

【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3部門第2区分

【発行日】平成29年4月6日(2017.4.6)

【公表番号】特表2016-516008(P2016-516008A)

【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2016-034

【出願番号】特願2015-560386(P2015-560386)

【国際特許分類】

C 07 K	16/32	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 12 Q	1/02	(2006.01)
G 01 N	33/574	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
A 61 K	51/00	(2006.01)
A 61 K	49/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/32	Z N A
C 12 N	15/00	A
C 12 N	5/10	
C 12 Q	1/02	
G 01 N	33/574	A
G 01 N	33/53	D
G 01 N	33/53	Y
A 61 K	49/02	A
A 61 K	49/00	A
A 61 K	49/00	C

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月28日(2017.2.28)

【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】

p 40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体がペプチド配列番号3におけるエピトープに結合する、調製物。

【請求項2】

p 40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体がペプチド配列番号4におけるエピトープに結合する、調製物。

【請求項3】

配列番号2の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号1の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項1または2に記載の抗体の単離された調製物。

【請求項4】

少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントを含む組成物であって、前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも1つがp 40タンパク質に特異

的に結合し、ペプチド配列番号3または配列番号4におけるエピトープに結合する抗体またはそのフラグメントを含む、組成物。

【請求項5】

前記組成物が一次抗体カクテルを含む、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが少なくとも2つの異なる種に由来する、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記少なくとも2つの異なる種が、マウス、ウサギ、ヤギ、ウマ、ニワトリ、ヒト、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが二重染色手順を含む、請求項4に記載の組成物。

【請求項9】

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも1つの他方が、DSG-3、CK4、ナプシンA、HMWCK、p504s、CK5/14、CK7/18、CK8/18、ウロプラキンII、ウロプラキンIII、GATA-3、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する、請求項4に記載の組成物。

【請求項10】

請求項4に記載の組成物であって、少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p40およびDSG-3およびCK5およびナプシンA、
  - p40およびDSG-3およびCK5、
  - p40およびナプシンA、
  - p40およびHMWCKおよびp504s、
  - p40およびp504sおよびCK5/14、
  - p40およびCK5/14およびCK7/18、
  - p40およびCK5/14およびCK8/18
  - p40およびウロプラキンIIおよびウロプラキンIII、ならびに
  - p40およびウロプラキンIIおよびウロプラキンIIIおよびGATA-3
- からなる群より選択されるタンパク質に各々特異的に結合する、組成物。

【請求項11】

請求項4に記載の組成物であって、少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p40およびDSG-3およびナプシンA、
- p40およびDSG-3、ならびに
- p40およびCK5

からなる群より選択されるタンパク質に各々特異的に結合する、組成物。

【請求項12】

請求項4に記載の組成物であって、前記組成物が、SCC癌腫検出組成物、膀胱検出組成物、乳癌検出組成物、前立腺癌検出組成物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される検出組成物を含む、組成物。

【請求項13】

前記抗体またはそのフラグメントに結合した標識をさらに含む、請求項1または2に記載の抗体の単離された調整物。

【請求項14】

前記標識が、放射性元素、磁気粒子、ラジオアイソトープ、蛍光色素、酵素、毒素、シグナル、染料、検出酵素、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリホスファターゼ(AP)、-ガラクトシダーゼ、色素原、ファストレッド、3,3'-ジアミノベ

ンジジン、3-アミノ-9-エチルカルバゾール、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリルホスフェート、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリル- -D-グルクロニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項13に記載の抗体の単離された調整物。

【請求項15】

診断または予後診断テストキットであって、

- p40タンパク質に特異的に結合し、ペプチド配列番号3または配列番号4におけるエピトープに結合する抗体またはそのフラグメントの単離された調整物、および

- 抗原に結合したときの前記抗体または前記そのフラグメントの抗体検出エレメントを含む、キット。

【請求項16】

請求項15に記載のキットを使用して生物学的サンプル中のp40を検出するための方法であって、

- 生物学的サンプルを前記抗体またはそのフラグメントと接触させる工程、および

- 前記抗体検出エレメントを使用して、前記生物学的サンプル中の抗原との前記抗体または前記そのフラグメントの結合を検出する工程

を包含する、方法。

【請求項17】

前記生物学的サンプルが、正常組織、新生物組織、膀胱組織、腎臓組織、卵巣組織、甲状腺組織、子宮内膜組織、腎組織、扁桃腺組織、膵臓組織、結腸組織、リンパ節組織、新生物膵臓組織、胃組織、前立腺組織、肺組織、および乳房組織からなる群より選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)にATCC特許寄託番号PTA-120163のもとで寄託されたハイブリドーマにより產生される単離された抗体、または前記単離された抗体の単離された抗原結合フラグメントであって、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号4を含むp40に特異的に結合する、単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント。

