(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6190723号
(P6190723)

(45)発行日　平成29年8月30日(2017.8.30)　(24)登録日　平成29年8月10日(2017.8.10)

(51)Int.Cl.		F I		
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA
C07K 16/22	(2006.01)	C07K	16/22	
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15	
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19	
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21	

請求項の数 15　(全 190 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-542189(P2013-542189)
(86)(22)出願日　平成23年12月1日(2011.12.1)
(65)公表番号　特表2014-507116(P2014-507116A)
(43)公表日　平成26年3月27日(2014.3.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2011/062963
(87)国際公開番号　WO2012/075340
(87)国際公開日　平成24年6月7日(2012.6.7)
審査請求日　平成26年12月1日(2014.12.1)
(31)優先権主張番号　61/418,832
(32)優先日　平成22年12月1日(2010.12.1)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　512127224
アルダーバイオ　ホールディングス　エルエルシー
アメリカ合衆国　８９１０９　ネバダ、ラスベガス、　コンベンション　センター　ドライブ　１０１、スイート　８５０
(74)代理人　110000855
特許業務法人浅村特許事務所
(72)発明者　ダッツァー、ベンジャミン　エイチ.
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、イー、フランクリン　アヴェニュー　３１２４エイ.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＮＧＦ組成物およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）配列番号２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｉ）配列番号１２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｉｉ）配列番号２２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号２４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｖ）配列番号３２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号３４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖ）配列番号４２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号４４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉ）配列番号５２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号５４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉ）配列番号６２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号６４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉｉ）配列番号７２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号７４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｘ）配列番号８２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号８４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；

（ｘ）配列番号９２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号９４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉ）配列番号１０２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１０４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｉ）配列番号１１２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１１４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｉｉ）配列番号１２２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１２４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｖ）配列番号１３２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１３４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖ）配列番号１４２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１４４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉ）配列番号１５２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１５４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉｉ）配列番号１６２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１６４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号１７２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１７４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｘ）配列番号１８２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１８４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；および
（ｘｘ）配列番号１９２の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号１９４の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント
から選択される抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント。
【請求項２】
（ｉ）配列番号１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｉ）配列番号１１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号１３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｉｉ）配列番号２１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号２３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｖ）配列番号３１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号３３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖ）配列番号４１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号４３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉ）配列番号５１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号５３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉ）配列番号６１　のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号６３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉｉ）配列番号７１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号７３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｉｘ）配列番号８１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号８３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘ）配列番号９１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号９３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉ）配列番号１０１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号１０３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｉ）配列番号１１１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号１１３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｉｉ）配列番号１２１のV_L鎖ポリペプチドおよび配列番号１２３のV_H鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；

（ｘｉｖ）配列番号１３１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１３３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖ）配列番号１４１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１４３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉ）配列番号１５１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１５３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉｉ）配列番号１６１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１６３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号１７１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１７３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｘ）配列番号１８１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１８３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
（ｘｘ）配列番号１９１のＶ$_{L}$鎖ポリペプチドおよび配列番号１９３のＶ$_{H}$鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；および
（ｘｘｉ）配列番号４０１の軽鎖ポリペプチドおよび配列番号４０２の重鎖ポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント；
から選択される抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント。
【請求項３】
（ｉ）ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、またはＦ（ａｂ’）$_{2}$フラグメント；
（ｉｉ）非グリコシル化されている抗体または抗体フラグメント；
（ｉｉｉ）エフェクター機能、半減期、タンパク質分解および／またはグリコシル化を変更するよう修飾されているＦｃ領域を含有する抗体または抗体フラグメント；
（ｉｖ）ヒト抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体またはキメラ抗体；
（ｖ）検出可能標識または治療薬と直接的または間接的に結合されている抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉ）ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４に由来するヒトＦｃを含む抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉ）ＮＧＦとｐ７５および／またはＴｒｋＡおよび／またはその多量体との会合を遮断または抑制する抗体または抗体フラグメント；
（ｖｉｉｉ）$10^{-4}\ _{S}^{-1}$、$5\times10^{-5}\ _{S}^{-1}$、$10^{-5}\ _{S}^{-1}$、$5\times10^{-6}\ _{S}^{-1}$、$10^{-6}\ _{S}^{-1}$、$5\times10^{-7}\ _{S}^{-1}$、または$10^{-7}\ _{S}^{-1}$以下のオフレート（$K_{off}$）でＮＧＦと結合する抗体または抗体フラグメント；
（ｉｘ）ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはその多量体との会合を遮断または抑制する抗体または抗体フラグメント；
（ｘ）ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはｐ７５との相互作用を容易に感知できるほど遮断または抑制しない抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉ）検出可能部分または機能性部分から選択されるエフェクター部分をさらに含み、
前記検出可能部分が、蛍光染料、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質または化学発光物質であり、
前記機能性部分が、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性薬または放射性物質である抗体または抗体フラグメント；
（ｘｉｉ）グリコシル化を変更するかまたは排除する突然変異を有するＦｃ領域を含む抗体またはフラグメント；
（ｘｉｉｉ）水溶性ポリマーをさらに含む抗体または抗体フラグメント；および
（ｘｉｖ）少なくとも１つのポリエチレングリコールをさらに含む抗体または抗体フラグメント
から選択される、請求項１または２に記載の抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメント。
【請求項４】
請求項１、２または３記載の抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメントをコードする単数または複数の核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド。

【請求項５】
請求項４に記載の核酸配列を含むベクター。
【請求項６】
請求項４に記載のポリヌクレオチドまたは請求項５に記載のベクターを含む組換え細胞であって、哺乳動物細胞、酵母細胞、細菌細胞、真菌細胞、植物細胞、または昆虫細胞から選択される、上記組換え細胞。
【請求項７】
請求項１、２または３に記載の抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメントを含む薬学的組成物であって、
（ｉ）ＮＧＦ発現細胞に関連した疾患または症状を治療する；
（ｉｉ）ＮＧＦ発現細胞に関連した疾患または症状の病状を改善または低減する；
（ｉｉｉ）ＮＧＦとｐ７５との会合を容易に感知できるほど抑制することなく、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を抑制することによって、疼痛を処置するかまたは個体における鎮痛作用を引き出す
ことのために使用される、上記薬学的組成物。
【請求項８】
請求項７に記載の薬学的組成物であって、
（ｉ）前記疾患または症状が、炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛、原発性骨癌疼痛、転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛、肝細胞癌に関連した疼痛、乳癌に関連した疼痛、肝硬変に関連した疼痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、骨関節炎痛、関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛または片頭痛から選択される；
（ｉｉ）前記組成物は、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬または抗生物質から選択される別の治療薬と組合せて投与される；
（ｉｉｉ）前記疼痛が、術前処置、術後処置、筋肉骨格系への外傷または損傷、または慢性内臓痛に伴う疼痛と関連し、
前記慢性内臓痛が、月経困難、消化不良、逆流性食道炎、膵炎、内臓痛および過敏性腸症候群から選択される生理学的障害のためであり；
前記術後処置疼痛が安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および／または熱誘導性疼痛を含み、前記安静時疼痛、機械的誘導性疼痛および／または熱誘導性疼痛が改善され、且つ
創傷治癒が有意に抑制されない；
（ｉｖ）前記疼痛が、癌に関連した疼痛、神経障害性疼痛および神経原性疼痛から選択される；
（ｖ）前記頭蓋顔面痛または頭痛が、顎関節障害、片頭痛または三叉神経痛により引き起こされる；
（ｖｉ）前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、歯痛、外傷による疼痛、外科的処置の疼痛、切断に起因する疼痛、膿瘍に起因する疼痛、灼熱痛、脱髄性疾患に関連した疼痛、三叉神経痛、癌に関連した疼痛、慢性アルコール中毒に関連した疼痛、卒中に関連した疼痛、視床痛症候群、糖尿病に関連した疼痛、後天性免疫不全症候群（「ＡＩＤＳ」）に関連した疼痛、毒素に関連した疼痛、化学療法に関連した疼痛、一般的頭痛、片頭痛、群発性頭痛、混合型血管性症候群に関連した疼痛、非血管性症候群に関連した疼痛、緊張型頭痛、全身性炎症疼痛、関節炎疼痛、リウマチ性疾患に関連した疼痛、狼瘡に関連した疼痛、骨関節炎疼痛、繊維筋痛、炎症性腸障害に関連した疼痛、過敏性腸症候群に関連した疼痛、炎症性眼障害に関連した疼痛、炎症性または不安定性膀胱障害に関連した疼痛、乾癬疼痛、炎症性成分での皮膚愁訴に関連した疼痛、日焼け疼痛、心臓炎疼痛、皮膚炎疼痛、筋炎疼痛、神経炎疼痛、膠原血管病に関連した疼痛、慢性炎症性症状に関連した疼痛、炎症性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症および異痛症、神経障害性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症または異痛症、糖尿病性神経障害性疼痛、交感神経依存性疼痛、求心路遮断症候群に関連し

た疼痛、喘息に関連した疼痛、上皮組織傷害または機能不全に関連した疼痛、単純ヘルペスに関連した疼痛、呼吸器、泌尿生殖器、消化器または血管領域での内臓運動の撹乱、創傷、熱傷、アレルギー性皮膚反応に関連した疼痛、心因性掻痒、白斑に関連した疼痛、一般的胃腸障害に関連した疼痛、結腸炎に関連した疼痛、胃潰瘍に関連した疼痛、十二指腸潰瘍に関連した疼痛、血管運動性鼻炎に関連した疼痛、アレルギー性鼻炎に関連した疼痛、気管支障害に関連した疼痛、月経困難、消化不良に関連した疼痛、逆流性食道炎に関連した疼痛、膵炎に関連した疼痛、または内臓痛である；

（ｖｉｉ）前記抗体または抗体フラグメントが、鼻内投与、頬投与、舌下投与または結膜投与を含む頭蓋顔面粘膜投与を介して投与され、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、トルメチン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、フォフェコキシブ、ＤＵＰ－６９７、フロスリド、メロキシカム、６－メトキシ－２－ナフチル酢酸、ナブメトンおよびニメスリドからなる群から選択される少なくとも１つのＮＳＡＩＤの投与を、任意でさらに包含する；

（ｖｉｉｉ）前記疼痛が、骨癌疼痛であり、

前記骨癌疼痛が、骨で生じる癌、骨肉腫、骨に転移される癌、骨に転移される前立腺癌、骨に転移される乳癌、骨に転移される肺癌、骨に転移される肉腫、骨に転移される腎臓癌、または未確定組織から骨に転移される癌からである；

（ｉｘ）前記抗体または抗体フラグメントが、神経根障害を伴う場合または伴わない場合の背部または頚部疼痛を処置するために用いられ、処置は、椎間円板（ここで、椎間円板は変性椎間円板である）を含む椎間円板領域に有効量の前記抗体または断片を提供することを包含する；

（ｘ）前記抗体または抗体フラグメントが、被験体における慢性前立腺炎および／または慢性骨盤痛症候群に関連した疼痛および／または下部尿路症状を処置するかまたは防止するために用いられ、

慢性前立腺炎および／または慢性骨盤痛症候群に関連した疼痛が、下腹部疼痛；骨盤疼痛；下部胃痛；膀胱痛；恥骨上疼痛；陰茎、精巣、陰嚢および会陰における疼痛；尿道痛；性交疼痛；膀胱が満たされると増大し得る疼痛、圧迫または不快感；排尿障害および射精痛からなる群から選択される、

上記薬学的組成物。

【請求項９】

診断上有効な量の請求項１、２または３に記載の１つ以上の抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメントを含む、ＮＧＦを発現する細胞の存在を検出するためのキット。

【請求項１０】

ＮＧＦ発現疾患部位での抗体の検出を助長する放射性核種または蛍光体をさらに含む、請求項９に記載のキット。

【請求項１１】

検出結果を利用して、

（ｉ）適切な治療レジメンの設計を助長するために用いるか；

（ｉｉ）炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛、原発性骨癌疼痛、転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症疼痛、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛、肝細胞癌に関連した疼痛、乳癌に関連した疼痛、肝硬変に関連した疼痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、骨関節炎疼痛、関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛または片頭痛のための有効な治療プロトコールの設計のための立案レジメンの一部として用いられ、

前記治療プロトコールが、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬または抗生物質のうちの１つ以上の投与を任意で包含する；

請求項９又は１０に記載のキット。

【請求項１２】
前記抗体をコードする１つ以上の異種ポリヌクレオチドを含有する組換え宿主細胞または非ヒトトランスジェニック動物または植物における、請求項１、２または３に記載の抗体の製造方法。
【請求項１３】
請求項１２に記載の方法であって、
（ｉ）前記宿主細胞が細菌、真菌、酵母、哺乳類、鳥類または昆虫細胞である；
（ｉｉ）前記宿主細胞が、多倍数体酵母培養である；
（ｉｉｉ）前記酵母が以下の属から選択される：アルキシオザイマ（Arxiozyma）；アスコボトリオザイマ（Ascobotryozyma）；シテロミセス（Citeromyces）；デバリオミセス（Debaryomyces）；デッケラ（Dekkera）；エレモテシウム（Eremothecium）；イサチェンキア（Issatchenkia）；カザフスタニア（Kazachstania）；クルイベロミセス（Kluyveromyces）；コダマエア（Kodamaea）；ロデロミセス（Lodderomyces）；パキソレン（Pachysolen）；ピキア（Pichia）；サッカロミセス（Saccharomyces）；サツルニスポラ（Saturnispora）；テトラピシスポラ（Tetrapisispora）；トルラスポラ（Torulaspora）；ウィリオプシス（Williopsis）またはチゴサッカロミセス（Zygosaccharomyces）；
(iv) 前記宿主細胞が、ピキア・パストリス（Pichia pastoris）、ピキア・メタノリカ（Pichia methanolica）またはハンセヌラ・ポリモルファ（Hansenula polymorpha(Pichia angusta)）から選択される;
（ｖ）前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号１および配列番号３；配列番号１１および配列番号１３；配列番号２１および配列番号２３；配列番号３１および配列番号３３；配列番号４１および配列番号４３；配列番号５１および配列番号５３，配列番号６１および配列番号６３；配列番号７１および配列番号７３；配列番号８１および配列番号８３；配列番号９１および配列番号９３；配列番号１０１および配列番号１０３；配列番号１１１および配列番号１１３；配列番号１２１および配列番号１２３；配列番号１３１および配列番号１３３；配列番号１４１および配列番号１４３；配列番号１５１および配列番号１５３；配列番号１６１および配列番号１６３；配列番号１７１および配列番号１７３；配列番号１８１および配列番号１８３；配列番号１９１および配列番号１９３；或いは配列番号４０１および配列番号４０２に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む；及び／又は
（ｖｉ）前記異種ポリヌクレオチドが、配列番号２および配列番号４に含有されるポリペプチド；または配列番号１２および配列番号１４に含有されるポリペプチド；または配列番号２２および配列番号２４に含有されるポリペプチド；または配列番号３２および配列番号３４に含有されるポリペプチド；または配列番号４２および配列番号４４に含有されるポリペプチド；または配列番号５２および配列番号５４に含有されるポリペプチド；または配列番号６２および配列番号６４に含有されるポリペプチド；または配列番号７２および配列番号７４に含有されるポリペプチド；または配列番号８２および配列番号８４に含有されるポリペプチド；または配列番号９２および配列番号９４に含有されるポリペプチド；または配列番号１０２および配列番号１０４に含有されるポリペプチド；または配列番号１１２および配列番号１１４に含有されるポリペプチド；または配列番号１２２および配列番号１２４に含有されるポリペプチド；または配列番号１３２および配列番号１３４に含有されるポリペプチド；または配列番号１４２および配列番号１４４に含有されるポリペプチド；または配列番号１５２および配列番号１５４に含有されるポリペプチド；または配列番号１６２および配列番号１６４に含有されるポリペプチド；または配列番号１７２および配列番号１７４に含有されるポリペプチド；または配列番号１８２および配列番号１８４に含有されるポリペプチド；または配列番号１９２および配列番号１９４をコードする配列を含む；
上記方法。
【請求項１４】
請求項１、２または３に記載の少なくとも１つのＮＧＦ抗体または抗体フラグメント、

ならびに製薬上許容可能な担体を含有する薬学的または診断用組成物。
【請求項１５】
少なくとも１つの安定化剤をさらに含む請求項１４に記載の薬学的または診断用組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願）
本出願では、２０１０年１２月１日に出願された米国特許仮出願第６１／４１８，８３２号に対する優先権の利益を主張し、上記出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。さらに本出願は、代理人整理番号６７８５８－７４０００３（割り当てられる見込みの通し番号）、題名「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＰＲＥＶＥＮＴＩＮＧ　ＯＲ　ＴＲＥＡＴＩＮＧ　ＰＡＩＮ　ＵＳＩＮＧ　ＡＮＴＩ－ＮＧＦ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ　ＴＨＡＴ　ＳＥＬＥＣＴＩＶＥＬＹ　ＩＮＨＩＢＩＴ　ＴＨＥ　ＡＳＳＯＣＩＡＴＩＯＮ　ＯＦ　ＮＧＦ　ＷＩＴＨ　ＴＲＫＡ，ＷＩＴＨＯＵＴ　ＡＦＦＥＣＴＩＮＧ　ＴＨＥ　ＡＳＳＯＣＩＡＴＩＯＮ　ＯＦ　ＮＧＦ　ＷＩＴＨ　Ｐ７５；整理番号６７８５８－７４０００４（割り当てられる見込みの通し番号）、題名「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＰＲＥＶＥＮＴＩＮＧ　ＩＮＦＬＡＭＭＡＴＩＯＮ　ＡＮＤ　ＴＲＥＡＴＩＮＧ　ＰＡＩＮ　ＵＳＩＮＧ　ＡＮＴＩ－ＮＧＦ　ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ」；整理番号６７８５８－７４０００５（割り当てられる見込みの通し番号）、題名「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＰＲＥＶＥＮＴＩＮＧ　ＯＲ　ＴＲＥＡＴＩＮＧ　ＰＡＩＮ　ＵＳＩＮＧ　ＡＮＴＩ－ＮＧＦ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ」、および整理番号６７８５８－７４０００６（割り当てられる見込みの通し番号）、題名「ＮＧＦ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ　ＡＮＤ　ＵＳＥ　ＴＨＥＲＥＯＦ」に関するものであり、上記出願はすべて、Ａｌｄｅｒ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ社に割り当てられ、また２０１１年１２月１日に出願されたものであり、その内容全体が参照により組み込まれるものとする。
【０００２】
（発明の背景）
（発明の分野）
本発明は、ヒト神経成長因子（以下「ＮＧＦ」）に対して結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）に関する。また本発明は、前記抗体またはそのフラグメントを投与することにより、ＮＧＦに関連する疾患および障害をスクリーニングする方法、ならびにＮＧＦに関連する疾患および障害を予防または治療する方法にも関する。
【０００３】
また本発明は、ヒト神経成長因子（以下「ＮＧＦ」）に対して結合特異性を有する一価薬剤（Ｆａｂフラグメントおよび以下で確認されるその他の一価のＮＧＦ結合剤を含む）および患者の疼痛の治療方法における１つ以上の前記一価薬剤の使用方法にも関し、この方法では、１つ以上の一価薬剤投与後の患者に炎症性応答の実質的な増加がみられない。上記一価薬剤は任意に、その循環半減期を延長するために、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）その他の水溶性ポリマーなどの付加などにより修飾されていてもよい。
【０００４】
本発明は、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を選択的に阻害するＮＧＦアンタゴニスト化合物を少なくとも１つ含み、好ましくは上記ＮＧＦアンタゴニスト化合物が、ヒト神経成長因子（以下「ＮＧＦ」）に対して結合特異性を有する抗体またはそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントおよび以下で確認されるその他の一価薬剤）を含む抗疼痛薬、ならびに患者の疼痛を治療するために１つ以上の前記ＮＧＦアンタゴニスト化合物、例えば抗体およびそのフラグメントを使用する方法に関する。抗体およびフラグメントを例示するが、適当な結合アッセイおよび／または機能アッセイを用いて、同様のアンタゴニスト特性を有する他のＮＧＦアンタゴニスト、例えば

、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を選択的に阻害するＮＧＦまたはＴｒｋＡのポリペプチドフラグメント、小分子、アンチセンスＲＮＡおよびサイレンシングＲＮＡなども選択され得ることが予想される。上記化合物、例えば抗体および抗体フラグメントは、それを必要とする対象の様々な種類の疼痛を治療または予防するために、単独で投与する単独療法として使用してもよく、また他の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤と併用してもよい。さらに具体的には、本発明は、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ヒトＮＧＦ抗体またはそのフラグメントを含む、一価薬剤に関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばＰＥＧその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。

【０００５】

さらにそれに関連して、本発明は、患者において疼痛を治療するまたは鎮痛作用を誘発する新規な方法に関するものであり、この方法は、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を選択的に阻害する任意のＮＧＦアンタゴニスト化合物を投与することを含む。好ましくは上記アンタゴニストは、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、抗ヒトＮＧＦ抗体またはそのフラグメントを含む。さらに本発明は、ＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、加えてＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し得る、第二の抗ＮＧＦ抗体またはフラグメントの投与をさらに含む、疼痛の治療方法を任意に含む。

【背景技術】

【０００６】

（関連技術の説明）

神経成長因子（ＮＧＦ）（ベータ神経成長因子（ベータＢｅｔａ－ＮＧＦ）としても知られる）は、１８アミノ酸のシグナルペプチド切断後に長さが２２２アミノ酸の成熟タンパク質として産生される。ＮＧＦをコードする遺伝子は染色体１ｐ１３．１上にある。生物学的に活性な形態のＮＧＦは、ホモ二量体化して、さらに大きな複合体に組み込まれる分泌タンパク質である。ＮＧＦは、構造的に関連したタンパク質のグループであるニューロトロフィン（ＮＴ）のメンバーであり、ほかにも脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ＮＴ－３およびＮＴ－４／５がニューロトロフィンに含まれる（Ｗｙｍａｎら，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ（１９９９），６：１６４８－１６６０）。ＮＴは特定の種類のニューロンおよび神経伝達物質系の生存を支え、支配ニューロンの標的細胞により産生される（同上）。前脳基底部、黒質、脳幹、皮質および脊髄が、ＮＧＦに応答することが示されている神経系領域である（同上）。

【０００７】

ＮＴはすべて、ｐ７５として特定される低親和性受容体と結合する（Ｓａｒｃｈｉｅｌｌｉら，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（２００４），４（１）：１１５－１２７）。ＮＧＦは高親和性ニューロトロフィン受容体ＴｒｋＡと選択的に結合し、この受容体に対する高い親和性を示す（同上）。最近、ｉｎ ｖｉｖｏでは、ＮＧＦが筋原性分化および筋肉修復に必要な発生的に制御されるシグナル伝達経路において、その低親和性受容体ｐ７５を介して作用するということが示されている（Ｄｅｐｏｎｔｉら，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｃｅｌｌ（２００９），２０：３６２０－３６２７）。

【０００８】

またＮＧＦは、成体動物において疼痛シグナル伝達系と相互作用することも示されており、多くの種では局所または全身投与すると痛覚過敏の原因となる（Ｓａｒｃｈｉｅｌｌｉら，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（２００４），４（

１）：１１５－１２７）。ＮＧＦは、ラットのＣＳＦ内に注入すると疼痛様反応を誘発することが示されており、また慢性疼痛を維持することが示されている。さらにＮＧＦは、８～１２時間後にみられる機械的異痛症の発症および二次疼痛反応の一因となることが示されている（同上）。

【０００９】

疼痛には、特定の麻薬または非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）を投与して対処することが多い。しかし、このような治療薬の投与は特定の負の結果をもたらすことがある。ＮＳＡＩＤｓは腎不全、腸出血および肝機能障害を引き起こす可能性がある。麻薬は嘔気、嘔吐、精神機能障害および中毒を引き起こす可能性がある。したがって、上記のような負の結果を避けるために疼痛の別の治療法を特定することが望ましい。

【００１０】

ＮＧＦは、特に限定されないが広範な疾患および障害に関連する疼痛、例えば癌関連の疼痛、神経障害性疼痛および神経原性疼痛などを含めた数多くの疾患および障害に関与すると考えられている。ＮＧＦが広範な疼痛関連の疾患および障害関与すると考えられていることから、ＮＧＦに関連した疾患および障害、特に疼痛に関連した疾患および障害の予防または治療に有用な組成物および方法が当該技術分野において必要とされている。特に好適な抗ＮＧＦ組成物は、患者に投与した際に炎症などの有害反応が最小である、またはそれを最小限にする組成物である。疼痛などのＮＧＦに関連した疾患または障害を軽減または抑制する組成物または方法は、それを必要とする患者に有用である。

【発明の概要】

【００１１】

（発明の概要）

本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する特異的抗体およびそのフラグメント、特に所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する抗体に関する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドに関する。

【００１２】

本発明の好適な実施形態は、ＮＧＦと結合することができ、かつ／またはＮＧＦがｐ７５受容体およびＴｒｋＡ受容体の両方と結合することにより仲介される生物活性を阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）に関する。本発明の別の好適な実施形態は、ＮＧＦと結合することができ、かつＮＧＦとｐ７５受容体との結合により仲介される生物活性を大幅に阻害することなく、ＮＧＦとＴｒｋＡ受容体との結合により仲介される生物活性を選択的に阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメントに関する。

【００１３】

本発明の別の好適な実施形態では、完全長抗体およびそのＦａｂフラグメントが、歩行分析により測定されるように、マウスモデルにおいて疼痛をｉｎ　ｖｉｖｏで有意に軽減することができる（本明細書の実施例に記載されている）。本発明の特に好適な実施形態は、疼痛を緩和または治療する方法におけるＦａｂ抗体フラグメントの使用に関する。本発明の別の好適な実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する一価薬剤（本明細書に記載の完全長抗体のＦａｂフラグメントなど）が、マウスモデルにおいて歩行分析後にｉｎ　ｖｉｖｏで示されるように、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に炎症を増大させることなく患者の疼痛を緩和または治療するのに有用である。

【００１４】

本発明の別の実施形態では、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）が、ＮＧＦと結合してＴＦ１細胞の増殖を阻害することができる。本発明の別の実施形態では、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）が、ＮＧＦと結合してＰＣ－１２の神経突起伸長を阻害することができる。

【００１５】
本発明の別の実施形態では、上記の抗体およびヒト化型抗体は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）に由来し、またヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記抗体は、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドを含む抗ＮＧＦ抗体に由来するフラグメントならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびにＮＧＦ、および／またはＮＧＦ／ｐ７５複合体およびＮＧＦ／ＴｒｋＡ複合体と結合することができる新規な抗体およびポリペプチド組成物の作出における、上記抗体フラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドの使用に関する。

【００１６】
また本発明は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした抗ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメントのコンジュゲートも企図する。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体、抗ＮＧＦ／ｐ７５複合体抗体または抗ＮＧＦ／ＴｒｋＡ複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法も企図する。一実施形態では、結合フラグメントとしては、特に限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）およびＩｇＮＡＲが挙げられる。

【００１７】
本発明の実施形態は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での抗ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメントの使用に関する。また本発明は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での抗ＮＧＦ抗体のフラグメントの使用も企図する。本発明の他の実施形態は、組換え宿主細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、植物細胞、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などでの抗ＮＧＦ抗体またはそのフラグメントの生成に関する。

【００１８】
また本発明は、患者の炎症性応答を実質的に増大させることなく疼痛を治療する方法にも関する。本発明の別の実施形態は、特異的抗体およびそのフラグメントに由来し、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗ヒトＮＧＦ一価薬剤、特に所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する一価薬剤を企図する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載の抗体に由来し、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗ヒトＮＧＦ一価薬剤であって、本明細書に記載のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列を含む一価薬剤、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドに関する。このような一価薬剤の例としては、ＮＧＦと結合するＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。

【００１９】
いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはｐ７５との相互作用を遮断または阻害する。他の実施形態では、上記一価薬剤は、循環半減期を修正するために、ＰＥＧ化または他の水溶性ポリマーの付加などにより化学修飾されていてもよい。

【００２０】
本発明の好適な実施形態では、本明細書に記載の抗体Ｆａｂフラグメントのような抗ヒトＮＧＦ一価薬剤は、歩行分析により測定されるように、マウスモデルにおいて疼痛をｉｎ　ｖｉｖｏで有意に軽減することができる（本明細書の実施例に記載されている）。本発明の特に好適な実施形態は、疼痛を緩和または治療する方法における抗ヒトＮＧＦの一

価Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せの使用に関する。本発明の別の好適な実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する一価薬剤（完全長本明細書に記載の抗体のＦａｂフラグメントなど）、あるいはＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せは、マウスモデルにおいて歩行分析後にｉｎ　ｖｉｖｏで示されるように、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に炎症を増大させることなく患者の疼痛を緩和または治療するのに有用である。

【００２１】

本発明の別の実施形態では、上記一価薬剤は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）由来の親抗体およびヒト化型抗体に由来し、任意にヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記親抗体は、一価薬剤の入手源として使用する前に、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドを含む抗ヒトＮＧＦ抗体に由来する抗ヒトＮＧＦ一価薬剤ならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびに実質的に患者の炎症性応答を増大させることなく、ＮＧＦと結合し、前記患者の疼痛を軽減することができる前記一価薬剤を含む新規な一価薬剤および組成物の作出における、上記抗体およびそのフラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドの使用に関する。上述のように、いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはｐ７５との相互作用を遮断または阻害する。上記一価薬剤の例としては、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。　好ましくは上記のものは、本明細書に例示される抗体および／またはこれと同じエピトープ特異性を有する抗体のＣＤＲを含んでいる。

【００２２】

また本発明は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分、例えば、半減期に影響を及ぼす部分または一価薬剤の他の治療特性に影響を及ぼす薬剤とコンジュゲートした一価薬剤のコンジュゲートも企図する。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ一価薬剤を作製する方法も企図する。一実施形態では、一価薬剤としては、特に限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＭｅｔＭａｂ様抗体分子、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）およびＩｇＮＡＲが挙げられる。本発明の実施形態は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害診断、評価および治療での抗ＮＧＦ一価薬剤の使用に関する。上述のように、いくつかの実施形態では、上記一価薬剤は、ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはｐ７５との相互作用を遮断または阻害する。

【００２３】

また本発明は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療での一価薬剤の使用も企図する。

【００２４】

また本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント、特に疼痛の治療において所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する抗体を含

む組成物にも関する。さらに具体的には、本発明は、ＮＧＦアンタゴニスト、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、好ましくは抗ヒトＮＧＦ抗体またはＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントに関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばＰＥＧその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。

【００２５】

また本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント、特に疼痛の治療において所望のエピトープ特異性、高い親和性もしくはアビディティーおよび／または機能特性を有する抗体を含む組成物にも関する。さらに具体的には、本発明は、ＮＧＦアンタゴニスト、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、好ましくは抗ヒトＮＧＦ抗体またはＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントに関する。さらに本発明は、疼痛を治療する方法、ならびにその方法で使用する、抗ヒトＮＧＦ抗体またはＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害する一価および二価抗体フラグメントを含めたそのフラグメントを含む組成物にも関する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばＰＥＧその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。

【００２６】

本発明は特に、ＭｅｔＭａｂ分子に類似したＮＧＦと結合する一価抗体分子を含む。ＭｅｔＭａｂとは、Ｍｅｔに特異的な一価抗体のことである（Ｍｅｔとは、Ｐａｒｋら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８４，７４７９－－（１９８７）に記載されているヌクレオチド配列によりコードされるタンパク質またはそのフラグメント、ならびに特に限定されないが、対立遺伝子変異体、スプライス変異体、誘導変異体、置換変異体、欠失変異体および／または挿入変異体、融合ポリペプチドおよび種間のホモログを含む関連ポリペプチドのことである）。ＭｅｔＭａｂ抗体は、ＯＡ－５ｄ５（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）を含めた様々な名称で知られている一価抗体であり、ほかにも、特に片腕５ｄ５、５ｄ５、ＭｅｔＭａｂ、ＰＲＯ１４３９６６と呼ばれている）。抗体ＯＡ－５ｄ５とその構造および特性、ならびにその作製方法および使用方法が米国特許出願公開第２００７／００９２５２０号に記載されている。一実施形態では、本発明による抗ＮＧＦ抗体は、Ｆｃ領域と連結した単一のＦａｂ領域を含み得る。このような実施形態では、本発明の抗体は、本明細書に記載の軽鎖および重鎖の可変ドメインを含み得る。このような実施形態では、抗体は一価であり、インタクトなＦｃ領域を含み得る。別のこのような実施形態では、例えば国際公開第２００５／０６３８１６号に記載されているように、Ｆｃ領域は少なくとも１つの突出部分（ノブ）と少なくとも１つのくぼみ部分（ホール）とを含み、突出部分とくぼみ部分が存在することにより、突出部分を含むＦｃポリペプチドと、くぼみ部分を含むＦｃポリペプチドとの間での複合体の形成が増強される。一実施形態では、本発明の抗体のＦｃ領域は、第一のＦｃポリペプチドと第二のＦｃポリペプチドとを含んでよく、第一および第二のポリペプチドはそれぞれ、野生型ヒトＦｃに対して１つ以上の変異を含

む。一実施形態では、くぼみ部分の変異がＴ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａおよび／またはＹ４０７Ｖである。別の実施形態では、突出部分の変異がＴ３６６Ｗである。特定の実施形態では、本発明による一価抗体は、国際公開第２００５／０６３８１６号に記載されているように合成された片腕抗体を含み得る。このような実施形態では、片腕抗体は、国際公開第２００５／０６３８１６号に記載されているように「ノブ」および「ホール」を構成するＦｃの変異を含み得る。例えば、ホールの変異がＦｃポリペプチドのＴ３６６Ａ、Ｌ３６８Ａおよび／またはＹ４０７Ｖのうちの１つ以上であり、くぼみ部分の変異がＴ３６６Ｗであり得る。

【００２７】

また本発明は、特に限定されないが、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０またはＡｂ２１から選択される抗ＮＧＦ抗体を含めた、本明細書に開示される抗体または抗体フラグメントと同じＮＧＦエピトープと結合し、かつ／またはＮＧＦとの結合に関して抗ＮＧＦ抗体と競合する抗ヒトＮＧＦ一価薬剤にも関する。

【００２８】

さらにそれに関連して、本発明は、患者において疼痛を治療するまたは鎮痛作用を誘発する新規な方法に関するものであり、この方法は、有効量のＮＧＦアンタゴニスト、例えば、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ヒトＮＧＦ抗体またはそのフラグメントを投与することを含む。本発明は、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する新規な抗ヒトＮＧＦ抗体およびそのフラグメントを複数提供する。上記抗体およびフラグメントは、単独療法として使用してもよく、また他の鎮痛剤を含めた他の活性作用物質ならびにＮＧＦとｐ７５との相互作用を阻害するものを含めた他の抗ＮＧＦ抗体および抗体フラグメントと併用してもよい。

【００２９】

さらに本発明は、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）およびＩｇＮＡＲなどの二価および一価フラグメントを含めた他の抗ヒトＮＧＦ抗体またはそのフラグメントを生成、同定および単離する方法も提供する。本発明の別の実施形態は、本明細書に記載のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドの配列を含む本明細書に記載の抗体およびそれをコードするポリヌクレオチドを使用して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を選択的に阻害し、かつＮＧＦとｐ７５との結合を阻害しないことにより疼痛を治療または予防する方法に関する。本発明は、疼痛の管理に治療上有用である新規なヒトモノクローナル抗体ならびにそのフラグメントおよびコンジュゲートを提供する。

【００３０】

本発明は特に、２種類の新規な抗体および抗体フラグメントを提供し、第一の種類は神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害するものであり、第二の種類は神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、さらにＮＧＦとｐ７５との結合を阻害する。２種類の抗体および抗体フラグメントはともに、疼痛、例えば、癌関連の疼痛、片頭痛、術前または術後関連の疼痛および他の疼痛関連の状態を治療または予防するのに有用である。好ましくは、モノクローナル抗体またはフラグメントは、ＮＧＦの生物活性を中和し、ＮＧＦ仲介による疼痛反応、すなわち、ＴｒｋＡ経路を有する疼痛反応の影響を緩和するのに有用なヒトモノクローナル抗体もしくはヒト化モノクローナル抗体またはそのフラグメントもしくはコンジュゲートである。

【００３１】

一態様では、本発明は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントまたは他のＮＧＦアンタゴニストを投与することにより、術後疼痛（互換的に「切開後疼痛」また「外傷後疼痛」とも称する）を予防または治療する方法を特徴するものであり、また別の態様では、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害するＮＧＦアンタゴニスト（本発明による抗ＮＧＦ抗体またはフラグメント）を用いた、同様の方法が提供される。外科手術または切開創傷もしくは外傷性創傷により生じる疼痛を含めた、術後疼痛により生じる疼痛の抑制または遮断がこれに含まれる。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００３２】

別の態様では、本発明は、患者の術後疼痛の発症率を低減する、術後疼痛を緩和する、術後疼痛を軽減するおよび／または術後疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、本発明による少なくとも１つのＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含むか、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含有する。上記抗体およびフラグメント、例えば一価薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばＰＥＧその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００３３】

別の態様では、本発明は、患者の疼痛閾値を上昇させる方法を提供し、この方法は、有効量のＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少

なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で、好ましくは皮下に、静脈内に、鼻腔内にまたは経皮的に投与可能なものであり得る。

【００３４】

別の態様では、本発明は、患者の外科手術および／または傷害による外傷性創傷からの回復を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。いくつかの実施形態では、安静時疼痛が抑制、緩和および／または予防され、いくつかの実施形態では、機械的疼痛（運動により生じる疼痛を含む）が抑制、緩和および／または予防され、いくつかの実施形態では、熱性疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、機械的疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、安静時疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、熱性疼痛が抑制、緩和および／または予防される。いくつかの実施形態では、異痛症（すなわち、通常は非侵害性の刺激に対する反応の増大（すなわち、侵害感覚の増大））が抑制、緩和および／または予防され、かつ／または痛覚過敏（すなわち、通常は侵害性または不快である刺激に対する反応の増大）が抑制、緩和および／または予防される。さらに別の実施形態では、異痛症および／または痛覚過敏は、本来熱性もしくは機械的（触覚的）なものであるか、または安静時疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は慢性疼痛である。他の実施形態では、疼痛は、切開、創傷もしくは外傷部位に関連するものである、かつ／または切開、創傷および／もしくは外傷部位に近接するか、その部位に存在するか、その部位の付近に存在するものである。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも１つの本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００３５】

