(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-102122
(P2016-102122A)
(43)公開日　平成28年6月2日(2016.6.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/24	(2006.01)	C07K	16/24	ZTD	4B024
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B064
C12N 15/00	(2006.01)	C12N	15/00	ZNA	4B065
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045

審査請求 有　請求項の数 69　ＯＬ　（全 87 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-236268 (P2015-236268)
(22)出願日　平成27年12月3日 (2015.12.3)
(62)分割の表示　特願2012-536968 (P2012-536968)の分割
原出願日　平成22年10月26日 (2010.10.26)
(31)優先権主張番号　61/254,982
(32)優先日　平成21年10月26日 (2009.10.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/381,287
(32)優先日　平成22年9月9日 (2010.9.9)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500203709
アムジェン　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９１３２０，　サウザンド　オークス，　ワン　アムジェン　センター　ドライブ
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100128750
弁理士　廣瀬　しのぶ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒトＩＬ－２３抗原結合タンパク質

(57)【要約】　（修正有）
【課題】炎症促進性サイトカインの強力誘導因子である、ヘテロ二量体サイトカインであるインターロイキン２３（ＩＬ－２３）の阻外可能なＩＬ－２３アンタゴニストの提供。
【解決手段】特定のアミノ酸配列を有し、ヒトＩＬ－２３活性を減少させる特性、炎症促進性サイトカインの産生を減少させる特性を有するＩＬ－２３抗原に結合するモノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異性抗体、またはその抗体断片。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項２】
請求項１の単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域もまた含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３】
請求項１の単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異な

らないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域もまた含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項４】
ａ）配列番号１２９のＣＤＲＨ１、配列番号１３２のＣＤＲＨ２、配列番号１３６のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２３のＣＤＲＬ１、配列番号８１のＣＤＲＬ２、および配列番号７６のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
ｂ）配列番号１３１のＣＤＲＨ１、配列番号１３４のＣＤＲＨ２、配列番号１３７のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２４のＣＤＲＬ１、配列番号１２６のＣＤＲＬ２および配列番号１２８のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
ｃ）ａ）配列番号１３０のＣＤＲＨ１、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、配列番号９９のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号６８のＣＤＲＬ１、配列番号６９のＣＤＲＬ２、および配列番号６７のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；ならびに
ｄ）配列番号９１のＣＤＲＨ１、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、配列番号１３８のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２５のＣＤＲＬ１、配列番号１２７のＣＤＲＬ２、および配列番号６４のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項５】
配列番号９１、９４、９７、１００、および１０３からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；
配列番号９２、９５、９８、１０１、１０４、１０７、および１１０からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；
配列番号９３、９６、９９、１０２、および１０５からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；
配列番号６２、６５、６８、７１、および７４からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；
配列番号６３、６６、６９、７２、７５、および７８からなる群より選択されるＣＤＲＬ２；ならびに
配列番号６４、６７、７０および７３からなる群より選択されるＣＤＲＬ３；
を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項６】
配列番号９１、１０６、１０９、１１２、および１１５からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；
配列番号１１３、１１６、１１８、１２０、１２１、および１２２からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；
配列番号１０８、１１１、１１４、１１７、および１１９からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；
配列番号７７、８０、８３、８５、８６、８７、８８、８９および９０からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；
配列番号８１であるＣＤＲＬ２；ならびに
配列番号７６、７９、８２および８４からなる群より選択されるＣＤＲＬ３；
を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項７】
ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって：
ａ）配列番号３１のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１３を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１のアミノ酸残基２３～３６、５２～５８および９１～１０１を含む軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号３４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１０を含む重

鎖可変領域、ならびに配列番号３６のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１０を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号４のアミノ酸残基２３～３６、５２～６２および９７～１０５を含む軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号３８のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号７のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｄ）配列番号４０のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｅ）配列番号４２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１１のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｆ）配列番号４４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｇ）配列番号４６または１５３のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｈ）配列番号４８のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１７のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｉ）配列番号５０のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１０１～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｊ）配列番号５２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２１のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９８～１０７を含む軽鎖可変領域；
ｋ）配列番号５４のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｌ）配列番号５６のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；ならびに
ｍ）配列番号５８のアミノ酸残基３１～３７、５２～５７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２７のアミノ酸残基２４～３４、５００～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域
からなる群より選択される、少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項８】
少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項９】
少なくとも２つの重鎖可変領域および少なくとも２つの軽鎖可変領域を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１０】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１３のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならず；そして軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から１３のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならない、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項１１】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１２】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から５のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１３】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１４】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１５】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から７のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１６】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から４のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１７】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１８】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１９】
ａ）配列番号１４０の重鎖可変領域および配列番号３０の軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号１４１の重鎖可変領域および配列番号６１の軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号１４２の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；ならびに
ｄ）配列番号１４３の重鎖可変領域および配列番号１３９の軽鎖可変領域；
からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項２０】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項２１】

配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２２】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２３】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２４】
配列番号４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８および１５３からなる群より選択される、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７からなる群より選択される、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２５】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０および４２からなる群より選択される、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９および１１からなる群より選択される、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２６】
ａ）配列番号３１の重鎖可変領域および配列番号１の軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号３４または３６の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号３８の重鎖可変領域および配列番号７の軽鎖可変領域；
ｄ）配列番号４０の重鎖可変領域および配列番号９の軽鎖可変領域；
ｅ）配列番号４２の重鎖可変領域および配列番号１１の軽鎖可変領域；
ｆ）配列番号４４の重鎖可変領域および配列番号１３の軽鎖可変領域；
ｇ）配列番号４６または１５３の重鎖可変領域および配列番号１５の軽鎖可変領域；
ｈ）配列番号４８の重鎖可変領域および配列番号１７の軽鎖可変領域；
ｉ）配列番号５０の重鎖可変領域および配列番号１９の軽鎖可変領域；
ｊ）配列番号５２の重鎖可変領域および配列番号２１の軽鎖可変領域；
ｋ）配列番号５４の重鎖可変領域および配列番号２３の軽鎖可変領域；
ｌ）配列番号５６の重鎖可変領域および配列番号２５の軽鎖可変領域；
ｍ）配列番号５８の重鎖可変領域および配列番号２７の軽鎖可変領域；
からなる群より選択される重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項２７】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチ（ｃｏｖｅｒｅｄ　ｐａｔｃ

ｈ）が、配列番号１５の残基接触３０、３１、３２、４９、５０、５２、５３、５６、９２および９４を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項２８】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号４６の残基接触３１～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項２９】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１の残基接触３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および９８を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３０】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号３１の残基接触１、２６、２８、３１、３２、５２、５３、５９、７６、１０１、１０２および１０４～１０８を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３１】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号４６の残基３２～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３２】

請求項３１記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号４６の残基３１～３５、５４、５６、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３３】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５２、５３、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３４】

請求項３３記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５０、５２、５３、５６、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３５】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号３１の残基２６～２８、３１、５３、５９、１０２および１０４～１０８から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３６】

請求項３５記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号３１の残基１、２６～２８、３０～３２、５２、５３、５９、１００および１０２～１０８から５Åまたはそれ未満

である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３７】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１の残基３１～３４、５１、５２、５５、６８および９３から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３８】
請求項３７記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１の残基２９、３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および１００から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３９】
抗体である、請求項１、４、７、１０、１９、２０、２６～３１、３３、３５または３７の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４０】
前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異性抗体、またはその抗体断片である、請求項３９の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４１】
前記抗体断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆｖ断片、ディアボディ、または一本鎖抗体分子である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４２】
ヒト抗体である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４３】
モノクローナル抗体である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４４】
ＩｇＧ１型、ＩｇＧ２型、ＩｇＧ３型またはＩｇＧ４型のものである、請求項３９の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４５】
ＩｇＧ１型またはＩｇＧ２型のものである、請求項４４の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４６】
請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の抗原結合タンパク質をコードする、単離核酸分子。
【請求項４７】
少なくとも１つの重鎖可変領域が、配列番号３２、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９および１５２からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされ、そして少なくとも１つの軽鎖可変領域が、配列番号２、５、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、および２８からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされる、請求項４６の単離核酸分子。
【請求項４８】
前記核酸分子が制御配列に調節可能であるように連結されている、請求項４７記載の核酸分子。
【請求項４９】
請求項４６記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項５０】
請求項４６記載の核酸分子を含む宿主細胞。
【請求項５１】
請求項４９記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項５２】
請求項４７の核酸分子断片またはその相補体である、ハイブリダイゼーション・プロー

ブ、ＰＣＲプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するのに十分な単離ポリヌクレオチド。

【請求項５３】

前記抗原結合タンパク質を分泌する宿主細胞から、前記抗原結合タンパク質を調製する工程を含む、請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の抗原結合タンパク質を作製する方法。

【請求項５４】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基接触、残基１１２～１２０内の残基接触、および残基１５５～１６３内の残基接触を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項５５】

請求項５４記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基接触をさらに含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項５６】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基、残基１１２～１２３内の残基、および残基１５５～１６３内の残基から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項５７】

請求項５６記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項５８】

ａ）ヒトＩＬ－２３活性を減少させる特性；

ｂ）炎症促進性サイトカインの産生を減少させる特性；

ｃ）≦５ｘ１０$^{-8}$ＭのＫ$_D$でヒトＩＬ－２３に結合する特性；

ｄ）≦５ｘ１０$^{-6}$　１/ｓのＫ$_{off}$速度を有する特性；および

ｅ）≦４００ｐＭのＩＣ$_{50}$を有する特性；

からなる群より選択される少なくとも１つの特性を有する、請求項１、４、７、１０、１９、２０、２６～３１、３３、３５、３７、５４または５６の単離抗原結合タンパク質。

【請求項５９】

請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの抗原結合タンパク質および薬学的に許容されうる賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項６０】

標識基またはエフェクター基をさらに含む、請求項５９の薬学的組成物。

【請求項６１】

前記標識基が、同位体標識、磁気標識、レドックス活性部分、光学色素、ビオチン化基および二次レポーターによって認識されることがあらかじめ決定されたポリペプチド・エピトープからなる群より選択される、請求項６０の薬学的組成物。

【請求項６２】

前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、療法基および化学療法基からなる群より選択される、請求項６０の薬学的組成物。

【請求項６３】
前記抗原結合タンパク質が、標識基にカップリングしている、請求項６０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項６４】
患者において、ＩＬ－２３に関連する状態を治療するかまたは防止するための方法であって、こうした方法を必要とする患者に、請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの単離抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、前記方法。
【請求項６５】
状態が、炎症性障害、リウマチ性障害、自己免疫障害、腫瘍学的障害および胃腸障害からなる群より選択される、請求項６４の方法。
【請求項６６】
状態が、多発性硬化症、関節リウマチ、癌、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、自己免疫心筋炎；１型糖尿病および強直性脊椎炎からなる群より選択される、請求項６５の方法。
【請求項６７】
単離抗原結合タンパク質が、単独で、または併用療法として投与される、請求項６４の方法。
【請求項６８】
請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、患者においてＩＬ－２３活性を減少させる方法。
【請求項６９】
前記ＩＬ－２３活性が炎症促進性サイトカインの産生を誘導することである、請求項６８のＩＬ－２３活性を減少させる方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願に対するクロスリファレンス
本出願は、３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．１１９（ｅ）に基づいて、２００９年１０月２６日出願の米国特許出願第６１／２５４，９８２号、および２０１０年９月９日出願の米国特許出願第６１／３８１，２８７号の優先権を主張し、これらの出願は、その全体が本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
ヘテロ二量体サイトカインであるインターロイキン２３（ＩＬ－２３）は、炎症促進性サイトカインの強力な誘導因子である。ＩＬ－２３は、ヘテロ二量体サイトカイン・インターロイキン１２（ＩＬ－１２）に関連し、これらはどちらも共通のｐ４０サブユニットを共有する。ＩＬ－２３において、ユニークなｐ１９サブユニットはｐ４０サブユニットに共有結合している。ＩＬ－１２において、ユニークなサブユニットはｐ３５である（Ｏｐｐｍａｎｎら，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２０００，１３：７１３－７１５）。ＩＬ－２３ヘテロ二量体タンパク質は分泌される。ＩＬ－１２同様、ＩＬ－２３は、ＣＤ４０連結、Ｔｏｌｌ様受容体アゴニストおよび病原体などの活性化刺激に反応して、抗原提示細胞（例えば樹状細胞およびマクロファージ）によって発現される。ＩＬ－２３は、ＩＬ－１２Ｒβ１サブユニット（ＩＬ－１２受容体と共有される）およびユニークな受容体サブユニット、ＩＬ－２３Ｒを含むヘテロ二量体受容体に結合する。ＩＬ－１２受容体は、ＩＬ－１２Ｒβ１およびＩＬ－１２Ｒβ２からなる。ＩＬ－２３は、そのヘテロ二量体受容体に結合し、そしてＪＡＫ２およびＴｙｋ２を通じてシグナル伝達して、ＳＴＡＴ１、３、４および５を活性化する（Ｐａｒｈａｍら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００２，１６８：５６９９－７０８）。受容体のサブユニットは、主に、活性化またはメモリーＴ細胞およびナチュラルキラー細胞上で、そしてまた、より低いレベルで、樹状細胞、単球

、マクロファージ、ミクログリア、ケラチノサイトおよび滑膜線維芽細胞でも、共発現される。ＩＬ－２３およびＩＬ－１２は、異なるＴ細胞サブセットに対して作用し、そしてｉｎ　ｖｉｖｏでは、実質的に異なる役割を果たす。

【０００３】

ＩＬ－２３は、活性化およびメモリーＴ細胞に作用し、そしてＴ細胞サブセット、Ｔｈ１７の生存および拡大を促進する。Ｔｈ１７細胞は、ＩＬ－６、ＩＬ－１７、ＴＮＦα、ＩＬ－２２およびＧＭ－ＣＳＦを含む炎症促進性サイトカインを産生する。ＩＬ－２３はまた、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞およびマクロファージに対して作用して、炎症促進性サイトカイン発現を誘導する。ＩＬ－２３とは異なり、ＩＬ－１２は、未刺激（ｎａｉｖｅ）ＣＤ４＋　Ｔ細胞の成熟Ｔｈ１　ＩＦＮγ産生エフェクター細胞への分化を誘導し、そしてＩＦＮγ産生を刺激することによって、ＮＫおよび細胞傷害性Ｔ細胞機能を誘導する。ＩＬ－１２によって駆動されるＴｈ１細胞は、以前、多くの自己免疫疾患における病原性Ｔ細胞サブセットであると考えられていたが、より最近、ＩＬ－１２対ＩＬ－２３の個々の寄与を評価する、炎症性腸疾患、乾癬、炎症性関節炎および多発性硬化症モデルにおける動物実験によって、ＩＬ－１２ではなくＩＬ－２３が自己免疫/炎症性疾患の重要な駆動因子であることが確実に確立されてきている（Ａｈｅｒｎら，　Ｉｍｍｕｎ．Ｒｅｖ．　２００８　２２６：１４７－１５９；　Ｃｕａら，　Ｎａｔｕｒｅ　２００３　４２１：７４４－７４８；　Ｙａｇｏら，　Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｅｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒ．　２００７　９（５）：Ｒ９６）。ＩＬ－１２は、多くの細胞内病原体およびウイルスに対する防御性の自然および獲得免疫反応の発展に、そして腫瘍免疫監視において、重要な役割を果たす。Ｋａｓｔｅｌｅｉｎら，　Ａｎｎｕａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，　２００７，　２５：２２１－４２；　Ｌｉｕら，　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ，　２００７，　４６（８）：１２６６－７３；　Ｂｏｗｍａｎら，　Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ，　２００６　１９：２４５－５２；　ＦｉｅｓｃｈｉおよびＣａｓａｎｏｖａ，　Ｅｕｒ．Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００３　３３：１４６１－４；　Ｍｅｅｒａｎら，　Ｍｏｌ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．　２００６　５：８２５－３２；　Ｌａｎｇｏｗｓｋｉら，　Ｎａｔｕｒｅ　２００６　４４２：４６１－５を参照されたい。こうしたものとして、ＩＬ－２３特異的阻害（ＩＬ－１２または共有されるｐ４０サブユニットを残す）は、ＩＬ－１２およびＩＬ－２３の二重阻害に比較して、潜在的に優れた安全プロファイルを有するはずである。

【０００４】

したがって、ＩＬ－１２を残し、ヒトＩＬ－２３を阻害するＩＬ－２３特異的アンタゴニスト（例えば、ＩＬ－２３の少なくともユニークなｐ１９サブユニットに結合するか、またはｐ１９およびｐ４０サブユニットの両方に結合する抗体）の使用は、ＩＬ－１２阻害に関連する潜在的なリスクを伴わずに、ＩＬ－１２アンタゴニストまたはｐ４０アンタゴニストと等しいかまたはそれより大きい有効性を提供するはずである。組換えＩＬ－２３の阻害に関して選択されるネズミ、ヒト化およびファージディスプレイ抗体が記載されてきている；例えば米国特許７，４９１，３９１、ＷＩＰＯ公報、ＷＯ１９９９／０５２８０、ＷＯ２００７／０２４４８４６、ＷＯ２００７／０２７７１４、ＷＯ２００７／０７６５２４、ＷＯ２００７／１４７０１９、ＷＯ２００８／１０３４７３、ＷＯ　２００８／１０３４３２、ＷＯ２００９／０４３９３３およびＷＯ２００９／０８２６２４を参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】米国特許７，４９１，３９１

【特許文献２】ＷＯ１９９９／０５２８０

【特許文献３】ＷＯ２００７／０２４４８４６

【特許文献４】ＷＯ２００７／０２７７１４

【特許文献５】ＷＯ２００７／０７６５２４
【特許文献６】ＷＯ２００７／１４７０１９
【特許文献７】ＷＯ２００８／１０３４７３
【特許文献８】ＷＯ　２００８／１０３４３２
【特許文献９】ＷＯ２００９／０４３９３３
【特許文献１０】ＷＯ２００９／０８２６２４
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Ｏｐｐｍａｎｎら，　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，　２０００，　１３：７１３－７１５
【非特許文献２】Ｐａｒｈａｍら，　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００２，　１６８：５６９９－７０８
【非特許文献３】Ａｈｅｒｎら，　Ｉｍｍｕｎ．　Ｒｅｖ．　２００８　２２６：１４７－１５９
【非特許文献４】Ｃｕａら，　Ｎａｔｕｒｅ　２００３　４２１：７４４－７４８
【非特許文献５】Ｙａｇｏら，　Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｅｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒ．　２００７　９（５）：Ｒ９６
【非特許文献６】Ｋａｓｔｅｌｅｉｎら，　Ａｎｎｕａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，　２００７，　２５：２２１－４２
【非特許文献７】Ｌｉｕら，　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ，　２００７，　４６（８）：１２６６－７３
【非特許文献８】Ｂｏｗｍａｎら，　Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ，　２００６　１９：２４５－５２
【非特許文献９】ＦｉｅｓｃｈｉおよびＣａｓａｎｏｖａ，　Ｅｕｒ．　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００３　３３：１４６１－４
【非特許文献１０】Ｍｅｅｒａｎら，　Ｍｏｌ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．　２００６　５：８２５－３２
【非特許文献１１】Ｌａｎｇｏｗｓｋｉら，　Ｎａｔｕｒｅ　２００６　４４２：４６１－５
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
しかし、天然ヒトＩＬ－２３を阻害可能な完全ヒト療法剤に関する必要性がある。こうした療法は、特にｉｎ　ｖｉｖｏで非常にターゲット特異的である。ｉｎ　ｖｉｖｏターゲットの完全阻害の結果、配合物がより低用量に、投薬がより低頻度で、そして／またはより有効になる可能性もあり、これは次に、コスト減少および効率増加を生じる。本発明はこうしたＩＬ－２３アンタゴニストを提供する。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
ＩＬ－２３、特に天然ヒトＩＬ－２３に結合する抗原結合タンパク質を提供する。ヒトＩＬ－２３抗原結合タンパク質は、ＩＬ－２３に関連する生物学的反応の少なくとも１つを減少させ、阻害し、これに干渉し、そして／またはこれを調節することも可能であり、そしてこうしたものとして、ＩＬ－２３関連疾患または障害の影響を軽減するのに有用である。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を用いて、例えばＩＬ－２３シグナル伝達、Ｔｈ１７細胞のＩＬ－２３活性化、ＮＫ細胞のＩＬ－２３活性化、または炎症促進性サイトカインの産生誘導を減少させ、阻害し、これらに干渉し、そして／またはこれらを調節することも可能である。
【０００９】
ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を産生するための、細胞株を含む発現系、およびヒトＩＬ－２３に関連する疾患の診断法および治療法もまた提供する。

ＩＬ－２３に結合する抗原結合タンパク質のいくつかは：表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；表３に示すようなＣＤＲＨ２から３、２または１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；表３に示すようなＣＤＲＨ３から３、２または１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして：表３に示すようなＣＤＲＬ１から３、２または１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む。１つの態様において、配列番号９１、９４、９７、１００、および１０３からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；配列番号９２、９５、９８、１０１、１０４、１０７、および１１０からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；配列番号９３、９６、９９、１０２、および１０５からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；配列番号６２、６５、６８、７１、および７４からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；配列番号６３、６６、６９、７２、７５、および７８からなる群より選択されるＣＤＲＬ２；ならびに配列番号６４、６７、７０および７３からなる群より選択されるＣＤＲＬ３を含む、単離抗原結合タンパク質を提供する。別の態様において：配列番号９１、１０６、１０９、１１２、および１１５からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；配列番号１１３、１１６、１１８、１２０、１２１、および１２２からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；配列番号１０８、１１１、１１４、１１７、および１１９からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；配列番号７７、８０、８３、８５、８６、８７、８８、８９および９０からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；配列番号８１であるＣＤＲＬ２；ならびに配列番号７６、７９、８２および８４からなる群より選択されるＣＤＲＬ３を含む、単離抗原結合タンパク質を提供する。別の態様において、少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の態様において、少なくとも２つの重鎖可変領域および少なくとも２つの軽鎖可変領域を含む、上述のような単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の態様において、抗原結合タンパク質が標識基にカップリングしている、単離抗原結合タンパク質を提供する。

【００１０】

ａ）配列番号１２９のＣＤＲＨ１、配列番号１３２のＣＤＲＨ２、配列番号１３６のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２３のＣＤＲＬ１、配列番号８１のＣＤＲＬ２、および配列番号７６のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；ｂ）配列番号１３１のＣＤＲＨ１、配列番号１３４のＣＤＲＨ２、配列番号１３７のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２４のＣＤＲＬ１、配列番号１２６のＣＤＲＬ２および配列番号１２８のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；ｃ）ａ）配列番号１３０のＣＤＲＨ１、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、配列番号９９のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号６８のＣＤＲＬ１、配列番号６９のＣＤＲＬ２、および配列番号６７のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；ならびにｄ）配列番号９１のＣＤＲＨ１、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、配列番号１３８のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２５のＣＤＲＬ１、配列番号１２７のＣＤＲＬ２、および配列番号６４のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質もまた提供する。

【００１１】

ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって：配列番号３１のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１３を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１のアミノ酸残基２３～３６、５２～５８および９１～１０１を含む軽鎖可変領域；配列番号３４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１０を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号３６のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１０を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号４のアミノ酸残基２３～３６、５２～６２および９７～１

０５を含む軽鎖可変領域；配列番号３８のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号７のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；配列番号４０のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；配列番号４２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１１のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；配列番号４４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；配列番号４６または配列番号１５３のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；配列番号４８のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１７のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；配列番号５０のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１０１～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号１９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；配列番号５２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号２１のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９８～１０７を含む軽鎖可変領域；配列番号５４のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号２３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；配列番号５６のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号２５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；ならびに配列番号５８のアミノ酸残基３１～３７、５２～５７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに配列番号２７のアミノ酸残基２４～３４、５００～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域からなる群より選択される、少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。

【００１２】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならず；そして軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならない、前記単離抗原結合タンパク質を、本明細書に提供する。

【００１３】

ａ）配列番号１４０の重鎖可変領域および配列番号３０の軽鎖可変領域；ｂ）配列番号１４１の重鎖可変領域および配列番号６１の軽鎖可変領域；ｃ）配列番号１４２の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；ならびにｄ）配列番号１４３の重鎖可変領域および配列番号１３９の軽鎖可変領域からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質もまた提供する。

【００１４】

配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む、単離抗原結合タンパク質もまた提供する。別の態様において、配列番号４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８および１５３からなる群より選択される、重鎖可変領域、ならびに

配列番号１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７からなる群より選択される、軽鎖可変領域を含む、単離抗原結合タンパク質がある。さらに別の態様において、配列番号３１、３４、３６、３８、４０および４２からなる群より選択される、重鎖可変領域、ならびに配列番号１、４、７、９および１１からなる群より選択される、軽鎖可変領域を含む、単離抗原結合タンパク質がある。

【００１５】

ａ）配列番号３１の重鎖可変領域および配列番号１の軽鎖可変領域；ｂ）配列番号３４または３６の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；ｃ）配列番号３８の重鎖可変領域および配列番号７の軽鎖可変領域；ｄ）配列番号４０の重鎖可変領域および配列番号９の軽鎖可変領域；ｅ）配列番号４２の重鎖可変領域および配列番号１１の軽鎖可変領域；ｆ）配列番号４４の重鎖可変領域および配列番号１３の軽鎖可変領域；ｇ）配列番号４６または配列番号１５３の重鎖可変領域および配列番号１５の軽鎖可変領域；ｈ）配列番号４８の重鎖可変領域および配列番号１７の軽鎖可変領域；ｉ）配列番号５０の重鎖可変領域および配列番号１９の軽鎖可変領域；ｊ）配列番号５２の重鎖可変領域および配列番号２１の軽鎖可変領域；ｋ）配列番号５４の重鎖可変領域および配列番号２３の軽鎖可変領域；ｌ）配列番号５６の重鎖可変領域および配列番号２５の軽鎖可変領域；ならびにｍ）配列番号５８の重鎖可変領域および配列番号２７の軽鎖可変領域からなる群より選択される重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質もまた提供する。

【００１６】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチ（ｃｏｖｅｒｅｄ　ｐａｔｃｈ）が、配列番号１５の残基接触３０、３１、３２、４９、５０、５２、５３、５６、９２および９４を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様内で、残基接触は、配列番号４６の残基３１～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５を含む。

【００１７】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１の残基接触３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および９８を含み、該残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様内で、残基接触は、配列番号３１の残基１、２６、２８、３１、３２、５２、５３、５９、７６、１０１、１０２および１０４～１０８を含む。

【００１８】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、該抗原結合タンパク質が、配列番号４６の残基３２～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、配列番号４６の残基３１～３５、５４、５６、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である。

【００１９】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、該抗原結合タンパク質が、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５２、５３、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５０、５２、５３、５６、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である。

【００２０】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、該抗原結合タンパク質が、配列番号３１の残基２６～２８、３１、５３、５９、１０２および１０４～１０８から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、配列番号３１の残基１、２６～２８、３０～３２、５２、５３、５９、１００および１０２～１０８から５Åまたはそれ未満である。

【００２１】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１の残基３１～３４、５１、５２、５５、６８および９３から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、配列番号１の残基２９、３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および１００から５Åまたはそれ未満である。

【００２２】

抗体である、上述のような単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異性抗体、またはその抗体断片である、単離抗原結合タンパク質を提供する。別の態様において、抗体断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ディアボディ、または一本鎖抗体分子である、単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の態様において、ヒト抗体である、単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の態様において、モノクローナル抗体である、単離抗原結合タンパク質を提供する。別の態様において、ＩｇＧ１型、ＩｇＧ２型、ＩｇＧ３型またはＩｇＧ４型のものである、単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の態様において、ＩｇＧ１型またはＩｇＧ２型のものである、単離抗原結合タンパク質を提供する。

【００２３】

上述のような抗原結合タンパク質をコードする単離核酸分子もまた提供する。１つの態様において、少なくとも１つの重鎖可変領域が、配列番号３２、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９および１５２からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされ、そして少なくとも１つの軽鎖可変領域が、配列番号２、５、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、および２８からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされる、単離核酸分子を提供する。別の態様において、核酸分子が調節配列に機能可能であるように連結されている、核酸分子を提供する。別の態様において、上述のような核酸分子を含むベクターを提供する。さらに別の態様において、上述のような核酸分子を含む宿主細胞を提供する。別の態様において、上述のようなベクターを含む宿主細胞を提供する。さらに別の態様において、上述のような核酸分子断片またはその相補体である、ハイブリダイゼーション・プローブ、ＰＣＲプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するのに十分な単離ポリヌクレオチドを提供する。

【００２４】

上述のような抗原結合タンパク質を作製する方法であって、前記抗原結合タンパク質を分泌する宿主細胞から、前記抗原結合タンパク質を調製する工程を含む、前記方法もまた提供する。

【００２５】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、該抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基接触、残基１１２～１２０内の残基接触、および残基１５５～１６３内の残基接触を含み、該残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０$Å^2$より大きいかまたは１０$Å^2$に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号

１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２または１３の残基接触、残基１１２～１２０内の１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０の残基接触、および残基１５５～１６３内の１、２、３、４、５、６、７、８または９の残基接触を含む、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。別の態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基接触を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。関連態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の１、２、３、４または５の残基接触を含む、前記単離抗原結合タンパク質がある。別の態様内に、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５の残基接触４６、４７、４９、５０、５３、１１２～１１６、１１８、１２０、１５５、１５６、１５９、１６０、および１６３を含む、前記抗原結合タンパク質を提供する。別の態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５の残基接触４６、４７、４９、５０、５３～５５、５７、５８、１１２～１１８、１２０、１５５、１５６、１５９、１６０、および１６３を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。別の態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５の残基４６、４７、４９、５０、５３～５５、５７、５８、１１２～１１６、１１８～１２０、１５５、１５６、１５９、１６０、１６２および１６３を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。関連態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基接触１２２を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。別の関連態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基接触１２２および１２４を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。さらに別の関連態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基接触１２１～１２３、および１２５を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。さらなる関連態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基接触１２１～１２３、１２５および２８３を含む、前記単離抗原結合タンパク質を提供する。

【００２６】

ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基、残基１１２～１２３内の残基、および残基１５５～１６３内の残基から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質もまた提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２または１３残基、残基１１２～１２３内の１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０残基、および残基１５５～１６３内の１、２、３、４、５、６、７、８または９残基から５Åまたはそれ未満である。別の態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４５の残基４６～５０、１１３～１１６、１２０、１５６、１５９、１６０および１６３から５Åまたはそれ未満である。別の態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４５の残基４６～５０、１１２～１２０、１５６、１５９、１６０および１６３から５Åまたはそれ未満である。関連態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパ

ク質は、配列番号１４５の残基４６～５０、５３、１１２～１２０、１５６、１５９、１６０および１６３から５Åまたはそれ未満である。別の態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４５の残基４６～５０、５３～５５、５８、１１３～１１６、１２０、１２１、１５６、１５９、１６０、１６２および１６３から５Åまたはそれ未満である。関連態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４５の残基４６～５１、５３～５５、５７、５８、１１２～１１６、１１８～１２１、１２３、１５５、１５６、１５９、１６０、１６２および１６３から５Åまたはそれ未満である。さらなる態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、抗原結合タンパク質は、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基から５Åまたはそれ未満である。関連態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質は、配列番号１４７の残基１２２および１２４から５Åまたはそれ未満である。別の態様内で、抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、抗原結合タンパク質は、配列番号１４７の残基１２１～１２３および１２５から５Åまたはそれ未満である。