【請求項19】

請求項18に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントと、少なくとも1つのさらなる単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントとを含む組成物であって、少なくとも1つのさらなる単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントは、DSG-3、CK4、CK5、ナプシンA、HMWCK、p504S、CK5/14、CK7/18、CK8/18、ウロプラキンII、ウロプラキンI IおよびGATA-3からなる群より選択される抗原に特異的に結合する、組成物。

【請求項20】

配列番号2からなる核酸配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号1からなる核酸配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含む、請求項18に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント。

【請求項21】

前記単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントと、前記少なくとも1つのさらなる単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントとが、少なくとも2つの異なる種に由来する、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記少なくとも2つの異なる種が、マウス、ウサギ、ヤギ、ウマ、ニワトリおよびヒトからなる群より選択される、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント、および前記少なくとも1つのさらなる単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントはそれぞれ、p40およびDSG-3およびCK5およびナプシンA；p40およびDSG-3およ

び C K 5 ; p 4 0 およびナプシン A ; p 4 0 および H M W C K および p 5 0 4 s ; p 4 0 および p 5 0 4 s および C K 5 / 1 4 ; p 4 0 および C K 5 / 1 4 および C K 7 / 1 8 ; p 4 0 および C K 5 / 1 4 および C K 8 / 1 8 ; p 4 0 およびウロプラキン I I およびウロプラキン I I I ; ならびに p 4 0 およびウロプラキン I I およびウロプラキン I I I および G A T A - 3 からなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する、請求項 1 9 に記載の組成物。

#### 【請求項 2 4】

前記単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント、および前記少なくとも 1 つのさらなる単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントはそれぞれ、p 4 0 および D S G - 3 およびナプシン A ; p 4 0 および D S G - 3 ; ならびに p 4 0 および C K 5 からなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する、請求項 1 9 に記載の組成物。

#### 【請求項 2 5】

請求項 1 8 に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントと； p 4 0 抗原に結合したときの請求項 1 8 に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントの抗体検出試薬とを含むキット。

#### 【請求項 2 6】

標識と結合体化された、請求項 1 8 に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント。

#### 【請求項 2 7】

前記標識が、放射性元素、磁気粒子、ラジオアイソトープ、蛍光色素、酵素、毒素、シグナル、染料、検出酵素、西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P ) 、アルカリホスファターゼ (A P ) 、 - ガラクトシダーゼ、色素原、ファストレッド、3 , 3 ' - デアミノベンジジン、3 - アミノ - 9 - エチルカルバゾール、5 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - インドリルホスフェート、3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン、5 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - インドリル - - D - グルクロニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 6 に記載の単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメント。

#### 【請求項 2 8】

生物学的サンプル中の p 4 0 を検出するための方法であって、

( a ) 請求項 2 5 に記載のキットを提供する工程；および

( b ) 免疫アッセイにより前記単離された抗体またはその単離された抗原結合フラグメントの結合を検出する工程であって、( i ) 前記生物学的サンプルと、アメリカンタイプカルチャーコレクション (A T C C ) に A T C C 特許寄託番号 P T A - 1 2 0 1 6 3 のもとで寄託されたハイブリドーマにより産生される単離された抗体、またはその単離された抗原結合フラグメントであって、配列番号 4 を含む p 4 0 に特異的に結合する、単離された抗体、またはその単離された抗原結合フラグメントとを接触させ、複合体を形成する工程、および( ii ) 前記キットにおいて提供される前記抗体検出試薬により複合体を検出する工程を含み、前記免疫アッセイが、免疫組織化学 (I H C ) 、F F P E の I H C 、凍結組織切片の I H C 、免疫細胞化学、および E L I S A からなる群より選択される、工程を包含する方法。

