

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成27年10月29日(2015.10.29)

【公表番号】特表2015-505665(P2015-505665A)

【公表日】平成27年2月26日(2015.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-013

【出願番号】特願2014-537750(P2014-537750)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	49/00	A
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月3日(2015.9.3)

【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】

ヒトのモノクローナル抗T A R - D N A 結合タンパク質43kDa(TDP-43)抗体。

【請求項2】

TDP-43ポリペプチドと特異的に結合するモノクローナル抗TDP-43抗体であって、以下から成る群から選択されるアミノ酸配列から成るモノクローナル抗TDP-43抗体：

- (a) 配列番号94のアミノ酸残基2～106；
- (b) 配列番号94のアミノ酸残基99～204；
- (c) 配列番号94のアミノ酸残基183～273；
- (d) 配列番号94のアミノ酸残基258～414；
- (e) 409位及び410位の少なくとも1つでセリンがリン酸化される配列番号94のアミノ酸残基390～414。

【請求項3】

抗体が、配列番号94のアミノ酸残基258～414から成るTDP-43ポリペプチドと特異的に結合するが、TDP-43の258～414 AMM321GGGポリペプチドと結合しない請求項2に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項4】

Q Y G D V M D V F I P (配列番号123) ; A A I G W G S A S N A (配列番号124) ; D M T E D E L R E F F (配列番号125) 、 E D E N D E P (配列番号126) 、 V Q V K K D L (配列番号127) 、 K E Y F S T F (配列番号128) 、 I I K G I S V (配列番号315) 、 N Q S G P S G (配列番号316) 、 F N G G F G S (配列番号317) 、 F G N S R G G G A G L (配列番号318) 、 S N A G S G S G F N G (配列番号319) 、 Q L E R S G R F G G N (配列番号320) 、 E I P S E D D (配列番号321) 、 F N G G F G S S M D S (配列番号322) 、 S I N P A M M A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号323) 及びそれらの組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチドと特異的に結合するモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項5】

抗体が、F G N S R G G G A G L (配列番号318) のアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチド及びS N A G S G S G F N G (配列番号319) のアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチドと特異的に結合する請求項4に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項6】

抗体が、S I N P A M M A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号323) のアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチドと特異的に結合するが、S I N P G G G A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号314) のアミノ酸配列を含むポリペプチドに結合しない請求項4に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項7】

ヒトTDP-43の病的形態に特異的に結合する請求項1～6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項8】

免疫組織化学にて完全長のヒトTDP-43、切り詰めたヒトTDP-43又は病的なヒトTDP-43の任意の組み合わせに特異的に結合する請求項1～6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項9】

ヒトの脳組織における細胞質又は神経突起のTDP-43に特異的に結合する請求項1～6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項10】

重鎖可変領域VHを含み、前記重鎖可変領域が、NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体の1、2又は3のVHCDRを含む請求項1～9のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項11】

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体のVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3を含む請求項10に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項12】

以下のうちの1以上を含む請求項10に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体：
(a)配列番号11、19、28、37、46、54、62、70、79、88、131、139、147、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、及び268から成る群から選択されるVHCDR1、
(b)配列番号4、12、20、29、38、47、55、63、71、80、89、132、140、148、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261及び269から成る群から選択されるVHCDR2、および
(c)配列番号5、13、21、30、39、48、56、64、72、81、90、133、141、149、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、及び270から成る群から選択されるVHCDR3。

【請求項13】

以下を含む請求項11に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体：
(a)配列番号11、19、28、37、46、54、62、70、79、88、131、139、147、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、及び268から成る群から選択されるVHCDR1、
(b)配列番号4、12、20、29、38、47、55、63、71、80、89、1

32、140、148、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261及び269から成る群から選択されるVHCDR2、および

(c)配列番号5、13、21、30、39、48、56、64、72、81、90、133、141、149、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、及び270から成る群から選択されるVHCDR3。

【請求項14】

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体のVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3を含み、VHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3が表2に列記されるように定義される請求項13に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項15】

軽鎖可変領域VLを含み、前記軽鎖可変領域が、NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体の1、2又は3のVLCDRを含む請求項1~14のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項16】

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体のVLCDR1、VLCDR2及びVLCDR3を含む請求項15に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項17】

以下のうちの1以上を含む請求項15に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体：

(a)配列番号7、15、23、32、42、50、58、66、74、84、91、135、143、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272及び326から成る群から選択されるVLCDR1、

(b)配列番号8、16、24、33、43、51、59、67、75、85、92、136、144、153、161、169、177、185、193、201、209、2

17、225、233、241、249、257、265、273及び327から成る群から選択されるVLC DR 2、および

(c) 配列番号9、17、25、34、44、52、60、68、76、86、93、137、145、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274及び328から成る群から選択されるVLC DR 3。

