(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-526686
(P2017-526686A)
(43)公表日　平成29年9月14日(2017.9.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/12	***(2006.01)***	C07K	16/12		4C085
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	R	4H045
A61P 31/04	***(2006.01)***	A61P	31/04		
C12N 15/09	*(2006.01)*	C12N	15/00	A	
C12N 15/00	*(2006.01)*	C12N	15/00	ZNA	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 66 頁）

(21)出願番号　特願2017-511769 (P2017-511769)
(86)(22)出願日　平成27年8月28日 (2015.8.28)
(85)翻訳文提出日　平成29年4月26日 (2017.4.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/047576
(87)国際公開番号　WO2016/033547
(87)国際公開日　平成28年3月3日 (2016.3.3)
(31)優先権主張番号　62/044,107
(32)優先日　平成26年8月29日 (2014.8.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　514291864
ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｓｏｒｒｅｎｔｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、ジュディシャル・ドライブ９３８０番
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　チョウ，ホーユエ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２６、サン・ディエゴ、ビア・バンコ・１０９３６

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合する抗体医薬

(57)【要約】
抗ＯｐｒＦ抗体および抗ＯｐｒＩ抗体に関連するまたはそれらに由来する、組成物および方法が開示される。より具体的には、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合する完全ヒト抗体、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ－抗体結合断片およびこのような抗体の誘導体、ならびにこのような断片を含むＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合ポリペプチドが開示される。さらにまた、このような抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドをコードする核酸およびこのようなポリヌクレオチドを含む細胞、このような抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドを作製するための方法、ならびにシュードモナス・アエルギノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）感染を有する対象を治療または診断する方法を含めた、このような抗体、抗体断片および誘導体ならびにポリペプチドを使用するための方法が開示される。シュードモナス・アエルギノーサ感染を治療または予防するための方法が開示され、ここで、疾患は、火傷、手術部位感染、糖尿病性足潰瘍、感染創および嚢胞性線維症からなる群から選択される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩエピトープに結合するＩｇＧクラスの完全ヒト抗体であって、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせのアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する完全ヒト抗体。
【請求項２】
配列番号１／配列番号２（本明細書においてＯＦＡ１と称する。）、配列番号３／配列番号４（本明細書においてＯＦＣ７と称する。）、配列番号５／配列番号６（本明細書においてＯＦＣ１０と称する。）、配列番号７／配列番号８（本明細書においてＯＦＦ７と称する。）、配列番号９／配列番号１０（本明細書においてＯＦＦ８と称する。）、配列番号１１／配列番号１２（本明細書においてＯＦＧ５と称する。）、配列番号１３／配列番号１４（本明細書においてＯＦＨ１０と称する。）、配列番号１５／配列番号１６（本明細書においてＯＩＡ１と称する。）、配列番号１７／配列番号１８（本明細書においてＯＩＡ１０と称する。）、配列番号１９／配列番号２０（本明細書においてＯＩＡ２と称する。）、配列番号２１／配列番号２２（本明細書においてＯＩＡ４と称する。）、配列番号２３／配列番号２４（本明細書においてＯＩＡ５と称する。）、配列番号２５／配列番号２６（本明細書においてＯＩＡ６と称する。）、配列番号２７／配列番号２８（本明細書においてＯＩＡ７と称する。）、配列番号２９／配列番号３０（本明細書においてＯＩＡ８と称する。）、配列番号３１／配列番号３２（本明細書においてＯＩＡ９と称する。）、配列番号３３／配列番号３４（本明細書においてＯＩＢ１と称する。）、配列番号３５／配列番号３６（本明細書においてＯＩＢ１１と称する。）、配列番号３７／配列番号３８（本明細書においてＯＩＢ１２と称する。）、配列番号３９／配列番号４０（本明細書においてＯＩＢ２と称する。）、配列番号４１／配列番号４２（本明細書においてＯ

ＩＢ３と称する。）、配列番号４３／配列番号４４（本明細書においてＯＩＢ８と称する。）、配列番号４５／配列番号４６（本明細書においてＯＩＢ９と称する。）、配列番号４７／配列番号４８（本明細書においてＯＩＣ１と称する。）、配列番号４９／配列番号５０（本明細書においてＯＩＣ３と称する。）、配列番号５１／配列番号５２（本明細書においてＯＩＣ６と称する。）、配列番号５３／配列番号５４（本明細書においてＯＩＣ９と称する。）、配列番号５５／配列番号５６（本明細書においてＯＩＤ１と称する。）、配列番号５７／配列番号５８（本明細書においてＯＩＤ１０と称する。）、配列番号５９／配列番号６０（本明細書においてＯＩＤ１２と称する。）、配列番号６１／配列番号６２（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６３／配列番号６４（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６５／配列番号６６（本明細書においてＯＩＤ５と称する。）、配列番号６７／配列番号６８（本明細書においてＯＩＤ６と称する。）、配列番号６９／配列番号７０（本明細書においてＯＩＤ８と称する。）、配列番号７１／配列番号７２（本明細書においてＯＩＥ１２と称する。）、配列番号７３／配列番号７４（本明細書においてＯＩＥ３と称する。）、配列番号７５／配列番号７６（本明細書においてＯＩＥ９と称する。）、配列番号７７／配列番号７８（本明細書においてＯＩＦ１０と称する。）、配列番号７９／配列番号８０（本明細書においてＯＩＦ４と称する。）、配列番号８１／配列番号８２（本明細書においてＯＩＦ６と称する。）、配列番号８３／配列番号８４（本明細書においてＯＩＦ９と称する。）、配列番号８５／配列番号８６（本明細書においてＯＩＧ１と称する。）、配列番号８７／配列番号８８（本明細書においてＯＩＧ１１と称する。）、配列番号８９／配列番号９０（本明細書においてＯＩＧ１２と称する。）、配列番号９１／配列番号９２（本明細書においてＯＩＧ２と称する。）、配列番号９３／配列番号９４（本明細書においてＯＩＧ５と称する。）、配列番号９５／配列番号９６（本明細書においてＯＩＧ７と称する。）、配列番号９７／配列番号９８（本明細書においてＯＩＧ８と称する。）、配列番号９９／配列番号１００（本明細書においてＯＩＧ９と称する。）、配列番号１０１／配列番号１０２（本明細書においてＯＩＨ１０と称する。）、配列番号１０３／配列番号１０４（本明細書においてＯＩＨ１１と称する。）、配列番号１０５／配列番号１０６（本明細書においてＯＩＨ１２と称する。）、配列番号１０７／配列番号１０８（本明細書においてＯＩＨ３と称する。）、配列番号１０９／配列番号１１０（本明細書においてＯＩＨ５と称する。）、配列番号１１１／配列番号１１２（本明細書においてＯＩＨ６と称する。）、配列番号１１３／配列番号１１４（本明細書においてＦＥＡ２と称する。）、配列番号１１５／配列番号１１６（本明細書においてＦＥＡ３と称する。）、配列番号１１７／配列番号１１８（本明細書においてＦＥＡ４と称する。）、配列番号１１９／配列番号１２０（本明細書においてＦＥＡ７と称する。）、配列番号１２１／配列番号１２２（本明細書においてＦＥＡ１２と称する。）、配列番号１２３／配列番号１２４（本明細書においてＦＥＣ２と称する。）、配列番号１２５／配列番号１２６（本明細書においてＦＥＣ４と称する。）、配列番号１２７／配列番号１２８（本明細書においてＦＥＣ１０と称する。）、配列番号１２９／配列番号１３０（本明細書においてＦＥＤ２と称する。）、配列番号１３１／配列番号１３２（本明細書においてＦＥＤ５と称する。）、配列番号１３３／配列番号１３４（本明細書においてＦＥＤ８と称する。）、配列番号１３５／配列番号１３６（本明細書においてＦＥＥ１０と称する。）、配列番号１３７／配列番号１３８（本明細書においてＦＥＦ８と称する。）、配列番号１３９／配列番号１４０（本明細書においてＦＥＨ２と称する。）、配列番号１４１／配列番号１４２（本明細書においてＦＥＨ７と称する。）およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項１に記載の完全ヒト抗体。

【請求項３】

重鎖由来の可変ドメイン領域と軽鎖由来の可変ドメイン領域を有するＦａｂ完全ヒト抗体断片であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配

列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、Ｆａｂ完全ヒト抗体断片。

【請求項４】

抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８

、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項３に記載の完全ヒト抗体Ｆａｂ断片。

【請求項５】

重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域、ならびに重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域を連結するペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、一本鎖ヒト抗体。

【請求項６】

一本鎖完全ヒト抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配

列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項５に記載の完全ヒト一本鎖抗体。

【請求項７】

完全ヒト一本鎖抗体が、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、一本鎖完全ヒト抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項５に記載の完全ヒト一本鎖抗体。

【請求項８】

有効量の抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩポリペプチドを投与することを含む、シュードモナス・アエルギノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法であって、抗ＯｐｒＦおよび抗Ｏｐ

ｒＩポリペプチドは、少なくとも１０$^{-6}$Ｍの結合親和性でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩエピトープに結合するＩｇＧクラスの完全ヒト抗体、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を有するＦａｂ完全ヒト抗体断片、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域、および重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域を連結するペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択され、

完全ヒト抗体が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

Ｆａｂ完全ヒト抗体断片が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号

４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

一本鎖ヒト抗体が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する、方法。

【請求項９】

完全ヒト抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列

番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項８に記載のシュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法。

【請求項１０】

完全ヒト抗体Ｆａｂ断片が、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３

８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項８に記載のシュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法。

【請求項１１】

完全ヒト一本鎖抗体が、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、一本鎖完全ヒト抗体が、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する、請求項８に記載のシュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法。

【請求項１２】

疾患が、火傷、手術部位感染、糖尿病性足部潰瘍、感染創および嚢胞性線維症からなる群から選択される、請求項８に記載のシュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、抗ＯｐｒＦ抗体および抗ＯｐｒＩ抗体に関するまたはこれらに由来する組成物および方法を提供する。より具体的には、本開示は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合する完全ヒト抗体、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ－抗体結合断片およびこのような抗体の誘導体、ならびにこのような断片を含むＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合ポリペプチドを提供する。さらにまた、本開示は、このような抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドをコードする核酸、このようなポリヌクレオチドを含む細胞、このような抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドを作製するための方法、ならびにシュードモナス・アエルギノーサ感染を有する対象を治療するまたは蔓延を予防するための方法を含めた、このよう

な抗体、抗体断片および誘導体およびポリペプチドを使用するための方法が提供される。さらに、本開示は、シュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法を提供し、ここで、疾患は、火傷、手術部位感染、糖尿病性足潰瘍、感染創および嚢胞性線維症からなる群から選択される。

【背景技術】

【０００２】

バックグラウンド

シュードモナス・アエルギノーサは、宿主防御における弱点を利用して、ヒトの日和見病原体になる能力を獲得した一般的な環境微生物である。これは、グラム陰性病原体が院内感染の原因となる場合の最も一般的なものである。一般的に、Ｐ．アエルギノーサ感染は、この細菌が一般的に使用されている抗生物質に対する耐性を獲得し続けるという事実により、特に面倒である。Ｐ．アエルギノーサは、薬剤耐性のＥＳＫＡＰＥ微生物群の一部であり、今日の感染症の最大の脅威の一つと考えられている。特に、多剤排出ポンプシステムおよび低い透過性を有する細菌エンベロープのために、多くの抗生物質に対して本質的に耐性である。これらの特性に加えて、過剰変異および抗生物質耐性遺伝子の効率的な水平遺伝子移入に対する傾向は、抗生物質療法に対して不応性となる感染を引き起こす。

【０００３】

シュードモナス・アエルギノーサ感染。Ｐ．アエルギノーサは、慢性創傷感染から単離された最も一般的なグラム陰性病原体である。火傷、外科手術部位感染および非治癒性糖尿病性足潰瘍を含む真皮の感染は、毎年１００万人を超える人々に影響を及ぼし、切断および死亡を引き起こし、米国において、直接医療費が数十億ドルになる。これらの感染の微生物集団は、バイオフィルムを伴い、抗菌剤に対する耐性の増大を示す。

【０００４】

熱傷創感染において、Ｐ．アエルギノーサは、単離された最も一般的なグラム陰性菌であり、非常に高い死亡率と関連している。アメリカン・バーン・アソシエーション（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｂｕｒｎ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）は、毎年、米国の約５０万人が熱傷治療を受けて、４０００人を超える死者を出していると推定する。世界中では、特に紛争地域において、その数が大幅に増えている。熱傷は、微生物に対する身体の自然の障壁を取り除くまたは損なうため、これらの火傷した個体の７５％を超える死亡原因は感染である。劇的ではないが、感染傷に由来する二次的敗血症は、外傷患者および外科手術部位感染症を有する患者に影響を及ぼす。熱傷患者の約１０％がＰ．アエルギノーサに感染し、それらの患者の最大７５％が敗血症で死亡する。敗血症は、ＩＣＵ患者の最も一般的な死因であり、全患者のうち１０番目である。

【０００５】

最も顕著なのは、嚢胞性線維症（ＣＦ）に罹患している患者におけるＰ．アエルギノーサの役割である。ＣＦは、白人の常染色体劣性遺伝パターンに続く最も一般的な致死的遺伝性の遺伝子疾患である。米国のおよそ３万人がＣＦに苦しんでいる。肺の防御機能が損なわれているため、ＣＦ患者はＰ．アエルギノーサの脆弱な標的である。結果として、Ｐ．アエルギノーサによる感染症および炎症性感染プロセスによって引き起こされる損傷は、ＣＦ患者の９０％超において死に至る。

【０００６】

ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ。両方のタンパク質は、Ｐ．アエルギノーサの様々な菌株で表面が露出し、抗原的に保存されているＰ．アエルギノーサの外膜タンパク質である。ＯｐｒＦに対する抗体は、動物モデルにおいて、防御に関連しており、ヒトにおける免疫後に存在する。また、ＯｐｒＦ機能は、それがクオラムセンシングのモジュレーターであるため、完全なＰ．アエルギノーサの毒性に必要であることが報告されている。インターフェロン－γ（ＩＦＮ－γ）へのＯｐｒＦの結合は、クオラムセンシングを介して別のアドヘシンＬｅｃＡをアップレギュレートすることが示されている。ＩＦＮ－γの活性化はまた、別のクオラムセンシング関連毒性産物であるピオシアニンの発現を増加させた。Ｌｅｃ

Ａおよびピオシアニンの活性化は、上皮細胞機能の破壊をもたらす。ＯｐｒＦは、Ｐ．アエルギノーサの微好気性増殖に必須であり、嫌気性バイオフィルムの形成にも発現が不可欠である。ＯｐｒＦ変異体は、動物細胞に接着することができず、ＩＩＩ型分泌系を介するＥｘｏＴおよびＥｘｏＳ毒素を分泌する能力が欠如している。ＯｐｒＦ変異体では、シグナル分子であるＮ－（３－オキソドデカノイル）－１－ホモセリンラクトンおよびＮ－ブタノイル－１－ホモセリンラクトンの産生が欠損し、これらの両方は、ピオシアニン、エラスターゼ、レクチンＰＡＩＬおよび外毒素Ａのタイミングおよび産生を制御する。そこで、有効な抗感染剤が当該技術分野において必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

（発明の要旨）

本開示は、少なくとも10^{-6}Ｍの結合親和性でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩエピトープに結合するＩｇＧクラスの完全ヒト抗体であって、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する完全ヒト抗体を提供する。好ましくは、完全ヒト抗体は、重鎖と軽鎖の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２（本明細書においてＯＦＡ１と称する。）、配列番号３／配列番号４（本明細書においてＯＦＣ７と称する。）、配列番号５／配列番号６（本明細書においてＯＦＣ１０と称する。）、配列番号７／配列番号８（本明細書においてＯＦＦ７と称する。）、配列番号９／配列番号１０（本明細書においてＯＦＦ８と称する。）、配列番号１１／配列番号１２（本明細書においてＯＦＧ５と称する。）、配列番号１３／配列番号１４（本明細書においてＯＦＨ１０と称する。）、配列番号１５／配列番号１６（本明細書においてＯＩＡ１と称する。）、配列番号１７／配列番号１８（本

