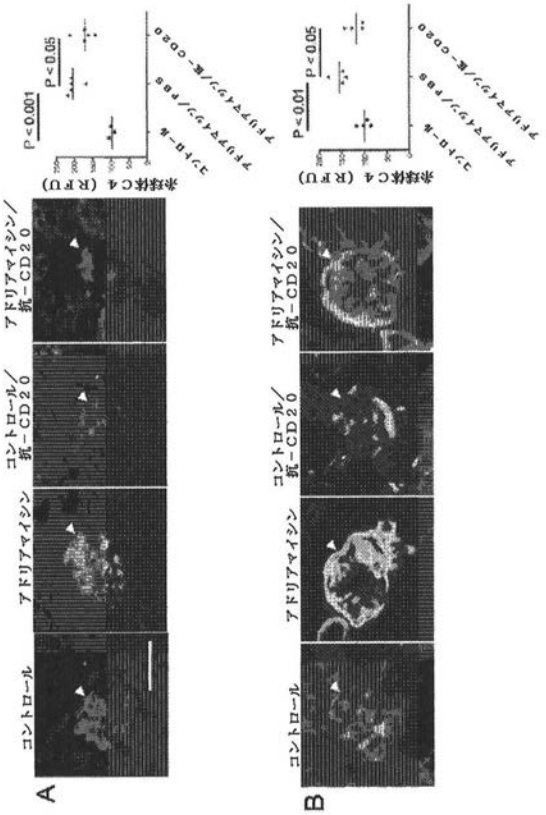
【図１９】



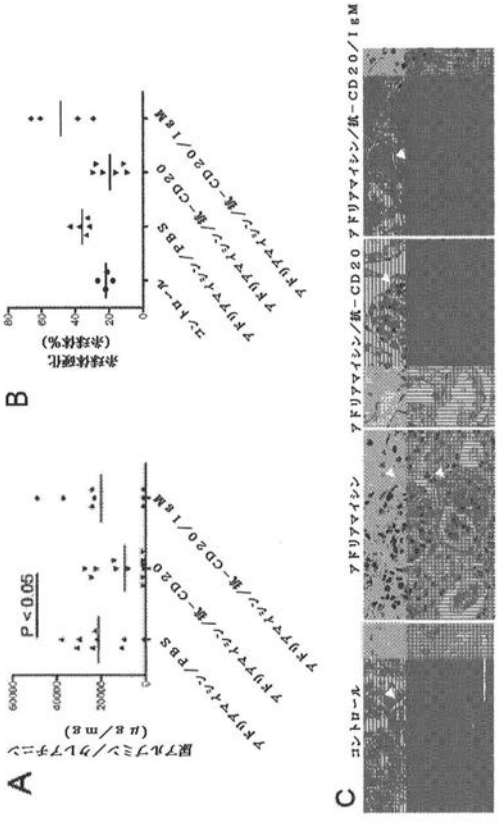
【図２０】



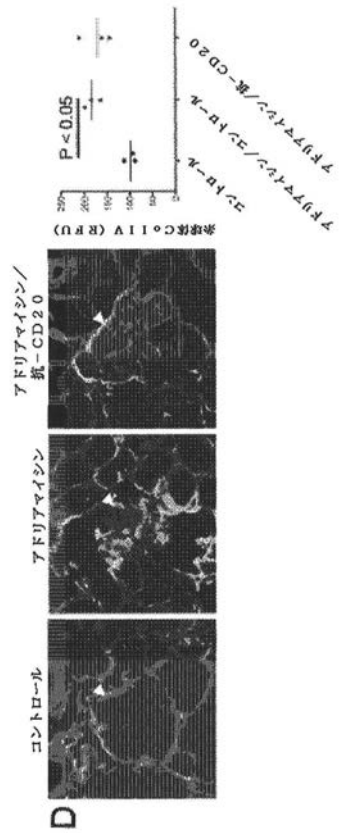
【図２１】



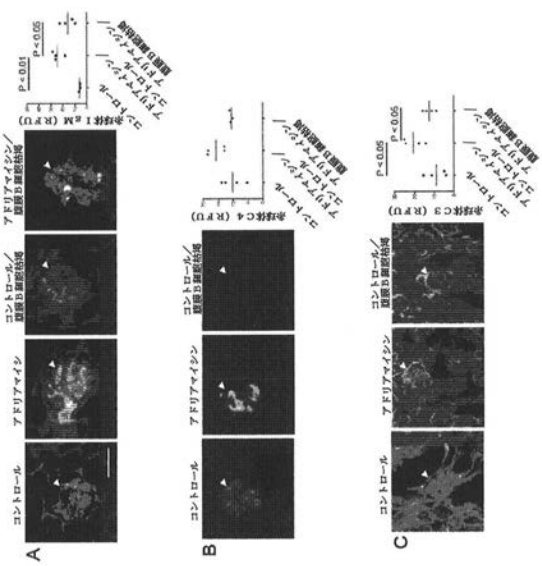
【図２２ａ】



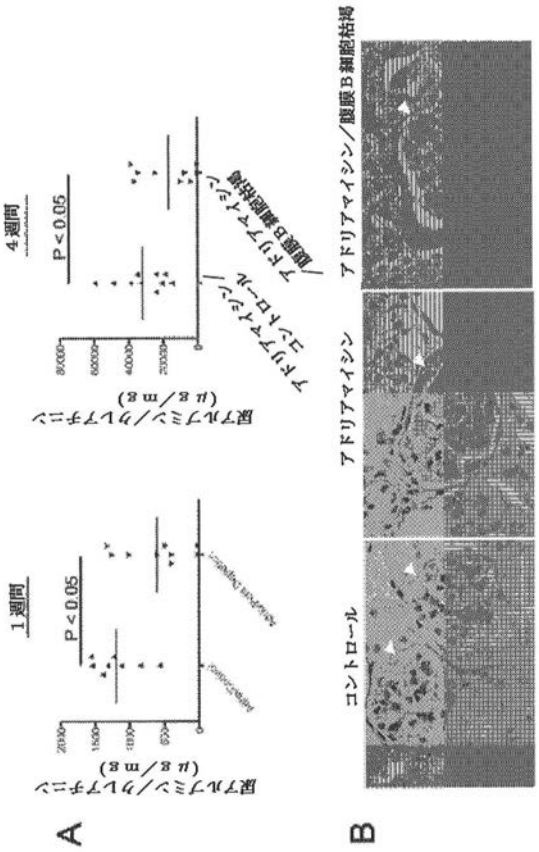
【図２２ｂ】



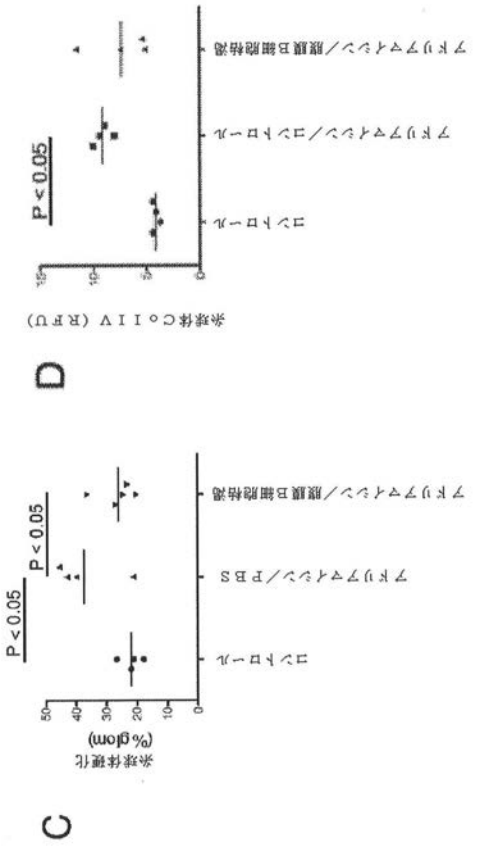
【図２３】



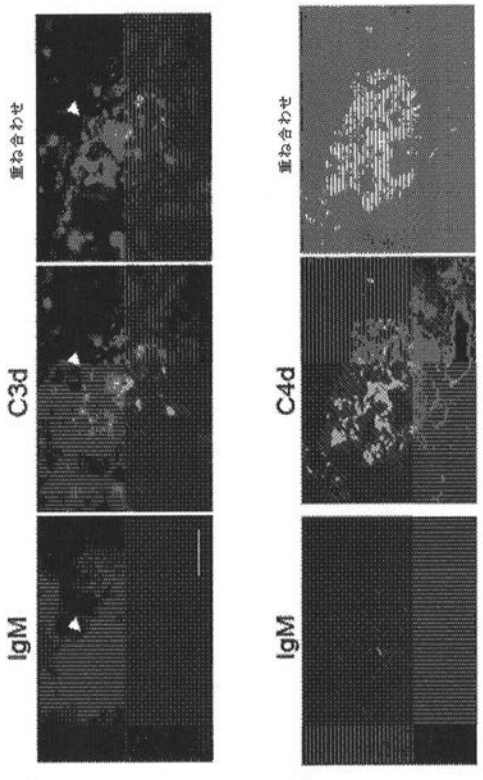
【図２４ａ】



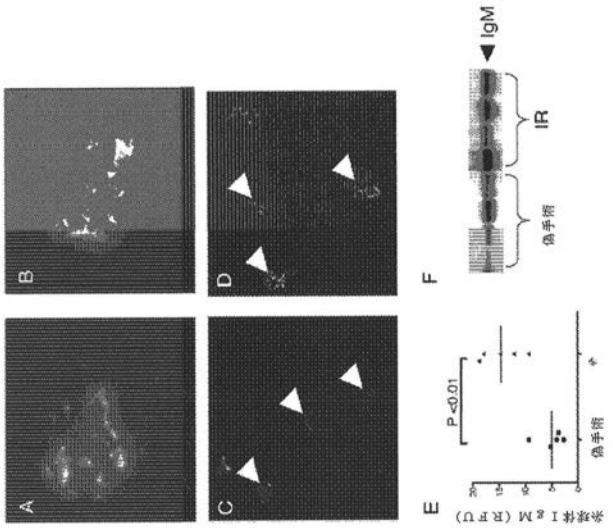
【図２４ｂ】