【請求項18】

以下を含む請求項17に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体：

(a) 配列番号7、15、23、32、42、50、58、66、74、84、91、135、143、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272及び326から成る群から選択されるVLC DR 1、

(b) 配列番号8、16、24、33、43、51、59、67、75、85、92、136、144、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273及び327から成る群から選択されるVLC DR 2、および

(c) 配列番号9、17、25、34、44、52、60、68、76、86、93、137、145、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274及び328から成る群から選択されるVLC DR 3。

【請求項19】

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体のVLC DR 1、VLC DR 2及びVLC DR 3を含み、VLC DR 1、VLC DR 2及びVLC DR 3が表2に列記されるように定義される請求項18に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項20】

配列番号1、10、18、26、35、45、53、61、69、77、87、130、138、146、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、及び267から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一である重鎖可変領域VH含む請求項1~19のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項21】

重鎖可変領域が、配列番号1、10、18、26、35、45、53、61、69、77、87、130、138、146、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、及び267から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む請求項20に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項22】

配列番号6、14、22、31、40、49、57、65、73、82、122、134、142、150、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、及び271から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、9

7%、98%又は99%同一である軽鎖可変領域VL含む請求項1～21のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項23】

軽鎖可変領域が、配列番号6、14、22、31、40、49、57、65、73、82、122、134、142、150、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、及び271から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む請求項22に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項24】

配列番号1のVHと配列番号6のVL、配列番号10のVHと配列番号14のVL、配列番号18のVHと配列番号22のVL、配列番号26のVHと配列番号31のVL、配列番号35のVHと配列番号40のVL、配列番号45のVHと配列番号49のVL、配列番号53のVHと配列番号57のVL、配列番号61のVHと配列番号65のVL、配列番号69のVHと配列番号73のVL、配列番号77のVHと配列番号82のVL、配列番号87のVHと配列番号122のVL、配列番号130のVHと配列番号134のVL、配列番号138のVHと配列番号142のVL、配列番号146のVHと配列番号150のVL、配列番号146のVHと配列番号151のVL、配列番号155のVHと配列番号159のVL、配列番号163のVHと配列番号167のVL、配列番号171のVHと配列番号175のVL、配列番号179のVHと配列番号183のVL、配列番号187のVHと配列番号191のVL、配列番号195のVHと配列番号199のVL、配列番号203のVHと配列番号207のVL、配列番号211のVHと配列番号215のVL、配列番号219のVHと配列番号223のVL、配列番号227のVHと配列番号231のVL、配列番号235のVHと配列番号239のVL、配列番号243のVHと配列番号247のVL、配列番号251のVHと配列番号255のVL、配列番号259のVHと配列番号263のVL、及び配列番号267のVHと配列番号271のVLから成る群から選択されるVHとVLの対を含む請求項1～16のいずれか1項に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

【請求項25】

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体と同じTDP-43のエピトープに結合するモノクローナル抗体。

【請求項26】

TDP-43への特異的な結合について、NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から選択される抗体と競合するモノクローナル抗体。

【請求項27】

ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体又はマウス化抗体である請求項 2 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 28】

抗原結合性の抗体断片である請求項 2 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 29】

抗体断片が、単鎖 Fv 断片 (scFv)、Fab' 断片、Fab 断片及び F(ab')2 断片から成る群から選択される請求項 28 に記載の抗体。

【請求項 30】

請求項 10 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の抗体の VH 及び / 又は VL を含む単離されたポリペプチド。

【請求項 31】

請求項 30 に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 32】

配列番号 95 ~ 116 及び 275 ~ 310 から成る群から選択されるヌクレオチド配列を含む請求項 31 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 33】

請求項 31 又は 32 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 34】

請求項 31 又は 32 に記載のポリヌクレオチド又は請求項 33 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 35】

抗 TDP-43 抗体又はその免疫グロブリン鎖を調製する方法であって、

(a) 請求項 34 に記載に細胞を培養することと、

(b) 培養物から前記抗体又はその免疫グロブリン鎖を単離することを含む方法。

【請求項 36】

請求項 35 に記載の方法によって得られる抗体。

【請求項 37】

検出可能に標識される請求項 1 ~ 29 又は 36 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 38】

検出可能な標識が、酵素、放射性同位元素、蛍光色素分子及び重金属から成る群から選択される請求項 37 に記載の抗体。

【請求項 39】

薬剤に連結される請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む組成物。

【請求項 41】

医薬組成物であり、さらに薬学上許容可能な担体を含む請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

ワクチンである請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

さらに TDP-43 タンパク質症を治療するのに有用な追加の剤を含む請求項 41 又は 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

診断用組成物であり、任意で、免疫診断法又は核酸に基づく診断法で従来使用されている試薬を含む請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 45】

TDP-43 タンパク質症を治療することを、それを必要とする対象にて行うための、請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む組成物。