明細書においてＯＩＡ１０と称する。）、配列番号１９／配列番号２０（本明細書においてＯＩＡ２と称する。）、配列番号２１／配列番号２２（本明細書においてＯＩＡ４と称する。）、配列番号２３／配列番号２４（本明細書においてＯＩＡ５と称する。）、配列番号２５／配列番号２６（本明細書においてＯＩＡ６と称する。）、配列番号２７／配列番号２８（本明細書においてＯＩＡ７と称する。）、配列番号２９／配列番号３０（本明細書においてＯＩＡ８と称する。）、配列番号３１／配列番号３２（本明細書においてＯＩＡ９と称する。）、配列番号３３／配列番号３４（本明細書においてＯＩＢ１と称する。）、配列番号３５／配列番号３６（本明細書においてＯＩＢ１１と称する。）、配列番号３７／配列番号３８（本明細書においてＯＩＢ１２と称する。）、配列番号３９／配列番号４０（本明細書においてＯＩＢ２と称する。）、配列番号４１／配列番号４２（本明細書においてＯＩＢ３と称する。）、配列番号４３／配列番号４４（本明細書においてＯＩＢ８と称する。）、配列番号４５／配列番号４６（本明細書においてＯＩＢ９と称する。）、配列番号４７／配列番号４８（本明細書においてＯＩＣ１と称する。）、配列番号４９／配列番号５０（本明細書においてＯＩＣ３と称する。）、配列番号５１／配列番号５２（本明細書においてＯＩＣ６と称する。）、配列番号５３／配列番号５４（本明細書においてＯＩＣ９と称する。）、配列番号５５／配列番号５６（本明細書においてＯＩＤ１と称する。）、配列番号５７／配列番号５８（本明細書においてＯＩＤ１０と称する。）、配列番号５９／配列番号６０（本明細書においてＯＩＤ１２と称する。）、配列番号６１／配列番号６２（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６３／配列番号６４（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６５／配列番号６６（本明細書においてＯＩＤ５と称する。）、配列番号６７／配列番号６８（本明細書においてＯＩＤ６と称する。）、配列番号６９／配列番号７０（本明細書においてＯＩＤ８と称する。）、配列番号７１／配列番号７２（本明細書においてＯＩＥ１２と称する。）、配列番号７３／配列番号７４（本明細書においてＯＩＥ３と称する。）、配列番号７５／配列番号７６（本明細書においてＯＩＥ９と称する。）、配列番号７７／配列番号７８（本明細書においてＯＩＦ１０と称する。）、配列番号７９／配列番号８０（本明細書においてＯＩＦ４と称する。）、配列番号８１／配列番号８２（本明細書においてＯＩＦ６と称する。）、配列番号８３／配列番号８４（本明細書においてＯＩＦ９と称する。）、配列番号８５／配列番号８６（本明細書においてＯＩＧ１と称する。）、配列番号８７／配列番号８８（本明細書においてＯＩＧ１１と称する。）、配列番号８９／配列番号９０（本明細書においてＯＩＧ１２と称する。）、配列番号９１／配列番号９２（本明細書においてＯＩＧ２と称する。）、配列番号９３／配列番号９４（本明細書においてＯＩＧ５と称する。）、配列番号９５／配列番号９６（本明細書においてＯＩＧ７と称する。）、配列番号９７／配列番号９８（本明細書においてＯＩＧ８と称する。）、配列番号９９／配列番号１００（本明細書においてＯＩＧ９と称する。）、配列番号１０１／配列番号１０２（本明細書においてＯＩＨ１０と称する。）、配列番号１０３／配列番号１０４（本明細書においてＯＩＨ１１と称する。）、配列番号１０５／配列番号１０６（本明細書においてＯＩＨ１２と称する。）、配列番号１０７／配列番号１０８（本明細書においてＯＩＨ３と称する。）、配列番号１０９／配列番号１１０（本明細書においてＯＩＨ５と称する。）、配列番号１１１／配列番号１１２（本明細書においてＯＩＨ６と称する。）、配列番号１１３／配列番号１１４（本明細書においてＦＥＡ２と称する。）、配列番号１１５／配列番号１１６（本明細書においてＦＥＡ３と称する。）、配列番号１１７／配列番号１１８（本明細書においてＦＥＡ４と称する。）、配列番号１１９／配列番号１２０（本明細書においてＦＥＡ７と称する。）、配列番号１２１／配列番号１２２（本明細書においてＦＥＡ１２と称する。）、配列番号１２３／配列番号１２４（本明細書においてＦＥＣ２と称する。）、配列番号１２５／配列番号１２６（本明細書においてＦＥＣ４と称する。）、配列番号１２７／配列番号１２８（本明細書においてＦＥＣ１０と称する。）、配列番号１２９／配列番号１３０（本明細書においてＦＥＤ２と称する。）、配列番号１３１／配列番号１３２（本明細書においてＦＥＤ５と称する。）、配列番号１３３／配列番号１３４（本明細書においてＦＥＤ８と称する。）、配列番号１３５／配列番号１３６（本明細

書においてＦＥＥ１０と称する。）、配列番号１３７／配列番号１３８（本明細書においてＦＥＦ８と称する。）、配列番号１３９／配列番号１４０（本明細書においてＦＥＨ２と称する。）、配列番号１４１／配列番号１４２（本明細書においてＦＥＨ７と称する。）およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【０００８】

本開示は、重鎖由来の可変ドメイン領域と軽鎖由来の可変ドメイン領域を有するＦａｂ完全ヒト抗体断片であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、Ｆａｂ完全ヒト抗体断片を提供する。好ましくは、完全ヒト抗体Ｆａｂ断片は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列

番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【０００９】

本開示は、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域、ならびに重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域を連結するペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、一本鎖ヒト抗体を提供する。好ましくは、完全ヒト一本鎖抗体は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、一本鎖完全ヒト抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番

号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１０】

本開示は、さらに、抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩポリペプチドを投与することを含む、シュードモナス・アエルギノーサ感染を有する対象に対して、感染を治療するまたは感染の蔓延を予防するための方法を提供し、ここで、完全ヒト抗体は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８

０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

Ｆａｂ完全ヒト抗体断片は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

一本鎖ヒト抗体は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９

、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１１】

好ましくは、完全ヒト抗体は、重鎖と軽鎖の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２（本明細書においてＯＦＡ１と称する。）、配列番号３／配列番号４（本明細書においてＯＦＣ７と称する。）、配列番号５／配列番号６（本明細書においてＯＦＣ１０と称する。）、配列番号７／配列番号８（本明細書においてＯＦＦ７と称する。）、配列番号９／配列番号１０（本明細書においてＯＦＦ８と称する。）、配列番号１１／配列番号１２（本明細書においてＯＦＧ５と称する。）、配列番号１３／配列番号１４（本明細書においてＯＦＨ１０と称する。）、配列番号１５／配列番号１６（本明細書においてＯＩＡ１と称する。）、配列番号１７／配列番号１８（本明細書においてＯＩＡ１０と称する。）、配列番号１９／配列番号２０（本明細書においてＯＩＡ２と称する。）、配列番号２１／配列番号２２（本明細書においてＯＩＡ４と称する。）、配列番号２３／配列番号２４（本明細書においてＯＩＡ５と称する。）、配列番号２５／配列番号２６（本明細書においてＯＩＡ６と称する。）、配列番号２７／配列番号２８（本明細書においてＯＩＡ７と称する。）、配列番号２９／配列番号３０（本明細書においてＯＩＡ８と称する。）、配列番号３１／配列番号３２（本明細書においてＯＩＡ９と称する。）、配列番号３３／配列番号３４（本明細書においてＯＩＢ１と称する。）、配列番号３５／配列番号３６（本明細書においてＯＩＢ１１と称する。）、配列番号３７／配列番号３８（本明細書においてＯＩＢ１２と称する。）、配列番号３９／配列番号４０（本明細書においてＯＩＢ２と称する。）、配列番号４１／配列番号４２（本明細書においてＯＩＢ３と称する。）、配列番号４３／配列番号４４（本明細書においてＯＩＢ８と称する。）、配列番号４５／配列番号４６（本明細書においてＯＩＢ９と称する。）、配列番号４７／配列番号４８（本明細書においてＯＩＣ１と称する。）、配列番号４９／配列番号５０（本明細書においてＯＩＣ３と称する。）、配列番号５１／配列番号５２（本明細書においてＯＩＣ６と称する。）、配列番号５３／配列番号５４（本明細書においてＯＩＣ９と称する。）、配列番号５５／配列番号５６（本明細書においてＯＩＤ１と称する。）、配列番号５７／配列番号５８（本明細書においてＯＩＤ１０と称する。）、配列番号５９／配列番号６０（本明細書においてＯＩＤ１２と称する。）、配列番号６１／配列番号６２（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６３／配列番号６４（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６５／配列番号６６（本明細書においてＯＩＤ５と称する。）、配列番号６７／配列番号６８（本明細書においてＯＩＤ６と称する。）、配列番号６９／配列番号７０（本明細書においてＯＩＤ８と称する。）、配列番号７１／配列番号７２（本明細書においてＯＩＥ１２と称する。）、配列番号７３／配列番号７４（本明細書においてＯＩＥ３と称する。）、配列番号７５／配列番号７６（本明細書においてＯＩＥ

９と称する。）、配列番号７７／配列番号７８（本明細書においてＯＩＦ１０と称する。）、配列番号７９／配列番号８０（本明細書においてＯＩＦ４と称する。）、配列番号８１／配列番号８２（本明細書においてＯＩＦ６と称する。）、配列番号８３／配列番号８４（本明細書においてＯＩＦ９と称する。）、配列番号８５／配列番号８６（本明細書においてＯＩＧ１と称する。）、配列番号８７／配列番号８８（本明細書においてＯＩＧ１１と称する。）、配列番号８９／配列番号９０（本明細書においてＯＩＧ１２と称する。）、配列番号９１／配列番号９２（本明細書においてＯＩＧ２と称する。）、配列番号９３／配列番号９４（本明細書においてＯＩＧ５と称する。）、配列番号９５／配列番号９６（本明細書においてＯＩＧ７と称する。）、配列番号９７／配列番号９８（本明細書においてＯＩＧ８と称する。）、配列番号９９／配列番号１００（本明細書においてＯＩＧ９と称する。）、配列番号１０１／配列番号１０２（本明細書においてＯＩＨ１０と称する。）、配列番号１０３／配列番号１０４（本明細書においてＯＩＨ１１と称する。）、配列番号１０５／配列番号１０６（本明細書においてＯＩＨ１２と称する。）、配列番号１０７／配列番号１０８（本明細書においてＯＩＨ３と称する。）、配列番号１０９／配列番号１１０（本明細書においてＯＩＨ５と称する。）、配列番号１１１／配列番号１１２（本明細書においてＯＩＨ６と称する。）、配列番号１１３／配列番号１１４（本明細書においてＦＥＡ２と称する。）、配列番号１１５／配列番号１１６（本明細書においてＦＥＡ３と称する。）、配列番号１１７／配列番号１１８（本明細書においてＦＥＡ４と称する。）、配列番号１１９／配列番号１２０（本明細書においてＦＥＡ７と称する。）、配列番号１２１／配列番号１２２（本明細書においてＦＥＡ１２と称する。）、配列番号１２３／配列番号１２４（本明細書においてＦＥＣ２と称する。）、配列番号１２５／配列番号１２６（本明細書においてＦＥＣ４と称する。）、配列番号１２７／配列番号１２８（本明細書においてＦＥＣ１０と称する。）、配列番号１２９／配列番号１３０（本明細書においてＦＥＤ２と称する。）、配列番号１３１／配列番号１３２（本明細書においてＦＥＤ５と称する。）、配列番号１３３／配列番号１３４（本明細書においてＦＥＤ８と称する。）、配列番号１３５／配列番号１３６（本明細書においてＦＥＥ１０と称する。）、配列番号１３７／配列番号１３８（本明細書においてＦＥＦ８と称する。）、配列番号１３９／配列番号１４０（本明細書においてＦＥＨ２と称する。）、配列番号１４１／配列番号１４２（本明細書においてＦＥＨ７と称する。）およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。好ましくは、完全ヒト一本鎖抗体は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、一本鎖完全ヒト抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列

番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１２】

好ましくは、シュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法が提供され、ここで、疾患は、火傷、手術部位感染、糖尿病性足部潰瘍、感染創および嚢胞性線維症からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】抗体－標的結合を測定するための標準的なＥＬＩＳＡアッセイに基づいて、それぞれの抗原ＯｐｒｆまたはＯｐｒＩに結合する様々な列挙された抗体の棒グラフを示す図である。図１は、ＯｐｒＩ抗体を示す。

【図２】抗体－標的結合を測定するための標準的なＥＬＩＳＡアッセイに基づいて、それぞれの抗原ＯｐｒｆまたはＯｐｒＩに結合する様々な列挙された抗体の棒グラフを示す図である。図２は、ＯｐｒＦの一本鎖抗体を示す。

【図３】抗体－標的結合を測定するための標準的なＥＬＩＳＡアッセイに基づいて、それぞれの抗原ＯｐｒｆまたはＯｐｒＩに結合する様々な列挙された抗体の棒グラフを示す図である。図３は、ＯｐｒＦの完全ヒトＩｇＧ抗体を示す。

【図４】抗体－標的結合を測定するための標準的なＥＬＩＳＡアッセイに基づいて、それぞれの抗原ＯｐｒｆまたはＯｐｒＩに結合する様々な列挙された抗体の棒グラフを示す図である。図４は、ＯｐｒＦエピトープ８の一本鎖抗体を示す。

【図５】抗ＯｐｒＦ抗体の結合特異性を特徴付ける全細胞シュードモナスＥＬＩＳＡを示す図である。青色のバーは、野生型シュードモナス（ＯｐｒＦ陽性細胞）への優先的結合を示すために、緑色のシグナルよりも大きくなければならない。

【図６】抗ＯｐｒＩ抗体であるｏｐｒＩＡ５のウェスタンブロット分析を示す図である。このブロットは、ｍＡｂが、野生型Ｐ．アエルギノーサ由来の細胞溶解物、ならびにＯｐｒＦ変異細胞と反応するが、ＯｐｒＩ欠損細胞溶解物と反応しないことを示す。

【図７】抗ＯｐｒＩ抗体であるＳＴＩ－ｏｐｒＦＦ７のウェスタンブロット分析を示す図である。このブロットは、ｍＡｂが、野生型Ｐ．アエルギノーサ由来の細胞溶解物、ならびにＯｐｒＩ変異細胞と反応するが、ＯｐｒＦ欠損細胞溶解物と反応しないことを示す。

【図８Ａ】ＩｇＧ１処置に対して標準化された付着防止アッセイを示す図である。

【図８Ｂ】ＩｇＧ１処理に対して標準化されたバイオフィルム破壊アッセイを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

本開示は、少なくとも10^{-6}Ｍの結合親和性でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩエピトープに結合するＩｇＧクラスの完全ヒト抗体であって、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配

列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する完全ヒト抗体を提供する。好ましくは、完全ヒト抗体は、重鎖と軽鎖の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２（本明細書においてＯＦＡ１と称する。）、配列番号３／配列番号４（本明細書においてＯＦＣ７と称する。）、配列番号５／配列番号６（本明細書においてＯＦＣ１０と称する。）、配列番号７／配列番号８（本明細書においてＯＦＦ７と称する。）、配列番号９／配列番号１０（本明細書においてＯＦＦ８と称する。）、配列番号１１／配列番号１２（本明細書においてＯＦＧ５と称する。）、配列番号１３／配列番号１４（本明細書においてＯＦＨ１０と称する。）、配列番号１５／配列番号１６（本明細書においてＯＩＡ１と称する。）、配列番号１７／配列番号１８（本明細書においてＯＩＡ１０と称する。）、配列番号１９／配列番号２０（本明細書においてＯＩＡ２と称する。）、配列番号２１／配列番号２２（本明細書においてＯＩＡ４と称する。）、配列番号２３／配列番号２４（本明細書においてＯＩＡ５と称する。）、配列番号２５／配列番号２６（本明細書においてＯＩＡ６と称する。）、配列番号２７／配列番号２８（本明細書においてＯＩＡ７と称する。）、配列番号２９／配列番号３０（本明細書においてＯＩＡ８と称する。）、配列番号３１／配列番号３２（本明細書においてＯＩＡ９と称する。）、配列番号３３／配列番号３４（本明細書においてＯＩＢ１と称する。）、配列番号３５／配列番号３６（本明細書においてＯＩＢ１１と称する。）、配列番号３７／配列番号３８（本明細書においてＯＩＢ１２と称する。）、配列番号３９／配列番号４０（本明細書においてＯＩＢ２と称する。）、配列番号４１／配列番号４２（本明細書においてＯＩＢ３と称する。）、配列番号４３／配列番号４４（本明細書においてＯＩＢ８と称する。）、配列番号４５／配列番号４６（本明細書においてＯＩＢ９と称する。）、配列番号４７／配列番号４８（本明細書においてＯＩＣ１と称する。）、配列番号４９／配列番号５０（本明細書においてＯＩＣ３と称する。）、配列番号５１／配列番号５２（本明細書においてＯＩＣ６と称する。）、配列番号５３／配列番号５４（本明細書においてＯＩＣ９と称する。）、配列番号５５／配列番号５６（本明細書においてＯＩＤ１と称する。）、配列番号５７／配列番号５８（本明細書においてＯＩＤ１０と称する。）、配列番号５９／配列番号６０（本明細書においてＯＩＤ１２と称する。）、配列番号６１／配列番号６２（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６３／配列番号６４（本明細書においてＯＩＤ３と称する。）、配列番号６５／配列番号６６（本明細書においてＯＩＤ５と称する。）、配列番号６７／配列番号６８（本明細書においてＯＩＤ６と称する。）、配列番号６９／配列番号７０（本明細書においてＯＩＤ８と称する。）

、配列番号７１／配列番号７２（本明細書においてＯＩＥ１２と称する。）、配列番号７３／配列番号７４（本明細書においてＯＩＥ３と称する。）、配列番号７５／配列番号７６（本明細書においてＯＩＥ９と称する。）、配列番号７７／配列番号７８（本明細書においてＯＩＦ１０と称する。）、配列番号７９／配列番号８０（本明細書においてＯＩＦ４と称する。）、配列番号８１／配列番号８２（本明細書においてＯＩＦ６と称する。）、配列番号８３／配列番号８４（本明細書においてＯＩＦ９と称する。）、配列番号８５／配列番号８６（本明細書においてＯＩＧ１と称する。）、配列番号８７／配列番号８８（本明細書においてＯＩＧ１１と称する。）、配列番号８９／配列番号９０（本明細書においてＯＩＧ１２と称する。）、配列番号９１／配列番号９２（本明細書においてＯＩＧ２と称する。）、配列番号９３／配列番号９４（本明細書においてＯＩＧ５と称する。）、配列番号９５／配列番号９６（本明細書においてＯＩＧ７と称する。）、配列番号９７／配列番号９８（本明細書においてＯＩＧ８と称する。）、配列番号９９／配列番号１００（本明細書においてＯＩＧ９と称する。）、配列番号１０１／配列番号１０２（本明細書においてＯＩＨ１０と称する。）、配列番号１０３／配列番号１０４（本明細書においてＯＩＨ１１と称する。）、配列番号１０５／配列番号１０６（本明細書においてＯＩＨ１２と称する。）、配列番号１０７／配列番号１０８（本明細書においてＯＩＨ３と称する。）、配列番号１０９／配列番号１１０（本明細書においてＯＩＨ５と称する。）、配列番号１１１／配列番号１１２（本明細書においてＯＩＨ６と称する。）、配列番号１１３／配列番号１１４（本明細書においてＦＥＡ２と称する。）、配列番号１１５／配列番号１１６（本明細書においてＦＥＡ３と称する。）、配列番号１１７／配列番号１１８（本明細書においてＦＥＡ４と称する。）、配列番号１１９／配列番号１２０（本明細書においてＦＥＡ７と称する。）、配列番号１２１／配列番号１２２（本明細書においてＦＥＡ１２と称する。）、配列番号１２３／配列番号１２４（本明細書においてＦＥＣ２と称する。）、配列番号１２５／配列番号１２６（本明細書においてＦＥＣ４と称する。）、配列番号１２７／配列番号１２８（本明細書においてＦＥＣ１０と称する。）、配列番号１２９／配列番号１３０（本明細書においてＦＥＤ２と称する。）、配列番号１３１／配列番号１３２（本明細書においてＦＥＤ５と称する。）、配列番号１３３／配列番号１３４（本明細書においてＦＥＤ８と称する。）、配列番号１３５／配列番号１３６（本明細書においてＦＥＥ１０と称する。）、配列番号１３７／配列番号１３８（本明細書においてＦＥＦ８と称する。）、配列番号１３９／配列番号１４０（本明細書においてＦＥＨ２と称する。）、配列番号１４１／配列番号１４２（本明細書においてＦＥＨ７と称する。）およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１５】