#### 【請求項 2 9】

前記生物学的サンプルが、肺組織、膀胱組織、乳房組織、および前立腺組織を含む、請求項 2 8 に記載の生物学的サンプル中の p 4 0 を検出するための方法。

#### 【請求項 3 0】

前記生物学的サンプルが、正常組織、新生物組織、膀胱組織、腎臓組織、卵巣組織、甲状腺組織、子宮内膜組織、腎組織、扁桃腺組織、脾臓組織、結腸組織、リンパ節組織、新生物脾臓組織、胃組織、前立腺組織、肺組織、および乳房組織からなる群より選択される、請求項 2 8 に記載の生物学的サンプル中の p 4 0 を検出するための方法。

**【手続補正2】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0023**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0023】**

マウスモノクローナル抗p40抗体BC28などの抗p40抗体は、組織サンプル中のp40の検出のために有用であり得、おそらく、TAp63およびp40アイソフォームに対する現在知られている抗体を超えていくつかの顕著であるが予測されなかった利点を伴う。従来的な免疫組織化学手順において使用されるとき、マウス抗p40抗体BC28などの抗p40抗体は、おそらく、知られている抗p63抗体および抗p40抗体と同様の感度で、p40の核染色を生じることができる。一方で、BC28などの抗p40抗体は、おそらく、抗p63抗体および他の知られている抗p40抗体と比較した場合に、特異性の増加を示すことができ、これは有意な改善を提供し得る。モノクローナルの供給源に由来するという可能な利点に加えて、BC28などの抗p40抗体はまた、他の知られている抗p40および抗p63抗体と比較したときに、より少ない人工物およびより高い細胞型特異性を伴って、例えば、おそらく、マクロファージを染色せずに、より明確な染色を提供することができる。BC28などの抗p40抗体を用いると、サンプルの分析は単純化することができ、腫瘍細胞中のp40発現を容易に同定可能にすることができ、さもなくば診断が困難、あいまい、または可能でないことさえあり得る場合において診断を可能にする。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

**(項目1)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体がペプチド配列番号3におけるエピトープに結合する、調製物。

**(項目2)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体がペプチド配列番号4におけるエピトープに結合する、調製物。

**(項目3)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体が配列番号3および配列番号5の混合物を含むエピトープに結合する、調製物。

**(項目4)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体が配列番号3および配列番号5の混合物からなるエピトープに結合する、調製物。

**(項目5)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、配列番号3からなるペプチドを免疫原として使用して前記抗体が生成される、調製物。

**(項目6)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、配列番号4からなるペプチドを免疫原として使用して前記抗体が生成される、調製物。

**(項目7)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、配列番号3および配列番号5の混合物を含むペプチドを免疫原として使用して前記抗体が生成される、調製物。

**(項目8)**

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、配列番号3および配列番号5の混合物からなるペプチドを免疫原として使用して前記抗体が生成される、調製物。

**(項目9)**

ペプチド配列番号3におけるエピトープに特異的に結合する抗体の単離された調製物。

(項目10)

ペプチド配列番号4におけるエピトープに特異的に結合する抗体の単離された調製物。

(項目11)

配列番号3および配列番号5の混合物を含むペプチドにおけるエピトープに特異的に結合する抗体の単離された調製物。

(項目12)

配列番号3および配列番号5の混合物からなるペプチドにおけるエピトープに特異的に結合する抗体の単離された調製物。

(項目13)

前記抗体がモノクローナルである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12に記載の抗体の単離された調製物。

(項目14)

前記抗体がポリクローナルである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12に記載の抗体の単離された調製物。

(項目15)

アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)にATCC特許寄託番号PTA-120163で寄託されているハイブリドーマによって產生された抗体またはそのフラグメント。

(項目16)

アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)にATCC特許寄託番号PTA-120163で寄託されているハイブリドーマ細胞。

(項目17)

前記ハイブリドーマ細胞によって產生される抗体またはそのフラグメントをさらに含む、項目16に記載のハイブリドーマ細胞。

(項目18)

項目15に記載のモノクローナル抗体を产生するための方法であって、p40を特異的に認識することが可能なモノクローナル抗体を产生する前記ハイブリドーマを培養する工程、および

前記ハイブリドーマにモノクローナル抗体を產生させることを可能にする工程を包含する、方法。

(項目19)

配列番号1または配列番号2の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列のポリペプチドを含む、抗体またはそのフラグメント。

(項目20)

配列番号2の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号1の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗体p40またはそのフラグメント。

(項目21)

配列番号1または配列番号2の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも約70%同一であるアミノ酸配列を含む抗体。

(項目22)

配列番号1または配列番号2に対して少なくとも約70%同一である核酸配列を含む、単離および精製された核酸配列。

(項目23)