【請求項 46】

対象にて TDP - 43 タンパク質症の予防処置又は治療処置のために、その進行をモニターする、又はその治療に対する応答をモニターするために医薬組成物又は診断用組成物を調製するための請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体の使用。

【請求項 47】

TDP - 43 のレベルを、対象における TDP - 43 タンパク質症の指標とする方法であって、

(a) 請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体によって対象からの試料にて TDP - 43 のレベルを決定することと、

(b) 前記 TDP - 43 のレベルを、1 以上の対照の対象における TDP - 43 のレベルを示す参照標準と比較することを含み、

TDP - 43 のレベルと参照標準との間の差異又は類似性は、対象が TDP - 43 タンパク質症に罹っていることを示す方法。

【請求項 48】

TDP - 43 タンパク質症が、嗜銀性顆粒痴呆、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症 (ALS)、グアムの ALS / パーキンソン型認知症複合体、大脳皮質基底核変性症、レビー小体認知症、ハンチントン病、レビー小体病、運動ニューロン病、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、前頭側頭認知症、ユビキチン陽性の封入体を伴った前頭側頭葉変性症、海馬硬化症、封入体ミオパシー、封入体筋炎、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、Ki i 半島におけるパーキンソン / 認知症複合体、及びピック病から成る群から選択される請求項 46 に記載の使用。

【請求項 49】

ヒト又は動物の体で TDP - 43 を生体内検出するために又は治療剤及び / 又は診断剤を TDP - 43 に対して標的化するために組成物を調製するための請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体の使用。

【請求項 50】

前記生体内検出が、ポジトロン放出断層撮影 (PET)、単一光子放出型断層撮影 (SPECT)、近赤外線 (NIR) 光学画像撮影又は磁気共鳴画像撮影 (MRI) を含む請求項 49 に記載の使用。

【請求項 51】

TDP - 43 タンパク質症の診断又は進行のモニターに有用なキットであって、請求項 1 ~ 29 又は 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの抗体を含むキット。

【請求項 52】

TDP - 43 タンパク質症が、嗜銀性顆粒痴呆、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症 (ALS)、グアムの ALS / パーキンソン型認知症複合体、大脳皮質基底核変性症、レビー小体認知症、ハンチントン病、レビー小体病、運動ニューロン病、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、前頭側頭認知症、ユビキチン陽性の封入体を伴った前頭側頭葉変性症、海馬硬化症、封入体ミオパシー、封入体筋炎、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、Ki i 半島におけるパーキンソン / 認知症複合体、及びピック病から成る群から選択される請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 53】

TDP - 43 タンパク質症が、嗜銀性顆粒痴呆、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症 (ALS)、グアムの ALS / パーキンソン型認知症複合体、大脳皮質基底核変性症、レビー小体認知症、ハンチントン病、レビー小体病、運動ニューロン病、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、前頭側頭認知症、ユビキチン陽性の封入体を伴った前頭側頭葉変性症、海馬硬化症、封入体ミオパシー、封入体筋炎、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、Ki i 半島におけるパーキンソン / 認知症複合体、及びピック病から成る群から選択される請求項 47 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

追加の実施形態では、本発明はTDP-43神経性タンパク質症を治療する又は予防する方法を提供する。一実施形態によれば、本発明の方法は、有効濃度のTDP-43に特異的な抗体（たとえば、完全長抗体又は抗体のTDP-43結合性の断片又は誘導体）を対象に投与することを含む。追加の実施形態では、本発明はTDP-43神経性タンパク質症を治療する又は予防する方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、TDP-43に特異的な抗体を投与して前頭側頭葉変性症（FTLD）又は筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療する又は予防する。別の実施形態では、TDP-43に特異的な抗体を投与してアルツハイマー病、パーキンソン病、及びレビー小体病から選択される神経変性疾患を治療する又は予防する。別の実施形態では、TDP-43に特異的な抗体を投与して、嗜銀性顆粒痴呆、グアムのALS/パーキンソン型認知症複合体、大脳皮質基底核変性症、レビー小体認知症、ハンチントン病、運動ニューロン病、前頭側頭葉変性症（FTLD）、前頭側頭認知症、ユビキチン陽性の封入体を伴った前頭側頭葉変性症、海馬硬化症、封入体ミオパシー、封入体筋炎、パーキンソン病認知症、Kii半島におけるパーキンソン/認知症複合、ピック病及びマシャド・ジョセフ病又は認知症から選択される疾患を治療する又は予防する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

ヒトのモノクローナル抗TAR-DNA結合タンパク質43kDa(TDP-43)抗体。

(項目2)

TDP-43ポリペプチドと特異的に結合するモノクローナル抗TDP-43抗体であって、以下から成る群から選択されるアミノ酸配列から成るモノクローナル抗TDP-43抗体：