本開示は、重鎖由来の可変ドメイン領域と軽鎖由来の可変ドメイン領域を有するＦａｂ完全ヒト抗体断片であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、

配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、Ｆａｂ完全ヒト抗体断片を提供する。好ましくは、完全ヒト抗体Ｆａｂ断片は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１６】

本開示は、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域、ならびに重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域を連結するペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体であって、重鎖可変ドメイン配列が、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号

３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であり、軽鎖可変ドメイン配列が、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である、一本鎖ヒト抗体を提供する。好ましくは、完全ヒト一本鎖抗体は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、一本鎖完全ヒト抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１

／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１７】

本開示は、さらに、様々ながん、または心臓、骨／関節もしくは肺の疾患を治療または予防するための方法を提供し、ここで、このような疾患は、肝細胞癌、結腸腺癌、肺癌、乳がん、心筋梗塞、狭心症、変形性関節症、肺線維症、喘息、嚢胞性線維症、気管支炎および喘息からなる群から選択され、該方法は、抗体ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩポリペプチドを投与することを含み、抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩポリペプチドは、少なくとも10^{-6}Ｍの結合親和性でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩエピトープに結合するＩｇＧクラスの完全ヒト抗体、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を有するＦａｂ完全ヒト抗体断片、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域、および重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域を連結するペプチドリンカーを有する一本鎖ヒト抗体、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択され、

完全ヒト抗体は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

Ｆａｂ完全ヒト抗体断片は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配

列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有し、

一本鎖ヒト抗体は、配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、配列番号２７、配列番号２９、配列番号３１、配列番号３３、配列番号３５、配列番号３７、配列番号３９、配列番号４１、配列番号４３、配列番号４５、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５１、配列番号５３、配列番号５５、配列番号５７、配列番号５９、配列番号６１、配列番号６３、配列番号６５、配列番号６７、配列番号６９、配列番号７１、配列番号７３、配列番号７５、配列番号７７、配列番号７９、配列番号８１、配列番号８３、配列番号８５、配列番号８７、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９９、配列番号１０１、配列番号１０３、配列番号１０５、配列番号１０７、配列番号１０９、配列番号１１１、配列番号１１３、配列番号１１５、配列番号１１７、配列番号１１９、配列番号１２１、配列番号１２３、配列番号１２５、配列番号１２７、配列番号１２９、配列番号１３１、配列番号１３３、配列番号１３５、配列番号１３７、配列番号１３９、配列番号１４１およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、配列番号２８、配列番号３０、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４６、配列番号４８、配列番号５０、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５６、配列番号５８、配列番号６０、配列番号６２、配列番号６４、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号１１２、配列番号１１４、配列番号１１６、配列番号１１８、配列番号１２０、配列番号１２２、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号１２８、配列番号１３０、配列番号１３２、配列番号１３４、配列番号１３６、配列番

号１３８、配列番号１４０、配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１８】

好ましくは、完全ヒト抗体は、重鎖と軽鎖の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。好ましくは、完全ヒト抗体Ｆａｂ断片は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１

０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。好ましくは、完全ヒト一本鎖抗体は、重鎖可変ドメイン領域と軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、ここで、一本鎖完全ヒト抗体は、配列番号１／配列番号２、配列番号３／配列番号４、配列番号５／配列番号６、配列番号７／配列番号８、配列番号９／配列番号１０、配列番号１１／配列番号１２、配列番号１３／配列番号１４、配列番号１５／配列番号１６、配列番号１７／配列番号１８、配列番号１９／配列番号２０、配列番号２１／配列番号２２、配列番号２３／配列番号２４、配列番号２５／配列番号２６、配列番号２７／配列番号２８、配列番号２９／配列番号３０、配列番号３１／配列番号３２、配列番号３３／配列番号３４、配列番号３５／配列番号３６、配列番号３７／配列番号３８、配列番号３９／配列番号４０、配列番号４１／配列番号４２、配列番号４３／配列番号４４、配列番号４５／配列番号４６、配列番号４７／配列番号４８、配列番号４９／配列番号５０、配列番号５１／配列番号５２、配列番号５３／配列番号５４、配列番号５５／配列番号５６、配列番号５７／配列番号５８、配列番号５９／配列番号６０、配列番号６１／配列番号６２、配列番号６３／配列番号６４、配列番号６５／配列番号６６、配列番号６７／配列番号６８、配列番号６９／配列番号７０、配列番号７１／配列番号７２、配列番号７３／配列番号７４、配列番号７５／配列番号７６、配列番号７７／配列番号７８、配列番号７９／配列番号８０、配列番号８１／配列番号８２、配列番号８３／配列番号８４、配列番号８５／配列番号８６、配列番号８７／配列番号８８、配列番号８９／配列番号９０、配列番号９１／配列番号９２、配列番号９３／配列番号９４、配列番号９５／配列番号９６、配列番号９７／配列番号９８、配列番号９９／配列番号１００、配列番号１０１／配列番号１０２、配列番号１０３／配列番号１０４、配列番号１０５／配列番号１０６、配列番号１０７／配列番号１０８、配列番号１０９／配列番号１１０、配列番号１１１／配列番号１１２、配列番号１１３／配列番号１１４、配列番号１１５／配列番号１１６、配列番号１１７／配列番号１１８、配列番号１１９／配列番号１２０、配列番号１２１／配列番号１２２、配列番号１２３／配列番号１２４、配列番号１２５／配列番号１２６、配列番号１２７／配列番号１２８、配列番号１２９／配列番号１３０、配列番号１３１／配列番号１３２、配列番号１３３／配列番号１３４、配列番号１３５／配列番号１３６、配列番号１３７／配列番号１３８、配列番号１３９／配列番号１４０、配列番号１４１／配列番号１４２およびこれらの組み合わせからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【００１９】

好ましくは、シュードモナス・アエルギノーサ感染によって引き起こされる疾患を治療または予防するための方法が提供され、ここで、疾患は、火傷、手術部位感染、糖尿病性足部潰瘍、感染創および嚢胞性線維症からなる群から選択される。

【００２０】

「抗原結合タンパク質」は、抗原に結合する部分を含み、任意に、抗原結合部分が、抗原結合タンパク質の抗原への結合を促進する立体構造を取ることを可能にする骨格またはフレームワーク部分を含む、タンパク質である。抗原結合タンパク質の例としては、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挙げられる。抗原結合タンパク質は、例えば、ＣＤＲまたはＣＤＲ誘導体が移植された代替のタンパク質骨格または人工骨格を含んでいてもよい。このような骨格には、限定されないが、例えば、抗原結合タンパク質の３次元構造を安定化させるために導入される突然変異を含む抗体由来の骨格、ならびに、例えば、生体適合性ポリマーを含む全合成骨格が含まれる。

例えば、Ｋｏｒｎｄｏｒｆｅｒら、２００３年、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ５３，Ｉｓｓｕｅ １：１２１－１２９頁；Ｒｏｑｕｅら、２００４年、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０巻：６３９－６５４頁を参照されたい。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成分を骨格として利用する抗体模倣体に基づく骨格を使用することができる。

【００２１】

抗原結合タンパク質は、例えば、天然に存在する免疫グロブリンの構造を有し得る。「免疫グロブリン」は、四量体分子である。天然に存在する免疫グロブリンにおいて、各四量体は、２つの同一ポリペプチド鎖対から構成され、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０から７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主として抗原認識を担う、約１００から１１０個またはそれを超えるアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能を担う、定常領域を定義する。ヒト軽鎖は、カッパまたはラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、それぞれ、抗体のアイソタイプをＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＥと定義する。軽鎖および重鎖内で、可変領域および定常領域は、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって繋がれており、重鎖がさらに約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域を含む。一般的には、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．編集．、２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９年））（全ての目的で参照により全体として組み込まれる。）を参照されたい。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、インタクトな免疫グロブリンが２つの結合部位を有するように抗体結合部位を形成する。

【００２２】

天然に存在する免疫グロブリン鎖の可変領域は、相補性決定領域またはＣＤＲとも呼ばれる、３つの超可変領域によって繋がれている、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）の、同一の一般的構造を示す。Ｎ末端からＣ末端へ、軽鎖と重鎖の両方とも、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４ドメインを含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Ｋａｂａｔら、ｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、５th Ｅｄ．、ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、ＰＨＳ、ＮＩＨ、ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ｎｏ．９１－３２４２、１９９１年の定義に従って行われる。免疫グロブリン鎖のアミノ酸の他の付番方式としては、ＩＭＧＴ．ＲＴＭ（ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｓｙｓｔｅｍ；Ｌｅｆｒａｎｃら、Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９巻：１８５－２０３頁；２００５年）、およびＡＨｏ（ＨｏｎｅｇｇｅｒおよびＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３０９（３）：６５７－６７０頁；２００１年）挙げられる。

【００２３】

抗体は、種々の抗原特異性を有する免疫グロブリンを含む、血清または血漿のような供給源から得ることができる。このような抗体を親和性精製するとき、これらは、特定の抗原特異性が富化され得る。このような抗体の富化調製物は、通常、特定の抗原に対して特異的結合活性を有する約１０％未満の抗体で作製される。これらの調製物を数回の親和性精製を行うことにより、抗原に対して特異的結合活性を有する抗体の割合を増加することができる。この方法で製造された抗体は、多くの場合、「単一特異的」抗体と呼ばれる。単一特異的抗体調製物は、特定の抗原に対する特異的結合活性を有する約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、または９９．９％の抗体で構成され得る。

【００２４】

「抗体」とは、他に特記されない限り、特異的結合について、インタクトな抗体と競合する、インタクトな免疫グロブリンまたはその抗原結合部分を意味する。抗原結合部分は

、組換えＤＮＡ技術によって、またはインタクトな抗体の酵素的もしくは化学的開裂によって、製造され得る。抗原結合部分としては、とりわけ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、および相補性決定領域（ＣＤＲ）断片、一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、およびポリペプチドに特異的抗原結合を与えるのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドが挙げられる。

【００２５】

Ｆａｂ断片は、V_L、V_H、C_LおよびC_{H1}ドメインを有する一価断片であり；Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって結合される２つのＦａｂ断片を有する二価断片であり；Ｆｄ断片は、V_HおよびC_{H1}ドメインを有し；Ｆｖ断片は、抗体の単一のアームのV_LおよびV_Hドメインを有し；ｄＡｂ断片は、V_Hドメイン、V_Lドメイン、またはV_HもしくはＶＬドメインの抗原結合断片を有する（米国特許第６，８４６，６３４号、および第６，６９６，２４５号、ならびに米国出願公開第２０／０２０２５１２号、第２００４／０２０２９９５号、第２００４／００３８２９１号、第２００４／０００９５０７号、第２００３／００３９９５８号、ならびにＷａｒｄら、Ｎａｔｕｒｅ　３４１巻：５４４－５４６頁、１９８９年）。

【００２６】

一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）は、V_LおよびV_H領域が、リンカー（例えば、アミノ酸残基の合成配列）を介して繋がれている、連続的なタンパク質鎖を形成する抗体であり、このリンカーは、タンパク質鎖がそれ自体折り畳まれて一価の抗原結合部位を形成するのに十分に長い（例えば、Ｂｉｒｄら、１９８８年、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２巻：４２３－２６頁およびＨｕｓｔｏｎら、１９８８年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５巻：５８７９－８３頁参照）。ダイアボディは、２つのポリペプチド鎖を含む二価抗体であり、各ポリペプチド鎖は、同じ鎖の２つのドメイン同士を対合させるには短すぎ、故に、各ドメインを別のポリペプチド鎖の相補性ドメインと対合させるのを可能にするリンカーによって繋がれているV_HおよびV_Lドメインを含む（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒら、１９９３年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０巻：６４４４－４８頁、およびＰｏｌｊａｋら、１９９４年、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　２巻：１１２１－２３頁参照）。ダイアボディの２つのポリペプチド鎖が同一のとき、それらの対合からもたらされるダイアボディは２つの同一の抗原結合部位を有することになる。異なる配列を有するポリペプチド鎖を使用して、２つの異なる抗原結合部位を有するダイアボディを作製することができる。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、それぞれ、同じでありまたは異なっていてよい、３つおよび４つの抗原結合部位を形成する、抗体である。

【００２７】

所定の抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）およびフレームワーク領域（ＦＲ）は、上記のＫａｂａｔら；上記のＬｅｆｒａｎｃらおよび／または上記のＨｏｎｅｇｇｅｒおよびＰｌｕｃｋｔｈｕｎに記載のシステムを使用して、同定することができる。１つ以上のＣＤＲを、共有結合的または非共有結合的に分子に組み込み、抗原結合タンパク質を作製することができる。抗原結合タンパク質は、ＣＤＲをより大きなポリペプチド鎖の一部として組み込むことができ、ＣＤＲを別のポリペプチド鎖に共有結合させることができ、またはＣＤＲを非共有結合的に組み込むことができる。ＣＤＲは、抗原結合タンパク質が、目的とされる特定の抗原に特異的に結合することを可能にする。

【００２８】

抗原結合タンパク質は、１つ以上の結合部位を有し得る。１を超える結合部位があるとき、結合部位は、互いに同一であってもよくまたは異なってもよい。例えば、天然に存在するヒト免疫グロブリンは、典型的には、２つの同一な結合部位を有し、一方で、「二重特異性」または「二機能性」抗体は、２つの異なる結合部位を有する。

【００２９】

用語「ヒト抗体」には、ヒト免疫グロブリン配列に由来する１つ以上の可変領域および

定常領域を有する全ての抗体が含まれる。一実施形態において、可変ドメインおよび定常ドメインの全てが、ヒト免疫グロブリン配列に由来する（完全ヒト抗体）。これらの抗体は、種々の方法で調製することができ、その例は以下に記載され、ヒト重鎖および／もしくは軽鎖をコードする遺伝子に由来する抗体を発現するように遺伝子修飾された、マウスの目的とされる抗原での免疫付与によるものを含む。

【００３０】

ヒト化抗体は、１つ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加によって非ヒト種に由来する抗体の配列とは異なる配列を有し、そのため、ヒト化抗体は、ヒト対象に投与されるとき、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘発する可能性が低く、および／または重篤度がより低い免疫応答を誘導する。一実施形態において、非ヒト種抗体の重鎖および／または軽鎖のフレームワークドメインおよび定常ドメイン内のある種のアミノ酸を突然変異させてヒト化抗体を作製する。別の実施形態において、ヒト抗体に由来する定常ドメインを非ヒト種の可変ドメインに融合する。別の実施形態において、非ヒト抗体の１つ以上のＣＤＲ配列内の１つ以上のアミノ酸残基を、ヒト対象に投与したときに、非ヒト抗体の免疫原性の可能性を低減させるように変化させる。ここで、この変化させたアミノ酸残基は、抗体のその抗原への免疫特異的結合にとって重要ではなく、またはアミノ酸配列への変更は、ヒト化抗体の抗原への結合が非ヒト抗体の抗原への結合よりも著しく悪くならないように保存的変更である。ヒト化抗体の作製方法の例は、米国特許第６，０５４，２９７号、第５，８８６，１５２号および第５，８７７，２９３号に見出すことができる。

【００３１】

用語「キメラ抗体」は、１つの抗体に由来する１つ以上の領域と、１つ以上の他の抗体に由来する１つ以上の領域を含有する抗体を意味する。一実施形態において、ＣＤＲの１つ以上は、ヒト抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体に由来する。別の実施形態において、ＣＤＲの全ては、ヒト抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体に由来する。別の実施形態において、１を超えるヒト抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体に由来するＣＤＲを混合し、マッチさせてキメラ抗体とする。例えば、キメラ抗体は、第１のヒト抗ＰＡＲ－２抗体の軽鎖に由来するＣＤＲ１、第２のヒト抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体の軽鎖に由来するＣＤＲ２およびＣＤＲ３、ならびに第３の抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体に由来する重鎖に由来するＣＤＲを含み得る。他の組み合わせも可能である。

【００３２】

さらに、フレームワーク領域は、同じ抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体の１つに由来し、ヒト抗体のような１つ以上の異なる抗体に由来し、またはヒト化抗体に由来し得る。キメラ抗体の１つの例において、重鎖および／または軽鎖の一部分は、特定の種に由来し、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体と、同一であり、相同であり、またはそれに由来するが、一方で、その鎖の残りの部分は、別の種に由来し、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体と、同一であり、相同であり、またはそれに由来する。所望の生物学的活性（すなわち、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに特異的に結合する能力）を示す、このような抗体の断片もまた含まれる。

【００３３】

「中和抗体」または「阻害性抗体」は、過剰量の抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体が、実施例において、本明細書に記載されるアッセイなどのアッセイを使用して、少なくとも約２０％活性化の量を減少させる場合に、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩのタンパク質分解活性化を阻害する抗体である。種々の実施形態において、抗原結合タンパク質は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩのタンパク質分解活性化の量を、少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％および９９．９％減少させる。

【００３４】

抗体の断片または類似体は、本明細書に記載の指示に従い、当該技術分野において公知の技術を用いて、当業者によって容易に調製することが可能である。断片または類似体の

好ましいアミノ末端およびカルボキシ末端は、機能的ドメインの境界近くに存在する。構造的および機能的ドメインは、ヌクレオチドおよび／またはアミノ酸配列データを公のまたは特許の配列データベースと比較することにより同定が可能である。コンピューターによる比較方法が、公知の構造および／または機能をもつ他のタンパク質中に存在する配列モチーフまたは予想されるタンパク質コンフォメーションのドメインを同定するために用いることができる。公知の３次元構造へ折り畳まれているタンパク質配列を同定する方法が知られている。Ｂｏｗｉｅら、１９９１年、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５３巻：１６４頁を参照されたい。

【００３５】

「ＣＤＲ移植抗体」は、特定の種またはアイソタイプの抗体由来の１つ以上のＣＤＲ、および同一でありまたは異なる種またはアイソタイプの別の抗体のフレームワークを含む抗体である。

【００３６】

「多重特異的抗体」は、１つ以上の抗原上の１を超えるエピトープを認識する抗体である。抗体のこのタイプのサブクラスは、同一でありまたは異なる抗原上の２つの異なるエピトープを認識する「二重特異的抗体」である。

【００３７】

抗原結合タンパク質は、それが、１ナノモル以下の解離定数で抗原に結合するとき、抗原（例えば、ヒトＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ）に「特異的に結合する」。