前記配列番号1または配列番号2に対して少なくとも約70%同一が、配列番号1および配列番号2に対して少なくとも約70%同一を含む、項目21または22に記載の配列。

(項目24)

前記少なくとも約70%同一が、少なくとも約71%、少なくとも約72%、少なくとも約73%、少なくとも約74%、少なくとも約75%、少なくとも約76%、少なくと

も約 7 7 %、少なくとも約 7 8 %、少なくとも約 7 9 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 1 %、少なくとも約 8 2 %、少なくとも約 8 3 %、少なくとも約 8 4 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 8 6 %、少なくとも約 8 7 %、少なくとも約 8 8 %、少なくとも約 8 9 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、および少なくとも約 9 9 %からなる群より選択されるパーセンテージを含む、項目 2 3 に記載の配列。

(項目 2 5 )

配列番号 3 の残基を含むアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドに特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

(項目 2 6 )

少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントを含む組成物であって、前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも 1 つが少なくとも p 4 0 に特異的に結合する、組成物。

(項目 2 7 )

少なくとも p 4 0 に特異的に結合する前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、p 4 0 [ B C 2 8 ] 抗体またはそのフラグメントを含む、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8 )

少なくとも p 4 0 に特異的に結合する前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、p 4 0 に特異的に結合する前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも 1 つを含み、かつ染色細胞の約 5 % より大きい陽性指示カットオフ値を有する、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 9 )

項目 2 6 に記載の組成物であって、p 4 0 に特異的に結合する前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、p 4 0 に特異的に結合する前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも 1 つを含み、かつ以下の陽性指示カットオフ値：

- 染色細胞の約 2 % より大きい
- 染色細胞の約 3 % より大きい
- 染色細胞の約 4 % より大きい
- 染色細胞の約 5 % より大きい
- 染色細胞の約 6 % より大きい
- 染色細胞の約 7 % より大きい
- 染色細胞の約 8 % より大きい
- 染色細胞の約 9 % より大きい、および
- 染色細胞の約 1 0 % より大きい

からなる群より選択される陽性指示カットオフ値を有する、組成物。

(項目 3 0 )

項目 2 6 に記載の組成物であって、前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 2 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、組成物。

(項目 3 1 )

項目 2 6 に記載の組成物であって、前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 2 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の少なくとも約 7 0 % に対して同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の少なくとも約 7 0 % であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、組成物。

(項目 3 2 )

項目 3 1 に記載の組成物であって、前記少なくとも約 7 0 % 同一が、少なくとも約 7 1 %、少なくとも約 7 2 %、少なくとも約 7 3 %、少なくとも約 7 4 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 7 6 %、少なくとも約 7 7 %、少なくとも約 7 8 %、少なくとも約 7 9 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 1 %、少なくとも約 8 2 %、少なくとも約 8 3 %、少なくとも約 8 4 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 8 6 %、少なくとも約 8 7 %、少なくとも約 8 8 %、少なくとも約 8 9 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、および少なくとも約 9 9 % からなる群より選択されるパーセンテージを含む、組成物。

(項目 3 3 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 3、配列番号 4、および配列番号 3 と配列番号 4 の混合物からなる群より選択される残基を含むアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドに特異的に結合する、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 3 4 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 3、配列番号 4、および配列番号 3 と配列番号 4 の混合物からなる群より選択される残基に対して少なくとも約 7 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドに特異的に結合する、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 3 5 )

項目 3 4 に記載の組成物であって、前記少なくとも約 7 0 % 同一が、少なくとも約 7 1 %、少なくとも約 7 2 %、少なくとも約 7 3 %、少なくとも約 7 4 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 7 6 %、少なくとも約 7 7 %、少なくとも約 7 8 %、少なくとも約 7 9 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 1 %、少なくとも約 8 2 %、少なくとも約 8 3 %、少なくとも約 8 4 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 8 6 %、少なくとも約 8 7 %、少なくとも約 8 8 %、少なくとも約 8 9 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、および少なくとも約 9 9 % からなる群より選択されるパーセンテージを含む、組成物。

(項目 3 6 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、アメリカンタイプカルチャーコレクション (ATCC) に ATCC 特許登録番号 PTA-120163 で登録されたハイブリドーマによって産生された抗体またはそのフラグメントを含む、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 3 7 )

前記組成物が一次抗体カクテルを含む、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 3 8 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントが少なくとも 2 つの異なる種に由来する、項目 2 7 に記載の組成物。