- (a) 配列番号94のアミノ酸残基2～106；
- (b) 配列番号94のアミノ酸残基99～204；
- (c) 配列番号94のアミノ酸残基183～273；
- (d) 配列番号94のアミノ酸残基258～414；
- (e) 409位及び410位の少なくとも1つでセリンがリン酸化される配列番号94のアミノ酸残基390～414。

(項目3)

抗体が、配列番号94のアミノ酸残基258～414から成るTDP-43ポリペプチドと特異的に結合するが、TDP-43の258～414 AMM321GGGポリペプチドと結合しない項目2に記載のモノクローナル抗体。

(項目4)

Q Y G D V M D V F I P (配列番号123) ; A A I G W G S A S N A (配列番号124) ; D M T E D E L R E F F (配列番号125) 、 E D E N D E P (配列番号126) 、 V Q V K K D L (配列番号127) 、 K E Y F S T F (配列番号128) 、 I I K G I S V (配列番号315) 、 N Q S G P S G (配列番号316) 、 F N G G F G S (配列番号317) 、 F G N S R G G G A G L (配列番号318) 、 S N A G S G S G F N G (配列番号319) 、 Q L E R S G R F G G N (配列番号320) 、 E I P S E D D (配列番号321) 、 F N G G F G S S M D S (配列番号322) 、 S I N P A M M A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号323) 及びそれらの組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチドと特異的に結合するモノクローナル抗TDP-43抗体。

(項目5)

抗体が、F G N S R G G G A G L (配列番号318) のアミノ酸配列を含むTDP-43ポリペプチド及びS N A G S G S G F N G (配列番号319) のアミノ酸配列を含むT

D P - 4 3 ポリペプチドと特異的に結合する項目 4 に記載のモノクローナル抗体。

(項目 6)

抗体が、S I N P A M M A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号 3 2 3) のアミノ酸配列を含む T D P - 4 3 ポリペプチドと特異的に結合するが、S I N P G G G A A A Q A A L Q S S W G M M G M L A S Q (配列番号 3 1 4) のアミノ酸配列を含むポリペプチドに結合しない項目 4 に記載のモノクローナル抗体。

(項目 7)

ヒト T D P - 4 3 の病的形態に特異的に結合する項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体。

(項目 8)

免疫組織化学にて完全長のヒト T D P - 4 3 、切り詰めたヒト T D P - 4 3 又は病的なヒト T D P - 4 3 の任意の組み合わせに特異的に結合する項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体。

(項目 9)

ヒトの脳組織における細胞質又は神経突起の T D P - 4 3 に特異的に結合する項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体。

(項目 10)

重鎖可変領域 V H を含み、前記重鎖可変領域が、N I - 2 0 5 . 3 F 1 0 、N I - 2 0 5 . 5 1 C 1 、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2 、N I - 2 0 5 . 8 A 2 、N I - 2 0 5 . 1 5 F 1 2 、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4 、N I - 2 0 5 . 2 5 F 3 、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7 、N I - 2 0 5 . 2 1 G 1 、N I - 2 0 5 . 6 8 G 5 、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1 、N I 2 0 5 . 4 1 D 1 、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1 、N I 2 0 5 . 9 E 1 2 、N I 2 0 5 . 9 8 H 6 、N I 2 0 5 . 1 0 D 3 、N I 2 0 5 . 4 4 B 2 、N I 2 0 5 . 3 8 H 2 、N I 2 0 5 . 3 6 D 5 、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1 、N I 2 0 5 . 1 4 H 5 、N I 2 0 5 . 3 1 D 2 、N I 2 0 5 . 8 F 8 、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1 、N I 2 0 5 . 8 C 1 0 、N I 2 0 5 . 1 0 H 7 、N I 2 0 5 . 1 A 9 、N I 2 0 5 . 1 4 W 3 、及び N I 2 0 5 . 1 9 G 5 から成る群から選択される抗体の 1 、2 又は 3 の V H C D R を含む項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体。

(項目 11)

N I - 2 0 5 . 3 F 1 0 、N I - 2 0 5 . 5 1 C 1 、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2 、N I - 2 0 5 . 8 A 2 、N I - 2 0 5 . 1 5 F 1 2 、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4 、N I - 2 0 5 . 2 5 F 3 、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7 、N I - 2 0 5 . 2 1 G 1 、N I - 2 0 5 . 6 8 G 5 、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1 、N I 2 0 5 . 4 1 D 1 、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1 、N I 2 0 5 . 9 E 1 2 、N I 2 0 5 . 9 8 H 6 、N I 2 0 5 . 1 0 D 3 、N I 2 0 5 . 4 4 B 2 、N I 2 0 5 . 3 8 H 2 、N I 2 0 5 . 3 6 D 5 、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1 、N I 2 0 5 . 1 4 H 5 、N I 2 0 5 . 3 1 D 2 、N I 2 0 5 . 8 F 8 、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1 、N I 2 0 5 . 8 C 1 0 、N I 2 0 5 . 1 0 H 7 、N I 2 0 5 . 1 A 9 、N I 2 0 5 . 1 4 W 3 、及び N I 2 0 5 . 1 9 G 5 から成る群から選択される抗体の V H C D R 1 、V H C D R 2 及び V H C D R 3 を含む項目 1 0 に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体。