【００２７】

ａ）ヒトＩＬ－２３活性を減少させる特性；ｂ）炎症促進性サイトカインの産生を減少させる特性；ｃ）≦５ｘ１０－８MのＫＤでヒトＩＬ－２３に結合する特性；ｄ）≦５ｘ１０－６　1/ｓのＫｏｆｆ速度を有する特性；およびｄ）≦４００ｐMのＩＣ５０を有する特性からなる群より選択される少なくとも１つの特性を有する、上述のような単離抗原結合タンパク質もまた提供する。

【００２８】

上述のような少なくとも１つの抗原結合タンパク質および薬学的に許容されうる賦形剤を含む、薬学的組成物を提供する。１つの態様において、標識基またはエフェクター基をさらに含む、薬学的組成物を提供する。さらに別の態様において、標識基が、同位体標識、磁気標識、レドックス活性部分、光学色素、ビオチン化基および二次レポーターによって認識されることがあらかじめ決定されたポリペプチド・エピトープからなる群より選択される、薬学的組成物を提供する。さらに別の態様において、エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、療法基および化学療法基からなる群より選択される、薬学的組成物を提供する。

【００２９】

患者において、ＩＬ－２３に関連する状態を治療するかまたは防止するための方法であって、こうした方法を必要とする患者に、上述のような少なくとも１つの単離抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、前記方法もまた提供する。１つの態様において、状態が、炎症性障害、リウマチ性障害、自己免疫障害、腫瘍学的障害および胃腸障害からなる群より選択される方法を提供する。さらに別の態様において、状態が、多発性硬化症、関節リウマチ、癌、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、自己免疫心筋炎；１型糖尿病および強直性脊椎炎からなる群より選択される方法を提供する。さらに別の態様において、単離抗原結合タンパク質が、単独で、または併用療法として投与される方法を提供する。

【００３０】

上述のような少なくとも１つの抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、患者においてＩＬ－２３活性を減少させる方法もまた提供する。１つの態様において、ＩＬ－２３活性が炎症促進性サイトカインの産生を誘導することである、ＩＬ－２３活性を減少させる方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

【図１Ａ】図１Ａ：組換えヒトＩＬ－２３を用いたＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・レポーター・アッセイの結果。すべての抗体は、組換えヒトＩＬ－２３を完全に阻害した。

【図１Ｂ】図１Ｂ：天然ヒトＩＬ－２３を用いたＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・レポーター

・アッセイの結果。組換えヒトＩＬ－２３を完全に阻害した抗体のうち、半分のみが、天然ヒトＩＬ－２３を完全に阻害可能であった。

【発明を実施するための形態】

【００３２】

本発明は、ＩＬ－２３をアンタゴナイズする分子、例えば抗ＩＬ－２３抗体、抗体断片、および抗体誘導体、例えばアンタゴニスト性抗ＩＬ－２３抗体、抗体断片、または抗体誘導体を含む、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質に関する組成物、キット、および方法を提供する。ＩＬ－２３に結合するポリペプチドのすべてまたは一部をコードする核酸の配列を含む、ポリヌクレオチド、ならびにその誘導体および断片、例えば、抗ＩＬ－２３抗体、抗体断片、または抗体誘導体のすべてまたは一部をコードするポリヌクレオチド、こうした核酸を含むプラスミドおよびベクター、ならびにこうしたポリヌクレオチドおよび／またはベクターおよびプラスミドを含む細胞または細胞株もまた提供する。提供する方法には、例えば、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質、例えば抗ＩＬ－２３抗体を作製するか、同定するか、または単離する方法、分子がＩＬ－２３に結合するかどうか決定する方法、分子がＩＬ－２３をアンタゴナイズするかどうか決定する方法、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含む組成物、例えば薬学的組成物を作製する方法、および被験体にＩＬ－２３抗原結合タンパク質を投与するための方法、例えばＩＬ－２３によって仲介される状態を治療するための、およびＩＬ－２３の生物学的活性をｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏでアンタゴナイズするための方法が含まれる。

【００３３】

本明細書において、別に定義しない限り、本発明と関連して用いられる科学的および技術的用語は、一般の当業者に一般的に理解される意味を有するものとする。さらに、文脈によって別に必要とされない限り、単数形の用語は複数形を含み、そして複数形の用語は単数形を含むものとする。一般的に、本明細書に記載する、細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、ならびにタンパク質および核酸化学およびハイブリダイゼーションと関連して用いられる術語、ならびにそれらの技術は、当該技術分野に周知であり、そして一般的に用いられるものである。本発明の方法および技術は、別に示さない限り、一般的に、当該技術分野に周知の慣用法にしたがって、そして本明細書全体で引用され、そして論じられる、多様な一般的な参考文献およびより特異的な参考文献に記載されるように、行われる。例えば、本明細書に援用される、Ｓａｍｂｒｏｏｋら Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, 第3版, Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ, ニューヨーク州コールドスプリングハーバー（２００１）、ならびにＡｕｓｕｂｅｌら, Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ, Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ（１９９２）、ならびにＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ, ニューヨーク州コールドスプリングハーバー（１９９０）を参照されたい。酵素反応および精製技術は、当該技術分野において一般的に達成されるように、または本明細書に記載するように、製造者の指定にしたがって行われる。本明細書記載の分析化学、合成有機化学、ならびに医学的および薬学的化学と関連して用いられる専門用語、ならびにこうした化学の実験法および技術は、当該技術分野に周知であり、そして一般的に知られるものである。化学合成、化学分析、薬学的調製、配合、および送達、ならびに患者の治療には、標準的技術を用いてもよい。

【００３４】

同定するすべての特許および他の刊行物は、例えば、本明細書に記載する情報と関連して使用可能なこうした刊行物において記載される方法論を記載し、そして開示する目的のため、その全体が本明細書に明確に援用される。

【００３５】

ヒトＩＬ－２３のｐ１９サブユニット（配列番号１４４および１４５）、共有されるｐ

４０サブユニット（配列番号１４６および１４７）、ヒトＩＬ－２３受容体ヘテロ二量体サブユニットＩＬ－１２Ｒβ１（配列番号１５０および１５１）およびＩＬ－２３Ｒ（配列番号１４８および１４９）のポリヌクレオチドおよびタンパク質配列が当該技術分野に知られ、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ寄託番号ＡＢ０３００００；　Ｍ６５２７２、ＮＭ＿００５５３５、ＮＭ＿１４４７０１、また他の哺乳動物種由来のものも参照されたい。一本鎖およびＦｃタンパク質を含む組換えＩＬ－２３およびＩＬ－２３受容体タンパク質、ならびにＩＬ－２３受容体を発現している細胞が記載されているか、または商業的供給源から入手可能である（例えば、Ｏｐｐｍａｎｎら，　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，　２０００，　１３：７１３－７１５；　Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス；　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、マサチューセッツ州スワンプスコット；　ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　２００７／０７６５２４号を参照されたい）。天然ヒトＩＬ－２３は、本明細書に記載するものを含む、当該技術分野に知られる方法を用いて、樹状細胞などのヒト細胞から得られうる。

【００３６】

ＩＬ－２３は、共有されるｐ４０サブユニットに共有結合したユニークなｐ１９サブユニットで構成されるヘテロ二量体サイトカインである。ｐ１９サブユニットは、４つのαらせん、「Ａ」、「Ｂ」、「Ｃ」および「Ｄ」を、ＡおよびＢらせん間、ＢおよびＣらせん間、ならびにＣおよびＤらせん間の３つのらせん内ループによって連結されたアップ－アップ－ダウン－ダウン・モチーフ形式で含む。Ｏｐｐｍａｎｎら，　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，　２０００，　１３：７１３－７１５およびＢｅｙｅｒら，　Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ，　２００８．　３８２（４）：９４２－５５を参照されたい。４らせん束サイトカインのＡおよびＤらせんは、受容体結合に関与すると考えられる。ｐ４０サブユニットは、３つのベータシート・サンドイッチドメイン、Ｄ１、Ｄ２およびＤ３を含む（ＬｕｐａｒｄｕｓおよびＧａｒｃｉａ，　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．，　２００８，　３８２：９３１－９４１）。

【００３７】

用語「ポリヌクレオチド」には、一本鎖および二本鎖核酸両方が含まれ、そしてゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、あるいは合成起源または天然に通常見られる配列とは関連していないそのいくつかの組み合わせが含まれる。明記する配列を含む単離ポリヌクレオチドには、明記する配列に加えて、最大１０またはさらに最大２０の他のタンパク質またはその部分のコード配列が含まれてもよく、あるいは、列挙する核酸配列のコード領域の発現を調節する、機能可能であるように連結された制御配列が含まれてもよく、そして／あるいはベクター配列が含まれてもよい。ポリヌクレオチドを構成するヌクレオチドは、リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチド、あるいはヌクレオチドのいずれかのタイプの修飾型であってもよい。該修飾には、ブロモウリジンおよびイノシン誘導体などの塩基修飾、２’，３’－ジデオキシリボースなどのリボース修飾、ならびにホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホロアニラデートおよびホスホロアミデートなどのヌクレオチド間連結修飾が含まれる。

【００３８】

用語「オリゴヌクレオチド」は、１００またはそれより少ないヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを意味する。いくつかの態様において、オリゴヌクレオチドは長さ１０～６０塩基である。他の態様において、オリゴヌクレオチドは、長さ１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０～４０ヌクレオチドである。オリゴヌクレオチドは、例えば突然変異体遺伝子の構築に使用するため、一本鎖であってもまたは二本鎖であってもよい。オリゴヌクレオチドは、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドであってもよい。オリゴヌクレオチドには、検出アッセイのため、放射標識、蛍光標識、ハプテンまたは抗原性標識などの検出可能標識が含まれてもよい。オリゴヌクレオチドを、例えばＰＣＲプライマー、クローニングプライマーまたはハイブリダイゼーションプローブとして用いてもよい。

【００３９】
用語「ポリペプチド」または「タンパク質」は、天然タンパク質、すなわち天然に存在し、そして非組換え体である細胞によって産生されるタンパク質のアミノ酸配列を有する巨大分子を意味する；またはこれは、遺伝子操作された細胞または組換え細胞によって産生され、そして天然タンパク質のアミノ酸配列を有する分子、あるいは天然配列のアミノ酸残基からの欠失、該残基への挿入、および／または該残基の置換の１またはそれより多くを有する分子を含む。該用語にはまた、１またはそれより多いアミノ酸が、対応する天然存在アミノ酸およびポリマーの化学的類似体であるアミノ酸ポリマーも含まれる。用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質（例えば抗体）、ならびに抗原結合タンパク質配列のアミノ酸残基からの欠失、該残基への挿入、および／または該残基の置換の１またはそれより多くを有する配列を含む。用語「ポリペプチド断片」は、全長天然タンパク質と比較した際に、アミノ末端欠失、カルボキシル末端欠失、および／または内部欠失を有するポリペプチドを指す。こうした断片はまた、天然タンパク質と比較した際に修飾アミノ酸も含有してもよい。特定の態様において、断片は、長さ約５～５００アミノ酸である。例えば、断片は、長さ少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、５０、７０、１００、１１０、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、または４５０アミノ酸であってもよい。有用なポリペプチド断片には、結合ドメインを含む、抗体の免疫学的に機能する断片が含まれる。抗体などのＩＬ－２３結合タンパク質の場合、有用な断片には、限定されるわけではないが、１またはそれより多いＣＤＲ領域、重鎖または軽鎖の可変ドメイン、抗体鎖の部分、３未満のＣＤＲを含む可変領域部分等が含まれる。
【００４０】
「アミノ酸」には、当該技術分野における通常の意味が含まれる。２０の天然存在アミノ酸およびその略語は、慣用的用法にしたがう。Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ－ Ａ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第２版（Ｅ．Ｓ． ＧｏｌｕｂおよびＤ．Ｒ． Ｇｒｅｎ監修），Ｓｉｎａｕｅｒ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ： マサチューセッツ州サンダーランド（１９９１）を参照されたい。２０の慣用的アミノ酸の立体異性体（例えばＤ－アミノ酸）、［アルファ］－，［アルファ］－二置換アミノ酸、Ｎ－アルキルアミノ酸などの非天然アミノ酸、および他の非慣用的アミノ酸もまた、ポリペプチドの適切な構成要素でありうる。非慣用的アミノ酸の例には：４－ヒドロキシプロリン、［ガンマ］－カルボキシグルタメート、［イプシロン］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリジン、［イプシロン］－Ｎ－アセチルリジン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ－アセチルセリン、Ｎ－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリジン、［シグマ］－Ｎ－メチルアルギニン、ならびに他の類似のアミノ酸およびイミノ酸（例えば４－ヒドロキシプロリン）が含まれる。本明細書に用いるポリペプチド表記法において、標準的用法および慣用にしたがって、左側がアミノ末端方向であり、そして右側がカルボキシ末端方向である。
【００４１】
用語「単離タンパク質」は、療法的、診断的、予防的、研究上のまたは他の使用と干渉するであろう、タンパク質またはポリペプチドまたは他の混入物質から精製されたタンパク質、例えば抗原結合タンパク質（その例は抗体であってもよい）を指す。本明細書において、「実質的に純粋な」は、分子の記載する種が、存在する主な種である、すなわちモル濃度に基づいて、同じ混合物中のいかなる他の個々の種よりも豊富であることを意味する。特定の態様において、実質的に純粋な分子は、対象の種が、存在するすべての巨大分子種の少なくとも５０％（モル濃度に基づく）を構成する組成物である。他の態様において、実質的に純粋な組成物は、組成物中に存在するすべての巨大分子種の少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％を構成するであろう。特定の態様において、本質的に均一な物質は、混入種が慣用的な検出法によって組成物中に検出不能であり、そしてしたがって組成物が単一の検出可能な巨大分子種からなるような度合いまで精製されてきている。
【００４２】

ポリペプチド（例えば抗原結合タンパク質、または抗体）の「変異体」は、１またはそれより多いアミノ酸残基が、別のポリペプチド配列に比較して、アミノ酸配列内に挿入され、該配列から欠失し、そして／または該配列内に置換されている、アミノ酸配列を含む。変異体には融合タンパク質が含まれる。ポリペプチドの「誘導体」は、挿入、欠失、または置換変異体とは別個の何らかの方式で、例えば別の化学部分へのコンジュゲート化を介して、化学的に修飾されているポリペプチドである。

【００４３】

用語「天然存在」または「天然」は、ポリペプチド、核酸、宿主細胞等の生物学的物質と関連して、本明細書全体で用いた際、天然に見られる物質、例えば天然ヒトＩＬ－２３を指す。特定の側面において、天然ＩＬ－２３に結合する組換え抗原結合タンパク質を提供する。この関連において、「組換えタンパク質」は、組み換え技術を用いて、すなわち本明細書に記載するような組換え核酸の発現を通じて作製されるタンパク質である。組換えタンパク質の産生のための方法および技術は、当該技術分野に周知である。

【００４４】

用語「抗体」は、任意のアイソタイプの損なわれていない（ｉｎｔａｃｔ）免疫グロブリン、またはターゲット抗原への特異的結合に関して、損なわれていない抗体と競合可能なその断片であり、そしてこれには、例えば、キメラ、ヒト化、完全ヒト、および二重特異性抗体が含まれる。こうしたものとして、抗体は、抗原結合タンパク質の一種である。別に示さない限り、用語「抗体」には、２つの全長重鎖および２つの全長軽鎖を含む抗体に加えて、その誘導体、変異体、断片、および突然変異タンパク質が含まれ、その例を以下に記載する。損なわれていない抗体は、一般的に、少なくとも２つの全長重鎖および２つの全長軽鎖を含むであろうが、いくつかの場合、重鎖のみを含みうる、ラクダ科（ｃａｍｅｌｉｄ）において天然に存在する抗体のように、より少ない鎖が含まれる可能性もある。抗体は、単一の供給源のみに由来してもよいし、または「キメラ」であってもよく、すなわち、以下にさらに記載するように、抗体の異なる部分が２つの異なる抗体に由来してもよい。抗原結合タンパク質、抗体、または結合断片を、ハイブリドーマ中で、組換えＤＮＡ技術によって、あるいは損なわれていない抗体の酵素的または化学的切断によって産生してもよい。

【００４５】

用語、抗体または免疫グロブリン鎖（重鎖または軽鎖）の「機能性断片」（または単に「断片」）は、本明細書において、全長鎖に存在するアミノ酸の少なくともいくつかを欠くが、抗原に特異的に結合可能な抗体の部分（その部分がどのように得られたかまたは合成されたかに関わらず）を含む抗原結合タンパク質である。こうした断片は、これらがターゲット抗原に特異的に結合し、そして損なわれていない抗体を含む他の抗原結合タンパク質と、所定のエピトープへの特異的結合に関して競合しうる点で生物学的に活性である。１つの側面において、こうした断片は、全長軽鎖または重鎖に存在する少なくとも１つのＣＤＲを保持し、そしていくつかの態様において、単一の重鎖および／または軽鎖またはその部分を含むであろう。これらの生物学的活性断片は、組換えＤＮＡ技術によって産生可能であるか、あるいは損なわれていない抗体を含む抗原結合タンパク質の酵素的または化学的切断によって産生可能である。断片には、限定されるわけではないが、免疫学的に機能する断片、例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ドメイン抗体および一本鎖抗体が含まれ、そしてこれらは、限定されるわけではないが、ヒト、マウス、ラット、ラクダ科またはウサギを含む、任意の哺乳動物供給源に由来してもよい。本明細書に開示する抗原結合タンパク質の機能性部分、例えば１またはそれより多いＣＤＲが、第二のタンパク質または小分子に共有結合して、体の特定のターゲットに対して向けられるか、二重機能性療法特性を所持するか、または延長された血清半減期を有する療法剤を生成可能であることがさらに意図される。

【００４６】

用語「競合する」は、抗原結合タンパク質（例えば中和性抗原結合タンパク質または中和抗体）に関連して用いた場合、共通の抗原（例えばＩＬ－２３タンパク質またはその断

片）への参照抗原結合タンパク質（例えばリガンド、または参照抗体）の特異的結合を、試験下の抗原結合タンパク質（例えば抗体またはその免疫学的に機能する断片）が防止するかまたは阻害するアッセイによって決定されるような、抗原結合タンパク質間の競合を意味する。多くのタイプの競合的結合アッセイが使用可能であり、例えば：固相直接または間接的ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、固相直接または間接的酵素イムノアッセイ（ＥＩＡ）、サンドイッチ競合アッセイ（例えば、Ｓｔａｈｌｉら，１９８３，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ９：２４２－２５３を参照されたい）；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（例えば、Ｋｉｒｋｌａｎｄら，１９８６，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３７：３６１４－３６１９を参照されたい）、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ，１９８８，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓを参照されたい）；Ｉ－１２５標識を用いた固相直接標識ＲＩＡ（例えば、Ｍｏｒｅｌら，１９８８，Ｍｏｌｅｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２５：７－１５を参照されたい）；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（例えば、Ｃｈｅｕｎｇら，１９９０，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７６：５４６－５５２を参照されたい）；および直接標識ＲＩＡ（Ｍｏｌｄｅｎｈａｕｅｒら，１９９０，Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：７７－８２）を用いてもよい。典型的には、こうしたアッセイには、固相表面に結合した精製抗原またはこれらのいずれかを所持する細胞、非標識試験抗原結合タンパク質および標識参照抗原結合タンパク質の使用が伴う。

【００４７】

試験抗原結合タンパク質の存在下で固相表面または細胞に結合した標識の量を決定することによって、競合的阻害を測定する。通常、試験抗原結合タンパク質は過剰に存在する。競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質（競合的抗原結合タンパク質）には、参照抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質、および参照抗原結合タンパク質が結合するエピトープと十分に近接した隣接エピトープに結合して、立体障害を生じる抗原結合タンパク質が含まれる。通常、競合的抗原結合タンパク質が過剰に存在する場合、これは共通の抗原への参照抗原結合タンパク質の特異的結合を、少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％阻害するであろう。いくつかの場合、結合は、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれより多く阻害される。

【００４８】

用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、抗原結合タンパク質が結合する、抗原上の部位を指す。エピトープは、隣接アミノ酸、またはタンパク質の三次フォールディングによって並列する非隣接アミノ酸の両方から形成可能である。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には、変性溶媒に対する曝露に際して保持されるが、三次フォールディングによって形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒での処理に際して失われる。エピトープ決定基には、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基またはスルホニル基などの分子の化学的活性表面基が含まれてもよく、そしてエピトープ決定基は、特定の三次元構造特性、および／または特定の電荷特性を有してもよい。エピトープには、典型的には、ユニークな空間コンホメーションにある少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５アミノ酸が含まれる。当該技術分野に知られる方法を用いて、エピトープを決定してもよい。

【００４９】

ＩＬ－２３抗原結合タンパク質

「抗原結合タンパク質」は、本明細書において、明記するターゲット抗原に特異的に結合するタンパク質を意味し；本明細書に提供するような抗原は、ＩＬ－２３、特に天然ヒトＩＬ－２３を含むヒトＩＬ－２３である。本明細書に提供するような抗原結合タンパク質は、ＩＬ－２３のユニークなｐ１９サブユニットの少なくとも一部と相互作用して、Ｉ

Ｌ－２３に検出可能に結合する；が、ＩＬ－１２（例えばＩＬ－１２のｐ４０および／またはｐ３５サブユニット）にはいかなる有意性を持っても結合せず、したがって「ＩＬ－１２を残す」。その結果、本明細書に提供する抗原結合タンパク質は、ＩＬ－１２または共有されるｐ４０サブユニットの阻害を生じうる潜在的なリスクを伴わずに、ＩＬ－２３活性に影響を及ぼすことが可能である。抗原結合タンパク質は、例えば受容体への結合に影響を及ぼすことによって、例えば受容体会合に干渉することによって、ＩＬ－２３がその受容体と相互作用する能力に影響を及ぼしうる。特に、こうした抗原結合タンパク質が、完全にまたは部分的に、ＩＬ－２３の１またはそれより多い生物学的活性を減少させるか、阻害するか、これに干渉するかまたはこれを調節する。こうした阻害または中和は、抗原結合タンパク質の非存在下での反応に比較して、抗原結合タンパク質の存在下で、生物学的反応を乱し、そしてこれは、当該技術分野に知られ、そして本明細書に記載するアッセイを用いて決定可能である。本明細書に提供する抗原結合タンパク質は、ＩＬ－２３が誘導する炎症促進性サイトカイン産生、例えば全血球におけるＩＬ－２３が誘導するＩＬ－２２産生、ならびにＮＫおよび全血球におけるＩＬ－２３が誘導するＩＦＮγ発現を阻害する。生物学的活性の減少は、約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれより多くであってもよい。

【００５０】

抗原結合タンパク質は、抗原に結合する部分、および場合によって、抗原結合部分が、抗原への抗原結合タンパク質の結合を促進するコンホメーションを採用するのを可能にする足場またはフレームワーク部分を含んでもよい。抗原結合タンパク質の例には、抗体、抗体断片（例えば抗体の抗原結合部分）、抗体誘導体、および抗体類似体が含まれる。抗原結合タンパク質は、移植されたＣＤＲまたはＣＤＲ誘導体を含む別のタンパク質足場または人工的足場を含むことも可能である。こうした足場には、限定されるわけではないが、例えば抗原結合タンパク質の三次元構造を安定化させるために導入された突然変異を含む抗体由来足場、ならびに例えば生体適合性ポリマーを含む完全に合成の足場が含まれる。例えばＫｏｒｎｄｏｒｆｅｒら，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，（２００３）第５３巻，第１号：１２１－１２９；Ｒｏｑｕｅら，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．，２００４，２０：６３９－６５４を参照されたい。さらに、ペプチド抗体模倣体（「ＰＡＭ」）、ならびにフィブロネクチン構成要素を足場として利用する抗体模倣体に基づく足場を使用してもよい。

【００５１】

本明細書に記載する特定の抗原結合タンパク質は抗体であるかまたは抗体に由来する。こうした抗原結合タンパク質には、限定されるわけではないが、それぞれ、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体、抗体模倣体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体融合体、抗体コンジュゲート、一本鎖抗体、およびその断片が含まれる。いくつかの例において、抗原結合タンパク質は、抗体の免疫学的断片（例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、またはｓｃＦｖ）である。本明細書において、多様な構造をさらに記載し、そして定義する。

【００５２】

提供する特定の抗原結合タンパク質は、本明細書に記載するような１またはそれより多いＣＤＲ（例えば１、２、３、４、５、６またはそれより多いＣＤＲ）を含んでもよい。いくつかの例で、抗原結合タンパク質は、（ａ）ポリペプチド構造および（ｂ）ポリペプチド構造内に挿入され、そして／または該構造に連結された１またはそれより多いＣＤＲを含む。ポリペプチド構造は、多様な異なる型を取りうる。例えば、該構造は、天然存在抗体のフレームワーク、またはその断片もしくは変異体であるか、またはそれを含むか、あるいは事実上、完全に合成であってもよい。多様なポリペプチド構造の例を以下にさらに記載する。

【００５３】

本発明の抗原結合タンパク質は、解離平衡定数（ＫＤ）が≦１０－８Ｍである場合、ターゲット抗原に「特異的に結合する」と言われる。ＫＤが≦５ｘ１０－９Ｍである場合、抗原結合タンパク質は、抗原に「高アフィニティ」で結合し、そしてＫＤが≦５ｘ１０－１０Ｍである場合、「非常に高いアフィニティ」で結合する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、≦５ｘ１０－１２ＭのＫＤでヒトＩＬ－２３に結合し、そしてさらに別の態様において、≦５ｘ１０－１３ＭのＫＤで結合するであろう。本発明の別の態様において、抗原結合タンパク質は、≦５ｘ１０－１２ＭのＫＤおよび約≦５ｘ１０－６　１／ｓのＫｏｆｆを有する。別の態様において、Ｋｏｆｆは≦５ｘ１０－７　１／ｓである。

【００５４】

別の側面は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで（例えばヒト被験体に投与した際）、少なくとも１日の半減期を有する抗原結合タンパク質を提供する。１つの態様において、抗原結合タンパク質は、少なくとも３日の半減期を有する。別の態様において、抗体またはその部分は、４日またはそれより長い半減期を有する。別の態様において、抗体またはその部分は、８日またはそれより長い半減期を有する。別の態様において、非誘導体化または非修飾抗体に比較した際、抗体またはその抗原結合部分が、より長い半減期を有するように、これらを誘導体化するかまたは修飾する。別の態様において、抗原結合タンパク質は、ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　００／０９５６０号に記載されるような、血清半減期を増加させる点突然変異を含有する。

【００５５】

抗原結合タンパク質を療法適用のために用いる態様において、抗原結合タンパク質は、ＩＬ－２３の１またはそれより多い生物学的活性、例えば炎症促進性サイトカイン産生の誘導を減少させるか、阻害するか、これに干渉するかまたはこれを調節することも可能である。ＩＬ－２３は、多くの別個の生物学的影響を有し、これは、異なる細胞タイプにおける多くの異なるアッセイで測定可能であり；こうしたアッセイの例が知られ、そして本明細書にこれを提供する。

【００５６】

提供する抗原結合タンパク質のいくつかは、天然存在抗体と典型的に関連する構造を有する。これらの抗体の構造単位は、典型的には、各々、ポリペプチド鎖の２つの同一のカプレットで構成される、１またはそれより多い四量体を含むが、いくつかの種の哺乳動物はまた、単一の重鎖しか持たない抗体も産生する。典型的な抗体において、各対またはカプレットには、１つの全長「軽」鎖（特定の態様において、約２５ｋＤａ）および１つの全長「重」鎖（特定の態様において、約５０～７０ｋＤａ）が含まれる。各個々の免疫グロブリン鎖は、いくつかの「免疫グロブリンドメイン」で構成され、各ドメインは、およそ９０～１１０アミノ酸からなり、そして特徴的なフォールディングパターンを示す。これらのドメインは、抗体ポリペプチドが構成される基本的な単位である。各鎖のアミノ末端部分には、典型的には、抗原認識に関与する可変領域が含まれる。カルボキシ末端部分は、鎖のもう一方の末端よりも進化的により保存されており、そして「定常領域」または「Ｃ領域」と称される。ヒト軽鎖は、一般的に、カッパおよびラムダ軽鎖と分類され、そしてこれらの各々は、１つの可変領域および１つの定常ドメイン（ＣＬ１）．ｚを含有する。重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、またはイプシロン鎖と分類され、そしてこれらは、抗体のアイソタイプを、それぞれ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥと定義する。ＩｇＧは、限定されるわけではないが、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む、いくつかのサブタイプを有する。ＩｇＭサブタイプには、ＩｇＭ、およびＩｇＭ２が含まれる。ＩｇＡサブタイプには、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２が含まれる。ヒトにおいて、ＩｇＡおよびＩｇＤアイソタイプは４つの重鎖および４つの軽鎖を含有し；ＩｇＧおよびＩｇＥアイソタイプは２つの重鎖および２つの軽鎖を含有し；そしてＩｇＭアイソタイプは５つの重鎖および５つの軽鎖を含有する。重鎖定常領域（ＣＨ）は、典型的には、エフェクター機能に関与しうる１またはそれより多いドメインを含む。重鎖定常領域ドメインの数は、アイソタイプに応じるであろう。ＩｇＧ

重鎖は、例えば、各々、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３として知られる３つのＣＨ領域ドメインを含有する。提供する抗体は、これらのアイソタイプおよびサブタイプのいずれを有してもよく、例えば、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４サブタイプのものである。ＩｇＧ４が望ましい場合、Ｂｌｏｏｍら，　１９９７，　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　６：４０７に記載されるようなヒンジ領域中の点突然変異（ＣＰＳＣＰ→ＣＰＰＣＰ）を導入して、ＩｇＧ４抗体における不均一性を導きうる、Ｈ鎖内ジスルフィド結合を形成する傾向を軽減することが望ましい可能性もまたある。サブクラス・スイッチング法を用いて、１つのタイプである本明細書に提供する抗体を、異なるタイプに変化させてもよい。例えば、Ｌａｎｔｔｏら，　２００２，　Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　１７８：３０３－３１６を参照されたい。

【００５７】

全長軽鎖および重鎖において、可変および定常領域は、約１２またはそれより多いアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結され、重鎖はまた、約１０またはそれより多いアミノ酸の「Ｄ」領域もまた含む。例えば、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，　第２版，　第７章（Ｐａｕｌ，　Ｗ．監修）　１９８９，　ニューヨーク：　Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓを参照されたい。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、典型的には、抗原結合部位を形成する。

【００５８】

可変領域

本明細書に提供する多様な重鎖および軽鎖可変領域（またはドメイン）を表１および２に示す。これらの可変領域は各々、上記重鎖および軽鎖定常領域に付着可能である。さらに、こうして生成された重鎖および軽鎖配列の各々を組み合わせて、完全抗原結合タンパク質構造を形成することも可能である。

【００５９】

以下の表１および２に示すように、ＶＨ１、ＶＨ２、ＶＨ３、ＶＨ４、ＶＨ５、ＶＨ６、ＶＨ７、ＶＨ８、ＶＨ９、ＶＨ１０、ＶＨ１１、ＶＨ１２、ＶＨ１３、ＶＨ１４、ＶＨ１５およびＶＨ１６からなる群より選択される少なくとも１つの重鎖可変領域（ＶＨ）、ならびに／あるいはＶＬ１、ＶＬ２、ＶＬ３、ＶＬ４、ＶＬ５、ＶＬ６、ＶＬ７、ＶＬ８、ＶＬ９、ＶＬ１０、ＶＬ１１、ＶＬ１２、ＶＬ１３、ＶＬ１４、ＶＬ１５およびＶＬ１６からなる群より選択される少なくとも１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）を含有する抗原結合タンパク質を提供する。

