

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成29年3月2日(2017.3.2)

【公表番号】特表2016-514091(P2016-514091A)  
 【公表日】平成28年5月19日(2016.5.19)  
 【年通号数】公開・登録公報2016-030  
 【出願番号】特願2015-557148(P2015-557148)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/543 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18 Z N A  
 C 1 2 N 15/00 A  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 9/00  
 G 0 1 N 33/53 D  
 G 0 1 N 33/543 5 4 5 A

【手続補正書】  
 【提出日】平成29年1月24日(2017.1.24)

【手続補正1】  
 【補正対象書類名】特許請求の範囲  
 【補正対象項目名】全文  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗トランスサイレチン(TTR)抗体であって、生理的に適切な条件下で、前記抗体の結合に関して非ネイティブTTRに対する、四量体TTRと比較して選択的な結合を示し、ここで、前記抗体が、配列番号1におけるアミノ酸残基37~49、49~61または109~121を含むエピトープに結合する、抗トランスサイレチン(TTR)抗体。

【請求項2】

前記抗体が、四量体TTRと比較してより接近しやすい非ネイティブTTR上のエピトープに結合し、エピトープへの接近しやすさが、結合アッセイにおけるエピトープ/抗体複合体の形成によって証明される、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

前記抗体が野生型単量体TTRおよび/または野生型オリゴマーTTRに結合する、請求項1に記載の抗体。

## 【請求項4】

前記抗体が変異単量体 T T R および / または変異オリゴマー T T R に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項5】

請求項 1 に記載の抗体を産生する宿主細胞。

## 【請求項6】

前記抗体が、生理的に適切な条件下で、アミロイド疾患キャリアに存在する変異トランスサイレチン ( T T R ) の非ネイティブ形態に対する、前記変異 T T R の四量体形態と比較して選択的な結合を示す、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項7】

前記アミロイド疾患が、家族性アミロイドニューロパチー、家族性アミロイド心筋症、手根管症候群、髄膜アミロイドーシス、家族性眼髄膜アミロイドーシス、または老人性全身性アミロイドーシスである、請求項 6 に記載の抗体。

## 【請求項8】

前記変異トランスサイレチンが、Cys 10 Arg 変異、Leu 12 Pro 変異、Asp 18 Glu 変異、Asp 18 Gly 変異、Asp 18 Asn 変異、Val 20 Ile 変異、Ser 23 Asn 変異、Pro 24 Ser 変異、Ala 25 Thr 変異、Ala 25 Ser 変異、Val 28 Met 変異、Val 30 Met 変異、Val 30 Ala 変異、Val 30 Leu 変異、Val 30 Gly 変異、Val 32 Ala 変異、Phe 33 Ile 変異、Phe 33 Leu 変異、Phe 33 Val 変異、Phe 33 Cys 変異、Arg 34 Thr 変異、Arg 34 Gly 変異、Lys 35 Asn 変異、Lys 35 Thr 変異、Ala 36 Pro 変異、Asp 38 Ala 変異、Asp 38 Val 変異、Trp 41 Leu 変異、Glu 42 Gly 変異、Glu 42 Asp 変異、Phe 44 Ser 変異、Ala 45 Asp 変異、Ala 45 Ser 変異、Ala 45 Thr 変異、Gly 47 Arg 変異、Gly 47 Ala 変異、Gly 47 Val 変異、Gly 47 Glu 変異、Thr 49 Ala 変異、Thr 49 Ile 変異、Thr 49 Pro 変異、Ser 50 Arg 変異、Ser 50 Ile 変異、Glu 51 Gly 変異、Ser 52 Pro 変異、Gly 53 Glu 変異、Gly 53 Ala 変異、Glu 54 Gly 変異、Glu 54 Lys 変異、Glu 54 Leu 変異、Leu 55 Arg 変異、Leu 55 Pro 変異、Leu 55 Gln 変異、Leu 55 Glu 変異、His 56 Arg 変異、Gly 57 Arg 変異、Leu 58 His 変異、Leu 58 Arg 変異、Thr 59 Lys 変異、Thr 60 Ala 変異、Glu 61 Lys 変異、Glu 61 Gly 変異、Phe 64 Leu 変異、Phe 64 Ser 変異、Gly 67 Glu 変異、Ile 68 Leu 変異、Tyr 69 His 変異、Tyr 69 Ile 変異、Lys 70 Asn 変異、Val 71 Ala 変異、Ile 73 Val 変異、Ser 77 Phe 変異、Ser 77 Tyr 変異、Tyr 78 Phe 変異、Ala 81 Val 変異、Ala 81 Thr 変異、Ile 84 Ser 変異、Ile 84 Asn 変異、Ile 84 Thr 変異、His 88 Arg 変異、Glu 89 Gln 変異、Glu 89 Lys 変異、His 90 Asp 変異、Ala 91 Ser 変異、Gln 92 Lys 変異、Val 94 Ala 変異、Ala 97 Gly 変異、Ala 97 Ser 変異、Arg 103 Ser 変異、Ile 107 Val 変異、Ile 107 Met 変異、Ile 107 Phe 変異、Ala 109 Ser 変異、Leu 111 Met 変異、Ser 112 Ile 変異、Tyr 114 Cys 変異、Tyr 114 His 変異、Tyr 116 Ser 変異、Ala 120 Ser 変異、Val 122 Ile 変異、Del Val 122 変異、Val 122 Ala 変異、および Asn 124 Ser 変異からなる群から選択される変異を含む、請求項 6 に記載の抗体。