(項目 12)

以下のうちの 1 以上を含む項目 1 0 に記載のモノクローナル抗 T D P - 4 3 抗体 :

(a) 配列番号 1 1 、1 9 、2 8 、3 7 、4 6 、5 4 、6 2 、7 0 、7 9 、8 8 、1 3 1 、1 3 9 、1 4 7 、1 5 6 、1 6 4 、1 7 2 、1 8 0 、1 8 8 、1 9 6 、2 0 4 、2 1 2 、2 2 0 、2 2 8 、2 3 6 、2 4 4 、2 5 2 、2 6 0 、及び 2 6 8 から成る群から選択される V H C D R 1 、

(b) 配列番号 4 、1 2 、2 0 、2 9 、3 8 、4 7 、5 5 、6 3 、7 1 、8 0 、8 9 、1 3 2 、1 4 0 、1 4 8 、1 5 7 、1 6 5 、1 7 3 、1 8 1 、1 8 9 、1 9 7 、2 0 5 、2 1 3 、2 2 1 、2 2 9 、2 3 7 、2 4 5 、2 5 3 、2 6 1 及び 2 6 9 から成る群から選択される V H C D R 2 、および

(c) 配列番号 5 、1 3 、2 1 、3 0 、3 9 、4 8 、5 6 、6 4 、7 2 、8 1 、9 0 、1

3 3、1 4 1、1 4 9、1 5 8、1 6 6、1 7 4、1 8 2、1 9 0、1 9 8、2 0 6、2
1 4、2 2 2、2 3 0、2 3 8、2 4 6、2 5 4、2 6 2、及び2 7 0から成る群から選
択されるV H C D R 3。

(項目13)

以下を含む項目11に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体:

(a) 配列番号11、19、28、37、46、54、62、70、79、88、131
、139、147、156、164、172、180、188、196、204、212
、220、228、236、244、252、260、及び268から成る群から選択さ
れるV H C D R 1、

(b) 配列番号4、12、20、29、38、47、55、63、71、80、89、1
32、140、148、157、165、173、181、189、197、205、2
13、221、229、237、245、253、261及び269から成る群から選択
されるV H C D R 2、および

(c) 配列番号5、13、21、30、39、48、56、64、72、81、90、1
33、141、149、158、166、174、182、190、198、206、2
14、222、230、238、246、254、262、及び270から成る群から選
択されるV H C D R 3。

(項目14)

N I - 2 0 5 . 3 F 1 0、N I - 2 0 5 . 5 1 C 1、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2、N I -
2 0 5 . 8 A 2、N I - 2 0 5 . 1 5 F 1 2、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4、N I - 2 0 5
. 2 5 F 3、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7、N I - 2 0 5 . 2 1 G 1、N I - 2 0 5 . 6 8 G
5、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1、N I 2 0 5 . 4 1 D 1、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1、N I 2
0 5 . 9 E 1 2、N I 2 0 5 . 9 8 H 6、N I 2 0 5 . 1 0 D 3、N I 2 0 5 . 4 4 B 2
、N I 2 0 5 . 3 8 H 2、N I 2 0 5 . 3 6 D 5、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1、N I 2 0 5
. 1 4 H 5、N I 2 0 5 . 3 1 D 2、N I 2 0 5 . 8 F 8、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1、N
I 2 0 5 . 8 C 1 0、N I 2 0 5 . 1 0 H 7、N I 2 0 5 . 1 A 9、N I 2 0 5 . 1 4 W
3、及びN I 2 0 5 . 1 9 G 5から成る群から選択される抗体のV H C D R 1、V H C D
R 2及びV H C D R 3を含み、V H C D R 1、V H C D R 2及びV H C D R 3が表2に列
記されるように定義される項目13に記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

(項目15)

軽鎖可変領域V Lを含み、前記軽鎖可変領域が、N I - 2 0 5 . 3 F 1 0、N I - 2 0
5 . 5 1 C 1、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2、N I - 2 0 5 . 8 A 2、N I - 2 0 5 . 1 5 F
1 2、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4、N I - 2 0 5 . 2 5 F 3、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7、
N I - 2 0 5 . 2 1 G 1、N I - 2 0 5 . 6 8 G 5、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1、N I 2 0
5 . 4 1 D 1、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1、N I 2 0 5 . 9 E 1 2、N I 2 0 5 . 9 8 H 6
、N I 2 0 5 . 1 0 D 3、N I 2 0 5 . 4 4 B 2、N I 2 0 5 . 3 8 H 2、N I 2 0 5 .
3 6 D 5、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1、N I 2 0 5 . 1 4 H 5、N I 2 0 5 . 3 1 D 2、N
I 2 0 5 . 8 F 8、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1、N I 2 0 5 . 8 C 1 0、N I 2 0 5 . 1 0
H 7、N I 2 0 5 . 1 A 9、N I 2 0 5 . 1 4 W 3、及びN I 2 0 5 . 1 9 G 5から成る
群から選択される抗体の1、2又は3のV L C D Rを含む項目1~14のいずれか1項に
記載のモノクローナル抗TDP-43抗体。