【００６０】

表２に列挙する重鎖可変領域各々を、表１に示す軽鎖可変領域いずれかと組み合わせて、抗原結合タンパク質を形成することも可能である。いくつかの場合、抗原結合タンパク質には、表１および２に列挙するもの由来の少なくとも１つの重鎖可変領域および／または１つの軽鎖可変領域が含まれる。いくつかの場合、抗原結合タンパク質には、表１および２に列挙するもの由来の少なくとも２つの重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域が含まれる。重鎖可変領域の多様な組み合わせを、軽鎖可変領域の多様な組み合わせのいずれと組み合わせてもよい。

【００６１】

他の例において、抗原結合タンパク質は、２つの同一の軽鎖可変領域および／または２つの同一の重鎖可変領域を含有する。例として、抗原結合タンパク質は、表１および２に列挙するような、軽鎖可変領域対および重鎖可変領域対の組み合わせの、２つの軽鎖可変領域および２つの重鎖可変領域を含む、抗体または免疫学的に機能性である断片であってもよい。２つの同一の重鎖および軽鎖可変領域を含むこうした抗原結合タンパク質の例には：抗体Ａ　ＶＨ１４／ＶＬ１４；　抗体Ｂ　ＶＨ９／ＶＬ９；　抗体Ｃ　ＶＨ１０／ＶＬ１０；　抗体Ｄ　ＶＨ１５／ＶＬ１５；　抗体Ｅ　ＶＨ１／ＶＬ１，　抗体Ｆ　ＶＨ１１／ＶＬ１１；　抗体Ｇ　ＶＨ１２／ＶＬ１２；　抗体Ｈ　ＶＨ１３／ＶＬ１３；　抗体Ｉ　ＶＨ８／ＶＬ８；　抗体Ｊ　ＶＨ３／ＶＬ３；　抗体Ｋ　ＶＨ７／ＶＬ７；　抗体Ｌ　ＶＨ４／ＶＬ４；　抗体Ｍ　ＶＨ５／ＶＬ５および抗体Ｎ　ＶＨ６／ＶＬ６が含まれる

。

【００６２】

提供するいくつかの抗原結合タンパク質は、表１および２より選択される重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域の配列から、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５アミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含み、こうした配列相違は各々、独立に、１つのアミノ酸の欠失、挿入または置換である。いくつかの抗原結合タンパク質における軽鎖および重鎖可変領域は、表１および２に提供するアミノ酸配列に少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。さらに他の抗原結合タンパク質、例えば抗体または免疫学的に機能性である断片にはまた、本明細書に記載するような可変重鎖領域型および／または可変軽鎖領域型も含まれる。

【００６３】

用語「同一性」は、配列を整列させ、そして比較することによって決定されるような、２またはそれより多いポリペプチド分子あるいは２またはそれより多いポリヌクレオチドの配列の間の関連を指す。「同一性パーセント」は、比較する分子中のアミノ酸またはヌクレオチド間の同一残基のパーセントを意味し、そして比較中の分子の最小のサイズに基づいて、計算される。

【００６４】

【表１】

表１
例示的な可変軽鎖領域配列

	FR1 CDRL1 FR2 CDRL2 FR3 CDRL3 FR4	
V_L1	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC***TGSSSNTGAGYDVH***WYQQVPGTAPKLLIY***GSGNRPS***GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC***QSYDSSLSGWV***FGGGTRLTVL 配列番号 1	
V_L2	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC***TGSSSNIGAGYDVH***WYQQLPGTAPKLLIY***GSNNRPS***GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC***QSYDSSLSGWV***FGGGTKLTVL 配列番号 3	
V_L3	QAVLTQPSSLSASPGASASLTC***TLRSGINVGTYRI***WYQQKPGSPPQYLLR***YKSDSDKQQGS***GVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYC***MIWHSSASV***FGGGTKLTVL 配列番号 4	
V_L4	QAVLTQPSSLSASPGASASLTC***TLRSGINVGTYRI***WYQQKPGSPPQYLLR***YKSDSDKQQGS***GVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYC***MIWHSSASV***FGGGTKLTVL 配列番号 4	
V_L5	QPVLTQPPSASASLGASVTLTC***TLNSGYSDYKVDN***WYQQRPGKGPRFVMR***VGTGGIVGSKGD***GIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHC***GADHGSGSNFVYV***FGTGTKVTVL SEQ ID NO7	
V_L6	QPVLTQPPSASASLGASVTLTC***TLSSGYSDYKVDN***WYQQRPGKGPRFVMR***VGTGGIVGSKGE***GIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHC***GADHGSGNNFVYV***FGTGTKVTVL 配列番号 9	
V_L7	QPELTQPPSASASLGASVTLTC***TLSSGYSDYKVDN***WYQLRPGKGPRFVMR***VGTGGTVGSKGE***GIPDRFSVLGSGLNRSLTIKNIQEEDESDYHC***GADHGSGSNFVYV***FGTGTKVTVL 配列番号 11	
V_L8	DIQLTPSPSSVSASVGDRVTITC***RASQGIAGWLA***WYQQKPGKAPKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQADSFPPT***FGGGTKVEIK 配列番号 13	
V_L9	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQVISSWLA***WYQQKPGKAPSLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSVSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQANSFPFT***FGPGTKVDFK 配列番号 15	
V_L10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQGSSSWFA***WYQQKPGKAPKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQANSFPFT***FGPGTKVDIK 配列番号 17	
V_L11	DSQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQGISSWFA***WYQQKPGQAPNLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC***QQANSFPFT***FGPGTKVDIK 配列番号 19	
V_L12	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RAGQVISSWLA***WYQQKPGKAPKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC***QQATSFPLT***FGGGTKVEIK 配列番号 21	
V_L13	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQGFSGWLA***WYQQKPGKAPKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQANSFPFT***FGPGTKVDIK 配列番号 23	
V_L14	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQVISSWFA***WYQQKPGKAPNLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYFC***QQANSFPFT***FGPGTKVDVK 配列番号 25	
V_L15	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQGSSSWFA***WYQQKPGKAPKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQANSFPFT***FGPGTKVDIK 配列番号 27	
V_L16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RASQGIRNDLG***WYQQKPGKAPKRLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC***LQHNSYPPT***FGQGTKVEIE 配列番号 29	

【００６５】

【表２】

表２
例示的な可変重鎖領域配列

	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4
V_H1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS***SYGMH***WVRQAPGKGLEWVA***VIWYDGSNEYYADSVKG***RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR***DRGYTSSWYPDAFDM***WGQGTMVTVSS 配列番号 31						
V_H2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS***SYGMH***WVRQAPGKGLEWVA***VIWYDGSNKYYADSVKG***RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR***DRGYSSSWYPDAFDM***WGQGTMVTVSS 配列番号 33						
V_H3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS***SYGMH***WVRQAPGKGLEWVA***VISFDGSLKYYADSVKG***RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR***ERTTLSGSYFDY***WGQGTLVTVSS 配列番号 34						
V_H4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS***SYAMH***WVRQAPGKGLEWLS***VISHDGSIKYYADSVKG***RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR***ERTTLSGSYFDY***WGQGTLVTVSS 配列番号 36						
V_H5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS***SYSMN***WVRQAPGKGLEWVS***YISSRSSTIYIADSVKG***RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR***RIAAAGGFHYYYALDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 38						
V_H6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS***TYSMN***WVRQAPGKGLEWVS***YISSSSSTRYHADSVKG***RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR***RIAAAGPWGYYYAMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 40						
V_H7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGFTFS***SFSMN***WVRQAPGKGLEWVS***YISSRSSTIYYADSVKG***RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR***RIAAAGPWGYYYAMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 42						
V_H8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS***TYYWS***WIRQPAGKGLEWIG***LIYTSGSTNYNPSLKS***RVTMSLDTSKNQFSLRLTSVTAADTAVYYCAR***DRGYYYGVDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 44						
V_H9	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS***SGGYYWS***WIRQHPGKGLEWIG***HIHYSGNTYYNPSLKS***RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAK***NRGFYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 46						
V_H10	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIN***SGGYYWS***WIRQHPGKGLEWIG***YIYYSGSSYYNPSLKS***RVTISVDTSQNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR***DRGHYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 48						
V_H11	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS***SGGYYWS***WIRQHPGKGLEWIG***YIYYSGSTYYNPSLKS***RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR***DRGHYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 50						
V_H12	QVQLQESGPRLVKPSETLSLTCTVSGDSIS***SYFWS***WIRQPPGKGLEWLG***YIYYSGSTNYNPSLKS***RVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTR***DRGSYYGSDY***WGQGTLVTVSS 配列番号 52						
V_H13	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS***SGGYYWT***WIRQHPGKGLEWIG***YIYYSGNTYYNPSLKS***RITISVDTSKNQFSLSSVTAADTAVYYCAR***NRGYYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 54						
V_H14	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS***SGGYYWS***WIRQHPGKGLEWIG***YIYYSGSTYYNPSLKS***RVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAK***NRGFYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 56						
V_H15	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIN***SGGYYWS***WIRQHPGKGLEWIG***YIYYSGSSYYNPSLKS***RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR***DRGHYYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 58						
V_H16	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS***SYGMH***WVRQAPGKGLEWVA***LIWYDGSNKYYADSVKG***RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR***ENTVTIYYNYGMDV***WGQGTTVTVSS 配列番号 60						

【００６６】

これらの計算のため、特定の数学的モデルまたはコンピュータプログラム（すなわち「

アルゴリズム」）によって（存在するならば）整列中のギャップに取り組まなければならない。整列核酸またはポリペプチドの同一性を計算するのに使用可能な方法には、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．監修），１９８８，ニューヨーク：Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ（Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．監修），１９９３，ニューヨーク：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ（Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．およびＧｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．監修），１９９４，ニュージャージー：Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ；ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，１９８７，Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ニューヨーク：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ（Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．およびＤｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．監修），１９９１，ニューヨーク：Ｍ．Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ；ならびにＣａｒｉｌｌｏら，１９８８，ＳＩＡＭ Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．４８：１０７３に記載されるものが含まれる。

【００６７】

同一性パーセントを計算する際、比較中の配列を、配列間の最大マッチが生じる方式で整列させる。同一性パーセントを決定するのに用いられるコンピュータプログラムは、ＧＣＧプログラムパッケージであり、該パッケージには、ＧＡＰ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘら，１９８４，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１２：３８７；Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ウィスコンシン州マディソン）が含まれる。コンピュータアルゴリズムＧＡＰを用いて、配列同一性パーセントを決定しようとする２つのポリペプチドまたはポリヌクレオチドを整列させる。それぞれのアミノ酸またはヌクレオチドの最適マッチングのために、配列を整列させる（アルゴリズムによって決定されるような「マッチしたスパン」）。ギャップオープニングペナルティ（平均対角の３ｘとして計算される、ここで「平均対角」は、使用中の比較マトリックスの対角の平均であり；「対角」は、特定の比較マトリックスによって、完全アミノ酸マッチ各々に割り当てられたスコアまたは数字である）およびギャップ伸長ペナルティ（通常、ギャップオープニングペナルティの１／１０倍）、ならびにＰＡＭ２５０またはＢＬＯＳＵＭ６２などの比較マトリックスがアルゴリズムと組み合わせて用いられる。特定の態様において、標準的比較マトリックス（ＰＡＭ ２５０比較マトリックスに関しては、Ｄａｙｈｏｆｆら，１９７８，Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ５：３４５－３５２；ＢＬＯＳＵＭ ６２比較マトリックスに関しては、Ｈｅｎｉｋｏｆｆら，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：１０９１５－１０９１９を参照されたい）もまた、アルゴリズムによって用いられる。

【００６８】

ＧＡＰプログラムを用いたポリペプチドまたはヌクレオチド配列に関する同一性パーセントを決定するために推奨されるパラメータは、以下の通りである：アルゴリズム：Ｎｅｅｄｌｅｍａｎら，１９７０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３－４５３；比較マトリックス：Ｈｅｎｉｋｏｆｆら、１９９２、上記由来のＢＬＯＳＵＭ ６２；ギャップペナルティ：１２（しかし末端ギャップに関するペナルティなし）、ギャップ長ペナルティ：４、類似性の閾値：０。２つのアミノ酸配列を整列させるための特定の整列スキームは、２つの配列の短い領域のみのマッチングを生じる可能性もあり、そして２つの全長配列間に有意な関係がない場合であってさえ、この小さい整列領域が非常に高い配列同一性を有する可能性もある。したがって、望ましい場合、選択された整列法（ＧＡＰプログラム）を調整して、ターゲットポリペプチドの少なくとも５０の隣接アミノ酸に渡る整列を生じてもよい。

【００６９】

本明細書に開示する重鎖および軽鎖可変領域には、関連抗原結合タンパク質群に由来す

るコンセンサス配列が含まれる。重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列を類似性に関して分析した。カッパ軽鎖可変領域を有する１群（V_H９／V_L９、V_H１０／V_L１０、V_H１１／V_L１１、V_H１３／V_L１３、V_H１４／V_L１４およびV_H１５／V_L１５）、およびラムダ軽鎖可変領域を有する３群：ラムダ１群（V_H５／V_L５、V_H６／V_L６およびV_H７／V_L７）、ラムダ２群（V_H３／V_L３およびV_H４／V_L４）、およびラムダ３群（V_H１／V_L１およびV_H２／V_L２）の４群が生じた。相当する軽鎖生殖系列には、ＶＫ１／Ａ３０およびＶＫ１／Ｌ１９が含まれる。相当する軽鎖ラムダ生殖系列には、ＶＬ１／１ｅ、ＶＬ３／３ｐ、ＶＬ５／５ｃおよびＶＬ９／９ａが含まれる。相当する重鎖生殖系列には、ＶＨ３／３－３０、ＶＨ３／３－３０．３、ＶＨ３／３－３３、ＶＨ３／３－４８、ＶＨ４／４－３１およびＶＨ４／４－５９が含まれる。本明細書において、「コンセンサス配列」は、所定のアミノ酸配列内で多様である、いくつかの配列および可変アミノ酸の間で共通の保存されるアミノ酸を有するアミノ酸配列を指す。本明細書に開示するＩＬ－２３抗原結合タンパク質に対応する軽鎖および重鎖可変領域の標準的系統学的分析を用いて、コンセンサス配列を決定してもよい。

【００７０】

カッパ群の軽鎖可変領域コンセンサス配列は、ＤＸ$_1$ＱＸ$_2$ＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＸ$_3$Ｘ$_4$ＳＸ$_5$ＷＸ$_6$ＡＷＹＱＱＫＰＧＸ$_7$ＡＰＸ$_8$ＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳ　ＧＳＸ$_9$ＳＧＴＸ$_{10}$ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＸ$_{11}$ＤＦＡＴＹＸ$_{12}$ＣＱＱＡＮＳＦＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＸ$_{13}$Ｋ（配列番号３０）であり、式中、Ｘ$_1$はＩまたはＳより選択され；Ｘ$_2$はＭまたはＬより選択され；Ｘ$_3$はＧまたはＶより選択され、そしてＸ$_4$はＳ、Ｆまたはより選択され；Ｘ$_5$はＳまたはＧより選択され；Ｘ$_6$はＦまたはＬより選択され；Ｘ$_7$はＫまたはＱより選択され；Ｘ$_8$はＫ、Ｎまたはより選択され；Ｘ$_9$はＧまたはＶより選択され；Ｘ$_{10}$はＤまたはＥより選択され、Ｘ$_{11}$はＥまたはＡより選択され；Ｘ$_{12}$はＹまたはＦより選択され；そしてＸ$_{13}$はＩ、ＶまたはＦより選択される。

【００７１】

ラムダ群１の軽鎖可変領域コンセンサス配列は、ＱＰＸ$_1$ＬＴＱＰＰＳＡＳＡＳＬＧＡＳＶＴＬＴＣＴＬＸ$_2$ＳＧＹＳＤＹＫＶＤＷＹＱＸ$_3$ＲＰＧＫＧＰＲＦＶＭＲＶＧＴＧＧＸ$_4$ＶＧＳＫＧＸ$_5$ＧＩＰＤＲＦＳＶＬＧＳＧＬＮＲＸ$_6$ＬＴＩＫＮＩＱＥＥＤＥＳＤＹＨＣＧＡＤＨＧＳＧＸ$_7$ＮＦＶＹＶＦＧＴＧＴＫＶＴＶＬ（配列番号６１）であり、式中、Ｘ$_1$はＶまたはＥより選択され；Ｘ$_2$はＮまたはＳより選択され；Ｘ$_3$はＱまたはＬより選択され、そしてＸ$_4$はＩまたはＴより選択され；Ｘ$_5$はＤまたはＥより選択され；Ｘ$_6$はＹまたはＳより選択され；そしてＸ$_7$はＳまたはＮより選択される。

【００７２】

ラムダ群３の軽鎖可変領域コンセンサス配列は、ＱＳＶＬＴＱＰＰＳＶＳＧＡＰＧＱＲＶＴＩＳＣＴＧＳＳＳＮＸ$_1$ＧＡＧＹＤＶＨＷＹＱＱＸ$_2$ＰＧＴＡＰＫＬＬＩＹＧＳＸ$_3$ＮＲＰＳＧＶＰＤＲＦＳＧ　ＳＫＳＧＴＳＡＳＬＡＩＴＧＬＱＡＥＤＥＡＤＹＹＣＱＳＹＤＳＳＬＳＧＷＶＦＧＧＧＴＸ$_4$ＲＬＴＶＬ（配列番号１３９）であり、式中、Ｘ$_1$はＴまたはＩより選択され；Ｘ$_2$はＶまたはＬより選択され；Ｘ$_3$はＧまたはＮより選択され、そしてＸ$_4$はＲまたはＫより選択される。

【００７３】

カッパ群の重鎖可変領域コンセンサス配列は、ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＸ$_1$ＳＧＧＹＹＷＸ$_2$ＷＩＲＱＨＰＧＫＧＬＥＷＩＧＸ$_3$ＩＸ$_4$ＹＳＧＸ$_5$Ｘ$_6$ＹＹＮＰＳＬＫ　ＳＲＸ$_7$ＴＸ$_8$ＳＶＤＴＳＸ$_9$ＮＱＦＳＬＸ$_{10}$ＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＸ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＲＧＸ$_{13}$ＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号１４０）であり、式中、Ｘ$_1$はＮまたはＳより選択され；Ｘ$_2$はＳまたはＴより選択され；Ｘ$_3$はＹまたはＨより選択され、そしてＸ$_4$はＹまたはＨより選択され；Ｘ$_5$はＳまたはＮより選択され；Ｘ$_6$はＳまたはＴより選択され；Ｘ$_7$はＶまたはＩより選択され；Ｘ$_8$はＩまたはＭより選択され；Ｘ$_9$はＫまたはＱより選択され；Ｘ$_{10}$はＫまたはＳより選択され、Ｘ$_{11}$はＲまたはＫより選択され；Ｘ$_{12}$はＤまたはＮより選択さ

れ；そしてX$_{13}$はH、FまたはYより選択される。

【００７４】

ラムダ群１の重鎖可変領域コンセンサス配列は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣX$_1$X$_2$ＳＧＦＴＦＳX$_3$X$_4$ＳＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＹＩＳＳX$_5$ＳＳＴX$_6$ＹX$_7$ＡＤＳＶ　ＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＤＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＩＡＡＡＧX$_8$X$_9$X$_{10}$ＹＹＹＡX$_{11}$ＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号１４１）であり、式中、X$_1$はＡまたはＶより選択され；X$_2$はＡまたはＶより選択され；X$_3$はＴまたはＳより選択され、そしてX$_4$はＹまたはＦより選択され；X$_5$はＳまたはＲより選択され；X$_6$はＲまたはＩより選択され；X$_7$はH、Ｙまたは Ｉより選択され；X$_8$はＰまたはＧより選択され；X$_9$はＷまたはＦより選択され；X$_{10}$はＧまたはHより選択され、そしてX$_{11}$はＭまたはＬより選択される。

【００７５】

ラムダ群２の重鎖可変領域コンセンサス配列は、ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹX$_1$ＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷX$_2$X$_3$ＶＩＳX$_4$ＤＧＳX$_5$ＫＹＹＡＤＳＶ　ＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＲＴＴＬＳＧＳＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１４２）であり、式中、X$_1$はＧまたはＡより選択され；X$_2$はＶまたはＬより選択され；X$_3$はＡまたはＳより選択され、そしてX$_4$はＦまたはHより選択され、そしてX$_5$はＬまたはＩより選択される。

【００７６】

ラムダ群３の重鎖可変領域コンセンサス配列は、ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＮX$_1$ＹＹＡＤＳＶＫＧ　ＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＧＹX$_2$ＳＳＷＹＰＤＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号１４３）であり、X$_1$はＥまたはＫより選択され、そしてX$_2$はＴまたはＳより選択される。

【００７７】

相補性決定領域

相補性決定領域または「ＣＤＲ」は、重鎖および軽鎖可変領域中のフレームワーク内に包埋されており、ここでＣＤＲは抗原結合および認識に関与する領域を構成する。同じ種の免疫グロブリン鎖の可変ドメインは、例えば、一般的に、類似の全体構造を示し；超可変性のＣＤＲ領域によって連結される、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）を含む。抗原結合タンパク質は、１、２、３、４、５、６またはそれより多いＣＤＲを有してもよい。上に論じる可変領域は、例えば、典型的には、３つのＣＤＲを含む。重鎖可変領域および軽鎖可変領域由来のＣＤＲは、典型的には、フレームワーク領域によって整列されて、ターゲット抗原（例えばＩＬ－２３）と特異的に結合する構造を形成する。Ｎ末端からＣ末端まで、天然存在軽鎖および重鎖可変領域は、どちらも、典型的には、これらの要素を以下の順序で合わせる：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４。例示的な軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインのＣＤＲおよびＦＲ領域を、表１および２に強調する。ＣＤＲおよびＦＲ領域の境界は、強調されたものとは異なりうることが認識される。これらのドメイン各々において位置を占めるアミノ酸に番号を割り当てるため、番号付け系が考案されてきている。これらの系を用いて、所定の抗原結合タンパク質の相補性決定領域およびフレームワーク領域を同定してもよい。この番号付け系は、Ｋａｂａｔら，　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，　第５版，　ＵＳ　Ｄｅｐｔ．　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，　ＰＨＳ，　ＮＩＨ，　ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．　９１－３２４２，　１９９１、またはＣｈｏｔｈｉａおよびＬｅｓｋ，　１９８７，　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　１９６：９０１－９１７；　Ｃｈｏｔｈｉａら，　１９８９，　Ｎａｔｕｒｅ　３４２：８７８－８８３に定義されている。免疫グロブリン鎖中のアミノ酸に関する他の番号付け系には、ＩＭＧＴ（登録商標）（国際ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ情報系；　Ｌｅｆｒａｎｃら，　Ｄｅｖ．

Ｃｏｍｐ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２００５，　２９：１８５－２０３）；およびＡＨｏ（ＨｏｎｅｇｇｅｒおよびＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　２００１，　３０９（３）：６５７－６７０）が含まれる。本明細書に提供するＣＤＲを、伝統的な抗体構造の抗原結合ドメインを定義するのに用いてもよいだけでなく、本明細書に記載するように、多様な他のポリペプチド構造中に包埋してもよい。

【００７８】

本明細書に開示する抗原結合タンパク質は、その中に、１またはそれより多いＣＤＲが移植され、挿入され、包埋され、そして／または連結されていてもよいポリペプチドである。抗原結合タンパク質は、例えば、１つの重鎖ＣＤＲ１（「ＣＤＲＨ１」）、および／または１つの重鎖ＣＤＲ２（「ＣＤＲＨ２」）、および／または１つの重鎖ＣＤＲ３（「ＣＤＲＨ３」）、および／または１つの軽鎖ＣＤＲ１（「ＣＤＲＬ１」）、および／または１つの軽鎖ＣＤＲ２（「ＣＤＲＬ２」）、および／または軽鎖ＣＤＲ３（「ＣＤＲＬ３」）を有してもよい。いくつかの抗原結合タンパク質には、ＣＤＲＨ３およびＣＤＲＬ３両方が含まれる。特定の態様は、一般的に、反復しないＣＤＲの組み合わせを利用し、例えば抗原結合タンパク質は、一般的に、１つの可変重鎖領域中に２つのＣＤＲＨ２領域を用いては作製されないなどである。抗原結合タンパク質は、表３に提示する１またはそれより多いＣＤＲのアミノ酸配列と同一であるか、あるいは該配列から、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５アミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む、１またはそれより多いアミノ酸配列を含み、こうした各配列相違は各々、独立に、１つのアミノ酸の欠失、挿入または置換のいずれかである。いくつかの抗原結合タンパク質におけるＣＤＲは、表３に列挙するＣＤＲ配列に少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの抗原結合タンパク質において、ＣＤＲは、「フレームワーク」領域内に包埋され、該領域は、ＣＤＲ（単数または複数）の適切な抗原結合特性が達成されるように、ＣＤＲ（単数または複数）を方向付ける。

【００７９】

【表３－１】

表３
例示的なCDRHおよびCDRL配列

例示的なCDRL配列		
CDRL1	**CDRL2**	**CDRL3**
TGSSSNTGAGYDVH 配列番号 62	GSGNRPS 配列番号 63	QSYDSSLSGWV 配列番号 64
TGSSSNIGAGYDVH 配列番号 65	GSNNRPS 配列番号 66	MIWHSSASV 配列番号 67
TLRSGINVGTYRIY 配列番号 68	YKSDSDKQQGS 配列番号 69	GADHGSGSNFVYV 配列番号 70
TLNSGYSDYKV 配列番号 71	VGTGGIVGSKGD 配列番号 72	GADHGSGNNFVYV 配列番号 73
TLSSGYSDYKV 配列番号 74	VGTGGIVGSKGE 配列番号 75	QQANSFPFT 配列番号 76
RASQGFSGWLA 配列番号 77	VGTGGTVGSKGE 配列番号 78	QQATSFPLT 配列番号 79
RASQVISSWLA 配列番号 80	AASSLQS 配列番号 81	QQADSFPPT 配列番号 82
RASQVISSWFA 配列番号 83		LQHNSYPPT 配列番号 84
RASQGSSSWFA 配列番号 85		
RASQGISSWFA 配列番号 86		
RAGQVISSWLA 配列番号 87		
RASQGIAGWLA 配列番号 88		
RASQGIRNDLG 配列番号 89		

【００８０】

【表３－２】

例示的なCDRH配列		
CDRH1	**CDRH2**	**CDRH3**
SYGMH 配列番号91	VIWYDGSNEYYADSVKG 配列番号92	DRGYTSSWYPDAFDI 配列番号93
SYAMH 配列番号94	VIWYDGSNKYYADSVKG 配列番号95	DRGYSSSWYPDAFDI 配列番号96
TYSMN 配列番号97	VISFDGSLKYYADSVKG 配列番号98	ERTTLSGSYFDY 配列番号99
SYSMN 配列番号100	VISHDGSIKYYADSVKG 配列番号101	RIAAAGGFHYYYALDV 配列番号102
SFSMN 配列番号103	YISSRSSTIYIADSVKG 配列番号104	RIAAAGPWGYYYAMDV 配列番号105
SGGYYWT 配列番号106	YISSSSSTRYHADSVKG 配列番号107	NRGYYYGMDV 配列番号108
SGGYYWS 配列番号109	YISSRSSTIYYADSVKG 配列番号110	NRGFYYGMDV 配列番号111
SYFWS 配列番号112	YIYYSGNTYYNPSLKS 配列番号113	DRGHYYGMDV 配列番号114
TYYWS 配列番号115	HIHYSGNTYYNPSLKS 配列番号116	DRGSYYGSDY 配列番号117
	YIYYSGSTYYNPSLKS 配列番号118	DRGYYYGVDV 配列番号119
	YIYYSGSSYYNPSLKS 配列番号120	ENTVTIYYNYGMDV 配列番号6
	YIYYSGSTNYNPSLKS 配列番号121	
	LIYTSGSTNYNPSLKS 配列番号122	
	LIWYDGSNKYYADSVKG 配列番号90	

【００８１】

本明細書において、配列番号７および１１のアミノ酸残基２３～３４；配列番号９、１３、１５、１７、１９　２１、２３、２５、２７および２９のアミノ酸残基２４～３４；配列番号１、３および４のアミノ酸残基２３～３６；配列番号３１、３３、３４、３８、４０、４４、５２および６０のアミノ酸残基３１～３５、ならびに配列番号４６、４８、５０、５４、５６および５８のアミノ酸残基３１～３７を含む、ＣＤＲ１領域を提供する。

【００８２】

配列番号９、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７および２９のアミノ酸残基５０～５６；配列番号７および１１のアミノ酸残基５０～６１；配列番号４のアミノ酸残基５２～６２；配列番号３１、３３、４４および５２のアミノ酸残基５０～６５；配列番号３６、３８、４０、４２および６０のアミノ酸残基５０～６６；配列番号１および３のアミノ酸残基５２～５８、ならびに配列番号４６、４８、５０、５４、５６および５８のアミノ酸残基５２～６７を含むＣＤＲ２領域を提供する。

【００８３】

配列番号１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７および２９のアミノ酸残基８９～９７；配列番号１および３のアミノ酸残基９１～１０１；配列番号７、９および１１のアミノ酸残基９４～１０６；配列番号４４および５２のアミノ酸残基９８～１０７；配列番号４のアミノ酸残基９７～１０５；配列番号３４および３６のアミノ酸残基９９～１１０；配列番号１１２のアミノ酸残基９９～１１２；配列番号３１および３３のアミノ酸残基９９～１１３；配列番号３８、４０および４２のアミノ酸残基９９～１１４；配列

番号４６、４８、５４、５６および５８のアミノ酸残基１００～１０９；ならびに配列番号５０のアミノ酸残基１０１～０１９を含むＣＤＲ３領域もまた提供する。

【００８４】

本明細書に開示するＣＤＲには、関連配列群に由来するコンセンサス配列が含まれる。先に記載するように、可変領域配列の４群、１つのカッパ群および３つのラムダ群が同定された。カッパ群由来のＣＤＲＬ１コンセンサス配列は、ＲＡＳＱ$X_1$$X_2$Ｓ$X_3$Ｗ$X_4$Ａ（配列番号１２３）からなり、式中、$X_1$はＧまたはＶより選択され；$X_2$はＩ、ＦまたはＳより選択され；$X_3$はＳまたはＧより選択され、そして$X_4$はＦまたはＬより選択される。ラムダ群１由来のＣＤＲＬ１コンセンサス配列は、ＴＬX_1ＳＧＹＳＤＹＫＶＤ（配列番号１２４）からなり、式中、X_1はＮまたはＳより選択される。ラムダ群３由来のＣＤＲＬ１コンセンサス配列は、ＴＧＳＳＳＮX_1ＧＡＧＹＤＶＨ（配列番号１２５）からなり、式中、X_1はＩまたはＴより選択される。

【００８５】

ラムダ群１由来のＣＤＲＬ２コンセンサス配列は、ＶＧＴＧＧX_1ＶＧＳＫＧX_2（配列番号１２６）からなり、式中、X_1はＩまたはＴより選択され、そしてX_2はＤまたはＥより選択される。ラムダ群３由来のＣＤＲＬ２コンセンサス配列は、ＧＳX_1ＮＲＰＳ（配列番号１２７）からなり、式中、X_1はＮまたはＧより選択される。