本発明の別の態様は、本発明によるＮＧＦアンタゴニストの能力、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）、またＮＧＦのフラグメントもしくはＴｒｋＡなどの別のポリペプチド、または核酸と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を選択的に阻害する、本発明による抗体または抗体フラグメントの能力を用いることにより、あるいは神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを用いることにより、慢性内臓痛の患者に軽減をもたらすことにある。対象となる本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば抗体または抗体フラグメントは、慢性疼痛の場合、内臓機能障害の病態生理にみられる内臓過敏を抑制または遮断することができる。本明細書では、慢性内臓機能障害という語句は、例として、内臓痛の名称でも知られる、神経が原因の内臓感度の障害を包含するものであると理解される。内臓には、消化器、呼吸器、泌尿生殖器、内分泌系のほか、脾臓、心臓および大血管がある。医学的には、慢性内臓痛は、外部からの機械的刺激に反応する際に、疼痛に対する感度の閾値が正常な閾値に比べて低いことを特徴とする。さらに慢性内臓痛は、機能障害に併発する炎症状態がみられないことを特徴とする。さらに具体的に述べれば、慢性内臓痛には以下のような慢性障害がある：他の疾患または障害の兆候であり得る検出可能な器官病変の非存在下でみられる消化機能障害である慢性消化不良；月経に関連した疼痛と特徴とする慢性月経困難症；体重の急激な減少、衰弱、膵臓位置の疼痛、膀胱拡張を伴う黄疸および膵機能不全による消化障害を特徴とし、腹部で再発する痛みを伴う発作により小児期から発症し、成人では膵臓の機能不全の兆候および石灰化を特徴とする常染色体優性遺伝する疾患である遺伝性慢性膵炎を含めた、慢性膵炎；酸性の胃内容物が食道内に戻ることにより、一般的には食後に、時には胃酸を伴って、胸骨後部を灼熱感が上昇することを特徴とする慢性胃食道逆流症；生化学的および組織学的変化が検出されず、腹痛および下痢および／または便秘を特徴とする非炎症性慢性疾患のＩＢＳ（過敏性腸症候群）。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含むか、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含有する。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００３６】

慢性内臓痛、特に胃腸痛は、患者または動物における様々な外部刺激の知覚の異常を特徴とする。この外部刺激の知覚の異常は、これらの外部刺激に対する患者または動物の感度閾値が対照被験者に比べて低下することと定義され得る。正常な状態では痛みとして感じない刺激が痛みとして知覚され、感度閾値の低下に対応する、この生理病理学的状態は、異痛症と呼ばれる。本発明による抗体または抗体フラグメントを慢性内臓痛の対象に投与することにより、この対象の外部刺激に対する感度閾値の低下を除去し、感度閾値を健常対照被験者ものと同程度にまで戻すことができた。対象とする本発明による抗体またはフラグメントは、慢性内臓痛の予防または治療のための薬物の製造に使用することができる。

【００３７】

別の実施形態では、本発明は、オピオイド鎮痛剤による疼痛治療を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のオピオイド鎮痛剤を有効量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントと併用投与することを含む。本明細書で使用さ

れる併用投与は、同時投与および／または異なる時間での投与を含む。また併用投与は、共製剤（すなわち、本発明によるＮＧＦ抗体またはフラグメントとオピオイド鎮痛剤が同じ組成物中に存在する（組み合わされている））としての投与および／または別個の組成物としての投与も包含する。

【００３８】

本明細書で使用される「併用投与」は、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントと、別の活性作用物質、例えば別の鎮痛剤または生物製剤とが、有効量で患者に投与される、任意の状況を包含するものとする。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００３９】

本発明の別の実施形態では、ＮＧＦと結合することができ、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）、あるいは神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害し、さらにＴＦ１細胞の増殖を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントが提供される。

【００４０】

本発明の別の実施形態では、ＮＧＦと結合することができ、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合阻害し、かつＰＣ１２の神経突起伸長を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）が提供される。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、ＮＧＦと結合することができ、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、前記キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害し、さらにＴＦ１細胞の増殖を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００４１】

本発明の別の実施形態では、上記抗体およびヒト化型抗体は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）に由来し、またヒト生殖系列配列に対するその相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。上記抗体は、必要な配列修飾が最小限であるか、または配列修飾が不要であるため、ヒト化後の機能特性の保持が容易であり得る。本発明のさらなる実施形態は、例えばウサギ免疫細胞由来のV_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドを含む抗ＮＧＦ抗体に由来するフラグメント、ならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびにＮＧＦ、および／またはＮＧＦ／ｐ７５およびＮＧＦ／ＴｒｋＡ複合体と結合することができる新規な抗体およびポリペプチド組成物の作出において、上記抗体フラグメントおよびそれをコードするポリヌクレオチドを使用する方法に関する。

【００４２】

また本発明は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメントのコンジュゲートも企図する。さらに、上記化合物は、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期に影響を及ぼす（増加させるまたは抑制する）部分、または所望の細胞への標的化を促進する部分と結合していてもよい。また本発明は、前記キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体、抗ＮＧＦ／ｐ７５複合体抗体または抗ＮＧＦ／ＴｒｋＡ複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法も企図する。一実施形態では、結合フラグメントとしては、特に限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＭｅｔＭａｂ様一価抗体フラグメントおよびＩｇＮＡＲが挙げられる。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、１つ以上の機能的部分または検出可能な部分とコンジュゲートした、神経成長因子と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの前記コンジュゲートの有効量を含む。

【００４３】

本発明の実施形態は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害、特に疼痛に関連した疾患の診断、評価および治療における、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメントの使用に関する。また本発明は、ＮＧＦまたはその異常発現に関連した疾患および障害の診断、評価および治療における、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体のフラグメントの使用も企図する。本発明の他の実施形態は、抗ＮＧＦ抗体またはそのフラグメントおよび前記抗体またはフラグメントをコードする核酸の生成に関するものであり、上記抗体またはフラグメントは、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、上記生成は、組換え宿主細胞、例えば、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株での上記核酸の発現によるものである。さらに本発明は、前記方法で使用する薬学的に許容される組成物を提供する。

【００４４】

本明細書で詳細に述べるように、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば抗ＮＧＦ抗体またはフラグメントと他の活性作用物質、例えばオピオイド鎮痛剤を、異なる投与頻度および／または間隔で投与し得ることが理解される。例えば、本発明による抗ＮＧＦ抗体またはフラグメントを週１回投与し、オピオイド鎮痛剤をこれよりも高い頻度で投与することができる。ＮＧＦ抗体またはフラグメントとオピオイド鎮痛剤を、同じ投与経路または異なる投与経路を用いて投与してもよく、また投与（１つまたは複数）期間中に様々な投与計画を変更してもよい。疼痛発症前に投与を実施してもよい。

【００４５】

別の態様では、本発明は、患者の疼痛の発症率を低減する、疼痛を緩和する、疼痛を軽減するおよび／または疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量のオピオイド鎮痛剤を、有効量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ抗体もしくはフラグメントと、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは

抗体フラグメントと併用投与することを含む。本発明の方法は、オピオイド鎮痛剤の使用が一般に指示される疼痛、例えば、膵炎、腎臓結石、頭痛、月経困難症、筋骨格疼痛（例えば、腰痛）、捻挫、内臓痛、卵巣嚢胞、前立腺炎、膀胱炎、化学外傷もしくは熱傷、または癌（骨に転移した前立腺癌、骨に転移した乳癌、骨に転移した肺癌、膵臓癌など）を含めた任意の病因の任意の疼痛を治療または予防するのに適している。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００４６】

別の態様では、本発明は、疼痛を治療する（または他の実施形態では予防する）方法を特徴とし、この方法は、効果的な疼痛軽減をもたらすために、ある量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくはフラグメントを他の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤとともに投与することを含む。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００４７】

別の態様では、本発明は、ＮＳＡＩＤによる疼痛治療を増強する方法を提供し、この方法は、有効量のＮＳＡＩＤを、有効量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントと、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントと併用投与することを含む。本明細書で使用される併用投与は、同時投与および／または異なる時間での投与を含む。また併用投与は、共製剤（すなわち、本発明によるＮＧＦ抗体とＮＳＡＩＤが同じ組成物中に存在する（組み合わされている））としての投与および／または別個の組成物としての投与も包含する。本明細書で使用される「併用投与」は、ＮＳＡＩＤと抗ＮＧＦ抗体が有効量で患者に投与される任意の状況を包含するものとする。本明細書で詳細に述べるように、ＮＧＦ抗体またはフラグメントとＮＳＡＩＤを異なる投与頻度および／または間隔で投与し得ることが理解される。例えば、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば抗ＮＧＦ抗体を週１回投与し、ＮＳＡＩＤをこれよりも高い頻度で投与することができる。ＮＧＦ抗体とＮＳＡＩＤを同じ投与経路または異なる投与経路を用いて投与してもよく、また投与（１つまたは複数）期間中に様々な投与計画を変更してもよいことが理解される。疼痛発症前に投与を実施してもよい。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも１つの本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメ

ントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００４８】

別の態様では、本発明は、疼痛の発症率を低減する、疼痛を緩和する、疼痛を軽減するおよび／または患者の疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメントを、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを、有効量のＮＳＡＩＤと併用投与することを含む。本発明の方法は、ＮＳＡＩＤの使用が一般に指示される疼痛を含めた任意の病因の任意の疼痛を治療または予防するのに適している。いくつかの実施形態では、疼痛は術後疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は熱傷に関連する疼痛である。他の実施形態では、疼痛は関節リウマチに関連する疼痛である。他の実施形態では、疼痛は変形性関節症に関連する疼痛である。

【００４９】

さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、有効量の少なくとも１つの本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００５０】

別の態様では、本発明は、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明による抗ＮＧＦ抗体もしくは抗体フラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することにより、骨転移に関連する癌性疼痛（「骨転移疼痛」とも呼ばれる）を含めた骨癌疼痛を予防または治療する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、ＮＧＦ抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦ抗体または抗体フラグメントをＮＳＡＩＤと共投与する。いくつかの実施形態では、ＮＧＦアンタゴニストをオピオイド鎮痛剤およびＮＳＡＩＤと共投与する。いくつかの実施形態では、ＮＧＦアンタゴニストをオピオイド鎮痛剤と共投与しない。いくつかの実施形態では、ＮＧＦアンタゴニストをＮＳＡＩＤと共投与しない。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメント、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、または少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントの有効量を含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００５１】

別の態様では、本発明は、患者の骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛の発症率を低減する、骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛を緩和する、骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛を軽減するおよび／または骨転移に関連する癌性疼痛を含めた骨癌疼痛の発症もしくは進行を遅らせる方法を提供し、前記方法は、有効量の本発明によ

るＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、本発明によるＮＧＦ抗体もしくはフラグメント、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合をともに阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えばＮＧＦ抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与する。いくつかの実施形態では、ＮＧＦ抗体またはフラグメントをＮＳＡＩＤと共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えばＮＧＦ抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤およびＮＳＡＩＤと共投与する。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えばＮＧＦ抗体またはフラグメントをオピオイド鎮痛剤と共投与しない。いくつかの実施形態では、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えばＮＧＦ抗体またはフラグメントをＮＳＡＩＤと共投与しない。さらに本発明は、前記疼痛適応症の治療または予防、好ましくはヒト治療での使用に適した医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、少なくとも１つの本発明によるＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントを含む。以下で述べるように、上記組成物は、様々な経路および投与計画で投与可能なものであり得る。

【００５２】

また上記ＮＧＦ抗体およびフラグメントをコードする核酸を含むベクター、ならびに上記核酸を発現し、最も好ましくは本発明のモノクローナル抗体およびフラグメントを細胞培地中に分泌する、細菌、酵母、哺乳動物、昆虫または鳥類などの細胞を含めた細胞も本発明により提供される。本発明の抗体および抗体フラグメントその他のＮＧＦアンタゴニストは、疼痛の治療および管理に使用されることに加えて、ＮＧＦアンタゴニスト、例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとｐ７５との結合を大幅に阻害することなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、抗体もしくは抗体フラグメントその他の化合物、または神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、さらにＮＧＦとｐ７５との結合を阻害する抗体を使用する、神経障害性疼痛および炎症性疼痛関連の反応の治療に有用である。

【００５３】

それに関連して本出願には、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合、さらにはＮＧＦとｐ７５との結合も阻害するモノクローナル抗体およびフラグメント、および／またはＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、またＮＧＦとｐ７５との結合も阻害するＮＧＦ特異的抗体もしくは抗体フラグメントが記載されており、上記抗体およびフラグメントは、疼痛性障害および炎症などの他の障害の治療または予防にも有用である。上記抗体およびフラグメント、例えば一価または二価の薬剤は、循環半減期に影響を及ぼすために、例えばＰＥＧその他のポリマーの付加、または検出可能な薬剤もしくは機能性薬剤のような他の部分の付加などにより修飾されていてもよい。上記一価薬剤の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ＭｅｔＭａｂに類似した一価抗体分子またはその１つ以上の組合せが挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【００５４】

【図１】完全長抗体Ａｂ１に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図２】完全長抗体Ａｂ２に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図３】完全長抗体Ａｂ３に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。

【図４】完全長抗体Ａｂ４に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図５】完全長抗体Ａｂ５に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図６】完全長抗体Ａｂ６に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図７】完全長抗体Ａｂ７に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図８】完全長抗体Ａｂ８に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図９】完全長抗体Ａｂ９に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１０】完全長抗体Ａｂ１０に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１１】完全長抗体Ａｂ１１に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１２】完全長抗体Ａｂ１２に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１３】完全長抗体Ａｂ１３に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１４】完全長抗体Ａｂ１４に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１５】完全長抗体Ａｂ１５に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１６】完全長抗体Ａｂ１６に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１７】完全長抗体Ａｂ１７に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１８】完全長抗体Ａｂ１８に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図１９】完全長抗体Ａｂ１９に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図２０】完全長抗体Ａｂ２０に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図２１】ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）での発現により生成された完全長抗体Ａｂ２１に対応するポリヌクレオチドとポリペプチドの配列を示す図である。
【図２２】Ｆａｂ１の重鎖と軽鎖のポリペプチド配列を示す図である。
【図２３】Ｆａｂ２の重鎖と軽鎖のポリペプチド配列を示す図である。
【図２４】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１およびＡｂ２のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図２５】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ３のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図２６】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ４のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図２７】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ５およびＡｂ６のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図２８】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、Ｆａｂ１のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図２９】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、Ｆａｂ２のＮＧＦとのＥ

ＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３０】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ７およびＡｂ８のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３１】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ９およびＡｂ１０のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３２】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１１のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３３】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１２のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３４】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１３のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３５】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１４のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３６】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１５のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３７】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１６のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３８】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１７およびＡｂ１８のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図３９】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ１９のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図４０】以下に記載されているプロトコルに従って得られた、抗体Ａｂ２０のＮＧＦとのＥＬＩＳＡ結合に関するデータを示す図である。
【図４１】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１およびＡｂ２のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４２】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ３およびＡｂ４のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４３】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ５およびＡｂ６のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４４】実施例１に従って得られた、Ｆａｂ１およびＦａｂ２抗体フラグメントのＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４５】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ７およびＡｂ８のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４６】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ９およびＡｂ１０のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４７】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１１およびＡｂ１２のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４８】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１３およびＡｂ１４のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図４９】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１５のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図５０】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１６のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図５１】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１７およびＡｂ１８のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図５２】実施例１に従って得られた、抗体Ａｂ１９およびＡｂ２０のＴＦ１細胞増殖に関するデータを示す図である。
【図５３】実施例５に従って得られた、ＮＧＦ－ｐ７５相互作用の阻害に関する抗体Ａｂ３およびＡｂ４のデータを示す図である。抗体Ａｂ３およびＡｂ４はＮＧＦとｐ７５の相互作用を阻害する能力を示さない。

【図５４】実施例５に従って得られた、ＮＧＦ－ｐ７５相互作用の阻害に関する抗体Ａｂ１５およびＡｂ１６のデータを示す図である。抗体Ａｂ１５およびＡｂ１６はＮＧＦとｐ７５の相互作用を阻害する能力を示さない。
【図５５】実施例５に従って得られた、ＮＧＦ－ｐ７５相互作用の阻害に関する抗体Ａｂ５のデータを示す図である。抗体Ａｂ５はＮＧＦとｐ７５の相互作用を阻害する能力を示す。
【図５６】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図５７】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ２の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図５８】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ３の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体によるＰＣ－１２神経突起伸長の阻害が、異なるＮＧＦ結合選択性を示す抗ＮＧＦ抗体（すなわち、ＮＧＦとＴｒｋＡおよびｐ７５両方との相互作用を阻害する抗ＮＧＦ抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。
【図５９】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ５の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６０】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ６の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６１】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ７の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６２】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ８の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６３】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ９の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６４】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１０の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６５】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１１の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６６】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１３の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６７】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１７の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６８】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１８の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図６９】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１９の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。
【図７０】実施例７に従って抗体Ａｂ２、Ａｂ６およびＡｂ８の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。
【図７１】実施例７に従って抗体Ａｂ６およびＦａｂ１の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。
【図７２】実施例７に従って抗体Ａｂ３の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。
【図７３】実施例７に従って抗体Ａｂ６および抗体Ａｂ２１の投与後に実施した歩行分析による評価で、疼痛が対照での結果に比べて統計的に有意に減少したことを示す図である。
【図７４】実施例８に従って抗体Ａｂ２、Ａｂ６およびＡｂ８をそれぞれ投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。
【図７５】Ｆａｂ１抗体フラグメントの投与後、対照での炎症の結果に比べて炎症の有意

な増加がみられなかったことを示す図である。これに対し、実施例８に従って抗体Ａｂ６を投与したところ、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加した。
【図７６】実施例８に従って抗体Ａｂ３を投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。
【図７７】同様に、実施例８に従って抗体Ａｂ６および抗体Ａｂ２１を投与した後、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示す図である。
【図７８】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１６の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体によるＰＣ－１２神経突起伸長の阻害が、異なるＮＧＦ結合選択性を示す抗ＮＧＦ抗体（すなわち、ＮＧＦとＴｒｋＡおよびｐ７５両方との相互作用を阻害する抗ＮＧＦ抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。
【図７９】実施例６に従って得られた、濃度を漸増させた抗体Ａｂ１５の存在下でのＰＣ－１２神経突起伸長の阻害を示す図である。またこの結果は、同じ濃度の抗体によるＰＣ－１２神経突起伸長の阻害が、異なるＮＧＦ結合選択性を示す抗ＮＧＦ抗体（すなわち、ＮＧＦとＴｒｋＡおよびｐ７５両方との相互作用を阻害する抗ＮＧＦ抗体）でみられるものよりも少ないことも示している。
【発明を実施するための形態】
【００５５】
（好適な実施形態の詳細な説明）
定義
本発明は、記載されている特定の方法論、プロトコル、動物の種や属および試薬に限定されず、変化し得るものであることが理解されるべきである。また本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明するためのものであって、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図するものではないということも理解されるべきである。本明細書で使用される単数形「ａ」、「ａｎｄ」および「ｔｈｅ」は、文脈的にそうでないこと明らかでない限り、複数形の指示対象を包含するものとする。したがって、例えば、「細胞（ａ　ｃｅｌｌ）」を指す場合、それは複数の上記細胞を包含する、また「タンパク質（ｔｈｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ）」を指す場合、それは１つ以上のタンパク質および当業者に公知のその同等物を包含するなどである。本明細書で使用される技術用語および科学用語は、そうでないこと明らかでない限り、本発明が属する分野の当業者により一般に理解されているものと同義である。
【００５６】
神経成長因子（ＮＧＦ）：本明細書で使用されるＮＧＦ（ベーターＮＧＦ、ＨＳＡＮ５およびＮＧＦＢとも呼ばれる）は、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）から入手可能な次のような成熟アミノ酸配列ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）ベーター神経成長因子（β－ＮＧＦ）：
ＳＳＳＨＰＩＦＨＲＧＥＦＳＶＣＤＳＶＳＶＷＶＧＤＫＴＴＡＴＤＩＫＧＫＥＶＭＶＬＧＥＶＮＩＮＮＳＶＦＫＱＹＦＦＥＴＫＣＲＤＰＮＰＶＤＳＧＣＲＧＩＤＳＫＨＷＮＳＹＣＴＴＴＨＴＦＶＫＡＬＴＭＤＧＫＱＡＡＷＲＦＩＲＩＤＴＡＣＶＣＶＬＳＲＫＡＶＲＲＡ
（配列番号４１１）だけでなく、任意のプロ型、成熟型、可溶型および／または膜結合型の上記ＮＧＦアミノ酸配列、ならびに上記配列の突然変異体（ムテイン）、スプライス変異体、アイソフォーム、オルソログ、ホモログおよび各種変異体も包含する。
【００５７】
「神経増殖因子アンタゴニスト」とは、ＮＧＦにより誘発される少なくとも１つの生物活性、好ましくはＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはｐ７５との相互作用を含む活性に拮抗する、またはこれを阻害する分子のことである。このようなアンタゴニストとしては、ＴｒｋＡ、ｐ７５もしくはＮＧＦのフラグメントのようなポリペプチド、ＮＧＦ、ＴｒｋＡもしくはｐ７５と結合する核酸または抗体が挙げられる。例示される実施形態では、ＮＧＦアンタゴニストは、神経成長因子（ＮＧＦ）と結合して、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合阻害する、かつ／またはＮＧＦとｐ７５との結合を阻害する、少なくとも１つのＮＧＦ特異

的抗体または抗体フラグメントである。

【００５８】

本明細書の「組換え宿主」または「宿主細胞」は一般に、本発明によるＮＧＦアンタゴニスト、例えば、本発明によるＮＧＦ抗体、ＮＧＦ抗体フラグメントその他のＮＧＦアンタゴニストを産生するように遺伝子操作された細胞または非ヒト生物体を指す。このような宿主および宿主細胞としては、哺乳動物細胞、細菌、酵母、昆虫細胞、植物細胞およびトランスジェニックのげっ歯類、植物およびウシのような植物または動物が挙げられる。通常、抗体または抗体フラグメントは哺乳動物、細菌および酵母細胞で発現される。好適な実施形態では、対象となる抗体または抗体フラグメントを、抗体発現用の二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）酵母の培養物を利用した、特許により保護されている分泌発現系で発現させる。この発現系は、２０１１年４月１９日に発行された、Ｃｒｅｇｇの米国特許第７，９２７，８６３号に開示されており、上記明細書の内容は参照により本明細書に組み込まれる。例示される実施形態では、ＮＧＦアンタゴニスト、例えば抗ヒトＮＧＦ抗体および抗体フラグメントは、酵母、好ましくは接合型酵母である。

【００５９】

接合型酵母種：本発明では、この用語は、培養による増殖が可能な任意の二倍体または四倍体酵母を広く包含するものとする。このような酵母の種は、一倍体、二倍体その他の倍数体の形態で存在し得る。所与の倍数性の細胞は、適当な条件下では、その形態で無限の世代数にわたって増殖し得る。また二倍体細胞が胞子を形成して一倍体細胞を形成することもある。接合が連続すれば、二倍体株がさらに接合または融合することにより四倍体株が生じることもある。本発明は、一倍体酵母だけでなく、例えば接合またはスフェロプラスト融合により生じた、二倍体その他の倍数体の酵母細胞も使用することを企図する。このような酵母にはサッカロミセス科（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｔａｃｅａｅ）の仲間があり、この科にはアルキシオジマ属（Ａｒｘｉｏｚｙｍａ）、アスコボトリオジマ属（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）、シテロミセス属（Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ）、デバリオミセス属（Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ）、デッケラ属（Ｄｅｋｋｅｒａ）、エレモテシウム属（Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ）、イサトチェンキア属（Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ）、カザクスタニア属（Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ）、クリベロミセス属（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）、コダマエ属（Ｋｏｄａｍａｅａ）、ロデロミセス属（Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ）、パキソレン属（Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ）、ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）、サッカロミセス属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）、サツルニスポラ属（Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ）、テトラピシスポラ属（Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ）、トルラスポラ属（Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ）、ウィリオプシス属（Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ）およびチゴサッカロミセス属（Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）が含まれる。本発明において潜在的に有用な他の種類の酵母としては、ヤロウィア属（Ｙａｒｒｏｗｉａ）、ロドスポリジウム属（Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）、カンジダ属（Ｃａｎｄｉｄａ）、ハンゼヌラ属（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ）、フィロバシウム属（Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ）、スポリジオボルス属（Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ）、ブレラ属（Ｂｕｌｌｅｒａ）、ロイコスポリジウム属（Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）およびフィロバシデラ属（Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａ）が挙げられる。

【００６０】

本発明の好適な実施形態では、接合型酵母はピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）の仲間である。本発明のさらに好適な実施形態では、ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）の接合型酵母は、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）種、ピキア・メタノリカ（Ｐｉｃｈｉａ　ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ）種およびハンゼヌラ・ポリモルファ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）（ピキア・アングスタ（Ｐｉｃｈｉａ　ａｎｇｕｓｔａ））種のうちの１つである。本発明の特に好適な実施形態では、ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）の接合型酵母はピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）種である。

【００６１】

選択マーカー：選択マーカーとは、例えば形質転換事象を介して遺伝子または遺伝子フ

ラグメントを受け取った細胞に増殖表現型（物理的成長特性）を付与する、その遺伝子または遺伝子フラグメントのことである。上記のような細胞は選択マーカーにより、選択増殖培地中、選択マーカー遺伝子を受け取らなかった細胞が増殖できない条件下で、生存し増殖することができる。一般に選択マーカー遺伝子はいくつかの種類に分類され、ポジティブ選択マーカー遺伝子、例えば、抗生物質その他の薬剤に対する耐性、温度に対する耐性（２種類のｔｓ変異体を交配するか、または１種類のｔｓ変異体を形質転換した場合）をそれぞれ細胞に付与する遺伝子など、ネガティブ選択マーカー遺伝子、例えば、その生合成遺伝子をもたないあらゆる細胞が必要とする特定の栄養素を含まない培地で増殖する能力を細胞に付与する生合成遺伝子、または野生型遺伝子をもたない細胞により細胞を増殖不能にする、突然変異を誘発した生合成遺伝子などの種類がある。適当なマーカーとしては、特に限定されないが、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３などが挙げられる。

【００６２】

発現ベクター：このＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内で外来タンパク質を発現させる操作を容易にするエレメントを含んでいる。多くの場合、最初に細菌宿主、例えば大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）において形質転換のための配列操作およびＤＮＡ作製を行い、またベクターは通常、細菌の複製起点および適当な細菌選択マーカーを含めた、上記操作を容易にする配列を含んでいる。選択マーカーは、選択培地で増殖させる形質転換された宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含むベクターで形質転換されなかった宿主細胞は、培地では生存できない。典型的な選択遺伝子は、ａ）抗生物質その他の毒素に対する耐性を付与するタンパク質、（ｂ）栄養要求性の欠損を補完するタンパク質、または（ｃ）複合培地から得られない重要な栄養素を補充するタンパク質をコードするものである。酵母の形質転換のためのベクターおよび方法の例は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆　Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　ｙｅａｓｔ　ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｃｏｕｒｓｅ　ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓに記載されている。

【００６３】

本発明の方法で使用する発現ベクターは、形質転換された宿主細胞または宿主菌株を特定するための選択用の栄養要求性マーカーまたは薬剤マーカーを含めた、宿主細胞に特異的な配列をさらに含む。さらに、薬剤マーカーを用いて、宿主細胞またはトランスジェニック動物内のベクターのコピー数を増幅させてもよい。

【００６４】

目的とするポリペプチドコード配列は、宿主細胞またはトランスジェニック動物内でのポリペプチドの発現をもたらす転写制御配列および翻訳制御配列と作動可能に連結されている。このようなベクター成分には、特に限定されないが、エンハンサーエレメント、プロモーターおよび転写終止配列のうちの１つ以上が含まれる。ポリペプチド分泌のための配列、例えばシグナル配列なども含まれ得る。発現ベクターが宿主細胞ゲノム内に組み込まれることが多いため、宿主細胞の複製起点の有無は任意選択である。本発明の一実施形態では、目的とするポリペプチドは、宿主細胞、例えば酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適化された分泌が生じる配列と作動可能に連結されているか、または融合している。

【００６５】

核酸が別の核酸配列と機能的な関係に置かれているとき、それは「作動可能に連結されている」ことになる。例えば、シグナル配列のＤＮＡがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合、それはポリペプチドのＤＮＡと作動可能に連結されていることになり、またプロモーターまたはエンハンサーがコード配列の転写に影響を及ぼす場合、それはコード配列と作動可能に連結されていることになる。一般に「作動可能に連結されている」とは、連結されているＤＮＡ配列が隣接している、また分泌リーダー

の場合はそれらが連結し、かつリーディングフレーム内にあるという意味である。しかし、エンハンサーは隣接している必要はない。連結は、好都合な制限部位でのライゲーションによって、あるいは当業者に公知のＰＣＲ／組換え法によって行われる（Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）。このような部位が存在しない場合、常法に従って、合成されたオリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーを使用する。

【００６６】

プロモーターとは構造遺伝子の開始子ドンの上流（５’）（一般的には約１００～１０００ｂｐ以内）に位置する翻訳されない配列のことであり、それが作動可能に連結されている特定の核酸配列の転写および翻訳を制御するものである。このようなプロモーターはいくつかのクラス、すなわち、誘導性プロモーター、構成的プロモーターおよび抑制プロモーター（リプレッサーの不在に応答して転写レベルを増加させる）に分類される。誘導性プロモーターは、培養条件、例えば栄養素の有無の変化、または温度の変化に応答して、その制御下でＤＮＡからの高レベルの転写を開始させ得る。

【００６７】

またプロモーターフラグメントは、相同組換えの部位および酵母ゲノム内の同じ部位への発現ベクターの組み込みの部位としても働き得るが、別の方法では、相同組換えの部位として選択マーカーを用いる。ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）の形質転換がＣｒｅｇｇら（１９８５）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：３３７６－３３８５に記載されている。

【００６８】

ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）由来の適当なプロモーターの例としては、ＡＯＸ１およびプロモーター（Ｃｒｅｇｇら（１９８９）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９：１３１６－１３２３）；ＩＣＬ１プロモーター（Ｍｅｎｅｎｄｅｚら（２００３）Ｙｅａｓｔ ２０（１３）：１０９７－１０８）；グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーター（ＧＡＰ）（Ｗａｔｅｒｈａｍら（１９９７）Ｇｅｎｅ １８６（１）：３７－４４）；ならびにＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎら（１９９８）Ｇｅｎｅ ２１６（１）：９３－１０２）が挙げられる。ＧＡＰプロモーターは強力な構成的プロモーターであり、ＡＯＸプロモーターおよびＦＬＤ１プロモーターは誘導性である。

【００６９】

他の酵母プロモーターとしては、ＡＤＨ１、アルコールデヒドロゲナーゼＩＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋの各プロモーターおよびそれに由来するキメラプロモーターが挙げられる。さらに本発明では、酵母以外のプロモーター、例えば哺乳動物、昆虫、植物、爬虫類、植物、両生類、ウイルスおよび鳥類などのプロモーターを使用してもよい。最も一般的には、プロモーターは、哺乳動物プロモーター（発現遺伝子に内在することもある）を含むか、または酵母系での効率的な転写をもたらす酵母プロモーターもしくはウイルスプロモーターを含む。

【００７０】

目的とするポリペプチドは、組換えにより直接作製するだけでなく、異種ポリペプチド、例えば、成熟タンパク質またはポリペプチドのN-末端に特異的切断部位を有するシグナル配列その他のポリペプチドとの融合ポリペプチドとして作製してもよい。一般にシグナル配列は、ベクターの構成要素であっても、ベクター内に挿入されるポリペプチドコード配列の一部分であってもよい。選択される異種シグナル配列は、宿主細胞内で利用される標準的な経路の１つで認識されプロセシングを受けるものであることが好ましい。サッカロミセス・セレビシエ（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）α因子プレプロシグナルは、ピキア・パストリス（Ｐ．ｐａｓｔｏｒｉｓ）からの各種組換えタンパク質の分泌に有効であることが明らかにされている。他の酵母シグナル配列としては、α接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列および他の分泌型酵母ポリペプチド由来のシグナル配列が挙げられる。さらに、選択した発現系での分泌を増強するように上記シグナルペプチド配列を操作してもよい。このほか、目的とする分泌シグナルとしては哺乳動物シグナル配列が挙げられ、その配列は、分泌されるタンパク質に対して異種性のものであっても、分泌さ

れるタンパク質に天然のものであってもよい。シグナル配列はプレペプチド配列を含み、場合によりプロペプチド配列を含み得る。このようなシグナル配列の多くが当該技術分野で公知であり、免疫グロブリン鎖にみられるシグナル配列、例えば、Ｋ２８プレプロ毒素配列、ＰＨＡ－Ｅ、ＦＡＣＥ、ヒトＭＣＰ－１、ヒト血清アルブミンシグナル配列、ヒトＩｇ重鎖、ヒトＩｇ軽鎖などがこれに含まれる。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ １１（２）７５（１９９８）およびＫｏｂａｙａｓｈｉら，Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ ２（４）２５７（１９９８）を参照されたい。

【００７１】

ベクター内に転写活性化因子配列を挿入することにより転写を増加させてもよい。転写活性化因子は、通常は約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用エレメントであり、プロモーターに作用してＤＮＡの転写を増加させる。転写エンハンサーは方向および位置に比較的依存せず、イントロンおよびコード配列自体の中の転写単位の５’および３’にみられる。エンハンサーはコード配列の５’または３’の位置でベクター内に挿入されていてもよいが、プロモーターから５’の部位に位置することが好ましい。

【００７２】

また真核宿主細胞で使用する発現ベクターは、転写の終了およびｍＲＮＡの安定化に必要な配列を含んでいてもよい。このような配列は一般に、真核もしくはウイルスＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域の翻訳終止コドンの３’から入手可能である。この領域は、ｍＲＮＡの翻訳されない部分にポリアデニル化フラグメントとして転写されるヌクレオチドセグメントを含んでいる。

【００７３】

上に挙げた構成要素を１つ以上含む適当なベクターの構築では、標準的なライゲーション技術またはＰＣＲ／組換え法を用いる。単離されたプラスミドまたはＤＮＡフラグメントを切断し、目的に合わせて組み立て、所望の形態に再び連結するか、または組換え法を用いて、必要なプラスミドを作製する。構築されたプラスミド内での正しい配列を確認する解析を行うために、ライゲーション混合物を用いて宿主細胞を形質転換し、必要に応じて抗生物質耐性（例えば、アンピシリンまたはＺｅｏｃｉｎ）により、形質転換が成功した形質転換細胞を選択する。形質転換細胞由来のプラスミドを調製し、制限酵素的消化による解析および／または配列決定を行う。

【００７４】

フラグメントの制限酵素による切断およびライゲーションとは別の方法として、ａｔｔ部位と組換え酵素に基づく組換え法を用いて、ＤＮＡ配列をベクター内に挿入してもよい。このような方法は、例えばＬａｎｄｙ（１９８９），Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９により記載されており、当業者に公知である。この方法では、ラムダおよび大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）によりコードされる組換えタンパク質の混合物により仲介される、分子間でのＤＮＡ組換えを利用する。相互作用するＤＮＡ分子の特定の付着（ａｔｔ）部位の間で組換えが起こる。ａｔｔ部位に関する記載は、ＷｅｉｓｂｅｒｇおよびＬａｎｄｙ（１９８３），Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｇｅ Ｌａｍｂｄａ，ｉｎ Ｌａｍｂｄａ ＩＩ，Ｗｅｉｓｂｅｒｇ編（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ），ｐｐ．２１１－２５０を参照されたい。組換え後にａｔｔ部位が、各親ベクターから与えられた配列で構成されるハイブリッド配列になるように、組換え部位に隣接するＤＮＡセグメントを入れ替える。組換えは任意のトポロジーのＤＮＡ間で生じ得る。

【００７５】

目的とする配列を適当なベクター内に連結する、特異的プライマーを使用してａｔｔＢ部位を含むＰＣＲ産物を生成する、ａｔｔ部位を含む適当なベクター内にクローン化されたｃＤＮＡライブラリーを作製することなどにより、目的とする配列内にａｔｔ部位を導入してもよい。

【００７６】

本明細書で使用されるフォールディングは、ポリペプチドおよびタンパク質の三次元構造を指し、アミノ酸残基間の相互作用がその構造の安定化に働く。構造の決定には非共有結合による相互作用が重要であるが、目的とするタンパク質は通常、２個のシステイン残基により形成される、分子内および／または分子間の共有結合によるジスルフィド結合を有する。天然のタンパク質およびポリペプチドまたその誘導体および変異体では、適切なフォールディングは通常、最適な生物活性を生じる配置になっており、活性、例えばリガンド結合、酵素活性などをアッセイすることにより好都合にモニターすることができる。

【００７７】

場合により、例えば、所望の生成物が合成によるものである場合には、生物活性に基づくアッセイがあまり意味のないものとなる。このような分子の適切なフォールディングは、物理的特性、エネルギー的考察、モデル実験などに基づいて決定することができる。

【００７８】

フォールディングおよびジスルフィド結合形成を促進する酵素、すなわちフォールダーゼ、シャペロニンなどを１つ以上コードする配列の導入により、発現宿主をさらに改変してもよい。このような配列は、当該技術分野で公知のように、ベクター、マーカーなどを用いて、酵母宿主細胞内で構成的に発現させても、誘導により発現させてもよい。好ましくは、所望の発現パターンに十分な転写調節エレメントを含む配列を、標的化法により宿主細胞ゲノム内に安定に組み込む。

【００７９】

例えば、真核ＰＤＩは、タンパク質システインの酸化およびジスルフィド結合の異性化の有効な触媒であるばかりでなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの同時発現により、複数のジスルフィド結合を有する活性なタンパク質の産生が促進され得る。このほか、ＢＩＰ（免疫グロブリン重鎖結合タンパク質）やシクロフィリンなどの発現も対象となる。本発明の一実施形態では、各一倍体の親菌株は異なるフォールディング酵素を発現し、例えば、例えば一方の菌株がＢＩＰを発現し、他方の菌株がＰＤＩまたは両者の組合せを発現する。

【００８０】

「所望のタンパク質」または「所望の抗体」という用語は互換的に使用され、一般には標的、すなわちＮＧＦに特異的な親抗体、あるいは本明細書に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれに由来する結合部分を指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合しこれを認識する特異的な形状を有するポリペプチド鎖を含有する任意の分子構造を包含し、この場合、１つ以上の非共有結合による相互作用が、この分子構造とエピトープとの間の複合体を安定化させる。原型となる抗体分子は免疫グロブリンであり、あらゆる入手源、例えば、ヒト、げっ歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌその他の哺乳動物、ニワトリその他の鳥類などに由来するＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤなどのあらゆる種類の免疫グロブリンは「抗体」と見なされる。本発明による出発物質として有用な抗体作製の好適な入手源はウサギである。数多くの抗体コード配列が記載されており、また当該技術分野で公知の方法により作製してもよい。その例としては、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳動物抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（ｓｃＦｖなど）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ（サメ由来の一本鎖抗体）、小モジュール分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ－ｍｏｄｕｌａｒ ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）（ＳＭＩＰｓ）およびＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$などのような抗体フラグメントが挙げられる。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡら，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９．Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０；Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳら，Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ，Ｎａｔ

ｕｒｅ．１９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８－７３；Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤら，Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ，ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｌｏｏｐ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１ Ａｕｇ；３８（４）：３１３－２６；Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ Ｃら，Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ ｃｈａｉｎｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６－８；Ｇｉｌｌ ＤＳら，Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３－８．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ １９を参照されたい。

【００８１】

例えば、遺伝子工学により抗体または抗原結合フラグメントを作製してもよい。この技術では、他の方法と同様に抗体産生細胞を所望の抗原または免疫原に対して感作させる。抗体産生細胞から単離したメッセンジャーＲＮＡを鋳型として利用し、ＰＣＲ増幅を用いてｃＤＮＡを作製する。増幅された免疫グロブリンｃＤＮＡの適当なセクションを発現ベクター内に挿入することにより、それぞれが最初の抗原特異性を保持した１種類の重鎖遺伝子と１種類の軽鎖遺伝子を含むベクターのライブラリーを作製する。重鎖遺伝子ライブラリーと軽鎖遺伝子ライブラリーを組み合わせて、コンビナトリアルライブラリーを構築する。これにより、重鎖と軽鎖（抗体分子のＦａｂフラグメントまたは抗原結合フラグメントと類似している）を同時発現するクローンのライブラリーが得られる。これらの遺伝子を有するベクターを宿主細胞内に同時形質移入する。形質移入された宿主内で抗体遺伝子の合成が誘導されると、重鎖と軽鎖のタンパク質が自己集合して、抗原または免疫原によるスクリーニングで検出することができる活性な抗体が生じる。