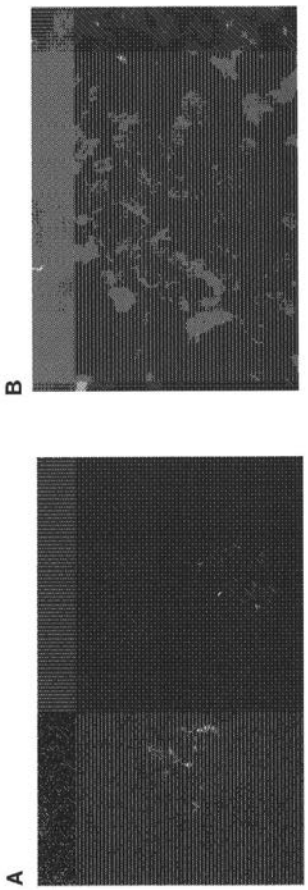
【図２５】



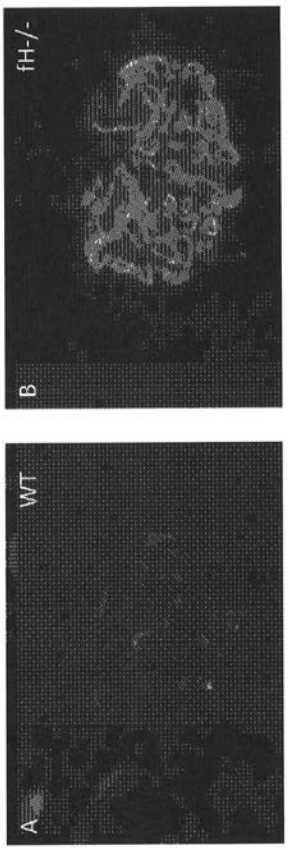
【図２６】



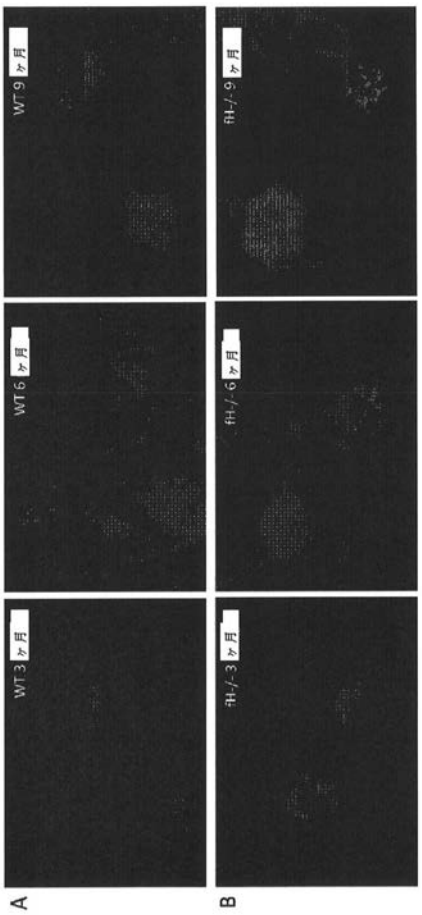
【図２７】



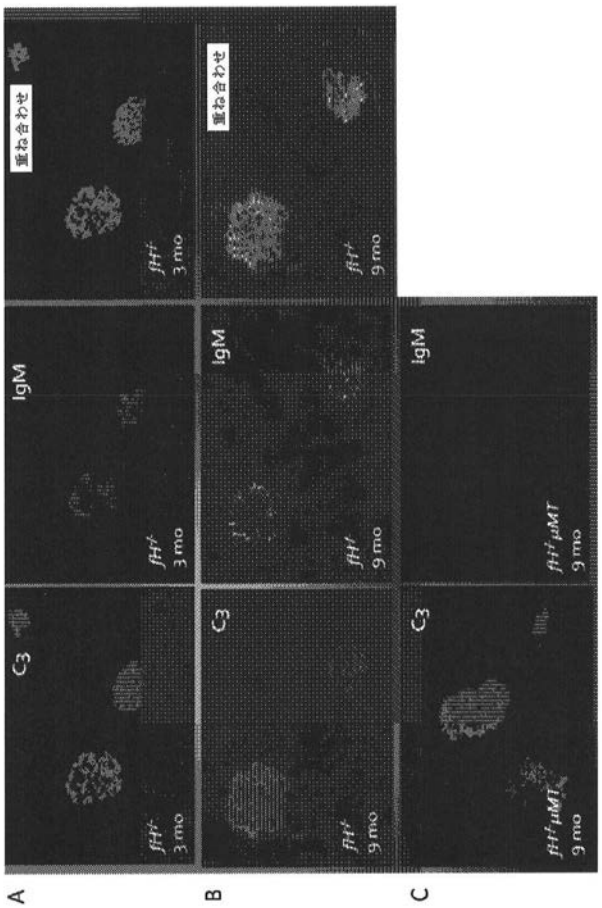
【図２８】



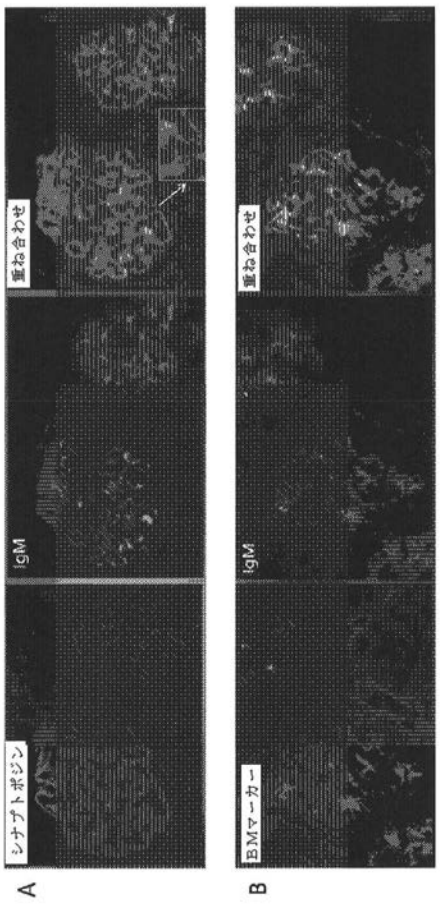
【図２９】



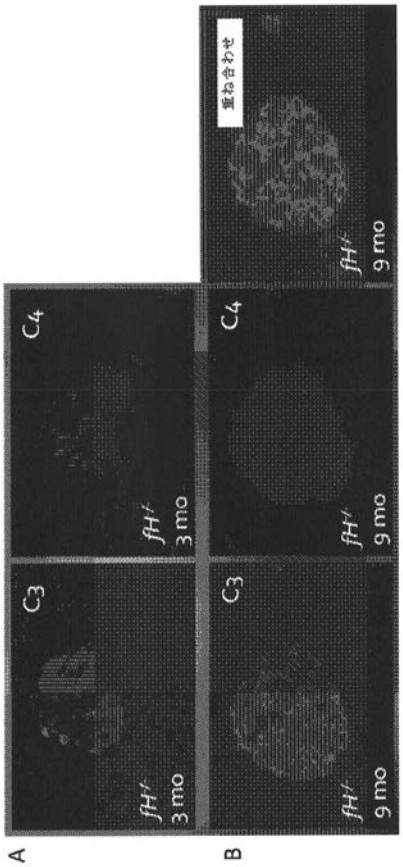
【図３０】



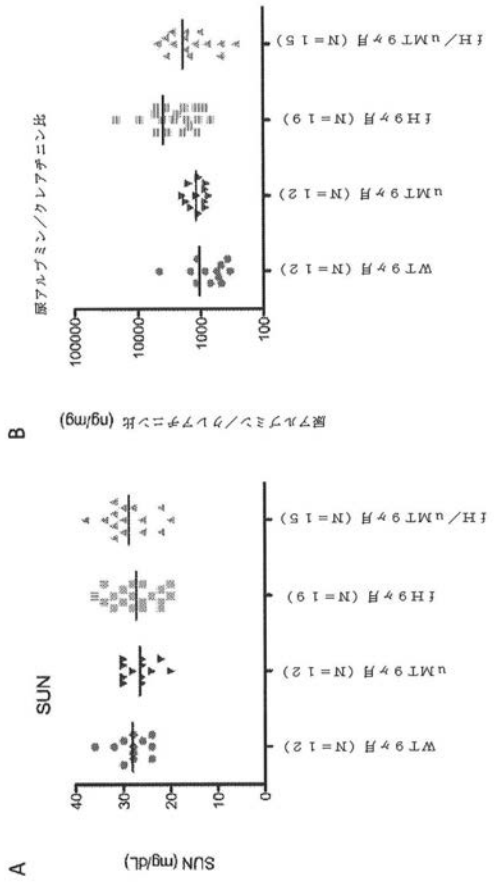
【図３１】



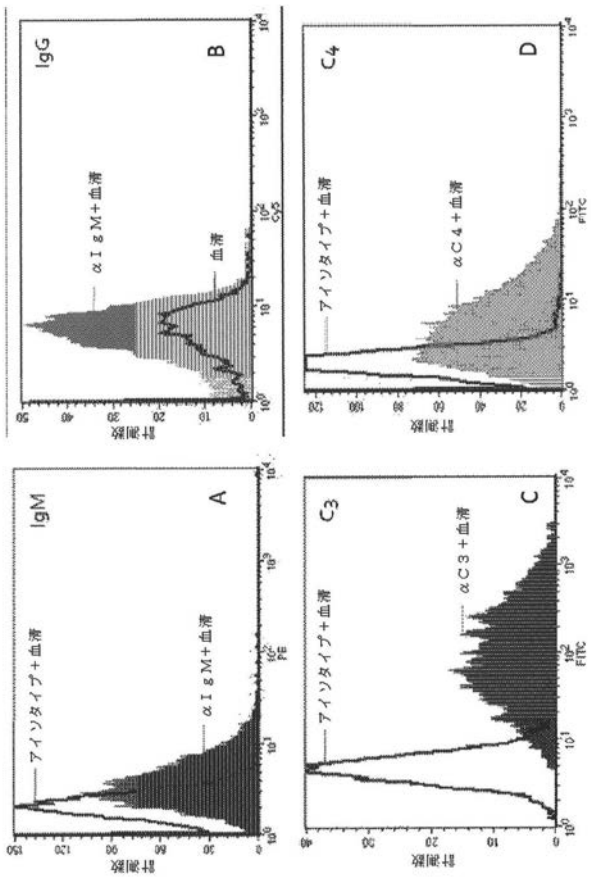
【図３２】