【００８６】

ＣＤＲＬ３コンセンサス配列には、ＧＡＤＨＧＳＧX_1ＮＦＶＹＶ（配列番号１２８）が含まれ、式中、X_1はＳまたはＮである。

カッパ群由来のＣＤＲＨ１コンセンサス配列は、ＳＧＧＹＹＷX_1（配列番号１２９）からなり、式中、X_1はＳまたはＴより選択される。ラムダ群１由来のＣＤＲＨ１コンセンサス配列は、$X_1$$X_2$ＳＭＮ（配列番号１３１）からなり、式中、$X_1$はＳまたはＴより選択され、そして$X_2$はＹまたはＦより選択される。ラムダ群２由来のＣＤＲＨ１コンセンサス配列は、Ｓ$Y X_1$ＭＨ（配列番号１３０）からなり、式中、X_1はＧまたはＡより選択される。

【００８７】

カッパ群由来のＣＤＲＨ２コンセンサス配列は、X_1ＩX_2ＹＳＧ$X_3$$X_4$ＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号１３２）からなり、式中、X_1はＹまたはＨより選択され；X_2はＹまたはＨより選択され；X_3はＳまたはＮより選択され、そしてX_4はＴまたはＳより選択される。ラムダ群１由来のコンセンサス配列はＹＩＳＳX_1ＳＳＴX_2ＹX_3ＡＤＳＶＫＧ（配列番号１３４）からなり、式中、X_1はＲまたはＳより選択され、X_2はＩまたはＲより選択され、X_3はＩ、ＨまたはＹより選択される。ラムダ群２由来のコンセンサス配列は、ＶＩＳX_1ＤＧＳX_2ＫＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１３３）からなり、式中、X_1はＦまたはＨであり、そしてX_2はＬまたはＴである。ラムダ群３由来のＣＤＲＨ２コンセンサス配列はＶＩＷＹＤＧＳＮX_1ＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号１３５）からなり、式中、X_1はＫまたはＥより選択される。

【００８８】

カッパ群由来のＣＤＲＨ３コンセンサス配列は、X_1ＲＧX_2ＹＹＧＭＤＶ（配列番号１３６）からなり、式中、X_1はＮまたはＤより選択され、そしてX_2はＨ、ＹまたはＦより選択される。ラムダ群１由来のＣＤＲＨ３コンセンサス配列は、ＲＩＡＡＡＧ$X_1$$X_2$$X_3$ＹＹＹＡ$X_4$ＤＶ（配列番号１３７）からなり、式中、$X_1$はＧまたはＰより選択され；$X_2$はＦまたはＷより選択され；$X_3$はＨまたはＧより選択され、そして$X_4$はＬおよびＭより選択される。ラムダ群３由来のＣＤＲＨ３コンセンサス配列は、ＤＲＧＹX_1ＳＳＷＹＰＤＡＦＤＩ（配列番号１３８）からなり、式中、X_1はＳまたはＴより選択される。

【００８９】

モノクローナル抗体

提供する抗原結合タンパク質には、ＩＬ－２３に結合するモノクローナル抗体が含まれる。当該技術分野に知られる技術いずれかを用いて、例えば、免疫スケジュールの完了後

に、トランスジェニック動物から採取した脾臓細胞を不死化することによって、モノクローナル抗体を産生してもよい。当該技術分野に知られる任意の技術を用いて、例えば、骨髄腫細胞と融合させてハイブリドーマを産生することによって、脾臓細胞を不死化してもよい。ハイブリドーマを産生する融合法で使用するための骨髄腫細胞は、好ましくは、非抗体産生性であり、高い融合効率を有し、そして所望の融合細胞（ハイブリドーマ）のみの増殖を支持する特定の選択培地中で増殖することが不可能であるようにする酵素不全を有する。マウス融合体で使用するのに適した細胞株の例には、Ｓｐ－２０、Ｐ３－Ｘ６３／Ａｇ８、Ｐ３－Ｘ６３－Ａｇ８．６５３、ＮＳ１／１．Ａｇ　４　１、Ｓｐ２１０－Ａｇ１４、ＦＯ、ＮＳＯ／Ｕ、ＭＰＣ－１１、ＭＰＣ１１－Ｘ４５－ＧＴＧ　１．７およびＳ１９４／５ＸＸＯ　Ｂｕｌが含まれ；ラット融合体で使用する細胞株の例には、Ｒ２１０．ＲＣＹ３、Ｙ３－Ａｇ　１．２．３、ＩＲ９８３Ｆおよび４Ｂ２１０が含まれる。細胞融合に有用な他の細胞株は、Ｕ－２６６、ＧＭ１５００－ＧＲＧ２、ＬＩＣＲ－ＬＯＮ－ＨＭｙ２およびＵＣ７２９－６である。

【００９０】

いくつかの例において、動物（例えばヒト免疫グロブリン配列を有するトランスジェニック動物）をＩＬ－２３免疫原で免疫し；免疫動物から脾臓細胞を採取し；採取した脾臓細胞を骨髄腫細胞株と融合させ、それによってハイブリドーマ細胞を生成し；ハイブリドーマ細胞からハイブリドーマ細胞株を樹立し、そしてＩＬ－２３ポリペプチドに結合する一方、ＩＬ－１２を残す抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を同定することによって、ハイブリドーマ細胞株を産生する。こうしたハイブリドーマ細胞株、およびこれらに産生される抗ＩＬ－２３モノクローナル抗体が、本出願の側面である。

【００９１】

当該技術分野に知られるいかなる技術を用いて、ハイブリドーマ細胞株によって分泌されるモノクローナル抗体を精製してもよい。ハイブリドーマまたはｍＡｂをさらにスクリーニングして、ＩＬ－２３が誘導する活性を阻害する能力などの、特定の特性を持つｍＡｂを同定してもよい。

【００９２】

キメラ抗体およびヒト化抗体

前述の配列に基づくキメラ抗体およびヒト化抗体もまた提供する。療法剤として使用するためのモノクローナル抗体を、使用前に多様な方式で修飾してもよい。１つの例はキメラ抗体であり、機能する免疫グロブリン軽鎖または重鎖あるいは免疫学的に機能するその部分を産生するように共有結合された、異なる抗体由来のタンパク質セグメントで構成される抗体である。一般的に、重鎖および／または軽鎖の部分は、特定の種に由来するか、あるいは特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応する配列に同一または相同である一方、鎖（単数または複数）の残りは、別の種に由来するか、あるいは別の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の対応する配列に同一または相同である。キメラ抗体に関連する方法に関しては、例えば米国特許第４，８１６，５６７号；およびＭｏｒｒｉｓｏｎら，１９８５，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：６８５１－６８５５を参照されたい。ＣＤＲ移植は例えば、米国特許第６，１８０，３７０号、第５，６９３，７６２号、第５，６９３，７６１号、第５，５８５，０８９号、および第５，５３０，１０１号に記載される。

【００９３】

キメラ抗体の１つの有用なタイプは、「ヒト化」抗体である。一般的に、ヒト化抗体は、最初に非ヒト動物で作製されたモノクローナル抗体から産生される。このモノクローナル抗体中の、典型的には抗体の非抗原認識部分に由来する特定のアミノ酸残基を、対応するアイソタイプのヒト抗体中の対応する残基に相同であるように修飾する。例えば、多様な方法を用いて、ヒト抗体の対応する領域に関して、げっ歯類可変領域の少なくとも部分を置換することによって、ヒト化を実行してもよい（例えば、米国特許第５，５８５，０８９号、および第５，６９３，７６２号；　Ｊｏｎｅｓら，　１９８６，　Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５２２－５２５；　Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら，　１９８８，　Ｎａｔｕｒｅ　３

３２：３２３－２７；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎら，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４－１５３６を参照されたい）。

【００９４】

特定の態様において、ヒト以外の種由来の定常領域をヒト可変領域（単数または複数）と一緒に用いて、ハイブリッド抗体を産生してもよい。

完全ヒト抗体

完全ヒト抗体もまた提供する。ヒトを抗原に曝露することなく、所定の抗原に特異的な完全ヒト抗体を作製するための方法が利用可能である（「完全ヒト抗体」）。完全ヒト抗体の産生を実行するために提供される１つの特定の手段は、マウス体液性免疫系の「ヒト化」である。内因性免疫グロブリン（Ｉｇ）遺伝子が不活性化されているマウス内にヒトＩｇ遺伝子座を導入することが、任意の所望の抗原で免疫可能な動物であるマウスにおいて、完全ヒト・モノクローナル抗体（ｍＡｂ）を産生する１つの手段である。完全ヒト抗体を用いると、療法剤としてヒトにマウスまたはマウス誘導体化ｍＡｂを投与することによって、ときに引き起こされうる免疫原性およびアレルギー性反応が最小限になりうる。

【００９５】

内因性免疫グロブリン産生の非存在下で、ヒト抗体のレパートリーを産生可能なトランスジェニック動物（通常はマウス）を免疫することによって、完全ヒト抗体を産生してもよい。この目的のための抗原は、典型的には、６またはそれより多い隣接アミノ酸を有し、そして場合によってキャリアー、例えばハプテンとコンジュゲート化される。例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１－２５５５；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら，１９９３，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８；およびＢｒｕｇｇｅｒｍａｎｎら，１９９３，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．７：３３を参照されたい。こうした方法の１つの例において、マウス重鎖および軽鎖免疫グロブリン鎖をコードする内因性マウス免疫グロブリン遺伝子座を無能力化し、そしてマウスゲノム内に、ヒト重鎖および軽鎖タンパク質をコードする遺伝子座を含有するヒトゲノムＤＮＡの巨大断片を挿入することによって、トランスジェニック動物を産生する。次いで、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の完全補完物未満を有する、部分的に修飾された動物を交差育種して、すべての所望の免疫系修飾を有する動物を得る。免疫原を投与した際、これらのトランスジェニック動物は、免疫原に免疫特異的であるが、可変領域を含めてネズミアミノ酸配列ではなくヒト配列を有する抗体を産生する。こうした方法のさらなる詳細に関しては、例えば、ＷＩＰＯ特許公報ＷＯ９６／３３７３５およびＷＯ９４／０２６０２を参照されたい。ヒト抗体を作製するためのトランスジェニックマウスに関するさらなる方法は、米国特許第５，５４５，８０７号：第６，７１３，６１０号；第６，６７３，９８６号；第６，１６２，９６３号；第５，５４５，８０７号；第６，３００，１２９号；第６，２５５，４５８号；第５，８７７，３９７号；第５，８７４，２９９号および第５，５４５，８０６号；ＷＩＰＯ特許公報ＷＯ９１／１０７４１、ＷＯ９０／０４０３６、ならびにＥＰ ５４６０７３Ｂ１およびＥＰ ５４６０７３Ａ１に記載される。

【００９６】

上述のトランスジェニックマウスは、内因性［ミュー］および［カッパ］鎖遺伝子座を不活性化させるターゲティング突然変異とともに、再配置されていないヒト重鎖（［ミュー］および［ガンマ］）および［カッパ］軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子ミニ遺伝子座を含有する（Ｌｏｎｂｅｒｇら，１９９４，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９）。したがって、マウスは、マウスＩｇＭまたは［カッパ］の発現減少を示し、そして免疫に応答して、そして導入されたヒト重鎖および軽鎖導入遺伝子は、クラススイッチングおよび体細胞突然変異を経て、高アフィニティ・ヒトＩｇＧ［カッパ］モノクローナル抗体を生成する（Ｌｏｎｂｅｒｇら、上記；ＬｏｎｂｅｒｇおよびＨｕｓｚａｒ，１９９５，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３；ＨａｒｄｉｎｇおよびＬｏｎｂｅｒｇ，１９９５，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６４：５３６－５４６）。こうしたマウスの調製は、

Ｔａｙｌｏｒら，１９９２，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０：６２８７－６２９５；Ｃｈｅｎら，１９９３，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５：６４７－６５６；Ｔｕａｉｌｌｏｎら，１９９４，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：２９１２－２９２０；Ｌｏｎｂｅｒｇら，１９９４，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９；Ｌｏｎｂｅｒｇ，１９９４，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １１３：４９－１０１；Ｔａｙｌｏｒら，１９９４，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６：５７９－５９１；ＬｏｎｂｅｒｇおよびＨｕｓｚａｒ，１９９５，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３；ＨａｒｄｉｎｇおよびＬｏｎｂｅｒｇ，１９９５，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６４：５３６－５４６；Ｆｉｓｈｗｉｌｄら，１９９６，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４：８４５－８５に詳細に記載される。米国特許第５，５４５，８０６号；第５，５６９，８２５号；第５，６２５，１２６号；第５，６３３，４２５号；第５，７８９，６５０号；第５，８７７，３９７号；第５，６６１，０１６号；第５，８１４，３１８号；第５，８７４，２９９号；および第５，７７０，４２９号；ならびに米国特許第５，５４５，８０７号；ＷＩＰＯ公報第ＷＯ ９３／１２２７号；第ＷＯ ９２／２２６４６号；および第ＷＯ ９２／０３９１８号をさらに参照されたい。これらのトランスジェニックマウスにおいて、ヒト抗体を産生するのに利用される技術はまた、ＷＩＰＯ公報第ＷＯ ９８／２４８９３号、およびＭｅｎｄｅｚら，１９９７，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６にも開示される。例えば、ＨＣｏ７およびＨＣｏ１２トランスジェニックマウス系統を用いて、抗ＩＬ－２３抗体を生成してもよい。

【００９７】

ハイブリドーマ技術を用いて、所望の特異性を持つ抗原特異的ヒトｍＡｂを産生し、そして上述のようなトランスジェニックマウスから選択してもよい。こうした抗体をクローニングし、そして適切なベクターおよび宿主細胞を用いて発現させてもよいし、または培養ハイブリドーマ細胞から抗体を採取してもよい。

【００９８】

完全ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーに由来してもよい（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら，１９９１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：３８１；Ｍａｒｋｓら，１９９１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１；ＷＩＰＯ公報第ＷＯ９９／１０４９４号に開示されるとおり）。ファージディスプレイ技術は、糸状バクテリオファージの表面上に抗体レパートリーをディスプレイさせ、そして続いて、選択した抗原への結合によってファージを選択することによって、免疫選択を模倣する。

【００９９】

二重特異性または二重機能性抗原結合タンパク質

「二重特異性」、「デュアル特異性」、または「二重機能性」抗原結合性タンパク質または抗体は、それぞれ、２つの異なる抗原結合部位、例えば上述のような１またはそれより多いＣＤＲあるいは１またはそれより多い可変領域を有するハイブリッド抗原結合タンパク質または抗体である。いくつかの場合、これらは２つの異なる重鎖／軽鎖対および２つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。多重特異性抗原結合タンパク質または「多重特異性抗体」は、１より多い抗原またはエピトープをターゲットとするものである。二重特異性抗原結合タンパク質および抗体は、多重特異性抗原結合タンパク質抗体の一種であり、そして限定されるわけではないが、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’断片の連結を含む多様な方法によって、産生可能である。例えば、ＳｏｎｇｓｉｖｉｌａｉおよびＬａｃｈｍａｎｎ，１９９０，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１；Ｋｏｓｔｅｌｎｙら，１９９２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３を参照されたい。

【０１００】

免疫学的断片

抗原結合タンパク質にはまた、抗体の免疫学的断片（例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａ

ｂ’）$_2$、またはｓｃＦｖ）も含まれる。「Ｆａｂ断片」は、１つの軽鎖（軽鎖可変領域（V_L）およびその対応する定常ドメイン（C_L））および１つの重鎖（重鎖可変領域（V_H）および第一の定常ドメイン（C_H1））で構成される。Ｆａｂ分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成不能である。「Ｆａｂ’断片」は、１つの軽鎖および１つの重鎖の一部を含有し、２つのＦａｂ’断片の２つの重鎖の間に鎖間ジスルフィド結合が形成されてＦ（ａｂ’）$_2$分子が形成可能であるように、該重鎖はまた、C_H1およびC_H2ドメインの間の領域も含有する。「Ｆ（ａｂ’）$_2$断片」は、したがって、２つの重鎖間のジスルフィド結合によってともに保持される２つのＦａｂ’断片で構成される。「Ｆｖ断片」は、抗体の単一のアームの可変軽鎖領域および可変重鎖領域からなる。単一鎖抗体「ｓｃＦｖ」は、重鎖および軽鎖可変領域が柔軟なリンカーによって連結されており、抗原結合領域を形成する単一ポリペプチド鎖が形成されているＦｖ分子である。一本鎖抗体は、ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　８８／０１６４９号、米国特許第４，９４６，７７８号および第５，２６０，２０３号；　Ｂｉｒｄ，　１９８８，　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３；　Ｈｕｓｔｏｎら，　１９８８，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　Ｕ．Ｓ．Ａ．　８５：５８７９；　Ｗａｒｄら，　１９８９，　Ｎａｔｕｒｅ　３３４：５４４，　ｄｅ　Ｇｒａａｆら，　２００２，　Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．　１７８：３７９－３８７；　Ｋｏｒｔｔら，　１９９７，　Ｐｒｏｔ．　Ｅｎｇ．　１０：４２３；　Ｋｏｒｔｔら，　２００１，　Ｂｉｏｍｏｌ．　Ｅｎｇ．　１８：９５－１０８およびＫｒｉａｎｇｋｕｍら，　２００１，　Ｂｉｏｍｏｌ．　Ｅｎｇ．　１８：３１－４０に詳細に論じられる。「Ｆｃ」領域は、抗体のC_H1およびC_H2ドメインを含む２つの重鎖断片を含有する。２つの重鎖断片は、２またはそれより多いジスルフィド結合によって、そしてC_H3ドメインの疎水性相互作用によってともに保持される。

【０１０１】

やはり含まれるのは、重鎖可変領域または軽鎖可変領域のみを含有する免疫学的に機能性である免疫グロブリン断片である、ドメイン抗体である。いくつかの例において、２またはそれより多いV_H領域は、ペプチド・リンカーと共有結合されて、二価ドメイン抗体を生成する。二価ドメイン抗体の２つのV_H領域は、同じまたは異なる抗原をターゲットとしてもよい。ディアボディは、２つのポリペプチド鎖を含む二価抗体であって、各ポリペプチド鎖は、同じ鎖上の２つのドメイン間で対形成するのを可能にするにはあまりにも短く、したがって各ドメインが別のポリペプチド鎖上の相補ドメインと対形成するのを可能にするリンカーによって連結されたV_HおよびV_Lドメインを含む（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒら，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　９０：６４４４－４８，　１９９３、およびＰｏｌｊａｋら，　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　２：１１２１－２３，　１９９４を参照されたい）。同様に、トリアボディおよびテトラボディは、それぞれ、３つおよび４つのポリペプチド鎖を含み、そして、同じであってもまた異なってもよい、それぞれ、３つおよび４つの抗原結合部位を形成する抗体である。マキシボディは、IgG_1のＦｃ領域に共有結合した二価ｓｃＦｖを含む（例えばＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓら，　２００４，　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，　Ｄｅｓｉｇｎ　＆　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，　１７：９５－１０６；　Ｐｏｗｅｒｓら，　２００１，　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ，　２５１：１２３－１３５；　Ｓｈｕら，　１９９３，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　９０：７９９５－７９９９；　Ｈａｙｄｅｎら，　１９９４，　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１：３－１５を参照されたい）。

【０１０２】

多様な他の型

上に開示する抗原結合タンパク質の変異体型もまた提供し、該抗原結合タンパク質のいくつかは、表１および２に列挙する重鎖または軽鎖、可変領域あるいはＣＤＲの１またはそれより多くに、１またはそれより多い保存的アミノ酸置換を有する。

【０１０３】

天然存在アミノ酸は、共通の側鎖特性に基づいて、クラスに分けることも可能である：疎水性（ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ）；中性親水性（Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ）；酸性（Ａｓｐ、Ｇｌｕ）；塩基性（Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ）；鎖配向に影響を及ぼす残基（Ｇｌｙ、Ｐｒｏ）；および芳香族（Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ）。

【０１０４】

保存的アミノ酸置換は、これらのクラスの１つのメンバーと、同じクラスの別のメンバーを交換することを伴ってもよい。保存的アミノ酸置換は、非天然存在アミノ酸残基を含むことも可能であり、これは典型的には、生物学的系における合成よりも、化学的ペプチド合成によって取り込まれる。これらには、ペプチド擬似体、およびアミノ酸部分の他の逆転（ｒｅｖｅｒｓｅｄ）型または反転（ｉｎｖｅｒｔｅｄ）型が含まれる。（ａ）置換領域における分子主鎖の構造、例えばシートまたはらせんコンホメーションとしての構造、（ｂ）ターゲット部位での分子の電荷または疎水性、あるいは（ｃ）側鎖のかさばり（ｂｕｌｋｉｎｅｓｓ）の維持に対する影響が有意に異なる、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列における置換を生成することによって、本明細書記載の抗原結合タンパク質の機能的および／または生化学的特性における、こうした実質的な修飾を達成してもよい。

【０１０５】

非保存的置換は、上記クラスの１つのメンバーと別のクラスのメンバーとの交換を伴ってもよい。こうした置換残基を、ヒト抗体と相同である抗体領域内に、または該分子の非相同領域内に導入してもよい。

【０１０６】

こうした変化を作製する際、特定の態様にしたがって、アミノ酸のヒドロパシー指数を考慮してもよい。タンパク質のヒドロパシー・プロファイルは、各アミノ酸に数値（「ヒドロパシー指数」）を割り当て、そして次いで、これらの値をペプチド鎖に沿って反復して平均することによって計算される。各アミノ酸には、疎水性および電荷特性に基づいて、ヒドロパシー指数が割り当てられている。これらは：イソロイシン（＋４．５）；バリン（＋４．２）；ロイシン（＋３．８）；フェニルアラニン（＋２．８）；システイン／シスチン（＋２．５）；メチオニン（＋１．９）；アラニン（＋１．８）；グリシン（－０．４）；スレオニン（－０．７）；セリン（－０．８）；トリプトファン（－０．９）；チロシン（－１．３）；プロリン（－１．６）；ヒスチジン（－３．２）；グルタミン酸（－３．５）；グルタミン（－３．５）；アスパラギン酸（－３．５）；アスパラギン（－３．５）；リジン（－３．９）；およびアルギニン（－４．５）である。

【０１０７】

相互作用性の生物学的機能をタンパク質に与える際に、ヒドロパシー・プロファイルが重要であることが、当該技術分野において理解されている（例えば、Ｋｙｔｅら，１９８２，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５７：１０５－１３１を参照されたい）。類似のヒドロパシー指数またはスコアを有する他のアミノ酸を、特定のアミノ酸で置換して、そしてなお類似の生物学的活性が保持されうることが知られる。特定の態様において、ヒドロパシー指数に基づいて変化を作製する際、ヒドロパシー指数が±２以内であるアミノ酸置換が含まれる。いくつかの側面において、±１以内であるものが含まれ、そして他の側面において、±０．５以内であるものが含まれる。

【０１０８】

当該技術分野において、親水性に基づいて、同様のアミノ酸の置換を有効に行うことが可能であることもまた、理解されており、本発明の場合におけるように、それによって生成された生物学的に機能するタンパク質またはペプチドが免疫学的態様における使用を意図される場合には特に当てはまる。特定の態様において、隣接するアミノ酸の親水性によって決定されるような、タンパク質の最大局所平均親水性は、その免疫原性および抗原結合性または免疫原性、すなわちタンパク質の生物学的特性と相関する。

【０１０９】

以下の親水性値がこれらのアミノ酸残基に割り当てられている：アルギニン（＋３．０

）；リジン（＋３．０）；アスパラギン酸（＋３．０±１）；グルタミン酸（＋３．０±１）；セリン（＋０．３）；アスパラギン（＋０．２）；グルタミン（＋０．２）；グリシン（０）；スレオニン（－０．４）；プロリン（－０．５±１）；アラニン（－０．５）；ヒスチジン（－０．５）；システイン（－１．０）；メチオニン（－１．３）；バリン（－１．５）；ロイシン（－１．８）；イソロイシン（－１．８）；チロシン（－２．３）；フェニルアラニン（－２．５）；およびトリプトファン（－３．４）。類似の親水性値に基づいて変化を作製する際、特定の態様において、親水性値が±２以内であるアミノ酸の置換が含まれ、他の態様において、±１以内であるものが含まれ、そしてさらに他の態様において、±０．５以内であるものが含まれる。いくつかの場合、また、親水性に基づいて、一次アミノ酸配列からエピトープを同定してもよい。これらの領域はまた、「エピトープコア領域」とも称される。

【０１１０】

例示的な保存的アミノ酸置換を以下の表４に示す。

【０１１１】

【表４】

表４

保存的アミノ酸置換

残基	置換	残基	置換	残基	置換	残基	置換
Ala	Ser	Gln	Asn	Leu	Ile, Val	Thr	Ser
Arg	Lys	Glu	Asp	Lys	Arg, Gln, Glu	Trp	Tyr
Asn	Gln, His	Gly	Pro	Met	Leu, Ile	Tyr	Trp, Phe
Asp	Glu	His	Asn, Gln	Phe	Met, Leu, Tyr	Val	Ile, Leu
Cys	Ser	Ile	Leu, Val	Ser	Thr	Thr	Ser

残基= 元来の残基　置換= 例示的な置換

【０１１２】

当業者は、周知の技術を用いて、本明細書に示すようなポリペプチドの適切な変異体を決定可能であろう。当業者は、活性に重要でないと考えられる領域をターゲティングすることによって、活性を破壊することなく変化させうる分子の適切な領域を同定可能である。当業者はまた、類似のポリペプチド中に保存される分子の残基および部分も同定可能である。さらなる態様において、生物学的活性にまたは構造に重要でありうる領域でさえ、生物学的活性を破壊することなく、またポリペプチド構造に不都合に影響を及ぼすことなく、保存的アミノ酸置換に供することも可能である。

【０１１３】

さらに、当業者は、類似のポリペプチドにおいて、活性または構造に重要な残基を同定するため、構造－機能研究を再検討してもよい。こうした比較を考慮して、類似のタンパク質において、活性または構造に重要なアミノ酸残基に対応する、タンパク質中のアミノ酸残基の重要性を予測してもよい。当業者は、こうして予測された重要なアミノ酸残基に関して、化学的に類似のアミノ酸置換を選択してもよい。

【０１１４】

当業者はまた、類似のポリペプチド中の構造に関連して、３次元構造およびアミノ酸配

列も分析してもよい。こうした情報を考慮して、当業者が、三次元構造に関して、抗体のアミノ酸残基の整列を予測することも可能である。タンパク質表面上にあると予測されるアミノ酸残基は、他の分子との重要な相互作用に関与する可能性もあるため、当業者は、こうした残基に根本的な変化を与えないように、選択することも可能である。さらに、当業者は、所望のアミノ酸残基各々の位で、単一のアミノ酸置換を含有する試験変異体を生成することも可能である。次いで、ＩＬ－２３活性に関するアッセイ（以下の実施例を参照されたい）を用いて、これらの変異体をスクリーニングして、こうして、どのアミノ酸を変化させてもよく、そしてどれを変化させてはならないかに関する情報を得ることも可能である。言い換えると、こうしたルーチンの実験から集めた情報に基づいて、当業者は、単独の、または他の突然変異と組み合わせた、さらなる置換を回避すべきであるアミノ酸位を容易に決定可能である。

【０１１５】

いくつかの科学的刊行物が二次構造の予測に当てられてきている。Ｍｏｕｌｔ，１９９６，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ．７：４２２－４２７；Ｃｈｏｕら，１９７４，Ｂｉｏｃｈｅｍ．１３：２２２－２４５；Ｃｈｏｕら，１９７４，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １１３：２１１－２２２；Ｃｈｏｕら，１９７８，Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．Ｒｅｌａｔ．Ａｒｅａｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４７：４５－１４８；Ｃｈｏｕら，１９７９，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．４７：２５１－２７６；およびＣｈｏｕら，１９７９，Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｊ．２６：３６７－３８４を参照されたい。さらに、二次構造を予測するのを補助するコンピュータプログラムが現在利用可能である。二次構造を予測する１つの方法は、相同性モデリングに基づく。例えば、３０％を越える配列同一性または４０％を越える類似性を有する、２つのポリペプチドまたはタンパク質は、しばしば、類似の構造的トポロジーを有する。近年、タンパク質構造データベース（ＰＤＢ）が大きくなり、ポリペプチドまたはタンパク質構造内でのフォールディングのありうる数を含む、二次構造の予測可能性が増進してきている。Ｈｏｌｍら，１９９９，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．２７：２４４－２４７を参照されたい。所定のポリペプチドまたはタンパク質には、限定される数のフォールディングしかなく、そして決定的な数の構造が解明されたなら、構造予測は劇的により正確になるであろうことが示唆されている（Ｂｒｅｎｎｅｒら，１９９７，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．７：３６９－３７６）。

【０１１６】

二次構造を予測するさらなる方法には、「スレッディング（ｔｈｒｅａｄｉｎｇ）」（Ｊｏｎｅｓ，１９９７，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．７：３７７－８７；Ｓｉｐｐｌら，１９９６，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ４：１５－１９）、「プロファイル分析」（Ｂｏｗｉｅら，１９９１，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５３：１６４－１７０；Ｇｒｉｂｓｋｏｖら，１９９０，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍ．１８３：１４６－１５９；Ｇｒｉｂｓｋｏｖら，１９８７，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８４：４３５５－４３５８）、および「進化連関（ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｌｉｎｋａｇｅ）」（Ｈｏｌｍ、１９９０、上記；およびＢｒｅｎｎｅｒ、１９９７、上記を参照されたい）が含まれる。

【０１１７】

いくつかの態様において：（１）タンパク質分解に対する感受性を減少させ、（２）酸化に対する感受性を減少させ、（３）タンパク質複合体を形成するための結合アフィニティを改変し、（４）リガンドまたは抗原結合アフィニティを改変し、そして／または（４）こうしたポリペプチドに他の物理化学特性または機能特性、例えば置換領域での分子主鎖の構造、例えばシートまたはらせんコンホメーションを維持するか；ターゲット部位の分子の電荷または疎水性を維持するかまたは改変するか、あるいは側鎖のかさばりを維持するかまたは改変する特性を与えるかまたはこうした特性を修正するアミノ酸置換が行われる。

【０１１８】

例えば、単数または多数のアミノ酸置換（特定の態様において、保存的アミノ酸置換）を天然存在配列において行うことも可能である。分子間接触を形成するドメイン（単数または複数）外の抗体部分において置換を行ってもよい。こうした態様において、親配列の構造特徴を実質的に変化させない保存的アミノ酸置換を用いてもよい（例えば、親または天然抗原結合タンパク質を特徴付ける二次構造を破壊しない１またはそれより多い置換アミノ酸）。当該技術分野に認識されるポリペプチド二次構造および三次構造の例が、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ（Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ監修），　１９８４，　Ｗ．Ｈ．　ニューヨーク：　Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ；　Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｔｏ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ（ＢｒａｎｄｅｎおよびＴｏｏｚｅ監修），　１９９１，　ニューヨーク：　Ｇａｒｌａｎｄ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　；およびＴｈｏｒｎｔｏｎら，　１９９１，　Ｎａｔｕｒｅ　３５４：１０５に記載される。

