

【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17年8月4日(2005.8.4)

【公開番号】特開2004-41195(P2004-41195A)

【公開日】平成16年2月12日(2004.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2004-006

【出願番号】特願2003-169309(P2003-169309)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 29/00

C 0 7 K 1/22

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/02

C 1 2 P 21/02

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 30/48

G 0 1 N 30/88

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/50

G 0 1 N 33/53

G 0 1 N 33/543

G 0 1 N 33/577

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 29/00 1 0 1

C 0 7 K 1/22

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 30/48 R

G 0 1 N 30/88 J

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/543	5 4 5 D
G 0 1 N	33/577	B
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 N	5/00	B
A 6 1 K	37/02	

**【手続補正書】****【提出日】**平成16年12月28日(2004.12.28)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**特許請求の範囲**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

下記の(a)乃至(e)に記載の性質を有する蛋白質に結合し、且つ100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す抗体：

(a) 破骨細胞形成抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor: OCIF)に特異的に結合する；

(b) SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約30,000-40,000の分子量を示す；

(c) モノマータイプのOCIFとクロスリンクさせた複合蛋白質が、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約90,000-110,000の分子量を示す；

(d) 骨吸収促進因子存在下での骨芽細胞様ストローマ細胞と脾臓細胞共培養において、破骨細胞の分化、成熟を支持又は促進する活性を示す；

(e) 骨吸収促進因子の存在下で培養した骨芽細胞様ストローマ細胞上に発現する。

**【請求項2】**

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項1記載の抗体。

**【請求項3】**

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に結合し、且つ、100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す抗体。

**【請求項4】**

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、前記請求項3に記載の抗体。

。

**【請求項5】**

骨吸収抑制活性を有する、請求項1乃至請求項4のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項6】**

モノクローナル抗体であることを特徴とする、請求項1乃至請求項5のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項7】**

下記の(a)乃至(e)に記載の性質を有する蛋白質、又は、配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質との結合において、10<sup>-8</sup>M以下の解離定数を示すことを特徴とする、請求項6記載の抗体：

(a) 破骨細胞形成抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor: OCIF)に特異的に結合する；

(b) SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約30,000-40,000の分子量を示す；

(c) モノマータイプのOCIFとクロスリンクさせた複合蛋白質が、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約90,000-110,000の分子量を示す；

(d) 骨吸収促進因子存在下での骨芽細胞様ストローマ細胞と脾臓細胞共培養において、

破骨細胞の分化、成熟を支持又は促進する活性を示す；

(e) 骨吸収促進因子の存在下で培養した骨芽細胞様ストローマ細胞上に発現する。

**【請求項 8】**

$10^{-10}$  乃至  $10^{-8}$  M の解離定数を示す、請求項 7 記載の抗体。

**【請求項 9】**

$10^{-10}$  M 以下の解離定数を示す、請求項 7 記載の抗体。

**【請求項 10】**

$10^{-11}$  乃至  $10^{-10}$  M の解離定数を示す、請求項 9 記載の抗体。

**【請求項 11】**

クラスが IgG<sub>1</sub> であり、且つ軽鎖が 鎖である、請求項 6 乃至 請求項 10 のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項 12】**

サブクラスが IgG<sub>2a</sub> 又は IgG<sub>2b</sub> であり、且つ軽鎖が 鎖である、請求項 6 乃至 請求項 10 のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項 13】**

以下の工程 1 ) および 2 ) を含むことからなる方法により得られる、下記の (a) 乃至 (e) に記載の性質を有する蛋白質、又は、配列表の配列番号 11 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に結合し、且つ、該蛋白質の活性を中和する抗体：

(a) 破骨細胞形成抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor : OCIF) に特異的に結合する；

(b) SDS - ポリアクリルアミド電気泳動により、約 30,000 - 40,000 の分子量を示す；

(c) モノマータイプの OCIF とクロスリンクさせた複合蛋白質が、SDS - ポリアクリルアミド電気泳動により、約 90,000 - 110,000 の分子量を示す；

(d) 骨吸収促進因子存在下での骨芽細胞様ストローマ細胞と脾臓細胞共培養において、破骨細胞の分化、成熟を支持又は促進する活性を示す；

(e) 骨吸収促進因子の存在下で培養した骨芽細胞様ストローマ細胞上に発現する；

1) 上記の (a) 乃至 (e) に記載の性質を有する蛋白質、又は、配列表の配列番号 11 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に結合する抗体を作製する工程；

2) 破骨細胞形成抑制活性及び / 又は骨吸収抑制活性を示す抗体を選抜する工程。

**【請求項 14】**

配列表の配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質は認識しない、請求項 1 乃至 13 のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項 15】**

骨代謝異常を伴う疾患の治療に用いられる、請求項 1 乃至 請求項 14 のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項 16】**

骨代謝異常を伴う疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨ページェット病、腎性骨異常、慢性関節リューマチ及び変形性関節炎から選択される一つまたは複数である、請求項 15 記載の抗体。