(項目 3 9 )

前記少なくとも 2 つの異なる種が、マウス、ウサギ、ヤギ、ウマ、ニワトリ、ヒト、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントが二重染色手順を含む、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 4 1 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントが、異なる可視化結果を提供できる、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 4 2 )

前記可視化結果が色の結果を含む、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目43)

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも1つの他方が、D S G - 3、C K 4、ナプシンA、H M W C K、p 5 0 4 s、C K 5 / 1 4、C K 7 / 1 8、C K 8 / 1 8、ウロプラキンII、ウロプラキンIII、G A T A - 3、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する、項目26に記載の組成物。

(項目44)

項目26に記載の組成物であって、少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p 4 0 および D S G - 3 および C K 5 および ナプシンA、

- p 4 0 および D S G - 3 および C K 5、

- p 4 0 および ナプシンA、

- p 4 0 および H M W C K および p 5 0 4 s、

- p 4 0 および p 5 0 4 s および C K 5 / 1 4、

- p 4 0 および C K 5 / 1 4 および C K 7 / 1 8、

- p 4 0 および C K 5 / 1 4 および C K 8 / 1 8

- p 4 0 および ウロプラキンII および ウロプラキンIII、ならびに

- p 4 0 および ウロプラキンII および ウロプラキンIII および G A T A - 3

からなる群より選択されるタンパク質に各々特異的に結合する、組成物。

(項目45)

項目26に記載の組成物であって、少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p 4 0 および D S G - 3 および ナプシンA、

- p 4 0 および D S G - 3、ならびに

- p 4 0 および C K 5

からなる群より選択されるタンパク質に各々特異的に結合する、組成物。

(項目46)

項目26に記載の組成物であって、前記組成物が、S C C 癌腫検出組成物、膀胱検出組成物、乳癌検出組成物、前立腺癌検出組成物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される検出組成物を含む、組成物。

(項目47)

p 4 0 に特異的に結合し、かつ染色細胞の1%より大きい陽性指示カットオフ値を有する、モノクローナル抗体またはそのフラグメント。

(項目48)

項目47に記載のモノクローナル抗体またはそのフラグメントであって、前記陽性指示カットオフ値が、

- 染色細胞の約2%より大きい

- 染色細胞の約3%より大きい

- 染色細胞の約4%より大きい

- 染色細胞の約5%より大きい

- 染色細胞の約6%より大きい

- 染色細胞の約7%より大きい

- 染色細胞の約8%より大きい

- 染色細胞の約9%より大きい、および

- 染色細胞の約10%より大きい

からなる群より選択される、モノクローナル抗体またはそのフラグメント。

(項目49)

項目19、20、25、26、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、アメリカンタイプカルチャコレクションにA T C C 特許寄託番号P T A - 1 2 0 1 6 3で寄託されているハイブリドーマ細胞によって產生される、抗体。

(項目 5 0 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号1または配列番号2の核酸配列によってコードされているアミノ酸配列のポリペプチドを含む、抗体。

(項目 5 1 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号1および配列番号2の核酸配列によってコードされているアミノ酸配列のポリペプチドを含む、抗体。

(項目 5 2 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号1または配列番号2の核酸配列によってコードされているアミノ酸配列に対して少なくとも約70%同一であるポリペプチドを含む、抗体。

(項目 5 3 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号1および配列番号2の核酸配列によってコードされているアミノ酸配列に対して少なくとも約70%同一であるポリペプチドを含む、抗体。

(項目 5 4 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号3、配列番号4、および配列番号3と配列番号5の混合物からなる群より選択される残基を含むアミノ酸配列を有する少なくとも1つのポリペプチドに特異的に結合する、抗体。

(項目 5 5 )

項目 15、17、25、または47に記載の抗体であって、前記抗体またはそのフラグメントが、配列番号3、配列番号4、および配列番号3と配列番号5の混合物からなる群より選択される残基に対して少なくとも約70%同一であるアミノ酸配列を有する少なくとも1つのポリペプチドに特異的に結合する、抗体。

(項目 5 6 )

項目55に記載の抗体であって、前記少なくとも約70%同一が、少なくとも約71%、少なくとも約72%、少なくとも約73%、少なくとも約74%、少なくとも約75%、少なくとも約76%、少なくとも約77%、少なくとも約78%、少なくとも約79%、少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、および少なくとも約99%からなる群より選択されるパーセンテージを含む、抗体。