【０１１９】

さらなる変異体には、システイン変異体が含まれ、ここで親または天然アミノ酸配列中の１またはそれより多いシステイン残基が、欠失されているか、または別のアミノ酸（例えばセリン）で置換されている。システイン変異体は、抗体が、生物学的活性コンホメーションになるように再フォールディングされなければならない場合に、とりわけ有用である。システイン変異体は、天然抗体より少ないシステイン残基を有することも可能であり、そして典型的には、対でないシステインから生じる相互作用を最小限にするため、偶数のシステイン残基を有する。

【０１２０】

開示する重鎖および軽鎖可変領域およびＣＤＲを用いて、ＩＬ－２３ポリペプチドに特異的に結合可能な抗原結合性領域を含有する抗原結合タンパク質を調製してもよい。「抗原結合領域」は、明記する抗原に特異的に結合するタンパク質またはタンパク質の一部、例えば抗原と相互作用し、そして抗原結合タンパク質にターゲット抗原に対する特異性およびアフィニティを与えるアミノ酸残基を含有する領域を指す。抗原結合領域には、１またはそれより多いＣＤＲが含まれることも可能であり、そして特定の抗原結合領域には、１またはそれより多い「フレームワーク」領域もまた含まれる。例えば表３に列挙する１またはそれより多いＣＤＲを、共有的または非共有的に分子（例えばポリペプチド）内に取り込んで、免疫接着を作製してもよい。免疫接着は、より大きいポリペプチド鎖の一部として、ＣＤＲ（単数または複数）を取り込んでもよいし、ＣＤＲ（単数または複数）を別のポリペプチド鎖に共有結合させてもよいし、またはＣＤＲ（単数または複数）を非共有的に取り込んでもよい。ＣＤＲ（単数または複数）は、免疫接着が関心対象の特定の抗原（例えばＩＬ－２３ポリペプチド）に特異的に結合するようにしうる。

【０１２１】

他の抗原結合タンパク質には、本明細書に記載する可変領域およびＣＤＲに基づく模倣体（例えば「ペプチド模倣体（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｍｉｍｅｔｉｃｓまたはｐｅｐｔｉｄｏｍｉｍｅｔｉｃｓ）」）が含まれる。これらの類似体は、ペプチド、非ペプチド、またはペプチドおよび非ペプチド領域の組み合わせであってもよい。Ｆａｕｃｈｅｒｅ，　１９８６，　Ａｄｖ．　Ｄｒｕｇ　Ｒｅｓ．　１５：２９；　ＶｅｂｅｒおよびＦｒｅｉｄｉｎｇｅｒ，　１９８５，　ＴＩＮＳ　ｐ．　３９２；ならびにＥｖａｎｓら，　１９８７，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　３０：１２２９。療法的に有用なペプチドに構造的に類似であるペプチド模倣体を用いて、類似の療法的または予防的効果を生じることも可能である。こうした化合物はしばしば、コンピュータ化分子モデリングの補助によって発展する。一般的に、ペプチド模倣体は、所望の生物学的活性、例えばＩＬ－２３に結合する能力を示す抗原結合タンパク質に構造的に類似であるが、当該技術分野に周知の方法によって、例えば：　－ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＣＨ$_2$Ｓ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ－ＣＨ－（シスおよびトランス）、－ＣＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$ＳＯ－より選択される連結によって場合によって置換される１またはそれより多いペプチド連結を有するタンパク質である。同じタイプのＤ－アミノ酸（例えばＬ－リジンの代わり

にＤ－リジン）でのコンセンサス配列の１またはそれより多いアミノ酸の体系的な置換を特定の態様で用いて、より安定なタンパク質を生成してもよい。さらに、当該技術分野に知られる方法（ＲｉｚｏおよびＧｉｅｒａｓｃｈ，　１９９２，　Ａｎｎ．　Ｒｅｖ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．　６１：３８７）によって、例えばペプチドを環状化する分子内ジスルフィド架橋を形成可能な内部システイン残基を付加することによって、コンセンサス配列または実質的に同一のコンセンサス配列変異を含む拘束されたペプチドを生成してもよい。

【０１２２】

本明細書記載の抗原結合タンパク質の誘導体もまた提供する。誘導体化抗原結合タンパク質は、特定の使用における半減期増加など、抗原結合タンパク質または断片に望ましい特性を与える分子または物質いずれかを含んでもよい。誘導体化抗原結合タンパク質は、例えば、検出可能（または標識）部分（例えば放射性、比色、抗原性または酵素性分子、検出可能ビーズ（例えば、磁気ビーズまたは電子密度が高い（ｅｌｅｃｔｒｏｄｅｎｓｅ）（例えば金）ビーズ）、または別の分子に結合する分子（例えばビオチンまたはストレプトアビジン））、療法または診断部分（例えば放射性、細胞傷害性、または薬学的活性部分）、あるいは特定の使用（例えばヒト被験体などの被験体への投与、あるいは他のｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏ使用）のための抗原結合タンパク質の適合性を増加させる分子を含むことも可能である。抗原結合タンパク質を誘導体化するのに使用可能な分子の例には、アルブミン（例えばヒト血清アルブミン）およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が含まれる。当該技術分野に周知の技術を用いて、抗原結合タンパク質のアルブミン連結およびＰＥＧ化誘導体を調製することも可能である。１つの態様において、抗原結合タンパク質をトランスサイレチン（ＴＴＲ）またはＴＴＲ変異体にコンジュゲート化するかまたは別の方式で連結させる。ＴＴＲまたはＴＴＲ変異体を、例えば、デキストラン、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール・ホモポリマー、酸化ポリプロピレン／酸化エチレン・コポリマー、ポリオキシエチル化ポリオールおよびポリビニルアルコールからなる群より選択される化学薬品で化学的に修飾してもよい。

【０１２３】

他の誘導体には、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質のＮ末端またはＣ末端に融合した異種ポリペプチドを含む組換え融合タンパク質の発現によるなどの、他のタンパク質またはポリペプチドとのＩＬ－２３抗原結合タンパク質の共有または凝集コンジュゲートが含まれる。例えば、コンジュゲート化されるペプチドは、異種シグナル（またはリーダー）ポリペプチド、例えば酵母アルファ因子リーダー、またはエピトープタグなどのペプチドであってもよい。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含有する融合タンパク質は、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質の精製または同定を促進するために付加されるペプチド（例えばポリＨｉｓ）を含んでもよい。また、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を、Ｈｏｐｐら，　１９９８，　Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　６：１２０４；および米国特許第５，０１１，９１２号に記載されるような、ＦＬＡＧペプチドに連結してもよい。ＦＬＡＧペプチドは、非常に抗原性であり、そして特異的モノクローナル抗体（ｍＡｂ）によって可逆的に結合されるエピトープを提供し、発現された組換えタンパク質の迅速なアッセイおよび容易な精製を可能にする。ＦＬＡＧペプチドが所定のポリペプチドに融合される融合タンパク質を調製するのに有用な試薬が、商業的に入手可能である（Ｓｉｇｍａ、ミズーリ州セントルイス）。

【０１２４】

１またはそれより多いＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含有するオリゴマーをＩＬ－２３アンタゴニストとして使用してもよい。オリゴマーは、共有結合したまたは非共有結合した、二量体、三量体、またはより高次のオリゴマーの形であることも可能である。２またはそれより多いＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含むオリゴマーが使用のために意図され、一例がホモ二量体である。他のオリゴマーには、ヘテロ二量体、ホモ三量体、ヘテロ三量体、ホモ四量体、ヘテロ四量体等が含まれる。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質に融合

したペプチド部分間の共有相互作用または非共有相互作用を介して連結された、多数のＩＬ－２３結合性タンパク質を含むオリゴマーもまた含まれる。こうしたペプチドは、ペプチド・リンカー（スペーサー）、またはオリゴマー化を促進する特性を有するペプチドであってもよい。適切なペプチド・リンカーの中には、米国特許第４，７５１，１８０号および第４，９３５，２３３号に記載されるものがある。ロイシンジッパーおよび抗体に由来する特定のポリペプチドが、それに付着するＩＬ－２３抗原結合タンパク質のオリゴマー化を促進可能なペプチドの中にある。可溶性オリゴマー性タンパク質を産生するのに適したロイシンジッパードメインの例は、ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　９４／１０３０８号；Ｈｏｐｐｅら，　１９９４，　ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　３４４：１９１；およびＦａｎｓｌｏｗら，　１９９４；Ｓｅｍｉｎ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　６：２６７－２７８に記載される。１つのアプローチにおいて、ロイシンジッパーペプチドに融合したＩＬ－２３抗原結合タンパク質断片または誘導体を含む組換え融合タンパク質を、適切な宿主細胞において発現させて、そして形成される可溶性オリゴマー性ＩＬ－２３抗原結合タンパク質断片または誘導体を、培養上清から回収する。

【０１２５】

こうしたオリゴマーは、２～４のＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含んでもよい。オリゴマーのＩＬ－２３抗原結合タンパク質部分は、上述の型のいずれか、例えば変異体または断片などの、いかなる型であってもよい。好ましくは、オリゴマーは、ＩＬ－２３結合活性を有する、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を含む。免疫グロブリン由来のポリペプチドを用いて、オリゴマーを調製してもよい。抗体由来ポリペプチドの多様な部分（Ｆｃドメインを含む）に融合した特定の異種ポリペプチドを含む、融合タンパク質の調製は、例えばＡｓｈｋｅｎａｚｉら，　１９９１，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　８８：１０５３５；　Ｂｙｒｎら，　１９９０，　Ｎａｔｕｒｅ　３４４：６７７；およびＨｏｌｌｅｎｂａｕｇｈら，　１９９２　“Ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ　Ｆｕｓｉｏｎ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，　Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ中，　補遺４，　１０．１９．１－１０．１９．１１ページに記載されてきている。

【０１２６】

ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を抗体のＦｃ領域に融合させることによって生成される２つの融合タンパク質を含む二量体もまた含まれる。二量体は、例えば、融合タンパク質をコードする遺伝子融合体を、適切な発現ベクター内に挿入し、組換え発現ベクターで形質転換した宿主細胞において、遺伝子融合体を発現させ、そして発現された融合タンパク質を抗体分子とそっくりに集合させて、その際、Ｆｃ部分間に鎖間ジスルフィド結合が形成されて、二量体を生じることによって、作製可能である。こうしたＦｃポリペプチドには、抗体のＦｃ領域由来のポリペプチドの天然型および突然変異タンパク質型が含まれる。二量体化を促進するヒンジ領域を含有する、こうしたポリペプチドの一部切除（ｔｒｕｎｃａｔｅｄ）型もまた含まれる。Ｆｃ部分を含む融合タンパク質（およびそこから形成されるオリゴマー）は、プロテインＡまたはプロテインＧカラム上のアフィニティクロマトグラフィーによる精製が容易であるという利点を提供する。ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　９３／１０１５１号、ならびに米国特許第５，４２６，０４８号および第５，２６２，５２２号に記載される、１つの適切なＦｃポリペプチドは、ヒトＩｇＧ１抗体のＦｃ領域のＮ末端ヒンジ領域から天然Ｃ末端に渡る一本鎖ポリペプチドである。別の有用なＦｃポリペプチドは、米国特許第５，４５７，０３５号およびＢａｕｍら，　１９９４，　ＥＭＢＯ　Ｊ．　１３：３９９２－４００１に記載されるＦｃ突然変異タンパク質である。この突然変異タンパク質のアミノ酸配列は、アミノ酸１９がＬｅｕからＡｌａに変化し、アミノ酸２０がＬｅｕからＧｌｕに変化し、そしてアミノ酸２２がＧｌｙからＡｌａに変化していることを除けば、ＷＩＰＯ公報第ＷＯ　９３／１０１５１号に示される天然Ｆｃ配列のものと同一である。該突然変異タンパク質は、Ｆｃ受容体に対し、減少したアフィニティを示す。

【０１２７】

グリコシル化

抗原結合タンパク質は、天然の種に見られるものとは異なるかまたは改変されたグリコシル化パターンを有しうる。当該技術分野に知られるように、グリコシル化パターンは、タンパク質の配列（例えば、以下に論じる、特定のグリコシル化アミノ酸残基の存在または非存在）、あるいはタンパク質が産生される宿主細胞または生物の両方に応じうる。特定の発現系を以下に論じる。

【０１２８】

ポリペプチドのグリコシル化は、典型的には、Ｎ連結またはＯ連結のいずれかである。Ｎ連結は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の付着を指す。トリペプチド配列、アスパラギン－Ｘ－セリンおよびアスパラギン－Ｘ－スレオニン、式中、Ｘはプロリンを除く任意のアミノ酸である、は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的付着のための認識配列である。したがって、ポリペプチド中のこれらのトリペプチド配列いずれかの存在は、潜在的なグリコシル化部位を生成する。Ｏ連結グリコシル化は、糖、Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースの１つの、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへの付着を指すが、５－ヒドロキシプロリンまたは５－ヒドロキシリジンもまた使用可能である。

【０１２９】

抗原結合タンパク質へのグリコシル化部位の付加は、上述のトリペプチド配列（Ｎ連結グリコシル化部位のため）を１またはそれより多く含有するように、アミノ酸配列を改変することによって、好適に達成される。改変はまた、出発配列に対する１またはそれより多いセリンまたはスレオニン残基（Ｏ連結グリコシル化部位のため）の付加または該残基による置換によっても作製可能である。容易にするため、抗原結合タンパク質アミノ酸配列を、ＤＮＡレベルでの変化を通じて改変してもよく、特に、所望のアミノ酸に翻訳されるコドンを生成するように、あらかじめ選択された塩基でターゲットポリペプチドをコードするＤＮＡを突然変異させることによってもよい。

【０１３０】

抗原結合タンパク質上の炭水化物部分の数を増加させる別の手段は、タンパク質に対するグリコシドの化学的または酵素的カップリングによる。これらの方法は、ＮおよびＯ連結グリコシル化のためのグリコシル化能を有する宿主細胞におけるタンパク質の産生を必要としない点で、好適である。用いるカップリング様式に応じて、糖（単数または複数）を、（ａ）アルギニンおよびヒスチジン、（ｂ）未結合（ｆｒｅｅ）カルボキシル基、（ｃ）システインのものなどの、未結合スルフィドリル基、（ｄ）セリン、スレオニン、またはヒドロキシプロリンのものなどの、未結合ヒドロキシル基、（ｅ）フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンのものなどの、芳香族残基、あるいは（ｆ）グルタミンのアミド基に付着させてもよい。これらの方法は、ＰＣＴ公報第ＷＯ　８７／０５３３０号、ならびにＡｐｌｉｎおよびＷｒｉｓｔｏｎ，　１９８１，　ＣＲＣ　Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ，　Ｂｉｏｃｈｅｍ．，　ｐｐ．　２５９－３０６に記載される。

【０１３１】

出発抗原結合タンパク質上に存在する炭水化物部分の除去を化学的または酵素的に達成してもよい。化学的脱グリコシル化は、化合物トリフルオロメタンスルホン酸または同等の化合物へのタンパク質の曝露を必要とする。この処理は、連結糖（Ｎ－アセチルグルコサミンまたはＮ－アセチルガラクトサミン）を除く、大部分のまたはすべての糖の切断を生じる一方、ポリペプチドを損なわれないままにする。化学的脱グリコシル化は、Ｈａｋｉｍｕｄｄｉｎら，　１９８７，　Ａｒｃｈ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｂｉｏｐｈｙｓ．２５９：５２およびＥｄｇｅら，　１９８１，　Ａｎａｌ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．　１１８：１３１によって記載される。Ｔｈｏｔａｋｕｒａら，　１９８７，　Ｍｅｔｈ．　Ｅｎｚｙｍｏｌ．　１３８：３５０に記載されるように、多様なエンドおよびエキソグリコシダーゼの使用によって、ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素的切断を達成してもよい。潜在的なグリコシル化部位でのグリコシル化は、Ｄｕｓｋｉｎら，　１９８２，　Ｊ．Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２５７：３１０５に記載されるように、化合物ツニカマイシン

の使用によって防止されうる。ツニカマイシンは、タンパク質－Ｎ－グリコシド連結の形成を遮断する。

【０１３２】

したがって、側面には、親ポリペプチドのアミノ酸配列に比較して、グリコシル化部位（単数または複数）の数および／またはタイプが改変されている抗原結合タンパク質のグリコシル化変異体が含まれる。特定の態様において、抗原結合タンパク質変異体は、親ポリペプチドよりも、より多数またはより少数のＮ－連結グリコシル化部位を含む。この配列を除去するかまたは改変する置換は、親ポリペプチド中に存在するＮ連結炭水化物鎖の付加を防止するであろう。例えば、Ａｓｎの欠失によって、またはＡｓｎを異なるアミノ酸で置換することによって、グリコシル化を減少させてもよい。抗体は、典型的には、Ｆｃ領域中にＮ連結グリコシル化部位を有する。

【０１３３】

標識およびエフェクター基

抗原結合タンパク質は１またはそれより多い標識を含んでもよい。用語「標識」または「標識基」は、任意の検出可能標識を指す。一般的に、標識は、検出されるべきアッセイに応じて、多様なクラスに属する：ａ）放射性であってもまたは重同位体であってもよい、同位体標識；ｂ）磁気標識（例えば磁気粒子）；ｃ）レドックス活性部分；ｄ）光学的色素；酵素基（例えば西洋ワサビ（ｈｏｒｓｅｒａｄｉｓｈ）ペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）；ｅ）ビオチン化基；およびｆ）二次レポーターによって認識される、あらかじめ決定されたポリペプチドエピトープ（例えばロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ等）。いくつかの態様において、多様な長さのスペーサー・アームを介して、抗原結合タンパク質に標識基をカップリングさせて、潜在的な立体障害を減少させる。タンパク質を標識するための多様な方法が当該技術分野に知られる。適切な標識基の例には、限定されるわけではないが、以下：放射性同位体または放射性核種（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光基（例えばＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニド・リン光体（ｌａｎｔｈａｎｉｄｅ　ｐｈｏｓｐｈｏｒｓ））、酵素基（例えば西洋ワサビ・ペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光基、ビオチニル基、または二次レポーターに認識されることがあらかじめ決定されているポリペプチド・エピトープ（例えばロイシンジッパー対配列、二次抗体結合部位、金属結合ドメイン、エピトープ・タグ）が含まれる。いくつかの態様において、多様な長さのスペーサー・アームを介して抗原結合タンパク質に標識基をカップリングさせて、潜在的な立体障害を減少させる。タンパク質を標識するための多様な方法が当該技術分野に知られ、そして適切に思われるように、こうした方法を用いてもよい。

【０１３４】

用語「エフェクター基」は、細胞傷害性剤として作用する、抗原結合タンパク質にカップリングした任意の基を意味する。適切なエフェクター基の例は、放射性同位体または放射性核種（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）である。他の適切な基には、毒素、療法的基または化学療法的基が含まれる。適切な基の例には、カリケアマイシン、アウリスタチン、ゲルダナマイシンおよびメイタンシンが含まれる。いくつかの態様において、多様な長さのスペーサー・アームを介して抗原結合タンパク質にエフェクター基をカップリングさせて、潜在的な立体障害を減少させる。

【０１３５】

ＩＬ－２３抗原結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド

本明細書に記載する抗原結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド、またはその部分もまた提供し、こうしたポリヌクレオチドには、抗体の一方または両方の鎖、あるいはその断片、誘導体、突然変異タンパク質、または変異体をコードするポリヌクレオチド、重鎖可変領域またはＣＤＲのみをコードするポリヌクレオチド、ポリペプチドをコードす

るポリヌクレオチドを同定するか、分析するか、突然変異させるかまたは増幅するための、ハイブリダイゼーション・プローブ、ＰＣＲプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するのに十分なポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドの発現を阻害するためのアンチセンス核酸、および前述のものの相補配列が含まれる。ポリヌクレオチドはいかなる長さであってもよい。これらは、間のすべての値を含めて、例えば、長さ５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、７５、８５、９５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、７５０、１，０００、１，５００、３，０００、５，０００またはそれより長い核酸であってもよく、そして／または１またはそれより多いさらなる配列、例えば制御配列を含んでもよく、そして／またはより大きいポリヌクレオチド、例えばベクターの一部であってもよい。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であってもよく、そしてＲＮＡおよび／またはＤＮＡ核酸、ならびにその人工的変異体（例えばペプチド核酸）を含んでもよい。

【０１３６】

特定の抗原結合タンパク質またはその部分（例えば、全長抗体、重鎖または軽鎖、可変ドメイン、あるいはＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、またはＣＤＲＬ３）をコードするポリヌクレオチドを、ＩＬ－２３またはその免疫原性断片で免疫されているマウスのＢ細胞から単離してもよい。ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）などの慣用法によって、ポリヌクレオチドを単離してもよい。抗体および他の抗原結合タンパク質の誘導体を調製可能なファージディスプレイが、既知の技術の別の例である。１つのアプローチにおいて、関心対象の抗原結合タンパク質の構成要素であるポリペプチドが、任意の適切な組換え発現系で発現され、そして発現されるポリペプチドは、抗原結合タンパク質分子を形成するように組み立てられる。また、ファージ・ディスプレイを用い、鎖シャッフリングを通じて、異なる特性（すなわち、結合する抗原に対する多様なアフィニティ）を有する抗原結合タンパク質を得る。Ｍａｒｋｓら，１９９２，ＢｉｏＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９を参照されたい。

【０１３７】

遺伝暗号の縮重のため、本明細書に示すポリペプチド配列は、各々、提供するものに加えて、多数の他のポリヌクレオチド配列によってもまたコードされる。例えば、本明細書に提供する重鎖可変ドメインは、配列番号３２、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、または５９によってコードされうる。軽鎖可変ドメインは、ポリヌクレオチド配列、配列番号２、５、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、または２８によってコードされうる。一般の当業者は、本出願が、したがって、各抗原結合タンパク質をコードする各縮重ヌクレオチド配列に関する、適切な文書の説明および使用可能性を提供することを認識するであろう。

【０１３８】

側面は、特定のハイブリダイゼーション条件下で、他のポリヌクレオチド分子にハイブリダイズするポリヌクレオチドをさらに提供する。核酸をハイブリダイズさせるための方法、ハイブリダイゼーション条件の選択に影響を及ぼす基本的パラメータ、および適切な条件を考案するための指針は当該技術分野に周知である。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ，およびＭａｎｉａｔｉｓ（２００１，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク州コールドスプリングハーバーおよびＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，１９９５，Ａｕｓｕｂｅｌら監修，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓを参照されたい。本明細書に定義するように、中程度にストリンジェントなハイブリダーゼション条件は、５ｘ塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）、０．５％ＳＤＳ、１．０ｍＭ ＥＤＴＡ（ｐＨ８．０）を含有する前洗浄溶液、約５０％ホルムアミド、６ｘＳＳＣのハイブリダイゼーション緩衝液、および５５℃のハイブリダイゼーション温度（または４２℃のハイブリダイゼーション温度を伴う、約５０％ホルムアミドを含有するものなどの他の同様のハイブリダイゼーション溶液）、ならびに６０℃、０．５ｘ

ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中の洗浄条件を使用する。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、６ｘＳＳＣ、４５℃でハイブリダイズさせ、その後、０．１ｘＳＳＣ、０．２％ＳＤＳ中、６８℃での１またはそれより多い洗浄が続く。さらに、当業者は、間のすべての値を含めて、少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％互いに同一である核酸配列を含むポリヌクレオチドが、典型的には互いにハイブリダイズしたままであるように、ハイブリダイゼーションおよび／または洗浄条件を操作して、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを増加させるかまたは減少させることも可能である。

【０１３９】

突然変異によってポリヌクレオチド内に変化を導入し、それによってコードするポリペプチド（例えば抗原結合タンパク質または抗原結合タンパク質誘導体）のアミノ酸配列の変化を導くことも可能である。部位特異的突然変異誘発およびランダム突然変異誘発などの当該技術分野に知られるいかなる技術を用いて、突然変異を導入してもよい。突然変異体ポリペプチドを発現させ、そして所望の特性に関してスクリーニングしてもよい。コードするポリペプチドの生物学的活性を有意に改変することなく、ポリヌクレオチド内に突然変異を導入することも可能である。例えば、非必須アミノ酸残基での置換。あるいは、コードするポリペプチドの生物学的活性を選択的に変化させる１またはそれより多い突然変異をポリヌクレオチド内に導入してもよい。例えば、突然変異は、定量的にまたは定性的に、生物学的活性を変化させることも可能であり、例えば、活性の増加、減少、または排除、および抗原結合タンパク質の抗原特異性の変化が含まれる。

【０１４０】

別の側面は、核酸配列の検出のため、プライマーまたはハイブリダイゼーション・プローブとして使用するのに適したポリヌクレオチドを提供する。ポリヌクレオチドは、全長ポリペプチドをコードする核酸配列の部分のみを含んでもよく、例えば、プローブまたはプライマーとして使用可能な断片、あるいはポリペプチドの活性部分（例えばＩＬ－２３結合性部分）をコードする断片を含んでもよい。核酸の配列に基づくプローブを用いて、核酸または類似の核酸、例えばポリペプチドをコードする転写物を検出してもよい。プローブは、標識基、例えば放射性同位体、蛍光化合物、酵素、または酵素補因子を含んでもよい。こうしたプローブを用いて、ポリペプチドを発現する細胞を同定してもよい。

【０１４１】

抗原結合タンパク質を発現する方法

多くの慣用的技術のいずれによって、本明細書に提供する抗原結合タンパク質を調製してもよい。例えば、当該技術分野に知られる任意の技術を用いて、組換え発現系によって、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を産生してもよい。例えば、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ：Ａ Ｎｅｗ Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｅｓ，Ｋｅｎｎｅｔら（監修），Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク（１９８０）；ならびにＡｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（監修），Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク州コールドスプリングハーバー（１９８８）を参照されたい。

【０１４２】

上述のような少なくとも１つのポリヌクレオチドを含むプラスミド、発現ベクター、転写または発現カセットの形の発現系および構築物もまた、本明細書に提供する。本明細書において、「ベクター」は、タンパク質コード情報を宿主細胞内に移動させるために用いるのに適した、任意の分子または実体（例えば核酸、プラスミド、バクテリオファージまたはウイルス）を意味する。ベクターの例には、限定されるわけではないが、プラスミド、ウイルスベクター、非エピソーム哺乳動物ベクターおよび発現ベクター、例えば組換え発現ベクターが含まれる。発現ベクター、例えば組換え発現ベクターは、宿主細胞の形質転換に有用であり、そして機能可能であるように連結されている１またはそれより多い異種コード領域の発現を（宿主細胞と組み合わされて）導きそして／または調節する核酸配

列を含有する。発現構築物には、限定されるわけではないが、転写、翻訳に影響を及ぼすかまたはこれらを調節し、そしてイントロンが存在する場合、機能可能であるように連結されたコード領域のＲＮＡスプライシングに影響を及ぼす配列が含まれてもよい。「機能可能であるように連結された」は、この用語が適用されている構成要素が、その生得的な機能を実行することを可能にする関係にあることを意味する。例えば、タンパク質コード配列に「機能可能であるように連結された」ベクター中の調節配列、例えばプロモーターは、調節配列の正常な活性が、タンパク質コード配列の転写を導き、コードされるタンパク質の組換え発現を生じるように配置されている。

【０１４３】

別の側面は、発現ベクター、例えば組換え発現ベクターが導入されている宿主細胞を提供する。宿主細胞は、任意の原核細胞（例えば大腸菌）または真核細胞（例えば、酵母、昆虫、または哺乳動物細胞（例えばＣＨＯ細胞））であってもよい。慣用的な形質転換またはトランスフェクション技術を介して、原核または真核細胞内にベクターＤＮＡを導入してもよい。哺乳動物細胞の安定トランスフェクションのため、用いる発現ベクターおよびトランスフェクション技術に応じて、少ない割合の細胞のみが、ゲノム内に外来ＤＮＡを組み込みうることが知られる。これらの組込み体を同定し、そして選択するため、一般的に、選択可能マーカー（例えば抗生物質に対する耐性に関するもの）をコードする遺伝子を、関心対象の遺伝子とともに、宿主細胞内に導入する。好ましい選択可能マーカーには、Ｇ４１８、ハイグロマイシンおよびメトトレキセートなどの薬剤に対する耐性を与えるものが含まれる。導入されたポリヌクレオチドで安定にトランスフェクションされた細胞を、他の方法の中でも、薬剤選択によって、同定してもよい（例えば選択可能マーカー遺伝子を取り込んだ細胞は生き残り、一方、他の細胞は死ぬであろう）。

【０１４４】

抗原結合タンパク質を、ハイブリドーマ細胞株中（例えば特に抗体をハイブリドーマ中で発現させてもよい）またはハイブリドーマ以外の細胞株中で、発現させてもよい。抗原結合タンパク質をコードする発現構築物を用いて、哺乳動物、昆虫または微生物宿主細胞を形質転換してもよい。例えば、米国特許第４，３９９，２１６号；第４，９１２，０４０号；第４，７４０，４６１号；第４，９５９，４５５号によって例示されるように、当該技術分野に知られるトランスフェクション法によって、ウイルスまたはバクテリオファージ中にポリヌクレオチドをパッケージングし、そして宿主細胞に構築物を形質導入する工程を含めて、宿主細胞内にポリヌクレオチドを導入するための任意の既知の方法を用いて、形質転換を行ってもよい。用いる最適な形質転換法は、形質転換しようとする宿主細胞のタイプ次第であろう。異種ポリヌクレオチドを哺乳動物細胞内に導入するための方法は、当該技術分野に周知であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、デキストラン仲介トランスフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ポリブレン仲介トランスフェクション、プロトプラスト融合、エレクトロポレーション、リポソーム中のポリヌクレオチド（単数または複数）の被包、正荷電脂質と核酸の混合、および核内へのＤＮＡの直接マイクロインジェクションが含まれる。

【０１４５】

組換え発現構築物は、典型的には、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。該ポリペプチドは、１またはそれより多い以下：本明細書に提供するような１またはそれより多いＣＤＲ；軽鎖可変領域；重鎖可変領域；軽鎖定常領域；重鎖定常領域（例えば、C_H1、C_H2および／またはC_H3）；および／またはＩＬ－２３抗原結合タンパク質の別の足場部分を含んでもよい。標準的連結技術を用いて、これらの核酸配列を適切な発現ベクター内に挿入する。１つの態様において、重鎖または軽鎖定常領域を、本明細書に提供する重鎖または軽鎖可変領域のＣ末端に付加して、そして発現ベクター内に連結する。ベクターは、典型的には、使用する特定の宿主細胞において機能するように選択される（すなわちベクターは、宿主細胞機構と適合し、遺伝子の増幅および／または発現が起こるのを可能にする）。いくつかの態様において、ジヒドロ葉酸レダクターゼなどのタンパク質レポーターを用いて、タンパク質断片補完アッセイを使用するベクターを用いる（

例えば、米国特許第６，２７０，９６４号を参照されたい）。例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（カリフォルニア州カールスバッド）またはＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（カリフォルニア州サンノゼ）から、適切な発現ベクターを購入してもよい。抗体および断片をクローニングしそして発現するのに有用な他のベクターには、ＢｉａｎｃｈｉおよびＭｃＧｒｅｗ，　２００３，　Ｂｉｏｔｅｃｈ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　Ｂｉｏｅｎｇ．　８４：４３９－４４に記載されるものが含まれる。さらなる適切な発現ベクターが、例えば、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．，　ｖｏｌ．　１８５（Ｄ．　Ｖ．　Ｇｏｅｄｄｅｌ監修），　１９９０，　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：　Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓに論じられる。