(項目16)

N I - 2 0 5 . 3 F 1 0、N I - 2 0 5 . 5 1 C 1、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2、N I -
2 0 5 . 8 A 2、N I - 2 0 5 . 1 5 F 1 2、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4、N I - 2 0 5
. 2 5 F 3、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7、N I - 2 0 5 . 2 1 G 1、N I - 2 0 5 . 6 8 G
5、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1、N I 2 0 5 . 4 1 D 1、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1、N I 2
0 5 . 9 E 1 2、N I 2 0 5 . 9 8 H 6、N I 2 0 5 . 1 0 D 3、N I 2 0 5 . 4 4 B 2
、N I 2 0 5 . 3 8 H 2、N I 2 0 5 . 3 6 D 5、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1、N I 2 0 5
. 1 4 H 5、N I 2 0 5 . 3 1 D 2、N I 2 0 5 . 8 F 8、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1、N
I 2 0 5 . 8 C 1 0、N I 2 0 5 . 1 0 H 7、N I 2 0 5 . 1 A 9、N I 2 0 5 . 1 4 W

3、及びN I 2 0 5 . 1 9 G 5 から成る群から選択される抗体のV L C D R 1、V L C D R 2 及びV L C D R 3 を含む項目 1 5 に記載のモノクローナル抗T D P - 4 3 抗体。

(項目 17)

以下のうちの 1 以上を含む項目 1 5 に記載のモノクローナル抗T D P - 4 3 抗体 :

(a) 配列番号 7、1 5、2 3、3 2、4 2、5 0、5 8、6 6、7 4、8 4、9 1、1 3 5、1 4 3、1 5 2、1 6 0、1 6 8、1 7 6、1 8 4、1 9 2、2 0 0、2 0 8、2 1 6、2 2 4、2 3 2、2 4 0、2 4 8、2 5 6、2 6 4、2 7 2 及び 3 2 6 から成る群から選択される V L C D R 1 、

(b) 配列番号 8、1 6、2 4、3 3、4 3、5 1、5 9、6 7、7 5、8 5、9 2、1 3 6、1 4 4、1 5 3、1 6 1、1 6 9、1 7 7、1 8 5、1 9 3、2 0 1、2 0 9、2 1 7、2 2 5、2 3 3、2 4 1、2 4 9、2 5 7、2 6 5、2 7 3 及び 3 2 7 から成る群から選択される V L C D R 2 、および

(c) 配列番号 9、1 7、2 5、3 4、4 4、5 2、6 0、6 8、7 6、8 6、9 3、1 3 7、1 4 5、1 5 4、1 6 2、1 7 0、1 7 8、1 8 6、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 4 2、2 5 0、2 5 8、2 6 6、2 7 4 及び 3 2 8 から成る群から選択される V L C D R 3 。

(項目 18)

以下を含む項目 1 7 に記載のモノクローナル抗T D P - 4 3 抗体 :

(a) 配列番号 7、1 5、2 3、3 2、4 2、5 0、5 8、6 6、7 4、8 4、9 1、1 3 5、1 4 3、1 5 2、1 6 0、1 6 8、1 7 6、1 8 4、1 9 2、2 0 0、2 0 8、2 1 6、2 2 4、2 3 2、2 4 0、2 4 8、2 5 6、2 6 4、2 7 2 及び 3 2 6 から成る群から選択される V L C D R 1 、

(b) 配列番号 8、1 6、2 4、3 3、4 3、5 1、5 9、6 7、7 5、8 5、9 2、1 3 6、1 4 4、1 5 3、1 6 1、1 6 9、1 7 7、1 8 5、1 9 3、2 0 1、2 0 9、2 1 7、2 2 5、2 3 3、2 4 1、2 4 9、2 5 7、2 6 5、2 7 3 及び 3 2 7 から成る群から選択される V L C D R 2 、および

(c) 配列番号 9、1 7、2 5、3 4、4 4、5 2、6 0、6 8、7 6、8 6、9 3、1 3 7、1 4 5、1 5 4、1 6 2、1 7 0、1 7 8、1 8 6、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 4 2、2 5 0、2 5 8、2 6 6、2 7 4 及び 3 2 8 から成る群から選択される V L C D R 3 。

(項目 19)