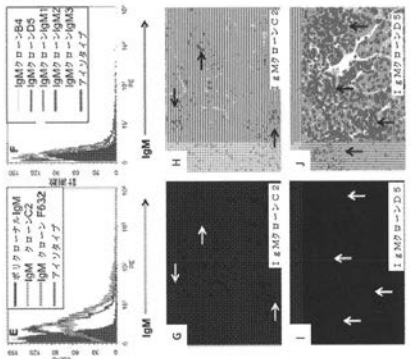
【図３３】



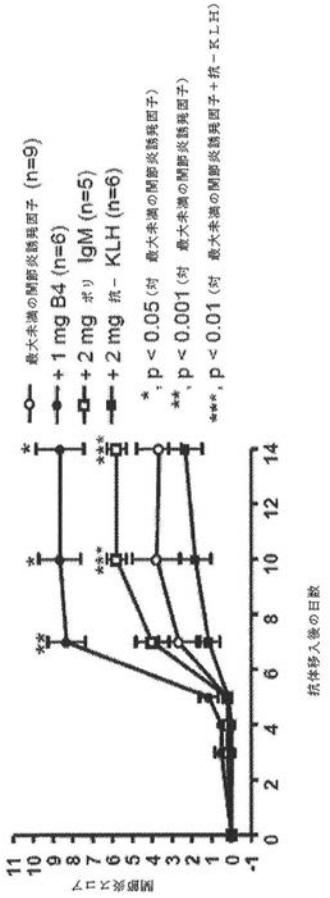
【図３４ａ】



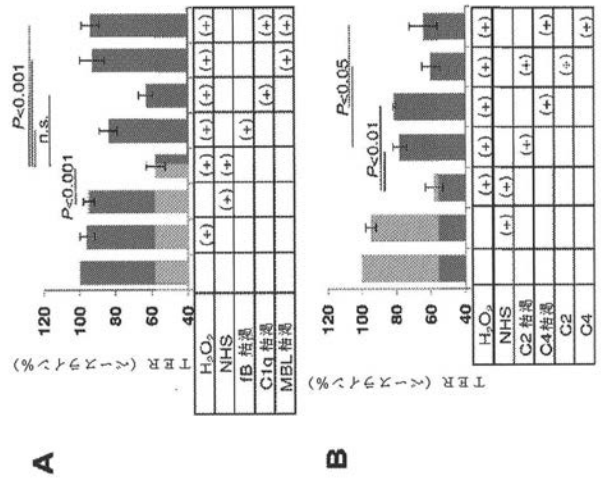
【図３４ｂ】



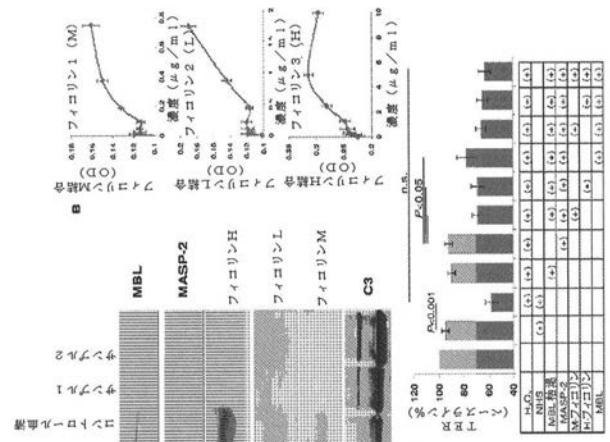
【図３５】



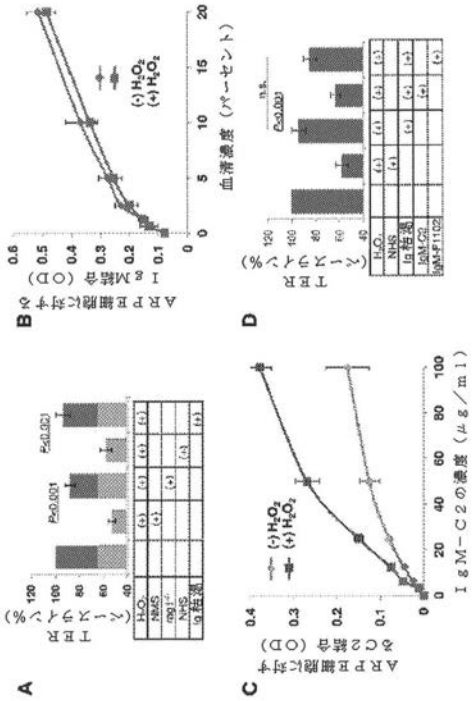
【図３６】



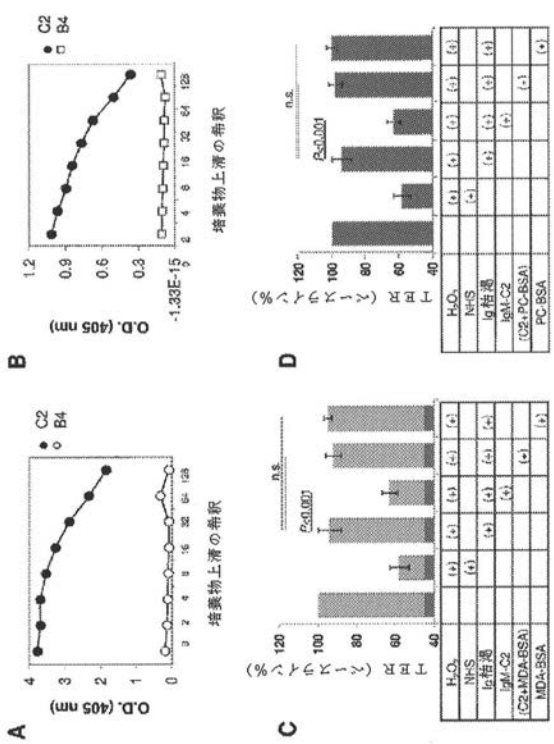
【図３７】



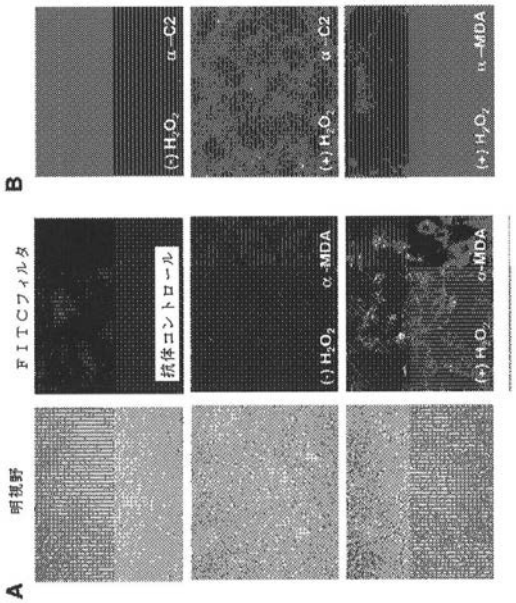
【図３８】



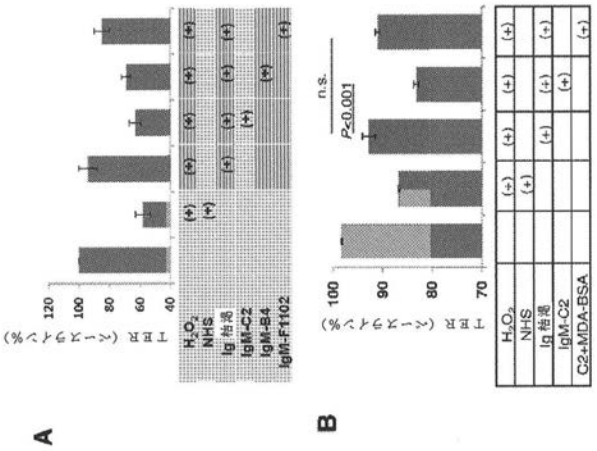
【図３９】



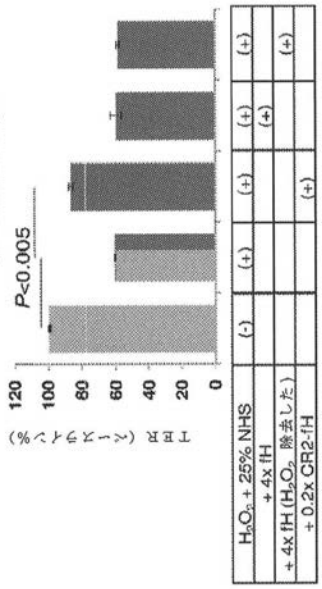