【０１４６】

典型的には、任意の宿主細胞で用いる発現ベクターは、プラスミド維持のための配列、ならびに外因性ヌクレオチド配列のクローニングおよび発現のための配列を含有するであろう。こうした配列は、特定の態様において、集合的に「隣接配列」と呼ばれ、典型的には１またはそれより多い以下のヌクレオチド配列を含む：プロモーター、１またはそれより多いエンハンサー配列、複製起点、転写終結配列、ドナーおよびアクセプター・スプライシング部位を含有する完全イントロン配列、ポリペプチド分泌のためのリーダー配列をコードする配列、リボソーム結合部位、ポリアデニル化配列、発現させようとするポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを挿入するためのポリリンカー領域、および選択可能マーカー要素。商業的に入手可能なベクターなどの出発ベクターから、提供する発現ベクターを構築してもよい。こうしたベクターは、所望の隣接配列をすべて含有していてもまたはしていなくてもよい。本明細書記載の１またはそれより多い隣接配列がベクター中にすでに存在している場合、これらを個々に得て、そしてベクター内に連結してもよい。隣接配列各々を得るために用いられる方法は、当業者に周知である。

【０１４７】

場合によって、ベクターは、「タグ」コード配列、すなわちＩＬ－２３抗原結合タンパク質コード配列の５’または３’端に位置するオリゴヌクレオチド分子を含有してもよく；該オリゴヌクレオチド配列は、商業的に入手可能な抗体が存在するポリＨｉｓ（ヘキサＨｉｓなど）、あるいはＦＬＡＧ（登録商標）、ＨＡ（インフルエンザウイルス赤血球凝集素）、またはｍｙｃなどの別の「タグ」をコードする。このタグは、典型的には、ポリペプチドの発現の際、ポリペプチドに融合され、そして宿主細胞からのＩＬ－２３抗原結合タンパク質のアフィニティ精製または検出のための手段として働きうる。例えば、アフィニティマトリックスとしてタグに対する抗体を用いるカラムクロマトグラフィーによって、アフィニティ精製を達成してもよい。場合によって、続いて、切断のために特定のペプチダーゼを用いるなどの多様な手段によって、精製ＩＬ－２３抗原結合タンパク質からタグを取り除いてもよい。

【０１４８】

隣接配列は、合成または天然の同種（すなわち宿主細胞と同じ種および／または株由来）、異種（すなわち宿主細胞種または株以外の種）、ハイブリッド（すなわち１より多い供給源由来の隣接配列の組み合わせ）であってもよい。こうしたものとして、隣接配列が宿主細胞機構で機能し、そして該機構によって活性化可能であるならば、隣接配列の供給源は、任意の原核または真核生物、任意の脊椎または無脊椎生物、あるいは任意の植物であってもよい。

【０１４９】

当該技術分野に周知の任意のいくつかの方法によって、ベクターで有用な隣接配列を得てもよい。典型的には、本明細書で有用な隣接配列は、マッピングによって、そして／または制限エンドヌクレアーゼ消化によって、先に同定されているであろうし、そしてしたがって、適切な制限エンドヌクレアーゼを用いて、適切な組織供給源から単離可能である。いくつかの場合、隣接配列の全長ヌクレオチド配列が知られていてもよい。ここで、核酸合成またはクローニングのため、本明細書記載の方法を用いて、隣接配列を合成してもよい。

【０１５０】
隣接配列のすべてまたは部分のみが知られているかにかかわらず、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いて、そして／またはオリゴヌクレオチドおよび／または同じまたは別の種由来の隣接配列断片などの適切なプローブでゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって、隣接配列を得てもよい。隣接配列が知られていない場合、例えばコード配列あるいは別の単数または複数の遺伝子さえも含有してもよいＤＮＡの巨大片から、隣接配列を含有するＤＮＡの断片を単離してもよい。制限エンドヌクレアーゼ消化して、適切なＤＮＡ断片を産生した後、アガロースゲル精製、Ｑｉａｇｅｎ（登録商標）カラムクロマトグラフィー（Ｑｉａｇｅｎ、カリフォルニア州チャツワース）を用いて単離することによって、または当業者に知られる他の方法によって、単離を達成してもよい。この目的を達成するのに適した酵素の選択は、一般の当業者に容易に明らかであろう。

【０１５１】
複製起点は、典型的には、商業的に購入される原核発現ベクターの一部であり、そして起点は、宿主細胞におけるベクターの増幅を補助する。選択するベクターが複製起点部位を含有しない場合、既知の配列に基づいて化学的に合成して、そしてベクター内に連結してもよい。例えば、プラスミドｐＢＲ３２２（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ、マサチューセッツ州ビバリー）由来の複製起点は、大部分のグラム陰性細菌に適しており、そして多様なウイルス起点（例えばＳＶ４０、ポリオーマ、アデノウイルス、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）、あるいはＨＰＶまたはＢＰＶなどのパピローマウイルス）は、哺乳動物細胞におけるクローニングベクターに有用である。一般的に、複製起点構成要素は哺乳動物発現ベクターには必要ない（例えば、ＳＶ４０起点がしばしば用いられるが、これはただ該起点がウイルス初期プロモーターもまた含有するからである）。

【０１５２】
転写終結配列は、典型的にはポリペプチドコード領域の端より３’側に位置し、そして転写を終結させるように働く。通常、原核細胞中の転写終結配列は、Ｇ－Ｃリッチ断片に続くポリＴ配列である。該配列はライブラリーから容易にクローニングされるか、またはベクターの一部として商業的に購入されさえするが、本明細書記載のものなどの核酸合成法を用いて、容易に合成することもまた可能である。

【０１５３】
選択可能マーカー遺伝子は、選択培地中で増殖する宿主細胞の生存および増殖に必要なタンパク質をコードする。典型的な選択マーカー遺伝子は（ａ）抗生物質または他の毒素、例えば原核宿主細胞ではアンピシリン、テトラサイクリン、またはカナマイシンに対する耐性を与えるタンパク質；（ｂ）細胞の栄養要求不全を補足するタンパク質；あるいは（ｃ）複合培地または定義される培地から入手可能でない決定的に重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。特定の選択可能マーカーは、カナマイシン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子、およびテトラサイクリン耐性遺伝子である。都合よくは、原核宿主細胞および真核宿主細胞両方において、ネオマイシン耐性遺伝子もまた選択に使用可能である。

【０１５４】
他の選択可能遺伝子を用いて、発現しようとする遺伝子を増幅することも可能である。増幅は、増殖または細胞の生存に決定的に重要なタンパク質の産生に必要な遺伝子が、組換え細胞の代々の世代の染色体内で、タンデムに反復されるプロセスである。哺乳動物細胞に適した選択可能マーカーの例には、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）およびプロモーター不含チミジンキナーゼ遺伝子が含まれる。ベクター中に存在する選択可能遺伝子のため形質転換体のみがユニークに適応して生存する選択圧下に、哺乳動物細胞形質転換体を置く。培地中の選択剤の濃度を連続的に増加させて、それによって選択可能遺伝子および別の遺伝子、例えば、ＩＬ－２３に結合する抗原結合タンパク質をコードするＤＮＡ両方の増幅が導かれる条件下で、形質転換細胞を培養することによって、選択圧を課す。その結果、増幅されたＤＮＡから、増加した量の抗原結合タンパク質などのポリペプチドが合成される。

【０１５５】
リボソーム結合部位は、通常、ｍＲＮＡの翻訳開始に必要であり、そしてシャイン・ダルガノ配列（原核生物）またはコザック配列（真核生物）によって特徴付けられる。この要素は、典型的には、発現しようとするポリペプチドのプロモーターの３’に、そしてコード配列の５’に位置する。
【０１５６】
真核宿主細胞発現系におけるグリコシル化が望ましいなどのいくつかの場合、グリコシル化または収率を改善するため、多様なプレまたはプロ配列を操作することも可能である。例えば、特定のシグナルペプチドのペプチダーゼ切断部位を改変することも可能であるし、またはグリコシル化に影響を及ぼすことも可能なプロ配列を付加することも可能である。最終タンパク質産物は、－１位（成熟タンパク質の最初のアミノ酸に比較して）に、完全には除去されなかった可能性もある、発現によって生じる１またはそれより多いさらなるアミノ酸を有することも可能である。例えば、最終タンパク質産物は、アミノ末端に付着して、ペプチダーゼ切断部位に見られる１つまたは２つのアミノ酸残基を有することも可能である。あるいは、いくつかの酵素切断部位を用いることによって、所望のポリペプチドのわずかに一部切除された型を生じることも可能であり、これは酵素が成熟ポリペプチド内のこうした領域を切断する場合である。
【０１５７】
発現およびクローニングは、典型的には、宿主生物に認識され、そしてＩＬ－２３抗原結合タンパク質をコードする分子に機能可能であるように連結されているプロモーターを含有するであろう。プロモーターは、構造遺伝子の転写を調節する、構造遺伝子の開始コドンの上流（すなわち５’）（一般的には約１００～１０００ｂｐ以内）に位置する転写されない配列である。プロモーターは、慣用的に、２つの種類：誘導性プロモーターおよび恒常的プロモーターの一方にグループ分けされる。誘導性プロモーターは、栄養素の存在または非存在、あるいは温度変化などの培養条件の何らかの変化に反応して、調節下にあるＤＮＡからの転写レベル増加を開始する。他方、恒常的プロモーターは、機能可能であるように連結された遺伝子を均一に、すなわちほとんどまたはまったく遺伝子発現を調節せずに、転写する。多様な潜在的な宿主細胞によって認識される多数のプロモーターが周知である。制限酵素消化によって供給源ＤＮＡからプロモーターを除去し、そしてベクター内に所望のプロモーター配列を挿入することによって、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質の重鎖可変領域または軽鎖可変領域をコードするＤＮＡに、適切なプロモーターを機能可能であるように連結する。
【０１５８】
酵母宿主で用いるのに適したプロモーターもまた、当該技術分野に周知である。酵母エンハンサーは、酵母プロモーターとともに、好適に用いられる。哺乳動物宿主細胞で用いるのに適したプロモーターが周知であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（アデノウイルス２など）、ウシ・パピローマウイルス、鳥肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、およびサル・ウイルス４０（ＳＶ４０）などのウイルスのゲノムから得られるものが含まれる。他の適切な哺乳動物プロモーターには、異種哺乳動物プロモーター、例えば熱ショックプロモーターおよびアクチン・プロモーターが含まれる。
【０１５９】
関心対象となりうるさらなるプロモーターには、限定されるわけではないが：ＳＶ４０初期プロモーター（ＢｅｎｏｉｓｔおよびＣｈａｍｂｏｎ，１９８１，Ｎａｔｕｒｅ ２９０：３０４－３１０）；ＣＭＶプロモーター（Ｔｈｏｒｎｓｅｎら，１９８４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８１：６５９－６６３）；ラウス肉腫ウイルスの３’末端反復配列（ｌｏｎｇ ｔｅｒｍｉｎａｌ ｒｅｐｅａｔ）に含有されるプロモーター（Ｙａｍａｍｏｔｏら，１９８０，Ｃｅｌｌ ２２：７８７－７９７）；ヘルペス・チミジンキナーゼ・プロモーター（Ｗａｇｎｅｒら，１９８１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．７８：１４４－１４

４５）；メタロチオネイン遺伝子由来のプロモーターおよび制御配列（Ｐｒｉｎｓｔｅｒら，１９８２，Ｎａｔｕｒｅ ２９６：３９－４２）；およびベーターラクタマーゼ・プロモーターなどの原核生物プロモーター（Ｖｉｌｌａ－Ｋａｍａｒｏｆｆら，１９７８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．７５：３７２７－３７３１）；またはｔａｃプロモーター（ＤｅＢｏｅｒら，１９８３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８０：２１－２５）が含まれる。やはり関心対象であるのは、組織特異性を示し、そしてトランスジェニック動物において利用されてきている、以下の動物転写調節領域である：膵臓腺房細胞で活性であるエラスターゼＩ遺伝子調節領域（Ｓｗｉｆｔら，１９８４，Ｃｅｌｌ ３８：６３９－６４６；Ｏｒｎｉｔｚら，１９８６，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５０：３９９－４０９；ＭａｃＤｏｎａｌｄ，１９８７，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ７：４２５－５１５）；膵臓ベータ細胞で活性であるインスリン遺伝子調節領域（Ｈａｎａｈａｎ，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ ３１５：１１５－１２２）；リンパ球で活性である免疫グロブリン遺伝子調節領域（Ｇｒｏｓｓｃｈｅｄｌら，１９８４，Ｃｅｌｌ ３８：６４７－６５８；Ａｄａｍｅｓら，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ ３１８：５３３－５３８；Ａｌｅｘａｎｄｅｒら，１９８７，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．７：１４３６－１４４４）；精巣細胞、乳房細胞、リンパ球およびマスト細胞で活性であるマウス乳腺腫瘍ウイルス調節領域（Ｌｅｄｅｒら，１９８６，Ｃｅｌｌ ４５：４８５－４９５）；肝臓で活性であるアルブミン遺伝子調節領域（Ｐｉｎｋｅｒｔら，１９８７，Ｇｅｎｅｓ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌ．１：２６８－２７６）；肝臓で活性であるアルファ・フェトプロテイン遺伝子調節領域（Ｋｒｕｍｌａｕｆら，１９８５，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：１６３９－１６４８；Ｈａｍｍｅｒら，１９８７，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５３：５３－５８）；肝臓で活性であるアルファ１－アンチトリプシン遺伝子調節領域（Ｋｅｌｓｅｙら，１９８７，Ｇｅｎｅｓ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌ．１：１６１－１７１）；骨髄細胞で活性であるベーターグロビン遺伝子調節領域（Ｍｏｇｒａｍら，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ ３１５：３３８－３４０；Ｋｏｌｌｉａｓら，１９８６，Ｃｅｌｌ ４６：８９－９４）；脳のオリゴデンドロサイト細胞で活性であるミエリン塩基性タンパク質遺伝子調節領域（Ｒｅａｄｈｅａｄら，１９８７，Ｃｅｌｌ ４８：７０３－７１２）；骨格筋で活性であるミオシン軽鎖－２遺伝子調節領域（Ｓａｎｉ，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ ３１４：２８３－２８６）；および視床下部で活性である性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子調節領域（Ｍａｓｏｎら，１９８６，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３４：１３７２－１３７８）。

【０１６０】

エンハンサー配列をベクター内に挿入して、より高次の真核生物による転写を増加させることも可能である。エンハンサーは、通常、長さ約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用性要素であり、プロモーターに作用して、転写を増加させる。エンハンサーは、比較的配向および位置独立性であり、転写単位の５’および３’両方の位で見出されている。哺乳動物遺伝子から入手可能ないくつかのエンハンサー配列が知られる（例えばグロビン、エラスターゼ、アルブミン、アルファーフェトープロテインおよびインスリン）。しかし、典型的には、ウイルス由来のエンハンサーが用いられる。当該技術分野に知られるＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーター・エンハンサー、ポリオーマ・エンハンサー、およびアデノウイルス・エンハンサーは、真核プロモーター活性化のための例示的な増進要素である。エンハンサーは、コード配列の５’または３’のいずれで、ベクター中に位置していてもよいが、典型的には、プロモーターの５’の部位に位置する。適切な天然または異種シグナル配列（リーダー配列またはシグナルペプチド）をコードする配列を発現ベクター内に取り込んで、抗体の細胞外分泌を促進してもよい。シグナルペプチドまたはリーダーの選択は、抗体を産生しようとする宿主細胞のタイプに応じ、そして異種シグナル配列が天然シグナル配列を置換してもよい。哺乳動物宿主細胞で機能するシグナルペプチドの例には、以下が含まれる：米国特許第４，９６５，１９５号に記

載されるインターロイキン－７のシグナル配列；Ｃｏｓｍａｎら，１９８４，Ｎａｔｕｒｅ ３１２：７６８に記載されるインターロイキン－２受容体のシグナル配列；ＥＰ特許第０３６７ ５６６に記載されるインターロイキン－４受容体シグナルペプチド；米国特許第４，９６８，６０７号に記載されるＩ型インターロイキン－１受容体シグナルペプチド；ＥＰ特許第０ ４６０ ８４６号に記載されるＩＩ型インターロイキン－１受容体シグナルペプチド。

【０１６１】

ベクターが構築された後、増幅および／またはポリペプチド発現のため、完成したベクターを適切な宿主細胞内に挿入してもよい。トランスフェクション、感染、リン酸カルシウム共沈、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン仲介トランスフェクション、または他の既知の技術を含む、周知の方法によって、選択した宿主細胞内への抗原結合タンパク質の発現ベクターの形質転換を達成してもよい。選択する方法は、部分的に、用いる宿主細胞の種類に応じるであろう。これらの方法および他の適切な方法が当業者に周知であり、そして例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，第３版，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク州コールドスプリングハーバー（２００１）に示される。

【０１６２】

宿主細胞は、適切な条件下で培養した際、タンパク質を合成し、該タンパク質を続いて、培地から収集してもよいし（宿主細胞が該タンパク質を培地内に分泌する場合）、または産生している宿主細胞から直接収集してもよい（該タンパク質が分泌されない場合）。適切な宿主細胞の選択は、所望の発現レベル、活性に望ましいかまたは必要なポリペプチド修飾（グリコシル化またはリン酸化など）および生物学的活性分子へのフォールティングの容易さなどの、多様な要因に応じるであろう。

【０１６３】

発現のための宿主として利用可能な哺乳動物細胞株が当該技術分野に周知であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ）から入手可能な不死化細胞株が含まれ、これには限定されるわけではないが、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例えばＨｅｐＧ２）、およびいくつかの他の細胞株が含まれる。特定の態様において、どの細胞株が高発現レベルを有し、そしてＩＬ－２３結合特性を持つ抗原結合タンパク質を恒常的に産生するかを決定することによって、細胞株を選択してもよい。別の態様において、それ自体、抗体を作製しないが、異種抗体を作製しそして分泌する能力を有する、Ｂ細胞系譜由来の細胞株もまた選択してもよい。

【０１６４】

診断および療法目的のためのヒトＩＬ－２３抗原結合タンパク質の使用

抗原結合タンパク質は、生物学的試料中でＩＬ－２３を検出し、そしてＩＬ－２３を産生する細胞または組織を同定するのに有用である。必要がある患者において、ＩＬ－２３に特異的に結合する抗原結合タンパク質を、ＩＬ－２３に関連する疾患の診断および／または治療に用いてもよい。一例として、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を、診断アッセイ、例えば結合アッセイに用いて、血液、血清、細胞または組織中で発現されるＩＬ－２３を検出し、そして／または定量化してもよい。さらに、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を用いて、細胞または組織における１またはそれより多いＩＬ－２３の生物学的活性を減少させるか、阻害するか、これに干渉するかまたはこれを調節してもよい。したがって、ＩＬ－２３に結合する抗原結合タンパク質は、ＩＬ－２３に関連する疾患を改善する際に療法的使用を有しうる。

【０１６５】

適応症

本発明はまた、本明細書に開示するものなどの医学的障害の防止または療法的治療のた

めの、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質の使用にも関する。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質は、根底にある疾患または障害に寄与する際に、ＩＬ－２３が関与するかまたは役割を果たすか、あるいは別の方式で負の症状に寄与する、多様な状態を治療するのに有用である。

【０１６６】

ＩＬ－２３抗原結合タンパク質によって有効に治療される状態は、炎症性反応において役割を果たす。こうした炎症性障害には、歯周病；喘息などの肺障害；乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎などの皮膚障害；関節リウマチ、進行性全身性硬化症（強皮症）などのリウマチ性障害；全身エリテマトーデス；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、腸炎性関節炎および反応性関節炎を含む脊椎関節炎が含まれる。やはり意図されるのは、フォークト・小柳・原田病、特発性前部および後部ブドウ膜炎、ならびに脊椎関節炎に関連するブドウ膜炎を含むブドウ膜炎である。多発性硬化症；自己免疫心筋炎；１型糖尿病および自己免疫甲状腺炎を含む自己免疫障害の治療のためのＩＬ－２３抗原結合タンパク質の使用もまた意図される。

【０１６７】

胃腸系の変性性状態は、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質で治療可能または防止可能である。こうした胃腸障害には、炎症性腸疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎およびセリアック病が含まれる。

【０１６８】

やはり含まれるのは、心臓、肝臓、皮膚、腎臓、肺などの、固形臓器移植、または骨髄移植を含む他の移植から生じる、移植片対宿主病および移植拒絶などの合併症の治療における、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質の使用である。

【０１６９】

やはり本明細書に提供するのは、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を用いて、結腸、胃、前立腺、腎細胞、子宮頸部および卵巣癌、ならびに肺癌（ＳＣＬＣおよびＮＳＣＬＣ）を含む多様な型の癌を含む、多様な腫瘍障害を治療するための方法である。やはり含まれるのは、肉腫、骨肉腫、および癌腫を含む固形腫瘍、例えば腺癌および扁平上皮癌、食道癌、胃癌、胆嚢癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、慢性または急性リンパ芽球性白血病および毛様細胞白血病を含む白血病、ならびに多発性骨髄腫である。

【０１７０】

診断法

記載する抗原結合タンパク質を診断目的で用いて、ＩＬ－２３に関連する疾患および／または状態を検出するか、診断するか、または監視してもよい。ＩＬ－２３の存在を検出する際に有用な方法の例には、酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）およびラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）などのイムノアッセイが含まれる。

【０１７１】

診断適用のため、抗原結合タンパク質は、典型的には、検出可能標識基で標識されるであろう。適切な標識基には、限定されるわけではないが、以下：放射性同位体または放射性核種（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光基（例えば、ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニド・リン光体）、酵素基（例えば、西洋ワサビ・ペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光基、ビオチニル基、または二次レポーターに認識されることがあらかじめ決定されているポリペプチド・エピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体結合部位、金属結合ドメイン、エピトープ・タグ）が含まれる。いくつかの態様において、多様な長さのスペーサー・アームを介して標識基を抗原結合タンパク質にカップリングして、潜在的な立体障害を減少させる。タンパク質を標識するための多様な方法が当該技術分野に知られ、そしてこうした方法を用いてもよい。

【０１７２】

ＩＬ－２３を発現する単数または複数の細胞を同定するため、他の診断法を提供する。特定の態様において、抗原結合タンパク質を標識基で標識し、そしてＩＬ－２３への標識

抗原結合タンパク質の結合を検出する。さらなる特定の態様において、ＩＬ－２３への抗原結合タンパク質の結合をｉｎ ｖｉｖｏで検出する。さらなる特定の態様において、当該技術分野に知られる技術を用いて、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を単離し、そして測定する。例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ，１９８８，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，ニューヨーク：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ（１９９１年版および定期的な補遺）；Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ監修，１９９３，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ニューヨーク：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓを参照されたい。

【０１７３】

提供する抗原結合タンパク質と、ＩＬ－２３への結合に関して競合する試験分子の存在を検出するための他の方法を提供する。１つのこうしたアッセイの例は、試験分子の存在下または非存在下で、ＩＬ－２３のある量を含有する溶液中で、未結合抗原結合タンパク質の量を検出する工程を伴う。未結合抗原結合タンパク質（すなわちＩＬ－２３に結合していない抗原結合タンパク質）の量の増加は、試験分子が、抗原結合タンパク質とＩＬ－２３の結合に関して競合可能であることを示す。１つの態様において、抗原結合タンパク質を標識基で標識する。あるいは、試験分子を標識し、そして抗原結合タンパク質の存在下および非存在下で、未結合試験分子の量を監視する。

【０１７４】

治療法：薬学的配合物、投与経路

療法的有効量の１つまたは複数の抗原結合タンパク質および薬学的に許容されうる賦形剤、希釈剤、キャリアー、可溶化剤、乳化剤、保存剤、および／またはアジュバントを含む薬学的組成物を提供する。さらに、こうした薬学的組成物を投与することによって患者を治療する方法が含まれる。用語「患者」には、ヒト患者が含まれる。用語「治療する」および「治療」は、障害の少なくとも１つの症状または他の側面の軽減または防止、あるいは疾患重症度の減少等を含む。用語「療法的有効量」または「有効量」は、哺乳動物において、任意の療法的反応を生じると決定されたＩＬ－２３抗原結合タンパク質の量を指す。こうした療法的有効量は、一般の当業者によって容易に確認される。

【０１７５】

抗原結合タンパク質は、発展しうる療法剤を構成するために、完全な治癒を達成するか、あるいは疾患のすべての症状または徴候を根絶する必要はない。関連分野で認識されるように、療法剤として使用される薬剤は、所定の疾患状態の重症度を減少させることも可能であるが、有用な療法剤と見なされるために、疾患のすべての徴候を無効にする必要はない。同様に、予防的に投与される治療は、発展しうる予防剤を構成するために、状態の開始を防止する際に完全に有効である必要はない。単に疾患の影響を減少させる（例えば、症状の数または重症度を減少させることによって、あるいは別の治療の有効性を増加させることによって、あるいは別の有益な効果を生じることによって）か、あるいは疾患が被験体で生じるかまたは悪化する可能性を減少させれば十分である。本明細書で提供する特定の方法は、特定の障害の重症度を反映する指標のベースラインを超えた、持続する改善を誘導するのに十分な量および時間、患者にＩＬ－２３アンタゴニスト（例えば本明細書に開示する抗原結合タンパク質）を投与する工程を含む。

【０１７６】

関連分野で理解されるように、本発明の分子を含む薬学的組成物を、適応症に適した方式で、患者に投与する。限定されるわけではないが、非経口、局所、または吸入によるものを含む、いかなる適切な技術によって、薬学的組成物を投与してもよい。注射する場合、薬学的組成物を、例えば、関節内、静脈内、筋内、病巣内、腹腔内または皮下経路を介して、ボーラス注射によって、あるいは連続注入によって、投与してもよい。局在化投与、例えば疾患または傷害部位での投与が意図され、経皮送達および移植物からの持続放出も同様である。吸入による送達には、例えば、鼻または経口吸入、ネブライザーの使用、エアロゾル型でのアンタゴニストの吸入等が含まれる。他の代替物には、点眼剤；丸剤、シロップ、ロゼンジまたはチューインガムを含む経口調製物；ならびにローション、ジェ

ル、スプレー、および軟膏などの局所調製物が含まれる。

【０１７７】

ｅｘ ｖｉｖｏ法での抗原結合タンパク質の使用もまた意図される。例えば、患者の血液または他の体液を、ｅｘ ｖｉｖｏで、ＩＬ－２３に結合する抗原結合タンパク質と接触させてもよい。抗原結合タンパク質を適切な不溶性マトリックスまたは固体支持体材料に結合させてもよい。

【０１７８】

好適には、抗原結合タンパク質を、生理学的に許容されうるキャリアー、賦形剤または希釈剤などの１またはそれより多いさらなる構成要素を含む組成物の形で投与する。場合によって、組成物は、併用療法のため、さらに、１またはそれより多い生理学的活性剤を含む。薬学的組成物は、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を、緩衝剤、アスコルビン酸などの酸化防止剤、低分子量ポリペプチド（１０アミノ酸未満を有するものなど）、タンパク質、アミノ酸、グルコース、スクロースまたはデキストリンなどの炭水化物、ＥＤＴＡなどのキレート剤、グルタチオン、安定化剤、ならびに賦形剤からなる群より選択される１またはそれより多い物質とともに、含む。中性緩衝生理食塩水または同種血清アルブミンと混合された生理食塩水が、適切な希釈剤の例である。適切な産業標準にしたがって、ベンジルアルコールなどの保存剤もまた添加してもよい。組成物は、適切な賦形剤溶液（例えばスクロース）を希釈剤として用いた凍結乾燥物として配合されてもよい。適切な構成要素は、使用する投薬量および濃度でレシピエントに非毒性である。薬学的配合物に使用可能な構成要素のさらなる例が、第２１版（２００５）を含むいずれかのＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ, Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ, ペンシルバニア州イーストンに提示される。

【０１７９】

開業医が使用するためのキットには、本明細書に論じる状態いずれかを治療する際に使用するための、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質およびラベルまたは他の使用説明書が含まれる。１つの態様において、キットには、１またはそれより多いＩＬ－２３結合性抗原結合タンパク質の無菌調製物が含まれ、該調製物は、上に開示するような組成物の形であってもよく、そして１またはそれより多いバイアル中にあってもよい。

【０１８０】

投薬量および投与頻度は、投与経路、使用する特定の抗原結合タンパク質、治療しようとする疾患の性質および重症度、状態が急性または慢性であるか、ならびに被験体のサイズおよび全身状態などの要因に応じて、多様でありうる。関連技術において知られる方法によって、例えば用量の段階的増大研究を伴いうる臨床試験において、適切な投薬量を決定してもよい。

【０１８１】

典型的な投薬量は、上述の要因に応じて、約０．１μｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇまで、またはそれより多い範囲であることも可能である。特定の態様において、投薬量は、０．１μｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇまで、場合によって１μｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇまで、場合によって１０μｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇまで、場合によって約０．１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、または場合によって約０．３ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの範囲であることも可能である。

【０１８２】

投薬頻度は、用いる配合物中の特定のヒトＩＬ－２３抗原結合タンパク質の薬物動態学パラメータに応じるであろう。典型的には、望ましい効果を達成する投薬量に達するまで、臨床医が組成物を投与する。したがって、単回用量として、または長期に渡る２回またはそれより多い用量として（所望の分子の同量を含有してもまたはしなくてもよい）、あるいは移植デバイスまたはカテーテルを介した連続注入として、組成物を投与してもよい。適切な用量－反応データを使用して、適切な投薬量を確定することも可能である。本発明のＩＬ－２３抗原結合タンパク質を、例えば１回または１回より多く、例えばある期間に渡って定期的な間隔で、投与してもよい。特定の態様において、ＩＬ－２３抗原結合タ

ンパク質を、少なくとも１ヶ月またはそれより長く、例えば１ヶ月、２ヶ月、または３ヶ月、あるいは無期限にさえ、投与する。慢性状態を治療するためには、一般的に、長期治療が最も有効である。しかし、急性状態を治療するためには、より短い期間、例えば１～６週間の投与で十分である可能性もある。一般的に、患者が、選択した単数または複数の指標に関して、ベースラインを超えた、医学的に適切な度合いの改善を示すまで、抗原結合タンパク質を投与する。

【０１８３】

治療中の障害の重症度を反映する少なくとも１つの指標において、改善、好ましくは持続する改善を誘導するのに十分な量および期間、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質を患者に投与することが意図される。治療の量および期間が十分であるかどうかを決定するため、患者の疾病、疾患または状態の度合いを反映する多様な指標を評価してもよい。こうした指標には、例えば疾患重症度、症状、または問題の障害の徴候の臨床的に認識される指標が含まれる。１つの態様において、被験体が、２～４週間離れた少なくとも２回の機会に、改善を示すならば、改善は持続していると見なされる。改善の度合いは、一般的に、医師によって決定され、医師は、徴候、症状、生検、または他の試験結果に基づいて、この決定を行うことも可能であり、そしてまた、所定の疾患に関して開発された、生活の質アンケートなど、被験体に行われるアンケートも使用してもよい。