【００８２】

目的とする抗体コード配列には、天然の配列によりコードされるものだけでなく、遺伝暗号の縮重により本開示の核酸と配列が一致しない核酸およびその変異体によりコードされるものも含まれる。変異体ポリペプチドはアミノ酸（ａａ）の置換、付加および欠失を含み得る。アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換であっても、グリコシル化部位を改変するため、または機能上不要な１つ以上のシステイン残基の置換もしくは欠失によりミスフォールディングを最小化するために非必須アミノ酸を除去する置換であってもよい。タンパク質の特定の領域（例えば、機能ドメイン、触媒アミノ酸残基など）の増強された生物活性を保持するまたは有するように変異体を設計してもよい。変異体はほかにも、本明細書に開示されるポリペプチドのフラグメント、特に生物学的に活性なフラグメントおよび／または機能ドメインに対応するフラグメントを含む。クローン化遺伝子のｉｎ ｖｉｔｒｏ変異誘発の技術は公知である。また、タンパク質分解に対する耐性を向上させるため、または溶解度特性を最適化するため、または治療剤としての適性を高めるために通常の分子生物学的技術を用いて改変されたポリペプチドも本発明に含まれる。

【００８３】

本明細書のキメラ抗体は、少なくとも２つの異なる抗体の一部を１つ以上組み合わせることにより得られる任意の抗体を包含し、組み合わせる抗体は同じ種のものであっても、ことなる種のものであってもよい。キメラ抗体は一般に、ヒト抗体に由来する部分と非ヒト抗体に由来する部分とを含んでいる。本明細書では、キメラ抗体はヒト化抗体を含むが、これはヒト化抗体がヒト抗体由来の部分と非ヒト抗体由来の部分とを含んでいる、すなわち、ヒト化抗体は通常、ヒトフレームワーク残基と非ヒト抗体ＣＤＲとを含むからである。したがって、本出願では、キメラ抗体とヒト化抗体が互換的に記載されることがある。

【００８４】

キメラ抗体は、１種の抗体産生細胞から得られた軽鎖および重鎖の可変領域（V_Lおよ

びＶ$_H$）と、別の種に由来する軽鎖および重鎖の定常領域とを組み合わせて、組換え手段により作製され得る。しかし、本明細書に記載されているように、「キメラ抗体またはキメラ抗体フラグメント」は、少なくとも２つの異なる抗体から生じるまたはこれに由来するアミノ酸残基を含む、任意の抗体または抗体フラグメントを広く包含するものとし、上記少なくとも２つの異なる抗体は同じ種のものであっても、異なる種のものであってもよい。本明細書では通常、キメラ抗体は、大部分がヒトドメインである抗体を作製するために、げっ歯類またウサギの可変領域とヒト定常領域を組み合わせたものである。このようなキメラ抗体の作製は当該技術分野で公知であり、標準的な手段（例えば、内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，６５９号記載されている）により行うことができる。さらに、本発明のキメラ抗体のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９の定常領域から選択され得ることが考慮される。

【００８５】

本発明によるヒト化抗体は通常、さらに多くのヒト様免疫グロブリンドメインを含むように設計され、動物由来の抗体の相補性決定領域だけ（全部またはほとんど）を組み込み得るが、動物由来の抗体のフレームワーク残基が１つ以上存在していてもよい。免疫原性を回避するためにこれを最小限にするのが好ましい。このことは、モノクローナル抗体可変領域の超可変ループ配列を慎重に検討してからヒト抗体鎖の構造に適合させることにより達成される。この工程は表面的には複雑であるが、実際には単純である。例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，１８７，２８７号を参照されたい。場合により、例えば、置換された残基がヒト抗体の同じ位置で頻繁にみられるものであれば、および／または改変が抗原結合に悪影響を及ぼさないものであれば、ヒト化抗体内の動物由来抗体の１つ以上のＣＤＲ残基を改変してもよい。

【００８６】

完全な免疫グロブリン（またはその組換えによる対応物）、エピトープ結合部位を含む免疫グロブリンフラグメント（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$その他のフラグメント）を合成してもよい。組換え免疫グロブリン技術を用いて「フラグメント」または最小限の免疫グロブリンを設計してもよい。例えば、融合軽鎖可変領域と重鎖可変領域を合成することにより、本発明で使用する「Ｆｖ」免疫グロブリンを作製してもよい。また抗体を組み合わせたもの、例えば、２つの異なるＦｖ特異性を有する二特異性抗体も対象となる。本発明の別の実施形態では、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）およびＩｇＮＡＲが免疫グロブリンフラグメントに包含される。

【００８７】

免疫グロブリンおよびそのフラグメントを翻訳後に修飾して、例えば、化学的リンカーのようなエフェクター部分、検出可能な部分、例えば蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分などを付加してもよく、あるいは本発明の方法および組成物にストレプトアビジン、アビジンまたはビオチンなどのような特異的結合部分を使用してもよい。追加のエフェクター分子の例は後に記載する。

【００８８】

遺伝暗号に従ったポリヌクレオチド配列の翻訳によりポリペプチド配列が生じる場合、そのポリヌクレオチド配列は生じたポリペプチド配列に「対応する」（すなわち、そのポリヌクレオチド配列は生じたポリペプチド配列を「コードする」）ことになり、２つの配列が同じポリペプチド配列をコードする場合、１つのポリヌクレオチド配列がもう１つのポリヌクレオチド配列に「対応する」ことになる。

【００８９】

ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインとは、より大きなＤＮＡ分子内にあり、天然ではその大きな分子と関連してみられない、識別可能なＤＮＡのセグメントのことであ

る。したがって、異種領域が哺乳動物遺伝子をコードしている場合、その遺伝子には通常、入手源の生物体のゲノム内ではその哺乳動物ゲノムＤＮＡに隣接していないＤＮＡが隣接している。異種領域のもう１つの例は、コード配列自体が天然にみられない構築物である（例えば、ゲノムコード配列が、イントロンを含んでいるか、または天然の遺伝子とは異なるコドンを有する合成配列を含んでいるｃＤＮＡ）。対立遺伝子変異または天然の突然変異事象によって本明細書に記載のようなＤＮＡの異種領域が生じることはない。

【００９０】

「コード配列」とは、（遺伝暗号の点から）タンパク質またはペプチドの配列に対応する、またはこれをコードするコドンのインフレーム配列のことである。２つのコード配列またはその相補的な配列が同じアミノ酸配列をコードしている場合、両コード配列は互いに対応していることになる。適当な制御配列と結合したコード配列が転写および翻訳されて、ポリペプチドが生じ得る。ポリアデニル化シグナル／転写終止配列は通常、コード配列の３’側に位置する。「プロモーター配列」とは、細胞内のＲＮＡポリメラーゼと結合して、下流（３’方向）のコード配列の転写を開始させることができるＤＮＡ制御領域のことである。プロモーター配列は通常、コード配列の転写に影響を及ぼす制御分子（例えば、転写因子）と結合するための部位をさらに含んでいる。ＲＮＡポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列と結合してコード配列をｍＲＮＡに転写し、次いでそのｍＲＮＡが、コード配列によりコードされるタンパク質に翻訳される場合、そのコード配列は、プロモーター配列の「制御下にある」、またはプロモーターと「作動可能に連結されている」ことになる。

【００９１】

ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質のような外来物質を生物体または宿主細胞内に導入するために使用されるものである。典型的なベクターには組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）およびリポソーム（ポリペプチド用）がある。「ＤＮＡベクター」とは、別のポリヌクレオチドセグメントを結合させて、その結合したセグメントの複製を生じさせるプラスミド、ファージまたはコスミドのようなレプリコンのことである。「発現ベクター」とは、適当な宿主細胞によるポリペプチド合成を指令する制御配列を含むＤＮＡベクターのことである。これは通常、ＲＮＡポリメラーゼと結合してｍＲＮＡの転写を開始するプロモーターだけでなく、リボソーム結合部位およびｍＲＮＡのポリペプチド（１つまたは複数）への翻訳を指令する開始シグナルも意味する。発現ベクターの的確なリーディングフレーム内の適切な部位にポリヌクレオチド配列を組み込み、そのベクターによって適当な宿主細胞が形質転換されれば、前記ポリヌクレオチド配列にコードされるポリペプチドの産生が可能になる。

【００９２】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」とは、特定の核酸配列の複数コピーをｉｎ　ｖｉｔｒｏで生成することである。増幅された配列は通常、ＤＮＡの形態である。このような増幅を行うための各種技術がＶａｎ　Ｂｒｕｎｔによる総説（１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，８（４）：２９１－２９４）に記載されている。ポリメラーゼ連鎖反応すなわちＰＣＲは核酸増幅の原型であり、本明細書におけるＰＣＲの使用は他の適当な増幅技術の例と見なされるべきである。

【００９３】

脊椎動物の抗体の一般的な構造は、現在ではよく理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５（１９７１））。抗体は分子量約２３，０００ダルトンの同一の軽ポリペプチド鎖（「軽鎖」）２本と、分子量５３，０００～７０，０００の同一の重ポリペプチド鎖（「重鎖」）２本とで構成されている。この４本の鎖がジスルフィド結合で結合して「Ｙ字型」構造を形成し、この構造の中で、軽鎖は「Ｙ字型」構造の口の部分から始まる腕木として重鎖を支える形になっている。「Ｙ字型」構造の「枝」の部分はF_{ab}領域と呼ばれ、「Ｙ字型」構造の幹の部分はF_{C}領域と呼ばれる。アミノ酸配列の方向は、「Ｙ字型」構造上端をＮ-末端、各鎖下端をＣ末端とするものである。Ｎ-末端は抗原により生じた抗原に対する特異性を有する可変領域

をもち、長さが約１００アミノ酸であり、軽鎖と重鎖の間および抗体間でわずかな違いがみられる。

【００９４】

各鎖の可変領域は、各鎖の残りの長さにわたる定常領域と連結しており、特定のクラスの抗体内ではその抗体の特異性（すなわち、特異性を生じさせる抗原）に違いはみられない。免疫グロブリン分子のクラスを決定する定常領域は主に５種類が知られている（ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤおよびＩｇＥはγ、μ、α、δおよびε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタおよびイプシロン）重鎖定常領域に対応する）。定常領域またはクラスは、後に生じる補体活性化（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，第２版，ｐ．４１３－４３６，Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））およびその他の細胞応答（Ａｎｄｒｅｗｓ，Ｄ．Ｗ．ら，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ １－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）；Ｋｏｈｌ，Ｓ．ら，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４８：１８７（１９８３））を含めた抗体のエフェクター機能を決定し、可変領域は、自身が反応する抗原を決定する。軽鎖はκ（カッパ）とλ（ラムダ）に分類される。各重鎖クラスはカッパ軽鎖またはラムダ軽鎖を用いて調製することができる。免疫グロブリンがハイブリドーマまたはＢ細胞により生成されると、軽鎖と重鎖が共有結合により互いに結合し、２本の重鎖の「尾」の部分が共有結合のジスルフィド結合により互いに結合している。

【００９５】

「可変領域」または「ＶＲ」という語句は、抗体の軽鎖と重鎖の対それぞれにあって、抗体と抗原の結合に直接関与するドメインを指す。各重鎖は一端が可変ドメイン（V_H）で、これに数個の定常ドメインが続いている。各軽鎖は一端が可変ドメイン（V_L）、他端が定常ドメインであり、軽鎖の定常ドメインは重鎖の最初の定常ドメインと並び、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと並んでいる。

【００９６】

「相補性決定領域」、「超可変領域」または「ＣＤＲ」という語句は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域内にある１つ以上の超可変領域または相補性決定領域（ＣＤＲ）を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）を参照されたい）。上記語句には、Ｋａｂａｔらにより定義される超可変領域（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，” Ｋａｂａｔ Ｅ．ら，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８３）または抗体の三次元構造の超可変ループ（ＣｈｏｔｈｉａおよびＬｅｓｋ，Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６ ９０１－９１７（１９８７））が含まれる。各鎖のＣＤＲはフレームワーク領域によって互いに近接して取り囲まれており、他の鎖のＣＤＲとともに抗原結合部位の形成に関与する。ＣＤＲ内には、抗体－抗原相互作用でＣＤＲにより利用される重要な接触残基となる選択性決定領域（ＳＤＲ）と呼ばれる選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ，Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，３６：２５－３４（２００５））。

【００９７】

「フレームワーク領域」または「ＦＲ」という語句は、抗体の軽鎖と重鎖の可変領域内にある１つ以上のフレームワーク領域を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）を参照されたい）。上記語句には、抗体の軽鎖と重鎖の可変領域内にあるＣＤＲの間に位置するアミノ酸配列の領域が含まれる。

【００９８】

ＮＧＦに対して結合活性を有するＡｎｔｉ－ＮＧＦ抗体およびその結合フラグメント

抗体Ａｂ１

１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１もしくはそのフラグメント、またはＡｂ１と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

ＡＬＶＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＲＰ
ＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＤＡＧＶＰＳＲＦＲＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣ
ＤＤＶＧＴＹＹＣＱＳＡＦＤＳＤＳＴＥＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１）。

【００９９】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

ＡＬＶＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＲＰ
ＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＤＡＧＶＰＳＲＦＲＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣ
ＤＤＶＧＴＹＹＣＱＳＡＦＤＳＤＳＴＥＮＴＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２）。

【０１００】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：

ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＴＳＩＧＳＴＶＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴ
ＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＤＤＹＤＥＭＴＹＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３）。

【０１０１】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：

ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＷＩＧＶＩＴＳＩＧＳＴＶＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴ
ＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＤＤＹＤＥＭＴＹＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳ
ＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮ
ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩ
ＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳ
ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ
ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ
ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ
ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤ
ＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ
ＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４）。

【０１０２】

さらに本発明は、配列番号１の可変軽鎖配列もしくは配列番号２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５、配列番号６および配列番号７のポリペプチド配列を１つ以上、ならびに／または配列番号３の可変重鎖配列もしくは配列番号４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号８、配列番号９および配列番号１０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体

またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０１０３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１または配列番号２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３または配列番号４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０１０４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１の可変軽鎖配列または配列番号２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５、配列番号６および配列番号７のポリペプチド配列１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０１０５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３の可変重鎖配列または配列番号４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号８、配列番号９および配列番号１０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０１０６】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１の可変軽鎖領域；配列番号３の可変重鎖領域；配列番号１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５、配列番号６および配列番号７）；および配列番号３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８、配列番号９および配列番号１０）。

【０１０７】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号２および配列番号４を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ有する、Ａｂ１である。

【０１０８】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントまたはＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１に関して、ＦａｂフラグメントはⅠ、配列番号１の可変軽鎖配列と配列番号３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号１および／または配列番号３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１０９】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ａｂ１の酵素的消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ１またはそのフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０１１０】

抗体Ａｂ２

１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ２もしくはそのフラグメント、またはＡｂ２と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、お

よび疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＤＡＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＡＦＤＳＤＳＴＥＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１１）。

【０１１１】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＤＡＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＳＡＦＤＳＤＳＴＥＮＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１２）。

【０１１２】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＴＳＩＧＳＴＶＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＤＤＹＤＥＭＴＹＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳ
Ｓ（配列番号１３）。

【０１１３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＶＩＴＳＩＧＳＴＶＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＤＤＹＤＥＭＴＹＦＮＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳ
ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１４）。

【０１１４】

さらに本発明は、配列番号１１の可変軽鎖配列もしくは配列番号１２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１５、配列番号１６および配列番号１７のポリペプチド配列を１つ以上、ならびに／または配列番号１３の可変重鎖配列もしくは配列番号１４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０１１５】
また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１１または配列番号１２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３または配列番号１４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。
【０１１６】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１１の可変軽鎖配列または配列番号１２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１５、配列番号１６および配列番号１７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０１１７】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３の可変重鎖配列または配列番号１４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０１１８】
また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１１の可変軽鎖領域；配列番号１３の可変重鎖領域；配列番号１１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５、配列番号１６および配列番号１７）；および配列番号１３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０）。
【０１１９】
本発明の特に好適な実施形態では、ヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１２および配列番号１４を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ａｂ２である。
【０１２０】
本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントまたはＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２に関して、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１１の可変軽鎖配列と配列番号１３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号１１および／または配列番号１３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。
【０１２１】
本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ２またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。
【０１２２】
抗体Ａｂ３
１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ３もしくはそのフラグメント、またはＡｂ３と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとｐ７５との結合に大幅に影響を及ぼすことなくＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予

防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：
ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＭＧＤＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＰＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＬＰＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱ
ＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＤＹＤＤＤＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号２１）。

【０１２３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：
ＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＭＧＤＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＰＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＬＰＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱ
ＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＤＹＤＤＤＡＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２２）。

【０１２４】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＶＭＩＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＹＩＧＩＴＷＳＡＧＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴ
ＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＧＧＧＧＳＩＹＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２３）。

【０１２５】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：
ＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＶＭＩＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＹＩＧＩＴＷＳＡＧＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴ
ＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＧＧＧＧＳＩＹＤＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳ
ＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴ
ＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨ
ＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰ
ＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶ
ＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳ
ＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳ
ＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦ
ＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳ
ＰＧＫ（配列番号２４）。

【０１２６】

さらに本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列もしくは配列番号２２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号２５、配列番号２６および配列番号２７のポリペプチド配列を１つ以上、ならびに／または配列番号２３の可変重鎖配列もしくは配列番号２４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号２８、配列番号２９および配列番号３０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０１２７】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１または配列番号２２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発

明の抗体フラグメントは、配列番号２３または配列番号２４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０１２８】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１の可変軽鎖配列または配列番号２２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号２５、配列番号２６および配列番号２７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０１２９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３の可変重鎖配列または配列番号２４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号２８、配列番号２９および配列番号３０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０１３０】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号２１の可変軽鎖領域；配列番号２３の可変重鎖領域；配列番号２１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５、配列番号２６および配列番号２７）；および配列番号２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８、配列番号２９および配列番号３０）。

【０１３１】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号２２および配列番号２４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ３である。

【０１３２】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ３に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号２１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号２３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号２１および／または配列番号２３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１３３】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ３の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ３またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ４

【０１３４】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ４またはそのフラグメント、あるいはＡｂ４と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を抑制し、そしてＮＧＦとｐ７５との会合に対して容易に感知できるほど影響を及ぼさないし、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有する

キメラまたはヒト化抗体を包含する：
【化１】
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKR
（配列番号３１）。

【０１３５】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：
【化２】
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号３２）。

【０１３６】
本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：
【化３】
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSS（配列番号３３）。

【０１３７】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：
【化４】
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK（配列番号３４）。

【０１３８】
本発明はさらに、配列番号３１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号３５、配列番号３６および配列番号３７のポリペプチド配列、または配列番号３２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号３３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号３８、配列番号

３９および配列番号４０のポリペプチド配列、または配列番号３４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１３９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３１または配列番号３２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３３または配列番号３４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１４０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号３５、配列番号３６および配列番号３７のポリペプチド配列、または配列番号３２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１４１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のポリペプチド配列、または配列番号３４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１４２】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号３１の可変軽鎖領域；配列番号３３の可変重鎖領域；配列番号３１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３５、配列番号３６、および配列番号３７）；ならびに配列番号３３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８、配列番号３９、および配列番号４０）。

【０１４３】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号３２および配列番号３４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ４である。

【０１４４】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ４に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号３１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号３３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号３１および／または配列番号３３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１４５】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ４の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ４またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ５

【０１４６】
例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ５またはそのフラグメント、あるいはＡｂ５と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合、およびＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：
【化５】
AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKR
（配列番号４１）。
【０１４７】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：
【化６】
AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号４２）。
【０１４８】
本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：
【化７】
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNT
WYASWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGT
LVTVSS（配列番号４３）。
【０１４９】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化８】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNT
WYASWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK（配列番号４４）。

【０１５０】

本発明はさらに、配列番号４１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号４５、配列番号４６、および配列番号４７のポリペプチド配列、または配列番号４２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号４８、配列番号４９、および配列番号５０のポリペプチド配列、または配列番号４４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１５１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４１または配列番号４２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４３または配列番号４４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される。

【０１５２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号４５、配列番号４６、および配列番号４７のポリペプチド配列、または配列番号４２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１５３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号４８、配列番号４９、および配列番号５０のポリペプチド配列、または配列番号４４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１５４】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号４１の可変軽鎖領域；配列番号４３の可変重鎖領域；配列番号４１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４５、配列番号４６、および配列番号４７）；ならびに配列番号４３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４８、配列番号４９、および配列番号５０）。

【０１５５】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号４２および配

列番号４４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ５である。

【０１５６】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ５に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号４１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号４３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号４１および／または配列番号４３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１５７】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ５の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ５またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ６

【０１５８】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ６またはそのフラグメント、あるいはＡｂ６と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化９】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR

（配列番号５１）。

【０１５９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化１０】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号５２）。

【０１６０】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化１１】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSS（配列番号５３）。

【０１６１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化１２】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK（配列番号５４）。

【０１６２】

本発明はさらに、配列番号５１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列、または配列番号５２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号５３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０のポリペプチド配列、または配列番号５４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１６３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５１または配列番号５２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３または配列番号５４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１６４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列、または配列番号５２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１６５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列、または配列番号５４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１６６】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号５１の可変軽鎖領域；配列番号５３の可変重鎖領域；配列番号５１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７）；ならびに配列番号５３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０）。

【０１６７】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号５２および配列番号５４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ６である。

【０１６８】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ６に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号５３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号５１および／または配列番号５３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１６９】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ６の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ６またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ７

【０１７０】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ７またはそのフラグメント、あるいはＡｂ７と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化１３】

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVV
KR（配列番号６１）。

【０１７１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化１４】

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号６２）。

【０１７２】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化１５】

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSS（配列番号６３）。

【０１７３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化１６】

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK（配列番号６４）。

【０１７４】

本発明はさらに、配列番号６１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号６５、配列番号６６および配列番号６７のポリペプチド配列、または配列番号６２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号６８、配列番号６９、および配列番号７０のポリペプチド配列、または配列番号６４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１７５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号６１または配列番号６２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号６３または配列番号６４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１７６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号６１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号６５、配列番号６６および配列番号６７のポリペプチド配列、または配列番号６２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１７７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号６８、配列番号６９および配列番号７０のポリペプチド配列、または配列番号６４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１７８】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号６１の可変軽鎖領域；配列番号６３の可変重鎖領域；配列番号６１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号６５、配列番号６６および配列番号６７）；ならびに配列番号６３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号６８、配列番号６９および配列番号７０）。

【０１７９】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号６２および配列番号６４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ７である。

【０１８０】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ７に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号６１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号６３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号６１および／または配列番号６３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１８１】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ７の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ７またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ８

【０１８２】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ８またはそのフラグメント、あるいはＡｂ８と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化１７】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKR

（配列番号７１）。

【０１８３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化１８】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号７２）。

【０１８４】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化１９】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDP
WGQGTLVTVSS（配列番号７３）。

【０１８５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化２０】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDP
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK（配列番号７４）。

【０１８６】

本発明はさらに、配列番号７１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号７５、配列番号７６および配列番号７７のポリペプチド配列、または配列番号７２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号７３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のポリペプチド配列、または配列番号７４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別

の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１８７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号７１または配列番号７２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号７３または配列番号７４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１８８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号７１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号７５、配列番号７６および配列番号７７のポリペプチド配列、または配列番号７２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１８９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号７３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のポリペプチド配列、または配列番号７４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０１９０】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号７１の可変軽鎖領域；配列番号７３の可変重鎖領域；配列番号７１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７５、配列番号７６および配列番号７７）；ならびに配列番号７３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０）。

【０１９１】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号７２および配列番号７４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ８である。

【０１９２】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ８に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号７１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号７３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号７１および／または配列番号７３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０１９３】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ８の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ８またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ９

【０１９４】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ９またはそのフラグメント、あるいはＡｂ

９と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化２１】

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR

（配列番号８１）。

【０１９５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化２２】

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号８２）。

【０１９６】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化２３】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT
VSS（配列番号８３）。

【０１９７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化２４】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号８４）。

【０１９８】

本発明はさらに、配列番号８１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号８５、配列番号８６および配列番号８７のポリペプチド配列、または配列番号８２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号８８、配列番号８９および配列番号９０のポリペプチド配列、または配列番号８４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０１９９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８１または配列番号８２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８３または配列番号８４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２００】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号８５、配列番号８６および配列番号８７のポリペプチド配列、または配列番号８２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２０１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号８８、配列番号８９および配列番号９０のポリペプチド配列、または配列番号８４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２０２】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号８１の可変軽鎖領域；配列番号８３の可変重鎖領域；配列番号８１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８５、配列番号８６および配列番号８７）；ならびに配列番号８３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号８８、配列番号８９および配列番号９０）。

【０２０３】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号８２および配列番号８４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ９である。

【０２０４】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ９に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号８１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号８３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号８１および／または配列番号８３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２０５】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ９の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ９またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細

菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１０

【０２０６】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１０またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１０と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化２５】

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR

（配列番号９１）。

【０２０７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化２６】

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号９２）。

【０２０８】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化２７】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWG
QGTLVTVSS（配列番号９３）。

【０２０９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化２８】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK（配列番号９４）。

【０２１０】

本発明はさらに、配列番号９１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号９５、配列番号９６および配列番号９７のポリペプチド配列、または配列番号９２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号９３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号９８、配列番号９９および配列番号１００のポリペプチド配列、または配列番号９４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２１１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号９１または配列番号９２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号９３または配列番号９４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２１２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号９１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号９５、配列番号９６および配列番号９７のポリペプチド配列、または配列番号９２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２１３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号９３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号９８、配列番号９９および配列番号１００のポリペプチド配列、または配列番号９４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２１４】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号９１の可変軽鎖領域；配列番号９３の可変重鎖領域；配列番号９１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号９５、配列番号９６および配列番号９７）；ならびに配列番号９３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９８、配列番号９９および配列番号１００）。

【０２１５】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号９２および配列番号９４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１０である。

【０２１６】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１０に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号９１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号９３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号９１および／または配列番号９３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２１７】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１０の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１０またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１１

【０２１８】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１１またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１１と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化２９】

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKR

（配列番号１０１）。

【０２１９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化３０】

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１０２）。

【０２２０】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化３１】

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ
GTLVTVSS（配列番号１０３）。

【０２２１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化３２】

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK（配列番号１０４）。

【０２２２】

本発明はさらに、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１０５、配列番号１０６および配列番号１０７のポリペプチド配列、または配列番号１０２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１０８、配列番号１０９および配列番号１１０のポリペプチド配列、または配列番号１０４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２２３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０１または配列番号１０２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０３または配列番号１０４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２２４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１０５、配列番号１０６および配列番号１０７のポリペプチド配列、または配列番号１０２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２２５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１０８、配列番号１０９および配列番号１１０のポリペプチド配列、または配列番号１０４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２２６】
本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１０１の可変軽鎖領域；配列番号１０３の可変重鎖領域；配列番号１０１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０５、配列番号１０６および配列番号１０７）；ならびに配列番号１０３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０８、配列番号１０９および配列番号１１０）。
【０２２７】
本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１０２および配列番号１０４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１１である。
【０２２８】
本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１１に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１０１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１０３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１０１および／または配列番号１０３の付加、欠失および変異をさらに企図する。
【０２２９】
本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１１の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１１またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１２

【０２３０】
例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１２またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１２と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：
【化３３】

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKR

（配列番１１１）。
【０２３１】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化３４】

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１１２）。

【０２３２】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化３５】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGP
FNIWGQGTLVTVSS（配列番号１１３）。

【０２３３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化３６】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGP
FNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK（配列番号１１４）。

【０２３４】

本発明はさらに、配列番号１１１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１１５、配列番号１１６および配列番号１１７のポリペプチド配列、または配列番号１１２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１１３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１１８、配列番号１１９および配列番号１２０のポリペプチド配列、または配列番号１１４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２３５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１１１または配列番号１１２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本

発明の抗体フラグメントは、配列番号１１３または配列番号１１４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２３６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１１１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１１５、配列番号１１６および配列番号１１７のポリペプチド配列、または配列番号１１２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２３７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１１３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１１８、配列番号１１９および配列番号１２０のポリペプチド配列、または配列番号１１４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２３８】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１１１の可変軽鎖領域；配列番号１１３の可変重鎖領域；配列番号１１１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１１５、配列番号１１６および配列番号１１７）；ならびに配列番号１１３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１１８、配列番号１１９および配列番号１２０）。

【０２３９】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１１２および配列番号１１４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１２である。

【０２４０】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１２に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１１１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１１３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１１１および／または配列番号１１３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２４１】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１２の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１２またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１３

【０２４２】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１３またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１３と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化３７】

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVK
R（配列番号１２１）。

【０２４３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化３８】

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号１２２）。

【０２４４】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化３９】

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTL
VTVSS（配列番号１２３）。

【０２４５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化４０】

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK（配列番号１２４）。

【０２４６】

本発明はさらに、配列番号１２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１２５、配列番号１２６および配列番号１２７のポリペプチド配列、または配列番号１２２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１２８、配列番号１２９および配列番号１３０のポリペプチド配列、または配列番号１２４

の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２４７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２１または配列番号１２２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２３または配列番号１２４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２４８】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１２５、配列番号１２６および配列番号１２７のポリペプチド配列、または配列番号１２２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２４９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１２８、配列番号１２９および配列番号１３０のポリペプチド配列、または配列番号１２４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２５０】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１２１の可変軽鎖領域；配列番号１２３の可変重鎖領域；配列番号１２１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２５、配列番号１２６および配列番号１２７）；ならびに配列番号１２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２８、配列番号１２９および配列番号１３０）。

【０２５１】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１２２および配列番号１２４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１３である。

【０２５２】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１３に関しては、ＦａｂフラグメントはＦａｂフラグメントは、配列番号１２１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１２３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１２１および／または配列番号１２３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２５３】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、ＦａｂフラグメントはＡｂ１３の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１３またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１４

【０２５４】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１４またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１４と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を、ならびにＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化４１】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR

（配列番号１３１）。

【０２５５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化４２】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１３２）。

【０２５６】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化４３】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSS（配列番号１３３）。

【０２５７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化４４】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK（配列番号１３４）。

【０２５８】

本発明はさらに、配列番号１３１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１３５、配列番号１３６および配列番号１３７のポリペプチド配列、または配列番号１３２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１３３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１３８、配列番号１３９および配列番号１４０のポリペプチド配列、または配列番号１３４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２５９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３１または配列番号１３２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３３または配列番号１３４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２６０】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１３５、配列番号１３６および配列番号１３７のポリペプチド配列、または配列番号１３２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２６１】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１３８、配列番号１３９および配列番号１４０のポリペプチド配列、または配列番号１３４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２６２】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１３１の可変軽鎖領域；配列番号１３３の可変重鎖領域；配列番号１３１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１３５、配列番号１３６および配列番号１３７）；ならびに配列番号１３３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１３８、配列番号１３９および配列番号１４０）。

【０２６３】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号

１３２および配列番号１３４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１４である。

【０２６４】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１４に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１３１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１３３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１３１および／または配列番号１３３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２６５】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１４の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１４またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１５

【０２６６】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１５またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１５と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を抑制し、ＮＧＦとｐ７５との会合に容易に感知可能な影響を及ぼさず、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化４５】

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVV
KR（配列番号１４１）。

【０２６７】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化４６】

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号１４２）。

【０２６８】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化４７】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYY
ATWAKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSS

（配列番号１４３）。

【０２６９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：

【化４８】

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYY
ATWAKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号１４４）。

【０２７０】

本発明はさらに、配列番号１４１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１４５、配列番号１４６および配列番号１４７のポリペプチド配列、または配列番号１４２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１４８、配列番号１４９および配列番号１５０のポリペプチド配列、または配列番号１４４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２７１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１４１または配列番号１４２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１４３または配列番号１４４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２７２】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１４１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１４５、配列番号１４６および配列番号１４７のポリペプチド配列、または配列番号１４２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２７３】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１４８、配列番号１４９および配列番号１５０のポリペプチド配列、または配列番号１４４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２７４】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１４１の可変軽鎖領域；配列番号１４３の可変重鎖領域；配列番号１４１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４５、配列番号１４６および配列番号１４７）；ならびに配列番号１４３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４８、配列番号１４９および配列番号１５０）。

【０２７５】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１４２および配列番号１４４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１５である。

【０２７６】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１５に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１４１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１４３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１４１および／または配列番号１４３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２７７】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１５の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１５またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１６

【０２７８】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１６またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１６と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を抑制し、ＮＧＦとｐ７５との会合に容易に感知可能な影響を及ぼさず、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化４９】

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT

GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR

（配列番号１５１）。

【０２７９】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化５０】

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT
GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号１５２）。

【０２８０】

本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体を包含する：

【化５１】

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGP
GTLVTVSS（配列番号１５３）。

【０２８１】

本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラまたはヒト化抗体も包含する：

【化５２】

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK（配列番号１５４）。

【０２８２】

本発明はさらに、配列番号１５１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１５５、配列番号１５６および配列番号１５７のポリペプチド配列、または配列番号１５２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１５３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１５８、配列番号１５９および配列番号１６０のポリペプチド配列、または配列番号１５４の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２８３】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１５１または配列番号１５２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本

発明の抗体フラグメントは、配列番号１５３または配列番号１５４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２８４】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１５５、配列番号１５６および配列番号１５７のポリペプチド配列、または配列番号１５２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２８５】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１５８、配列番号１５９および配列番号１６０のポリペプチド配列、または配列番号１５４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２８６】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１５１の可変軽鎖領域；配列番号１５３の可変重鎖領域；配列番号１５１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５５、配列番号１５６および配列番号１５７）；ならびに配列番号１５３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５８、配列番号１５９および配列番号１６０）。

【０２８７】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラまたはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１５２および配列番号１５４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１６である。

【０２８８】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１６に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１５１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１５３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１５１および／または配列番号１５３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０２８９】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１６の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１６またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

抗体Ａｂ１７

【０２９０】

例示的一実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１７またはそのフラグメント、あるいはＡｂ１７と同一のまたは重複するエピトープと結合する抗体または抗体フラグメントを、そして、単独で、または別の活性作用物質、例えばＮＳＡＩＤまたはオピオイド鎮痛薬または別の生物製剤と連携して、疼痛または無痛覚症を処置するかまたは防止する場合におけるその使用を提供するが、この場合、上記の抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合、およびＮＧＦとｐ７５との会合を抑制し、および／または疼痛を抑制するかまたは防止する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変軽鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：

【化５３】
AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLES
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVK
R（配列番号１６１）。

【０２９１】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む軽鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：
【化５４】
AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLES
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号１６２）。

【０２９２】
本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む可変重鎖配列を保有するキメラ抗体を包含する：
【化５５】
QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTT
YYASWAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVT
VSS（配列番号１６３）。

【０２９３】
本発明は、ＮＧＦとの結合特異性を有し、そして下記の配列を含む重鎖配列を保有するキメラ抗体も包含する：
【化５６】
QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTT
YYASWAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
（配列番号１６４）。

【０２９４】
本発明はさらに、配列番号１６１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１６５、配列番号１６６および配列番号１６７のポリペプチド配列、または配列番号１６２の軽鎖配列のうちの１つ以上、および／または配列番号１６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１６８、配列番号１６９および配列番号１７０のポリペプチド配列、または配列番号１６４

の重鎖配列のうちの１つ以上、あるいはこれらのポリペプチド配列の組合せを含む抗体を意図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記のＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列、ならびに重鎖および軽鎖配列のうちの（それらのすべてを含めて）１つ以上の組合せを含み、代替的にはそれらで構成される。

【０２９５】

本発明は、ＮＧＦとの結合特性を有する抗体のフラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１６１または配列番号１６２のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１６３または配列番号１６４のポリペプチド配列を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２９６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１６１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１６５、配列番号１６６および配列番号１６７のポリペプチド配列、または配列番号１６２の軽鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２９７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１６８、配列番号１６９および配列番号１７０のポリペプチド配列、または配列番号１６４の重鎖配列のうちの１つ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される。

【０２９８】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントのうちの１つ以上を包含する抗体フラグメントも意図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号１６１の可変軽鎖領域；配列番号１６３の可変重鎖領域；配列番号１６１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１６５、配列番号１６６および配列番号１６７）；ならびに配列番号１６３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１６８、配列番号１６９および配列番号１７０）。

【０２９９】

本発明の特に好ましい一実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１６２および配列番号１６４を含むか、代替的にはそれらで構成され、そして本明細書中に記述される生物学的活性のうちの少なくとも１つを有するＡｂ１７である。

【０３００】

本発明のさらなる特に好ましい一実施形態では、抗体フラグメントは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（フラグメント抗原結合）フラグメント、または本明細書中に記載されるＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体Ａｂ１７に関しては、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１６１の可変軽鎖配列、ならびに配列番号１６３の可変重鎖配列を包含する。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに関する結合特異性を保持しながら、上記Ｆａｂにおける配列番号１６１および／または配列番号１６３の付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０３０１】

本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂフラグメントは、Ａｂ１７の酵素的消化（例えばパパイン）により産生され得る。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体、例えばＡｂ１７またはそのＦａｂフラグメントは、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統における発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられるが、これに限定されない。

【０３０２】

抗体Ａｂ１８

１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１８もしくはそのフラグメント、またはＡｂ１８と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＴＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＳＮＶＤＮＮＶＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１７１）。

【０３０３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＴＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＩＳＮＶＤＮＮＶＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦ
ＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳ
ＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶ
ＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１７２）。

【０３０４】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＧＹＮＬＶＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＦＩＳＹＧＤＴＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＮＴＹＤＹＧＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１７３）。

【０３０５】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＧＹＮＬＶＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＦＩＳＹＧＤＴＴＹＹＡＳＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＮＴＹＤＹＧＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳ
ＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮ
ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩ
ＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳ
ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ
ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ
ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ
ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤ
ＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ
ＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１７４）。

【０３０６】

さらに本発明は、配列番号の可変軽鎖配列１７１もしくは配列番号１７２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１７５、配列番号１７６および配列番号１７７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号１７３の可変重鎖配列もしくは配列番号１７４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１７８、配列番号１７９および配列番号１８０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発

明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０３０７】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１７１または配列番号１７２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１７３または配列番号１７４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０３０８】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７１の可変軽鎖配列または配列番号１７２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１７５、配列番号１７６および配列番号１７７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３０９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７３の可変重鎖配列または配列番号１７４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１７８、配列番号１７９および配列番号１８０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３１０】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１７１の可変軽鎖領域；配列番号１７３の可変重鎖領域；配列番号１７１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７５、配列番号１７６および配列番号１７７）；および配列番号１７３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７８、配列番号１７９および配列番号１８０）。

【０３１１】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１７２および配列番号１７４を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ａｂ１８である。

【０３１２】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントまたはＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１８に関して、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１７１の可変軽鎖配列と配列番号１７３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号１７１および／または配列番号１７３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０３１３】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ１８またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０３１４】

抗体Ａｂ１９

１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ１９もしくはそのフラグメント、また

はＡｂ１９と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：
ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＮＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＶ
ＱＣＤＡＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＳＳＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ（配列番号１８１）。

【０３１５】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：
ＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＮＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＶ
ＱＣＤＡＡＡＴＹＹＣＡＧＧＹＳＳＳＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦ
ＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳ
ＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶ
ＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１８２）。

【０３１６】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体を含む：
ＱＳＶＥＡＳＧＧＲＬＶＭＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＴＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＷＩＧＤＩＹＦＳＮＥＥＴＮＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＮＶ
ＩＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＰＤＶＥＩＡＩＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１８３）。