【図４０】



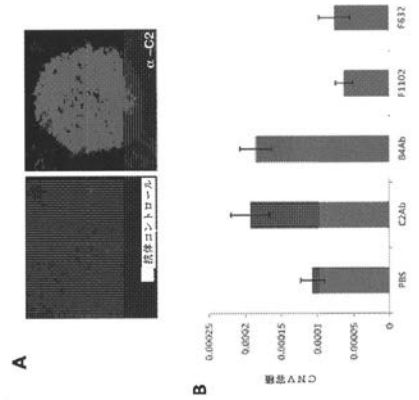
【図４１】


A
B
TER（オーム・cm²）
n.s.
P≤0.001
H2O2
NHS
Ig 枯渇
IgM-C2
IgM-B4
IgM-F1102
C2+MDA-BSA

【図４２】


TER（オーム・cm²）
n.s.
P<0.005
H2O2 + 25% NHS
+ 4x fH
+ 4x fH（H2O2 除去した）
+ 0.2x CR2-fH

【図４３】


A
B
α-C2
標準コントロール
CNV発現
PBS
C2Ab
B4Ab
F1102
F632

【配列表】
2016513080000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/012831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 19/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

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)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

Applicant/Inventor Search in PubMed and Espacenet; Keyword search in WPI, EPODOC, and MEDLINE: antibody, Annexin-IV, phospholipid, cardiolipin, MDA and complement, as well as similar/related keywords; Sequence search of SEQ ID NO. 1-12 and 25-33 depicted on pp. 211 and 214-215 with keywords Annexin or phospholipid or similar as appropriate.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 April 2014	22 April 2014
Name and mailing address of the ISA/AU	**Authorised officer**
AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Christina van Broekhoven AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262833196