【０１８４】

本発明の方法および組成物の特定の態様は、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質および１またはそれより多いさらなるＩＬ－２３アンタゴニスト、例えば２またはそれより多い本発明の抗原結合タンパク質、あるいは本発明の抗原結合タンパク質および１またはそれより多い他のＩＬ－２３アンタゴニストの使用を伴う。やはり提供するのは、単独で投与されるか、または患者が罹患している状態を治療するのに有用な他の剤と組み合わされて投与される、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質である。こうした剤の例には、タンパク質性および非タンパク質性薬剤の両方が含まれる。こうした剤には、抗炎症特性を有する療法部分（例えば、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド、免疫調節剤および／または他のサイトカイン阻害剤、例えばＩＦＮ－γ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１７、ＩＬ－２２およびＴＮＦ類をアンタゴナイズするものなど）、あるいはＩＬ－２３抗原結合タンパク質および１またはそれより多い他の治療（例えば手術、超音波、または炎症を減少させるのに有効な治療）が含まれる。多数の療法剤を同時投与する場合、関連分野において認識されるかまたは知られるように、投薬量は適宜、調整可能である。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質と併用可能な有用な剤には、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎を治療するために用いられるもの、例えばアミノサリチル酸（例えばメサラミン）、コルチコステロイド（プレジソン（ｐｒｅｄｉｓｏｎｅ）を含む）、抗生物質、例えばメトロニダゾールまたはシプロフロキサシン（または例えば瘻孔に罹患した患者を治療するために有用な他の抗生物質）、ならびに免疫抑制剤、例えばアザチオプリン、６－メルカプトプリン、メトトレキセート、タクロリムスおよびシクロスポリンが含まれる。こうした剤（単数または複数）を経口または別の任意の経路によって、例えば座薬または浣腸によって投与してもよい。乾癬の治療において、ＩＬ－２３結合タンパク質と併用可能な剤には、局所的または全身性に用いられる、コルチコステロイド、カルシポトリエンおよび他のビタミンＤ誘導体、アシトレチン（ａｃｅｔｒｅｔｉｎ）および他のレチノイン酸誘導体、メトトレキセート、タクロリムス、およびシクロスポリンが含まれる。こうした剤を同時に、連続して、交互に、または療法の全経過が有効であることを可能にする、任意の他の措置にしたがって、投与してもよい。

【０１８５】

ヒト患者に加えて、ＩＬ－２３抗原結合タンパク質は、非ヒト動物、例えばペット（イヌ、ネコ、小鳥、霊長類など）、家畜農場動物（ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、家禽など）の治療にも有用である。こうした例において、動物の体重にしたがって、適切な用量を決定してもよい。例えば、０．２～１ｍｇ／ｋｇの用量を用いてもよい。あるいは、動物表面積にしたがって用量を決定し、例示的な用量は０．１～２０ｍｇ／ｍ２の範囲であり、

またはより好ましくは、５～１２ｍｇ／ｍ２の範囲である。小動物、例えばイヌまたはネコに関しては、適切な用量は０．４ｍｇ／ｋｇである。ＩＬ－２３抗原結合タンパク質（好ましくはレシピエント種に由来する遺伝子から構築される）を、注射または他の適切な経路によって、週あたり１回またはそれより多く、動物の状態が改善されるまで投与するか、あるいは無期限に投与してもよい。

【０１８６】

行う実験および得られる結果を含む以下の実施例は、例示目的のためにのみ提供され、そして付随する請求項の範囲を限定するとみなしてはならない。

【実施例】

【０１８７】

実施例１

ヒトＩＬ－２３抗体の生成

ＸｅｎｏＭｏｕｓｅ^{TM}技術（Ａｍｇｅｎ、カリフォルニア州サウザンドオークス）を用いて、天然ヒトＩＬ－２３活性を認識し、そして阻害する一方、ヒトＩＬ－１２を残す、ヒトモノクローナル抗体を開発した。抗体はまた、組換えカニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｏｇｏｕｓ）ＩＬ－２３も認識し、そして阻害するが、ネズミまたはラットＩＬ－２３を認識しない。

【０１８８】

以下に記載するＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・レポーターアッセイを用いて、ヒト単球由来樹状細胞（ＭｏＤＣ）から得た天然ヒトＩＬ－２３の認識および完全阻害に関して、抗体を選択した。ネガティブ選択（単球単離キットＩＩ、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、カリフォルニア州オーバーン）を用いて、健康なドナー由来の末梢血単核細胞から、ヒト単球を単離した。ヒトＧＭ－ＣＳＦ（５０ｎｇ／ｍｌ）およびヒトＩＬ－４（１００ｎｇ／ｍｌ）と単球を、１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ　１６４０完全培地中で７日間培養することによって、ＭｏＤＣを生成した。次いで、ＭｏＤＣをＰＢＳで２回洗浄し、その後、ヒトＣＤ４０Ｌ（１μｇ／ｍｌ）でさらに４８時間刺激した。ＣＤ４０Ｌで刺激したＭｏＤＣ上清は、ＩＬ－２３、ＩＬ－１２およびＩＬ－１２／２３ｐ４０を含有する。ＥＬＩＳＡを用いて、ＩＬ－１２ｐ７０（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍ、ミネソタ州ミネアポリス）、ＩＬ－２３（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カリフォルニア州サンディエゴ）およびＩＬ－１２／２３ｐ４０（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）の量を決定した。ＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・アッセイは、ＩＬ－２３に反応し、そしてＩＬ－１２または遊離ＩＬ－１２／２３ｐ４０には反応せず、したがって該アッセイを用いて、未精製上清でＩＬ－２３活性を評価可能であった。以下に記載するＮＫ細胞アッセイにおいて用いるため、ＩＬ－２３アフィニティカラムの後、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて、天然ヒトＩＬ－２３未精製上清を精製した。ＩＬ－２３特異的ＥＬＩＳＡ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて、濃度を決定した。

【０１８９】

また、ＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・アッセイにおいて、組換えヒト（ｒｈｕ）ＩＬ－２３および組換えカニクイザル（ｃｙｎｏ）ＩＬ－２３に対して、精製抗体上清を試験した。組換えヒトＩＬ－２３を完全に阻害した試験抗体のうち、天然ヒトＩＬ－２３を認識し、そして完全に阻害したのは半分だけだった。組換えヒトＩＬ－２３の認識および完全阻害は、天然ヒトＩＬ－２３の認識および完全阻害を予測せず、またはこれらに相関しなかった。図１Ａおよび１Ｂに示すように、組換えヒトＩＬ－２３を完全に阻害した抗体上清のうち、天然ヒトＩＬ－２３を完全に阻害したのはこれらの抗体の半分のみだった。天然ヒトＩＬ－２３を認識し、そして完全に阻害した抗体を、さらなる性質決定のために選択した。

【０１９０】

実施例２

機能アッセイ

ａ）ＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・アッセイ

ＩＬ－２３は、ヘテロ二量体受容体に結合し、そしてＪＡＫ２およびＴｙｋ２を通じてシグナル伝達して、ＳＴＡＴ１、３、４および５を活性化することが知られる。このアッセイにおいて、ＳＴＡＴ／ルシフェラーゼ・レポーター遺伝子でトランスフェクションした細胞を用いて、ＩＬ－２３抗体がＩＬ－２３誘導性生体活性を阻害する能力を評価する。

【０１９１】

ヒトＩＬ－２３受容体を発現しているチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を、ＳＴＡＴ－ルシフェラーゼ・レポーターで一晩、一過性トランスフェクションする。ＩＬ－２３抗体を、９６ウェルプレート内に連続希釈する（３７．５μｇ／ｍｌから始めて、１：４連続希釈１２ポイント）。天然ヒトＩＬ－２３（調製法を実施例１に記載する）を２ｎｇ／ｍｌの濃度で各ウェルに添加し、そして室温で１５～２０分間インキュベーションする。一過性トランスフェクション細胞を１００μｌ／ウェルの最終体積に添加し（8×10^3細胞）、そして３７℃、１０％CO_2で５時間インキュベーションする。インキュベーション後、１００μＬ／ウェル　Ｇｌｏ溶解緩衝液（１ｘ）（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン）を用いて、室温で５分間、細胞を溶解する。５０μＬの細胞溶解物を、５０μＬ　Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏルシフェラーゼ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ）とともに９６ウェルプレートに添加し、そしてルミノメーター上で読み取る。

【０１９２】

ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、カリフォルニア州ラホヤ）を用いて、統計分析を行ってもよい。結果を平均±標準偏差（ＳＤ）で表してもよい。

【０１９３】

表５でわかるように、すべてのＩＬ－２３抗体は、用量依存方式で、強力にそして完全に天然ヒトＩＬ－２３誘導ＳＴＡＴ／ルシフェラーゼ・レポーターを阻害した。抗体はまた、組換えヒト（ｒｈｕ）ＩＬ－２３および組換えカニクイザル（ｃｙｎｏ）ＩＬ－２３も強力にそして完全に阻害した。抗体はすべて、ピコモル範囲のIC_{50}値を有した。

【０１９４】

【表５】

表５　STAT-ルシフェラーゼアッセイにおける、IL-23抗体に関する平均 IC_{50} (pM) 値の表

	天然 huIL-23		rhuIL-23		Cyno IL-23	
抗体	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復
A	114+/-70	3	190+/-99	3	379+/-213	3
B	45+/-5	4	100+/-59	4	130+/-60	3
C	107+/-31	3	211+/-93	3	376+/-89	3
D	65+/-5	3	107+/-30	3	184+/-77	3
E	140+/-52	3	142+/-52	3	188+/-59	3
F	86+/-47	4	187+/-116	4	366+/-219	4
G	156+/-74	5	296+/-133	5	421+/-174	5
H	192+/-35	4	253+/-184	4	1024+/-533	4
I	208+/-33	3	338+/-140	3	650+/-42	3
J	83+/-54	2	36+/-6	2	56+/-2	2
K	71+/-38	3	43+/-20	3	61+/-10	3
L	113+/-80	3	23+/-7	3	47+/-1	3
M	34+/-11	2	40+/-8	2	56+/-6	2
N	361+/-164	3	145	1	238	1

【０１９５】

ｂ）ＮＫ細胞アッセイ

ＩＬ－２３がナチュラルキラー細胞に作用して、炎症促進性サイトカイン、例えばインターフェロンγ（ＩＦＮγ）の発現を誘導することが知られる。このアッセイにおいて、ヒト初代ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を用いて、ヒトＩＬ－２３の天然受容体を発現している細胞において、ＩＬ－２３抗体がＩＬ－２３誘導性ＩＦＮγ活性を阻害する能力を評価する。

【０１９６】

ネガティブ選択（ＮＫ細胞単離キット、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、カリフォルニア州オーバーン）を通じて、多数のヒトドナーからＮＫ細胞を単離する。１０ｍｌ／ウェルの最終体積になるように、組換えヒトＩＬ－２（１０ｎｇ／ｍｌ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス）を補った１０％ウシ胎児血清を加えたＲＰＭＩ１６４０完全培地に、精製したＮＫ細胞（1×10^6 細胞／ｍｌ）を添加する。３７℃、５％CO_2で７日間、細胞を培養する。次いで、ＩＬ－２活性化ＮＫ細胞を、ＩＬ－２３抗体の連続希釈（３μｇ／ｍｌで始めて１：３連続希釈の１１ポイント）の存在下、ｒｈｕＩＬ

－２３またはｃｙｎｏ　ＩＬ－２３（１０ｎｇ／ｍｌ）および組換えヒトＩＬ－１８（２０ｎｇ／ｍｌ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス）で２４時間刺激する。製造者の指示にしたがって、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス）によって、上清中のＩＦＮγレベルを測定する。

【０１９７】

ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭソフトウェアを用いて、統計分析を行ってもよい。平均±標準偏差（ＳＤ）として、結果を表してもよい。

表６でわかるように、すべての抗体は、用量依存方式で、ＮＫ細胞におけるｒｈｕＩＬ－２３およびｃｙｎｏ　ＩＬ－２３誘導性ＩＦＮγ発現を強力に阻害した。抗体はすべて、ピコモル範囲のIC_{50}値を有した。天然ヒトＩＬ－２３（３０μｇ／ｍｌ、調製法を実施例１に記載する）およびｒｈｕＩＬ－１８（４０ｎｇ／ｍｌ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、抗体サブセットに対してアッセイを行い、そして表６に示す結果を得た。ＩＬ－２３特異的抗体に関する選択と一致して、これらの抗ＩＬ－２３抗体は、上記アッセイを用いたＮＫ細胞におけるＩＬ－１２が刺激するＩＦＮγ産生に影響を及ぼさない一方、ＩＬ－１２ｐ３５特異的中和抗体、ｍＡｂ２１９（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス）は、組換えヒトＩＬ－１２を強力に阻害した。

【０１９８】

【表６】

表６　NK細胞アッセイにおける、IL-23抗体に関する平均 IC_{50} (pM) 値の表

	天然 huIL-23		rhuIL-23		Cyno IL-23	
抗体	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復
A			42+/-12	2	31+/-21	2
B	85+/-30	2	48+/-30	3	19+/-8	2
C			32+/-19	4	29+/-16	2
D			37+/-21	2	29+/-19	2
E	158+/-50	2	57+/-14	3	21+/-3	2
F			25+/-15	2	21+/-17	2
G	152+/-72	2	45+/-30	3	23+/-8	2
H			29+/-28	2	33+/-17	2
I			69	1	52	1
J			4+/-3	2	5+/-3	2
K			7+/-2	2	8+/-6	2
L			3+/-1	2	4+/-1	2
M			8	1	12	1

【０１９９】

ｃ）ヒト全血アッセイ

抗凝固剤として、Ｒｅｆｌｕｄａｎ（登録商標）（Ｂａｙｅｒ、ペンシルバニア州ピッツバーグ）を用いて、多数の健康なドナーからヒト全血を収集する。全血中のＲｅｆｌｕｄａｎ（登録商標）の最終濃度は１０μｇ／ｍｌである。ＲＰＭＩ１６４０＋１０％ＦＢＳ中のｒｈｕＩＬ－２３またはｃｙｎｏ　ＩＬ－２３（最終濃度１ｎｇ／ｍｌ）＋ｒｈｕＩＬ－１８（最終濃度２０ｎｇ／ｍｌ）＋ｒｈｕＩＬ－２（最終濃度５ｎｇ／ｍｌ）の刺激混合物を９６ウェルプレートに最終体積２０μｌ／ｍｌ添加する。連続希釈ＩＬ－２３抗体（３μｇ／ｍｌで始めて１：３連続希釈の１１ポイント）を２０μｌ／ウェルで添加して、そして室温で３０分間、刺激混合物とインキュベーションする。次いで、全血を添加し（１２０μｌ／ウェル）、そしてＲＰＭＩ１６４０＋１０％ＦＢＳで最終濃度を２００μｌ／ウェルに調整する。全血の最終濃度は６０％である。プレートを３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベーションする。細胞不含上清を採取し、そして製造者の指示にしたがって、ＩＦＮγ　ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）によって、上清由来のＩＦＮγレベルを測定する。

【０２００】

ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭソフトウェアを用いて、統計分析を行ってもよい。結果を平均±標準偏差（ＳＤ）で表してもよい。

表７でわかるように、すべての抗体は、全血球中のｒｈｕＩＬ－２３誘導性およびｃｙｎｏ－ＩＬ－２３誘導性ＩＦＮγ発現を用量依存方式で強力に阻害した。抗体はすべて、ピコモル範囲のＩＣ$_{50}$値を有した。

【０２０１】

【表７】

表７　IFNγヒト全血球アッセイにおける、IL-23抗体に関する平均IC_{50}(pM)値の表

.	rhuIL-23		Cyno IL-23	
抗体	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復
B	117+/-94	7	161+/-95	6
E	29+/-8	3	54+/-33	3
G	53+/-13	3	93+/-44	3
F	66+/-13	3	166+/-189	3
D	88+/-6	3	110+/-14	3
C	97+/-31	3	186+/-194	3

【０２０２】

ｄ）ＩＬ－２２アッセイ

ＩＬ－２３は、炎症促進性サイトカインの強力な誘導因子であることが知られる。ＩＬ－２３は、活性化およびメモリーＴ細胞に作用し、そしてＩＬ－２２を含む炎症促進性サイトカインを産生するＴｈ１７細胞の生存および拡大を促進する。このアッセイにおいて、ヒト全血を用いて、ＩＬ－２３抗体がＩＬ－２３誘導性ＩＬ－２２産生を阻害する能力を評価する。

【０２０３】

ＩＬ－２２産生を誘導するために、ｒｈｕＩＬ－２３またはｃｙｎｏＩＬ－２３を１ｎｇ／ｍｌで、そしてｒｈｕＩＬ－１８を１０ｎｇ／ｍｌで用いる変更を伴い、上述と同じ方式で、全血アッセイを行う。ＩＬ－２２　ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ミネソタ州ミネアポリス）によってＩＬ－２２濃度を決定する。

【０２０４】

表８でわかるように、抗体は、全血球において、ｒｈｕＩＬ－２３誘導性およびｃｙｎｏ　ＩＬ－２３誘導性ＩＬ－２２産生を、用量依存方式で、強力に阻害した。抗体はすべて、ピコモル範囲のＩＣ$_{50}$値を有した。

【０２０５】

【表８】

表８　IL-22ヒト全血球アッセイにおける、IL-23抗体に関する平均IC_{50}(pM)値の表

	rhuIL-23		Cyno IL-23	
抗体	IC_{50}+/-SD	反復	IC_{50}+/-SD	反復
B	117+/-68	4	113+/-65	3
E	87+/-109	3	56+/-60	3
G	83+/-59	3	66+/-45	3

【０２０６】

実施例３

ＫｉｎＥｘＡ技術を用いた、抗ＩＬ－２３抗体に関する平衡解離定数（K_D）の決定

動力学的排除アッセイ（ＫｉｎＥｘＡアッセイ、Ｓａｐｉｄｙｎｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｉｎｃ．、アイダホ州ボイズ）を用いて、ＩＬ－２３抗体に対するｒｈｕＩＬ－２３の結合アフィニティを評価する。正常ヒト血清（ＮＨＳ）活性化Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ４迅速流動ビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅの一部、スウェーデン・ウプサラ）をｒｈｕＩＬ－２３であらかじめコーティングし、そして１０ｍｇ／ｍＬ ＢＳＡを含む１Ｍ Ｔｒｉｓ緩衝液でブロッキングする。５０ｐＭのＩＬ－２３抗体を、ｒｈｕＩＬ－２３（８００ｐＭで始めて１：２希釈の１２ポイント）と室温で７２時間インキュベーションした後、ｒｈｕＩＬ－２３でコーティングしたＳｅｐｈａｒｏｓｅビーズに通す。蛍光（Ｃｙ５）標識ヤギ抗ヒトＦｃ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、ペンシルバニア州ウェストグローブ）によって、ビーズに結合した抗体の量を定量化した。結合シグナルは、平衡時の未結合抗体の量に比例する。

【０２０７】

ＫｉｎＥｘＡ Ｐｒｏソフトウェアを用いた曲線適合から、解離平衡定数（K_D）および会合速度（K_{on}）を得る。解離速度（K_{off}）は：$K_D = K_{off} / K_{on}$より得られる。

【０２０８】

表９でわかるように、抗体はヒトＩＬ－２３への結合に関して高いアフィニティを有する。すべて、低ｐＭからｐＭ未満の範囲のK_D値を有した。

【０２０９】

【表９】

表９ K_D (pM)、K_{on} (1/MS)およびK_{off} (1/s)速度の表

抗体	KD (pM)	Kon (1/MS)	Koff (1/s)
E	0.131	9.12E+05	1.4E-07
D	0.126	1.72E+06	2.2E-07
B	3.99	1.17E+06	4.7E-06
C	2.56	1.36E+06	4.1E-06
F	2.62	5.69E+05	1.5E-06
L	1.08	3.34E+06	3.7E-06
G	2.00	4.00E+05	8.1E-07

【０２１０】

実施例４

Ｘ線結晶学を用いた構造決定

抗体－抗原複合体の構造を決定する１つの方法は、Ｘ線結晶学を用いることにより、例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ニューヨーク州コールドスプリングハーバー（１９９０），ｐ．２３を参照されたい。ＩＬ－２３の結晶構造は決定されてきており（ＬｕｐａｒｄｕｓおよびＧａｒｃｉａ，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００８，３８２：９３１－９４１を参照されたい）、そしてＩＬ－２３／Ｆａｂ複合体の結晶構造が開示されてきている（Ｂｅｙｅｒら Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００８．３８２（４）：９４２－５５を参照されたい）。本明細書に請求する抗体のＦａｂ断片を含むＩＬ－２３の構造決定は、Ｘ線結晶学を用いて得られた。

【０２１１】

結晶化のためのタンパク質

組換え的に得られたヒトＩＬ－２３ヘテロ二量体を結晶化研究に用いた（Ｂｅｙｅｒら、上記を参照されたい）。ヒトｐ１９サブユニットの配列は、配列番号１４５の残基２０～１８９、配列番号１５４のシグナル配列および配列番号１５５のＣ末端６－Ｈｉｓタグで構成される。配列番号１４７の２２２位でのグリコシル化を防止するため、ヒトｐ４０

サブユニットの配列をこの位でアスパラギンからグルタミンに突然変異させた（Ｂｅｙｅｒら、上記）。

【０２１２】

抗体Ｂおよび抗体Ｅから得られるＦａｂを、カスパーゼ切断部位を取り込んだＩｇＧ１足場上で発現させた。プロテアーゼ切断によって、Ｆａｂをプロセシングした。

複合体形成および結晶化

２Ｘモル過剰の抗体Ｂ　Ｆａｂと上述のヒト・ヘテロ二量体ＩＬ－２３を混合することによって、ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ複合体を作製した。サイズ排除クロマトグラフィーによって複合体を精製して、過剰な抗体Ｂ　Ｆａｂを除去し、そして結晶化のため、～１２ｍｇ／ｍｌに濃縮した。ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ複合体は、０．１Ｍ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７、８％ＰＥＧ８０００中で結晶化した。

【０２１３】

２Ｘモル過剰の抗体Ｅ　Ｆａｂと上述のヒト・ヘテロ二量体ＩＬ－２３を混合することによって、ＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体を作製した。製造者の指示にしたがって（Ｊｅｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、ドイツ・イエナ）、ＪＢＳメチル化キットを用いて、複合体をメチル化した。次いで複合体をＰＮＧアーゼで処理して、タンパク質を脱グリコシル化した。これらの処理の後、サイズ排除クロマトグラフィーによって複合体を精製して、過剰な抗体Ｅ　Ｆａｂを除去し、そして結晶化のため、１３．５ｍｇ／ｍｌに濃縮した。ＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体は、０．１Ｍ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．５、０．２Ｍ塩化マグネシウム、１５％ＰＥＧ４０００中で結晶化した。

【０２１４】

データ収集および構造決定

ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ結晶は、$P2_1$空間群、単位格子寸法（ｕｎｉｔ　ｃｅｌｌ　ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ）ａ＝７０．９３、ｂ＝７１．２７、ｃ＝１０７．３７Å、β＝１０４．９８°で成長し、そして２．０Å分解能で回折する。出発検索モデルとしてＩＬ－２３構造（Ｂｅｙｅｒら、上記）を用いて、プログラムＭＯＬＲＥＰ（ＣＣＰ４、Ｔｈｅ　ＣＣＰ４　ｓｕｉｔｅ：　ｐｒｏｇｒａｍｓ　ｆｏｒ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｙ．　Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ　Ｄ　Ｂｉｏｌ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ，　１９９４．　５０（Ｐｔ　５）：　ｐ．７６０－３）での分子置換によって、ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ構造を解析した。ＩＬ－２３溶液を固定して維持しつつ、抗体可変ドメインを検索モデルとして用いた。ＩＬ－２３抗体可変ドメイン溶液を固定して維持しつつ、抗体定常ドメインを検索モデルとして用いた。Ｑｕａｎｔａを用いた多数周期のモデル構築およびｃｎｘでの精密化を用いて、完全構造を改善した（Ｂｒｕｎｇｅｒら，　Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ　Ｄ　Ｂｉｏｌ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ，　１９９８，　５４（Ｐｔ　５）：ｐ．　９０５－２１）。

【０２１５】

プログラムＰｙＭＯＬ（ＤｅＬａｎｏ，　Ｗ．Ｌ．　Ｔｈｅ　ＰｙＭＯＬ　Ｇｒａｐｈｉｃｓ　Ｓｙｓｔｅｍ．　Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，　２００２）（Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ，　ＬＬＣ；ニューヨーク州ニューヨーク））を用いて、タンパク質原子間の距離を計算した。少なくとも１つの原子が、パートナータンパク質に対して必要な距離閾値以内に位置する場合、アミノ酸を選択した。

【０２１６】

抗体Ｂ　Ｆａｂに結合した際のＩＬ－２３のｐ１９サブユニットのＡ、Ｂ、ＣおよびＤらせんの境界には、配列番号１４５のＡらせん残基２８～４７、Ｂらせん残基８６～１０５、Ｃらせん残基１１９～１３４およびＤらせん残基１５４～１８７が含まれる。

【０２１７】

抗体Ｂ　Ｆａｂに結合した際、ＩＬ－２３ｐ１９サブユニット上の相互作用領域には、配列番号１４５のＳｅｒ４６～Ｇｌｕ５８、Ｇｌｕ１１２～Ｇｌｕ１２３およびＰｒｏ１５５～Ｐｈｅ１６３内の残基が含まれる。

【０２１８】

抗体Ｂ　Ｆａｂから４Åまたはそれ未満の原子を含むＩＬ－２３ｐ１９サブユニット・アミノ酸残基には、配列番号１４５のＳｅｒ４６、Ａｌａ４７、Ｈｉｓ４８、Ｐｒｏ４９、Ｌｅｕ５０、Ｈｉｓ５３、Ｍｅｔ５４、Ａｓｐ５５、Ｇｌｕ５８、Ｐｒｏ１１３、Ｓｅｒ１１４、Ｌｅｕ１１５、Ｌｅｕ１１６、Ｐｒｏ１２０、Ｖａｌ１２１、Ｔｒｐ１５６、Ｌｅｕ１５９、Ｌｅｕ１６０、Ａｒｇ１６２およびＰｈｅ１６３が含まれる。抗体Ｂ　Ｆａｂから４Åおよび５Åの間の原子を含むＩＬ－２３ｐ１９アミノ酸残基には、配列番号１４５のＶａｌ５１、Ａｒｇ５７、Ｇｌｕ１１２、Ａｓｐ１１８、Ｓｅｒ１１９、Ｇｌｎ１２３、Ｐｒｏ１５５が含まれる。

【０２１９】

抗体Ｂ　Ｆａｂから４Åまたはそれ未満の原子を含むＩＬ－２３ｐ４０サブユニット・アミノ酸残基には、配列番号１４７のＧｌｕ　１２２およびＬｙｓ　１２４が含まれる。

ＩＬ－２３ヘテロ二量体から４Åまたはそれ未満の原子を含む抗体Ｂ　Ｆａｂ重鎖アミノ酸残基には、配列番号４６のＧｌｙ３２、Ｇｌｙ３３、Ｔｙｒ３４、Ｔｙｒ３５、Ｈｉｓ５４、Ａｓｎ５８、Ｔｈｒ５９、Ｔｙｒ６０、Ｌｙｓ６６、Ａｒｇ１０１、Ｇｌｙ１０２、Ｐｈｅ１０３、Ｔｙｒ１０４およびＴｙｒ１０５が含まれる。ＩＬ－２３ヘテロ二量体から≦５Åの原子を含む抗体Ｂ　Ｆａｂ重鎖アミノ酸残基には、配列番号４６のＳｅｒ３１、Ｇｌｙ３２、Ｇｌｙ３３、Ｔｙｒ３４、Ｔｙｒ３５、Ｈｉｓ５４、Ｓｅｒ５６、Ａｓｎ５８、Ｔｈｒ５９、Ｔｙｒ６０、Ｌｙｓ６６、Ａｒｇ１０１、Ｇｌｙ１０２、Ｐｈｅ１０３、Ｔｙｒ１０４およびＴｙｒ１０５が含まれる。

【０２２０】

ＩＬ－２３ヘテロ二量体から４Åまたはそれ未満の原子を含む抗体Ｂ　Ｆａｂ軽鎖アミノ酸残基には、配列番号１５のＳｅｒ３０、Ｓｅｒ３１、Ｔｒｐ３２、Ｔｙｒ４９、Ｓｅｒ５２、Ｓｅｒ５３、Ａｌａ９１、Ａｓｎ９２、Ｓｅｒ９３、Ｐｈｅ９４、およびＰｈｅ９６が含まれる。ＩＬ－２３ヘテロ二量体から≦５Åの原子を含む抗体Ｂ　Ｆａｂ軽鎖アミノ酸残基には、配列番号１５のＳｅｒ３０、Ｓｅｒ３１、Ｔｒｐ３２、Ｔｙｒ４９、Ａｌａ５０、Ｓｅｒ５２、Ｓｅｒ５３、Ｓｅｒ５６、Ａｌａ９１、Ａｓｎ９２、Ｓｅｒ９３、Ｐｈｅ９４、およびＰｈｅ９６が含まれる。

【０２２１】

ＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体結晶は、$P222_1$空間群、単位格子寸法ａ＝６１．６０、ｂ＝９７．５９、ｃ＝２２３．９５Åで成長し、そして３．５Å分解能で回折する。上述のように、３つの出発検索モデルとして、ＩＬ－２３構造、抗体可変ドメイン、および抗体定常ドメインを用いて、プログラムＰｈａｓｅｒ（ＣＣＰ４、上記）での分子置換によって、ＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体構造を解析した。Ｑｕａｎｔａを用いた多数周期のモデル構築およびｃｎｘでの精密化を用いて、完全構造を改善した（Ｂｒｕｎｇｅｒら、上記）。抗体Ｅ　Ｆａｂ定常ドメインの電子密度が非常に劣っていたため、タンパク質のこの部分は、最終精密化構造から外した。

【０２２２】

抗体Ｅ　Ｆａｂに結合した際に同定されるＩＬ－２３ｐ１９サブユニット上の相互作用領域には、配列番号１４５のＳｅｒ４６～Ｈｉｓ５３、Ｇｌｕ１１２～Ｖａｌ１２０およびＴｒｐ１５６～Ｐｈｅ１６３内の残基が含まれる。

【０２２３】

抗体Ｅ　Ｆａｂから４Åまたはそれ未満の原子を含むＩＬ－２３ｐ１９アミノ酸残基には、配列番号１４５のＳｅｒ４６、Ａｌａ４７、Ｈｉｓ４８、Ｐｒｏ４９、Ｌｅｕ５０、Ｇｌｕ１１２、Ｐｒｏ１１３、Ｓｅｒ１１４、Ｌｅｕ１１５、Ｌｅｕ１１６、Ｐｒｏ１１７、Ａｓｐ１１８、Ｓｅｒ１１９、Ｐｒｏ１２０、Ｔｒｐ１５６、Ｌｅｕ１５９、Ｌｅｕ１６０およびＰｈｅ１６３が含まれる。抗体Ｅ　Ｆａｂから４Åおよび５Åの間の原子を含むＩＬ－２３ｐ１９アミノ酸残基には、配列番号１４５のＨｉｓ５３が含まれる。