【０３１７】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体も含む：
ＱＳＶＥＡＳＧＧＲＬＶＭＰＧＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＴＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰ
ＧＫＧＬＥＷＩＧＤＩＹＦＳＮＥＥＴＮＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＮＶ
ＩＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＰＤＶＥＩＡＩＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴ
ＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳ
ＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣ
ＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶ
ＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ
ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫ
ＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫ
ＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳ
ＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ
ＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１８４）。

【０３１８】

さらに本発明は、配列番号１８１の可変軽鎖配列もしくは配列番号１８２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１８５、配列番号１８６および配列番号１８７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号１８３の可変重鎖配列もしくは配列番号１８４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１８８、配列番号１８９および配列番号１９０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメン

トは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０３１９】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１８１または配列番号１８２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１８３または配列番号１８４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０３２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８１の可変軽鎖配列または配列番号１８２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１８５、配列番号１８６および配列番号１８７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８３の可変重鎖配列または配列番号１８４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１８８、配列番号１８９および配列番号１９０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３２２】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１８１の可変軽鎖領域；配列番号１８３の可変重鎖領域；配列番号１８１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８５、配列番号１８６および配列番号１８７）；および配列番号１８３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８８、配列番号１８９および配列番号１９０）。

【０３２３】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１８２および配列番号１８４を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ａｂ１９である。

【０３２４】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントまたはＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１９に関して、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１８１の可変軽鎖配列と配列番号１８３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号１８１および／または配列番号１８３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０３２５】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ１９またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０３２６】

抗体Ａｂ２０

１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ２０もしくはそのフラグメント、またはＡｂ２０と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、

および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＱＮＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬ
ＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＡＧＧＹＴＳＳＳＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１９１）。

【０３２７】
また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＳＳＱＮＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬ
ＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＡＧＧＹＴＳＳＳＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦ
ＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳ
ＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶ
ＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１９２）。

【０３２８】
さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＴＹＷＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＤＩＹＦＳＮＥＥＴＮＹＡＴＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＳＰＤＶＥＩＡＩＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１９３）。

【０３２９】
また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＴＹＷＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＤＩＹＦＳＮＥＥＴＮＹＡＴＳＡＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＳＰＤＶＥＩＡＩＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９４）。

【０３３０】
さらに本発明は、配列番号１９１の可変軽鎖配列もしくは配列番号１９２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１９５、配列番号１９６および配列番号１９７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号１９３の可変重鎖配列もしくは配列番号１９４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１９８、配列番号１９９および配列番号２００のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体も企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組

合せを含むか、あるいはこれよりなる。
【０３３１】
また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１９１または配列番号１９２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１９３または配列番号１９４のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。
【０３３２】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１９１の可変軽鎖配列または配列番号１９２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号１９５、配列番号１９６および配列番号１９７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０３３３】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１９３の可変重鎖配列または配列番号１９４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号１９８、配列番号１９９および配列番号２００のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０３３４】
また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１９１の可変軽鎖領域；配列番号１９３の可変重鎖領域；配列番号１９１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１９５、配列番号１９６および配列番号１９７）；および配列番号１９３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１９８、配列番号１９９および配列番号２００）。
【０３３５】
本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号１９２および配列番号１９４を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ａｂ２０である。
【０３３６】
本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントまたはＭｅｔＭａｂ様一価薬剤を含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２０に関して、Ｆａｂフラグメントは、配列番号１９１の可変軽鎖配列と配列番号１９３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号１９１および／または配列番号１９３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。
【０３３７】
本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ａｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ２０またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。
【０３３８】
抗体Ａｂ２１
１つの例示的実施形態では、本発明は、抗体Ａｂ２１もしくはそのフラグメント、またはＡｂ２１と同じもしくは重複するエピトープと結合する抗体もしくは抗体フラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活

性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＦＴＶＳＤＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号５１）。

【０３３９】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＦＴＶＳＤＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４０１）。

【０３４０】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む可変重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体を含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＧＲＮＧＮＴＷＹＡＳＳＡＲＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＧＲＳＶＡＹＹＶＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳ
Ｓ（配列番号５３）。

【０３４１】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、キメラ抗体またはヒト化抗体も含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＧＲＮＧＮＴＷＹＡＳＳＡＲＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＧＲＳＶＡＹＹＶＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳ
ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４０２）。

【０３４２】

さらに本発明は、配列番号５１の可変軽鎖配列もしくは配列番号４０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号５３の可変重鎖配列もしくは配列番号４０２の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体またはそのフラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０３４３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５１または配列番号４０１のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３または配列番号４０２のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０３４４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列または配列番号４０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３４５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変重鎖配列または配列番号４０２の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３４６】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号５１の可変軽鎖領域；配列番号５３の可変重鎖領域；配列番号５１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７）；および配列番号５３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０）。

【０３４７】

本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、配列番号４０１および配列番号４０２を含むか、あるいはこれよりなり、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ａｂ２１である。

【０３４８】

本発明の特に好適なさらなる実施形態では、抗体フラグメントは、本明細書に記載のＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合）フラグメントを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２１に関して、Ｆａｂフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列と配列番号５３の可変重鎖配列とを含む。本発明のこの実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を保持した状態での前記Ｆａｂ内の配列番号５１および／または配列番号５３に対する付加、欠失および変異をさらに企図する。

【０３４９】

本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現により、Ａｂ２１またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０３５０】

抗体フラグメントＦａｂ１

１つの例示的実施形態では、本発明は、Ｆａｂ１と同じまたは重複するエピトープと結合するそのＦａｂフラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記Ｆａｂフラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載

する配列を含む軽鎖配列を有する、Ｆａｂ抗体フラグメントを含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＦＴＶＳＤＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４０５）。

【０３５１】

さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、Ｆａｂ抗体フラグメントを含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＧＲＮＧＮＴＷＹＡＳＳＡＲＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＧＲＳＶＡＹＹＶＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳ
ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨ（配列番号４０６）。

【０３５２】

さらに本発明は、配列番号５１の可変軽鎖配列もしくは配列番号４０５の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号５３の可変重鎖配列もしくは配列番号４０６の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体フラグメントも企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。

【０３５３】

また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５１または配列番号４０５のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３または配列番号４０６のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。

【０３５４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列または配列番号４０５の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３５５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変重鎖配列または配列番号４０６の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３５６】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号５１の可変軽鎖領域；配列番号５３の可変重鎖領域；配列番号５１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７）；および配列番号５３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０）。

【０３５７】
本発明の特に好適な実施形態では、抗ＮＧＦ抗体フラグメントは、配列番号４０５および配列番号４０６を含み、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ｆａｂ１である。本発明の一実施形態では、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）により抗体フラグメントＦａｂ１を作製してもよい。
【０３５８】
抗体フラグメントＦａｂ２
１つの例示的実施形態では、本発明は、Ｆａｂ２と同じまたは重複するエピトープと結合するＦａｂフラグメント、および疼痛または無痛覚症の治療または予防における、単独でのその使用または別の活性作用物質、例えば、ＮＳＡＩＤもしくはオピオイド鎮痛剤または別の生物製剤とのその併用を提供し、前記抗体または抗体フラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとｐ７５との結合を阻害し、かつ／または疼痛を抑制もしくは予防する。一実施形態では、本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む軽鎖配列を有する、Ｆａｂ抗体フラグメントを含む：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＦＴＶＳＤＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４０７）。
【０３５９】
さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつ次に記載する配列を含む重鎖配列を有する、Ｆａｂ抗体フラグメントを含む：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＶＳＮＹＡＶＧＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＧＲＮＧＮＴＷＹＡＳＳＡＲＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＹＧＲＳＶＡＹＹＶＦＮＩＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳ
ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＡＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨ（配列番号４０８）。
【０３６０】
さらに本発明は、配列番号５１の可変軽鎖配列もしくは配列番号４０７の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上、および／または配列番号５３の可変重鎖配列もしくは配列番号４０８の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲもしくは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上、または上記ポリペプチド配列の組合せを含む、抗体フラグメントを企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、上記すべてを含めた、上記ＣＤＲ、可変重鎖および可変軽鎖配列ならびに重鎖および軽鎖配列の１つ以上の組合せを含むか、あるいはこれよりなる。
【０３６１】
また本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５１または配列番号４０７のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。本発明の別の実施形態では、本発明の一実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３または配列番号４０８のポリペプチド配列を含むか、あるいはこれよりなる。
【０３６２】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５１の可変軽鎖配列または配列番号４０７の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０３６３】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変重鎖配列または配列番号４０８の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のポリペプチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０３６４】
また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントを１つ以上含む抗体フラグメントも企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体のフラグメントは、次に挙げる抗体フラグメントを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号５１の可変軽鎖領域；配列番号５３の可変重鎖領域、配列番号５１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６および配列番号５７）；および配列番号５３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０）。
【０３６５】
本発明の特に好適な実施形態では、抗ＮＧＦ抗体フラグメントは、配列番号４０７および配列番号４０８を含み、かつ本明細書に記載の生物活性を少なくとも１つ含む、Ｆａｂ１である。
【０３６６】
本明細書に記載されている本発明の別の実施形態（下記）では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系での発現によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本発明の一実施形態では、本明細書の実施例に記載のプロトコルを用いたピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）での発現により、抗体フラグメントＦａｂ２を作製してもよい。
【０３６７】
別の実施形態では、抗体フラグメントは、次に挙げる非限定的な形態のうちの１つ以上の形態で存在し得る：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖおよび一本鎖Ｆｖの各抗体の形態。好適な実施形態では、本明細書に記載の抗ＮＧＦ抗体は、次に記載する配列を含むカッパ定常軽鎖配列をさらに含む：
【０３６８】
ＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷ
ＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫ
ＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号４１２）。
【０３６９】
別の好適な実施形態では、本明細書に記載の抗ＮＧＦ抗体は、次に記載する配列を含むガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：
【０３７０】
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４１３）。
【０３７１】
別の実施形態では、本発明は、配列番号３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７

３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１４３、１５３、１６３、１７３、１８３、１９３もしくは４０２またはその変異体から選択されるＶ$_{H}$ポリペプチド配列を含み、かつ配列番号１、１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１もしくは４０１またはその変異体から選択されるＶ$_{L}$ポリペプチド配列をさらに含む、単離抗ＮＧＦ抗体を企図し、ここでは、前記Ｖ$_{H}$またはＶ$_{L}$ポリペプチドの１つ以上のフレームワーク残基（ＦＲ残基）が別のアミノ酸残基に置換されて、ＮＧＦと特異的に結合する抗ＮＧＦ抗体が生じる。上記変異体は、上記可変ポリペプチドと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であり、かつＮＧＦと結合する抗体または抗体フラグメントを生じるものであることが好ましい。本発明は、ヒト化形態およびキメラ形態の上記形態を企図する。キメラ抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８またはＩｇＧ１９の各定常領域に由来するＦｃを含み得る。

【０３７２】

本発明の一実施形態では、抗体またはＶ$_{H}$もしくはＶ$_{L}$ポリペプチドは、本明細書に記載のヒト化工程の開始前に１つ以上のウサギＢ細胞集団から生じるか、またはそこから選択されるものである。

【０３７３】

本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントは、ｐ７５またはＴｒｋＡに対する結合特異性を有さない。本発明のさらなる実施形態では、抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントは、ＮＧＦとｐ７５および／またはＴｒｋＡとの結合を阻害する。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつ／またはその生物学的作用に拮抗する。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントは、ＮＧＦとｐ７５および／またはその多量体との結合ならびにＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつｐ７５およびＴｒｋＡの生物学的作用に拮抗する。本発明の別の実施形態では、抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントは、ＮＧＦとＴｒｋＡおよび／またはその多量体との結合を阻害し、かつＮＧＦとｐ７５との相互作用を大幅に阻害しない。本発明の抗体および抗体フラグメントは、その結合選択性に応じて、ｐ７５およびＴｒｋＡの１つ以上の生物学的作用に拮抗することが好ましい。

【０３７４】

本明細書で述べられているように、抗体およびそのフラグメントを翻訳後に修飾して、化学的リンカーのようなエフェクター部分、検出可能な部分、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質および化学発光部分など、または機能的部分、例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性物質および放射性物質などを付加してもよい。さらに、循環時間または半減期に影響を及ぼすために、対象となる抗体および抗体フラグメントをポリエチレングリコール（ＰＥＧ）のような水溶性ポリマーの直接的または間接的付加などにより修飾してもよい。

【０３７５】

検出可能な部分に関して、酵素のさらなる例としては、特に限定されないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、β‐ガラクトシダーゼおよびルシフェラーゼが挙げられる。蛍光物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリンおよびダンシルクロリドが挙げられる。化学発光部分のさらなる例としては、特に限定されないが、ルミノールが挙げられる。生物発光物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられる。放射性物質のさらなる例としては、特に限定されないが、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）およびリン３２（^{32}Ｐ）が挙げられる。

【０３７６】
機能的部分に関して、細胞毒性物質の例としては、特に限定されないが、メトトレキサート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５‐フルオロウラシルデカルバジン；アルキル化剤、例えばメクロレタミン、チオエパ（ｔｈｉｏｅｐａ）クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソウレア、シクロホスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）など；ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビサントレン含めたアントラサイクリン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン（ＡＭＣ）を含めた抗生物質；ならびに抗有糸分裂物質、例えばビンカアルカロイド、ビンクリスチンおよびビンブラスチンが挙げられる。その他の細胞毒性物質としては、パクリタキセル（タキソール）、リシン、シュードモナスエキソトキシン、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、エトポシド、テノポシドテノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、副腎皮質ステロイド、ミトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロンおよび上記細胞毒性物質の混合物が挙げられる。

【０３７７】
さらなる細胞毒性物質としては、特に限定されないが、化学療法剤、例えばカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキソルビシン、５‐フルオロウラシル、マイトマイシンＣ、アクチノマイシンＤ、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびブレオマイシンなどが挙げられる。リシン、ジフテリア毒素およびシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）毒素のような植物および細菌由来の毒性酵素をヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその結合フラグメントとコンジュゲートして、細胞型特異的殺作用試薬を作製してもよい（Ｙｏｕｌｅら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：５４８３（１９８０）；Ｇｉｌｌｉｌａｎｄら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４５３９（１９８０）；Ｋｒｏｌｉｃｋら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：５４１９（１９８０））。

【０３７８】
その他の細胞毒性物質としては、Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇにより米国特許第６，６５３，１０４号に記載されている細胞毒性リボヌクレアーゼが挙げられる。また本発明の実施形態は、アルファ粒子またはベータ粒子を放射する放射性核種が、錯体形成剤使用の有無に関係なく抗体またはその結合フラグメントと安定に結合している、放射性免疫複合体にも関する。このような放射性核種としては、ベータ放射体、例えばリン－３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム－４７（^{47}Ｓｃ）、銅－６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム－６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム－８８（^{88}Ｙ）、イットリウム－９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム－１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム－１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム－１８６（^{186}Ｒｅ）またはレニウム－１８８（^{188}Ｒｅ）など、およびアルファ放射体、例えばアスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、鉛－２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）またはアクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）などが挙げられる。

【０３７９】
抗体またはその結合フラグメントと検出可能な部分などをコンジュゲートする方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、Ｈｕｎｔｅｒら，Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５（１９６２）；Ｄａｖｉｄら，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４（１９７４）；

Ｐａｉｎら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９（１９８１）；およびＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７（１９８２）により記載されている方法などがある。

【０３８０】

また、半減期または循環時間に影響を及ぼすために、抗体または抗体フラグメントをＰＥＧ化などにより修飾してもよい。また、増大したポリペプチドの溶解性、安定性および循環時間（ｉｎ ｖｉｖｏ半減期）または減少した免疫原性などのさらなる長所をもたらすために、抗体またはそのフラグメントを化学的に修飾してもよい（米国特許第４，１７９，３３７号を参照されたい）。誘導体化のための化学的部分は、水溶性ポリマー、例えばポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなどから選択され得る。抗体およびそのフラグメントは、分子内のランダムな位置で、または分子内の所定の位置で修飾されていてもよく、また結合した化学的部分を１つ、２つ、３つまたはそれ以上含んでもよい。

【０３８１】

ポリマーは、任意の分子量であってよく、また分岐していても分岐していなくてもよい。ポリエチレングリコールに関しては、好適な分子量は、操作および製造を容易にするために、約１ｋＤａ～約１００ｋＤａ（「約」という用語は、ポリエチレングリコールの調製の際に、分子の分子量が記載の分子量よりも大きいことも小さいこともあることを意味する）である。所望の治療プロファイル（例えば、所望の徐放持続時間、もしあれば生物活性に対する作用、操作の簡便性、抗原性の程度またはその欠如、および治療用のタンパク質またはアナログに対するポリエチレングリコールの他の既知の作用）に応じて、他の大きさのものを用いてもよい。例えば、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約２００、５００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００、８０００、８５００、９０００、９５００、１０，０００、１０，５００、１１，０００、１１，５００、１２，０００、１２，５００、１３，０００、１３，５００、１４，０００、１４，５００、１５，０００、１５，５００、１６，０００、１６，５００、１７，０００、１７，５００、１８，０００、１８，５００、１９，０００、１９，５００、２０，０００、２５，０００、３０，０００、３５，０００、４０，０００、５０，０００、５５，０００、６０，０００、６５，０００、７０，０００、７５，０００、８０，０００、８５，０００、９０，０００、９５，０００または１００，０００ｋＤａであってよい。例えば、米国特許第５，６４３，５７５号；Ｍｏｒｐｕｒｇｏら、Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．５６：５９－７２（１９９６）；Ｖｏｒｏｂｊｅｖら、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １８：２７４５－２７５０（１９９９）；およびＣａｌｉｃｅｔｉら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０：６３８－６４６（１９９９）（その開示は参照により本明細書に組み込まれる）には、分岐ポリエチレングリコールが記載されている。

【０３８２】

当業者が利用可能な結合方法が多数あり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる欧州特許出願公開第０４０１３８４号（ＰＥＧとＧ－ＣＳＦの結合）を参照されたい。またＭａｌｉｋら，Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２０：１０２８－１０３５（１９９２）（トレシルクロリドを用いたＧＭ－ＣＳＦのＰＥＧ化を報告）も参照されたい。例えば、遊離のアミノ基またはカルボキシル基のような反応基を介して、ポリエチレングリコールをアミノ酸残基により共有結合させてもよい。反応基とは、活性化されたポリエチレングリコール分子が結合し得る基のことである。遊離アミノ基を有するアミノ酸残基としては、リジン残基およびＮ末端アミノ酸残基が挙げられ、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸残基としては、アスパラギン酸残基およびＣ末端アミノ酸残基が挙げられる。またスルフィドリルもポリエチレングリコール分子を結合させる反応基として使用し得る。治療目的に好適なのは、アミノ基での結合、例えばＮ末端またはリジン基での結合などである。

【０３８３】
上に示したように、いくつかあるアミノ酸残基のうち、どのアミノ酸残基と結合させても、ポリエチレングリコールをタンパク質と結合することができる。例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸またはシステインの各残基との共有結合により、ポリエチレングリコールをポリペプチドと結合することができる。１つ以上の反応化学を用いて、ポリエチレングリコールを特定のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸またはシステイン）または２種類以上のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システインおよびその組合せ）と結合することができる。

【０３８４】
あるいは、アルブミン（特に限定されないが、組換えヒト血清アルブミンまたはそのフラグメントもしくは変異体（例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、１９９９年３月２日に発行された米国特許第５，８７６，９６９号、欧州特許第０４１３６２２号および１９９８年６月１６日に発行された米国特許第５，７６６，８８３号を参照されたい）を含む）またはトランスフェリンもしくはフェリチンのようなその他の循環血中タンパク質との融合により、抗体またはそのフラグメントのｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を増加させてもよい。好適な実施形態では、本発明のポリペプチドおよび／または抗体（そのフラグメントまたは変異体を含む）を成熟型のヒト血清アルブミン（すなわち、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第０３２２０９４号の図１および２に示されるヒト血清アルブミンのアミノ酸１～５８５）と融合する。また本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドも本発明に包含される。

【０３８５】
本明細書に記載の実施形態にはさらに、本明細書に記載の抗体、抗体フラグメント、二特異性抗体、ＳＭＩＰ、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域およびＣＤＲと実質的に相同な変異体および同等物が含まれる。上記のものは、例えば保存的置換変異（すなわち、１つ以上のアミノ酸を類似したアミノ酸で置換すること）を含み得る。例えば、保存的置換は、アミノ酸を同じ一般的クラス内の別のアミノ酸で置換すること、例えば、酸性アミノ酸を別の塩基性アミノ酸で、塩基性アミノ酸を別の酸性アミノ酸で、または中性アミノ酸を別の中性アミノ酸で置換することを指す。保存的アミノ酸置換が意味することは当該技術分野で公知である。

【０３８６】
別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つ以上と少なくとも９０％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。より好ましくは、本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つ以上と少なくとも９５％以上の配列相同性、より好ましくは少なくとも９６％、９７％または９８％以上の配列相同性、さらにより好ましくは少なくとも９９％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。核酸配列とアミノ酸配列の間の相同性を決定する方法は、当業者に公知である。

【０３８７】
別の実施形態では、本発明はさらに、抗ＮＧＦ活性をさらに有する本明細書に記載の抗体フラグメント、可変領域およびＣＤＲの上記のポリペプチドホモログを企図する。抗ＮＧＦ活性の非限定的な例が本明細書に記載されている。

【０３８８】
別の実施形態では、本発明はさらに、上記配列のいずれかと結合する抗イディオタイプ抗体の作製および使用を企図する。例示的実施形態では、抗ＮＧＦ抗体を投与した対象にこのような抗イディオタイプ抗体を投与して、抗ＮＧＦ抗体の作用を調節、低減または中和することができる。またこのような抗イディオタイプ抗体は、抗ＮＧＦ抗体の存在を特徴とする自己免疫疾患の治療に有用なこともある。このような抗イディオタイプ抗体のさ

らなる使用例は、本発明の抗ＮＧＦ抗体を検出して、例えば、対象の血液その他の体液中に存在する抗ＮＧＦ抗体のレベルをモニターするために使用することである。

【０３８９】

また本発明は、本明細書に記載の任意の他のポリヌクレオチド配列で置き換えた本明細書に記載の任意のポリペプチド配列またはポリヌクレオチド配列を含む、抗ＮＧＦ抗体も企図する。例えば、特に限定されないが、本発明は、本明細書に記載の任意の可変軽鎖配列と可変重鎖配列との組み合わせを含む抗体を企図し、さらに、本明細書に記載の任意のＣＤＲ配列を本明細書に記載の任意の他のＣＤＲ配列で置き換えて得られる抗体を企図する。

【０３９０】

本発明のさらなる例示的実施形態

別の実施形態では、本発明は、インタクトなヒトＮＧＦポリペプチドもしくはそのフラグメント上にある、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０もしくはＡｂ２１から選択される抗ヒトＮＧＦ抗体と同じもしくは重複する直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（１つもしくは複数）と特異的に結合し、かつ／または上記抗ヒトＮＧＦ抗体と同じもしくは重複する直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（１つもしくは複数）との結合に関して競合する、１つ以上の抗ヒトＮＧＦ抗体またはその抗体フラグメントを企図する。好適な実施形態では、抗ヒトＮＧＦ抗体またはそのフラグメントは、インタクトなヒトＮＧＦポリペプチドもしくはそのフラグメント上にある、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ１５もしくはＡｂ１６と同じ直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（１つもしくは複数）と特異的に結合し、かつ／または上記のものと同じ直線状エピトープもしくは立体構造エピトープ（１つもしくは複数）との結合に関して競合する。

【０３９１】

本発明の好適な実施形態は、ＮＧＦに対する結合特異性を有し、かつＮＧＦとｐ７５受容体およびＴｒｋＡ受容体との結合により仲介される生物活性を阻害する、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）に関するものである。本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、Ａｂ１，Ａｂ２，Ａｂ５～Ａｂ１４またはＡｂ１７～Ａｂ２１から選択される。

【０３９２】

本発明の別の好適な実施形態は、ＮＧＦと結合して、ＮＧＦとｐ７５受容体との結合により仲介される生物活性を大幅に阻害することなく、ＮＧＦとＴｒｋＡ受容体との結合により仲介される生物活性を選択的に阻害することができる、キメラ抗体またはヒト化抗体およびそのフラグメントに関するものである。本発明の特に好適な実施形態では、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体は、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ１５またはＡｂ１６、あるいは上記のいずれかの抗体と競合する、またはそれと同じもしくは重複するエピトープと結合する、抗体および抗体フラグメントから選択される。本発明のさらなる実施形態は、ＴｒｋＡによってのみ仲介される生物活性に影響を及ぼし、ＮＧＦとｐ７５との結合により仲介される生物活性は避けることにより、ＮＧＦに関連する疾患または障害を治療する方法を企図する。一実施形態では、ＮＧＦに関連する疾患または障害は疼痛である。ＮＧＦに関連する疾患または障害のさらなるリストが本明細書に記載されている。

【０３９３】

本発明の別の実施形態では、術前および術後に関連する疼痛ならびに外傷または筋骨格の損傷に関連する疼痛を治療する方法において、キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ１５もしくはＡｂ１６またはそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）のうちの１つ以上を用いる。キメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ１５またはＡｂ１６はＮＧＦ／ｐ７５シグナル伝達経路を阻害しないと考えられるため、上記抗体（およびそのフラグメント）は、筋原性分化および筋肉修復を必要とする患者の疼痛への対処に特に有用である。

【０３９４】
本発明の別の好適な実施形態では、完全長抗体およびそのＦａｂフラグメントは、歩行分析を用いた評価で、対照で得られた結果に比べ、マウスモデルにおいてｉｎ　ｖｉｖｏで疼痛を有意に低減することができる（本明細書の実施例７に記載されている）。
【０３９５】
本発明の特に好適な実施形態は、本明細書に開示されるＦａｂポリペプチド配列その他の一価薬剤の使用を、患者の疼痛の治療に使用することを企図する。Ｆａｂポリペプチド配列を用いて治療し得る疼痛の非限定的な種類が本開示の他の箇所に記載されている。
【０３９６】
別の好適な実施形態では、本発明は、完全長抗体と比べて実質的に患者の炎症を増大させない、本明細書に記載の完全長抗体のＦａｂフラグメントを企図する。また本発明は、同じ濃度で投与した完全長抗体と比べて実質的に患者の炎症を増大させない本明細書に記載の完全長抗体のＦａｂフラグメントを投与することにより、疼痛に罹患している患者を治療する方法も企図する。本発明の特に好適な実施形態では、Ｆａｂフラグメント（１つまたは複数）は、配列番号４０５または配列番号４０７の軽鎖ポリペプチド配列と配列番号４０６または配列番号４０８の重鎖ポリペプチド配列とを含む。
【０３９７】
本発明の特に好適な実施形態では、実質的に患者の炎症を増大させることなく前記患者の疼痛を治療する方法において一価薬剤を用いる。一価薬剤の例としては、特に限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、ｓｃＦｖの各フラグメント、ＭｅｔＭａｂ様一価薬剤、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫薬剤（ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、キャメルボディ（ｃａｍｅｌｂｏｄｙ）、ナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）、ＩｇＮＡＲまたはその１つ以上の組合せが挙げられる。
【０３９８】
本発明の別の実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有するキメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）は、ＴＦ１細胞の増殖を阻害する。本発明の別の実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有するキメラ抗ＮＧＦ抗体またはヒト化抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメント（Ｆａｂフラグメントを含む）は、ＰＣ－１２の神経突起伸長を阻害する。
【０３９９】
本発明の別の実施形態では、抗ヒトＮＧＦ抗体は、インタクトなＮＧＦポリペプチドまたはそのフラグメント上にあって、天然のヒトＮＧＦポリペプチド全長に及ぶ重複する直線状ペプチドフラグメントを用いたエピトープマッピングにより確認される、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ１５またはＡｂ１６が特異的に結合するのと同じまたは重複する直線状エピトープまたは立体構造エピトープと特異的に結合する抗体である。
【０４００】
また本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０またはＡｂ２１から選択される抗ＮＧＦ抗体を含むがこれに限定されない、本明細書に開示される抗体または抗体フラグメントと同じまたは重複するＮＧＦエピトープと結合し、かつ／またはＮＧＦに関して抗ＮＧＦ抗体と競合する、抗ＮＧＦ抗体にも関する。
【０４０１】
別の実施形態では、本発明は、配列３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１４３、１５３、１６３、１７３、１８３、１９３もしくは４０２またはその変異体から選択されるV_Hポリペプチド配列に含まれるＣＤＲを１つ以上、および／あるいは配列１、１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１もしくは４０１またはその変異体から選択されるV_Lポリペプチド配列に含まれるＣＤＲを１つ以上含む、単離された抗ＮＧＦ抗体または抗体フラグメントに

も関する。
【０４０２】
本発明の一実施形態では、上述の抗ヒトＮＧＦ抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０またはＡｂ２１からなる群より選択される抗ヒトＮＧＦ抗体に含まれるものと同一の相補性決定領域（ＣＤＲ）を、各可変領域および可変重領域に少なくとも２つ含む。
【０４０３】
好適な実施形態では、上述の抗ヒトＮＧＦ抗体は、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５またはＡｂ６に含まれるものと同一の相補性決定領域（ＣＤＲ）を、各可変軽領域および可変重領域に少なくとも２つ含む。別の実施形態では、上述の抗ヒトＮＧＦ抗体のＣＤＲはすべて、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０またはＡｂ２１から選択される抗ヒトＮＧＦ抗体に含まれるＣＤＲと同一である。本発明の好適な実施形態では、上述の抗ヒトＮＧＦ抗体のＣＤＲはすべて、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５またはＡｂ６から選択される抗ヒトＮＧＦ抗体に含まれるＣＤＲと同一である。
【０４０４】
さらに本発明は、上述の１つ以上の抗ヒトＮＧＦ抗体が、グリコシル化されていない；エフェクター機能、半減期、タンパク質分解および／またはグリコシル化が変化するように修飾したＦｃ領域を含む；ヒト抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体またはキメラ抗体である；ならびにウサギ（親）抗ヒトＮＧＦ抗体に由来するヒト化抗体であることを企図する。
【０４０５】
さらに本発明は、１つ以上の抗ヒトＮＧＦ抗体を企図し、ここでは、前記抗体の可変軽領域および可変重領域のフレームワーク領域（ＦＲ）がそれぞれ、未修飾であるか、可変軽鎖領域または重鎖領域の最大２個または３個のヒトＦＲ残基を対応する親ウサギ抗体のＦＲ残基で置換することにより修飾されたヒトＦＲであり、かつ前記ヒトＦＲが、ヒト生殖系列抗体配列のライブラリーに含まれる他のヒト生殖系列抗体配列に比べて、対応するウサギ可変重鎖および軽鎖領域との相同性のレベルが高いことに基づき、そのライブラリーから選択されたヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来するものである。
【０４０６】
本発明の一実施形態では、抗ヒトＮＧＦ抗体またはフラグメントは、ＮＧＦ発現ヒト細胞と、および／またはＮＧＦを発現する細胞に関連する疾患を有する患者のヒト細胞上で発現されるか、それにより発現されるＮＧＦを含めた、循環中の可溶性ＮＧＦ分子と、ｉｎ　ｖｉｖｏで特異的に結合する。
【０４０７】
別の実施形態では、疾患は、炎症性疼痛、切開術後の疼痛、複合性局所痛症候群、癌性疼痛、原発性または転移性骨癌疼痛、骨折痛、骨粗鬆症性骨折による疼痛、熱傷、骨粗鬆症による疼痛、痛風関節痛、鎌状赤血球発作に関連する疼痛その他の侵害受容性疼痛、および肝細胞癌性、乳癌性、肝硬変性、神経原性の疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、幻肢痛、線維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィー、神経原性疼痛、変形性関節症もしくは関節リウマチによる疼痛、腰痛、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛または片頭痛から選択される。
【０４０８】
さらに本発明は、検出可能な標識または治療剤と直接的または間接的に結合した抗ヒトＮＧＦ抗体またはフラグメントを企図する。
【０４０９】
また本発明は、上記抗ヒトＮＧＦ抗体または抗体フラグメントの発現を生じる、酵母またはヒトの好適なコドンを含むか、あるいはこれよりなる核酸配列を含めた１つ以上の核酸配列も企図する。また本発明は、前記核酸配列（１つまたは複数）を含むベクター（プ

ラスミドまたは組換えウイルスベクターを含む）も企図する。また本発明は、上記抗体を少なくとも１つ発現する、哺乳動物、酵母、細菌、植物および昆虫の細胞を含めた宿主細胞または組換え宿主細胞も企図する。好適な実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。さらなる好適な実施形態では、酵母細胞は二倍体の酵母細胞である。より好適な実施形態では、酵母細胞はピキア（Ｐｉｃｈｉａ）酵母である。

【０４１０】

また本発明は、治療有効量の本明細書に記載の少なくとも１つの抗ヒトＮＧＦ抗体またはフラグメントを、ＮＧＦ発現細胞に関連する疾患または状態を有する患者に投与することを含む治療方法も企図する。また本発明は、治療方法が、本明細書に開示される２つ以上の抗ＮＧＦ抗体またはそのフラグメントを投与することを含み得ることも企図する。患者に２つ以上の抗体を投与する場合、複数の抗体を同時に投与しても、時間をずらして投与してもよい。治療され得る疾患は、非限定的なリストとして上および本明細書の他の箇所に記載されている。好適な実施形態では、疾患は癌性疼痛または神経障害性疼痛から選択される。特に好適な実施形態では、疾患は癌性疼痛である。別の実施形態では、治療は、化学療法、放射線療法、サイトカイン投与または遺伝子治療から選択される別の治療剤投与または計画の実施をさらに含む。

【０４１１】

本発明の非限定的な実施形態では、別の治療剤または計画としては、タキソール（パクリタキセル）またはその誘導体、カルボプラチンまたはシスプラチンのような白金化合物、ドキソルビシンのようなアントラサイクリン、シクロホスファミドのようなアルキル化剤、５‐フルオロウラシルまたはエトポシドのような抗代謝産物が挙げられる。

【０４１２】

さらに本発明は、ＮＧＦを発現する細胞の存在を検出するｉｎ　ｖｉｖｏイメージングの方法を企図し、この方法は、診断上有効な量の少なくとも１つの抗ヒトＮＧＦ抗体を投与することを含む。一実施形態では、前記投与は、ＮＧＦを発現している疾患部位での抗体の検出を容易にする放射性核種またはフルオロフォアの投与をさらに含む。本発明の別の実施形態では、ｉｎ　ｖｉｖｏイメージングの方法を用いて、ＮＧＦを発現している腫瘍もしくは転移、またはＮＧＦと結合することができるＴｒｋＡおよび／もしくはｐ７５を発現している腫瘍もしくは転移を検出する。さらなる実施形態では、前記ｉｎ　ｖｉｖｏイメージングの方法の結果を用いて、放射線療法、化学療法またはそれらの組合せを含む治療計画を含めた適切な治療計画の設計を容易にする。

【０４１３】

抗ＮＧＦ抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

抗体Ａｂ１

別の実施形態では、本発明はさらに、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４１４】

ＧＣＣＣＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＴＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＴＴＧＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＴＧＣＴＴＴＴＴＧＡＴＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＧＡＡＡＡＴＡＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２０１）。

【０４１５】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０４１６】
ＧＣＣＣＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＴＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＡＣＧＡＴＧＴＴＧＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＴＧＣＴＴＴＴＧＡＴ
ＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＧＡＡＡＡＴＡＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧ
ＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２０２）。
【０４１７】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０４１８】
ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＴＣＡＴＴＡＣＴＡＧＴＡＴＴ
ＧＧＴＡＧＣＡＣＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡ
ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣ
ＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＧＣＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＡＴＧＡＧＡＴＧＡＣＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＡ
ＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号
２０３）。
【０４１９】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＴＣＡＴＴＡＣＴＡＧＴＡＴＴＧ
ＧＴＡＧＣＡＣＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣ
ＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡ
ＧＡＧＧＣＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＡＴＧＡＧＡＴＧＡＣＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＡＴ
ＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣ
ＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴ

ＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣ
ＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧ
ＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧ
ＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡ
ＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡ
ＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴ
ＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧ
ＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧ
ＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣ
ＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧ
ＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣ
ＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣ
ＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴ
ＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ
ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣ
ＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧ
ＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣ
ＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧ
ＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２０４）。

【０４２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１の軽鎖可変配列または配列番号２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２０５、配列番号２０６および配列番号２０７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３の重鎖可変配列または配列番号４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２０８、配列番号２０９および配列番号２１０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４２２】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０１；配列番号２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０２；配列番号３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０３；配列番号４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０４；配列番号１の軽鎖可変配列または配列番号２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２０５、配列番号２０６および配列番号２０７）；および配列番号３の重鎖可変配列または配列番号４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２０８、配列番号２０９および配列番号２１０）。

【０４２３】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異

性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチド含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１に関して、完全長Ａｂ１抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０２および配列番号４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２０４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４２４】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４２５】

抗体Ａｂ２

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４２６】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＴＣＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＣＡＡＡＧＴＧＣＴＴＴＴＴＧＡＴＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＧＡＡＡＡＡＣＡＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２１１）。

【０４２７】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４２８】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＴＣＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＣＡＡＡＧＴＧＣＴＴＴＴＴＧＡＴＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＧＡＡＡＡＡＣＡＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧ

ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２１２）。

【０４２９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４３０】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＴＣＡＴＴＡＣＴＡＧＴ
ＡＴＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＣＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＡＴＧＡＧＡＴＧＡＣＣＴ
ＡＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣ
ＧＡＧＣ（配列番号２１３）。

【０４３１】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＴＣＡＴＴＡＣＴＡＧＴＡ
ＴＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ
ＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＣＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＡＴＧＡＧＡＴＧＡＣＣＴＡ
ＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧ
ＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣ
ＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧ
ＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧ
ＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴ
ＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧ
ＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧ
ＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣ
ＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧ
ＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡ
ＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣ
ＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡ

ＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴ
ＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣ
ＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧ
ＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧ
ＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧ
ＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣ
ＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣ
ＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴ
ＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣ
ＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２１４）。

【０４３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１１の軽鎖可変配列または配列番号１２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２１５、配列番号２１６および配列番号２１７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４３３】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３の重鎖可変配列または配列番号１４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２１８、配列番号２１９および配列番号２２０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４３４】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１１；配列番号１２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１２；配列番号１３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１３；配列番号１４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１４、配列番号１１の軽鎖可変配列または配列番号１２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２１５、配列番号２１６および配列番号２１７）；および配列番号１３の重鎖可変配列または配列番号１４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２１８、配列番号２１９および配列番号２２０）。

【０４３５】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２に関して、完全長Ａｂ２抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１２および配列番号１４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２１４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４３６】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリ

ス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ２の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ２ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ２またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４３７】

抗体Ａｂ３

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、かつＮＧＦとＴｒｋＡとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４３８】

ＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＡＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２２１）。

【０４３９】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４４０】

ＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＡＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２２２）。

【０４４１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４４２】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＴＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＣＴＴＧＧＡＧＴＧＣＴ
ＧＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣ
ＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＧＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴＴＡＴＧＡＴＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡ
ＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号２２３）。

【０４４３】

［０４８３］　本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号２４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＴＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＣＴＴＧＧＡＧＴＧＣＴＧ
ＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴ
ＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣ
ＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＧ
ＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴＴＡＴＧＡＴＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡＣ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧ
ＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧ
ＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣ
ＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣ
ＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧ
ＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧ
ＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣ
ＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡ
ＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣ
ＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣ
ＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧ
ＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣ
ＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧ
ＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡ
ＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡ
ＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣ
ＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡ
ＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴ
ＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣ
ＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧ
ＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡ
ＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣ
ＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣ
ＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣ
ＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴ

ＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２２４）。

【０４４４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１の軽鎖可変配列または配列番号２２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２２５、配列番号２２６および配列番号２２７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４４５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２３の重鎖可変配列または配列番号２４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２２８、配列番号２２９および配列番号２３０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４４６】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号２１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２１；配列番号２２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２２；配列番号２３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２３；配列番号２４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２４、配列番号２１の軽鎖可変配列または配列番号２２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２２５、配列番号２２６および配列番号２２７）；および配列番号２３の重鎖可変配列または配列番号２４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２２８、配列番号２２９および配列番号２３０）。

【０４４７】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ３に関して、完全長Ａｂ３抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２２および配列番号２４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２２４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４４８】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ３の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ３ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ３またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４４９】

抗体Ａｂ４

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する、およびＮ

ＧＦとＴｒｋＡとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４５０】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＣＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＡＡＣＡＧＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２３１）。

【０４５１】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４５２】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＣＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＡＡＣＡＧＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２３２）。

【０４５３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４５４】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＴＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＣＴＴＧＧＡＧＴ
ＧＣＴＧＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＴＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡ
ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴＣＡ
ＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣ
ＴＧＴＧＣＴＧＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＣＴＡＴＧＡＴＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣ

ＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号２３３）。

【０４５５】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＴＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＣＴＴＧＧＡＧＴＧ
ＣＴＧＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＴＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴＣＡＡ
ＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴ
ＧＴＧＣＴＧＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＣＴＡＴＧＡＴＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡ
ＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣ
ＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴ
ＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡ
ＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣ
ＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴ
ＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣ
ＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧ
ＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧ
ＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣ
ＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡ
ＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡ
ＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴ
ＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴ
ＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧ
ＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡ
ＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧ
ＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧ
ＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡ
ＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣ
ＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡ
ＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣ
ＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２３４）。

【０４５６】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３１の軽鎖可変配列または配列番号３２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２３５、配列番号２３６および配列番号２３７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４５７】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３３の重鎖可変配列または配列番号３４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２３８、配列番号２３９および配列番号２４０のポリヌクレオチド配列を

１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４５８】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号３１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３１；配列番号３２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３２；配列番号３３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３３；配列番号３４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３４、配列番号３１の軽鎖可変配列または配列番号３２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２３５、配列番号２３６および配列番号２３７）；および配列番号３３の重鎖可変配列または配列番号３４の重鎖配列相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２３８、配列番号２３９および配列番号２４０）。

【０４５９】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ４に関して、完全長Ａｂ４抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３２および配列番号３４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２３４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４６０】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ４の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ４ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ４またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４６１】

抗体Ａｂ５

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４６２】

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧ

ＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＴＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧ
ＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２４１）。

【０４６３】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４６４】

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＴＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧ
ＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２４２）。

【０４６５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４６６】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴＡＡＴ
ＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡ
ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣ
ＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＴＡＣＧＴＣＴＴＴＡＡＣＡ
ＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号
２４３）。

【０４６７】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴＡＡＴＧ
ＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣ

ＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡ
ＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＴＡＣＧＴＣＴＴＴＡＡＣＡＴ
ＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣ
ＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴ
ＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣ
ＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧ
ＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧ
ＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡ
ＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡ
ＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴ
ＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧ
ＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧ
ＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣ
ＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧ
ＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣ
ＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣ
ＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴ
ＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ
ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣ
ＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧ
ＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣ
ＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧ
ＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２４４）。

【０４６８】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１の軽鎖可変配列または配列番号４２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２４５、配列番号２４６および配列番号２４７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４６９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４３の重鎖可変配列または配列番号４４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２４８、配列番号２４９および配列番号２５０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４７０】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号４１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４１；配列番号４２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４２；配列番号４３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４３；配列番号４４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４４；配列番号４１の軽鎖可変配列または配列番号４２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードする

ポリヌクレオチド（配列番号２４５、配列番号２４６および配列番号２４７）；および配列番号４３の重鎖可変配列または配列番号４４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２４８、配列番号２４９および配列番号２５０）。

【０４７１】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ５に関して、完全長Ａｂ５抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４２および配列番号４４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２４４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４７２】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ５の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ５ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ５またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４７３】

抗体Ａｂ６

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４７４】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＣＴＴＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２５１）。

【０４７５】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４７６】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＣＴＴＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ

ＡＧＧＡＡＡＧＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２５２）。

【０４７７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４７８】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴ
ＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＣＴＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＴＡＣＧ
ＴＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣ
ＧＡＧＣ（配列番号２５３）。

【０４７９】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴＡ
ＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＣＴＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ
ＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＴＡＣＧＴ
ＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧ
ＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣ
ＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧ
ＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧ
ＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴ
ＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧ
ＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧ
ＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣ

ＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧ
ＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡ
ＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣ
ＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡ
ＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴ
ＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣ
ＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧ
ＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧ
ＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧ
ＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣ
ＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣ
ＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴ
ＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣ
ＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２５４）。

【０４８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５１の軽鎖可変配列または配列番号５２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５５、配列番号２５６および配列番号２５７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３の重鎖可変配列または配列番号５４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５８、配列番号２５９および配列番号２６０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４８２】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号５１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５１；配列番号５２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５２；配列番号５３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５３；配列番号５４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５４；配列番号５１の軽鎖可変配列または配列番号５２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２５５、配列番号２５６および配列番号２５７）；および配列番号５３の重鎖可変配列または配列番号５４の重鎖配列の相補性決定領域（配列番号２５８、配列番号２５９および配列番号２６０）をコードするポリヌクレオチド。

【０４８３】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ６に関して、完全長Ａｂ６抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５２および配列番号５４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４８４】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ６の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ６ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ６またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４８５】

抗体Ａｂ７

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４８６】

ＧＣＣＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴ
ＣＡＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡ
ＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＡＣＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡ
ＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣ
ＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧ
ＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＣＴＧＧＡ
ＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＴＴＡＴ
ＣＴＴＧＴＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＧＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２６１）。

【０４８７】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４８８】

ＧＣＣＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴ
ＣＡＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡ
ＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＡＣＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡ
ＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣ
ＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧ
ＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＣＴＧＧＡ
ＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＴＴＡＴ
ＣＴＴＧＴＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＧＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ

ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２６２）。

【０４８９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４９０】

ＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧ
ＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＴＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＣＴ
ＧＡＴＡＣＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＣＡＡＡＡＴ
ＣＡＣＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴ
ＧＣＣＡＧＡＴＣＴＴＡＴＧＣＴＧＣＴＴＡＴＧＧＴＧＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＣＴＡＣＴＴ
ＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号２６３）。

【０４９１】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号６４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＴＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＣＴＧ
ＡＴＡＣＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＣＡＡＡＡＴＣ
ＡＣＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧ
ＣＣＡＧＡＴＣＴＴＡＴＧＣＴＧＣＴＴＡＴＧＧＴＧＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＣＴＡＣＴＴＴ
ＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ
ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ

ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２６
４）。

【０４９２】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号６１の軽鎖可変配列または配列番号６２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２６５、配列番号２６６および配列番号２６７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４９３】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号６３の重鎖可変配列または配列番号６４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２６８、配列番号２６９および配列番号２７０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０４９４】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号６１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６１；配列番号６２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６２；配列番号６３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６３；配列番号６４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６４；配列番号６１の軽鎖可変配列または配列番号６２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２６５、配列番号２６６および配列番号２６７）；および配列番号６３の重鎖可変配列または配列番号６４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２６８、配列番号２６９および配列番号２７０）。

【０４９５】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ７に関して、完全長Ａｂ７抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号６２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６２および配列番号６４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２６４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０４９６】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ７の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃ

ｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ７ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ７またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０４９７】

抗体Ａｂ８

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０４９８】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧ
ＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＣＡＡＣＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＣＴＡＴＣＴＴ
ＧＴＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＧＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２７１）。

【０４９９】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５００】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧ
ＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＣＡＡＣＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＣＴＡＴＣＴＴ
ＧＴＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＧＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２７２）。

【０５０１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５０２】

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧ

ＣＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＣＴ
ＧＡＴＡＣＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴ
ＧＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＴＣＴＴＡＴＧＣＴＧＣＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧ
ＣＴＡＣＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴ
ＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号２７３）。

【０５０３】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号７４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＣＴＧ
ＡＴＡＣＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴＧ
ＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＴＣＴＴＡＴＧＣＴＧＣＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＣ
ＴＡＣＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣ
ＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧ
ＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴ
ＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧ
ＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡ
ＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴ
ＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣ
ＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡ
ＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡ
ＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧ
ＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧ
ＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴ
ＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣ
ＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡ
ＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴ
ＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴ
ＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣ
ＣＡＧＣＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡ
ＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧ
ＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧ
ＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡ
ＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴ
ＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡ
ＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴ
ＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣ
ＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（
配列番号２７４）。

【０５０４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメント

をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７１の軽鎖可変配列または配列番号７２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２７５、配列番号２７６および配列番号２７７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５０５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号７３の重鎖可変配列または配列番号７４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２７８、配列番号２７９および配列番号２８０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５０６】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号７１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７１；配列番号７２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７２；配列番号７３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７３；配列番号７４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７４；配列番号７１の軽鎖可変配列または配列番号７２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２７５、配列番号２７６および配列番号２７７）；および配列番号７３の重鎖可変配列または配列番号７４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２７８、配列番号２７９および配列番号２８０）。

【０５０７】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ８に関して、完全長Ａｂ８抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７２および配列番号７４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２７４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５０８】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ８の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ８ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ８またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５０９】

抗体Ａｂ９

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチ

ドは、配列番号８１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５１０】

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＧＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＧＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＡＴＡＧＴＧＡＧＡＡＴＣＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２８１）。

【０５１１】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５１２】

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＧＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＧＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＡＴＡＧＴＧＡＧＡＡＴＣＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２８２）。

【０５１３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５１４】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＴＧＴＡＴＴＣＡＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＧＧＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＡＣＴＧＣＡＴＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＧＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＴＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＧＡＣＴＣＣＴＧＴＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＴＴＧＧＡＣＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号２８３）。

【０５１５】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号８４の重鎖ポリペプ

チド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＴＧＴＡＴＴＣＡＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＧＧＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧ
ＧＴＡＣＴＧＣＡＴＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＧＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＣＣ
ＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＴＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡ
ＧＡＧＡＧＡＣＴＣＣＴＧＴＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＴＴＧＧＡＣＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡ
ＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣ
ＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴ
ＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡ
ＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣ
ＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴ
ＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣ
ＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧ
ＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧ
ＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣ
ＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡ
ＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡ
ＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴ
ＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴ
ＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧ
ＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡ
ＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧ
ＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧ
ＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡ
ＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣ
ＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡ
ＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣ
ＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２８４）。

【０５１６】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号８１の軽鎖可変配列または配列番号８２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２８５、配列番号２８６および配列番号２８７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５１７】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号８３の重鎖可変配列または配列番号８４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２８８、配列番号２８９および配列番号２９０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５１８】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列

を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号８１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８１；配列番号８２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８２；配列番号８３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８３；配列番号８４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８４；配列番号８１の軽鎖可変配列または配列番号８２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２８５、配列番号２８６および配列番号２８７）；および配列番号８３の重鎖可変配列または配列番号８４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２８８、配列番号２８９および配列番号２９０）。

【０５１９】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ９に関して、完全長Ａｂ９抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号８２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８２および配列番号８４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２８４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５２０】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ９の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ９ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ９またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５２１】

抗体Ａｂ１０

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５２２】

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＧＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＴＴＡＣＡＡＴＡＧＴＧＡＧＡＡＴＣＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２９１）。

【０５２３】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＧＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＣＡＡＴＡＧＴＧＡＧＡＡＴＣＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号２９２）。

【０５２４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５２５】

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＴＡＴＧＴＡＴＴＣＡＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＧＧＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＡＣＴＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＴＡＧＣＡＧＣＧＣＴＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＧＡＣＴＣＣＴＧＴＴＡＡＴＴＡＣＴＡＣＴＴＧＧＡＣＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号２９３）。

【０５２６】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号９４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＴＡＴＧＴＡＴＴＣＡＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＧＧＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＡＣＴＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＴＡＧＣＡＧＣＧＣＴＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＧＡＣＴＣＣＴＧＴＴＡＡＴＴＡＣＴＡＣＴＴＧＧＡＣＡＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡ

ＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴ
ＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣ
ＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧ
ＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧ
ＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡ
ＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡ
ＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴ
ＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧ
ＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧ
ＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣ
ＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧ
ＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣ
ＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣ
ＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴ
ＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ
ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣ
ＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧ
ＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣ
ＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧ
ＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号２９４）。

【０５２７】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号９１の軽鎖可変配列または配列番号９２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２９５、配列番号２９６および配列番号２９７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５２８】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号９３の重鎖可変配列または配列番号９４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２９８、配列番号２９９および配列番号３００のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５２９】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号９１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９１；配列番号９２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９２；配列番号９３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９３；配列番号９４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９４；配列番号９１の軽鎖可変配列または配列番号９２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２９５、配列番号２９６および配列番号２９７）；および配列番号９３の重鎖可変配列または配列番号９４の重鎖配列の相補性決定領域（配列番号２９８、配列番号２９９および配列番号３００）をコードするポリヌクレオチド。

【０５３０】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１０に関して、完全長Ａｂ１０抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号９２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９２および配列番号９４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２９４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５３１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１０の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１０ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１０またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５３２】

抗体Ａｂ１１

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５３３】

ＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＣＡＴＴＧＴＴＡＣＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＧＡＧＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴ
ＴＴＴＡＡＴＡＧＴＧＣＴＧＧＧＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３０１）。

【０５３４】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５３５】

ＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＣＡＴＴＧＴＴＡＣＣＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＧＡＧＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴ

ＴＴＴＡＡＴＡＧＴＧＣＴＧＧＧＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣ
ＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴ
ＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧ
ＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＧＴＡＡＣＴＣ
ＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣ
ＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴ
ＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡ
ＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡ
ＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３０２）。

【０５３６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５３７】

ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＧＡＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＣＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＡＴ
ＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡ
ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣ
ＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＡＧＴＣＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＧＣＴＧＧＴＡＴＣＧＧＡＣＣＧＴ
ＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号３０３）。

【０５３８】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１０４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＧＡＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＣＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＡＴＧ
ＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣ
ＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡ
ＧＡＡＧＴＣＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＧＣＴＧＧＴＡＴＣＧＧＡＣＣＧＴＴ
ＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ

ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ
ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３０
４）。

【０５３９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０１の軽鎖可変配列または配列番号１０２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３０５、配列番号３０６および配列番号３０７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０３の重鎖可変配列または配列番号１０４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３０８、配列番号３０９および配列番号３１０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５４１】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１０１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０１；配列番号１０２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０２；配列番号１０３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０３；配列番号１０４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０４；配列番号１０１の軽鎖可変配列または配列番号１０２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３０５、配列番号３０６および配列番号３０７）；および配列番号１０３の重鎖可変配列または配列番号１０４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３０８、配列番号３０９および配列番号３１０）。

【０５４２】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１１に関して、完全長Ａｂ１１抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０２および配列番号１０４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３０４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５４３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微

生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１１の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１１ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１１またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５４４】

抗体Ａｂ１２

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５４５】

ＧＣＡＴＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＣＡＴＴＧＴＴＡＣＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＡＧＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴ
ＴＴＣＡＡＴＡＧＴＧＣＴＧＧＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡ
ＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３１１）。

【０５４６】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５４７】

ＧＣＡＴＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＣＡＴＴＧＴＴＡＣＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＡＧＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴ
ＴＴＣＡＡＴＡＧＴＧＣＴＧＧＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡ
ＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣ
ＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴ
ＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧ
ＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＧＴＡＡＣＴＣ
ＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣ
ＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴ
ＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡ
ＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡ

ＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３１２）。

【０５４８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５４９】

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＧＡＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＣＡＡＧＧＧＡＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＧＡＣＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴ
ＧＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＣＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴ
ＧＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＡＧＴＣＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＧＣＴＧＧＴＡ
ＴＣＧＧＡＣＣＧＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣ
ＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号３１３）。

【０５５０】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１１４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＧＡＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＣＡＡＧＧＧＡＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＧＡＣＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧ
ＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＣＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＣＣＴＧ
ＣＡＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＡＧＴＣＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＧＣＴＧＧＴＡＴ
ＣＧＧＡＣＣＧＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＴＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ
ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧ
ＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣ
ＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣ
ＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡ
ＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡ
ＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡ
ＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧ
ＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡ
ＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧ
ＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧ
ＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣ
ＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧ
ＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣ
ＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣ
ＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧ
ＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧ

ＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３１４）。

【０５５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１１１の軽鎖可変配列または配列番号１１２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３１５、配列番号３１６および配列番号３１７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５５２】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１１３の重鎖可変配列または配列番号１１４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３１８、配列番号３１９および配列番号３２０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５５３】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１１１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１１；配列番号１１２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１２；配列番号１１３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１３；配列番号１１４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１４；配列番号１１１の軽鎖可変配列または配列番号１１２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３１５、配列番号３１６および配列番号３１７）；および配列番号１１３の重鎖可変配列または配列番号１１４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３１８、配列番号３１９および配列番号３２０）。

【０５５４】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１２に関して、完全長Ａｂ１２抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１１２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３１２およびを配列番号１１４の重鎖配列コードするポリヌクレオチド配列番号３１４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５５５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１２の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または酵母もしくは細菌細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１２ポリヌクレオチドの発現によりＡｂ１２またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製し

てもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５５６】

抗体Ａｂ１３

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５５７】

ＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３２１）。

【０５５８】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５５９】

ＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡ（配列番号３２２）。

【０５６０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５６１】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ

ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＴＴＴＴＡＧＴ
ＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＴＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＴＧＴ
ＣＡＴＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴ
ＧＣＣＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＴＴＧＧＴＡＴＡＧＡＴＡＴＧＴ
ＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号３２３
）。

【０５６２】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１２４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＴＴＴＴＡＧＴＡ
ＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＴＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＴＧＴＣ
ＡＴＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧ
ＣＣＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＴＴＧＧＴＡＴＡＧＡＴＡＴＧＴＧ
ＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣ
ＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡ
ＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡ
ＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡ
ＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣ
ＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣ
ＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣ
ＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡ
ＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣ
ＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣ
ＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴ
ＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧ
ＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣ
ＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣ
ＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧ
ＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡ
ＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡ
ＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧ
ＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣ
ＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣ
ＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴ
ＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣ
ＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３２４）。

【０５６３】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２１の軽鎖可変配列または配列番号１２２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３２５、配列番号３２６および配列番号３２７のポリヌクレオチド配

列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５６４】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２３の重鎖可変配列および配列番号１２４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３２８、配列番号３２９および配列番号３３０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５６５】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１２１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２１；配列番号１２２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２２；配列番号１２３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２３；配列番号１２４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２４；配列番号１２１の軽鎖可変配列または配列番号１２２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３２５、配列番号３２６および配列番号３２７）；および配列番号１２３の重鎖可変配列または配列番号１２４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３２８、配列番号３２９および配列番号３３０）。

【０５６６】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１３に関して、完全長Ａｂ１３抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２２および配列番号１２４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３２４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５６７】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１３の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１３ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１３またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５６８】

抗体Ａｂ１４

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる

【０５６９】
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＡＧＧＣＡ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３３１）。

【０５７０】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５７１】
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＡＧＧＣＡ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３３２）。

【０５７２】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５７３】
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＣＴＴＴ
ＡＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣ
ＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡ
ＴＣＴＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧ
ＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＴＴＧＧＴＡ
ＴＡＧＡＴＡＴＧＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号３３３）。

【０５７４】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１３４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな

る：
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＣＴＴＴＡ
ＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧ
ＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴ
ＣＴＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴ
ＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＴＴＧＧＴＡＴ
ＡＧＡＴＡＴＧＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ
ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ
ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３３
４）。
【０５７５】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３１の軽鎖可変配列または配列番号１３２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３３５、配列番号３３６および配列番号３３７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０５７６】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３３の重鎖可変配列または配列番号１３４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３３８、配列番号３３９および配列番号３４０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０５７７】
また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列

を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１３１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３１；配列番号１３２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３２；配列番号１３３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３３；配列番号１３４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３４；配列番号１３１の軽鎖可変配列または配列番号１３２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３３５、配列番号３３６および配列番号３３７）；および配列番号１３３の重鎖可変配列または配列番号１３４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３３８、配列番号３３９および配列番号３４０）。

【０５７８】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１４に関して、完全長Ａｂ１４抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３２および配列番号１３４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３３４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０５７９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１４の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１４ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１４またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０５８０】

抗体Ａｂ１５

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、かつＮＧＦとＴｒｋＡとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５８１】

ＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＧＧＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ

ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３４１）。

【０５８２】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＧＧＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３４２）。

【０５８３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５８４】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧ
ＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴ
ＧＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＣＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧ
ＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＧＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＧＣＡ
ＧＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴＴＡＴＧＡＴＧＴＴＴＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡＣＣＣ
ＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号３４３）。

【０５８５】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１４４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧ
ＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴ
ＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＣＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴ
ＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＧＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＧＣＡＧ
ＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴＴＡＴＧＡＴＧＴＴＴＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣ
ＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡ

ＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡ
ＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣ
ＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣ
ＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧ
ＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴ
ＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣ
ＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡ
ＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧ
ＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡ
ＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴ
ＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡ
ＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡ
ＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣ
ＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧ
ＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣ
ＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧ
ＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧ
ＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡ
ＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣ
ＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣ
ＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴ
ＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧ
ＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３４４）。

【０５８６】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１４１の軽鎖可変配列または配列番号１４２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３４５、配列番号３４６および配列番号３４７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５８７】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１４３の重鎖可変配列または配列番号１４４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３４８、配列番号３４９および配列番号３５０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０５８８】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１４１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４１；配列番号１４２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４２；配列番号１４３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４３；配列番号１４４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４４；配列番号１４１の軽鎖可変配列または配列番号１４２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３４５、配列番号３４６および配列番号３４７）；および配列番号１４３の重鎖可変配列または配列番号１４４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３４８、配列番号３４９および配列番号３５０）。

【０５８９】
本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１５に関して、完全長Ａｂ１５抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１４２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４２および配列番号１４４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３４４を含むか、あるいはこれよりなる。
【０５９０】
本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１５の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１５ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１５またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。
【０５９１】
抗体Ａｂ１６
別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害し、かつＮＧＦとＴｒｋＡとの結合に大幅な影響を及ぼさない抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０５９２】
ＧＣＣＣＴＧＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧＴＣＴＧＡＡ
ＣＣＡＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＴＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＡＴＴＧＧＴＡＡＣＧＡＣＣＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＧＡＧＣＴＣＣＴＡＡＴＣＴＡＴＴＣＴＡＣＡＴＣＣＡＡＡ
ＣＴＧＧＣＡＡＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＡＡＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴ
ＴＡＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３５１）。
【０５９３】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０５９４】
ＧＣＣＣＴＧＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧＴＣＴＧＡＡ
ＣＣＡＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＴＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＡＴＴＧＧＴＡＡＣＧＡＣＣＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＧＡＧＣＴＣＣＴＡＡＴＣＴＡＴＴＣＴＡＣＡＴＣＣＡＡＡ
ＣＴＧＧＣＡＡＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＡＡＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ

ＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴ
ＴＡＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３５２）。

【０５９５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５９６】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＴＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＧＡＴＣＡＴＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴ
ＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＴ
ＴＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＴＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＴ
ＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＣＧＴＴＡＣＴＧＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴ
ＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号３５３）。

【０５９７】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１５４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０５９８】

ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＴＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＧＡＴＣＡＴＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴ
ＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＴ
ＴＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＴＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＴ
ＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＣＧＴＴＡＣＴＧＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴ
ＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
ＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣ
ＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴ
ＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣ
ＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣ
ＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡ
ＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣ
ＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧ
ＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣ
ＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧ
ＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣ

ＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧ
ＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡ
ＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡ
ＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣ
ＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣ
ＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡ
ＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡ
ＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴ
ＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣ
ＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴ
ＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣ
ＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３
５４）。

【０５９９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５１の軽鎖可変配列または配列番号１５２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３５５、配列番号３５６および配列番号３５７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６００】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５３の重鎖可変配列または配列番号１５４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３５８、配列番号３５９および配列番号３６０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６０１】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１５１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５１；配列番号１５２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５２；配列番号１５３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５３；配列番号１５４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５４；配列番号１５１の軽鎖可変配列または配列番号１５２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３５５、配列番号３５６および配列番号３５７）；および配列番号１５３の重鎖可変配列または配列番号１５４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３５８、配列番号３５９および配列番号３６０）。

【０６０２】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１６に関して、完全長Ａｂ１６抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５２および配列番号１５４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３５４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０６０３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１６の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１６ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１６またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０６０４】

抗体Ａｂ１７

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６０５】

ＧＣＣＡＴＣＧＡＡＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＣＣＡＴＴＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴ
ＡＴＣＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＣＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３６１）。

【０６０６】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６０７】

ＧＣＣＡＴＣＧＡＡＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＣＣＡＴＴＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴ
ＡＴＣＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＣＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ

ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３６２）。

【０６０８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６０９】

ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴ
ＧＧＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＣＴＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＴＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴ
ＧＡＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡ
ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＡＣＧＡＴＣＡＣ
ＣＧＡＴＣＴＧＣＡＡＣＣＴＴＣＡＧＡＣＡＣＧＧＧＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＡＧＡＣＴＧＣＴＡＡＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＴＡＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣ
ＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号３６３）。

【０６１０】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１６４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧ
ＧＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＣＴＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＴＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧ
ＡＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＡＣＧＡＴＣＡＣＣ
ＧＡＴＣＴＧＣＡＡＣＣＴＴＣＡＧＡＣＡＣＧＧＧＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡ
ＧＡＧＡＧＡＣＴＧＣＴＡＡＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＴＡＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣ
ＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣ
ＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴ
ＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡ
ＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣ
ＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴ
ＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣ
ＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧ
ＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧ
ＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣ
ＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡ
ＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡ
ＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴ
ＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴ
ＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧ
ＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡ
ＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧ
ＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧ
ＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡ

ＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣ
ＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡ
ＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡ
ＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣ
ＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３６４）。

【０６１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６１の軽鎖可変配列または配列番号１６２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３６５、配列番号３６６および配列番号３６７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６３の重鎖可変配列または配列番号１６４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３６８、配列番号３６９および配列番号３７０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６１３】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１６１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６１；配列番号１６２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６２；配列番号１６３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６３；配列番号１６４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６４；配列番号１６１の軽鎖可変配列または配列番号１６２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３６５、配列番号３６６および配列番号３６７）；および配列番号１６３の重鎖可変配列または配列番号１６４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３６８、配列番号３６９および配列番号３７０）。

【０６１４】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１７に関して、完全長Ａｂ１７抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１６２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６２および配列番号１６４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３６４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０６１５】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１７の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１７ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１７またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を

作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０６１６】

抗体Ａｂ１８

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６１７】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＴＣＡＧＧＣＴＡＧＴＣ
ＡＧＡＣＣＡＴＴＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＣＡＧＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴ
ＡＴＣＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＣＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３７１）。

【０６１８】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６１９】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＴＣＡＧＧＣＴＡＧＴＣ
ＡＧＡＣＣＡＴＴＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＡＡＣＡＧＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴ
ＡＴＣＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＣＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３７２）。

【０６２０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６２１】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＴＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ

ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴ
ＧＧＴＧＡＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＴＡＧＣＴＣＴＧＣＴＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＧＡＣＴＧＣＴＡＡＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＴＡＴＧＧＣＡ
ＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号
３７３）。

【０６２２】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１７４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＴＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧ
ＧＴＧＡＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＴＡＧＣＴＣＴＧＣＴＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ
ＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＧＡＣＴＧＣＴＡＡＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＴＡＴＧＧＣＡＴ
ＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣ
ＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴ
ＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣ
ＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧ
ＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧ
ＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡ
ＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡ
ＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴ
ＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧ
ＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧ
ＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣ
ＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧ
ＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣ
ＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣ
ＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴ
ＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ
ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣ
ＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧ
ＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣ
ＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧ
ＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３７４）。

【０６２３】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７１の軽鎖可変配列または配列番号１７２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３７５、配列番号３７６および配列番号３７７のポリヌクレオチド配

列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０６２４】
本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７３の重鎖可変配列または配列番号１７４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３７８、配列番号３７９および配列番号３８０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。
【０６２５】
また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１７１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７１；配列番号１７２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７２；配列番号１７３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７３；配列番号１７４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７４；配列番号１７１の軽鎖可変配列または配列番号１７２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３７５、配列番号３７６および配列番号３７７）；および配列番号１７３の重鎖可変配列または配列番号１７４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３７８、配列番号３７９および配列番号３８０）。
【０６２６】
本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１８に関して、完全長Ａｂ１８抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７２および配列番号１７４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３７４を含むか、あるいはこれよりなる。
【０６２７】
本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物、動物で、または細菌細胞もしくは酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１８の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、または酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１８ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１８またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。
【０６２８】
抗体Ａｂ１９
別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６２９】
ＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＴ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３８１）。

【０６３０】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６３１】
ＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＴ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧ
ＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３８２）。

【０６３２】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６３３】
ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＴＣＴＧＧＴＣＡＴＧＣＣＴ
ＧＧＡＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＴＴＴＴＡＧＴ
ＡＡＴＧＡＧＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＴＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＴＧＴ
ＣＡＴＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴ
ＧＣＡＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＧＡＴＴＧＣＴＡＴＡＧＡＴＡＴＧＴ
ＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ（配列番号３８３）。

【０６３４】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１８４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりな

る：
ＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＴＣＴＧＧＴＣＡＴＧＣＣＴＧ
ＧＡＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣ
ＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＣＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＴＴＴＴＡＧＴＡ
ＡＴＧＡＧＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＴＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＴＧＴＣ
ＡＴＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧ
ＣＡＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＧＡＴＴＧＣＴＡＴＡＧＡＴＡＴＧＴＧ
ＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣ
ＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡ
ＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡ
ＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡ
ＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣ
ＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣ
ＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣ
ＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡ
ＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣ
ＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣ
ＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴ
ＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧ
ＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣ
ＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣ
ＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧ
ＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡ
ＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡ
ＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧ
ＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣ
ＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣ
ＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴ
ＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣ
ＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３８４）。

【０６３５】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８１の軽鎖可変配列または配列番号１８２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３８５、配列番号３８６および配列番号３８７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６３６】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８３の重鎖可変配列または配列番号１８４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３８８、配列番号３８９および配列番号３９０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６３７】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対

する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１８１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８１；配列番号１８２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８２；配列番号１８３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８３；配列番号１８４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８４；配列番号１８１の軽鎖可変配列または配列番号１８２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３８５、配列番号３８６および配列番号３８７）；および配列番号１８３の重鎖可変配列または配列番号１８４の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３８８、配列番号３８９および配列番号３９０）。

【０６３８】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ１９に関して、完全長Ａｂ１９抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８２および配列番号１８４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３８４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０６３９】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ１９の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ１９ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ１９またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０６４０】

抗体Ａｂ２０

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６４１】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号３９１）。

【０６４２】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９２の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０６４３】
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＡＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡ
ＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＡＧＧＣＡ
ＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＴＣＧＴＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴ
ＴＡＴＡＣＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴ
ＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣ
ＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧ
ＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡ
ＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴ
ＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣ
ＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号３９２）。
【０６４４】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
【０６４５】
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＣＴＴＴＡ
ＡＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣ
ＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡ
ＴＣＴＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧ
ＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＧＡＴＴＧＣＴＡ
ＴＡＧＡＴＡＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号３９３）。
【０６４６】
本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号１９４の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＧＡＣＡＴＴＴＡＣＴＴＴＡ
ＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＡＧＣＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧ
ＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴ
ＣＴＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴ
ＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＴＴＣＴＣＣＴＧＡＴＧＴＴＧＡＧＡＴＴＧＣＴＡＴ
ＡＧＡＴＡＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ

ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ
ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ
ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号３９
４）。

【０６４７】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１９１の軽鎖可変配列または配列番号１９２の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３９５、配列番号３９６および配列番号３９７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６４８】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１９３の重鎖可変配列または配列番号１９４の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号３９８、配列番号３９９および配列番号４００のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６４９】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号１９１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９１；配列番号１９２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９２；配列番号１９３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９３；配列番号１９４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９４；配列番号１９１の軽鎖可変配列または配列番号１９２の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３９５、配列番号３９６および配列番号３９７）；および配列番号１９３の重鎖可変配列または配列番号１９４の重鎖配列の相補性決定

領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号３９８、配列番号３９９および配列番号４００）。

【０６５０】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２０に関して、完全長Ａｂ２０抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１９２の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９２および配列番号１９４の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号３９４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０６５１】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ２０の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ２０ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ２０またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

【０６５２】

抗体Ａｂ２１

別の実施形態では、さらに本発明は、ＮＧＦとＴｒｋＡとの結合およびＮＧＦとＴｒｋＡとの結合を阻害する抗ＮＧＦ抗体およびそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドに関する。さらに本発明は、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６５３】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＣＴＴＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号２５１）。

【０６５４】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０１の軽鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６５５】

ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＡＡＴＣＴＴＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴ

ＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＡＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＴＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＴＣＡＴ
ＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣ
ＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧ
ＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧ
ＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣ
ＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧ
ＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣ
ＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧ（配列番号４０３）。

【０６５６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

【０６５７】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴ
ＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＣＴＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＴＡＣＧ
ＴＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣ
ＧＡＧＣ（配列番号２５３）。

【０６５８】

本発明の一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０２の重鎖ポリペプチド配列をコードする次のようなポリヌクレオチド配列を含むか、あるいはこれよりなる：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＧＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＣＧＴＡ
ＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＣＴＧＣＡＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ
ＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＧＡＴＡＴＧＧＣＣＧＴＡＧＴＧＴＴＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＴ
ＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧ
ＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣ
ＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧ
ＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧ
ＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴ
ＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧ
ＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧ
ＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＣＧＣＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＡＣ
ＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧ

ＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡ
ＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴ
ＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣ
ＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡ
ＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴ
ＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣ
ＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧ
ＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧ
ＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧ
ＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣ
ＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣ
ＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴ
ＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣ
ＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ（配列番号４０４）。

【０６５９】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５１の軽鎖可変配列または配列番号４０１の軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５５、配列番号２５６および配列番号２５７のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３の重鎖可変配列または配列番号４０２の重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５８、配列番号２５９および配列番号２６０のポリヌクレオチド配列を１つ以上含むか、あるいはこれよりなる。

【０６６１】

また本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列を１つ以上含むポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦに対する結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする次のようなポリヌクレオチドを、そのすべても含め、１つ、２つ、３つまたはそれ以上含むか、あるいはこれよりなる：配列番号５１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５１；配列番号４０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４０３；配列番号５３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列番号２５３；配列番号４０２の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４０４；配列番号５１の軽鎖可変配列または配列番号４０１の軽鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２５５、配列番号２５６および配列番号２５７）；および配列番号５３の重鎖可変配列または配列番号４０２の重鎖配列の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド（配列番号２５８、配列番号２５９および配列番号２６０）。

【０６６２】

本発明の好適な実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに対する結合特異性を有するＦａｂ（抗原結合フラグメント）フラグメントをコードするポリヌクレオチドを含むか、あるいはこれよりなる。抗体Ａｂ２１に関して、完全長Ａｂ２１抗体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４０１の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４０３および配列番号４０２の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４０４を含むか、あるいはこれよりなる。

【０６６３】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＨＥＫ－２９３などの哺乳動物細胞で、または真菌、昆虫、植物で、または酵母ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）のような酵母細胞などの微生物系で発現させるために発現ベクター内に組み込んだ、上記ポリヌクレオチドを企図する。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。本明細書に記載の本発明の一実施形態（下記）では、適当な宿主内で完全長ポリヌクレオチドを発現させた後に、Ａｂ２１の酵素消化（例えば、パパイン）によりＦａｂフラグメントを作製してもよい。本発明の別の実施形態では、ＣＨＯ、ＮＳＯもしくはＨＥＫ２９３細胞などの哺乳動物細胞、真菌、昆虫、植物、動物、または細菌細胞もしくは酵母細胞（例えば、二倍体ピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）のような二倍体酵母）その他の酵母菌株などの微生物系でのＡｂ２１ポリヌクレオチドの発現により、Ａｂ２１またはそのＦａｂフラグメントのような抗ＮＧＦ抗体を作製してもよい。適当なピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種としては、特に限定されないが、ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）が挙げられる。

抗体フラグメントＦａｂ２

【０６６４】

別の実施形態では、本発明はさらに、ＮＧＦとＴｒｋＡとの会合、およびＮＧＦとＴｒｋＡとの会合を抑制する抗ＮＧＦ　Ｆａｂ断片をコードするポリヌクレオチドに関する。本発明はさらに、ＮＧＦとの結合特異性を有するＦａｂ抗体フラグメントポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。本発明の一実施形態では、本発明のＦａｂポリヌクレオチドは、配列番号４０７の軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される：

【化５７】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（配列番号４０９）。

【０６６５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号４０８の重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含むか、代替的にはそれで構成される：

【化５８】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGT
GGGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTG
GTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTA
CTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACTAG

（配列番号４１０）。

【０６６６】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有するＦａｂ抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５１の軽鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５５、配列番号２５６および配列番号２５７のポリヌクレオチド配列、または配列番号４０９の軽鎖配列のうちの１つ以上を含む。

【０６６７】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有するＦａｂ抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する配列番号２５８、配列番号２５９および配列番号２６０のポリヌクレオチド配列、または配列番号４１０の重鎖配列のうちの１つ以上を含む。

【０６６８】

本発明は、本明細書中に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列のうちの１つ以上を包含するポリヌクレオチド配列も企図する。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする以下のポリヌクレオチドのすべてを含めて、１、２、３またはそれ以上を含むか、代替的にはそれらで構成される：配列番号５１の軽鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列場２５１；配列番号４０７の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４０９；配列番号５３の重鎖可変配列をコードするポリヌクレオチド配列場２５３；配列番号４０８の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４１０；配列番号５１の軽鎖可変配列の相補性決定領域（配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７）または配列番号４０７の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド；ならびに配列番号５３の重鎖可変配列の相補性決定領域（配列番号２５８、配列番号２５９、および配列番号２６０）、または配列番号４０８の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド。

【０６６９】

本発明の好ましい一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、ＮＧＦに関する結合特異性を有するＦａｂ（断片抗原結合）をコードするポリヌクレオチドを含むか、代替的にはそれらで構成される。抗体フラグメントＦａｂ２に関しては、Ｆａｂ断片をコードするポリヌクレオチドは、配列番号４０７の軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列場

４０９、ならびに配列番号４０８の重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列番号４１０を包含する。

【０６７０】

本発明の別の実施形態は、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ-２９３のような哺乳類細胞における、または真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば細菌または酵母細胞、例えば、ピキア属酵母における発現のための発現ベクター中に組入れられるこれらのポリヌクレオチドを企図する。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Pichia pastoris）が挙げられるが、これに限定されない。本明細書中に記載される（下記）本発明の一実施形態では、Ｆａｂ断片は、ＣＨＯ、ＮＳＯまたはＨＥＫ２９３細胞のような哺乳類細胞、真菌、昆虫、植物、動物または微生物系、例えば酵母細胞（例えば、二倍体酵母、例えば二倍体ピキア属）および他の酵母系統におけるＦａｂ２ポリヌクレオチドの発現により産生され得る。適切なピキア種としてはピキア・パストリス（Pichia pastoris）が挙げられるが、これに限定されない。

【０６７１】

一実施形態では、本発明は、配列番号３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１４３、１５３、１６３、１７３、１８３、１９３または４０２から選択される抗ＮＧＦ　V_H抗体アミノ酸配列をコードする、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドに関するが、この場合、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＮＧＦ抗体V_Hポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、あるいは保存的アミノ酸置換で置換されている。

【０６７２】

別の実施形態では、本発明は、１、１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１または４０１の抗ＮＧＦ　V_L抗体アミノ酸配列をコードする、あるいはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチドに関するが、この場合、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、ウサギ抗ＮＧＦ抗体V_Lポリペプチドにおける対応する位置に存在するアミノ酸で置換されているか、あるいは保存的アミノ酸置換で置換されている。