## 【請求項9】

前記非ネイティブ T T R に対する、四量体 T T R と比較した前記選択的な結合は、前記抗体と前記非ネイティブ T T R との間で形成される免疫複合体の量が、前記抗体と前記四量体 T T R の間で形成される免疫複合体の量と比較して増加したことにより証明される、請求項 6 に記載の抗体。

## 【請求項10】

試料中の非ネイティブ T T R を検出するためのキットであって、

- a) 請求項 1 に記載の抗体と、
- b) 前記抗体を利用して結合アッセイを行うための説明書と

を含むキット。

【請求項 1 1】

前記抗体と複合体を形成することができる検出可能な標識をさらに含む、請求項 1 0 に記載のキット。

【請求項 1 2】

前記抗体が配列番号 1 のアミノ酸残基 3 7 ~ 4 9 を含むエピトープに、1 n M 以下の K d で結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸残基 4 9 ~ 6 1 を含むエピトープに、1 n M 以下の K d で結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 4】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸残基 1 0 9 ~ 1 2 1 を含むエピトープに、1 n M 以下の K d で結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 5】

前記抗体が、四量体 T T R と比較して少なくとも 1 0 0 倍大きな非ネイティブ T T R 親和性を示す、請求項 1 に記載の抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 9】

別の態様では、本発明は、非ネイティブ T T R および本発明の抗体を含む免疫複合体を提供する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

抗トランスサイレチン ( T T R ) 抗体であって、生理的に適切な条件下で、前記抗体の結合に関して非ネイティブ T T R に対する、四量体 T T R と比較して選択的な結合を示す、抗トランスサイレチン ( T T R ) 抗体。

(項目 2)

前記抗体が、四量体 T T R と比較してより接近しやすい非ネイティブ T T R 上のエピトープに結合し、エピトープへの接近しやすさが、結合アッセイにおけるエピトープ / 抗体複合体の形成によって証明される、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

抗トランスサイレチン抗体であって、生理的に適切な条件下で、アミロイド疾患キャリアに存在する変異トランスサイレチン ( T T R ) の非ネイティブ形態に対する、前記変異 T T R の四量体形態と比較して選択的な結合を示す、抗トランスサイレチン抗体。

(項目 4)

前記アミロイド疾患が、家族性アミロイドニューロパチー、家族性アミロイド心筋症、手根管症候群、髄膜アミロイドーシス、家族性眼髄膜アミロイドーシス、または老人性全身性アミロイドーシスである、項目 3 に記載の抗体。

(項目 5)

前記抗体がモノクローナル抗体である、前記項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 6)

前記抗体がポリクローナル抗体である、前記項目のいずれかに記載の抗体。

(項目 7)

前記抗体が野生型単量体 T T R および / または野生型オリゴマー T T R に結合する、項

目 1 に記載の抗体。

( 項目 8 )

前記抗体が変異単量体 T T R および / または変異オリゴマー T T R に結合する、前記項目のいずれかに記載の抗体。

( 項目 9 )