(項目 5 7 )

前記抗体がモノクローナル抗体を含む、項目15、17、19、20、25、26、または47に記載の抗体。

(項目 5 8 )

前記モノクローナル抗体が染色細胞の1%より大きい陽性指示カットオフ値を有する、項目57に記載の抗体。

(項目 5 9 )

項目58に記載の抗体であって、前記陽性指示カットオフ値が、

- 染色細胞の約2%より大きい
- 染色細胞の約3%より大きい
- 染色細胞の約4%より大きい
- 染色細胞の約5%より大きい
- 染色細胞の約6%より大きい
- 染色細胞の約7%より大きい

- 染色細胞の約 8 %より大きい  
- 染色細胞の約 9 %より大きい、および  
- 染色細胞の約 10 %より大きい

からなる群より選択される、抗体。

(項目 60)

前記モノクローナル抗体が、マウスモノクローナル抗体、ウサギモノクローナル抗体、ヤギモノクローナル抗体、ウマモノクローナル抗体、ニワトリモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、キメラ抗体、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 57 に記載の抗体。

(項目 61)

前記抗体がポリクローナル抗体を含む、項目 15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の抗体。

(項目 62)

前記ポリクローナル抗体が、ウサギポリクローナル抗体、マウスピリクローナル抗体、ヤギポリクローナル抗体、ウマポリクローナル抗体、ニワトリポリクローナル抗体、ヒト化ポリクローナル抗体、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 61 に記載の抗体。

(項目 63)

前記抗体が単離された抗体を含む、項目 15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の抗体。

(項目 64)

前記そのフラグメントがその抗原結合フラグメントを含む、項目 15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の抗体。

(項目 65)

前記抗体またはそのフラグメントに結合した標識をさらに含む、項目 15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の抗体。

(項目 66)

標識と結合体化された項目 15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の前記抗体またはそのフラグメントを含む癌診断剤。

(項目 67)

前記標識が、放射性元素、磁気粒子、ラジオアイソトープ、蛍光色素、酵素、毒素、シグナル、染料、検出酵素、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP)、アルカリホスファターゼ (AP)、-ガラクトシダーゼ、色素原、ファストレッド、3,3'-ジアミノベンジジン、3-アミノ-9-エチルカルバゾール、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルホスフェート、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル- -D-グルクロニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 65 に記載の抗体。

(項目 68)

前記標識が、放射性元素、磁気粒子、ラジオアイソトープ、蛍光色素、酵素、毒素、シグナル、染料、検出酵素、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP)、アルカリホスファターゼ (AP)、-ガラクトシダーゼ、色素原、ファストレッド、3,3'-ジアミノベンジジン、3-アミノ-9-エチルカルバゾール、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルホスフェート、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル- -D-グルクロニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 66 に記載の抗体。

(項目 69)

診断または予後診断テストキットであって、

- 項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、17、19、20、25、26、または 47 に記載の抗体またはそのフラグメント、および

- 抗原に結合したときの前記抗体または前記そのフラグメントの抗体検出エレメント

を含む、キット。

(項目70)

項目69に記載のキットを使用して生物学的サンプル中のp40を検出するための方法であって、

- 生物学的サンプルを前記抗体またはそのフラグメントと接触させる工程、および  
- 前記抗体検出エレメントを使用して、前記生物学的サンプル中の抗原との前記抗体または前記そのフラグメントの結合を検出する工程

を包含する、方法。

(項目71)

前記抗体または前記そのフラグメントがp40に特異的に結合する、項目15、17、19、20、または25に記載の抗体。

(項目72)

癌を検出するための、項目15、17、19、20、25、または47に記載の抗体あるいはそのフラグメントまたは組成物の使用。

(項目73)

癌を診断または予後診断するための、項目15、17、19、20、25、または47に記載の抗体あるいはそのフラグメントまたは組成物の使用。

(項目74)

癌の治療の転帰を予測するための、項目15、17、19、20、25、または47に記載の抗体あるいはそのフラグメントまたは組成物の使用。

(項目75)

癌の治療の効力を評価するための、項目15、17、19、20、25、または47に記載の抗体あるいはそのフラグメントまたは組成物の使用。

(項目76)

癌の再発を予測するための、項目15、17、19、20、25、または47に記載の抗体あるいはそのフラグメントまたは組成物の使用。

(項目77)