【００３８】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」または「抗原結合部位」とは、抗原と相互作用し、抗原結合タンパク質の抗原に対する特異性および親和性に貢献するアミノ酸残基（または他の部分）を含む、抗原結合タンパク質の一部である。その抗原に特異的に結合する抗体に関して、これは、そのＣＤＲドメインの少なくとも１つの少なくとも一部を含む。

【００３９】

「エピトープ」は、抗原結合タンパク質によって（例えば、抗体によって）結合される分子の部分である。エピトープは、分子の接触していない部分（例えば、ポリペプチド中、ポリペプチドの一次配列にて互いに連続しないが、ポリペプチドの三次構造および四次構造に関しては、抗原結合タンパク質によって結合されるのに十分近いアミノ酸残基）を含んでいてもよい。

【００４０】

２つのポリヌクレオチドまたは２つのポリペプチド配列の「同一性パーセント」は、ＧＡＰコンピュータープログラム（ＧＣＧ　Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｐａｃｋａｇｅ、ｖｅｒｓｉｏｎ　１０．３（Ａｃｃｅｌｒｙｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．）の一部）を用いて、そのデフォルトパラメーターを用いて配列を比較することにより決定される。

【００４１】

用語「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」は、本明細書中、互換的に使用され、ＤＮＡ分子（例えば、ｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡ）、ＲＮＡ分子（例えば、ｍＲＮＡ）、ヌクレオチド類似体（例えば、ペプチド、核酸および天然に存在しないヌクレオチド類似体）を用いて作製されるＤＮＡまたはＲＮＡの類似体、およびそれらのハイブリッドを含む。核酸分子は、一本鎖または二本鎖であり得る。一実施形態において、本発明の核酸分子は、抗体、または断片、その誘導体、突然変異体もしくは変異体をコードする隣接するオープンリーディングフレームを含む。

【００４２】

２つの一本鎖ポリヌクレオチドは、それらの配列が、１つのポリヌクレオチド中の各ヌクレオチドが、ギャップの導入がなく、およびそれぞれの配列の５’末端または３’末端に不対ヌクレオチドがなく、他のポリヌクレオチド中のその相補的ヌクレオチドと反対になるように、逆並行方向に整列され得るとき、互いの「相補体」である。ポリヌクレオチドは、２つのポリヌクレオチドが適度にストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイ

ズし得るとき、別のポリヌクレオチドに「相補的」である。したがって、ポリヌクレオチドは、その相補体ではない別のポリヌクレオチドに相補的であってよい。

【００４３】

「ベクター」は、細胞にそれと結合された別の核酸を導入するために使用され得る核酸である。１つのタイプのベクターは、「プラスミド」であり、付加的核酸部分がそこに結合され得る、直線状または環状の二本鎖ＤＮＡ分子を意味する。別のタイプのベクターは、ウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ関連ウイルス）であり、付加的ＤＮＡ部分がウイルスゲノム中に導入され得る。ある種のベクターは、それらが導入される宿主細胞中で自律的に複製可能である（例えば、細菌の複製起点を含む細菌ベクターおよびエピソーム哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に、宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それにより、宿主ゲノムとともに複製される。「発現ベクター」は、目的のポリヌクレオチドを発現させ得るタイプのベクターである。

【００４４】

ヌクレオチド配列は、調節配列がヌクレオチド配列の発現（例えば、発現のレベル、時期または場所）に影響を与えるとき、調節配列に「作動可能に連結されている」。「調節配列」は、それが作動可能に連結されている核酸の発現（例えば、発現のレベル、時期または場所）に影響を与える核酸である。調節配列は、例えば、調節核酸に直接、または１つ以上の他の分子（例えば、調節配列および／または核酸に結合するポリペプチド）の作用を介して、その影響を及ぼし得る。調節配列の例としては、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）が挙げられる。調節配列のさらなる例は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ、１９９０年、Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ，およびＢａｒｏｎら、１９９５年、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２３巻：３６０５－０６頁に記載されている。

【００４５】

「宿主細胞」は、核酸、例えば、本発明の核酸を発現するために使用され得る細胞である。宿主細胞は、原核生物、例えばＥ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）であり、または真核生物、例えば、単細胞真核生物（例えば、酵母または他の菌類）、植物細胞（例えば、タバコまたはトマト植物細胞）、動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞、または昆虫細胞）またはハイブリドーマであり得る。宿主細胞の例としては、サル腎臓細胞のＣＯＳ－７株（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）（Ｇｌｕｚｍａｎら、１９８１年、Ｃｅｌｌ ２３巻：１７５頁参照）、Ｌ細胞、Ｃ１２７細胞、３Ｔ３細胞（ＡＴＣＣ ＣＣＬ １６３）、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはＶｅｇｇｉｅ ＣＨＯおよび血清不含有培地中で増殖させたその関係細胞株（Ｒａｓｍｕｓｓｅｎら、１９９８年、Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２８巻：３１頁参照）のようなそれらの誘導株、またはＤＨＦＲ中に欠損を有するＣＨＯ株ＤＸ－Ｂ１１（Ｕｒｌａｕｂら、１９８０年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７巻：４２１６－２０頁参照）、ＨｅＬａ細胞、ＢＨＫ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １０）細胞株、アフリカミドリザル腎臓細胞株ＣＶ１由来のＣＶ１／ＥＢＮＡ細胞株（ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７０）（ＭｃＭａｈａｎら、１９９１年、ＥＭＢＯ Ｊ．１０巻：２８２１頁参照）、２９３、２９３ＥＢＮＡまたはＭＳＲ２９３のようなヒト胎児性腎臓細胞、ヒト上皮Ａ４３１細胞、ヒトＣｏｌｏ２０５細胞、他の形質転換した霊長動物細胞株、正常２倍体細胞、インビトロでの一次組織培養物に由来する細胞株、初代移植細胞、ＨＬ－６０、Ｕ９３７、ＨａＫまたはＪｕｒｋａｔ細胞が挙げられる。典型的に、宿主細胞は、ポリペプチドをコードする核酸を用いて形質転換またはトランスフェクトされ得て、次に、宿主細胞中で発現され得る培養細胞である。語句「組換え宿主細胞」は、発現されるべき核酸を用いて形質転換またはトランスフェクトされている宿主細胞を示すために用いられ得る。宿主細胞はまた、核酸を含むが、核酸と作動可能に連結されるように、調節配列が宿主細胞中に導入され

ない限り、所望のレベルでそれを発現しない細胞であり得る。宿主細胞なる用語は、特定の対象細胞のみを意味するのではなく、このような細胞の後代系統または可能性のある後代系統を意味することが理解される。ある種の修飾がその後代において、例えば突然変異または環境の影響により起こり得るため、このような後代系統は、実際に、親細胞と同一ではない場合があるが、それでも本明細書において用いられる用語の範囲内に包含される。

【００４６】

本開示のポリペプチドは、当該技術分野において公知の任意の標準的な方法を用いて生成することができる。一例において、ポリペプチドは、ポリペプチドをコードする核酸配列（例えば、ｃＤＮＡ）を組換え発現ベクターに挿入し、発現を促進させる条件下でＤＮＡ配列を発現させることにより、組換えＤＮＡ法によって生成される。

【００４７】

本明細書に開示される種々のポリペプチドのいずれかをコードする核酸を化学的に合成することができる。細胞における発現を向上させるようにコドン使用頻度を選択することができる。このようなコドン使用頻度は、選択される細胞型に依存する。特殊なコドン使用頻度パターンは、Ｅ．コリおよび他の細菌、ならびに哺乳動物細胞、植物細胞、酵母細胞および昆虫細胞用に開発されている。例えば、Ｍａｙｆｉｅｌｄら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．２００３年、１００（２）：４３８－４２頁；Ｓｉｎｃｌａｉｒら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ．Ｐｕｒｉｆ．２００２年（１）：９６－１０５頁；Ｃｏｎｎｅｌｌ Ｎ Ｄ．Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００１年、１２（５）：４４６－９頁；Ｍａｋｒｉｄｅｓら、Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｒｅｖ．１９９６年、６０（３）：５１２－３８頁；およびＳｈａｒｐら、Ｙｅａｓｔ．１９９１年、７（７）：６５７－７８頁を参照されたい。

【００４８】

核酸操作のための一般的技術は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ．Ｖｏｌｓ．１－３，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２ｅｄ．、１９８９年、またはＦ．Ａｕｓｕｂｅｌら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８７年）および定期的な更新版に記載されている。ポリペプチドをコードするＤＮＡは、哺乳動物遺伝子、ウイルス遺伝子または昆虫遺伝子に由来する適切な転写または翻訳の調節エレメントに作動可能に連結される。このような調節エレメントには、転写プロモーター、転写を制御する任意のオペレーター配列、適切なｍＲＮＡリボソーム結合部位をコードする配列、ならびに転写および翻訳の終結を制御する配列が含まれる。宿主において複製する能力は、通常、複製起源により付与され、形質転換体の認識を容易にする選択遺伝子をさらに組み込む。

【００４９】

組換えＤＮＡはまた、タンパク質を精製するために有用であり得る、任意のタイプのタンパク質タグ配列を含むことができる。タンパク質タグの例としては、限定されないが、ヒスチジンタグ、ＦＬＡＧタグ、ｍｙｃタグ、ＨＡタグまたはＧＳＴタグが挙げられる。細菌、真菌、酵母および哺乳動物細胞の宿主を用いた使用に適したクローニングベクターおよび発現ベクターは、Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｖｅｃｔｏｒｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ｎ．Ｙ．、１９８５年）に見出すことができる。

【００５０】

発現構築物は、宿主細胞に適した方法を用いて宿主細胞に導入される。核酸を宿主細胞に導入するための種々の方法は、当該技術分野において公知であり、限定されないが、エレクトロポレーション；塩化カルシウム、塩化ルビジウム、リン酸カルシウム、ＤＥＡＥ－デキストランまたは他の物質を用いるトランスフェクション；微粒子銃（ｍｉｃｒｏｐｒｏｊｅｃｔｉｌｅ ｂｏｍｂａｒｄｍｅｎｔ）；リポフェクション；および感染（ベク

ターが感染性因子である。）が挙げられる。適切な宿主細胞には、原核生物、酵母、哺乳動物細胞または細菌細胞が含まれる。適切な細菌には、グラム陰性生物またはグラム陽性生物、例えば、Ｅ．コリまたはバチラス属種（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｐｐ．）が含まれる。好ましくはサッカロミセス・セレビシエ（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）のようなサッカロミセス属種由来の酵母はまた、ポリペプチドの生成に使用され得る。また、種々の哺乳動物細胞または昆虫細胞の培養システムを用いて、組換えタンパク質を発現させることができる。昆虫細胞における異種タンパク質の生成のためのバキュロウイルス系は、ＬｕｃｋｏｗおよびＳｕｍｍｅｒｓ（Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、６：４７、１９８８年）に概説される。適切な哺乳動物の宿主細胞株の例としては、内皮細胞、ＣＯＳ－７サル腎臓細胞、ＣＶ－１、Ｌ細胞、Ｃ１２７、３Ｔ３、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、ヒト胎児性腎臓細胞、ＨｅＬａ、２９３、２９３ＴおよびＢＨＫ細胞株が含まれる。精製ポリペプチドは、適切な宿主／ベクター系を培養して、組換えタンパク質を発現させることにより調製される。多くの適用に関して、少量の本明細書に開示されるポリペプチドの多くが、好ましい発現方法としてＥ．コリにおいて発現される。次に、タンパク質を培養培地または細胞抽出物から精製する。本明細書に開示されるタンパク質はまた、細胞翻訳システムを用いて生成され得る。このような目的に関して、ポリペプチドをコードする核酸は、インビトロで転写され、ｍＲＮＡを生成するために、および利用される特定の無細胞系（哺乳動物細胞または酵母のような真核生物の無細胞翻訳系または細菌のような原核生物の無細胞翻訳系）においてｍＲＮＡの無細胞翻訳を可能にするために修飾される必要がある。また、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合ポリペプチドは、化学合成（例えば、Ｓｏｌｉｄ　Ｐｈａｓｅ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２ｎｄ　ｅｄ．、１９８４年、Ｔｈｅ　Ｐｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＩＩに記載される方法）により生成され得る。タンパク質への修飾はまた、化学合成により生成され得る。本開示のポリペプチドは、タンパク質化学の分野において一般的に公知であるタンパク質の単離／精製法により精製され得る。限定されない例としては、抽出、再結晶、塩析（例えば、硫酸アンモニウムまたは硫酸ナトリウムを用いる。）、遠心分離、透析、限外濾過、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、ゲル濾過、ゲル浸透クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、電気泳動、向流分配またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。精製後、ポリペプチドは、異なる緩衝液に交換され、および／または、限定されないが、濾過および透析を含むが、当該技術分野において公知である種々の方法のいずれかにより富化され得る。

【００５１】

精製されたポリペプチドは、好ましくは、少なくとも８５％純度、より好ましくは少なくとも９５％純度、最も好ましくは少なくとも９８％純度である。純度の正確な数値に関わらず、ポリペプチドは、医薬品として使用するために十分に純粋である。

【００５２】

ポリペプチドの翻訳後修飾

ある種の実施形態において、本発明の結合ポリペプチドは、翻訳後修飾をさらに含み得る。タンパク質の翻訳後修飾の例としては、リン酸化、アセチル化、メチル化、ＡＤＰ－リボシル化、ユビキチン化、グリコシル化、カルボニル化、ＳＵＭＯ化（ｓｕｍｏｙｌａｔｉｏｎ）、ビオチン化またはポリペプチド側鎖もしくは疎水性基の付加が挙げられる。結果として、修飾された可溶性ポリペプチドは、脂質、多糖または単糖、およびリン酸塩のような非アミノ酸エレメントを含み得る。グリコシル化の好ましい形態は、１つ以上のシアル酸部分をポリペプチドにコンジュゲートさせるシアリル化である。シアル酸部分は、溶解性および血清半減期を改善し、一方、タンパク質の免疫遺伝学的解析の可能性を減少させる。Ｒａｊｕら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２００１年、３１；４０（３０）：８８６８－７６頁を参照されたい。

【００５３】

一実施形態において、目的の可溶性ポリペプチドの修飾形態は、目的の可溶性ポリペプ

チドに非タンパク質性ポリマーを結合したものを含む。一実施形態において、ポリマーは、ポリエチレングリコール（「ＰＥＧ」）、ポリプロピレングリコールまたはポリオキシアルキレンであり、米国特許第４，６４０，８３５号；第４，４９６，６８９号；第４，３０１，１４４号；第４，６７０，４１７号；第４，７９１，１９２号または第４，１７９，３３７号に記載されているようなものである。

【００５４】

ＰＥＧは、市販されているまたは当該技術分野において周知である方法（ＳａｎｄｌｅｒおよびＫａｒｏ、Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｖｏｌ．３、１３８－１６１頁）によるエチレングリコールの開環重合により調製することができる、水溶性ポリマーである。用語「ＰＥＧ」は、ＰＥＧのサイズまたは末端での修飾にかかわらず、任意のポリエチレングリコール分子を包含するように広く用いられ、式：Ｘ－Ｏ（$CH_2CH_2O)_n$$CH_2CH_2OH$（１）（式中、ｎは、２０から２３００であり、Ｘは、Ｈまたは末端修飾、例えばC_{1-4}アルキルである。）によって表すことができる。一実施形態において、本発明のＰＥＧは、一方の末端がヒドロキシまたはメトキシで終わる、すなわち、ＸがＨまたはCH_3である（「メトキシＰＥＧ」）。ＰＥＧは、結合反応に必要なさらなる化学基を含み得る；それは、分子の化学合成の結果生じる；または分子の一部の最適距離のためのスペーサーである。加えて、このようなＰＥＧは、互いに結合した１つ以上のＰＥＧ側鎖で構成され得る。１を超えるＰＥＧ鎖を含むＰＥＧは、多腕型（ｍｕｌｔｉａｒｍｅｄ）または分岐型ＰＥＧと呼ばれる。分岐型ＰＥＧは、例えば、グリセロール、ペンタエリスリトールおよびソルビトールなどの種々のポリオールに酸化ポリエチレンを付加することによって製造することができる。例えば、４アーム型ＰＥＧは、ペンタエリスリトールおよび酸化エチレンから製造され得る。分岐型ＰＥＧは、例えば、欧州特許出願公開第０４７３０８４Ａ号および米国特許第５，９３２，４６２号に記載されている。ＰＥＧの一形態は、リシンの一級アミノ基を介して結合された２つのＰＥＧ側鎖（ＰＥＧ２）を含む（Ｍｏｎｆａｒｄｉｎｉら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．６巻（１９９５年）６２－６９頁）。

【００５５】

ＰＥＧ修飾ポリペプチドの血清クリアランス率は、非修飾結合ポリペプチドのクリアランス率と比べて、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％またはさらには９０％減少し得る。ＰＥＧ修飾ポリペプチドは、非修飾タンパク質の半減期と比べて増大された半減期（$t_{1/2}$）を有し得る。ＰＥＧ結合ポリペプチドの半減期は、非修飾結合ポリペプチドの半減期と比べて、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、４００％もしくは５００％またはさらには１０００％増大され得る。いくつかの実施形態において、タンパク質の半減期は、インビトロで、例えば、緩衝化生理食塩水または血清中で決定される。他の実施形態において、タンパク質の半減期は、インビボでの半減期であり、例えば、動物の血清または他の体液中のタンパク質の半減期である。

【００５６】

治療製剤および投与様式

本開示は、抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩポリペプチドを投与することを含む、Ｓ．アウレウス感染を治療または予防するための方法を特徴とする。投与のための技術および投与量は、特定の種類のポリペプチドおよび処置されるべき特定の病状によって変わるが、当業者により容易に決定することができる。一般的に、監督当局は、治療剤として使用されるタンパク質試薬が、許容される低レベルの発熱物質を有するように製剤化されることを要求する。したがって、治療製剤は、一般的に、それらが実質的に発熱物質を含まない、または少なくとも適切な監督当局（例えば、ＦＤＡ）により決定される、許容されるレベル未満の発熱物質を含む点で、他の製剤と区別される。

【００５７】

本開示の治療組成物は、医薬として許容される希釈剤、担体または賦形剤とともに、単

一の投与量形態で投与され得る。投与は、非限定的な例として、非経腸（例えば、静脈内、皮下）、経口または局所であり得る。さらに、本発明のポリペプチドをコードする核酸を用いる任意の遺伝子治療技術、例えばネイキッドＤＮＡ送達、組換え遺伝子およびベクター、患者の細胞のエクスビボでの操作を含む細胞ベースの送達などを用いることができる。