【０６７３】

さらに別の実施形態では、本発明は、配列番号１および配列番号３；配列番号：１１および配列番号１３；配列番号２１および配列番号２３；配列番号３１および配列番号３３；配列番号４１および配列番号４３；配列番号５１および配列番号５３、配列番号６１および配列番号６３；配列番号７１および配列番号７３；配列番号８１および配列番号８３；配列番号９１および配列番号９３；配列番号１０１および配列番号１０３；配列番号１１１および配列番号１１３；配列番号１２１および配列番号１２３；配列番号１３１および配列番号１３３；配列番号１４１および配列番号１４３；配列番号１５１および配列番号１５３；配列番号１６１および配列番号１６３；配列番号１７１および配列番号１７３；配列番号１８１および配列番号１８３；配列番号１９１および配列番号１９３；または配列番号４０１および配列番号４０３に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む１つ以上の異種ポリヌクレオチドに関する。

【０６７４】

別の実施形態では、本発明は、抗ＮＧＦ抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドに関するが、この場合、上記の発現ポリペプチドは、単独で、ＮＧＦを特異的に結合するか、または、抗ＮＧＦ抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と関連して発現される場合、ＮＧＦを特異的に結合し、この場合、上記の少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号１、３、１１、１３、２１、２３、３１、３３、４１、４３、５１、５３、６１、６３、７１、７３、８１、８３、９１、９３、１０１、１０３、１１１、１１３、１２１、１２３、１３１、１３３、１４１、１４３、１

５１、１５３、１６１、１６３、１７１、１７３、１８１、１８３、１９１、１９３、４０１または配列番号４０３のV_LまたはV_Hポリペプチド中に含有されるものから選択される。

【０６７５】

上記のポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターも、企図される。

【０６７６】

本発明はさらに、本明細書中に記述されるような可変重鎖および軽鎖ポリペプチド配列、ならびに個々の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドを含むベクター、ならびに上記ベクター配列を含む宿主細胞を企図する。本発明の一実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。本発明の別の実施形態では、酵母宿主細胞はピキア属に属する。

抗ＮＧＦ活性

【０６７７】

ＮＧＦとの結合特異性を有する本発明の抗ＮＧＦ抗体およびその断片の抗ＮＧＦ活性も、ＮＧＦに関するそれらの結合強度またはそれらの親和性により記載され得る。本発明の一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する本発明の抗ＮＧＦ抗体およびその断片は、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、10^{-8}Ｍ、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、5×10^{-10}Ｍ、10^{-10}Ｍ、5×10^{-11}Ｍ、10^{-11}Ｍ、5×10^{-12}Ｍ、10^{-12}Ｍ、5×10^{-13}Ｍまたは10^{-13}Ｍより低いかまたは等しい解離定数（K_D）で、ＮＧＦと結合する。好ましくは、抗ＮＧＦ抗体およびその断片は、5×10^{-10}Ｍ以下の解離定数でＮＧＦを結合する。本発明の別の実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する本発明の抗ＮＧＦ抗体およびその断片は、線状または立体配座ＮＧＦエピトープと結合する。

【０６７８】

本発明の別の実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する本発明の抗ＮＧＦ抗体およびその断片は、$10^{-4}S^{-1}$、$5\times10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5\times10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5\times10^{-7}S^{-1}$または$10^{-7}S^{-1}$より低いかまたは等しいオフ・レートでＮＧＦと結合する。

【０６７９】

本発明のさらなる一実施形態では、ＮＧＦとの結合特異性を有する本発明の抗ＮＧＦ抗体およびその断片の抗ＮＧＦ活性は、ＮＧＦに関連した疾患および障害の徴候を防止し、改善し、または低減するか、代替的には処置することにより、抗ＮＧＦ活性を示す。ＮＧＦに関連した疾患および障害の非限定例は、以下で記述される。

Ｂ細胞スクリーニングおよび単離

【０６８０】

一実施形態では、本発明は、所望のＮＧＦ抗原に特異的であるＮＧＦに対するモノクローナル抗体、またはこのような抗体に対応する核酸配列を産生するために用いられ得る少なくとも１つのＮＧＦ抗原特異的細胞を単離するために用いられ得る抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団の調製および単離を企図する。抗原特異的Ｂ細胞の上記クローン集団を調製し、単離する方法は、例えば米国特許公開番号ＵＳ２００７／０２６９８６８（Carvalho-Jensen等）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に教示されている。抗原特異的Ｂ細胞の上記クローン集団を調製し、単離する方法は、本明細書中でも実施例で教示される。サイズまたは密度により細胞集団を「濃化する」方法は、当該技術分野で既知である。例えば米国特許第５，６２７，０５２号を参照されたい。これらのステップは、抗原特異性により細胞集団を濃化することに加えて、用いられ得る。

抗体のヒト化方法

【０６８１】

別の実施形態では、本発明は、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法を企図する。抗ＮＧＦ抗体に適用され得る抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法は、例えば米国特許出願公開番号２００９／００２２６５９（Olson等）に、そして米国特許出願公開

番号２００９／００２８７８４（Garcia-Martinez等）に教示されている（これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）。

抗体およびその断片の産生方法

【０６８２】

別の実施形態では、本発明は、抗ＮＧＦ抗体およびその断片を産生するための方法を企図する。交配可能な酵母の多倍数体、好ましくは二倍体または四倍体株から分泌される抗ＮＧＦ抗体およびその断片を産生するための方法は、例えば米国特許出願公開番号２００９／００２２６５９（Olson等）に、そして米国特許出願公開番号２００９／００２８７８４（Garcia-Martinez等）に教示されている（これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）。

【０６８３】

抗体のその他の産生方法は、当業者に周知である。例えば、キメラ抗体の産生方法は、目下、当該技術分野で周知である（米国特許第４，８１６，５６７号（Cabilly等）；Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984)；Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985)；Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984)）（これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）。

【０６８４】

同様に、ヒト化抗体の他の産生方法は、目下、当該技術分野で周知である（例えば、米国特許第５，５３０，１０１号、第５，５８５，０８９号、第５，６９３，７６２号および第６，１８０，３７０号（Queen等）；米国特許第５，２２５，５３９号および第６，５４８，６４０号（Winter）；米国特許第６，０５４，２９７号、第６，４０７，２１３号および第６，６３９，０５５号（Carter等）；米国特許第６，６３２，９２７号（Adair）；Jones, P.T. et al, Nature, 321:522-525 (1986)；Reichmann, L., et al, Nature, 332:323-327 (1988)；Verhoeyen, M, et al, Science, 239:1534-36 (1988)参照）（これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）。

【０６８５】

ＮＧＦ結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドは、当業者に周知の慣用的技法を用いて、オペロン、ならびに抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含有する発現ベクターを構築することによっても産生され得るが、この場合、抗体特異性のために必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギＢ細胞供給源に由来し、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞供給源に由来する。

【０６８６】

第二の発現ベクターは、当業者に周知の同一の慣用的手段、オペロンならびに抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列を含有する上記発現ベクターを用いて産生されるが、この場合、抗体特異性のために必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞供給源、好ましくはウサギＢ細胞供給源に由来し、一方、抗体鎖の残りの部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞供給源に由来する。

【０６８７】

発現ベクターは、当業者に周知の慣用的技法により宿主細胞中にトランスフェクトされて、トランスフェクト化宿主細胞を産生し、上記トランスフェクト化宿主細胞は、当業者に周知の慣用的技法により培養されて、上記抗体ポリペプチドを産生する。

【０６８８】

宿主細胞は、上記の２つの発現ベクター、すなわち、オペロンおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する第一発現ベクターと、オペロンおよび重鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する第二ベクターで同時トランスフェクトされ得る。２つのベクターは異なる選択可能マーカーを含有するが、しかし好ましくは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの実質的に等しい発現を達成する。代替的には、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方をコードするＤＮＡを含む単一ベクターが用いられ得る。重鎖および軽鎖に関するコード配列は、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡまたは両方を含み得る。

【０６８９】
抗体ポリペプチドを発現するために用いられる宿主細胞は、細菌細胞、例えば大腸菌、または真核生物細胞であり得る。本発明の特に好ましい一実施形態では、この目的のために明確に定義された型の哺乳類細胞、例えば骨髄腫細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株、ＮＳＯ細胞株またはＨＥＫ２９３細胞株が用いられ得る。
【０６９０】
ベクターが構築され得る一般的方法、宿主細胞を産生するために必要とされるトランスフェクション方法、ならびに上記宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するために必要とされる培養方法はすべて、慣用的技法を包含する。好ましくは、抗体を産生するために用いられる細胞株は哺乳類細胞株であるが、しかし任意の他の適切な細胞株、例えば細菌細胞株、例えば大腸菌由来細菌系統または酵母細胞株が代替的に用いられ得る。
【０６９１】
同様に、一旦産生されると、抗体ポリペプチドは、当該技術分野における標準手法に従って、例えばクロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈澱、アフィニティーカラムクロマトグラフィー等により、精製され得る。
【０６９２】
本明細書中に記載される抗体ポリペプチドは、本発明の抗体ポリペプチドと同一の治療用途のために有用であるペプチドまたは非ペプチド模倣物の設計および合成のためにも用いられ得る。例えば、Saragobi et al, Science, 253: 792-795 (1991)（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）参照。
スクリーニング検定
【０６９３】
本発明は、ＮＧＦ関連疾患または障害の徴候を示す患者におけるＮＧＦと関連づけられる疾患および障害の同定を手助けするために設計されるスクリーニング検定も包含する。
【０６９４】
本発明の一実施形態では、本発明の抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片は、ＮＧＦに関連する疾患または障害の徴候を示す患者から得られる生物学的試料中のＮＧＦの存在を検出するために用いられる。ＮＧＦの存在、または匹敵する生物学的試料中のＮＧＦの前疾患レベルと比較した場合のそのレベル上昇は、ＮＧＦに関連する疾患または障害を診断するのに有益であり得る。
【０６９５】
本発明の別の実施形態は、本明細書中で同定されるＮＧＦ関連疾患または障害の徴候を示す患者におけるＮＧＦに関連する疾患または障害の診断を手助けするための診断またはスクリーニング検定であって、翻訳後修飾抗ＮＧＦ抗体またはその結合断片を用いて上記患者からの生物学的試料におけるＮＧＦ発現のレベルを検定することを包含する検定を提供する。抗ＮＧＦ抗体またはその結合断片は、本開示中で前述したような検出可能部分を包含するよう翻訳後修飾され得る。
【０６９６】
生物学的試料中のＮＧＦレベルは、本明細書中に記述されるような修飾抗ＮＧＦ抗体またはその結合断片を用いて確定されて、ＮＧＦの標準レベル（例えば、正常生物学的試料におけるレベル）に対する当該生物学的試料中のＮＧＦのレベルを比較する。多少の変異性が正常生物学的試料間に存在し得る、と熟練臨床医は理解し、そして結果を評価する場合に考慮に入れる。本発明の一実施形態では、本発明の抗ＮＧＦ抗体は、癌性発症の特定段階に伴ってＮＧＦ発現レベルを補正するために用いられ得る。癌性発症の臨床的に限定される段階に対応するＮＧＦ発現の範囲を確立するために、多数の被験体におけるＮＧＦを、当業者は測定することができる。これらの範囲は、癌と診断される被験体におけるＮＧＦを熟練開業医が測定できるようにして、各被験体におけるレベルを上記癌の段階に対応する範囲と相関させる。異なる間隔で患者におけるＮＧＦを測定することにより、癌の進行が確定され得る。
【０６９７】

上記検定は疾患または障害をモニタリングするのにも有用であり得るが、この場合、上記患者におけるＮＧＦレベルが、例えば処置レジメンに伴って変化したか否かを確証するために、ＮＧＦ関連疾患または障害を有すると考えられる患者からの生物学的試料中で得られるＮＧＦのレベルは、同一患者からの以前の生物学的試料中のＮＧＦのレベルと比較される。

【０６９８】

本発明は、ＮＧＦを発現する細胞の存在を検出するin vivo画像処理方法であって、診断的有効量の診断用組成物を投与することを包含する方法に関する。上記in vivo画像処理は、例えばＮＧＦ発現腫瘍または転移の検出または画像処理のために有用であり、そして有効な癌処置プロトコールの設計のための立案レジメンの一部として有用であり得る。処置プロトコールとしては、例えば放射線照射、化学療法、サイトカイン療法、遺伝子療法および抗体療法、ならびに抗ＮＧＦ抗体またはその断片のうちの１つ以上が挙げられ得る。

【０６９９】

本発明はさらに、本発明の抗ＮＧＦ抗体とＮＧＦとの結合を検出するためのキットを提供する。特に、当該キットは、本発明の抗ＮＧＦ抗体またはその免疫反応性断片と特異的に反応性であるＮＧＦの存在を検出するために用いられ得る。当該キットは、基質に結合される抗体、抗原と反応性である二次抗体、ならびに二次抗体と抗原の反応を検出するための試薬も包含し得る。このようなキットはＥＬＩＳＡキットであり得るし、適切な場合には、基質、第一および第二抗体、そして任意の他の必要な試薬、例えば検出可能部分、例えば本明細書中に記載されるような酵素基質および着色試薬を含み得る。診断用キットは、免疫ブロットキットの形態でもあり得る。

【０７００】

生物学的試料としては血清、血漿、尿、唾液、粘液、胸水、滑液および脊髄液が挙げられるが、これらに限定されない、と熟練臨床医は理解する。

ＮＧＦに関連する疾患および障害の徴候を改善するかまたは低減する方法、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止する方法

【０７０１】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはその断片は、ＮＧＦに関連する疾患および障害の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である。本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはその断片ならびに組合せは、さらにまた、以下でさらに詳細に記載されるような薬学的組成物の形態で、ＮＧＦに関連する疾患および障害の処置を必要とする患者に治療的有効量で投与され得る。

【０７０２】

本発明の好ましい一実施形態では、Ｆａｂ断片が患者における疼痛の処置のために利用される。

【０７０３】

本発明の別の実施形態では、１つ以上の抗ＮＧＦ一価作因は、個体における炎症を実質的に引き起こすことなく、上記個体における疼痛の徴候を改善するかまたは低減する方法、あるいは疼痛を処置するかまたは防止する方法に有用である。疼痛の例は、以下で記述される。

【０７０４】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはその断片、および／または二次作因は、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛（特に原発性または転移性骨癌疼痛）、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連した疼痛およびその他の侵害受容性疼痛、ならびに肝細胞癌、乳癌、肝硬変。

【０７０５】
本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはその断片、および／または二次作因は、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：神経原性、神経障害性または侵害受容性疼痛。神経障害性疼痛としては、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィーおよび神経原性疼痛が挙げられ得るが、これらに限定されない。他の好ましい実施形態では、骨関節炎または関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、片頭痛およびその他の神経障害性疼痛。
【０７０６】
本発明の別の実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、抗体および断片、特に一価断片を含む対象ＮＧＦアンタゴニストは、個体における疼痛の徴候を改善するかまたは低減する、あるいは疼痛を処置するかまたは防止する方法において有用である。処置可能である疼痛症状の例は、以下で記述される。
【０７０７】
本発明の一実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、開示ＮＧＦ抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象ＮＧＦアンタゴニストは、単独で、および／または二次作因を伴って、疾患および障害の下記の一覧（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減する、疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：炎症性疼痛、切開手術後疼痛、複合性局所疼痛症候群、癌疼痛（特に原発性または転移性骨癌疼痛）、骨折痛、骨粗鬆症性骨折痛、熱傷に起因する疼痛、骨粗鬆症、痛風関節痛、鎌状赤血球症発症に関連する疼痛およびその他の侵害受容性疼痛、ならびに肝細胞癌、乳癌、肝硬変。
【０７０８】
本発明の別の実施形態では、炎症を引き起こさないものを含めて、開示ＮＧＦ抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象ＮＧＦアンタゴニストは、単独で、または他の活性作因を伴って、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用である：神経原性、神経障害性または侵害受容性疼痛。神経障害性疼痛としては、三叉神経痛、ヘルペス感染後神経痛、幻肢痛、繊維筋痛、月経痛、卵巣痛、反射性交感神経性ジストロフィーおよび神経原性疼痛が挙げられ得るが、これらに限定されない。他の好ましい実施形態では、骨関節炎または関節リウマチ疼痛、腰痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、片頭痛およびその他の神経障害性疼痛。
【０７０９】
概して、炎症を引き起こさないものを含めて、開示ＮＧＦ抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象ＮＧＦアンタゴニストは、単独で、および／または第二作因を伴って、以下に列挙される疾患および障害（これらに限定されない）の徴候を改善するかまたは低減するために、あるいはそれらの疾患および障害を処置するかまたは防止するために有用であって、この場合、当該症状は、急性疼痛、歯痛、外傷による疼痛、外科的疼痛、切断または膿瘍に起因する疼痛、灼熱痛、脱髄性疾患、三叉神経痛、癌、慢性アルコール中毒、卒中、視床痛症候群、糖尿病、後天性免疫不全症候群（「ＡＩＤＳ」）、毒素、化学療法、一般的頭痛、片頭痛、群発性頭痛、混合型血管または非血管性症候群、緊張型頭痛、全身性炎症、関節炎、リウマチ性疾患、狼瘡、骨関節炎、繊維筋痛、炎症性腸障害、過敏性腸症候群、炎症性眼障害、炎症性または不安定性膀胱障害、乾癬、炎症性成分を伴う皮膚愁訴、日焼け、心臓炎、皮膚炎、筋炎、神経炎、膠原血管病、慢性炎症性症状、炎症性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症および異痛症、神経障害性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症または異痛症、糖尿病性神経障害性疼痛、灼熱痛、交感神経的保持性疼痛、求心路遮断症候群、喘息、上皮組織傷害または機能不全、単純ヘルペス、呼吸器、泌尿生殖器、消化器または血管領域での内臓運動の撹乱、創傷、熱傷、アレルギー性皮膚反応、心因性掻痒、白斑、一般的胃腸障害、結腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、血管運動性またはアレル

ギー性鼻炎、または気管支障害、月経困難、消化不良、逆流性食道炎、膵炎または内臓痛である。

【０７１０】

単独で、および／または第二作因とともに、炎症を引き起こさないものを含めて、開示ＮＧＦ抗体および断片、特に二価および一価断片を含む対象ＮＧＦアンタゴニストで処置可能であるかまたは防止可能である「ＮＧＦ媒介性疾患」および「ＮＧＦ媒介性症状」という用語は、ＮＧＦのレベル増大またはＮＧＦに対する感受性増大と関連づけられる任意の医学的症状または障害、例えば急性疼痛、歯痛、外傷による疼痛、外科的疼痛、切断または膿瘍に起因する疼痛、灼熱痛、脱髄性疾患、三叉神経痛、癌、慢性アルコール中毒、卒中、視床痛症候群、糖尿病、後天性免疫不全症候群（「ＡＩＤＳ」）、毒素および化学療法、一般的頭痛、片頭痛、群発性頭痛、混合型血管または非血管性症候群、緊張型頭痛、全身性炎症、関節炎、リウマチ性疾患、狼瘡、骨関節炎、繊維筋痛、炎症性腸障害、過敏性腸症候群、炎症性眼障害、炎症性または不安定性膀胱障害、乾癬、炎症性成分を伴う皮膚愁訴、日焼け、心臓炎、皮膚炎、筋炎、神経炎、膠原血管病、慢性炎症性症状、炎症性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症および異痛症、神経障害性疼痛ならびに関連の痛覚過敏症または異痛症、糖尿病性神経障害性疼痛、灼熱痛、交感神経的保持性疼痛、求心路遮断症候群、喘息、上皮組織傷害または機能不全、単純ヘルペス、呼吸器、泌尿生殖器、消化器または血管領域での内臓運動の撹乱、創傷、熱傷、アレルギー性皮膚反応、心因性掻痒、白斑、一般的胃腸障害、結腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、血管運動性またはアレルギー性鼻炎、または気管支障害、月経困難、消化不良、逆流性食道炎、膵炎および内臓痛（これらに限定されない）を広範に包含する。

投与

【０７１１】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、約０．１～１００．０ｍｇ／レシピエント被験体の体重１ｋｇの濃度で、被験体に投与される。本発明の好ましい一実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、約０．４ｍｇ／レシピエント被験体の体重１ｋｇの濃度で、被験体に投与される。本発明の好ましい一実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、２６週間またはそれ未満毎に１回、例えば１６週間またはそれ未満毎に１回、８週間またはそれ未満毎に１回、４週間またはそれ未満毎に１回、２週間またはそれ未満毎に１回、毎週またはそれ未満で１回、１日またはそれ未満に１回の頻度で、レシピエント被験体に投与される。

【０７１２】

Ｆａｂ断片は、２週間またはそれ未満毎に、毎週またはそれ未満で、１日またはそれ未満で１回、多数回／日、および／または数時間毎に投与され得る。本発明の一実施形態では、患者は、所望の結果を得るために有効な、１日１～６回の分割用量投与で、または徐放性形態で投与される０．０１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ／日のＦａｂ断片を摂取する。

【０７１３】

所定の患者に投与される抗体またはＦａｂの濃度は、上記の例示的投与濃度より高いかまたは低いことがある、と理解されるべきである。

【０７１４】

例えば、本明細書中の開示により、そしてGoodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill；Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins；およびGolan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy.

Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkinsにおける教示により導かれる慣例の実験を通して、有効投与量および投与頻度を当業者は決定することができる。

【０７１５】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、薬学的処方物中で被験体に投与される。

【０７１６】

「薬学的組成物」は、哺乳動物への投与に適した化学的または生物学的組成物を指す。このような組成物は、具体的には、多数の経路、例えば頬、皮膚上、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻内、眼内、腹腔内、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または坐薬により直腸的に、皮下、真皮下、舌下、経皮および経筋肉経路のうちの１つ以上を介した投与のために処方され得る。さらに、投与は、注射、粉末、液体、ゲル、滴下により、または他の投与手段により行なわれ得る。

【０７１７】

本発明の一実施形態では、本明細書中に記載される抗ＮＧＦ抗体またはそのＮＧＦ結合断片ならびに上記抗体または抗体フラグメントの組合せは、任意に、１つ以上の活性作用物質と組合せて投与され得る。このような活性作用物質としては、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、解熱薬、抗炎症薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗サイトカイン薬が挙げられる。活性作用物質は、ＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンのアゴニスト、アンタゴニストおよびモジュレーター、例えば前記のいずれかに対して反応性の抗体、ならびにそれらの受容体のいずれかに対して反応性の抗体を包含する。活性作用物質としては、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート（Benorylate/Benorilate）、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害薬、デキシブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、Ｎ－アリールアントラニル酸、神経成長因子（ＮＧＦ）、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチル酸塩、サリチルアミド、サリチル酸塩、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチンおよびバルデコキシブも挙げられるが、これらに限定されない。

【０７１８】

抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンの作用または細胞（例えば肥満細胞）からのその放出を妨害する任意の化合物であり得る。抗ヒスタミン薬としては、アクリバスチン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベータタスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、セチリジン、セチリジン類似体、クロルフェニラミン、クレマスチン、ＣＳ　５６０、シプロヘプタジン、デスロラタジン、デクスクロルフェニラミン、エバスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ＨＳＲ　６０９、ヒドロキシジン、レボカバスチン、ロラチジン、メトスコポラミン、ミゾラスチン、ノルアステミゾール、フェニンダミン、プロメタジン、ピリラミン、テルフェナジンおよびトラニラストが挙げられるが、これらに限定

されない。

【０７１９】

抗生物質としては、アミカシン、アミノグリコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジトロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロチン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピメ、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリトロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリトロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エラタペネム、エリスロマイシン、エタムブトール、フルクロキサシリン、フォスフォマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ヘルビマイシン、イミペネム、イソにアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェニド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフリシン、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファムピシン、リファムピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルホンアミド、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシンおよびバンコマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７２０】

活性作用物質としては、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチコイド、メチルプレドニソロン、プレドニソロン、プレドニソン、ステロイドおよびトリアムシノロンも挙げられる。これらの活性作用物質の任意の適切な組合せも企図される。

【０７２１】

「薬学的賦形剤」または「製薬上許容可能な賦形剤」は、担体、通常は、活性治療薬がその中に処方される液体である。本発明の一実施形態では、活性治療薬は、本明細書中に記載されるヒト化抗体または１つ以上のその断片である。賦形剤は、一般的には、処方物に如何なる薬理学的活性も提供しないが、しかしそれは化学的および／または生物学的安定性ならびに放出特質を提供し得る。例示的処方物は、例えばRemington’s Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に見出され得る。

【０７２２】

本明細書中で用いる場合、「製薬上許容可能な担体」または「賦形剤」は、生理学的に適合性である任意のおよびすべての溶媒、分散媒質、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤を包含する。一実施形態では、担体は、非経口投与のために適している。代替的には、担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内または舌下投与のために適切であり得る。製薬上許容可能な担体は、滅菌水溶液または分散液、ならびに滅菌注射用溶液または分散液の必要に応じた調製のための滅菌粉末を包含する。薬学的活性物質のためのこのような媒質および作用物質の使用は、当該技術分野で周知である。本発明の任意の慣

用的媒質または作用物質が活性化合物と非適合性である限りを除いて、本発明の薬学的組成物におけるその使用が企図される。補足的活性化合物も、当該組成物中に組み入れられ得る。

【０７２３】

薬学的組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で、滅菌性で且つ安定でなければならない。薬学的組成物は凍結乾燥形態で存在する、ということを本発明は企図する。組成物は、溶液、マイクロエマルション、リポソームまたは高薬剤濃度に適したその他の秩序構造物として処方され得る。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）ならびにその適切な混合物を含有する溶媒または分散媒質であり得る。本発明はさらに、薬学的組成物中の安定化剤の包含を企図する。適正な流動性は、例えばレシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの保持により、ならびに界面活性剤の使用により保持され得る。

【０７２４】

多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の吸収延長は、吸収を遅延する作用物質、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に包含することによりもたらされ得る。さらに、アルカリ性ポリペプチドは、徐放性処方物中に、例えば緩徐放出ポリマーを含む組成物中に処方され得る。活性化合物は、埋込み物およびマイクロカプセル封入送達系を含めた制御放出処方物のように、急速な放出に対して化合物を防護する担体をとともに調製され得る。生分解性の生体適合性ポリマー、例えばエチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳酸、ポリグリコール酸コポリマー（ＰＬＧ）が用いられ得る。このような処方物を調製するための多数の方法が、当業者に既知である。

【０７２５】

列挙された実施形態の各々に関して、化合物は、種々の剤形で投与され得る。当業者に既知の任意の生物学的に許容可能な剤形およびその組合せが、企図される。このような剤形の例としては、再構成可能な粉末、エリキシル、液体、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、顆粒、粒子、微小粒子、分散性顆粒、カシェー剤、吸入剤、エーロゾル吸入剤、パッチ、粒状吸入剤、埋込み物、デポー剤、貯留埋込物、注射剤（例えば、皮下、筋肉内、静脈内および皮内）、注入、ならびにその組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７２６】

本発明の種々の例証実施形態の上記説明は、本発明を開示されたまさにその形態に対して網羅的であるかまたはそれに限定するよう企図されない。本発明の具体的実施形態および例が例証のために本明細書中に記載されているが、関連業界の当業者が理解するように、本発明の範囲内で種々の等価の修正が可能である。本明細書中で提供される教示は、上記の例以外の他の目的のために適用され得る。

【０７２７】

上記の詳細な説明にかんがみて、これらのおよびその他の変更が本発明に対してなされ得る。概して、以下の特許請求の範囲においては、用いられる用語は、本明細書ならびに特許請求の範囲に開示される具体的実施形態に本発明を限定すると解釈されるべきでない。したがって、本発明は開示内容に限定されないが、しかし代わりに、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲により完全に決定されるべきものである。

【０７２８】

本発明は、前記の説明および例に特定的に記載されたもの以外の点で実行され得る。本発明の多数の修正および変更は、上記の教示にかんがみて可能であり、したがって、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

【０７２９】

抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を得るための方法に関連したある教示は、米国特許仮出願第６０／８０１，４１２号（２００６年５月１９日出願）（この記載内容は参照によ

り本明細書中で援用される）に開示された。
【０７３０】
ウサギ由来モノクローナル抗体のヒト化ならびに抗原結合親和性を保持するための好ましい配列修飾に関するある教示は、国際公開番号ＷＯ／２００８／１４４７５７(表題：新規のウサギ抗体ヒト化方法およびヒト化ウサギ抗体（Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies）（２００８年５月２１日出願）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に対応する国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２００８／０６４４２１に開示された。
【０７３１】
交配可能な酵母を用いた抗体またはその断片の産生ならびに対応する方法に関するある教示は、米国特許出願第１１／４２９，０５３号（２００６年５月８日出願）（米国特許出願公開番号ＵＳ２００６／０２７００４５）（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に開示された。
【０７３２】
あるＮＧＦ抗体ポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、本特許出願ファイルに添付の配列表に開示されており、そして上記配列表の開示は、参照により本明細書中で援用される。
【０７３３】
本発明の「発明の背景」、「詳細な説明」および「実施例」で引用される各文書（例えば、特許、特許出願、季刊論文、要約、マニュアル、書籍またはその他の開示）の全開示内容は、参照により本明細書中で援用される。
【０７３４】
以下の実施例は、本発明の製造および使用方法についての完全な開示および記載を当業者に提供するために記述されるが、本発明とみなされるものの範囲を限定するものではない。用いられる数値（例えば、量、温度、濃度等）に関する精度を保証するために努力がなされてきたが、多少の実験の誤差および偏差は容認されるべきである。別記しない限り、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏であり、そして圧力はほぼ大気圧である。
実施例
【０７３５】
実施例１：ＮＧＦと結合する抗体の調製
本明細書に記載の抗体選択プロトコルを用いて、広範な抗体のパネルを作製することができる。
【０７３６】
感作ストラテジー
ウサギをｈｕＮＧＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）で感作した。感作では、最初に完全Ｆｒｅｕｎｄアジュバント（ＣＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）で１００μｇの皮下（ｓｃ）注射を行い、次いで、２回の追加免疫を、不完全Ｆｒｅｕｎｄ（ＩＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）でそれぞれ５０μｇの皮下（ｓｃ）注射により２週間間隔で行った。５５日目にウサギから採血し、ＥＬＩＳＡ（抗原認識）およびＴ１１６５細胞系を用いた非放射性増殖アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）により血清力価を決定した。
【０７３７】
抗体選択力価の評価
ヒトＮＧＦと結合する抗体を特定し特徴づけるために、抗体を含有する溶液をＥＬＩＳＡにより試験した。簡潔に述べれば、ニュートラアビジンでコートしたプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を室温で１時間、ＥＬＩＳＡ緩衝液（０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、１×ＰＢＳ　ｐＨ７．４、０．００２％Ｔｗｅｅｎ２０および０．００５％アジ化ナトリウム）でブロックした。次いで、プレートを室温で１時間、ビオチン化Ｂ－ＮＧＦを１μｇ／ｍＬでＥＬＩＳＡ緩衝液に溶かした溶液でコートした。次いで、洗浄段階（ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で３回）および２回目のＥＬＩＳＡ緩衝液によるブ

ロックを行った。次いで、組換え抗体をプレートに加え、室温で１時間インキュベートした後、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液で３回洗浄した。発色用に、抗ウサギＦｃ－ＨＲＰ（ＥＬＩＳＡ緩衝液で１：５０００に希釈）をウェルに加え、室温で４５分間インキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液による３回の洗浄段階の後、ＴＭＢ基質を用いて３分間、プレートを発色させ、０．５Ｍ　ＨＣｌを用いて停止させ、４５０ｎｍで読み取った。

【０７３８】

機能力価の評価

ＮＧＦ抗体がＮＧＦ依存性の細胞増殖を阻止する能力を試験するために、本発明者らはＴＦ－１細胞を用いた（Ｃｈｅｖａｌｉｅｒら，Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｔｒｋＡ ｐｒｏｔｏ－ｏｎｃｏｇｅｎｅ ｐｒｏｄｕｃｔ／ＮＧＦ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｉｎ ｕｎｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｅｄ ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ ｃｅｌｌｓ．Ｂｌｏｏｄ（１９９４）ｖｏｌ．８３（６）ｐｐ．１４７９－８５）。簡潔に述べれば、ｒｈｕＧＭ－ＣＳＦを添加した１０％ＦＢＳ ｃＲＰＭＩ培地（「完全培地」）でＴＦ－１細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底９６ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時にＢ－ＮＧＦ（Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ）を加え、得られた抗体／Ｂ－ＮＧＦ混合物を３７℃で１時間インキュベートした。ＡｂとＢ－ＮＧＦの混合物をインキュベートしている間に、ＴＦ－１細胞を完全培地で３回洗浄して、計数し、１ウェル当たり体積５０μＬ中２５，０００個の細胞で平底９６ウェルプレートに播いた。１時間のインキュベーション後、ＮＧＦ－抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿５％CO_2インキュベーター中、３７℃で４８時間インキュベートした。「ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ」ａｑｕｅｏｕｓ ｏｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｃｅｌｌ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ ＰｒｉｓｍプログラムＧを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、ＩＣ５０値を算出した。

【０７３９】

組織採取

許容範囲内の力価が確認されてから、ウサギ（１つまたは複数）を屠殺した。脾臓、リンパ節および全血を採取し、以下のように処理した：

【０７４０】

脾臓およびリンパ節の組織を分離し、２０ｃｃシリンジのプランジャーで押しながら７０μｍの無菌ワイヤメッシュ（Ｆｉｓｈｅｒ）に通して処理し、単細胞懸濁液にした。細胞をＰＢＳ中に収集した。細胞を遠心分離により２回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞密度をトリパンブルーにより決定した。細胞を１５００ｒｐｍで１０分間遠心分離し、上清を捨てた。細胞を適当な体積の１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）のＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）溶液中に再懸濁させ、１ｍｌ／バイアルで分注した。バイアルを緩慢凍結チャンバ内で２４時間、－７０℃で保管してから、液体窒素中で保管した。

【０７４１】

ＦＢＳを含まない等量の上記低グルコース培地と全血を混合することにより、末梢血単核球（ＰＢＭＣｓ）を単離した。４５ｍｌのコニカルチューブ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に入れたＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ Ｒａｂｂｉｔ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ）８ｍｌに全血混合物３５ｍｌを慎重に重層し、室温、２５００ｒｐｍで３０分間、ブレーキなしで遠心分離した。遠心分離後、ガラスパスツールピペット（ＶＷＲ）を用いてＰＢＭＣ層を慎重に取り出し、これを合わせて清潔な５０ｍｌバイアルに入れた。細胞を室温、１５００ｒｐｍで１０分間の遠心分離により上記改変培地で２回洗浄し、トリパンブルー染色により細胞密度を決定した。最後の洗浄後に、細胞を適当な体積の１０％ＤＭＳＯ／ＦＢＳ培地中に再懸濁させ、上記の通りに凍結させた。

【０７４２】

Ｂ細胞培養

Ｂ細胞培養の開始当日に、ＰＢＭＣ、脾細胞またはリンパ節のバイアルを使用するために解凍した。バイアルＬＮ２タンクから取り出し、解凍されるまで３７℃の水浴中に置い

た。バイアルの内容物を１５ｍｌのコニカル遠心管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に移し、この遠心管に上記改変ＲＰＭＩ１０ｍｌを徐々に加えた。細胞を１．５Ｋｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を捨てた。細胞を新鮮な培地１０ｍｌ中に再懸濁させた。細胞密度および生存率をトリパンブルーにより決定した。細胞を再び洗浄し、１Ｅ０７細胞／８０μＬで培地中に再懸濁させた。細胞懸濁液にビオチン化ｈｕＮＧＦ（Ｂ　ｈｕＮＧＦ）を加えて最終濃度３μｇ／ｍＬとし、４℃で３０分間インキュベートした。リン酸で緩衝した（ＰＢＦ）：無Ｃａ／ＭｇＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、２mMエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ－ｂｉｏｔｉｎ　ｆｒｅｅ）１０ｍｌで２回洗浄して、未結合のＢ　ｈｕＮＧＦを除去した。２回目の洗浄の後、細胞をＰＢＦ中に１Ｅ０７細胞／８０μｌで再懸濁させた。この細胞懸濁液に、１０Ｅ７細胞当たり２０μｌのＭＡＣＳ（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を加えた。細胞を４℃で１５分間インキュベートした。細胞を１０Ｅ７細胞当たり２ｍｌのＰＢＦで１回洗浄した。洗浄後、細胞をＰＢＦ中に１Ｅ０８細胞／５００μｌで再懸濁させて用意した。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を磁気スタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）上、ＰＢＦ５００ｍｌで予備洗浄した。細胞懸濁液をプレフィルターに通してカラムに加え、未結合の画分を収集した。カラムをＰＢＦ緩衝液１．５ｍｌで洗浄した。カラムを磁気スタンドから取り外し、清潔な無菌５ｍｌポリプロピレンＦａｌｃｏｎチューブ上に置いた。カラム上端にＰＢＦ緩衝液１ｍｌを加え、陽性選択された細胞を収集した。陽性細胞および陰性細胞の画分の収率および生存率をトリパンブルー染色により決定した。陽性選択の収率は、平均で開始細胞濃度の１％であった。

【０７４３】

予備的な細胞スクリーニングを確立して、培養の播種レベルに関する情報を得た。プレートに１ウェル当たり１０個、２５個、５０個、１００個または２００個の　ｅｎｒｉｃｈｅｄ　Ｂ　細胞を播種した。さらに、各ウェルには、５０Ｋ細胞／ウェルの放射線照射したＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００Ｒａｄ）および高グルコース改変ＲＰＭＩ培地中適当な濃度の活性化ウサギＴ細胞上清（米国特許出願公開第２００７０２６９８６８号を参照されたい）（調製に応じて１～５％の範囲）が最終体積２５０μｌ／ウェルで含まれていた。培養物を３７℃、４％CO_2で５～７日間インキュベートした。

【０７４４】

選択的抗体分泌Ｂ細胞の同定

５日目～７日目の間に培養物の抗原認識および機能活性を試験した。

【０７４５】

抗原認識スクリーニング

ＥＬＩＳＡフォーマットは、抗体の入手源としてＢ細胞培養（ＢＣＣ）ウェルの上清５０μｌを用いたことを除いて上記の通りに用いる。抗原でコートしたプレートに訓化培地を移す。陽性ウェルを特定した後、上清を取り出して９６ウェルマスタープレート（１つまたは複数）に移す。次いで、上清を１ウェル当たり４０μｌ残してすべて除去し、ＦＢＳ中１６％のＤＭＳＯを１ウェル当たり６０μｌ加えて元の培養プレートを凍結させた。１０％ＤＭＳＯを添加した後、緩慢凍結するようにプレートをペーパータオルに包み、－７０℃で凍結させた。

【０７４６】

機能活性スクリーニング

ＮＧＦ抗体がＮＧＦ依存性の細胞増殖を阻止する能力を試験するために、本発明者らはＴＦ－１細胞を用いた（Ｃｈｅｖａｌｉｅｒら，Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎｄ　ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｔｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｔｒｋＡ　ｐｒｏｔｏ－ｏｎｃｏｇｅｎｅ　ｐｒｏｄｕｃｔ／ＮＧＦ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｉｎ　ｕｎｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｅｄ　ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｃｅｌｌｓ．Ｂｌｏｏｄ（１９９４）ｖｏｌ．８３（６）ｐｐ．１４７９－８５）。簡潔に述べれば、ｒｈｕＧＭ－ＣＳＦを添加した１０％ＦＢＳ　ｃＲＰＭＩ培地（「完全培地」）でＴＦ－１細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底９６ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時にＢ－ＮＧＦ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓ

ｔｅｍｓ）を加え、得られた抗体／Ｂ－ＮＧＦ混合物を３７℃で１時間インキュベートした。ＡｂとＢ－ＮＧＦの混合物をインキュベートしている間に、ＴＦ－１細胞を完全培地で３回洗浄して、計数し、１ウェル当たり体積５０μＬ中２５，０００個の細胞で平底９６ウェルプレートに播いた。１時間のインキュベーション後、ＮＧＦ－抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿５％CO_2インキュベーター中、３７℃で４８時間インキュベートした。「ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ」ａｑｕｅｏｕｓ ｏｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｃｅｌｌ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍプログラムを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、ＩＣ５０値を算出した。

【０７４７】

Ｂ細胞回収

目的とするウェルを含むプレートを－７０℃から取り出し、１ウェル当たり５～２００μｌの培地で洗浄して、各ウェルの細胞を回収した。洗浄液を１．５ｍｌの無菌遠心管にプールし、１５００ｒｐｍで２分間、細胞をペレット化した。

【０７４８】

チューブの上下を逆にして再び回転させ、上清を慎重に除去した。細胞を１００μｌ／チューブの培地中に再懸濁させた。細胞懸濁液に、ビオチン化ＮＧＦでコートしたストレプトアビジンＭ２８０ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）１００μｌと、培地で１：１００に希釈したヤギ抗ウサギＨ＆Ｌ ＩｇＧ－ＦＩＴＣ１６μｌとを加えた。

【０７４９】

細胞／ビーズ／ＦＩＴＣ懸濁液２０μｌを取り出し、５μｌの液滴を予めＳｉｇｍａｃｏｔｅ（Ｓｉｇｍａ）で処理したガラススライド（Ｃｏｒｎｉｎｇ）上に３５～４０滴／スライドで滴下した。パラフィン油（ＪＴ Ｂａｋｅｒ）の不透過性バリアを加えて液滴を浸し、スライドを暗所、４％CO_2中、３７℃で９０分間インキュベートした。

【０７５０】

抗体の分泌による周囲の蛍光環、ビーズと結合したビオチン化抗原の認識とそれに続く蛍光－ＩｇＧ検出試薬による検出によって、抗体を産生する特異的Ｂ細胞を特定することができる。目的とする細胞が特定されてから、蛍光環の中心部にある細胞をマイクロマニピュレーター（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）で回収した。抗体を産生し排出する単一の細胞を２５０μｌの微小遠心管に移し、ドライアイス上に置いた。目的とする細胞をすべて回収した後、細胞を長期保管のために－７０℃のところへ移した。

【０７５１】

抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

組み合わせたＲＴ－ＰＣＲに基づく方法を用いて、単一の単離Ｂ細胞、すなわちクローンＢ細胞集団から単離された抗原特異的Ｂ細胞から抗体配列を回収した。プライマーをウサギ免疫グロブリン配列のような標的免疫グロブリン遺伝子の保存された定常領域（重鎖および軽鎖）とアニールするように設計し、２段階の入れ子型ＰＣＲの回収段階を用いて抗体配列を得る。各ウェル由来のアンプリコンの回収および大きさの整合性を解析する。次いで、得られたフラグメントをＡｌｕＩで消化し、配列のクローン性をフィンガープリントにより確認する。同一の配列は電気泳動解析で共通の断片化パターンを示す。次いで、元の重鎖および軽鎖のアンプリコンフラグメントをＨｉｎｄＩＩＩとＸｈｏＩまたはＨｉｎｄＩＩＩとＢｓｉｗＩで制限酵素的消化し、クローン化のためのＤＮＡ断片をそれぞれ調製する。次いで、得られた消化産物を発現ベクター内に連結し、プラスミドの増殖および産生のために細菌内に形質転換する。配列の特徴付けのためにクローンを選択する。

【０７５２】

所望の抗原特異性および／または機能特性を有するモノクローナル抗体の組換えによる作製

単一のモノクローナル抗体を含む各ウェルの正確な完全長の抗体配列を確立し、Ｑｉａｇｅｎ社の固相方法論を用いてミニプレップＤＮＡを調製する。次いで、このＤＮＡを用いて哺乳動物細胞に形質移入し、組換え完全長抗体を産生させる。抗体を含有する上清ま

たはプロテインＡアフィニティー精製した抗体の抗原認識および機能特性を試験し、組換え抗体タンパク質中に元の特徴がみられることを確認する。

【０７５３】

抗原特異的ＥＬＩＳＡ

ヒトＮＧＦと結合する抗体およびＦａｂフラグメントを特定し特徴付けるために、抗体を含有する溶液およびＦａｂを含有する溶液をＥＬＩＳＡにより試験した。簡潔に述べれば、ニュートラアビジンでコートしたプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を室温で１時間、ＥＬＩＳＡ緩衝液（０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、１×ＰＢＳ　ｐＨ７．４、０．００２％Ｔｗｅｅｎ２０および０．００５％アジ化ナトリウム）でブロックした。次いで、プレートを室温で１時間、ビオチン化Ｂ－ＮＧＦを１μｇ／ｍＬでＥＬＩＳＡ緩衝液に溶かした溶液でコートした。次いで、洗浄段階（ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で３回）および２回目のＥＬＩＳＡ緩衝液によるブロックを行った。次いで、組換え抗体またはＦａｂをプレートに加え、室温で１時間インキュベートした後、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液で３回洗浄した。発色用に、抗ヒトＦｃ－ＨＲＰまたは抗ヒトＦａｂフラグメントＨＲＰ（ＥＬＩＳＡ緩衝液で１：５０００に希釈）をウェルに加え、室温で４５分間インキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ溶液による３回の洗浄段階の後、ＴＭＢ基質を用いて３分間、プレートを発色させ、０．５Ｍ　ＨＣｌを用いて停止させ、４５０ｎｍで読み取った。

【０７５４】

結果：図２４～４０は、抗ＮＧＦ抗体Ａｂ１～Ａｂ２１がＮＧＦと結合することを示している。さらに、図２８および２９は、Ｆａｂ抗体フラグメントＦａｂ１およびＦａｂ２がＮＧＦと結合することを示している。

【０７５５】

機能活性スクリーニング

ＮＧＦ抗体がＮＧＦ依存性およびＴｒｋＡ受容体介在性の細胞増殖活性を阻止する能力を試験するために、本発明者らはＴＦ－１細胞を用いた（Ｃｈｅｖａｌｉｅｒら，Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎｄ　ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｔｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｔｒｋＡ　ｐｒｏｔｏ－ｏｎｃｏｇｅｎｅ　ｐｒｏｄｕｃｔ／ＮＧＦ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｉｎ　ｕｎｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｅｄ　ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｃｅｌｌｓ．Ｂｌｏｏｄ（１９９４）ｖｏｌ．８３（６）ｐｐ．１４７９－８５）。簡潔に述べれば、ｒｈｕＧＭ－ＣＳＦを添加した１０％ＦＢＳ　ｃＲＰＭＩ培地（「完全培地」）でＴＦ－１細胞を維持した。アッセイ当日に、抗体を丸底９６ウェルプレート中、完全培地で連続希釈した。同時にＢ－ＮＧＦ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）を加え、得られた抗体／Ｂ－ＮＧＦ混合物を３７℃で１時間インキュベートした。ＡｂとＢ－ＮＧＦの混合物をインキュベートしている間に、ＴＦ－１細胞を完全培地で３回洗浄して、計数し、１ウェル当たり体積５０μＬ中２５，０００個の細胞で平底９６ウェルプレートに播いた。１時間のインキュベーション後、ＮＧＦ－抗体混合物を細胞に加え、プレートを加湿５％CO_2インキュベーター中、３７℃で４８時間インキュベートした。「ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ」ａｑｕｅｏｕｓ　ｏｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｃｅｌｌ　ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の使用説明書に従って用い、細胞増殖を測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍプログラムを用いて、シグナルの抗体濃度依存性を解析し、ＩＣ５０値を算出した。

【０７５６】

結果：図４１～５２は、抗ＮＧＦ抗体Ａｂ１～Ａｂ２０がＴＦ－１細胞の増殖を阻害することを示している。さらに、図４４は、Ｆａｂ抗体フラグメントも同様にＴＦ－１細胞の増殖を阻害することを示している。このＦａｂ抗体フラグメントは、１．）ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）でのＦａｂ２発現および２．）ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）で産生されたＡｂ２１の酵素的消化（Ｆａｂ１）により作製されたものである。

【０７５７】

実施例２：酵素によるＦａｂフラグメントの作製
固定化パパイン（Ｔｈｅｒｍｏ／Ｐｉｅｒｃｅ）を製造者の使用説明書の通りに用いて、パパイン消化を行った。簡潔に述べれば、精製抗体をシステイン／ＨＣｌ含有緩衝液中、固定化パパインとともに、３７℃で穏やかに揺り動かしながらインキュベートした。アリコートを採取し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを用いて重鎖の切断を解析することにより、消化をモニターした。反応を停止させるために、固定化パパインを回転により除去し、５０ｍＭトリスｐＨ７．５で洗浄し、ろ過した。ＭａｂＳｅｌｅｃｔＳｕｒｅ（ＧＥ）カラムを用いて未消化の完全長抗体およびＦｃフラグメントを除去した。

【０７５８】

実施例３：酵母細胞での発現
抗体遺伝子：キメラヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成を指令する遺伝子をクローン化し構築した。

【０７５９】

方法
重鎖および軽鎖抗体のためのピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）発現ベクターの構築
軽鎖および重鎖フラグメント（キメラまたはヒト化）は商業的に合成されたものであり、これをｐＧＡＰ発現ベクター内にサブクローン化した。ｐＧＡＰ発現ベクターは、免疫グロブリン鎖および排出のためのヒト血清アルブミン（ＨＡＳ）リーダー配列の発現を駆動するのにＧＡＰプロモーターを用いるものである。さらに、このベクターは、細菌の複製起点のような通常のエレメントと、抗生物質Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）に対する耐性を付与するＳｈ　ｂｌｅ遺伝子のコピーとを含んでいる。Ｚｅｏｃｉｎ（商標）は、ゲノム内に組み込まれた所望の発現ベクターを含む菌株の選択手段となる。

【０７６０】

ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）の一倍体ｍｅｔ１およびｌｙｓ３宿主菌株内への発現ベクターの形質転換
一倍体のピキア・パストリス（Ｐ．ｐａｓｔｏｒｉｓ）株の形質転換およびピキア・パストリス（Ｐ．ｐａｓｔｏｒｉｓ）の生殖周期の操作に使用した方法はすべて、Ｐｉｃｈｉａ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｈｉｇｇｉｎｇｓ，ＤＲ，ａｎｄ　Ｃｒｅｇｇ，ＪＭ編，１９９８．Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ）に記載されている通りに行った。形質転換の前に、各ベクターがＧＡＰプロモーター部位に組み込まれるように、ベクターをＧＡＰプロモーター配列内で線状にした。エレクトロポレーションを用いて一倍体株に形質移入し、成功した形質転換体をＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）プレート上で選択した後、９６ウェルプレートで２日間培養した。一倍体株を交配して、栄養要求性マーカー（すなわち、ＬｙｓおよびＭｅｔ）の非存在下で増殖する能力に関して選択した。次いで、発現をモニターするためのプロテインＡバイオセンサーを備えたＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔシステムを用いて、完全長またはＦａｂ抗体フラグメントを発現する能力に関して二倍体株を選択した。

【０７６１】

実施例４：ピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）でのＡｂ２１およびＦａｂ２の発現
完全長Ａｂ２１またはＦａｂ２抗体フラグメントを発現する２種類のピキア（Ｐｉｃｈｉａ）株を作製した。完全長またはＦａｂを発現する両菌株では、一倍体株を作出し、次いで交配した。一方の一倍体株はＡｂ２１の完全長の軽鎖配列を発現し、もう一方の一倍体株は、完全長Ａｂ２１かＦａｂフラグメント（例えば、Ｆａｂ２）を発現するための短縮形態の重鎖のいずれかを発現した。各二倍体株を用いて研究用の細胞バンクを作製し、バイオリアクターでの発現に使用した。

【０７６２】

最初に、次に挙げる栄養素（％ｗ／ｖ）で構成される培地を使用した研究用の細胞バン

クを用いて、接種材料を増殖させた：酵母抽出物３％、無水デキストロース４％、ＹＮＢ１．３４％、１００ｍＭリン酸カリウムを含む０．００４％ビオチン。培養物を振盪培養器中、３０℃、３００ｒｐｍで約２４時間増殖させて、発酵槽用の接種材料を作製した。次いで、無菌増殖培地の入ったＬａｂｆｏｒｓの稼動体積２．５Ｌの容器に１０％の接種材料を加えた。完全長Ａｂ２１のための増殖培地は、次に挙げる栄養素で構成されていた：硫酸カリウム１８．２ｇ／Ｌ、第一リン酸アンモニウム３６．４ｇ／Ｌ、リン酸二カリウム１２．８ｇ／Ｌ、硫酸マグネシウム七水和物３．７２ｇ／Ｌ、クエン酸ナトリウム二水和物１０ｇ／Ｌ、グリセロール４０ｇ／Ｌ、酵母抽出物３０ｇ／Ｌ、ＰＴＭ１微量金属４．３５ｍＬ／Ｌおよび２０４消泡剤１．６７ｍＬ／Ｌ。ＰＴＭ１微量金属溶液は、次に挙げる成分で構成されていた：硫酸銅五水和物６ｇ／Ｌ、ヨウ化ナトリウム０．０８ｇ／Ｌ、硫酸マンガン水和物３ｇ／Ｌ、モリブデン酸ナトリウム二水和物０．２ｇ／Ｌ、ホウ酸０．０２ｇ／Ｌ、塩化コバルト０．５ｇ／Ｌ、塩化亜鉛２０ｇ／Ｌ、硫酸第一鉄七水和物６５ｇ／Ｌ、ビオチン０．２ｇ／Ｌおよび硫酸５ｍＬ／Ｌ。

【０７６３】

Ｆａｂ２フラグメントのための増殖培地は、次に挙げる栄養素で構成されていた：硫酸カリウム１０．９２ｇ／Ｌ、第一リン酸アンモニウム２１．８４ｇ／Ｌ、リン酸二カリウム７．６８ｇ／Ｌ、硫酸マグネシウム七水和物３．７２ｇ／Ｌ、クエン酸ナトリウム二水和物１０ｇ／Ｌ、グリセロール４０ｇ／Ｌ、酵母抽出物３０ｇ／Ｌ、ＰＴＭ１微量金属溶液２．６１ｍＬ／Ｌおよび２０４消泡剤１．６７ｍＬ／Ｌ。ＰＴＭ１微量金属溶液は、次に挙げる成分で構成されていた：硫酸銅五水和物６ｇ／Ｌ、ヨウ化ナトリウム０．０８ｇ／Ｌ、硫酸マンガン水和物３ｇ／Ｌ、モリブデン酸ナトリウム二水和物０．２ｇ／Ｌ、ホウ酸０．０２ｇ／Ｌ、塩化コバルト０．５ｇ／Ｌ、塩化亜鉛２０ｇ／Ｌ、硫酸第一鉄七水和物６５ｇ／Ｌ、ビオチン０．２ｇ／Ｌおよび硫酸５ｍＬ／Ｌ。両タンパク質ともほぼ同じ条件下で発現させた。簡潔に述べれば、バイオリアクター工程の制御パラメータを次のように設定した：攪拌を１０００ｒｐｍ、気流を１分あたり１．３５標準リットル、温度を２８℃とし、水酸化アンモニウムを用いてｐＨを６に制御した。酸素の補給は行わなかった。

【０７６４】

発酵培養物を約１２～１６時間、初期グリセロールの消費が溶存酸素の急増により示されるまで培養した。この培養物を溶存酸素の急増後に約３時間飢餓させた。この飢餓期の後、エタノールが１％（ｗ／ｖ）に達するまでリアクターにエタノールを大量に加えた。発酵培養物を１５～３０分間、平衡化させた。エタノールの大量添加の３０分後に栄養分の添加を開始し、４０分間、１ｍＬ／分の一定速度に設定し、次いで、残りの実行時間はエタノールセンサーにより供給ポンプを制御して、エタノールの濃度を１％に維持した。栄養分は次に挙げる成分で構成されていた：酵母抽出物５０ｇ／Ｌ、デキストロース５００ｇ／Ｌ、硫酸マグネシウム七水和物３ｇ／ＬおよびＰＴＭ１微量金属１２ｍＬ／Ｌ。完全長Ａｂ２１のための発酵では、クエン酸ナトリウム二水和物（０．５ｇ／Ｌ）も栄養分に加えた。総培養時間は約９０時間であった。

【０７６５】

実施例５：ＮＧＦ－ｐ７５相互作用の阻害

ＮＧＦは、細胞表面の２種類の受容体ＴｒｋＡおよびｐ７５と相互作用することが報告されている。「Ｏｃｔｅｔ」によるバイレイヤー干渉法のアッセイを用いて、抗ＮＧＦ抗体がＮＧＦ－ｐ７５相互作用を阻害することができるか否かを明らかにした。簡潔に述べれば、ストレプトアビジン（ＳＡ）センサーを１×キネティクス緩衝液（１×ＰＢＳ　ｐｈ７．４、０．００２％Ｔｗｅｅｎ２０、０．００５％アジ化ナトリウムおよび０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ）で予め濡らした。再び１×キネティクス緩衝液を用いてベースラインを得た後、ビオチン化抗体の結合を試験し、１×キネティクス緩衝液で別の短いベースラインを得た。次にＮＧＦ（１μｇ／ｍＬ）を負荷し、次いでセンサーを１×キネティクス緩衝液に移した。ＮＧＦを抗体に負荷した後、１つのセンサーでは、ビオチン化抗体の５μｇ／ｍＬの未標識溶液を用いて、ＮＧＦのあらゆる可能性のある部位をブロックした。

対照として、この２回目のブロッキング段階の間に同様のセンサーを１×キネティクス緩衝液に浸した。次いで、ｐ７５を含有する溶液（１．２μｇ／ｍＬ）に両センサーを接触させた。次いで、抗体に固定化されたＮＧＦを可溶性のｐ７５に接触させたときのシグナル増加をモニターすることにより、抗体がＮＧＦ－ｐ７５相互作用を阻止することができるか否かを明らかにした。

【０７６６】

結果：図５３および５４は、抗ＮＧＦ抗体Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ１５およびＡｂ１６がＮＧＦとｐ７５との結合を阻害しないことを示しているのに対し、図５５は、抗体Ａｂ５がＮＧＦとｐ７５との結合を阻害することを示している。

【０７６７】

実施例６：神経突起ＰＣ１２アッセイ

抗ＮＧＦ抗体がｐ７５受容体およびＴｒｋＡ受容体により仲介されるＮＧＦシグナル伝達を阻止する能力を、ラット副腎髄質細胞系ＰＣ１２を用いてｉｎ ｖｉｔｒｏで測定した。ＰＣ１２細胞は、細胞表面にｐ７５受容体とＴｒｋＡ受容体の両方を発現する（Ｕｒｄｉａｌｅｓら，Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｐｈａｓｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｓｕｒｆａｃｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｎｅｒｖｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ＴｒｋＡ ａｎｄ ｐ７５（ＮＴＲ）．Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ（１９９８）ｖｏｌ．１８（１７）ｐｐ．６７６７－７５）；（ＧｒｅｅｎｅおよびＴｉｓｃｈｌｅｒ，Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｍｅｎｔ ｏｆ ａ ｎｏｒａｄｒｅｎｅｒｇｉｃ ｃｌｏｎａｌ ｌｉｎｅ ｏｆ ｒａｔ ａｄｒｅｎａｌ ｐｈｅｏｃｈｒｏｍｏｃｙｔｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｗｈｉｃｈ ｒｅｓｐｏｎｄ ｔｏ ｎｅｒｖｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ（１９７６）ｖｏｌ．７３（７）ｐｐ．２４２４－８）。簡潔に述べれば、ＰＣ１２細胞を１５％ＦＢＳ ＲＰＭＩを用いた培養で維持し、プライミングの前に、コラーゲンＩをコートしたフラスコで４８時間培養した。次いで、細胞を分化培地（１％ウマ血清ＲＰＭＩ）中、１００ｎｇ／ｍＬのＮＧＦに曝露することにより、７２時間「プライム」した。アッセイ当日に、細胞スクレーパーで細胞を回収し、分化培地（ＮＧＦを含まない）中に再懸濁させて洗浄し、コラーゲンＩをコートした２４ウェルプレート上に播いた。アッセイでのＮＧＦの最終濃度は１００ｎｇ／ｍＬであった。被検抗体をＰＣ－１２細胞に添加する前に、抗体を分化培地中、ＮＧＦとともに様々なモル比（１０倍～０．１倍）で１時間プレインキュベートした。３日目に、培地を静かに除去して抗体－ＮＧＦ混合物と入れ換えた。１０日目に、ウェルを顕微鏡下で観察し、１０倍の拡大レンズを用いて代表的な視野をデジタル化した。

【０７６８】

結果：図５６～６９ならびに図７８および７９は、抗ＮＧＦ抗体Ａｂ１～Ａｂ３、Ａｂ５～Ａｂ１１、Ａｂ１３、Ａｂ１５、Ａｂ１６およびＡｂ１７～Ａｂ１９が、濃度の増加とともにＰＣ－１２神経突起細胞の伸長を阻害することを示している。抗体Ａｂ３、Ａｂ１５およびＡｂ１６は、他の被検抗ＮＧＦ抗体と同じ抗体濃度でアッセイしたときに、これらよりもかなり少ないＰＣ－１２神経突起細胞の伸長阻害を示すことがわかる。この差は、Ａｂ３、Ａｂ１５およびＡｂ１６がすべて、ＴｒｋＡ／ＮＧＦ相互作用は阻害するが、ＮＧＦ／ｐ７５相互作用は阻害しないのに対し、残りの被検抗体がＮＧＦとＴｒｋＡおよびＮＧＦとｐ７５の両方の相互作用を阻害することに起因すると考えられる。

【０７６９】

実施例７：歩行分析により評価した疼痛の調節

抗ＮＧＦ物質（完全長およびＦａｂフラグメント）が疼痛を調節する能力におけるその効果を評価するために、ＰＧＰＳ（ペプチドグリカン多糖）誘導性の関節炎モデルを用いた。簡潔に述べれば、（－）１７日目にＰＧＰＳの溶液を雄性Ｌｅｗｉｓラットの足首に注射した。１日後、ＰＧＰＳ注射に対する足首の炎症性応答を評価し、不応答の個体を除外した。応答した個体を１７日間回復させた後、ＰＧＰＳの尾静脈静注により再活性化した。

【０７７０】

再活性化の２時間前または前夜に完全長抗体を１回投与した。Ｆａｂフラグメントを１日１回投与し、１回目の投与は再活性化の２時間前に行った。歩行分析を行った。足の腹側面にインクを塗り、紙の上を移動する際の体重負荷（足跡）を記録した。ラットの両後足を青色のインクに浸し、疼痛が疑われる側の肢の足背側面に黒いインクを塗った。ラットを紙の上に置いて歩かせた。歩行運動を次のようにスコア化した：０＝正常歩行、両足ともインクが均等に着色；１＝わずかな跛行、つま先部分の着色が明白で踵部分の着色も一部見られる；２＝跛行、つま先部分の着色のみが見られる；３＝引きずり歩行／片肢を持ち上げた歩行、足背側面の黒い引きずった跡が見られる；４＝片肢を持ち上げた歩行、疼痛側の肢の着色が見られない。

【０７７１】

結果：図７０は、抗体Ａｂ２、Ａｂ６およびＡｂ８の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【０７７２】

図７１は、抗体Ａｂ６およびＦａｂ１の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【０７７３】

図７２は、抗体Ａｂ３の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【０７７４】

図７３は、抗体Ａｂ６および抗体Ａｂ２１の投与後の歩行分析による評価で、疼痛が対照で得られた結果に比べて統計的に有意に減少したことを示している。

【０７７５】

実施例８：ＰＧＰＳ誘導性の関節炎における炎症

疼痛を評価するための用いたＰＧＰＳ（ペプチドグリカン多糖）誘導性の関節炎モデル（実施例７）では、関連する炎症応答もみられる。炎症を評価するために、０日目の再活性化前、１日目、２日目、３日目および４日目に全個体の足首のキャリパー測定を行い、処置ラットに認められる抗炎症性または炎症誘発性効果を判定した。

【０７７６】

結果：図７４は、Ａｂ２、Ａｂ６およびＡｂ８の各抗体の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【０７７７】

図７５は、Ｆａｂ１抗体フラグメントの投与後に、対照での炎症の結果に比べて炎症の有意な増加がみられなかったことを示している。これに対し、抗体Ａｂ６を投与したところ、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加した。

【０７７８】

図７６は、抗体Ａｂ３の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【０７７９】

図７７も同様に、抗体Ａｂ６および抗体Ａｂ２１の投与後に、炎症が対照での炎症の結果に比べて増加したことを示している。

【図１－１】

Ab1

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSS
（配列番号３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWIG**VITSIGSTVYAS**
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR*GYDDYDEMTYFNIWGQGT*LVTVSS
（それぞれ配列番号８、９、１０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGT**AGCTATGCAATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA**GTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGC**
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGC*TACGATGACTATGAT*
*GAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGC*CAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号２０３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCTACGATGACTATGAT
GAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

【図１－２】

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号２０４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKR
（配列番号１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINC**QASQNIYSNLAWY**QQRPGQRPKLLIY**GASNLDAG**VPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYC*QSAFDSDSTENTF*GGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号５、６、７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGC**CTGGTATCAACAGAGACCA
GGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTAT**GGTGCATCCAATCTGGATGCT**GGGGTCCCATCG
CGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGTTGGCACTTACTACTGT*CAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACT*
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT（配列番号２０１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAACAGAGACCA
GGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGTTGGCACTTACTACTGTCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２０２）

【図２－１】

Ab2

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIGSTVYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIGSTVYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVS
S（配列番号１３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VITSIGSTVYA**
SSAKGRFTI*SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGT*LVTVS
S（それぞれ配列番号１８、１９、２０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**AGCTATGCAATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA**GTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCG**
AGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTACGAGGC*TACGAT*
GACTATGATGAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGC（配列番号２１３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCG
AGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTACGAGGCTACGAT
GACTATGATGAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

【図２－２】

TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号２１４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号１２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKR
（配列番号１１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QASQNIYSNLAWY**QQKPGKAPKLLIY**GASNLDAG**VPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYC*QSAFDSDSTENTF*GGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号１５、１６、１７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GGTGCATCCAATCTGGATGCT**GGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGC*CAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT（配列番号２１１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２１２）

【図３－１】

Ab3

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号２４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSS
（配列番号２３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**SYVMI**WVRQAPGKGLEYIG**ITWSAGTYYASW**
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFC*AGGGGSIYDIW*GPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号２８、２９、３０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAG**TAGCTATGTAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**ATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGCTGG**
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGGTGGTGGTAGTATTTAT
GATATTTGGGGCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC （配列番号２２３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGTAATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGGTGGTGGTAGTATTTAT
GATATTTGGGGCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC

【図３－２】

GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC
CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAATGA （配列番号２２４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNLPSGVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号２２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNLPSGVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVKR
（配列番号２１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKC**QSSQSVYKNNYL**SWYQQKPGQPPRLLIY**DASNLPS**GVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC*LGDYDDDADNAF*GGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号２５、２６、２７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCT**GGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTC*TAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT*
*GC*TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号２２１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２２２）

【図４－１】

Ab4

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYAS
SAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEVKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号３４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYAS
SAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTLVTVSS
（配列番号３３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**SYVMI**WVRQAPGKGLEYIG**ITWSAGTYYAS**
SAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*AGGGGSIYDIW*GQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号３８、３９、４０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGT**CAGTAGCTATGTAATGATC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGA**ATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGC**
AGTGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTATTACTGTGCTGGAGG*TGGTGGTAGT*AG
*ATCTATGATATTT*GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC （配列番号２３３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGTAATGATCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGC
AGTGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTATTACTGTGCTGGAGGTGGTGGTAGTAGT
ATCTATGATATTTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

【図４－２】

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２３４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAPGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号３２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAPGGGTKVEIKR
（配列番号３１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QSSQSVYKNNYL**SWYQQKPGKAPKLLIY**DASNLPS**GV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC*LGDYDDDADNA*PGGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号３５、３６、３７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTC
CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGC*CTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号２３１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTC
CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２３２）

【図５－１】

Ab5

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNTWYAS
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号４４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNTWYAS
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVSS
（配列番号４３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**NYAVG**WVRQAPGKGLEWIG**IIGRNGNTWYAS**
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYF**CARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVSS**
（それぞれ配列番号４８、４９、５０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGT**AACTATGCAGTGGGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA**ATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGC**
TGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCCAGA*GGATATGGCCGTAGTGTT*
*GCTTATTACGTCTTTAACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号２４３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGT**AACTATGCAGTGGGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGC
TGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGATATGGCCGTAGTGTT
GCTTATTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

【図５－２】

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２４４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLESGVPS
RFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号４２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLESGVPS
RFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKR
（配列番号４１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC**QASQSIYSNLAW**YQQRPGQPPKLLI**YDASTLES**GVPS
RFKGSGSGTEYTLT*ISGVECADAASYYC*QQGFT*VSDIDNAF*GGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号４５、４６、４７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAGC**TGGTATCAGCAGAGACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCTCTTACTACTGT*CAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号２４１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCTCTTACTACTGTCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２４２）

【図６－１】

Ab6

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号５４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
S （配列番号５３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**NYAVG**WVRQAPGKGLEWV**GIIGRNGNTWYA**
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*ARGYGRSVAYYVFNIW*GPGTLVTVS
S （それぞれ配列番号５８、５９、６０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGT**CAGTAACTATGCAGTGGGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA**ATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG**
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GGATATGGC*
*CGTAGTGTTGCTTATTACGTCTTTAACATC*TGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGC （配列番号２５３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTATTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

【図６－２】

TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２５４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号５２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR
（配列番号５１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QASQSIYSNLAW**YQQKPGKAPKLLI**YDASTLES**GVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYC*QQGFTVSDIDNAF*GGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号５５、５６、５７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGC*CAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号２５１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２５２）

【図７－１】

Ab7

重鎖完全長タンパク質の配列。

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号６４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGPGTLVTVSS
（配列番号６３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSL**SSYAMI**WVRQAPGKGLEYIG**YIDTDTSAYYA**
SWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFC***ARSYAAYGGYPATFDP***WGPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号６８、６９、７０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTC
ACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCA**GTAGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**TACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCG**
AGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATC
ACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*TCTATGCTGCTTAT*
GGTGGTTATCCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号２６３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTC
ACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCG
AGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATC
ACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCTTATGCTGCTTAT
GGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図７－２】

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２６４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号６２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVVKR
（配列番号６１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKC**QASEDIYNLLA**WYQQKPGQPPKLLIY**SASTLAS**GVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYC*QNNYLVTTYG*VAFGGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号６５、６６、６７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTGGGAGGCACAGTC
ACCATCAAGTGC**CAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATTGGCC**TGGTATCAGCAGAAA
CCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATC**TCTGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTCCCA
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAG
TGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号２６１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTGGGAGGCACAGTC
ACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATTGGCCTGGTATCAGCAGAAA
CCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAG
TGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２６２）

【図８－１】

Ab8

重鎖完全長タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDPWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号７４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDPWGQGTLVTV
SS （配列番号７３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMI**WVRQAPGKGLEYIG**YIDTDTSAYYA**
SSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC*ARSYAAYGGYPATFDP*WGQGTLVTV
SS （それぞれ配列番号７８、７９、８０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAG**TAGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**TACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCA**
AGCAGTGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC*TAGATCTTATGCT*
GCTTATGGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTC
TCGAGC （配列番号２７３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCA
AGCAGTGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGATCTTATGCT
GCTTATGGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTC
TCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC
TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC

【図８－２】

AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２７４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号７２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKR
（配列番号７１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASEDIYNLLA**WYQQKPGKVPKLLIY**SASTLAS**GVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYC*QNNYLVTTYG*VAFGGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号７５、７６、７７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGC**CTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATT**CTGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号２７１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２７２）

【図９－１】

Ab9

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYAS
WAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号８４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYAS
WAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSS
（配列番号８３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS**MYSMG**WVRQAPGKGLEYIG**WISYGGTAYYAS**
WAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCAR*ETPVNYYLDI*WGQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号８８、８９、９０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT**ATGTATTCAATGGGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**TGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATATTACGCGAGC**
TGGGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACAATCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGA*GACTCCTGTTAATTAT*
*TATTTGGACA*TTTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号２８３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATATTACGCGAGC
TGGGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACAATCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTCCTGTTAATTAT
TATTTGGACATTTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

【図９－２】

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２８４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLASGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC**QQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI**
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号８２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLASGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC**QQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR**
（配列番号８１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC**QASENIGSYLAWY**QQKPGQPPELLIY**RASTLAS**GVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC*QQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR*
（それぞれ配列番号８５、８６、８７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCC**AGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA**
GGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号２８１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２８２）

【図１０－１】

Ab10

重鎖完全長タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号９４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSS
（配列番号９３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTF**SMYSMG**WVRQAPGKGLEYIG**WISYGGTAYYA**
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYC*ARETPVNYYLDI*WGQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号９８、９９、１００）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGT**ATGTATTCAATGGGC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**TGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATACTACGCT**
AGCAGCGCTAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTCCT
*GTTAATTACTACTT*GGACATTTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号２９３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATACTACGCT
AGCAGCGCTAAGGGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTCCT
GTTAATTACTACTTGGACATTTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

【図１０－２】

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号２９４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号９２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR
（配列番号９１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASENIGSYLAWY**QQKPGKVPKLLIY**RASTLAS**GVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*QQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR*
（それぞれ配列番号９５、９６、９７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCC**AGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号２９１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号２９２）

【図１１－１】

Ab11

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNTYYAT
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１０４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNTYYAT
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVTVSS
（配列番号１０３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS**GYDMS**WVRQAPGKGLEYIG**LISYDGNTYYAT**
WAKGRFT*ISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARS*L*YAGPNAGIGPFNI*WGQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１０８、１０９、１１０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT**GGCTACGACATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGAAAGGGGCTGGAATACATCGGA**CTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCGACC**
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAG*TCTTTATGCTGGTCCT*
*AATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATC*TGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３０３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGAAAGGGGCTGGAATACATCGGACTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTCTTTATGCTGGTCCT
AATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図１１－２】

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号３０４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号１０２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKR
（配列番号１０１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKC**QASQNIVTNLAWY**QQKPGQPPKLLIY**GASTLAS**GVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFC*QSYDGFNSAG*FGGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号１０５、１０６、１０７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCCTGTCTGCAGTCGGAGGCGACAGTCACCATC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTGTTAC**C**AATTTAGC**CTGGTATCAACAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATG**GTTGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTATTTCTGT*CAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGGTT*CGGC
GGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号３０１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCCTGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAATTTAGCCTGGTATCAACAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTATTTCTGTCAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGGTTCGGC
GGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG
GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３０２）

【図１２－１】

Ab12

重鎖完全長タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYDGNTYYA
TSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１１４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYDGNTYYA
TSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVT
VSS （配列番号１１３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLS**GYDMS**WVRQAPGKGLEWVG**LISYDGNTYYA**
TSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAR*SLYAGPNAGIGPFNI*WGQGTLVT
VSS （それぞれ配列番号１１８、１１９、１２０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGT**GGCTACGACATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGA**CTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCG**
ACCTCCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAAGTCTTTTAT
*GCTGGTCCTAATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATC*TGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACC
GTCTCGAGC （配列番号３１３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCG
ACCTCCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAAGTCTTTAT
GTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC
ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA
GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG

【図１２－２】

TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号３１４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号１１２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKR
（配列番号１１１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQNIVTNLAWY**QQKPGKVPKLLIY**GASTLAS**GVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*QSYDGFNSAG*FGGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号１１５、１１６、１１７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGC**CTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATG**GTGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGGTTTCGGC*
GGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号３１１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGGTTTCGGC
GGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG
GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３１２）

【図１３－１】

Ab13

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
SWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１２４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
SWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
（配列番号１２３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS**TYWMS**WVRQAPGKGLEW**IG*DIYFSNEETNYA***
SWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCAR*GSPDVDIGIDM*WGPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１２８、１２９、１３０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT**ACCTACTGGATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA**GACATTTATTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGC**CGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTTCTCCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３２３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTTCTCCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC

【図１３－２】

GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号３２４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号１２２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID
（配列番号１２１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQ**SSQNVYKNNYLSWY**QQKPGQPPKLLIY**KASTLAS**GV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYC*AGGYTSSSDNA*FGGGTEVVVKR (SEQ ID
（それぞれ配列番号１２５、１２６、１２７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGC**CAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATC**CTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC**AAGGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGT*GCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT*
*GC*TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号３２１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３２２）

【図１４－１】

Ab14

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１３４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
（配列番号１３３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**TYWMS**WVRQAPGKGLEWVG**DIYFSNEETNY
ASSAK**GRFTISRDNSKNTLYLQ**MNS**LRAEDTAVYYCAR*GSPDVDIGIDM*WGPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１３８、１３９、１４０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**ACCTACTGGATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCG**GAGACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGAGCAGCCGCGAAAGGC**CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３３３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図１５－１】

Ab15

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１４４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSS（SEQ ID
（配列番号１４３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS**SYAMIW**VRQAPGKGLEYIG**IIWSGGTYYATW**
AKGRFTISKT**STTVDL**QITSPTTEDAATYF**C**AA**GGGSIY**DVWGPGTLVTVSS（SEQ ID
（それぞれ配列番号１４８、１４９、１５０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT**AGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA**ATCATTTGGAGTGGTGGCACCTACTACGCGACCTGG**
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGT
CCGACAACCGAGGACGCGGCCACCTATTTCTGTGCCGCA*GGTGGTGGTAGTATTTATGAT*
*GTT*TGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（配列番号３４３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTTGGAGTGGTGGCACCTACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGT
CCGACAACCGAGGACGCGGCCACCTATTTCTGTGCCGCAGGTGGTGGTAGTATTTATGAT
GTTTGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（配列番号３４３）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVVKR（SEQ ID
（配列番号１４１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKC**QSSQSVYKNNYLSW**YQQKPGQPPKLLI**YDASNLPSG**V
PSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC*LGDYDDDTDNG*FGGGTEVVVKR（SEQ ID
（それぞれ配列番号１４５、１４６、１４７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATC**CTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT**GATGCATCCAATCTGCCATCT**GGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAAT*
*GGT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT（配列番号３４１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAAT
GGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３４２）

【図１６－１】

Ab16

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEEPGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTTYYAS
WAKGRPFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１５４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEEPGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTTYYAS
WAKGRPFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGPGTLVTVSS
（配列番号１５３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEEPGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIG**IIGSIGTTYYAS**
WAKGRPFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFC**ARDAGVTVDGYGYYFNI**WGPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１５８、１５９、１６０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGAGTTCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTATGCAATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGATCATTGGTAGTATTGGTACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCTTCATCTCCAAAACCTCGACCACTGTGGATCTGAAAATCATT
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCTGGCGTTACTGTT
GATGGTTATGGCTACTACTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図１６－２】