前記抗体またはそのフラグメントあるいは組成物の前記使用が、自動化染色デバイス上で実施される、項目72に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは組成物。

(項目78)

前記検出が手動で行われる、項目72に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは組成物。

(項目79)

前記検出が自動で行われる、項目72に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは組成物。

(項目80)

前記検出が画像分析によって行われる、項目72に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは組成物。

(項目81)

項目15、17、19、20、25、26、または47に記載の抗体またはそのフラグメントが生物学的サンプル中で結合するタンパク質を検出するための方法であって、生物学的サンプルを前記抗体またはそのフラグメントと接触させる工程、および生物学的サンプル中のタンパク質に結合した抗体またはそのフラグメントの存在を検出する工程を包含する、方法。

(項目82)

前記生物学的サンプルが肺組織、膀胱組織、乳房組織、および前立腺組織を含む、項目81に記載の方法。

(項目83)

前記生物学的サンプルが、正常組織、新生物組織、膀胱組織、腎臓組織、卵巣組織、甲状腺組織、子宮内膜組織、腎組織、扁桃腺組織、膵臓組織、結腸組織、リンパ節組織、新

生物臍臓組織、胃組織、前立腺組織、肺組織、および乳房組織からなる群より選択される、項目81に記載の方法。

(項目84)

前記タンパク質に結合した抗体またはそのフラグメントの存在を前記検出する工程が自動染色デバイス上で実施される、項目81に記載の方法。

(項目85)

前記タンパク質に結合した抗体またはそのフラグメントの存在を検出する工程が手動で行われる、項目81に記載の方法。

(項目86)

前記タンパク質に結合した抗体またはそのフラグメントの存在を検出する工程が自動で行われる、項目81に記載の方法。

(項目87)

前記タンパク質に結合した抗体またはそのフラグメントの存在を検出する工程が画像解析によって行われる、項目81に記載の方法。

(項目88)

前記検出する工程が、免疫組織化学(IHC)、FFPEのIHC、凍結組織切片のIHC、免疫細胞化学、およびELISAからなる群より選択される方法を含む、項目81に記載の方法。

(項目89)

生物学的サンプル中の少なくとも2つの異なるタンパク質を検出するための方法であって、

- 前記生物学的サンプルを少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントを含む組成物と接触させる工程であって、前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも1つが、少なくともp40に特異的に結合して、抗原-抗体複合体を形成する工程、および

- 前記抗原-抗体複合体を検出する工程を包含する、方法。

(項目90)

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントのうちの前記少なくとも1つが少なくともp40に特異的に結合することが、前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの少なくとも1つが少なくともp40に特異的に結合し、そして染色細胞の約1%より大きい陽性指示カットオフ値を有することを含む、項目89に記載の方法。

(項目91)

項目90に記載の方法であって、前記陽性指示カットオフ値が、

- 染色細胞の約2%より大きい  
- 染色細胞の約3%より大きい  
- 染色細胞の約4%より大きい  
- 染色細胞の約5%より大きい  
- 染色細胞の約6%より大きい  
- 染色細胞の約7%より大きい  
- 染色細胞の約8%より大きい  
- 染色細胞の約9%より大きい、および  
- 染色細胞の約10%より大きい

からなる群より選択される、方法。

(項目92)

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが少なくとも1つの第1の一次抗体および少なくとも1つの第2の一次抗体を含む、項目89に記載の方法。

(項目93)

前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも1つが、配列番号2の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番

号 1 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 9 4 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 2 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の少なくとも約 70 % と同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 の核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の少なくとも約 70 % であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 9 5 )

前記少なくとも約 70 % 同一が、少なくとも約 71 %、少なくとも約 72 %、少なくとも約 73 %、少なくとも約 74 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 76 %、少なくとも約 77 %、少なくとも約 78 %、少なくとも約 79 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 81 %、少なくとも約 82 %、少なくとも約 83 %、少なくとも約 84 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 86 %、少なくとも約 87 %、少なくとも約 88 %、少なくとも約 89 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、および少なくとも約 99 % からなる群より選択されるパーセンテージを含む、項目 9 4 に記載の方法。

( 項目 9 6 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 3、配列番号 4、および配列番号 3 と配列番号 5 の混合物からなる群より選択される残基を含むアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドに特異的に結合する、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 9 7 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、配列番号 3、配列番号 4、および配列番号 3 と配列番号 5 の混合物からなる群より選択される残基に少なくとも約 70 % 同一であるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのポリペプチドに特異的に結合する、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 9 8 )