前記変異トランスサイレチンが、C y s 1 0 A r g 変異、L e u 1 2 P r o 変異、A s p 1 8 G l u 変異、A s p 1 8 G l y 変異、A s p 1 8 A s n 変異、V a l 2 0 I l e 変異、S e r 2 3 A s n 変異、P r o 2 4 S e r 変異、A l a 2 5 T h r 変異、A l a 2 5 S e r 変異、V a l 2 8 M e t 変異、V a l 3 0 M e t 変異、V a l 3 0 A l a 変異、V a l 3 0 L e u 変異、V a l 3 0 G l y 変異、V a l 3 2 A l a 変異、P h e 3 3 I l e 変異、P h e 3 3 L e u 変異、P h e 3 3 V a l 変異、P h e 3 3 C y s 変異、A r g 3 4 T h r 変異、A r g 3 4 G l y 変異、L y s 3 5 A s n 変異、L y s 3 5 T h r 変異、A l a 3 6 P r o 変異、A s p 3 8 A l a 変異、A s p 3 8 V a l 変異、T r p 4 1 L e u 変異、G l u 4 2 G l y 変異、G l u 4 2 A s p 変異、P h e 4 4 S e r 変異、A l a 4 5 A s p 変異、A l a 4 5 S e r 変異、A l a 4 5 T h r 変異、G l y 4 7 A r g 変異、G l y 4 7 A l a 変異、G l y 4 7 V a l 変異、G l y 4 7 G l u 変異、T h r 4 9 A l a 変異、T h r 4 9 I l e 変異、T h r 4 9 P r o 変異、S e r 5 0 A r g 変異、S e r 5 0 I l e 変異、G l u 5 1 G l y 変異、S e r 5 2 P r o 変異、G l y 5 3 G l u 変異、G l y 5 3 A l a 変異、G l u 5 4 G l y 変異、G l u 5 4 L y s 変異、G l u 5 4 L e u 変異、L e u 5 5 A r g 変異、L e u 5 5 P r o 変異、L e u 5 5 G l n 変異、L e u 5 5 G l u 変異、H i s 5 6 A r g 変異、G l y 5 7 A r g 変異、L e u 5 8 H i s 変異、L e u 5 8 A r g 変異、T h r 5 9 L y s 変異、T h r 6 0 A l a 変異、G l u 6 1 L y s 変異、G l u 6 1 G l y 変異、P h e 6 4 L e u 変異、P h e 6 4 S e r 変異、G l y 6 7 G l u 変異、I l e 6 8 L e u 変異、T y r 6 9 H i s 変異、T y r 6 9 I l e 変異、L y s 7 0 A s n 変異、V a l 7 1 A l a 変異、I l e 7 3 V a l 変異、S e r 7 7 P h e 変異、S e r 7 7 T y r 変異、T y r 7 8 P h e 変異、A l a 8 1 V a l 変異、A l a 8 1 T h r 変異、I l e 8 4 S e r 変異、I l e 8 4 A s n 変異、I l e 8 4 T h r 変異、H i s 8 8 A r g 変異、G l u 8 9 G l n 変異、G l u 8 9 L y s 変異、H i s 9 0 A s p 変異、A l a 9 1 S e r 変異、G l n 9 2 L y s 変異、V a l 9 4 A l a 変異、A l a 9 7 G l y 変異、A l a 9 7 S e r 変異、A r g 1 0 3 S e r 変異、I l e 1 0 7 V a l 変異、I l e 1 0 7 M e t 変異、I l e 1 0 7 P h e 変異、A l a 1 0 9 S e r 変異、L e u 1 1 1 M e t 変異、S e r 1 1 2 I l e 変異、T y r 1 1 4 C y s 変異、T y r 1 1 4 H i s 変異、T y r 1 1 6 S e r 変異、A l a 1 2 0 S e r 変異、V a l 1 2 2 I l e 変異、D e l V a l 1 2 2 変異、V a l 1 2 2 A l a 変異、および A s n 1 2 4 S e r 変異からなる群から選択される変異を含む、項目 3 に記載の抗体。

( 項目 1 0 )

前記非ネイティブ T T R に対する、四量体 T T R と比較した前記選択的な結合は、前記抗体と前記非ネイティブ T T R との間で形成される免疫複合体の量が、前記抗体と前記四量体 T T R の間で形成される免疫複合体の量と比較して増加したことにより証明される、前記項目のいずれかに記載の抗体。

( 項目 1 1 )

前記非ネイティブ T T R が、4 つより多くのトランスサイレチンサブユニットを含む、前記項目のいずれかに記載の抗体。

( 項目 1 2 )