【０２２４】

抗体Ｅ　Ｆａｂから４Åまたはそれ未満の原子を含むＩＬ－２３ｐ４０アミノ酸残基には、配列番号１４７のＬｙｓ１２１、Ｇｌｕ１２２、Ｐｒｏ１２３およびＡｓｎ１２５が

含まれる。
【０２２５】
ＩＬ－２３ヘテロ二量体から４Åまたはそれ未満の原子を含む抗体Ｅ　Ｆａｂ重鎖アミノ酸残基には、配列番号３１のＧｌｙ２６、Ｐｈｅ２７、Ｔｈｒ２８、Ｓｅｒ３１、Ｔｙｒ５３、Ｔｙｒ５９、Ｔｙｒ１０２、Ｓｅｒ１０４、Ｓｅｒ１０５、Ｔｒｐ１０６、Ｔｙｒ１０７、およびＰｒｏ１０８が含まれる。ＩＬ－２３ヘテロ二量体から≦５Åの原子を含む抗体Ｅ　Ｆａｂ重鎖アミノ酸残基には、配列番号３１のＧｌｎ１、Ｇｌｙ２６、Ｐｈｅ２７、Ｔｈｒ２８、Ｓｅｒ３０、Ｓｅｒ３１、Ｔｙｒ３２、Ｔｒｐ５２、Ｔｙｒ５３、Ｔｙｒ５９、Ａｒｇ１００、Ｔｙｒ１０２、Ｔｈｒ１０３、Ｓｅｒ１０４、Ｓｅｒ１０５、Ｔｒｐ１０６、Ｔｙｒ１０７、およびＰｒｏ１０８が含まれる。
【０２２６】
ＩＬ－２３ヘテロ二量体から４Åまたはそれ未満の原子を含む抗体Ｅ　Ｆａｂ軽鎖アミノ酸残基には、配列番号１のＡｌａ３１、Ｇｌｙ３２、Ｔｙｒ３３、Ａｓｐ３４、Ｔｙｒ５１、Ｇｌｙ５２、Ａｓｎ５５、Ｌｙｓ６８、およびＴｙｒ９３が含まれる。ＩＬ－２３ヘテロ二量体から≦５Åの原子を含む抗体Ｂ　Ｆａｂ軽鎖アミノ酸残基には、配列番号１のＴｈｒ２９、Ａｌａ３１、Ｇｌｙ３２、Ｔｙｒ３３、Ａｓｐ３４、Ｔｙｒ５１、Ｇｌｙ５２、Ａｓｎ５５、Ｌｙｓ６８、Ｔｙｒ９３、およびＴｒｐ１００が含まれる。
【０２２７】
実施例５
溶媒アクセス可能表面積相違を通じた、ＩＬ－２３－抗体複合体接触残基の決定
溶媒アクセス可能表面積相違を用いて、パラトープ（抗原を認識する抗体部分）における残基接触、ならびにヒトＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ複合体において、そしてヒトＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体において、パラトープが結合する抗原の、パラトープによって結合される部分を決定した。Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ、ケベック州モントリオール）を用いて、溶媒アクセス可能表面積計算を行った。
【０２２８】
望ましいセットとして、抗体Ｂ　Ｆａｂ残基を設定することによって、ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ複合体におけるパラトープ残基の溶媒アクセス可能表面積相違を計算した。ＩＬ－２３－抗体Ｂ　Ｆａｂ複合体に関して実施例４で得た構造情報を用い、そしてＩＬ－２３ヘテロ二量体の存在下で、抗体Ｂ　Ｆａｂのアミノ酸残基の残基溶媒アクセス可能表面積を計算し、そしてこれは該セットに関する「結合面積」に相当する。
【０２２９】
ＩＬ－２３抗原の非存在下での抗体Ｂ　Ｆａｂ残基の各々の残基溶媒アクセス可能表面積を計算し、そしてこれは該セットに関する「未結合面積」に相当する。
次いで、「結合面積」を「未結合面積」から減じ、セット中の各残基に関する「溶媒曝露表面積相違」を生じた。表面積が変化しない、またはゼロ相違である抗体Ｂ　Ｆａｂ残基は、複合体化した際、ＩＬ－２３抗原の残基と接触しなかった。≧１０$Å^2$の相違値を有する抗体Ｂ　Ｆａｂ残基は、抗体Ｂ　ＦａｂがヒトＩＬ－２３に結合した際に、これらの抗体Ｂ　Ｆａｂ残基が少なくとも部分的から完全に塞がれるように、ＩＬ－２３抗原中の残基との有意な接触にあると見なされた。抗体Ｂ　Ｆａｂ残基のこのセットは、抗体Ｂ　ＦａｂがヒトＩＬ－２３に結合した際に界面の構造に関与する残基である「カバードパッチ」を構成する。表１０および１１を参照されたい。このカバードパッチ中の抗体Ｂ　Ｆａｂ残基は、ＩＬ－２３抗原の残基との結合相互作用に関与していない可能性もあるが、カバードパッチ内の任意の単一残基の突然変異は、ヒトＩＬ－２３への抗体Ｂ　Ｆａｂの結合に影響を及ぼすであろうエネルギー相違を導入しうる。Ｔｙｒ４９を例外として、すべての残基は、抗体Ｂ　Ｆａｂ軽鎖および重鎖のＣＤＲ領域中に位置する。これらの残基はまた、実施例４に記載するように、抗体Ｂ　Ｆａｂに結合した際、ＩＬ－２３抗原の５Åまたはそれ未満の範囲内であった。
【０２３０】

【表１０】

表１０　抗体 B Fab 軽鎖に関する溶媒アクセス可能表面積相違

残基 AHO 番号	残基位 配列番号 15	溶媒曝露表面積相違 (Å^2)
Ser32	Ser30	44.9
Ser33	Ser31	41.1
Trp40	Trp32	79.0
Tyr57	Tyr49	40.7
Ala58	Ala50	20.3
Ser68	Ser52	43.6
Ser69	Ser53	38.9
Ser72	Ser56	19.1
Asn110	Asn92	34.0
Phe135	Phe94	51.4

【０２３１】

【表１１】

表１１　抗体 B Fab 重鎖に関する溶媒アクセス可能表面積相違

残基 AHO 番号	残基位 配列番号 46	溶媒曝露表面積相違(Å^2)
Ser33	Ser31	18.2
Gly34	Gly32	49.5
Gly38	Gly33	33.8
Tyr39	Tyr34	51.4
Tyr40	Tyr35	30.7
His59	His54	29.5
Asn67	Asn58	66.7
Thr68	Thr59	26.0
Tyr69	Tyr60	59.4
Lys75	Lys66	32.6
Arg110	Arg101	47.2
Gly111	Gly102	21.7
Phe112	Phe103	35.5
Tyr133	Tyr104	83.0
Tyr134	Tyr105	91.7

【０２３２】

ＩＬ－２３－抗体Ｅ　Ｆａｂ複合体における残基の溶媒アクセス可能表面積相違を上述のように計算した。≧１０Å^{2}の相違値を有する抗体Ｅ　Ｆａｂ残基を、ＩＬ－２３抗原中の残基と有意な接触にあると見なし、そしてこれらの抗体Ｅ　Ｆａｂ残基は、抗体ＥＦａｂがヒトＩＬ－２３に結合した際に、少なくとも部分的から完全に塞がれた。抗体Ｅ

Ｆａｂ残基のこのセットは、抗体Ｅ　ＦａｂがヒトＩＬ－２３に結合した際に、界面構造に関与する残基であるカバードパッチを構成する。表１２および１３を参照されたい。このカバードパッチ中の抗体Ｅ　Ｆａｂ残基は、ＩＬ－２３抗原残基との結合相互作用に関与していない可能性もあるが、カバードパッチ内の単一残基いずれかの突然変異は、ヒトＩＬ－２３への抗体Ｅ　Ｆａｂの結合に影響を及ぼすエネルギー相違を導入しうる。大部分に関して、これらのカバードパッチ残基は、抗体Ｅ　Ｆａｂ重鎖および軽鎖のＣＤＲ領域内に位置した。これらの残基はまた、実施例４に記載するように、抗体Ｅ　Ｆａｂに結合した際、ＩＬ－２３抗原の５Åまたはそれ未満内であった。

【０２３３】

【表１２】

表１２　　抗体 E Fab 軽鎖に関する溶媒アクセス可能表面積相違

残基 AHO 番号	残基位 配列番号 1	溶媒曝露表面積相違($Å^2$)
Ala33	Ala31	11.6
Gly34	Gly32	51.2
Tyr39	Tyr33	47.2
Asp40	Asp34	36.8
Tyr57	Tyr51	16.1
Gly58	Gly52	11.1
Asn69	Asn55	29.4
Lys82	Lys68	20.1
Tyr109	Tyr93	27.3
Ser135	Ser98	11.3

【０２３４】

【表１３】

表１３　抗体Ｅ Fab 重鎖に関する溶媒アクセス可能表面積相違

残基 AHO 番号	残基位 配列番号 31	溶媒曝露表面積相違(Å^2)
Gln1	Gln1	41.1
Gly27	Gly26	24.6
Thr30	Thr28	82.2
Ser33	Ser31	40.7
Tyr39	Tyr32	30.7
Trp59	Trp52	11.3
Tyr60	Tyr53	44.7
Tyr69	Tyr59	42.4
Lys86	Lys76	17.4
Gly111	Gly101	12.8
Tyr112	Tyr102	103.1
Ser114	Ser104	21.0
Ser115	Ser105	91.4
Trp131	Trp106	145.0
Tyr132	Tyr107	71.6
Pro133	Pro108	20.4

【０２３５】

望ましいセットとして、ＩＬ－２３ヘテロ二量体残基を設定することによって、抗体Ｂ　Ｆａｂのパラトープが結合するＩＬ－２３ヘテロ二量体部分の溶媒アクセス可能表面積相違を計算した。抗体Ｂ　Ｆａｂ－ＩＬ－２３複合体に関して実施例４で得た構造情報を用い、そして抗体Ｂ　Ｆａｂの存在下で、ＩＬ－２３ヘテロ二量体のアミノ酸残基の残基溶媒アクセス可能表面積を計算し、そしてこれは該セットに関する結合面積に相当する。

【０２３６】

抗体Ｂ　Ｆａｂの非存在下でのＩＬ－２３ヘテロ二量体残基の各々の残基溶媒アクセス可能表面積を計算し、そしてこれは該セットの未結合面積に相当する。

上述のように、結合面積を未結合面積から減じ、各ＩＬ－２３残基に関する溶媒曝露表面積相違を生じた。表面積が変化しない、またはゼロ相違であるＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、複合体化した際、抗体Ｂ　Ｆａｂの残基と接触しなかった。≧１０Å^{2}の相違値を有するＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、抗体Ｂ　Ｆａｂの残基と有意な接触にあると見なされ、そしてヒトＩＬ－２３ヘテロ二量体が抗体Ｂ　Ｆａｂに結合した際に、これらのＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、少なくとも部分的から完全に塞がれた。ＩＬ－２３ヘテロ二量体残基のこのセットは、ヒトＩＬ－２３ヘテロ二量体が抗体Ｅ　Ｆａｂに結合した際に界面の構造に関与する残基である、カバードパッチを構成する。表１４を参照されたい。このカバードパッチ中のＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、すべてが抗体Ｂ　Ｆａｂ上の残基との結合相互作用に関与していない可能性もあるが、カバードパッチ内の任意の単一残基の突然変異は，ヒトＩＬ－２３への抗体Ｂ　Ｆａｂの結合に影響を及ぼすであろうエネルギー相違を導入しうる。これらの残基はまた、実施例４に記載するように、抗体Ｂ　Ｆａｂから４Åまたはそれ未満の範囲内である。

【０２３７】

【表１４】

表１４　IL-23ヘテロ二量体残基に関する溶媒アクセス可能表面積相違

p19残基(配列番号145)	溶媒曝露表面積相違(Å^2)
Ser46	26.5
Ala47	12.7
Pro49	59.6
Leu50	122.2
His53	47.8
Met54	13.9
Asp55	20.5
Arg57	14.6
Glu58	96.5
Glu112	29.7
Pro113	64.8
Ser114	30.0
Leu115	31.4
Leu116	60.0
Asp118	14.4
Ser119	19.7
Pro120	64.7
Pro155	19.4
Typ156	61.9
Leu159	72.8
Leu160	27.0
Arg162	14.4
Phe163	67.5
p40残基 (配列番号147)	
Glu122	29.1
Lys124	60.9

【０２３８】

上述のように、抗体Ｅ　Ｆａｂのパラトープが結合するＩＬ－２３ヘテロ二量体部分の溶媒アクセス可能表面積相違を計算した。≧１０Å^{2}の相違値を有するＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、抗体Ｅ　Ｆａｂの残基と有意な接触にあると見なされ、そしてヒトＩＬ－２３ヘテロ二量体が抗体Ｅ　Ｆａｂに結合した際に、これらのＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は少なくとも部分的から完全に塞がれた。ＩＬ－２３ヘテロ二量体残基のこのセットは、ヒトＩＬ－２３ヘテロ二量体が抗体Ｅ　Ｆａｂに結合した際に界面の構造に関与する残基であるカバードパッチを構成する。表１５を参照されたい。このカバードパッチ中のＩＬ－２３ヘテロ二量体残基は、すべてが抗体Ｅ　Ｆａｂ上の残基との結合相互作用に関与していない可能性もあるが、カバードパッチ内の任意の単一残基の突然変異は、ヒトＩＬ－２３への抗体Ｅ　Ｆａｂの結合に影響を及ぼすであろうエネルギー相違を導入しうる。これらの残基はまた、実施例４に記載するように、抗体Ｅ　Ｆａｂから５Åまたはそれ未満の範囲内である。

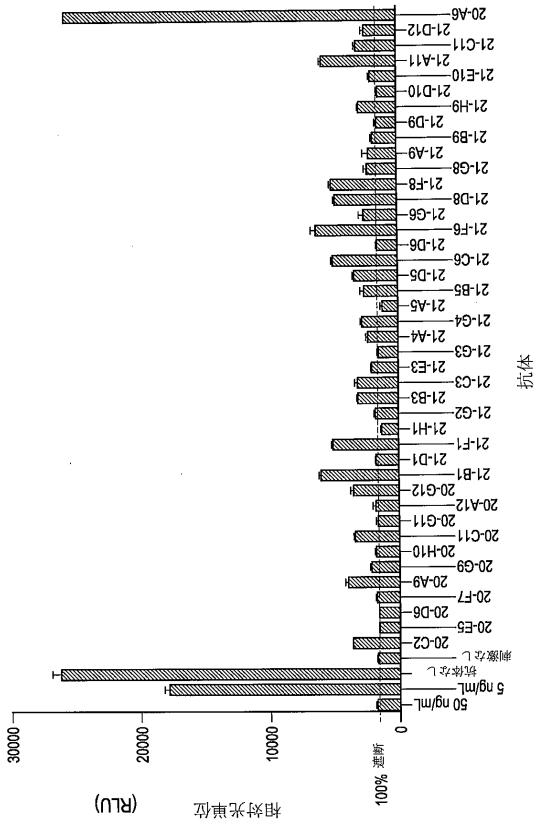
【０２３９】

【表１５】

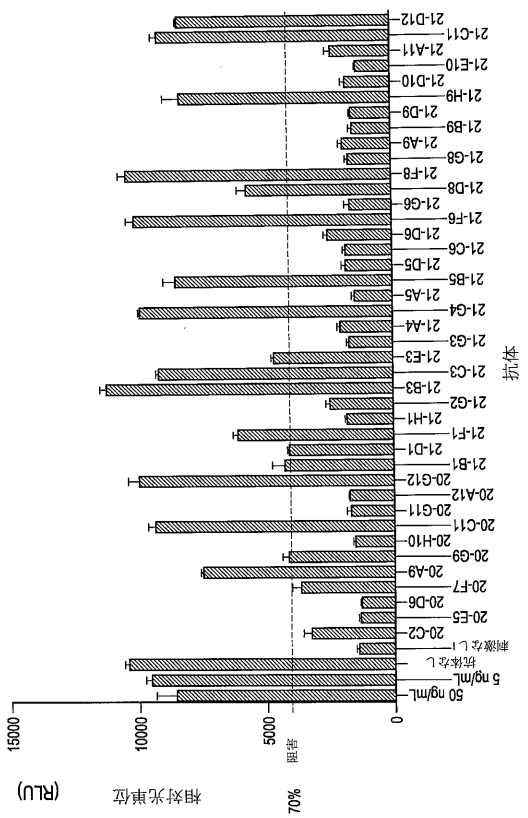
表１５　IL-23 ヘテロ二量体残基に関する溶媒アクセス可能表面積相違

p19 残基(配列番号 145)	溶媒曝露表面積相違($Å^2$)
Ser46	18.7
Ala47	14.9
Pro49	79.8
Leu50	99.5
His53	61.2
Glu112	62.8
Pro113	45.7
Ser114	69.5
Leu115	50.3
Leu116	127.2
Pro117	54.1
Asp118	37.0
Pro120	18.8
Pro155	16.9
Trp156	140.7
Leu159	21.8
Leu160	17.0
Phe163	56.6
p40 残基(配列番号 147)	
Lys121	86.2
Glu122	21.8
Pro123	22.1
Asn125	26.7
Arg283	22.6

【図１Ａ】



【図１Ｂ】



【配列表】
2016102122000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成28年1月4日(2016.1.4)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異な

らないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【手続補正書】
【提出日】平成28年2月15日(2016.2.15)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から３のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項２】
請求項１の単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域もまた含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３】
請求項１の単離抗原結合タンパク質であって、以下：
ａ）表３に示すようなＣＤＲＨ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異な

らないＣＤＲＨ１；
ｂ）表３に示すようなＣＤＲＨ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ２；
ｃ）表３に示すようなＣＤＲＨ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＨ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を含み；そして、以下：
ｄ）表３に示すようなＣＤＲＬ１から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ１；
ｅ）表３に示すようなＣＤＲＬ２から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ２；
ｆ）表３に示すようなＣＤＲＬ３から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならないＣＤＲＬ３；
からなる群より選択されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む少なくとも１つの軽鎖可変領域もまた含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項４】
ａ）配列番号１２９のＣＤＲＨ１、配列番号１３２のＣＤＲＨ２、配列番号１３６のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２３のＣＤＲＬ１、配列番号８１のＣＤＲＬ２、および配列番号７６のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
ｂ）配列番号１３１のＣＤＲＨ１、配列番号１３４のＣＤＲＨ２、配列番号１３７のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２４のＣＤＲＬ１、配列番号１２６のＣＤＲＬ２および配列番号１２８のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
ｃ）ａ）配列番号１３０のＣＤＲＨ１、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、配列番号９９のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号６８のＣＤＲＬ１、配列番号６９のＣＤＲＬ２、および配列番号６７のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；ならびに
ｄ）配列番号９１のＣＤＲＨ１、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、配列番号１３８のＣＤＲＨ３、ならびに配列番号１２５のＣＤＲＬ１、配列番号１２７のＣＤＲＬ２、および配列番号６４のＣＤＲＬ３を有する抗原結合タンパク質；
からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項５】
配列番号９１、９４、９７、１００、および１０３からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；
配列番号９２、９５、９８、１０１、１０４、１０７、および１１０からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；
配列番号９３、９６、９９、１０２、および１０５からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；
配列番号６２、６５、６８、７１、および７４からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；
配列番号６３、６６、６９、７２、７５、および７８からなる群より選択されるＣＤＲＬ２；ならびに
配列番号６４、６７、７０および７３からなる群より選択されるＣＤＲＬ３；
を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項６】
配列番号９１、１０６、１０９、１１２、および１１５からなる群より選択されるＣＤＲＨ１；
配列番号１１３、１１６、１１８、１２０、１２１、および１２２からなる群より選択されるＣＤＲＨ２；
配列番号１０８、１１１、１１４、１１７、および１１９からなる群より選択されるＣＤＲＨ３；
配列番号７７、８０、８３、８５、８６、８７、８８、８９および９０からなる群より選択されるＣＤＲＬ１；

配列番号８１であるＣＤＲＬ２；ならびに
配列番号７６、７９、８２および８４からなる群より選択されるＣＤＲＬ３；
を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項７】
ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって：
ａ）配列番号３１のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１３を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１のアミノ酸残基２３～３６、５２～５８および９１～１０１を含む軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号３４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９９～１１０を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号３６のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１０を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号４のアミノ酸残基２３～３６、５２～６２および９７～１０５を含む軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号３８のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号７のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｄ）配列番号４０のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｅ）配列番号４２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６６および９９～１１４を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１１のアミノ酸残基２３～３４、５０～６１および９４～１０６を含む軽鎖可変領域；
ｆ）配列番号４４のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｇ）配列番号４６または１５３のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｈ）配列番号４８のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１７のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｉ）配列番号５０のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１０１～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号１９のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；
ｊ）配列番号５２のアミノ酸残基３１～３５、５０～６５および９８～１０７を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２１のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および９８～１０７を含む軽鎖可変領域；
ｋ）配列番号５４のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２３のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；

ｌ）配列番号５６のアミノ酸残基３１～３７、５２～６７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２５のアミノ酸残基２４～３４、５０～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域；ならびに
ｍ）配列番号５８のアミノ酸残基３１～３７、５２～５７および１００～１０９を含む重鎖可変領域；ならびに
配列番号２７のアミノ酸残基２４～３４、５００～５６および８９～９７を含む軽鎖可変領域
からなる群より選択される、少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項８】
少なくとも１つの重鎖可変領域および少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項９】
少なくとも２つの重鎖可変領域および少なくとも２つの軽鎖可変領域を含む、請求項１の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１０】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１３のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならず；そして軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から１３のアミノ酸置換、付加および／または欠失より多く異ならない、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項１１】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１２】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から５のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１３】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１４】
重鎖可変領域配列が、表２に示すような重鎖可変領域配列から１のアミノ酸置換、挿入または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１５】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から７のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１６】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から４のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１７】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から２のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１８】
軽鎖可変領域配列が、表１に示すような軽鎖可変領域配列から１のアミノ酸置換、挿入および／または欠失より多く異ならない、請求項１０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項１９】
ａ）配列番号１４０の重鎖可変領域および配列番号３０の軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号１４１の重鎖可変領域および配列番号６１の軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号１４２の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；ならびに

ｄ）配列番号１４３の重鎖可変領域および配列番号１３９の軽鎖可変領域；
からなる群より選択される、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項２０】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。
【請求項２１】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２２】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２３】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６および５８に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２４】
配列番号４４、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５８および１５３からなる群より選択される、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５および２７からなる群より選択される、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２５】
配列番号３１、３４、３６、３８、４０および４２からなる群より選択される、重鎖可変領域；ならびに
配列番号１、４、７、９および１１からなる群より選択される、軽鎖可変領域；
を含む、請求項２０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項２６】
ａ）配列番号３１の重鎖可変領域および配列番号１の軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号３４または３６の重鎖可変領域および配列番号４の軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号３８の重鎖可変領域および配列番号７の軽鎖可変領域；
ｄ）配列番号４０の重鎖可変領域および配列番号９の軽鎖可変領域；
ｅ）配列番号４２の重鎖可変領域および配列番号１１の軽鎖可変領域；
ｆ）配列番号４４の重鎖可変領域および配列番号１３の軽鎖可変領域；
ｇ）配列番号４６または１５３の重鎖可変領域および配列番号１５の軽鎖可変領域；
ｈ）配列番号４８の重鎖可変領域および配列番号１７の軽鎖可変領域；

ｉ）配列番号５０の重鎖可変領域および配列番号１９の軽鎖可変領域；
ｊ）配列番号５２の重鎖可変領域および配列番号２１の軽鎖可変領域；
ｋ）配列番号５４の重鎖可変領域および配列番号２３の軽鎖可変領域；
ｌ）配列番号５６の重鎖可変領域および配列番号２５の軽鎖可変領域；
ｍ）配列番号５８の重鎖可変領域および配列番号２７の軽鎖可変領域；
からなる群より選択される重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質。

【請求項２７】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチ（ｃｏｖｅｒｅｄ　ｐａｔｃｈ）が、配列番号１５の残基接触３０、３１、３２、４９、５０、５２、５３、５６、９２および９４を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項２８】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号４６の残基接触３１～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項２９】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１の残基接触３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および９８を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３０】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号３１の残基接触１、２６、２８、３１、３２、５２、５３、５９、７６、１０１、１０２および１０４～１０８を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３１】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号４６の残基３２～３５、５４、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３２】
請求項３１記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号４６の残基３１～３５、５４、５６、５８～６０、６６、および１０１～１０５から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３３】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５２、５３、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。

【請求項３４】
請求項３３記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１５の残基３０～３２、４９、５０、５２、５３、５６、９１～９４および９６から５Åまたはそれ未満である、前

記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３５】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号３１の残基２６～２８、３１、５３、５９、１０２および１０４～１０８から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３６】
請求項３５記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号３１の残基１、２６～２８、３０～３２、５２、５３、５９、１００および１０２～１０８から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３７】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトIL－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１の残基３１～３４、５１、５２、５５、６８および９３から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３８】
請求項３７記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１の残基２９、３１～３４、５１、５２、５５、６８、９３および１００から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項３９】
抗体である、請求項１、４、７、１０、１９、２０、２６～３１、３３、３５または３７の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４０】
前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異性抗体、またはその抗体断片である、請求項３９の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４１】
前記抗体断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、$F(ab')_2$断片、Ｆｖ断片、ディアボディ、または一本鎖抗体分子である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４２】
ヒト抗体である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４３】
モノクローナル抗体である、請求項４０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４４】
ＩｇＧ１型、ＩｇＧ２型、ＩｇＧ３型またはＩｇＧ４型のものである、請求項３９の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４５】
ＩｇＧ１型またはＩｇＧ２型のものである、請求項４４の単離抗原結合タンパク質。
【請求項４６】
請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の抗原結合タンパク質をコードする、単離核酸分子。
【請求項４７】
少なくとも１つの重鎖可変領域が、配列番号３２、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９および１５２からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされ、そして少なくとも１つの軽鎖可変領域が、配列番号２、５、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、および２８からなる群より選択される単離核酸分子によってコードされる、請求項４６の単離核酸分子。
【請求項４８】

前記核酸分子が制御配列に調節可能であるように連結されている、請求項４７記載の核酸分子。
【請求項４９】
請求項４６記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項５０】
請求項４６記載の核酸分子を含む宿主細胞。
【請求項５１】
請求項４９記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項５２】
請求項４７の核酸分子断片またはその相補体である、ハイブリダイゼーション・プローブ、ＰＣＲプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するのに十分な単離ポリヌクレオチド。
【請求項５３】
前記抗原結合タンパク質を分泌する宿主細胞から、前記抗原結合タンパク質を調製する工程を含む、請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の抗原結合タンパク質を作製する方法。
【請求項５４】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基接触、残基１１２～１２０内の残基接触、および残基１５５～１６３内の残基接触を含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項５５】
請求項５４記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際に形成されるカバードパッチが、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基接触をさらに含み、前記残基接触が、溶媒曝露表面積によって決定されるように１０Å^{2}より大きいかまたは１０Å^{2}に等しい差分値を有する、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項５６】
ヒトＩＬ－２３に結合する単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１４５に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ１９サブユニットの残基４６～５８内の残基、残基１１２～１２３内の残基、および残基１５５～１６３内の残基から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項５７】
請求項５６記載の単離抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質がヒトＩＬ－２３に結合した際、Ｘ線結晶学によって決定されるように、前記抗原結合タンパク質が、配列番号１４７に記載するようなヒトＩＬ－２３ｐ４０サブユニットの残基１２１～１２５内の残基から５Åまたはそれ未満である、前記単離抗原結合タンパク質。
【請求項５８】
ａ）ヒトＩＬ－２３活性を減少させる特性；
ｂ）炎症促進性サイトカインの産生を減少させる特性；
ｃ）≦５ｘ１０$^{-8}$ＭのＫ$_D$でヒトＩＬ－２３に結合する特性；
ｄ）≦５ｘ１０$^{-6}$　１/ｓのＫ$_{off}$速度を有する特性；および
ｅ）≦４００ｐＭのＩＣ$_{50}$を有する特性；
からなる群より選択される少なくとも１つの特性を有する、請求項１、４、７、１０、１９、２０、２６～３１、３３、３５、３７、５４または５６の単離抗原結合タンパク質。
【請求項５９】
請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの抗原結合タンパク

質および薬学的に許容されうる賦形剤を含む、薬学的組成物。
【請求項６０】
標識基またはエフェクター基をさらに含む、請求項５９の薬学的組成物。
【請求項６１】
前記標識基が、同位体標識、磁気標識、レドックス活性部分、光学色素、ビオチン化基および二次レポーターによって認識されることがあらかじめ決定されたポリペプチド・エピトープからなる群より選択される、請求項６０の薬学的組成物。
【請求項６２】
前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、療法基および化学療法基からなる群より選択される、請求項６０の薬学的組成物。
【請求項６３】
前記抗原結合タンパク質が、標識基にカップリングしている、請求項６０の単離抗原結合タンパク質。
【請求項６４】
患者において、ＩＬ－２３に関連する状態を治療するかまたは防止するための方法であって、こうした方法を必要とする患者に、請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの単離抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、前記方法。
【請求項６５】
状態が、炎症性障害、リウマチ性障害、自己免疫障害、腫瘍学的障害および胃腸障害からなる群より選択される、請求項６４の方法。
【請求項６６】
状態が、多発性硬化症、関節リウマチ、癌、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、自己免疫心筋炎；１型糖尿病および強直性脊椎炎からなる群より選択される、請求項６５の方法。
【請求項６７】
単離抗原結合タンパク質が、単独で、または併用療法として投与される、請求項６４の方法。
【請求項６８】
請求項１、４、７、１０、１９、２０または２６の少なくとも１つの抗原結合タンパク質の有効量を投与する工程を含む、患者においてＩＬ－２３活性を減少させる方法。
【請求項６９】
前記ＩＬ－２３活性が炎症促進性サイトカインの産生を誘導することである、請求項６８のＩＬ－２３活性を減少させる方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N 1/21		
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N 5/10		
C12P 21/08	*(2006.01)*	C12P 21/08		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P 29/00	101	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 1/04		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 25/00		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P 37/02		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P 37/06		
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61P 17/06		
A61K 49/00	*(2006.01)*	A61K 39/395	D	
A61K 51/00	*(2006.01)*	A61K 39/395	N	
		A61K 49/00	C	
		A61K 49/00	A	
		A61K 49/02	A	

(72)発明者 タウン，ジェニファー・イー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１７，シアトル，ノースウエスト・ナインティセブンス・ストリート ２６２８
(72)発明者 チェン，ジャネット・ディー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１９，シアトル，ウエスト・リー・ストリート ３１０
(72)発明者 オニール，ジェイソン・シー
アメリカ合衆国ワシントン州９８０３６，ブライヤー，サーティーナインス・アベニュー・ウエスト ２３０２３
(72)発明者 チャン，ユー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１７７，ショアライン，エイス・アベニュー・ノースウエスト １９１４１
(72)発明者 スン，ユー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１２５，シアトル，トゥエンティエイス・アベニュー・ノースイースト １３７４７
(72)発明者 サーン，ヘザー
アメリカ合衆国ワシントン州９８１１５，シアトル，サーティーシックスス・アベニュー・ノースイースト ６５５６
(72)発明者 パイパー，デレク・イー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９５０５１，サンタクララ，ギアニーニ・ドライブ ６７５
(72)発明者 ケッチェム，ランダル・アール
アメリカ合衆国ワシントン州９８２９６，スノーホーミシュ，ワンハンドレッドフィフティーセカンド・ストリート・サウスイースト ６３３２

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA44 BA61 CA01 DA01 DA02 DA05 DA11 EA04 GA01
GA11 HA03 HA08
4B064 AG26 AG27 CA19 CA20 CC24 CE10 CE12 DA01
4B065 AA01X AA57X AA87X AA90Y AB01 AB02 BA02 BA08 CA24 CA25
CA44

4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 AA25 AA27 BB11 BB36 BB41 BB43
CC02 CC22 CC23 DD62 DD63 DD88 EE01 GG01 HH03 HH07
KA04 KA05 KA27 KA28 KA29 KA34
4H045 AA11 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74 GA21 GA26