前記少なくとも約 70 % 同一が、少なくとも約 71 %、少なくとも約 72 %、少なくとも約 73 %、少なくとも約 74 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 76 %、少なくとも約 77 %、少なくとも約 78 %、少なくとも約 79 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 81 %、少なくとも約 82 %、少なくとも約 83 %、少なくとも約 84 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 86 %、少なくとも約 87 %、少なくとも約 88 %、少なくとも約 89 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 91 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 93 %、少なくとも約 94 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、および少なくとも約 99 % からなる群より選択されるパーセンテージを含む、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 9 9 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントの前記少なくとも 1 つが、アメリカンタイプカルチャーコレクション (ATCC) に ATCC 特許寄託番号 PTA - 120163 で寄託されているハイブリドーマによって產生された抗体またはそのフラグメントを含む、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 100 )

前記組成物が一次抗体カクテルを含む、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 101 )

前記少なくとも 2 種の抗体またはそれらのフラグメントが少なくとも 2 つの異なる種に由来する、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 102 )

前記少なくとも 2 つの異なる種が、マウス、ウサギ、ヤギ、ウマ、ニワトリ、ヒト、お

よりこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目101に記載の方法。

(項目103)

前記生物学的サンプルを二重染色する工程をさらに含む、項目89に記載の方法。

(項目104)

異なる可視化結果を提供する工程をさらに含む、項目89に記載の方法。

(項目105)

前記可視化結果が色の結果を含む、項目104に記載の方法。

(項目106)

項目89に記載の方法であって、前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p40およびDSG-3およびCK5およびナプシンA、

- p40およびDSG-3およびCK5、

- p40およびナプシンA、

- p40およびHMWCKおよびp504s、

- p40およびp504sおよびCK5/14、

- p40およびCK5/14およびCK7/18、

- p40およびCK5/14およびCK8/18

- p40およびウロプラキンIIおよびウロプラキンIII、ならびに

- p40およびウロプラキンIIおよびウロプラキンIIIおよびGATA-3

からなる群より選択されるタンパク質に特異的に各々結合する、方法。

(項目107)

項目89に記載の方法であって、前記少なくとも2種の抗体またはそれらのフラグメントが、

- p40およびDSG-3およびナプシンA、

- p40およびDSG-3、ならびに

- p40およびCK5

からなる群より選択されるタンパク質に特異的に各々結合する、方法。

(項目108)

項目89に記載の方法であって、前記抗原-抗体複合体を検出する前記工程が前記サンプル上の少なくとも2つの抗原-抗体複合体の形成を検出する工程を含み、ここで、前記第1の抗体がp40に特異的に結合し、前記第2の抗体が、DSG-3、CK4、ナプシンA、HMWCK、p504s、CK5/14、CK7/18、CK8/18、ウロプラキンII、ウロプラキンIII、GATA-3、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される抗原に特異的に結合する、方法。

(項目109)

動物またはヒトにおけるp40タンパク質を検出するための免疫アッセイ方法であって、

- 試験される動物またはヒトから組織入手する工程、

- 前記組織中に前記タンパク質が存在するならば、前記組織を項目15、17、19、20、25、26、または47に記載の抗体またはそのフラグメントと、前記抗体またはそのフラグメントがp40タンパク質に結合するような量および条件下で接触させる工程、および

- 前記結合した抗体の存在を検出する工程を包含する、方法。

(項目110)

前記組織を固定または凍結する工程をさらに包含する、項目109に記載の動物またはヒトにおいてp40タンパク質を検出するための免疫アッセイ方法。

(項目111)

p40に対するエピトープをアンマスクするために前記固定組織または凍結組織を処理する工程をさらに含む、項目110に記載の動物またはヒトにおけるp40タンパク質を

検出するための免疫アッセイ方法。

(項目112)

免疫組織化学(IHC)、FFPEのIHC、凍結組織切片のIHC、免疫細胞化学、およびELISAからなる群より選択される方法を用いて、前記動物またはヒトにおいて前記p40タンパク質を検出する工程をさらに包含する、項目109に記載のp40タンパク質を検出するための免疫アッセイ方法。

(項目113)

p40タンパク質に特異的に結合する抗体の単離された調製物であって、前記抗体が、配列番号3、配列番号4、および配列番号3と配列番号5の混合物からなる群より選択されるエピトープに結合する、調製物。