前記非ネイティブ T T R が約 5 6 k D を超える分子量を示すオリゴマー T T R である、前記項目のいずれかに記載の抗体。

( 項目 1 3 )

配列番号 1 の 3 0 位 ~ 6 6 位の間に存在するエピトープに結合する抗トランスサイレチン抗体。

( 項目 1 4 )

前記抗体は、T T Rがネイティブ四量体コンフォメーションにある場合に、T T Rが非ネイティブコンフォメーションにある場合と比較して弱い前記エピトープに対する結合を示す、項目13に記載の抗体。

(項目15)

前記弱い結合が間接E L I S Aによって確認される、項目14に記載の抗体。

(項目16)

前記エピトープが少なくとも3アミノ酸長である、項目13に記載の抗体。

(項目17)

前記エピトープがアミノ酸配列A D D T W E P F A S G K TまたはT S E S G E L H G L T T E内に含有される、項目13に記載の抗体。

(項目18)

配列番号1の109位~121位の間に存在するエピトープに結合する抗トランスサイレチン抗体。

(項目19)

前記抗体は、T T Rがネイティブ四量体コンフォメーションにある場合に、T T Rが非ネイティブコンフォメーションにある場合と比較して弱い前記エピトープに対する結合を示す、項目18に記載の抗体。

(項目20)

前記エピトープがアミノ酸配列A L L S P Y S Y S T T A V内に含有される、項目18に記載の抗体。

(項目21)

前記エピトープが少なくとも3アミノ酸長である、項目18に記載の抗体。

(項目22)

前記項目のいずれかに記載の抗体を産生する宿主細胞。

(項目23)

前記宿主細胞が哺乳動物細胞である、項目22に記載の宿主細胞。

(項目24)

前記宿主細胞が骨髄腫細胞である、項目22に記載の宿主細胞。

(項目25)

前記宿主細胞がハイブリドーマである、項目22に記載の宿主細胞。

(項目26)

アミロイド疾患の処置を必要とする対象におけるアミロイド疾患を処置するための方法であって、

前記対象において非ネイティブT T Rが検出されたら前記対象に抗凝集剤を投与することを含む方法。

(項目27)

前記非ネイティブT T Rが項目1から21までのいずれかに記載の抗体によって検出される、項目26に記載の方法。

(項目28)

抗凝集剤の投与を必要とする対象に抗凝集剤を投与する方法であって、

a) 複数の時点で前記対象に前記抗凝集剤を投与することと、

b) 前記投与の少なくとも第1の時点および第2の時点で前記対象における非ネイティブT T Rのレベルを測定することと、

c) 非ネイティブT T Rの前記検出されたレベルに基づいて、前記抗凝集剤の投薬量を調整し、かつ/または投与のための異なる抗凝集剤を選択することと

を含む方法。

(項目29)

前記第1の時点が前記抗凝集剤の第1の投薬量を投与する前に起こる、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記第2の時点が前記抗凝集剤の第1の投薬量を投与した後に起こる、項目28に記載の方法。

(項目31)

前記非ネイティブTTRが、項目1から21までのいずれかに記載の抗体を利用するアッセイによって測定される、項目28に記載の方法。

(項目32)

前記検出されたレベルが前記第2の時点において前記第1の時点と比較して20%またはそれより高く上昇した場合に、前記抗凝集剤の投薬量を増加させることを含む、項目28に記載の方法。

(項目33)

アミロイド疾患の症状が発生していない対象において前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性の増大を検出する方法であって、

a) 項目1から21までに記載の抗体を使用して前記対象における非ネイティブTTRのレベルを測定することと、

b) 前記レベルが対照の対象において測定された非ネイティブTTRのレベルと比較して上昇している場合に、前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性が増大していると前記対象を指定することと

を含む方法。

(項目34)

アミロイド関連疾患の症状に罹患している対象を指定する方法であって、

a) 項目1から21までに記載の抗体を使用して前記対象における非ネイティブTTRのレベルを測定することと、

b) 非ネイティブTTRの前記測定されたレベルに基づいて、前記アミロイド関連疾患を有すると前記対象を指定することと

を含む方法。

(項目35)

前記対象またはその介護者に前記指定を通知することをさらに含む、項目33または34に記載の方法。

(項目36)

前記アミロイド疾患が、アミロイドーシス、心筋症、多発ニューロパチー、糖尿病、眼疾患および疾患加齢黄斑変性症、特発性心筋症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス(AL)、手根管症候群、家族性アミロイドポリニューロパチー、家族性アミロイド心筋症、老人性全身性アミロイドーシス、髄膜アミロイドーシス、および家族性眼髄膜アミロイドーシスからなる群から選択される、項目26、33または34のいずれかに記載の方法。