【００５８】

組成物は、経口投与用の丸剤、錠剤、カプセル剤、液剤または持続放出錠；または静脈内、皮下もしくは非経腸投与用の液剤；局所投与用のゲル、ローション、軟膏、クリームもしくはポリマーまたは他の持続放出ビヒクルの形態であり得る。

【００５９】

製剤の製造方法関する当該技術分野において周知の方法は、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ」（２０ｔｈ ｅｄ．、編集、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ Ｒ．、２０００年、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、Ｐａ）に見出される。非経腸投与用製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水、生理食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物由来のオイルまたは水素化ナフタレンを含むことができる。生体適合性の生分解可能なラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマーまたはポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーは、化合物の放出を制御するために使用することができる。ナノ粒子製剤（例えば、生分解可能なナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、リポソーム）は、化合物の生体内分布を制御するために使用することができる。他の有用な可能性のある非経腸送達系には、エチレン－酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み式点滴システムおよびリポソームが含まれる。製剤中の化合物の濃度は、投与される薬物の投薬量、および投与経路を含む、多数の因子に応じて変化する。

【００６０】

ポリペプチドは、任意に、製薬分野で通常使用される非毒性の酸付加塩または金属錯体のような医薬として許容される塩として投与されてもよい。酸付加塩の例としては、酢酸、乳酸、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸のような有機酸；タンニン酸、カルボキシメチルセルロースのようなポリマー酸；および、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸のような無機酸が含まれる。金属錯体には、亜鉛、鉄などが含まれる。一例において、ポリペプチドは、熱安定性を増加させるために、酢酸ナトリウムの存在下で製剤化される。

【００６１】

経口使用のための製剤としては、非毒性の医薬として許容される賦形剤との混合物中に有効成分を含有する錠剤が含まれる。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または充填剤（例えば、スクロースおよびソルビトール）、潤滑剤、流動促進剤および抗接着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油またはタルク）であり得る。

【００６２】

経口使用のための製剤はまた、チュアブル錠として、または硬質ゼラチンカプセルとして与えられてもよく、ここで、有効成分は、不活性固体希釈剤とともにまたは軟質ゼラチンカプセルとして混合され、有効成分は水または油媒体とともに混合される。

【００６３】

治療的に有効な投薬量とは、投与された場合に治療効果を生じる投薬量を意味する。正確な投薬量は、処置される障害に依存し、当業者により公知の技術を用いて確かめられ得る。一般的に、ポリペプチドは、１日あたり約０．０１μｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは１日あたり０．０１ｍｇ／ｋｇから約３０ｍｇ／ｋｇ、最も好ましくは１日あたり０．１ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇで投与される。ポリペプチドは、毎日（例えば、１日１回、２回、３回または４回）、または好ましくは低頻度で（例えば、週に１

回、２週間に１回、３週間に１回、月に一回または年に４回）投与され得る。さらに、当該技術分野において公知であるように、年齢ならびに体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時期、薬物相互作用および疾患の重症度による調整が必要であり、当業者により常套実験にて確認され得る。

【００６４】

９５％相同性

本開示は、可変ドメイン領域のアミノ酸配列によって構造的に特徴付けられる多数の抗体を提供する。しかしながら、アミノ酸配列は、それらの特定の標的へのそれらの高度の結合を保持しながらいくらかの変化を受け得る。より具体的には、可変ドメイン領域の多数のアミノ酸は保存的置換で変化させることができ、得られた抗体の結合特性が、野生型抗体配列の結合特性と相違しないことが予測できる。抗体可変ドメインには、抗原と直接的に相互作用せずまたは抗原結合に影響を及ぼさず、抗体構造を決定するために重要ではない多数のアミノ酸がある。例えば、開示された抗体のいずれかにおける予測された非必須アミノ酸残基は、好ましくは、同じクラス由来の別のアミノ酸残基で置換される。抗原結合を排除しないアミノ酸保存的置換を同定するための方法は、当該技術分野において周知である（例えば、Ｂｒｕｍｍｅｌｌら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．３２：１１８０－１１８７頁（１９９３年）；Ｋｏｂａｙａｓｈｉら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．１２（１０）：８７９－８８４頁（１９９９年）；Ｂｕｒｋｓら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｅｔ　ＵＳＡ　９４：４１２－４１７頁（１９９７年）を参照されたい。）。Ｎｅａｒら、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３０：３６９－３７７頁、１９９３年は、部位特異的突然変異誘発による結合にどのように影響を及ぼすまたは影響を及ぼさないかを説明している。Ｎｅａｒらは、抗原結合を変化させる可能性が高いと考えた残基だけを突然変異させた。大部分は、結合親和性（Ｎｅａｒら、表３）および種々の形態のジゴキシンへの結合（Ｎｅａｒら、表２）への適度または負の効果を有した。

【００６５】

例示的使用

ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合ポリペプチドは、単独で投与することができ、または化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的処置またはこれらの任意の組み合わせのような１つ以上のさらなる療法と組み合わせて投与することができる。上記の他の治療戦略のもとで、長期治療が同様に可能であり、アジュバント療法もまた可能である。

【００６６】

このような方法のある種の実施形態において、１つ以上のポリペプチド治療剤は、共に（同時に）または異なる時点において（連続的に）投与され得る。さらに、ポリペプチド治療剤は、がんを治療するためまたは血管新生を阻害するための別のタイプの化合物とともに投与することができる。

【００６７】

ある種の実施形態において、本発明の目的とする抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体剤を単独で使用することができる。

【００６８】

ある種の実施形態において、断片の結合ポリペプチドは、診断目的のために標識されていても標識されていなくてもよい。典型的には、診断アッセイは、結合ポリペプチドがＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合することによって生ずる複合体の形成を検出することを伴う。結合ポリペプチドまたはその断片は、抗体と同様に、直接標識され得る。様々な標識が使用でき、限定されないが、放射性核種、蛍光剤、酵素、酵素の基質、酵素補助因子、酵素阻害剤およびリガンド（例えば、ビオチン、ハプテン）が挙げられる。多数の適切な免疫アッセイが当業者に公知である（例えば、米国特許第３，８１７，８２７号；第３，８５０，７５２号；第３，９０１，６５４号；および第４，０９８，８７６号を参照されたい。）。標識されない場合、結合ポリペプチドは、凝集アッセイ法などのアッセイにて使用できる。また、標識されていない結合ポリペプチドは、結合ポリペプチドまたは他の適切な試薬（例えば、標識されたプロテインＡ）と反応性のある標識抗体などの、結合ポリ

ペプチドを検出するために使用できる別の（１つ以上の）適切な試薬と併用することもできる。

【００６９】

一実施形態において、本発明の結合ポリペプチドは、目的とするポリペプチドが酵素にコンジュゲートする酵素免疫アッセイに利用することができる。ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質を含む生物学的サンプルが目的とする結合ポリペプチドと混合される場合、結合ポリペプチドとＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質の間で結合が生じる。一実施形態において、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質を発現する細胞（例えば、内皮細胞）を含むサンプルが、目的とする抗体と混合され、結合ポリペプチドと結合ポリペプチドによって認識されるＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質を有する細胞の間で結合が生じる。これらの結合細胞は、結合しなかった試薬から分離され、細胞に特異的に結合した結合ポリペプチド－酵素コンジュゲートの存在は、例えば、サンプルと、酵素が作用すると色または他の検出可能な変化を生じさせる酵素の基質とを接触させることにより決定される。別の実施形態において、目的とする結合ポリペプチドは、標識されていなくてもよく、目的とする結合ポリペプチドを認識する第２の標識ポリペプチド（例えば、抗体）を加えることができる。

【００７０】

ある種の態様において、生物学的サンプル中にＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質が存在することを検出する際に使用するためのキットもまた製造することができる。このようなキットは、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質または該受容体の部分に結合するＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合ポリペプチド、ならびに結合ポリペプチドと受容体タンパク質またはその部分との間の複合体の存在を検出するのに適切な１つ以上の補助試薬を含む。本発明のポリペプチド組成物は、単独でまたは他のエピトープに特異的なさらなる抗体と組み合わせて、凍結乾燥形態で提供され得る。標識されていてもよくまたは標識されていなくてもよい結合ポリペプチドおよび／または抗体は、補助成分（例えば、Ｔｒｉｓ、リン酸塩および炭酸塩のような緩衝剤、安定化剤、賦形剤、殺生物剤および／または不活性タンパク質、例えば、ウシ血清アルブミン）と共にキットに含み得る。例えば、結合ポリペプチドおよび／または抗体は、補助成分との凍結乾燥された混合物として提供され、または、補助成分は、使用者が組み合わせるために別々に提供され得る。一般に、これらの補助材料は、活性な結合ポリペプチドまたは抗体の量を基準にして約５重量％未満で存在し、通常、ポリペプチドまたは抗体濃度を基準にして少なくとも約０．００１重量％の総量で存在する。結合ポリペプチドに結合することができる二次抗体を使用する場合、このような抗体は、キット中、例えば、別個のバイアルまたは容器中に提供され得る。二次抗体は、存在する場合、典型的には標識され、上記の抗体製剤に類似した方法で製剤することができる。

【００７１】

ポリペプチド配列は、標準の一文字表記または三文字表記を用いて示される。特記しない限り、各ポリペプチド配列は、左にアミノ末端および右にカルボキシ末端を有する；各々の一本鎖核酸配列、および各々の二本鎖核酸配列の上の鎖は、左に５’末端および右に３’末端を有する。また、特定のポリペプチド配列は、それが参照配列とどの程度異なるかを説明するために記載され得る。

【００７２】

以下の用語は、他に特記しない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

【００７３】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」はそれぞれ、ペプチド結合により互いに繋がれている２つ以上のアミノ酸残基を含む分子を意味する。これらの用語は、例えば、タンパク質配列の天然および人工のタンパク質、タンパク質断片およびポリペプチド類似体（例えば、突然変異体、改変体および融合タンパク質）、ならびに翻訳後修飾、または他には共有結合もしくは非共有結合的に修飾されたタンパク質を包含する。ペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質は、単量体または重合体であってもよい。

【００７４】
ポリペプチド（例えば、抗体）の「改変体」は、１つ以上のアミノ酸残基が、別のポリペプチド配列に対して、アミノ酸配列に挿入、欠失および／または置換されている、アミノ酸配列を含む。開示される改変体には、例えば、融合タンパク質が含まれる。
【００７５】
ポリペプチドの「誘導体」は、例えば、別の化学部分（例えば、ポリエチレングリコールまたはアルブミン、例えばヒト血清アルブミン）へのコンジュゲーション、リン酸化およびグリコシル化によって、化学的に修飾されているポリペプチド（例えば、抗体）である。他に特記しない限り、用語「抗体」には、２つの完全長の重鎖および２つの完全長の軽鎖を含む抗体に加えて、それらの誘導体、改変体、断片および変異タンパク質が含まれ、以下に例が記載される。
【００７６】
「抗原結合タンパク質」は、抗原に結合する部分を含むタンパク質であり、任意に、抗原結合部分が、抗原結合タンパク質の抗原への結合を促進する構造を取ることを可能にする、骨格またはフレームワーク部分を含むタンパク質である。抗原結合タンパク質の例としては、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、例えば、ＣＤＲまたはＣＤＲ誘導体が移植された、代替のタンパク質骨格または人工骨格を含んでいてもよい。このような骨格には、限定されないが、例えば、抗原結合タンパク質の３次元構造を安定化させるために導入される、突然変異を含む抗体由来の骨格、ならびに、例えば、生体適合性ポリマーを含む全合成骨格が含まれる。例えば、Ｋｏｒｎｄｏｒｆｅｒら、２００３年、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、Ｖｏｌｕｍｅ ５３、Ｉｓｓｕｅ １：１２１－１２９頁；Ｒｏｑｕｅら、２００４年、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０巻：６３９－６５４頁を参照されたい。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成分を骨格として利用する抗体模倣物に基づく骨格を、使用することができる。
【００７７】
抗原結合タンパク質は、例えば、天然に存在する免疫グロブリンの構造を有してもよい。「免疫グロブリン」は四量体分子である。天然に存在する免疫グロブリンにおいて、各々の四量体は、２つの同一なポリペプチド鎖対で構成され、それぞれの対が１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）と１つの「重」鎖（約５０から７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識に最初に関与する約１００から１１０個以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に最初に関与する定常領域を画定する。ヒトの軽鎖は、カッパまたはラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、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。好ましくは、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ抗体は、重鎖V_Hおよび軽鎖V_Lのアミノ酸配列中の可変ドメイン領域配列により特徴付けられる。好ましい抗体は、カッパＩｇＧ抗体であるＡ６である。軽鎖および重鎖内において、可変領域および定常領域は、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって結合し、重鎖はまた約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む。一般的には、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．、編集、２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｎ．Ｙ．（１９８９年））を参照されたい。各々の軽鎖／重鎖の対の可変領域は、インタクトな免疫グロブリンが２つの結合部位を有するように抗体結合部位を形成する。
【００７８】
「多重特異的抗体」は、１つ以上の抗原上の１を超えるエピトープを認識する抗体である。このタイプの抗体のサブクラスは、同一でありまたは異なる抗原上の２つの異なるエピトープを認識する「二重特異的抗体」である。
【００７９】
抗原結合タンパク質は、１ナノモル以下の解離定数で抗原に結合する場合、抗原（例え

ば、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ）に特異的に結合する」。

【００８０】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」または「抗原結合部位」は、抗原と相互作用し、抗原に対する抗原結合タンパク質の特異性および親和性に貢献するアミノ酸残基（または他の部分）を含有する抗原結合タンパク質の部分である。その抗原に特異的に結合する抗体に関して、これは、そのＣＤＲドメインの少なくとも１つの少なくとも一部を含む。

【００８１】

「エピトープ」は、抗原結合タンパク質（例えば、抗体）によって結合される分子の部分である。エピトープは、分子の非連続な部分（例えば、ポリペプチド中、ポリペプチドの一次配列では連続していないが、ポリペプチド三次および四次構造において、抗原結合タンパク質によって互いに結合されるのに十分近い、アミノ酸残基）を含み得る。

【００８２】

２つのポリヌクレオチドまたは２つのポリペプチド配列の「相同性パーセント」は、デフォルトパラメーターを用いるＧＡＰコンピュータープログラム（ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｐａｃｋａｇｅ、バージョン１０．３の一部 （Ａｃｃｅｌｒｙｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．））を使用して配列を比較することにより決定される。

【００８３】

「宿主細胞」は、核酸を発現するために用いることができる細胞である。宿主細胞は、原核生物、例えば、Ｅ．コリであってもよく、または真核生物、例えば、単細胞真核生物（例えば、酵母または他の真菌）、植物細胞（例えば、タバコもしくはトマト植物細胞）、動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット細胞、マウス細胞もしくは昆虫細胞）またはハイブリドーマであってもよい。宿主細胞の例としては、サル腎臓細胞のＣＯＳ－７株（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）（Ｇｌｕｚｍａｎら、１９８１年、Ｃｅｌｌ ２３巻：１７５頁）、Ｌ細胞、Ｃ１２７細胞、３Ｔ３細胞（ＡＴＣＣ ＣＣＬ １６３）、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはＶｅｇｇｉｅ ＣＨＯおよび血清不含有培地中で増殖させた関連細胞株（Ｒａｓｍｕｓｓｅｎら、１９９８年、Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２８巻：３１頁）のようなそれらの誘導株、またはＤＨＦＲを欠損しているＣＨＯ株ＤＸ－Ｂ１１（Ｕｒｌａｕｂら、１９８０年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７巻：４２１６－２０頁）、ＨｅＬａ細胞、ＢＨＫ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １０）細胞株、アフリカミドリザル腎臓細胞株ＣＶ１由来のＣＶ１／ＥＢＮＡ細胞株（ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７０）（ＭｃＭａｈａｎら、１９９１年、ＥＭＢＯ Ｊ．１０巻：２８２１頁）、２９３、２９３ ＥＢＮＡまたはＭＳＲ２９３のようなヒト胎児性腎臓細胞、ヒト上皮Ａ４３１細胞、ヒトＣｏｌｏ２０５細胞、他の形質転換された霊長動物細胞株、正常な二倍体細胞、インビトロでの一次組織培養物に由来する細胞株、初代移植細胞、ＨＬ－６０、Ｕ９３７、ＨａＫまたはＪｕｒｋａｔ細胞が挙げられる。典型的に、宿主細胞は、宿主細胞中で発現され得るポリペプチドをコードする核酸を用いて形質転換またはトランスフェクトされ得る培養細胞である。語句「組換え宿主細胞」は、発現されるべき核酸を用いて形質転換またはトランスフェクトされている宿主細胞を示すために用いることができる。宿主細胞はまた、核酸を含むが、核酸と作動可能に連結されるように、調節配列が宿主細胞内に導入されない限り、所望のレベルでそれを発現しない細胞であり得る。上記用語「宿主細胞」は、特定の対象細胞のみに言及するのではなく、このような細胞の後代系統または可能性のある後代系統にも言及することが理解される。ある種の修飾がその後代において、例えば、突然変異または環境の影響により起こり得るため、このような後代系統は、実際、親細胞と同一ではない場合があるが、本明細書で用いる用語の範囲内になおも含まれる。

【００８４】

抗原結合タンパク質

抗原結合タンパク質（例えば、抗体、抗体断片、抗体誘導体、抗体突然変異体および抗体改変体）は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合するポリペプチドである。