**【請求項 17】**

骨代謝異常による骨量減少症の治療に用いられる、請求項 1 乃至 請求項 14 のいずれか一つに記載の抗体。

**【請求項 18】**

配列表の配列番号 17 記載のアミノ酸配列からなる蛋白質を特異的に認識し、且つ、配列表の配列番号 11 記載のアミノ酸配列からなる蛋白質を認識するモノクローナル抗体。

**【請求項 19】**

配列表の配列番号 16 記載のアミノ酸配列からなる蛋白質は認識しない、請求項 18 記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 20】**

配列表の配列番号 1 記載のアミノ酸配列からなる蛋白質は認識しない、請求項 18 又は 19

記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 1】**

配列表の配列番号16記載のアミノ酸配列からなる蛋白質および配列表の配列番号1記載のアミノ酸配列からなる蛋白質にも交差性を有している、請求項18記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 2】**

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質との結合において、 $10^{-8}$ M以下の解離定数を示す、請求項18乃至請求項21のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 3】**

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質との結合において、 $10^{-10}$ M乃至 $10^{-8}$ Mの解離定数を示す、請求項22記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 4】**

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質との結合において、 $10^{-10}$ M以下の解離定数を示す、請求項22記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 5】**

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質との結合において、 $10^{-11}$ M乃至 $10^{-10}$ Mの解離定数を示す、請求項24記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 6】**

100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項18乃至請求項25のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 7】**

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項26記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 8】**

骨吸収抑制活性を有する、請求項18乃至請求項27のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 2 9】**

以下の工程1)および2)を含むことからなる方法により得られる、配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に結合し、且つ該蛋白質の活性を中和するモノクローナル抗体：

1)配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に結合するモノクローナル抗体を作製する工程；

2)破骨細胞形成抑制活性及び/又は骨吸収抑制活性を示すモノクローナル抗体を選抜する工程。

**【請求項 3 0】**

クラスがIgG<sub>1</sub>であり、且つ軽鎖が鎖である、請求項18乃至請求項29のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 3 1】**

サブクラスがIgG<sub>2a</sub>又はIgG<sub>2b</sub>であり、且つ軽鎖が鎖である、請求項18乃至請求項29記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 3 2】**

骨代謝異常を伴う疾患の治療に用いられる、請求項18乃至請求項31のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 3 3】**

骨代謝異常を伴う疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨ページェット病、腎性骨異常症、慢性関節リューマチ及び変形性関節炎から選択される一つまたは複数である、請求項32記載のモノクローナル抗体。

**【請求項 3 4】**

骨代謝異常による骨量減少症の治療に用いられる、請求項18乃至請求項31のいずれか一

つに記載のモノクローナル抗体。

【請求項 35】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質を認識するが、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質は認識しないモノクローナル抗体。

【請求項 36】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質との結合において $10^{-8}$ 以下の解離定数を示す、請求項35記載のモノクローナル抗体。

【請求項 37】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質との結合において $10^{-10}$ 以下の解離定数を示す、請求項36記載のモノクローナル抗体。

【請求項 38】

下記の(a)乃至(e)に記載の性質を有する蛋白質に $10^{-8}$ M以下の解離定数をもって結合し、且つ100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す抗体：

(a) 破骨細胞形成抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor: OCIF)に特異的に結合する；

(b) SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約30,000-40,000の分子量を示す；

(c) モノマータイプのOCIFとクロスリンクさせた複合蛋白質が、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により、約90,000-110,000の分子量を示す；

(d) 骨吸収促進因子存在下での骨芽細胞様ストローマ細胞と脾臓細胞共培養において、破骨細胞の分化、成熟を支持又は促進する活性を示す；

(e) 骨吸収促進因子の存在下で培養した骨芽細胞様ストローマ細胞上に発現する。

【請求項 39】

$10^{-10}$ M以下の解離定数をもって結合する、請求項38記載の抗体。

【請求項 40】

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項38又は39記載の抗体。

【請求項 41】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に $10^{-8}$ M以下の解離定数をもって結合し、且つ、100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示すモノクローナル抗体。

【請求項 42】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に $10^{-10}$ M以下の解離定数をもって結合する、請求項41記載のモノクローナル抗体。

【請求項 43】

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項41又は42記載のモノクローナル抗体。

【請求項 44】

骨吸収抑制活性を有する、請求項41乃至請求項43のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。

【請求項 45】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に $10^{-8}$ M以下の解離定数をもって結合するモノクローナル抗体。

【請求項 46】

配列表の配列番号11に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に $10^{-10}$ M以下の解離定数をもって結合するモノクローナル抗体。

【請求項 47】

100ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項45又は46記載のモノクローナル抗体。

【請求項 48】

10ng/ml以下の濃度において破骨細胞形成抑制活性を示す、請求項47記載のモノクロ-

ナル抗体。

**【請求項 4 9】**

骨吸收抑制活性を有する、請求項45乃至請求項49のいずれか一つに記載のモノクローナル抗体。