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号３５４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLATGVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号１５２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLATGVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR（SEQ ID
（配列番号１５１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINC**QASQNIGNDLSWY**QQKPGQPPELLIY**STSKLAT**GVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYC*LGVYSYISDDGNAF*GGGTEVVVKR（SEQ ID
（それぞれ配列番号１５５、１５６、１５７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGCCAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATTCTACATCCAAACTGGCAACTGGGGTCCCAAAG
CGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT（配列番号３５１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGCCAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATTCTACATCCAAACTGGCAACTGGGGTCCCAAAG
CGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３５２）

【図１７－１】

Ab17

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番１６４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVTVSS
（配列番１６３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１６８、１６９、１７０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGACTCTGACGATCACC
GATCTGCAACCTTCAGACACGGGCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTGCTAATACTTAT
GATTATGGCATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３６３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGACTCTGACGATCACC
GATCTGCAACCTTCAGACACGGGCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTGCTAATACTTAT
GATTATGGCATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

【図１７－２】

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号３６４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVKR（配列番号１６２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVKR
（配列番号１６１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号１６５、１６６、１６７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT
GTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT（配列番号３６１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT
GTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３６２）

【図１８－１】

Ab18

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYGDTTYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKEVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番１７４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYGDTTYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIWGQGTLVTVSS
（配列番１７３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYGDTTYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIWGQGTLVTVSS
（配列番はそれぞれ１７８，１７９、１８０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCT
AGCTCTGCTAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTGCT
AATACTTATGATTATGGCATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番３７３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCT
AGCTCTGCTAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGACTGCT
AATACTTATGATTATGGCATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

【図１８－２】

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番３７４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番１７２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKR
（配列番１７１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号１７５、１７６、１７７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGTCAGGCTAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３７２）

【図１９－１】

Ab19

重鎖完全長タンパク質の配列。

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１８４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
（配列番号１８３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１８８、１８９、１９０）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAGGAAACAAACTACGCG
ACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCAAGAGGTTCTCCTGATGTT
GAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３８３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAGGAAACAAACTACGCG
ACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCAAGAGGTTCTCCTGATGTT
GAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCAAGCCAACG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC

【図１９－２】

GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号３８４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVKR （配列番号１８２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVKR （配列番号１８１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVKR
（それぞれ配列番号１８５、１８６、１８７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTATTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT （配列番号３８１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTATTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３８２）

【図２０－１】

Ab20

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号１９４）

可変領域重鎖タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
（配列番号１９３）

可変領域重鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
（それぞれ配列番号１９８、１９９、２００）

可変領域重鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGTCGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAGGAAACAAACTAC
GCGACCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号３９３）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAGGAAACAAACTAC
GCGACCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

【図２０－２】

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号３９４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号１９２）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR
（配列番号１９１）

可変領域軽鎖タンパク質の配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR
（それぞれ配列番号１９５、１９６、１９７）

可変領域軽鎖ＤＮＡの配列。ＣＤＲ１：太字；ＣＤＲ２：下線；ＣＤＲ３：イタリック体。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT （配列番号３９１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号３９２）

【図２１－１】

Ab21

重鎖完全長タンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （配列番号４０２）

重鎖完全長ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTACTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA （配列番号４０４）

軽鎖完全長タンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAPGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号４０１）

軽鎖完全長ＤＮＡの配列。

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA

【図２１－２】

AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号４０３）

【図２２】

Fab1 Sequences

重鎖Ｆａｂタンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTH
（配列番号４０６）

軽鎖Ｆａｂタンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAPGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号４０５）

【図２３】

Fab2 Sequences

重鎖Ｆａｂタンパク質の配列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTH
（配列番号４０８）

重鎖Ｆａｂ　ＤＮＡの配列。

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTACTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACTAG （配列番号４１０）

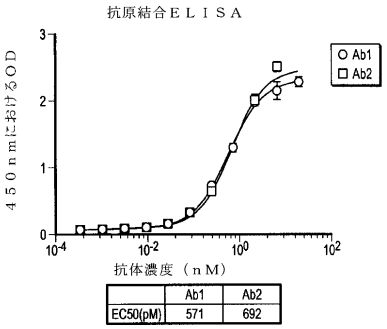
軽鎖Ｆａｂタンパク質の配列。

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAPGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号４０７）

軽鎖Ｆａｂ　ＤＮＡの配列。

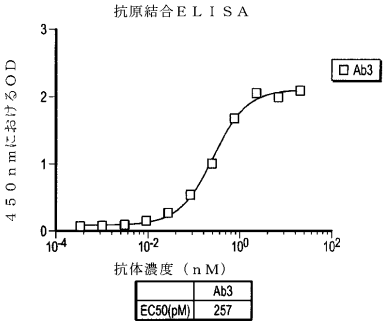
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
（配列番号４０９）

【図２４】



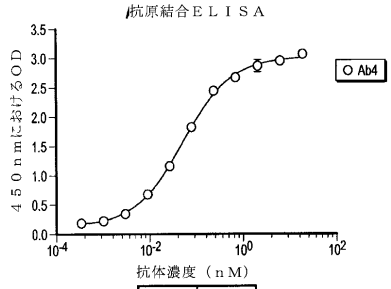
	Ab1	Ab2
EC50(pM)	571	692

【図２５】



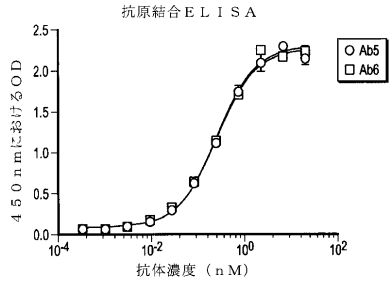
	Ab3
EC50(pM)	257

【図２６】



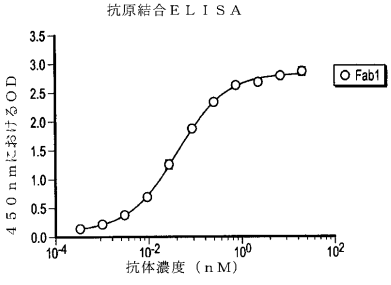
	Ab4
EC50(pM)	535

【図２７】



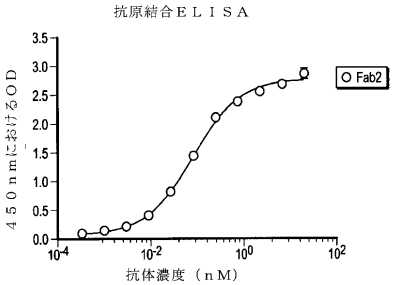
	Ab5	Ab6
EC50(pM)	253	256

【図２８】



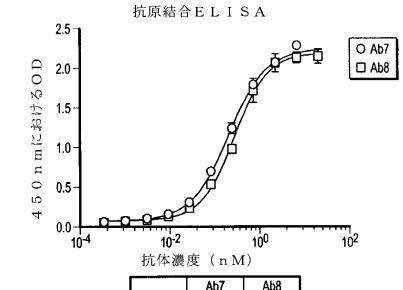
	Fab1
EC50(pM)	400

【図２９】



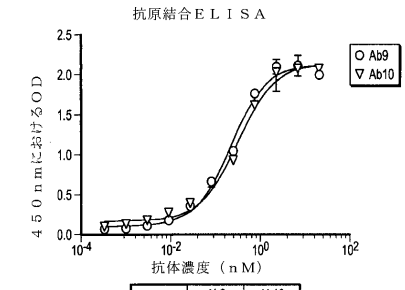
	Fab2
EC50(pM)	800

【図３０】



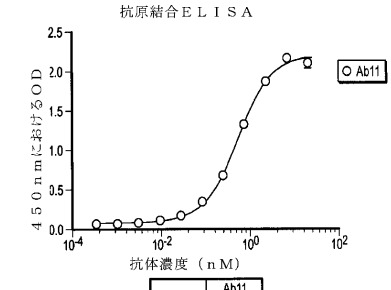
	Ab7	Ab8
EC50(pM)	203	207

【図３１】



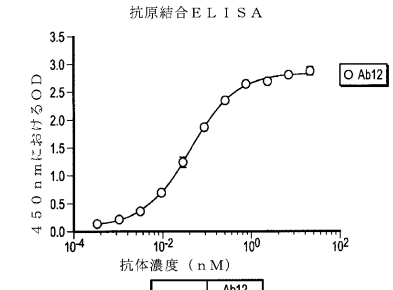
	Ab9	Ab10
EC50(pM)	221	306

【図３２】



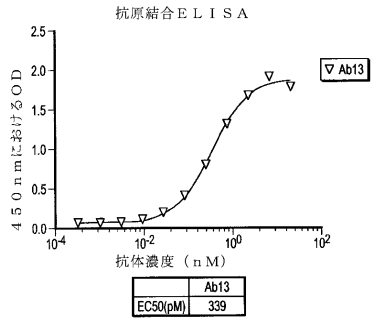
	Ab11
EC50(pM)	379

【図３３】



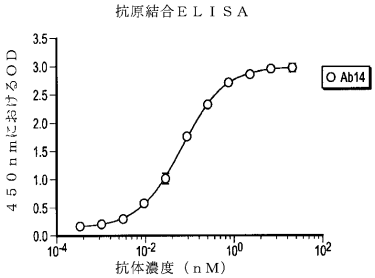
	Ab12
EC50(pM)	780

【図３４】



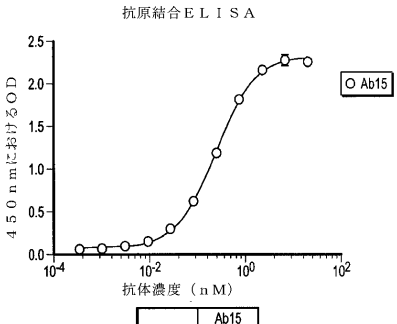
	Ab13
EC50(pM)	339

【図３５】



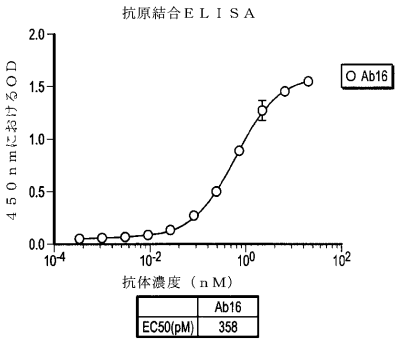
	Ab14
EC50(pM)	646

【図３６】



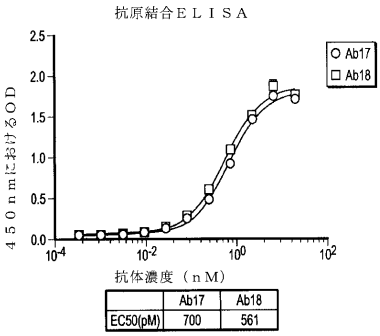
	Ab15
EC50(pM)	239

【図３７】



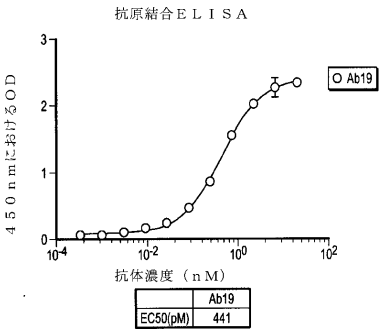
	Ab16
EC50(pM)	358

【図３８】



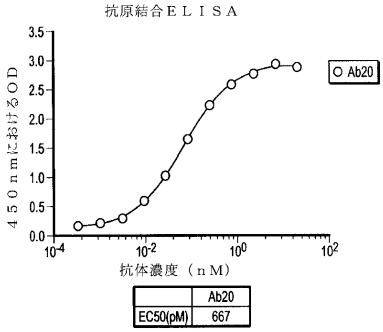
	Ab17	Ab18
EC50(pM)	700	561

【図３９】



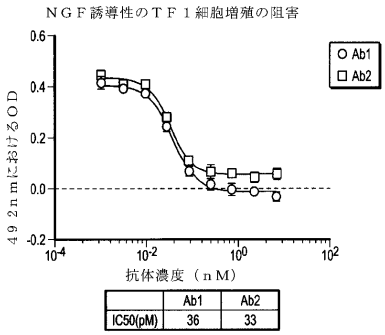
	Ab19
EC50(pM)	441

【図４０】



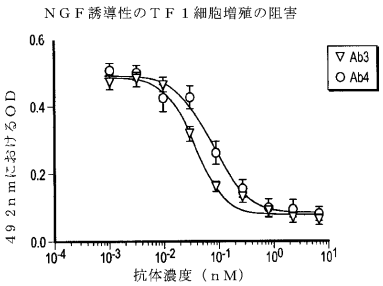
	Ab20
EC50(pM)	667

【図４１】



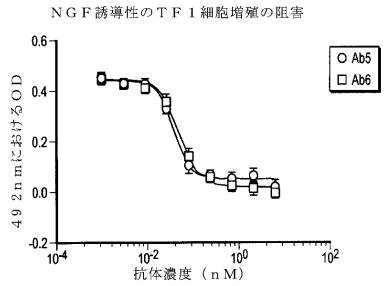
	Ab1	Ab2
IC50(pM)	36	33

【図４２】



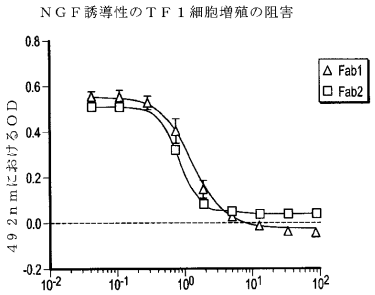
	Ab3	Ab4
IC50(pM)	36	72

【図４３】



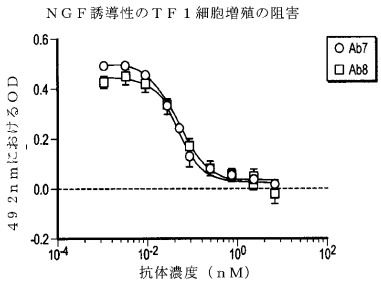
	Ab5	Ab6
IC50(pM)	39	54

【図４４】



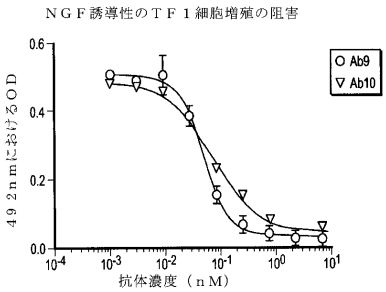
	Fab1	Fab2
IC50(pM)	95	157

【図４５】



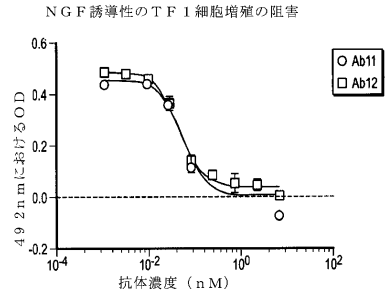
	Ab7	Ab8
IC50(pM)	36	55

【図４６】



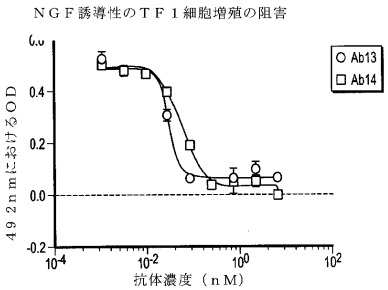
	Ab9	Ab10
IC50(pM)	48	70

【図４７】



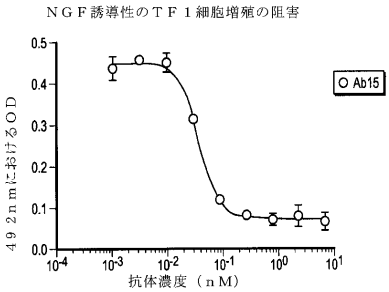
	Ab11	Ab12
IC50(pM)	53	53

【図４８】



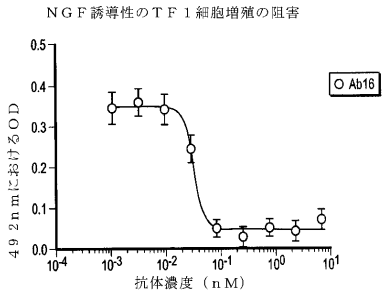
	Ab13	Ab14
IC50(pM)	29	57

【図４９】



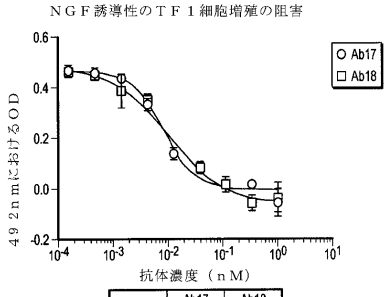
	Ab15
IC50(pM)	34

【図５０】



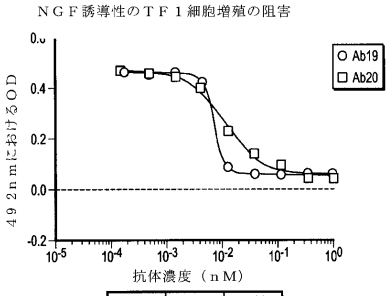
	Ab16
IC50(pM)	32

【図５１】



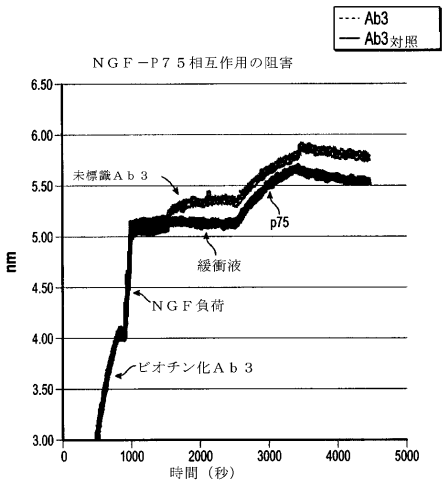
	Ab17	Ab18
IC50(pM)	51	66

【図５２】

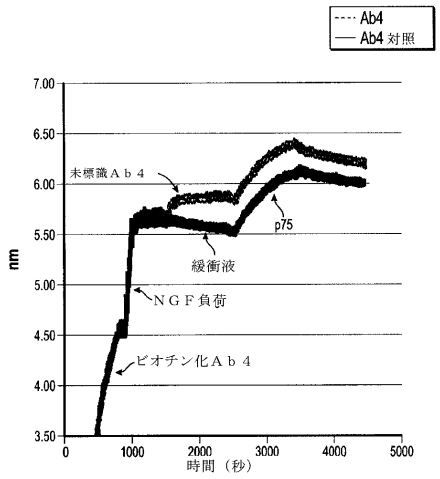


	Ab19	Ab20
IC50(pM)	45	74

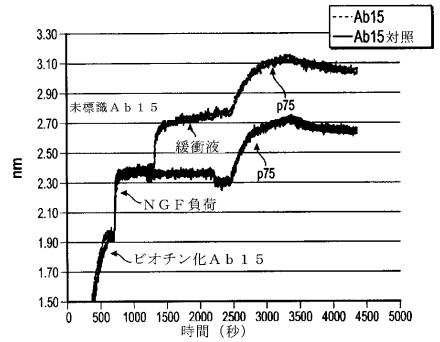
【図５３Ａ】



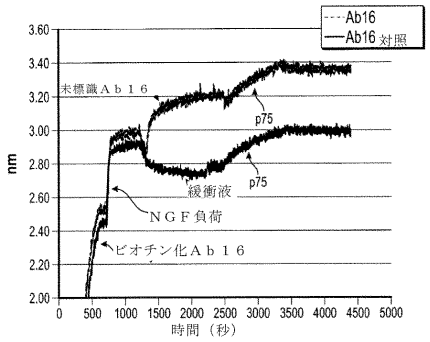
【図５３Ｂ】



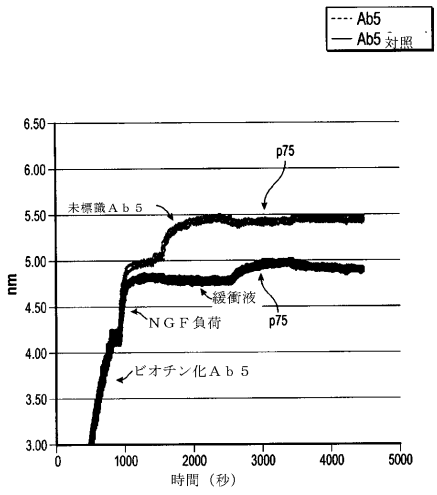
【図５４Ａ】



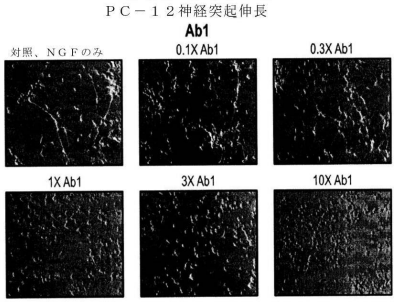
【図５４Ｂ】



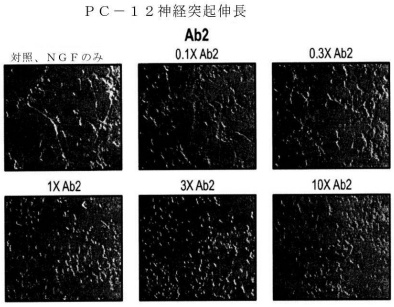
【図５５】



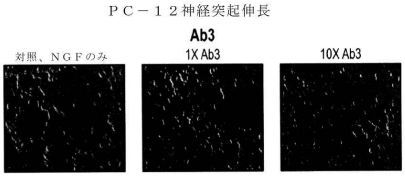
【図５６】



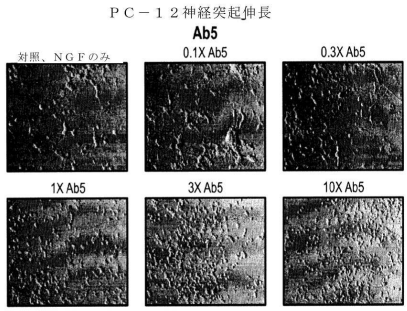
【図５７】



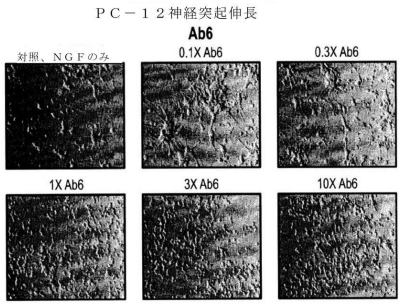
【図５８】



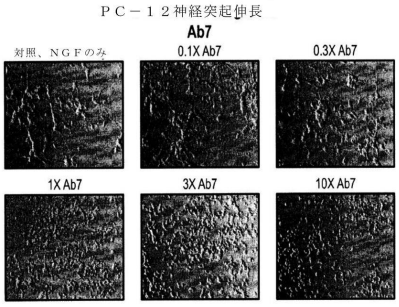
【図５９】



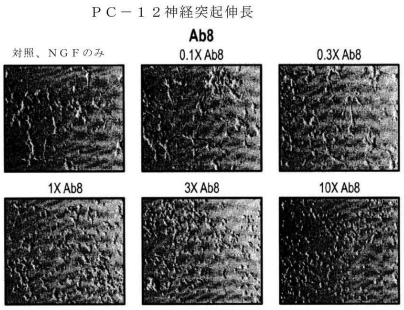
【図６０】



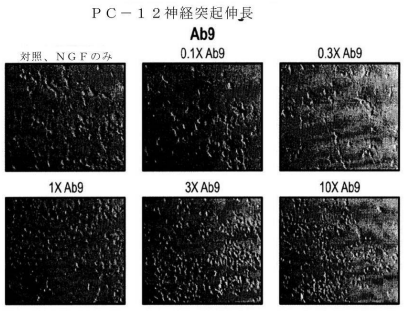
【図６１】



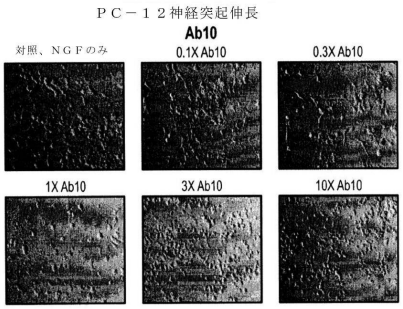
【図６２】



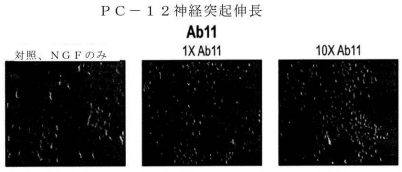
【図６３】



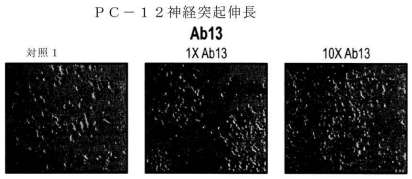
【図６４】



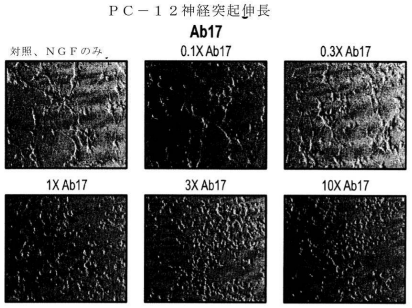
【図６５】



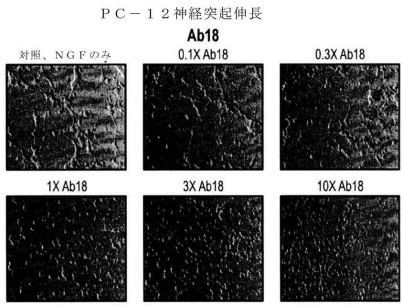
【図６６】



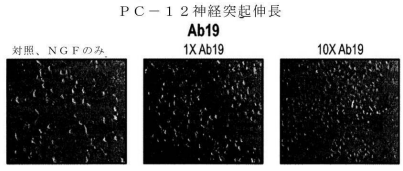
【図６７】



【図６８】

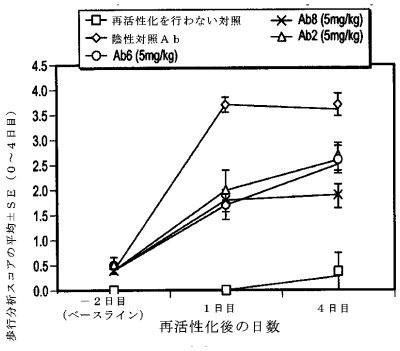


【図６９】



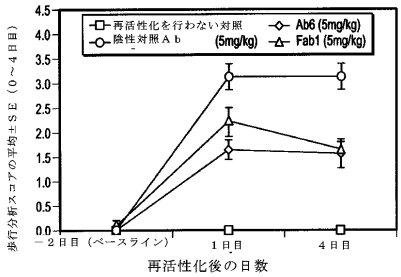
【図７０】

歩行分析により評価したＡｂ６、Ａｂ８およびＡｂ２の疼痛における効果



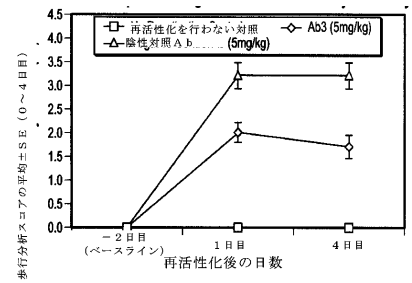
【図７１】

歩行分析により評価したＡｂ６（完全長）またはＦａｂ１の疼痛における効果



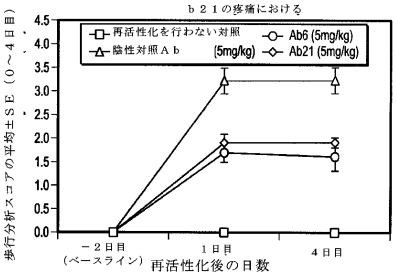
【図７２】

歩行分析により評価したｐ７５を遮断しないＡｂ３の疼痛における効果



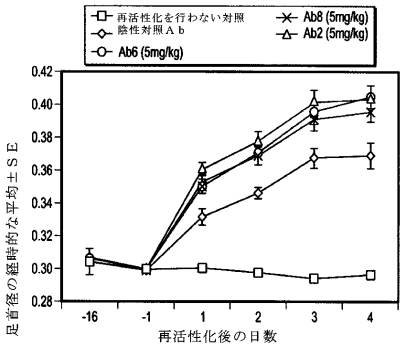
【図７３】

歩行分析により評価した哺乳類発現Ａｂ６およびピキア（Ｐｉｃｈｉａ）発現Ａｂ２１の疼痛における



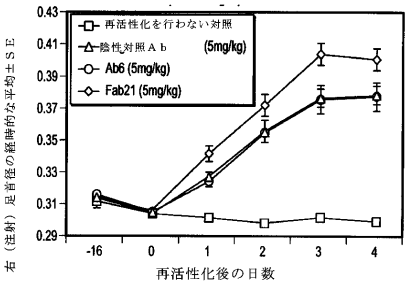
【図７４】

Ａｂ６、Ａｂ８およびＡｂ２の炎症における効果



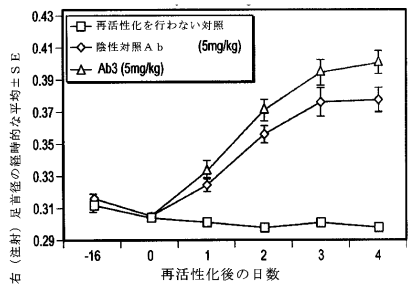
【図７５】

Ａｂ６（完全長）またはＦａｂ１の炎症における効果



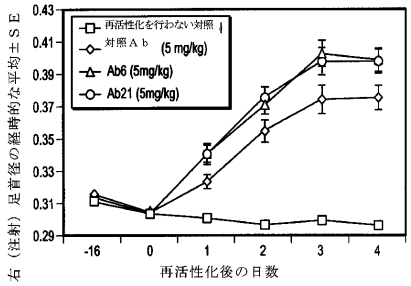
【図７６】

ｐ７５を遮断しないＡｂ３の炎症における効果



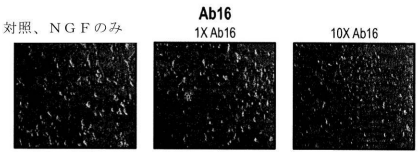
【図７７】

哺乳類発現Ａｂ６およびピキア（Ｐｉｃｈｉａ）発現Ａｂ２１の炎症における効果



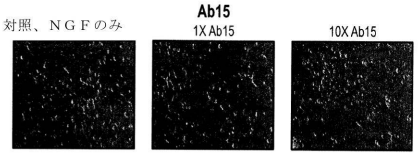
【図７８】

ＰＣ－１２神経突起伸長



【図７９】

ＰＣ－１２神経突起伸長



【配列表】
0006190723000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10	
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	C07K	16/46	
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08	
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*25/06*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61K	*49/00*	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	49/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61K	*9/19*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121
A61K	*31/40*	*(2006.01)*	A61K	9/19	
A61K	*31/616*	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K	*31/5415*	*(2006.01)*	A61K	31/616	
A61K	*31/196*	*(2006.01)*	A61K	31/5415	
A61K	*31/192*	*(2006.01)*	A61K	31/196	
A61K	*31/603*	*(2006.01)*	A61K	31/192	
A61K	*31/63*	*(2006.01)*	A61K	31/603	
A61K	*31/121*	*(2006.01)*	A61K	31/63	
A61K	*31/18*	*(2006.01)*	A61K	31/121	
A61K	*31/4188*	*(2006.01)*	A61K	31/18	
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	A61K	31/4188	
			A61K	39/395	C
			A61K	39/395	L
			G01N	33/53	Y

(72)発明者　コヴァチェヴィチ、ブライアン　アール.
アメリカ合衆国、ワシントン、スノーホーミシュ、エスイー、トゥーハンドレッドアンドサーティサード　ストリート　１３９１６
(72)発明者　ミッチェル、ダニエル　エム.
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、エヌイー、トゥエンティフォース　アヴェニュー　６５２２ビー
(72)発明者　オジャラ、イーサン　ダブリュ.
アメリカ合衆国、ワシントン、スノーホーミシュ、ネヴァーズ　ロード　１４３１０
(72)発明者　ファン、ペイ
アメリカ合衆国、ワシントン、ボテル、エスダブリュ、トゥーハンドレッドアンドフォーティサード　ストリート　１９０５
(72)発明者　スミス、ジェフリー　ティー. エル.
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、エヌイー　トウェルフス　ストリート　１０２７０、アパートメント　エフ３０７
(72)発明者　マクニール、パトリシア　ダイアン
アメリカ合衆国、ワシントン、フェデラル　ウェイ、サウス　トゥーハンドレッドアンドナインティース　プレイス　１３３３
(72)発明者　ビルグレン、イェンス
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、サンド　ポイント　ウェイ　７３０９、エヌイー　ナンバー　ビー９４８

(72)発明者　スチュワート、エリカ　エイ.
アメリカ合衆国、ワシントン、ショアライン、エヌイー　ワンハンドレッドアンドフォーティセブンス　ストリート　１０３
(72)発明者　アカツカ、コリンヌ　シー.
アメリカ合衆国、ハワイ、ヒロ、ノエラニ　ループ　２０３
(72)発明者　チャン、ベティー　ユー　－　チン
アメリカ合衆国、カリフォルニア、キュパーティノ、リンゼイ　アヴェニュー　１０３７５
(72)発明者　レイサム、ジョン　エイ.
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、エヌダブリュ、テンス　アヴェニュー　２４０９
(72)発明者　ガルシア　－　マルティネス、レオン　エフ.
アメリカ合衆国、ワシントン、ウッディンヴィル、エスイー、トゥーハンドレッドアンドフォーティーンス　ストリート　４９２６

審査官　大久保　智之

(56)参考文献　特開２００７－３２０９６７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２５８３８（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０４７４４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５３５５０９（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３７７０３（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１０／００３４８１８（ＵＳ，Ａ１）
特表２００８－５００９７０（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５２７９８９（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５４２４３９（ＪＰ，Ａ）
Research in Immunology, １９９４年, 145, 33-36
analytical chemistry, ２０１０年　2月, 82, 3, 1027-1038
Cancer Res, ２００５年, 65, 20, 9426-9435
HYBRIDOMA, ２０００年, 19, 3, 215-227

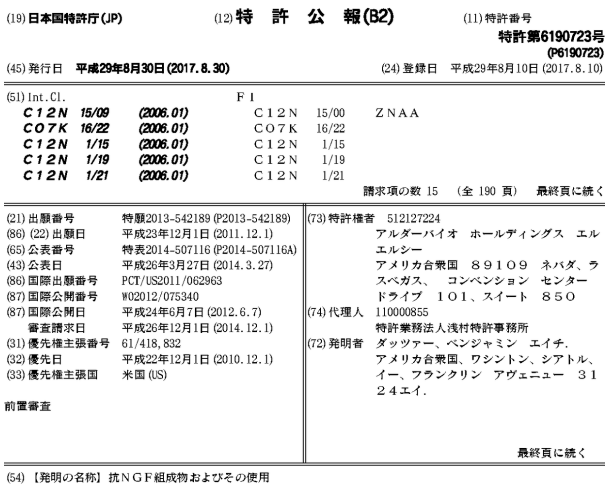
(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／００
Ｃ１２Ｎ　　１／００
Ｃ１２Ｎ　　５／００
Ｃ０７Ｋ　１６／００
Ｃ１２Ｐ　２１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
Ｓｃｏｐｕｓ

专利名称(译)	抗NGF组合物及其用途		
公开(公告)号	JP6190723B2	公开(公告)日	2017-08-30
申请号	JP2013542189	申请日	2011-12-01
申请(专利权)人(译)	阿尔德生物控股有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	阿尔德生物控股有限责任公司		
[标]发明人	ダッツァーベンジャミンエイチ コヴァチェヴィチブライアンアール ミッチェルダニエルエム オジャライーサンダブリュ ファンペイ スミスジェフリーティーエル マクニールパトリシアダイアン ビルグレンイェンス スチュワートエリカエイ アカツカコリンヌシー チャンベティーユーチン レイサムジョンエイ ガルシアマルティネスレオンエフ		
发明人	ダッツァー、ベンジャミン エイチ. コヴァチェヴィチ、ブライアン アール. ミッチェル、ダニエル エム. オジャラ、イーサン ダブリュ. ファン、ペイ スミス、ジェフリー ティー.エル. マクニール、パトリシア ダイアン ビルグレン、イェンス スチュワート、エリカ エイ. アカツカ、コリンヌ シー. チャン、ベティー ユー - チン レイサム、ジョン エイ. ガルシア - マルティネス、レオン エフ.		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/22 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/395 A61P25/04 A61P29/00 A61P19/02 A61P25/06 A61K49/00 A61K45/00 A61P43/00 A61K9/19 A61K31/40 A61K31/616 A61K31/5415 A61K31/196 A61K31/192 A61K31/603 A61K31/63 A61K31/121 A61K31/18 A61K31/4188 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/00 A61P1/16 A61P1/18 A61P15/00 A61P17/00 A61P19/00 A61P19/02 A61P19/10 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/04 A61P25/06 A61P27/02 A61P29/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P37/08 A61P43/00 C07K16/2875 C07K2317/24 C07K2317/55 C07K2317/76 Y02A50/466 A61K39/3955 A61K45/06 A61K51/1021 C07K16/22 C07K2317/41 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2317/92 C07K2317/94		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/22 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P25/04 A61P29/00 A61P19/02 A61P25/06 A61K49/00 A61K45/00 A61P43/00.121 A61K9/19 A61K31/40 A61K31/616 A61K31/5415 A61K31/196 A61K31/192 A61K31/603 A61K31/63 A61K31/121 A61K31/18 A61K31/4188 A61K39/395.C A61K39/395.L G01N33/53.Y		
审查员(译)	智之大久保		

优先权	61/418832 2010-12-01 US
其他公开文献	JP2014507116A5 JP2014507116A
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明中，其具有用于NGF的结合特异性的抗体和片段，特别是涉及抑制NGF与TrkA和/或p75或p75和/或TrkA的相互作用的抗体及其片段。本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的抗体及其结合片段，其包含本文所述的VH，VL和CDR多肽的序列，以及编码其的多核苷酸。本发明还涉及与一种或多种功能性或可检测部分缀合的抗NGF抗体及其结合片段的缀合物。本发明还涉及制备所述抗NGF抗体及其结合片段的方法。本发明的实施方案还涉及抗NGF抗体及其结合片段在诊断，评估和治疗与NGF相关的疾病和病症中的用途。 【选择图】无



(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6190723号
(P6190723)

(45)発行日　平成29年8月30日(2017.8.30)　(24)登録日　平成29年8月10日(2017.8.10)

(51)Int.Cl.		F I		
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA
C07K 16/22	(2006.01)	C07K	16/22	
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15	
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19	
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21	

請求項の数 15　(全 190 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2013-542189(P2013-542189)
(86)(22)出願日	平成23年12月1日(2011.12.1)
(65)公表番号	特表2014-507116(P2014-507116A)
(43)公表日	平成26年3月27日(2014.3.27)
(86)国際出願番号	PCT/US2011/062963
(87)国際公開番号	WO2012/075340
(87)国際公開日	平成24年6月7日(2012.6.7)
審査請求日	平成26年12月1日(2014.12.1)
(31)優先権主張番号	61/418,832
(32)優先日	平成22年12月1日(2010.12.1)
(33)優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73)特許権者　512127224
アルダーバイオ　ホールディングス　エルエルシー
アメリカ合衆国　８９１０９　ネバダ、ラスベガス、　コンベンション　センター　ドライブ　１０１、スイート　８５０
(74)代理人　110000855
特許業務法人浅村特許事務所
(72)発明者　ダッツアー、ベンジャミン　エイチ.
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、イー、フランクリン　アヴェニュー　３１２４エイ.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＮＧＦ組成物およびその使用