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2014/012831
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Kulik, L. et al. "Pathogenic Natural Antibodies Recognizing Annexin IV Are Required to Develop Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury", J. Immunol. 2009; vol. 182, pp. 5363-5373 see Figure 1 and Discussion	27-35, 52-56 and 59
X	WO 2007/112403 A2 (The Regents of the University of Colorado et al.) 04 October 2007 see pp. 10, pp. 13, pp. 37-39, pp. 44, pp. 50, Example 1 and claims	27-46, 52-56 and 59
A	Elvington, A. et al. "Pathogenic Natural Antibodies Propagate Cerebral Injury Following Ischemic Stroke in Mice". J. Immunol. 2012; vol. 188, pp. 1460-1468 see abstract	1-88
A	CN 101235089 A (Zhang Xiuru) 06 August 2008 see abstract and claims	1-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/012831

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:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

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:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2014/012831

Supplemental Box

Continuation of: **Box III**

This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:

- Claims 1-5, 9-51, 54-58, 61-68, 72-88 are directed to constructs comprising an antibody to Annexin-IV or phospholipids and a complement modulator, compositions comprising the same and methods of using the same. The feature of constructs comprising an antibody to Annexin-IV or phospholipids and a complement modulator is specific to this group of claims.

- Claims 6-35, 52-60, 69-75 and 82-88 are directed to constructs comprising an antibody to Annexin-IV and a detectable moiety, compositions comprising the same and methods of using the same. The feature of constructs comprising an antibody to Annexin-IV and a detectable moiety is specific to this group of claims.

- Claims 6-26, 36-46, 52-60, 69-71, 76-88 are directed to constructs comprising an antibody to phospholipids and a detectable moiety, compositions comprising the same and methods of using the same. The feature of constructs comprising an antibody to phospholipids and a detectable moiety is specific to this group of claims.

- Claims 61-88 are directed to methods relating to complement associated ocular inflammation/disease/injury comprising administering an antibody that does not activate complement and specifically binds to Annexin-IV or a phospholipid; or (b) a construct comprising: (i) an antibody that specifically binds to Annexin-IV or phospholipid, and (ii) a therapeutic agent or a detectable moiety. The feature of methods relating to complement associated ocular inflammation/disease/injury comprising administering an antibody that specifically binds to Annexin-IV or a phospholipid, or a construct based thereon is specific to this group of claims.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.

In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is an antibody to Annexin-IV or phospholipids.

However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in:
D2 discloses detectably labelled antibodies to Annexin-IV or phospholipids, but fails to disclose other constructs or the use of the same in methods relating to inflammation or the complement cascade (see Box V for further details).

Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied *a posteriori*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2014/012831

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2007/112403 A2	04 Oct 2007	US 2011014270 A1	20 Jan 2011
		US 2013171236 A1	04 Jul 2013
CN 101235089 A	06 Aug 2008	None	

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P 13/12		*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 27/02		*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61K 49/00		*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61K 51/00		*(2006.01)*	A61K	39/395	C	
A61P 27/06		*(2006.01)*	A61K	39/395	L	
A61P 9/10		*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P 35/00		*(2006.01)*	A61K	49/00	A	
C07K 16/18		*(2006.01)*	A61K	49/02	A	
C07K 16/46		*(2006.01)*	A61K	49/00	C	
C07K 14/435		*(2006.01)*	A61P	27/06		
C07K 19/00		*(2006.01)*	A61P	9/10		
B82Y 5/00		*(2011.01)*	A61P	35/00		
B82Y 25/00		*(2011.01)*	C07K	16/18		
G01N 33/53		*(2006.01)*	C07K	16/46		
G01N 33/533		*(2006.01)*	C07K	14/435		
G01N 33/534		*(2006.01)*	C07K	19/00		
G01N 33/535		*(2006.01)*	B82Y	5/00		
C12N 15/09		*(2006.01)*	B82Y	25/00		
			G01N	33/53	D	
			G01N	33/53	S	
			G01N	33/533		
			G01N	33/534		
			G01N	33/535		
			C12N	15/00	A	

(31)優先権主張番号 61/771,560
(32)優先日 平成25年3月1日(2013.3.1)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(71)出願人 308032460
ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ コロラド, ア ボディー コーポレイト
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, a body corporate
アメリカ合衆国 コロラド 80203, デンバー, グラント ストリート 1800, 8 ティーエイチ フロアー
(71)出願人 515201729
デパートメント オブ ヴェテランズ アフェアーズ（ユーエス）
アメリカ合衆国 20420 ワシントン, ディストリクト オブ コロンビア, エヌダブリュー, バーモント アヴェニュー 810