【００８５】
１つ以上の抗原結合タンパク質を含有するオリゴマーは、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩアンタゴニストとして用いられてもよい。オリゴマーは、共有的に結合したもしくは非共有的に結合した、二量体、三量体またはそれ以上のオリゴマーの形態であってもよい。２つ以上の抗原結合タンパク質を含むオリゴマーは、用途が企図され、一例としては、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、ヘテロ四量体などが含まれる。
【００８６】
一実施形態は、抗原結合タンパク質に融合されたペプチド部分間の共有的または非共有的相互作用を介して繋がれている複数の抗原結合タンパク質を含むオリゴマーを対象とする。このようなペプチドは、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。ロイシンジッパー、および抗体に由来するある種のポリペプチドは、以下により詳細に記載される通り、それに結合された抗原結合タンパク質のオリゴマー化を促進し得るペプチドに含まれる。
【００８７】
特定の実施形態において、オリゴマーは、２から４個の抗原結合タンパク質を含む。オリゴマーの抗原結合タンパク質は、上記の形態のうちの任意のもの、例えば、改変体または断片であってもよい。好ましくは、オリゴマーは、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合活性を有する抗原結合タンパク質を含む。
【００８８】
一実施形態において、オリゴマーは、免疫グロブリンに由来するポリペプチドを用いて調製される。抗体由来のポリペプチドの種々の部分（Ｆｃドメインを含む。）に融合された、ある種の非相同性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年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８巻：１０５３５頁；Ｂｙｒｎら、１９９０年、Ｎａｔｕｒｅ ３４４巻：６７７頁；およびＨｏｌｌｅｎｂａｕｇｈら、１９９２年「Ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ Ｆｕｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」、ｉｎ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、Ｓｕｐｐｌ．４、１０．１９．１－１０．１９．１１頁に記載されている。
【００８９】
一実施形態は、抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合断片を抗体のＦｃ領域に融合させることによって作製された、２つの融合タンパク質を含む二量体を対象とする。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に挿入し、組換え発現ベクターを用いて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、発現した融合タンパク質を抗体分子に酷似するように構築することによって作製することができ、その後、鎖間ジスルフィド結合がＦｃ部分間に形成されて、二量体が得られる。
【００９０】
用語「Ｆｃポリペプチド」には、抗体のＦｃ領域に由来するポリペプチドの天然および突然変異形態が含まれる。二量体化を促進するヒンジ領域を含有するこのようなポリペプチドの切断形態もまた含まれる。Ｆｃ部分を含む融合タンパク質（およびそこから形成されたオリゴマー）は、プロテインＡまたはプロテインＧカラム上の親和性クロマトグラフィーによる容易な精製という利点を提供する。
【００９１】
オリゴマー抗原結合タンパク質を調製するための別の方法は、ロイシンジッパーの使用を伴う。ロイシンジッパードメインは、それらが見出されるタンパク質のオリゴマー化を促進するペプチドである。ロイシンジッパーは、元々は、いくつかのＤＮＡ結合タンパク質において同定されたものであり（Ｌａｎｄｓｃｈｕｌｚら、１９８８年、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０巻：１７５９頁）、それ以来、種々の異なるタンパク質で見出されている。公知のロイシンジッパーには、天然に存在するペプチドおよび二量体化または三量体化する

これらの誘導体がある。可溶性オリゴマータンパク質の生成に適したロイシンジッパードメインの例は、国際公開第ＷＯ９４／１０３０８号に記載され、肺サーファクタントタンパク質Ｄ（ＳＰＤ）に由来するロイシンジッパーは、Ｈｏｐｐｅら、１９９４年、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　３４４巻：１９１頁に記載されている。それに融合された非相同性タンパク質の安定な三量体化を可能にする、修飾されたロイシンジッパーの使用は、Ｆａｎｓｌｏｗら、１９９４年、Ｓｅｍｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６巻：２６７－７８頁に記載されている。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された、抗ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ抗体断片または誘導体を含む組換え融合タンパク質は、適切な宿主細胞において発現され、形成される可溶性オリゴマー抗ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ抗体断片または誘導体が、培養上清から回収される。

【００９２】

本発明の抗原結合タンパク質の抗原結合断片は、従来技術により生成することができる。このような断片の例には、限定されないが、ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）$_2$断片が含まれる。

【００９３】

本開示は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに結合するモノクローナル抗体を提供する。モノクローナル抗体は、当該技術分野において公知の任意の技術を用いて、例えば、免疫化スケジュール終了後のトランスジェニック動物から回収した脾臓細胞を不死化することにより生成することができる。脾臓細胞は、当該技術分野において公知の任意の技術を用いて、例えば、それらを骨髄腫細胞と融合させてハイブリドーマを生成することにより不死化することができる。ハイブリドーマ生成融合手法において使用するための骨髄腫細胞は、好ましくは非抗体産生であり、高融合効率であり、所望の融合細胞（ハイブリドーマ）だけの増殖を支持するある種の選択的培地中での増殖を不可能とさせる酵素欠乏を有する。マウス融合物において使用するための適切な細胞株の例としては、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Ｓ１９４／５ＸＸ０　Ｂｕｌが含まれ；ラット融合物において使用するための細胞株の例としては、Ｒ２１０．ＲＣＹ３；Ｙ３－Ａｇ　１．２．３、ＩＲ９８３Ｆおよび４８２１０が含まれる。細胞融合物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。

【００９４】

ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに対する抗原結合タンパク質は、例えば、インビトロまたはインビボのいずれかでＯｐｒＦおよびＯｐｒＩポリペプチドの存在を検出するためのアッセイにおいて使用することができる。また、抗原結合タンパク質は、免疫親和性クロマトグラフィーによるＯｐｒＦおよびＯｐｒＩタンパク質の精製において使用されてもよい。遮断抗原結合タンパク質は、本明細書に開示される方法において使用され得る。ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩアンタゴニストとして機能するこのような抗原結合タンパク質は、限定されないが、種々のがんを含む任意のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ誘導状態の治療に使用することができる。

【００９５】

抗原結合タンパク質は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ誘導による生物学的活性を阻害するために、インビトロ手法において使用され、またはインビボにおいて投与されてもよい。例を本明細書に記載するＯｐｒＦおよびＯｐｒＩのタンパク分解性活性化が（直接的または間接的）に原因となるまたはそれが増悪させる障害は、それゆえに治療され得る。一実施形態において、本発明は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ誘導による生物学的活性の減少に有効な量でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ遮断抗原結合タンパク質を、それを必要とする哺乳動物にインビボで投与することを含む治療法を提供する。

【００９６】

抗原結合タンパク質は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの生物学的活性を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体を含む。

【００９７】
抗原結合タンパク質は、多数の従来技術のいずれかにより生成され得る。例えば、それらを天然に発現する細胞から精製することができ（例えば、抗体を、それを産生するハイブリドーマから精製することができる。）、または組換え発現系において、当該技術分野において公知の任意の技術を用いて生成することができる。例えば、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ：Ａ Ｎｅｗ Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｅｓ、Ｋｅｎｎｅｔら（編集）、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８０年）；およびＡｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｄ（編集）、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．（１９８８年）を参照されたい。

【００９８】
当該技術分野において公知である任意の発現系を用いて、本発明の組換えポリペプチドを作製することができる。一般に、宿主細胞は、所望のポリペプチドをコードするＤＮＡを含む組換え発現ベクターで形質転換される。用いることができる宿主細胞の中には、原核生物、酵母または高等真核細胞が含まれる。原核生物は、グラム陰性生物またはグラム陽性生物、例えば、Ｅ．コリまたはバチリ（ｂａｃｉｌｌｉ）を含む。高等真核細胞は、昆虫細胞および哺乳動物起源の確立された細胞株を含む。適切な哺乳動物の宿主細胞株の例としては、サル腎細胞のＣＯＳ－７系統（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）（Ｇｌｕｚｍａｎら、１９８１年、Ｃｅｌｌ ２３巻：１７５頁）、Ｌ細胞、２９３細胞、Ｃ１２７細胞、３Ｔ３細胞（ＡＴＣＣ ＣＣＬ １６３）、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＨｅＬａ細胞、ＢＨＫ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １０）細胞株およびＭｃＭａｈａｎら、１９９１年、ＥＭＢＯ Ｊ．１０巻：２８２１頁に記載されるアフリカミドリザル腎細胞株ＣＶ１由来のＣＶ１／ＥＢＮＡ細胞株（ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７０）が含まれる。細菌、真菌、酵母および哺乳動物細胞宿主とともに使用するのに適したクローニングベクターおよび発現ベクターは、Ｐｏｕｗｅｌｓら（Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｖｅｃｔｏｒｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ｎ．Ｙ．、１９８５年）に記載されている。

【００９９】
形質転換細胞は、ポリペプチドの発現を促進する条件下で培養され、ポリペプチドを慣用のタンパク質精製手法により回収することができる。このような精製手法の１つは、例えば、それに結合したＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの全てまたは一部（例えば、細胞外ドメイン）を含むマトリックス上の親和性クロマトグラフィーの使用を含む。本明細書において使用が意図されるポリペプチドは、実質的に内在物質の汚染がない、実質的に均一な組換え哺乳動物の抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体ポリペプチドを含む。

【０１００】
抗原結合タンパク質は、多数の公知技術のいずれかにより生成され、所望の特性についてスクリーニングすることができる。これらの技術のいくつかは、対象とする抗原結合タンパク質（例えば、抗ＯｐｒＦおよび抗ＯｐｒＩ抗体）のポリペプチド鎖（またはその一部）をコードする核酸を単離し、組換えＤＮＡ技術を介して核酸を操作することを伴う。核酸を、対象とする別の核酸と融合させ、または、例えば１つ以上のアミノ酸残基を付加、欠失または置換するように（例えば、突然変異誘発または他の従来技術により）改変してもよい。

【０１０１】
一本鎖抗体は、一本のポリペプチド鎖を得るように、アミノ酸架橋（短いペプチドリンカー）を介して、重鎖および軽鎖可変ドメイン（Ｆｖ領域）断片の結合により形成することができる。このような一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）は、２つの可変ドメインポリペプチド（V_LおよびV_H）をコードするＤＮＡ間のペプチドリンカーをコードするＤＮＡを融合することにより生成されている。得られたポリペプチドは、２つの可変ドメインの間の可動性リンカーの長さに応じて、折り畳まれて抗原結合モノマーを形成することができ、また

は多量体（例えば、二量体、三量体もしくは四量体）を形成することができる（Ｋｏｒｔｔら、１９９７年、Ｐｒｏｔ．Ｅｎｇ．１０巻：４２３頁；Ｋｏｒｔｔら、２００１年、Ｂｉｏｍｏｌ．Ｅｎｇ．１８巻：９５－１０８頁）。異なる$Ｖ_{Ｌ}$および$Ｖ_{Ｈ}$含有ポリペプチドを合わせることにより、異なるエピトープに結合する多量体ｓｃＦｖを形成することができる（Ｋｒｉａｎｇｋｕｍら、２００１年、Ｂｉｏｍｏｌ．Ｅｎｇ．１８巻：３１－４０頁）。一本鎖抗体の生成のために開発された技術は、米国特許第４，９４６，７７８号；Ｂｉｒｄ、１９８８年、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２巻：４２３頁；Ｈｕｓｔｏｎら、１９８８年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５巻：５８７９頁；Ｗａｒｄら、１９８９年、Ｎａｔｕｒｅ　３３４巻：５４４頁、ｄｅ　Ｇｒａａｆら、２００２年、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１７８巻：３７９－８７頁に記載のものを含む。

【０１０２】

目的とする抗体から異なるサブクラスまたはアイソタイプの抗体を導く技術、すなわち、サブクラススイッチングが知られている。したがって、例えば、ＩｇＧ抗体をＩｇＭ抗体から誘導することができ、その逆も可能である。このような技術は、所定の抗体（親抗体）の抗原結合特性を有するが、親抗体と異なる抗体アイソタイプまたはサブクラスと関連する生物学的特性も示す新しい抗体の生成を可能にする。組換えＤＮＡ技術を用いることができる。クローニングされた、特定の抗体ポリペプチドをコードするＤＮＡ、例えば、所望の抗体アイソタイプの定常ドメインをコードするＤＮＡを、このような手法において用いることができる（Ｌａｎｔｔｏら、２００２年、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１７８巻：３０３－１６頁）。さらに、ＩｇＧ４が望ましい場合、ＩｇＧ４抗体を不均一にし得るＨ鎖内のジスルフィド結合を形成する傾向を軽減するために、ヒンジ領域（Ｂｌｏｏｍら、１９９７年、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　６巻：４０７頁）に点突然変異（ＣＰＳＣ－＞ＣＰＰＣ）を導入することが望ましい場合もある。

【０１０３】

特定の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに対して少なくとも$１０^{６}$の結合親和性（$Ｋ_{ａ}$）を有する。他の実施形態において、抗原結合タンパク質は、少なくとも$１０^{７}$、少なくとも$１０^{８}$、少なくとも$１０^{９}$または少なくとも$１０^{１０}$の$Ｋ_{ａ}$を示す。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、本明細書の実施例に記載される抗体と実質的に同じ$Ｋ_{ａ}$を示す。

【０１０４】

別の実施形態おいて、本開示は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩからの低解離速度を有する抗原結合タンパク質を提供する。一実施形態において、抗原結合タンパク質は、１×１０^{-４}から$１０^{-１}$以下の$Ｋ_{ｏｆｆ}$を有する。別の実施形態において、$Ｋ_{ｏｆｆ}$は５×１０^{-５}から$１０^{-１}$以下である。別の実施形態において、$Ｋ_{ｏｆｆ}$は、本明細書に記載される抗体と実質的に同じである。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩに、本明細書に記載される抗体と実質的に同じ$Ｋ_{ｏｆｆ}$で結合する。

【０１０５】

別の態様において、本開示は、ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの活性を阻害する抗原結合タンパク質を提供する。一実施形態において、抗原結合タンパク質は、１０００ｎＭ以下の$ＩＣ_{５０}$を有する。別の実施形態において、$ＩＣ_{５０}$は１００ｎＭ以下であり；別の実施形態において、$ＩＣ_{５０}$は１０ｎＭ以下である。別の実施形態において、$ＩＣ_{５０}$は、本明細書の実施例に記載される抗体と実質的に同じである。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、本明細書に記載される抗体と実質的に同じ$ＩＣ_{５０}$でＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの活性を阻害する。

【０１０６】

別の態様において、本開示は、細胞表面上に発現されるＯｐｒＦおよびＯｐｒＩと結合し、このように結合したとき、細胞表面上のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの量を有意に減少させることなく、細胞におけるＯｐｒＦおよびＯｐｒＩシグナル伝達活性を阻害する、抗原結合タンパク質を提供する。細胞表面上および／または細胞内部のＯｐｒＦおよびＯｐｒ

Ｉの量を決定または推定するための任意の方法を用いることができる。他の実施形態において、抗原結合タンパク質のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ発現細胞への結合は、細胞表面ＯｐｒＦおよびＯｐｒＩの内在化を約７５％、５０％、４０％、３０％、２０％、１５％、１０％、５％、１％または０．１％未満にさせる。

【０１０７】

別の態様において、本開示は、インビトロまたはインビボで（例えば、ヒト対象に投与する場合）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。一実施形態において、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。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、４日以上の半減期を有する。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、８日以上の半減期を有する。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、非誘導体化または非修飾の抗原結合タンパク質と比較して半減期が長くなるように、誘導体化または修飾される。別の実施形態において、抗原結合タンパク質は、本明細書において参照により組み込まれる国際公開第ＷＯ００／０９５６０号に記載されるように、血清半減期を延長させる、１つ以上の点突然変異を含有する。

【０１０８】

本開示は、さらに、多重特異的抗原結合タンパク質、例えば、二重特異的抗原結合タンパク質、例えば、２つの異なる抗原結合部位または領域を介して、２つの異なるＯｐｒＦおよびＯｐｒＩのエピトープ、またはＯｐｒＦおよびＯｐｒＩのエピトープと別の分子のエピトープに結合する抗原結合タンパク質を提供する。さらに、本明細書に開示される二重特異的抗原結合タンパク質は、本明細書に記載される抗体のうちの１つのものに由来するＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合部位、および他の刊行物を参照することにより本明細書に記載されるものを含む、本明細書に記載される抗体のうちの別のものに由来のする第二のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ結合領域を含むことができる。代わりに、二重特異的抗原結合タンパク質は、本明細書に記載される抗体のうちの１つのものに由来する抗原結合部位、および当該技術分野において公知である別のＯｐｒＦおよびＯｐｒＩ抗体に由来する、または公知の方法もしくは本明細書に記載される方法により生成される抗体に由来する第二の抗原結合部位を含んでいてもよい。

【０１０９】

二重特異的抗体を調製するための多数の方法が当該技術分野において知られている。このような方法は、Ｍｉｌｓｔｅｉｎら、１９８３年、Ｎａｔｕｒｅ　３０５巻：５３７頁に記載されるハイブリッドーハイブリドーマ、および抗体断片の化学的カップリング（Ｂｒｅｎｎａｎら、１９８５年、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９巻：８１頁；Ｇｌｅｎｎｉｅら、１９８７年、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９巻：２３６７頁；米国特許第６，０１０，９０２号）の使用を含む。さらに、二重特異的抗体は、組換え手段により、例えば、ロイシンジッパー部分（すなわち、優勢にヘテロ二量体を形成するＦｏｓおよびＪｕｎタンパク質由来；Ｋｏｓｔｅｌｎｙら、１９９２年、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８巻：１５４７頁）または米国特許第５，５８２，９９６号に記載される他の鍵孔と鍵の相互作用的ドメイン構造の使用により生成され得る。さらに有用な技術は、米国特許第５，９５９，０８３号および第５，８０７，７０６号に記載されるものを含む。

【０１１０】

別の態様において、抗原結合タンパク質は、抗体の誘導体を含む。誘導体化された抗体は、特定の使用における半減期の増加のような所望の特性を抗体に与える任意の分子または物質を含み得る。誘導体化された抗体は、例えば、検出可能（または標識）部分（例えば、放射性、比色、抗原性または酵素分子、検出可能ビーズ（例えば、磁気または電極（例えば、金）ビーズ）、または別の分子と結合する分子（例えば、ビオチンまたはストレプトアビジン）、治療的もしくは診断的な部分（例えば、放射性、細胞毒性または医薬として活性な部分）、または特定の使用（例えば、対象、例えばヒト対象への投与または他のインビボまたはインビトロ使用）のための抗体の適性を増加させる分子を含み得る。抗体を誘導体化させるために使用することができる分子の例としては、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）が挙げられる。抗体の

アルブミン結合およびペグ化誘導体は、当該技術分野において周知の技術を用いて生成され得る。一実施形態において、抗体は、トランスサイレチン（ＴＴＲ）またはＴＴＲ改変体にコンジュゲートされ、または他には結合させる。ＴＴＲまたはＴＴＲ改変体は、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、プロプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化された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物質で化学修飾され得る。

【０１１１】

好ましくは、開示された抗体は、吸入により投与されるが、全長ＩｇＧ抗体のエアロゾル化は、抗体の分子サイズ（約１５０ｋＤａ）に起因して制限させることが判明することがある。市販のエアロゾル化デバイスを最大にするために、より小さなＦａｂ断片が必要とされる場合がある。この場合において、本発明者らはまた、親ＩｇＧ分子からＦａｂ断片を生じさせる必要があり得る。したがって、本発明者らは、Ｆａｂ断片の生成のための標準的な酵素に基づく消化法を用いた初期研究を行い、次に、全長のＩｇＧ分子と並行して特徴付けする。