N I - 2 0 5 . 3 F 1 0、N I - 2 0 5 . 5 1 C 1、N I - 2 0 5 . 2 1 G 2、N I - 2 0 5 . 8 A 2、N I - 2 0 5 . 1 5 F 1 2、N I - 2 0 5 . 1 1 3 C 4、N I - 2 0 5 . 2 5 F 3、N I - 2 0 5 . 8 7 E 7、N I - 2 0 5 . 2 1 G 1、N I - 2 0 5 . 6 8 G 5、N I - 2 0 5 . 2 0 A 1、N I 2 0 5 . 4 1 D 1、N I 2 0 5 . 2 9 E 1 1、N I 2 0 5 . 9 E 1 2、N I 2 0 5 . 9 8 H 6、N I 2 0 5 . 1 0 D 3、N I 2 0 5 . 4 4 B 2、N I 2 0 5 . 3 8 H 2、N I 2 0 5 . 3 6 D 5、N I 2 0 5 . 5 8 E 1 1、N I 2 0 5 . 1 4 H 5、N I 2 0 5 . 3 1 D 2、N I 2 0 5 . 8 F 8、N I 2 0 5 . 3 1 C 1 1、N I 2 0 5 . 8 C 1 0、N I 2 0 5 . 1 0 H 7、N I 2 0 5 . 1 A 9、N I 2 0 5 . 1 4 W 3、及び N I 2 0 5 . 1 9 G 5 から成る群から選択される抗体の V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含み、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 が表 2 に列記されるように定義される項目 1 8 に記載のモノクローナル抗T D P - 4 3 抗体。

(項目 20)

配列番号 1、1 0、1 8、2 6、3 5、4 5、5 3、6 1、6 9、7 7、8 7、1 3 0、1 3 8、1 4 6、1 5 5、1 6 3、1 7 1、1 7 9、1 8 7、1 9 5、2 0 3、2 1 1、2 1 9、2 2 7、2 3 5、2 4 3、2 5 1、2 5 9、及び 2 6 7 から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % 又は 9 9 % 同一である重鎖可変領域 V H 含む項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗T D P - 4 3 抗体。

(項目 21)

重鎖可変領域が、配列番号 1、10、18、26、35、45、53、61、69、77、87、130、138、146、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、及び 267 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む項目 20 に記載のモノクローナル抗 TDP-43 抗体。

(項目 22)

配列番号 6、14、22、31、40、49、57、65、73、82、122、134、142、150、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、及び 271 から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% 同一である軽鎖可変領域 VL 含む項目 1～21 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 TDP-43 抗体。

(項目 23)

軽鎖可変領域が、配列番号 6、14、22、31、40、49、57、65、73、82、122、134、142、150、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、及び 271 から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む項目 22 に記載のモノクローナル抗 TDP-43 抗体。

(項目 24)

配列番号 1 の VH と配列番号 6 の VL、配列番号 10 の VH と配列番号 14 の VL、配列番号 18 の VH と配列番号 22 の VL、配列番号 26 の VH と配列番号 31 の VL、配列番号 35 の VH と配列番号 40 の VL、配列番号 45 の VH と配列番号 49 の VL、配列番号 53 の VH と配列番号 57 の VL、配列番号 61 の VH と配列番号 65 の VL、配列番号 69 の VH と配列番号 73 の VL、配列番号 77 の VH と配列番号 82 の VL、配列番号 87 の VH と配列番号 122 の VL、配列番号 130 の VH と配列番号 134 の VL、配列番号 138 の VH と配列番号 142 の VL、配列番号 146 の VH と配列番号 150 の VL、配列番号 146 の VH と配列番号 151 の VL、配列番号 155 の VH と配列番号 159 の VL、配列番号 163 の VH と配列番号 167 の VL、配列番号 171 の VH と配列番号 175 の VL、配列番号 179 の VH と配列番号 183 の VL、配列番号 187 の VH と配列番号 191 の VL、配列番号 195 の VH と配列番号 199 の VL、配列番号 203 の VH と配列番号 207 の VL、配列番号 211 の VH と配列番号 215 の VL、配列番号 219 の VH と配列番号 223 の VL、配列番号 227 の VH と配列番号 231 の VL、配列番号 235 の VH と配列番号 239 の VL、配列番号 243 の VH と配列番号 247 の VL、配列番号 251 の VH と配列番号 255 の VL、配列番号 259 の VH と配列番号 263 の VL、及び配列番号 267 の VH と配列番号 271 の VL から成る群から選択される VH と VL の対を含む項目 1～16 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗 TDP-43 抗体。

(項目 25)

NI-205.3F10、NI-205.51C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.41D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI205.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、NI205.1A9、NI205.14W3、及び NI205.19G5 から成る群から選択される抗体と同じ TDP-43 のエピトープに結合するモノクローナル抗体。

(項目 26)