(74)代理人 230104019
弁護士 大野 聖二
(74)代理人 100105991
弁理士 田中 玲子
(74)代理人 100119183
弁理士 松任谷 優子
(74)代理人 100114465
弁理士 北野 健
(74)代理人 100149076
弁理士 梅田 慎介
(74)代理人 100173185
弁理士 森田 裕
(74)代理人 100133042
弁理士 佃 誠玄
(72)発明者 ローラー，バーベル エム.
アメリカ合衆国 ２９４０１ サウス カロライナ州 チャールストン，フランクリン ストリート １７Ｃ
(72)発明者 ホラーズ，マイケル
アメリカ合衆国 ８０２４６ コロラド州 デンバー，エス．ハドソン ストリート ２４２
(72)発明者 トムリンソン，スティーブン
アメリカ合衆国 ２９４６６ サウス カロライナ州 マウント プレザント，アバコーン トレース １２８７
(72)発明者 サーマン，ジョシュア エム.
アメリカ合衆国 ８０１１１ コロラド州 グリーンウッド ビレッジ，レッド フォックス レーン ２
(72)発明者 アトキンソン，カール
アメリカ合衆国 ２９４６６ サウス カロライナ州 マウント プレザント，パーク ウエスト，ビーコンズフィールド ロード ３２４９
(72)発明者 クーリク，リウドミラ
アメリカ合衆国 ８００１４ コロラド州 オーロラ，ディー５，イー．ハンプデン サークル １４９３４

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA44 CA06 DA02 DA06 GA11 HA01 HA15
4C084 AA19 MA17 MA66 NA05 ZA331 ZA811 ZA961 ZB111 ZC412 ZC751
4C085 AA14 AA15 AA25 BB11 BB41 BB43 CC02 CC05 CC21 CC23
CC29 DD33 DD43 DD63 EE03 GG01 HH03 HH07 HH11 KA03
KA04 KA26 KA27 KA28 KA29 KA40 KB57 KB82
4H045 AA30 BA41 BA70 BA71 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2016513080A5	公开(公告)日	2017-02-23
申请号	JP2015555285	申请日	2014-01-23
[标]申请(专利权)人(译)	南卡罗来纳医科大学研究发展基金会 科罗拉多州立大学董事会 VETE系地政事务Yuesu		
申请(专利权)人(译)	エムユーエスシーファウンデーションフォーリサーチディベロップメント 科罗拉多大学董事会，法人团体 Veteranzu事务部（Yuesu）		
[标]发明人	ローラーバーベルエム ホラーズマイケル トムリンソンスティーブン サーマンジョシュアエム アトキンソンカール クーリクリウドミラ		
发明人	ローラー,バーベル エム. ホラーズ,マイケル トムリンソン,スティーブン サーマン,ジョシュア エム. アトキンソン,カール クーリク,リウドミラ		
IPC分类号	A61K39/395 A61P29/00 A61K45/00 A61P43/00 A61P19/02 A61P13/12 A61P27/02 A61K49/00 A61K51/00 A61P27/06 A61P9/10 A61P35/00 C07K16/18 C07K16/46 C07K14/435 C07K19/00 B82Y5/00 B82Y25/00 G01N33/53 G01N33/533 G01N33/534 G01N33/535 C12N15/09		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P13/12 A61P19/02 A61P27/02 A61P27/06 A61P29/00 C07K16/28 C07K2317/622 A61K39/3955 A61K45/06 A61K2039/507 C07K2317/33 C07K2317/76 C07K2317/94		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.N A61P29/00 A61K39/395.D A61K45/00 A61P43/00.121 A61P43/00.111 A61P19/02 A61P13/12 A61K39/395.C A61K39/395.L A61P27/02 A61K49/00.A A61K49/02.A A61K49/00.C A61P27/06 A61P9/10 A61P35/00 C07K16/18 C07K16/46 C07K14/435 C07K19/00 B82Y5/00 B82Y25/00 G01N33/53.D G01N33/53.S G01N33/533 G01N33/534 G01N33/535 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA44 4B024/CA06 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA15 4C084/AA19 4C084/MA17 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/ZA331 4C084/ZA811 4C084/ZA961 4C084/ZB111 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/AA25 4C085/BB11 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC02 4C085/CC05 4C085/CC21 4C085/CC23 4C085/CC29 4C085/DD33 4C085/DD43 4C085/DD63 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH11 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KA26 4C085/KA27 4C085/KA28 4C085/KA29 4C085/KA40 4C085/KB57 4C085/KB82 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/BA70 4H045/BA71 4H045/BA72 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74		
代理人(译)	田中玲子 松任谷裕子 北野 健 森田 裕		
优先权	61/755968 2013-01-23 US 61/771565 2013-03-01 US 61/755960 2013-01-23 US		

	61/771560 2013-03-01 US
其他公开文献	JP6563815B2 JP2016513080A

摘要(译)

本发明提供了用于在个体中体内治疗炎性疾病和/或检测组织损伤的靶向递送方法和构建体。 靶向递送方法利用识别已知存在于炎症部位的表位的抗体。 本发明进一步提供了抑制个体眼中补体诱导的炎症的方法，其包括向所述个体施用抗体或其片段或其组合物，其中所述抗体或其片段包括： 还提供了与膜联蛋白IV或磷脂特异性结合的方法。 还提供了治疗补体相关的眼病或涉及氧化损伤的眼病的方法。 此外，本发明是一种检测个体的眼睛组织中补体介导的损伤的方法，其包括向所述个体施用构建体或其组合物，其中所述构建体包含（a）膜联蛋白IV或磷。 还提供了包括与脂质特异性结合的抗体或其片段和（b）可检测部分的方法。 [选择图]图3