【実施例】

【０１１２】

［実施例１］

この実施例は、様々な候補抗体の結合を調べるために実施されたＥＬＩＳＡアッセイを示す。図１－４は、それぞれの標的に結合する、開示された抗体を示すＥＬＩＳＡ試験の結果を示す。

【０１１３】

［実施例２］

この実施例は、ＥＬＩＳＡプレートを１００μＬの野生型Ｐ．アエルギノーサＰＡＯ１、ΔｏｐｒＦおよびΔＯｐｒＩ株で被覆し、３７℃で２時間インキュベートしたことを示す。プレートをＰＢＳ＋１０％胎仔ウシ血清でブロックし、次に、ＰＢＳＴ（ＰＢＳ＋０．０５％Ｔｗｅｅｎ）中で２時間洗浄した。その後、プレートは、１時間、３７℃で、０．５μｇ／ｍＬ、２．５μｇ／ｍＬおよび５μｇ／ｍＬのｏｐｒＦ、ｏｐｒＩ、Ｐ．アエルギノーサに対する特異的ｍＡｂおよび非特異的ヒトＩｇＧ対照抗体とともにインキュベートされた。洗浄後、抗ヒト二次抗体（ＰＢＳ中１：１０，０００）を添加し、続いて、さらに洗浄した。３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）を各ウェルに室温で３０分間添加し、続いて、５０μｌの２Ｎ H_2SO_4 を添加した。次に、プレートは、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ ＳｐｅｃｔｒａＭａｘプレートリーダーを用いて４５０ｎｍで読み取られた。

【０１１４】

多数の細胞ベースのＥＬＩＳＡと同様に、本明細書のデータ（図５）はかなりのバックグラウンドシグナルを示すが、ノックアウト細菌に対する、ＯｐｒＦまたはＯｐｒＩ発現株の特異性を実証するクローンがいくつか存在した。これらの潜在的な結合剤をさらに調べるために、細菌細胞溶解物を使用してウェスタンブロットを行った。

【０１１５】

［実施例３］

この実施例は、細菌細胞溶解物を使用したウェスタンブロットを示す。ＯＤ６００が約１．０になるように、菌株を記載されるように増殖させた。細胞をペレットにし、５×ＳＤＳ泳動緩衝液に懸濁させ、５分間煮沸した。次に、粘性の細胞成分を分散させるために、懸濁液を２６ゲージの針に通した。試料を１２％ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で分離し、続いて、ニトロセルロース膜に半乾燥転写した。ブロットを一次抗ＯｐｒＦ抗体、抗ＯｐｒＩ抗体および抗Ｐ．アエルギノーサ抗体でプローブし、続いて、抗ヒトＨＲＰコンジュゲートした二次抗体でプローブした。ＢｉｏＲａｄ ＧｅｌＤｏｃ ＸＲ＋システムによる化学発光検出を使用してブロットを可視化した（図６および７）。ウェスタンブロットデータは、ｍＡｂ ｏｐｒＩＡ５およびｏｐｒＦＦ７がＯｐｒＩおよびＯｐｒＦを特異的に

認識することを確認する。重要なことに、両方のｍＡｂは野生型Ｐ．アエルギノーサを認識する。

【０１１６】

［実施例４］

この実施例は、Ｐ．アエルギノーサが、バイオフィルムを形成する能力またはすでに形成されたバイオフィルムを分散させる能力に対する本発明の抗体の効果を示す。付着アッセイを以下のように行った：５ｍｌのＬＢＮＳをＰ．アエルギノーサＰＡＯｌ、Δｏｐｒ ＦおよびΔｏｐｒＩの単一コロニーとともに培養管に接種し、一晩、３７℃で増殖させた。翌朝、５０μＬの一晩培養物を５ｍｌの新鮮な培地で新しい試験管に播種し、３７℃でＯＤ６００　０．５－０．７まで増殖させた。５０μＬの細菌培養液を２．５μｇ／ｍＬ、５μｇ／ｍＬまたは１０μｇ／ｍＬのいずれかの最終濃度になるようにｍＡｂの適切な濃度の５０μＬに添加し、混合し、９６ウェルＰＶＣマイクロタイターディッシュに播種し、３７℃で２時間静置した。次に、プレートを水に浸漬させることによって激しく洗浄した。バイオマスを０．１％クリスタルバイオレットで３０分間染色し、続いて、激しく洗浄した。残りのクリスタルバイオレットを１００μＬの９５％エタノールに３０分間可溶化し、新鮮な９６ウェルプレートに移した。ＯＤ５４０で吸光度を測定した。データを図８Ａに示す。

【０１１７】

［実施例５］

この例は、バイオフィルム破壊アッセイを示す。破壊アッセイを以下のように行った：５ｍｌのＬＢＮＳをＰ．アエルギノーサＰＡＯｌ、ΔｏｐｒＦおよびΔｏｐｒＩの単一コロニーとともに一晩の培養管に接種し、３７℃で増殖させた。翌朝、５０μｌの一晩培養物を５ｍｌの新鮮な培地で新しい試験管に播種し、３７℃でＯＤ６００　０．５－０．７まで増殖させた。１００μｌの細菌培養物を９６ウェルＭＢＥＣペグプレートに添加し、３７℃で一晩インキュベートした。翌朝、ペグは、滅菌ｄｄ$H_2$０を含む別の平底９６ウェルプレートを使用して洗浄した。次に、１００μｌのｍＡｂを新しい９６ウェル平底プレートに添加し、ペグ蓋（一晩のバイオフィルムを含む。）を上記濃度のｍＡｂとともに２時間、室温でインキュベートした。続いて、プレートを滅菌ｄｄ$H_2$０を含む別の平底９６ウェルプレートを使用して激しく洗浄した。バイオマスを０．１％クリスタルバイオレットで３０分間染色し、続いて、激しく洗浄した。残りのクリスタルバイオレットを１００μｌの９５％エタノールに３０分間可溶化し、新鮮な９６ウェルプレートに移し、ＯＤ５４０で吸光度を測定した。

【０１１８】

バイオフィルムアッセイは、いずれのｍＡｂもバイオフィルム形成および確立したバイオフィルムに大きな影響を及ぼさないことを示唆している。しかしながら、より高濃度のｏｐｒＦＦ７は、既存のバイオフィルムを中程度に破壊させる可能性があるようである。

【０１１９】

【表１】

配列表

OprF 結合抗体

	重鎖可変ドメイン領域	軽鎖可変ドメイン領域
OFA1	EVQLVQSGAEMKKPGSSVKVSCKAS GDTFSNYNFNWVRQAPGQGLEWMG GITPIFGAAQYAQKFQDRVTIIADESTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCAGGWAG FCSSASCYRFDYWGQGTTVTVSS 配列番号.1	SYELTQPPSVSAAPGQKVTISCS GSSSNIGNYYVSWYQQLPGTAP KLLIYDNDKRPSGIPDRFSASKS GTSASLAITGLQAEDEADYYCQ SYDRTLSGGILGTGTKLTVL 配列番号．2
OFC7	QVQLVVSGDEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWLGW MSPNSGNTDYAEKFQGRVTMTRDTSI TTAYMELSSLASEDTAVYYCARGVAA GLDYWGQGTLVTVSS 配列番号.3	LPVLTQSASVSGSPGQSITISCT GTSTDVDYSNYVSWYQHHPGK APKLMIYDVSRRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSGTTLVFGGGTKVTVL 配列番号．4
OFC10	EVQLVESGPGLAKPSETLSLTCSVFG GSIRRYYWSWIRQSPGKGLEWIGFFY HSGSADYNPSPNYNPSFKSRVTISVD TSKTQFSLKMTSVTAADTAVYYCAKG DGSWYLDSWGQGTLVTVSS 配列番号.5	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASHSISRSLNWYQQKPGKAPK LLIYAASILQSGVSSRFSGSGSG TDFTLTISRLQPEDFATYYCQES DSPPPFTFGPGTKVEIK 配列番号．6
OFF7	EVQLVQSGAEMKKPGSSVKVSCKAS GDTFSNYNFNWVRQAPGQGLEWMG GITPIFGAAQYAQKFQDRVTIIADESTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCAGGWAG FCSSASCYRFDYWGQGTTVTVSS 配列番号．7	SYELTQPPSVSAAPGQKVTISCS GSSSNIGNYYVSWYQQLPGTAP KLLIYDNDKRPSGIPDRFSASKS GTSASLAITGLQAEDEADYYCQ SYDRTLSGGILGTGTKLTVL 配列番号．8

OFF8	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKAS EYTFTAYYLHWVRQAPGQGLEWMGR IDPNSGGTNFAQKFQGRVTMTSDTSV STAYMELRGLRSDDTAVYYCARAQYA AKDYWGQGTLVTVSS 配列番号．9	SYELMQPPSVSVAPGKTARITC GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAP VLVVYDDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDEADYYC QVWDSSSAHVVFGGGTKLTVL 配列番号．10
OFG5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCATLGG AAAGLNTDYWGQGTLVTVSS 配列番号．11	SYELMQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL 配列番号．12
OFH10	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGTKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDDAFD IWGQGTMVTVSS 配列番号．13	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSNTIVFGSGTKVTVL 配列番号．14

【０１２０】

【表２】

配列表

OprI 結合抗体

	重鎖可変ドメイン領域	軽鎖可変ドメイン領域
OIA1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTGSNNYMSWVRQAPGKGLEWVSII YSGGNAYYADSVKGRFTISRDNSKNIL YFQMNSLRVEDTAVYYCAEGYGGVD YWGQGTLVTVSS **配列番号**．15	DVVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCQQYYSSPFSFGPGTKV DIK **配列番号** ．16
OIA10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRAEDMAVYYCAREGLP DAFDIWGQGTMVTVSS **配列番号**． 17	QAGLTQPASVSGSPGQSITLSC TGTSSDVGGYNYVTWFQQHPG KAPKLMIYDVSKRPSGASNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSYTSSGTYVFGTGTKLTVL **配列番号**．18
OIA2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRNT SISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREIY DFDAFDIWGQGTMVTVSS **配列番号**．19	SYELMQPPSVSVAPGKTARITC GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAP VLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQ VWDSRSDQVIFGGGTQLTVL **配列番号** ．20
OIA4	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSV IYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDSSSW YWNAFDIWGQGTMVTVSS **配列**	YELMQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGDEADYYCQV WDSSSDHPVFGGGTKLTVL

	番号. 21	配列番号 . 22
OIA5	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASG YTFTSYAMNWVRQAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSTLW FSEFDYWGQGTLVTVSS 配列番号. 23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVTIYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRAAGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFATYYCQQY DTSSTFGQGTKVDIK 配列番号 . 24
OIA6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYIS SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARLIYDSSG YYFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 25	DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGSHWPHTFGQGTKL EIK 配列番号 . 26
OIA7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTMDTSA NTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDWFS EDYFDYWGQGTLVTVSS 配列番号. 27 .	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLAITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSGGVFGGGTKLTVL 配列番号 . 28
OIA8	EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI WDDGSKKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNTLRADDTAVYYCAGELWKY YDSSGFYSINPEYFQHWGQGTLVTVS S 配列番号. 29	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLIIYDVSERPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTTSSTLLFGGGTKLTVL 配列番号 . 30
OIA9	EVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASG FSVSSDYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YTGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGDSFD YWGQGTLVTVSS 配列番号. 31	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTKSNTLVFGGGTKVTVL 配列番号 . 32
OIB1	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSV IYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD KGDWGQGTLVTVSS 配列番号. 33	LPVLTQPPSLSVAPGKTARITCG GNNIDSTGVHWYQQKAGQAPV LVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQ VWDSSSDHVVFGGGTKLTVL 配列番号 . 34
OIB11	QVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGDYF DYWGQGTLVTVSS 配列番号. 35	SYELMQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNYVDWYQQLPGTA PKLLIYSNNERPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 36

OIB12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCASSPGA YSSGWYDYWGQGTLVTVSS 配列番号．37	QPVLTQPPSVSVAPGAAARITC GGNNIGSQIVHWYRQKPGQAPV LVLYYDTERPSGIPERFSGSNSG NTATLTVSRVEAGDEADYFCQV WDLSHDHPGWLFGGGTKLTVL 配列番号．38
OIB2	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGEHF DYWGQGTLVTVSS 配列番号．39	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEGDY YCFSYTSSSTLVFGGGTKLTVL 配列番号．40
OIB3	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI SAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYYYG SGTANDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS 配列番号．41	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GSSSNIGNNPVNWYQQVPGTA PKLLIHSSNQRPSGVPDRFSGS KSGASASLAISGLQSEDEADYY CAAWDDILNGLVFGGGTKLTVL 配列番号．42
OIB8	QVQLVQSGGGLVQPGESLRLSCAAS GFTVSSNHMAWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNA LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD TADWGQGTLVTVSS 配列番号．43	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGAYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSNSTLYVFGTGTKVTVL 配列番号．44
OIB9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GDTFTGQYMNWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGFTNYAQKFQGRVTMTWDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDS WDYYSYYGMDVWGQGTTVTVSS 配列番号．45	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASQDITSYLAWYQQKPGKAPK LLVYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYGTPYTFGQGTKLEIK 配列番号．46
OIC1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTGSNNYMSWVRQAPGKGLEWVSII YSGGNAYYADSVKGRFTISRDNSKNIL YFQMNSLRVEDTAVYYCAEGYGGVD YWGQGTLVTVSS 配列番号．47	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDIGAYNFVSWYQQHAGK GPKLLIYDVTNRPSGVSDRFSG SKSGNTASLTISGLQADDEADYF CASYTATTTLGYVFGTGTKLTVL 配列番号．48
OIC3	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVNSNHMSWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDNTYYADSVKGRFTISRDNPKNT LYLQMNRLRDEDTAVYYCARDWGYN VGDWGQGTLVTVSS 配列番号．49	LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCT GTSDDVGFYNYVSWYQQHPGK APKLLIYDVTKRPSGVPDRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDDADYY CSSYGGSNNFVIFGGGTKVTVL 配列番号．50
OIC6	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAST FTFSRYPMTWVRQAPGKGLEWVSSIS GGGDTTYYADSVKGRFAIARDNSKNT VSLEMISLRAEDTAVYYCAKDWLYRG GPWGQGTLVTVSS 配列番号．51	QPVLTQPASVSGSPGQPITISCT GTSSDVGGYNHVSWYQQYPGE APKVMIFDVSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQADDEADYY CNSLTSSGYVFGTGTKVTVL 配列番号．52

OIC9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGW ISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDWG ENEYWGQGTLVTVSS 配列番号．53	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDIGGYNYVSWYQQHPDK APKLMIYDVSSRPSGVSNRFSG SKSGSTASLTISGLQPEDEADYY CISYTNSNIFGGYVFGTGTKLTV L 配列番号．54
OID1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYTFTGYYMHWLRQVPGQGFEWMG WISPKTGDTNSPQTFHGRVTMTIDTSI NTAYMEMNRLRSDDTAVYYCAREALI EDAFDIWGQGTMVTVSS 配列番号． 55	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC TGSSSNIGAAYDVHWYQQLPGT APKLLIYRNSNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDDSLSDVVFGGGTKLTVL 配列番号．56
OID10	EVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASG FLVSSKYMSWVRQAPGKGLEWVSVIY TDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNAL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYDT ADWGQGTLVTVSS 配列番号．57	QSVVTQPPSVSAAPGQKISISCS GSSSNVGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIFDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGISGLQTGDEADYYC GTWDTSLRALVFGGGTKLTVL 配列番号．58
OID12	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASG FTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRHNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGIDY WGQGTLVTVSS 配列番号．59	QSVVTQPPSVSAAPGQRVTISC SGSSSNIENNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSTEVFGGGTKLTVL 配列番号．60
OID3	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSSNHMAWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNA LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD TADWGQGTLVTVSS 配列番号．61	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVTNRPSGVSNRFSG SKSGNAASLTISGLQAEDEADYY CSSYTGSSTLVFGGGTKVTVL 配列番号．62
OID4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRLY GDYFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 ．63	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSASK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGNWVFGGGTKLTVL 配列番号．64
OID5	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCASGYGDYE DYWGQGTLVTVSS 配列番号．65	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISC TGTSRDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFS ASKSGNTASLTISALQAEDEADY YCTSYTGSSPPYVFGTGTKVTV L 配列番号．66
OID6	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCASGYGDYE DYWGQGTLVTVSS 配列番号．67	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVTKWPSGASNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSTRTYVYGTGTKVTVL 配列番号．68

OID8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGE IIPIFGTTNYAQKFQGRVTIIADESTSTA YMELSSLRPDDTAVYYCASASSWYE WYFDVWGRGTLVTVSS 配列番号 . 69	QSVLTQPRSVSGSPGQSVTISC TGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIYDVGKRPSGVPDRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSYTSSGTQVFGTGTKLTV L 配列番号 . 70
OIE12	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASG FTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRHNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGIDY WGQGTLVTVSS 配列番号 . 71	QSVVTQPPSVSAAPGQRVTISC SGSSSNIENNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSTEVFGGGTKLTVL 配列番号 . 72
OIE3	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFKFSDNYMTWVRQAPGKGLEWVSY ISGSGKTTHFADSVRGRFTISRDNAKN SVDLQMNSLRVEDTAMYYCARWEVG VDAFDIWGQGTMVTVSS 配列番号 . 73	LLVLTQSPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQ VWDSSSDHPVFGGGTKLTVL 配列番号 . 74
OIE9	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GPFRSYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIN HSGSTNYNPSLKSRVTISVDRSKNQF SLKLTSVTAADTAVYYCAREGDHEAF DIWGQGTMVTVSS 配列番号 . 75	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSSLVFGGGTKLTVL 配列番号 . 76
OIF10	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVNSNHMSWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDNTYYADSVKGRFTISRDNPKNT LYLQMNRLRDEDTAVYYCARDWGYN VGDWGQGTLVTVSS 配列番号 . 77	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYAGSNNPYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 78
OIF4	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYRMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSDSSDFYYADSVKGRFTISRDNAINS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD KGDWGQGTLVTVSS 配列番号 . 79	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSLLYNSDNKNYLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRGSGVPDR FSGSGSGTDFTLSISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPYTFGQGTKVEI K 配列番号 . 80
OIF6	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQTPGKGLEWIGEIN HSGSTNYNPSLKSRVTISADTSRNQF SLRLSSVTAADTAVYYCARGDSGFGV VSSYYFDQWGQGTLVTVSS 配列 番号 . 81	SYELMQPPSESVAPGQTAKITC GGENIGSKSVHWYQQKSGQAP LLVVYDDRDRPSGIPERFFGSN SGDTASLTISGVEAGDEADYYC QVWDSRNDRVVFGGGTKLTVL 配列番号 . 82
OIF9	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI SAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARELGLD AFDIWGQGTMVTVSS 配列番号 . 83	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL 配列番号 . 84