TDP-43 への特異的な結合について、NI-205.3F10、NI-205.5

1C1、NI-205.21G2、NI-205.8A2、NI-205.15F12、
NI-205.113C4、NI-205.25F3、NI-205.87E7、NI-
205.21G1、NI-205.68G5、NI-205.20A1、NI205.4
1D1、NI205.29E11、NI205.9E12、NI205.98H6、NI
205.10D3、NI205.44B2、NI205.38H2、NI205.36D
5、NI205.58E11、NI205.14H5、NI205.31D2、NI20
5.8F8、NI205.31C11、NI205.8C10、NI205.10H7、
NI205.1A9、NI205.14W3、及びNI205.19G5から成る群から
選択される抗体と競合するモノクローナル抗体。

(項目27)

ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体又はマウス化抗体である項目2～26のいずれか1項に記載の抗体。

(項目28)

抗原結合性の抗体断片である項目2～27のいずれか1項に記載の抗体。

(項目29)

抗体断片が、単鎖Fv断片(scfv)、Fab'断片、Fab(ab')断片及びFab(ab')2断片から成る群から選択される項目28に記載の抗体。

(項目30)

項目10～29のいずれか1項に記載の抗体のVH及び/又はVLを含む単離されたポリペプチド。

(項目31)

項目30に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

(項目32)

配列番号95～116及び275～310から成る群から選択されるヌクレオチド配列を含む項目31に記載のポリヌクレオチド。

(項目33)

項目31又は32に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目34)

項目31又は32に記載のポリヌクレオチド又は項目33に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目35)

抗TDP-43抗体又はその免疫グロブリン鎖を調製する方法であつて、

(a)項目34に記載に細胞を培養すること、

(b)培養物から前記抗体又はその免疫グロブリン鎖を単離することを含む方法。

(項目36)

項目35に記載の方法によって得られる抗体。

(項目37)

検出可能に標識される項目1～29又は36のいずれか1項に記載の抗体。

(項目38)

検出可能な標識が、酵素、放射性同位元素、蛍光色素分子及び重金属から成る群から選択される項目37に記載の抗体。

(項目39)

薬剤に連結される項目1～29又は36～38のいずれか1項に記載の抗体。

(項目40)

項目1～29又は36～39のいずれか1項に記載の抗体を含む組成物。

(項目41)

医薬組成物であり、さらに薬学上許容可能な担体を含む項目40に記載の組成物。

(項目42)

ワクチンである項目41に記載の組成物。

(項目43)

さらにTDP-43タンパク質症を治療するのに有用な追加の剤を含む項目41又は42に記載の医薬組成物。

(項目44)

診断用組成物であり、任意で、免疫診断法又は核酸に基づく診断法で従来使用されている試薬を含む項目40に記載の組成物。

(項目45)

TDP-43タンパク質症を治療することを、それを必要とする対象にて行う方法であって、治療上有効な量の項目1~29又は36~39のいずれか1項に記載の抗体を投与することを含む方法。

(項目46)

対象にてTDP-43タンパク質症の予防処置又は治療処置のために、その進行をモニターする、又はその治療に対する応答をモニターするために医薬組成物又は診断用組成物を調製するための項目1~29又は36~39のいずれか1項に記載の抗体の使用。

(項目47)

対象においてTDP-43タンパク質症を診断する方法であって、

(a) 項目1~29又は36~39のいずれか1項に記載の抗体によって診断される対象からの試料にてTDP-43のレベルを評価することと、

(b) 前記TDP-43のレベルを、1以上の対照の対象におけるTDP-43のレベルを示す参照標準と比較することを含み、

TDP-43のレベルと参照標準との間の差異又は類似性は、対象がTDP-43タンパク質症に罹っていることを示す方法。

(項目48)

TDP-43タンパク質症が、嗜銀性顆粒痴呆、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症(ALS)、グアムのALS/パーキンソン型認知症複合体、大脳皮質基底核変性症、レビー小体認知症、ハンチントン病、レビー小体病、運動ニューロン病、前頭側頭葉変性症(FTLD)、前頭側頭認知症、ユビキチン陽性の封入体を伴った前頭側頭葉変性症、海馬硬化症、封入体ミオパシー、封入体筋炎、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、Kiwi半島におけるパーキンソン/認知症複合体、及びピック病から成る群から選択される項目46に記載の使用又は項目45若しくは47に記載の方法。

(項目49)

ヒト又は動物の体でTDP-43を生体内検出するため又は治療剤及び/又は診断剤をTDP-43に対して標的化するために組成物を調製するための項目1~29又は36~39のいずれか1項に記載の抗体の使用。

(項目50)

前記生体内での画像解析が、ポジトロン放出断層撮影(PET)、単一光子放出型断層撮影(SPECT)、近赤外線(NIR)光学画像撮影又は磁気共鳴画像撮影(MRI)を含む項目49に記載の使用。

(項目51)

TDP-43タンパク質症の診断又は進行のモニターに有用なキットであって、項目1~29又は36~39のいずれか1項に記載の少なくとも1つの抗体を含むキット。