OIG1	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASG YTFTNYDINWVRQATGQGLEWMGW MNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTS ISTAYMELSSLKSEDTAVYYCARDDYY DFDSWGQGTLVTVSS 配列番号 . 85	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGKNYVSWYQHFPGTA PKLLIYDNDERPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GAWDISLSAWVFGGGTKLTVL 配列番号 . 86
OIG11	QVQLVQSGGGLLQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYDMHWVRQPPGKGLEWVSS IDTAGDTYYEGSAKGRFTISRDNSANT LYLQMNSLTTEDTAVYYCAKDRIWFG DFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 87	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTLYVFGTGTKLTVL 配列番号 . 88
OIG12	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGQLL WAPFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 89	QAVLTQPPSVSGAPGQRVTISC TGSNSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGNTNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQAEDEADYY CQSYDSRLSAVFGGGTKVTVL 配列番号 . 90
OIG2	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVNSNHMSWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDNTYYADSVKGRFTISRDNPKNT LYLQMNRLRDEDTAVYYCARDWGYN VGDWGQGTMVTVSS 配列番号 . 91	QSALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTPHYVFGTGTKVTV L 配列番号 . 92
OIG5	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELNSLRSEDTAVYYCAREYLD YFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 93	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTLRYVFGTGTKLTVL 配列番号 . 94
OIG7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVQQW PDDAFDIWGQGTTVTVSS 配列番号. 95	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISC SGSSSNIGSDTLDWYQQLPGTA PKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEANYYC AAWDASLNGWVFGGGTKLTVL 配列番号 . 96
OIG8	QITLKESGGGVVRPGGSLRLSCAASG FTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSSF GSSARNIYYADSVKGRFSISRDNAKNS LYLQVNSLRDEDTAVYYCARGAYYMD VWGNGTTVTVSS 配列番号 . 97	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQH NSYPRTFGQGTKVEIK 配列番号 . 98
OIG9	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI SAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLWDT DAFDIWGQGTMVTVSS 配列番号 . 99	QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSAYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 100

OIH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTGSNNYMSWVRQAPGKGLEWVSII YSGGNAYYADSVKGRFTISRDNSKNIL YFQMNSLRVEDTAVYYCAEGYGGVD YWGQGTLVTVSS 配列番号 . 101	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGSNSVSWFQHLPGTA PKLLIYDNNQRPSNIPDRFSGSK SGASATLGITGLQTGDEADYYC GTWDHRLNTYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 102
OIH11	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSSNHMAWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNA LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD TADWGQGTLVTVSS 配列番号 . 103	SYELMQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTA PKLLIYSYDQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYC AAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 104
OIH12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREYLD YFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 105	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL 配列番号 . 106
OIH3	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSSNHMAWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNA LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYD TADWGQGTLVTVSS 配列番号 . 107	QPVLTQPASVSGSPGQSIAISCS GTSSDIGTYDSVSWYQQHPGKA PKVIIYEVDKRPSGVPDRFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC SSYAGSNNFVFGTGTKLTVL 配列番号 . 108
OIH5	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVNSNHMSWVRQAPGKGLEWVSL IYNGDNTYYADSVKGRFTISRDNPKNT LYLQMNRLRDEDTAVYYCARDWGYN VGDWGQGTLVTVSS 配列番号 . 109	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSNSNIGTNTVNWYQQVPGTA PKLLIHGNDQRPSGVPDRFSGS KSDTSASLAITGLQSDDDADYYC SAWDDSLNADVFGGGTKLTVL 配列番号 . 110
OIH6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGW INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCVRSGSY SDFDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 111	SYELMQPPSVSVAPGQTARITC GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPI LVIYYDDDRPSGIPERFSGSKSG NTATLTISGVEAGDEADYYCQV WDSYTYHVVFGGGTKLTVL 配列番号 . 112

【０１２１】
【表３】

配列表

OprF（エピトープ8）結合抗体

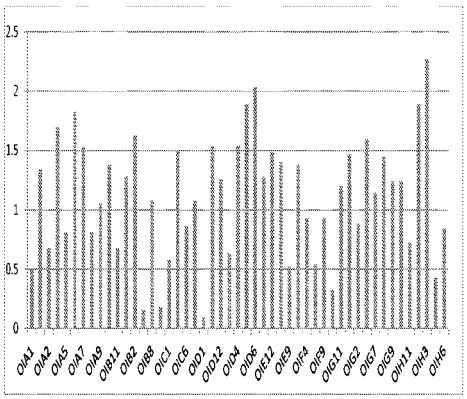
	重鎖可変ドメイン領域	軽鎖可変ドメイン領域
FEA2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGS GFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWISYI SSSGSAIFYADSVKGRFTISRDNAGNS VYLQMNSLRAEDTAIYYCARRFDYWG QGTLVTVSS 配列番号 . 113	DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWLQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLNITRVETDDVG IYYCMQGTHWPPFTFGPGTKVD

		IK 配列番号 . 114
FEA3	QVQLVESGGGVFQPGRSLRLSCSTS GFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWLSY ISSSGSAMFYADSVKGRFTISRDTAKN SLYLQMNSLRDEDTAVYYCARQFDQ WGQGTLVTVSS 配列番号 . 115	DIVMTQSPLSLPVALGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSHRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLTISRVEAEDLG IYYCAQGTHWPPFTFGQGTKLEI K 配列番号 . 116
FEA4	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGRFL PYPGGMDVWGQGTTVTVSS 配列番号 . 117	QPVLTQPPSASVAPGQRVTISC SGTTSNIEYNSVHWYQQLPGAA PKLLIYNTDKRPPGIPDRFSASK SGTSASLAISGLRSEDEATYYCA TWDDSLSVMLFGGGTKVTVL 配列番号 . 118
FEA7	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNNYDMNWVRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDSAEKS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRIDSWG QGTLVTVSS 配列番号 . 119	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGTHWPPYTFGQGTK LEIK 配列番号 . 120
FEA12	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYDMNWVRQAPGKGLEWLSY ISSSGSAMFYADSVKGRFTISRDTAKN SLYLQMNSLRDEDTAVYYCARQFDQ WGQGTLVTVSS 配列番号 . 121	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKISNRDSGVPDRF SGSGSGTDFTLRISRVEAEDVG VYYCMQGSHWPPFTFGPGTKV DIK 配列番号 . 122
FEC2	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSNNYMSWVRQAPGKGLEWVSV IYGGGSTFYANSVKGRFTISRDNSENT LYLQMNSLRSEDTAVYYCARDSGYGD FDYWGQGTLVTVSS 配列番号 . 123	DVVMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYDAYNLQSGVPSKFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSNPLTFGGGTKLEIK 配列番号 . 124
FEC4	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKTSG YTFTGHYMDWVRQAPGQGLEWMGGI NPKSGDTDYAQKFQGRVTMTRDTSIS TVYIELNSLTSDDTAMYYCARDFHYW GQGTLVTVSS 配列番号 . 125	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISC KSSQSLLHSDGDTYLNWLLQRP GQSPRRLIYKVSSRDSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEADDVG VYYCMQGSHWPPITFGQGTRLE IK 配列番号 . 126
FEC10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDSYGA FDIWGQGTMVTVSS 配列番号 . 127	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITC QASQDINNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRVSGSGS GTDFTFIISSLQPEDIGTYYCQQY DNLPYTFGQGTKVEIK 配列番号 . 128

FED2	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG FTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDS KSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCSSETGR IDYWGQGTTVTVSS **配列番号** . 129	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYQVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGSHWPPITFGQGTR LEIK **配列番号** . 130
FED5	EVQLVESGRGVVQPGTSLRLSCAASG FTFSRFDMHWVRQAPGKGLEWVAFIS YDATKKYYADSVRGRFTISRDNSKNT FYLQMNSLRGEDTAVYYCARDYGEFD NWGQGTLVTVSS **配列番号** . 131	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGTHWPPITFGQGTK VEIK **配列番号** . 132
FED8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFIFGSYEMHWVRQAPGKGLEWVSYI SGSGSKIYYADSVKGRFTISRDNAKNS VYLQMNSLGAEDTAVYYCAGSLDYW GQGTLVTVSS **配列番号** . 133	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGTHWPPITFGQGTRL EIK **配列番号** . 134
FEE10	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLTAEDTAVYYCASFSHKAH WGQGTLVTVSS **配列番号** . 135	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFQQR PGQSPRRLIYKVSKRDSGVPDRI SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPPFTFGQGTRL EIK **配列番号** . 136
FEF8	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYWMAWVRQAPGKGLEWVA NIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAK NSVYLQMNSLRAEDTGVYYCAGRIFDI WGQGTMVTVSS **配列番号** . 137	QSVVTQPPSVSAAPGQRVTISC SGSTSNIGTNYVSWFQHLPGAA PKLLIYDNSERPSGIPDRFSASK SGASATLGITGLQTGDEADYYC GTWDDSLSAGVFGGGTKVTVL **配列番号** . 138
FEH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTLSSYHMHWVRQAPGQGLEWMG LIDPSDDTTVYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMHLSSLRPEDTAVYFCARDLG NFWGQGTLVTVSS **配列番号** . 139	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLNWFHQR PGQSPRRLIYQVSNRDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEADDV GIYYCMQGTHWPPLTFGGGTKV EIK **配列番号** . 140
FEH7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSV IYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKDT LYLQMNSLRGEDTAVYYCARGLRDSS GYHWGSFDPWGQGTLVTVSS **配列番号** . 141	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQ GDSLRFYFASWYQQRPGQAPR LVIYGENERPSGIPDRFSASTSG NTASLTIAGAQAEDEGDYYCNS RDNNDQHYVFGSGTKLTVL **配列番号** . 142

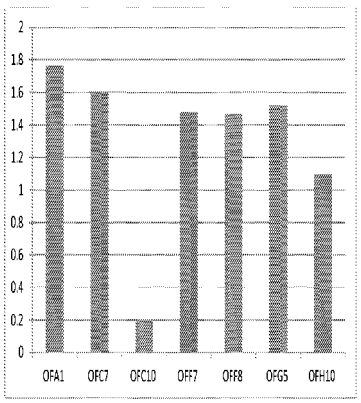
【図１】

Figure 1



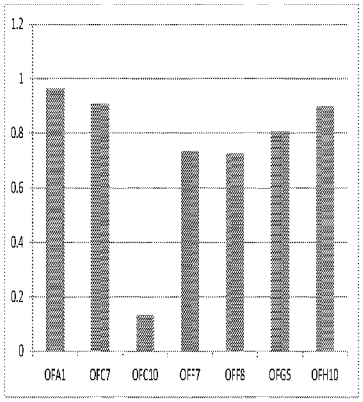
【図２】

Figure 2



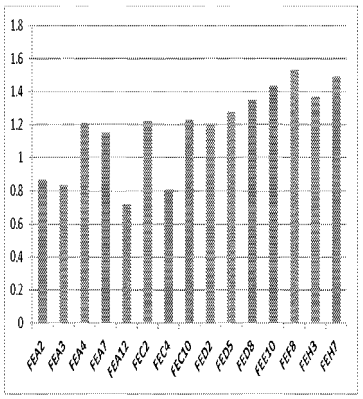
【図３】

Figure 3



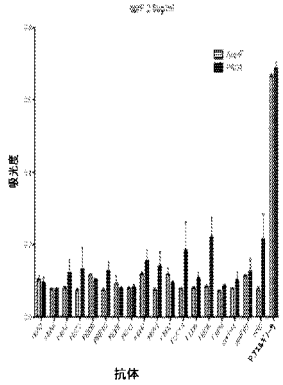
【図４】

Figure 4



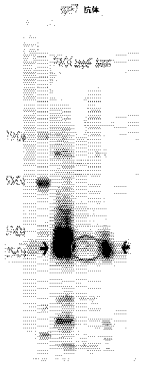
【図５】

Figure 5



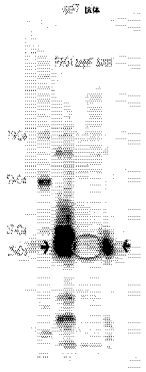
【図６】

Figure 6



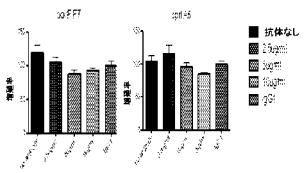
【図７】

Figure 7



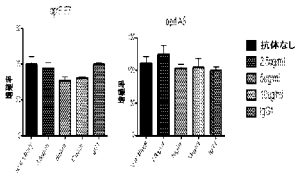
【図８Ａ】

Figure 8A



【図８Ｂ】

Figure 8B



【配列表】
2017526686000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/47576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/104 (2015.01)
CPC - A61K 2309/505, C07K 2317/55, 2317/622, 16/1214
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - A61K 39/104 (2015.01)
CPC - A61K 2309/505, C07K 2317/55, 2317/622, 16/1214

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC: A61K 2309/505, C07K 2317/55, 2317/622, 16/1214 (text search)
USPC: 424/139.1, 185.1, 190.1 (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic data bases: PatBase; Google Patents; Google Scholar; GenCore Sequence Search (AA)
Search terms: Pseudomonas aeruginosa, OprF (outer membrane protein F), OprI (outer membrane lipoprotein) , monoclonal antibody, Fab fragment, single chain antibody, variable heavy and light chains, infections, diagnosis, treatment, burns, surgical site inf

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0266575 A1 (KLADE et al.) 10 October 2013 (10.10.2013). Especially para [0050], [0052], [0070], [0114], [0131], [0267], claim 18.	1-12
A	US 2012/0058906 A1 (SMIDER et al.) 08 March 2012 (08.03.2012). Especially SEQ ID NO: 1524	1-12
A	US 2013/0323249 A1 (ZHOU et al.) 05 December 2013 (05.12.2013). Especially SEQ ID NO: 212	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 December 2015	08 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/47576

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:
GenCore ver 6.4.1 SEQ ID NOs: 1, 2 were specifically examined as part of the ISR.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/47576

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-----Go to Extra Sheet for continuation------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-12, limited to SEQ ID NO: 1-2

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/47576

----continuation of Box III (Lack of Unity of Invention)----

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-12, drawn to a composition of a fully human antibody, Fab fragment thereof, or single chain antibody thereof of an IgG class that binds to an OprF and OprI epitope that has a heavy chain variable domain and a light chain variable domain and a method of treating or preventing a disease caused by Pseudomonas aeruginosa infections by administering an effective amount of said antibody.
The antibody composition or method of using it to treat or prevent a disease will be searched to the extent that the fully human antibody comprises the first named heavy chain variable domain sequence that is at least 95% identical to SEQ ID NO: 1 and the first named light chain variable domain sequence that is at least 95% identical to SEQ ID NO: 2. It is believed that claims 1-12 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass amino acid sequences that are at least 95% identical to SEQ ID NOs: 1 and 2. Additional antibody compositions will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional elected antibodies. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: the heavy chain variable domain sequence that is at least 95% identical to SEQ ID NO: 3 and the light chain variable domain sequence that is at least 95% identical to SEQ ID NO: 4 (claims 1-12).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Among the inventions listed as Groups I+ are the specific antibody heavy chain variable domain and light chain variable domain sequences recited therein. The inventions do not share a special technical feature, because no significant structural similarities can readily be ascertained among sequences.

Common Technical Feature:

The inventions of Group I+ share the special technical feature of a fully human antibody, Fab fragment thereof, or single chain antibody thereof of an IgG class that binds to an OprF and OprI epitope that has a heavy chain variable domain and a light chain variable domain.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art and is anticipated by US 2013/0266575 A1 to KLADE et al. (hereinafter "Klade").

Klade teaches Group I+ (claims 1, 3, 5) a fully human antibody (para [0070]), Fab fragment thereof (para [0114]), or single chain antibody (para [0052]) thereof of an IgG class (para [0267]) that binds to an OprF and OprI epitope (para [0114]; "Another aspect of the present inventions concerns an antibody or antibody derivative which specifically binds the above-specified OprF/I fusion protein(s)"; para [0131]; "the present invention relates to the use as herein further described of a monoclonal or polyclonal antibody (including an antibody derivative described above) directed to one or more of the above fusion proteins. These antibodies may also be used in a pharmaceutical composition in order to confer passive protection against an infection by e.g. Pseudomonas aeruginosa to a subject and thus be useful and indicated for use also in an acute setting as herein further described") that has a heavy chain variable domain (para [0050]) and a light chain variable domain (para [0050]).

Klade further teaches Group I+ (claim 8), a method for treating or preventing a disease caused by Pseudomonas aeruginosa infections (para [0131]), comprising administering an effective amount of an anti-OprF and anti-OprI polypeptide (claim 18; "A method of reducing mortality in a subject comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an antibody or antigen-binding portions thereof specifically binding the OprF/I"), wherein the anti-OprF and anti-OprI polypeptide is selected from the group consisting of a fully human antibody (para [0070]) of an IgG class (para [0267]) that binds to an OprF and OprI epitope (para [0114]) with a binding affinity of at least 10.exp.-6 M (para [0058]; "an OprF/I agent-binding antibody of the invention typically also has a dissociation rate constant (KD) of about 10.exp.-8 M, 10.exp.-9 M, or 10.exp.-10 M, 10.exp.-11 M, or 10.exp.-12 M, or 10.exp.-13 M or lower, and binds to the OprF/I agent(s) with an affinity that is at least 10-fold, preferably 100-fold, or up to 1000-fold or more greater than its affinity for binding to a non-specific antigen") wherein the fully human antibody (para [0070]) has a heavy chain variable domain (para [0050]) and a light chain variable domain (para [0050]).

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ lacks unity of invention under PCT Rule 13 because the member of the group do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 カウフマン，グンナー・エフ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１２２、サン・ディエゴ、カミニート・ザバラ・７１５２

Ｆターム(参考) 4C085 AA14 BA19 BB41 CC23 DD61 EE01
4H045 AA11 AA30 DA76 EA29 FA74