(項目37)

対象に適用された抗凝集療法の有効性を評価する方法であって、前記療法中の前記対象における非ネイティブTTRのレベルの変化を測定することを含み、前記測定は、項目1から21までのいずれかに記載の抗体を使用して実施され、前記療法中の非ネイティブTTRの前記レベルの低下は、前記療法が効果的であることを示す、方法。

(項目38)

前記変化が非ネイティブTTRの前記レベルの低下である場合、前記対象またはその介護者に前記療法が効果的であることを通知することをさらに含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記変化が非ネイティブTTRの前記レベルの低下ではない場合、前記対象またはその介護者に前記療法が効果的ではないことを通知することをさらに含む、項目37に記載の方法。

(項目40)

非ネイティブ T T R のレベルの前記検出または測定が、前記対象から得た生物試料における検出または測定を含む、項目 2 6、2 8、3 3、3 4、または 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 1)

前記生物試料が液体試料である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記対象がヒトである、項目 2 6、2 8、3 3、または 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 3)

前記抗凝集剤または療法が、T T R 動力学的安定剤を含み、前記 T T R 動力学的安定剤により、前記 T T R 四量体形態が解離に対して安定化される、項目 2 6、2 8 または 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 4)

前記動力学的安定剤がベンゾオキサゾールである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記ベンゾオキサゾールがタファミディスである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記動力学的安定剤がジフルニサルである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記抗凝集剤または療法が、総 T T R タンパク質レベルを低下させる抗 T T R を含む、項目 2 6、2 8 または 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 8)

試料中の非ネイティブ T T R を検出するためのキットであって、

a) 項目 1 から 2 1 までのいずれかに記載の抗体と、

b) 前記抗体を利用して結合アッセイを行うための説明書とを含むキット。

(項目 4 9)

前記抗体と複合体を形成することができる検出可能な標識をさらに含む、項目 4 8 に記載のキット。

(項目 5 0)

アミロイド疾患の症状が発生していない対象における前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性の増大を検出するためのコンピュータシステムであって、

a) 前記対象由来の生物試料中の非ネイティブ T T R の濃度に関連するデータが記憶されるように構成されたメモリユニットと、

b) 前記レベルが対照の対象において測定された非ネイティブ T T R のレベルと比較して上昇している場合に、前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性が増大していると前記対象が指定されるように構成されたコンピュータ可読媒体とを含むコンピュータシステム。

(項目 5 1)

アミロイド疾患の症状が発生していない対象における前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性の増大を検出するためのコンピュータシステムであって、

a) 前記対象由来の生物試料中の非ネイティブ T T R のレベルに関連するデータが記憶されるように構成されたメモリユニットと、

b) 前記レベルが以前の時点で同じ対照の対象において測定された前記 T T R レベルのレベルと比較して 2 0 % 超変化 (上昇または低下) している場合に、前記アミロイド疾患の症状を発生させる可能性が増大していると前記対象が指定されるように構成されたコンピュータ可読媒体と

を含むコンピュータシステム。

(項目 5 2)

複数の疾患に伴う症状に罹患している対象を、アミロイド疾患を有すると指定するためのコンピュータシステムであって、

a) 前記対象由来の生物試料中の非ネイティブ T T R のレベルに関連するデータが記憶されるように構成されたメモリユニットと、

b) 前記レベルが対照の対象において測定された非ネイティブ T T R のレベルと比較して上昇している場合に、アミロイド疾患を有すると前記対象が指定されるように構成されたコンピュータ可読媒体

を含むコンピュータシステム。

(項目 5 3)

対象に適用された抗凝集療法の有効性を評価するためのコンピュータシステムであって、

a) 前記療法中の前記対象における非ネイティブ T T R の前記レベルの変化に関連するデータが記憶されるように構成されたメモリユニットと、

b) 前記変化が前記療法中の非ネイティブ T T R の前記レベルの低下である場合に、前記療法が効果的であると指定されるように構成されたコンピュータ可読媒体と

を含むコンピュータシステム。

(項目 5 4)

対象におけるアミロイド疾患に対する処置を調整するためのコンピュータシステムであって、

a) 前記対象由来の生物試料中の非ネイティブ T T R の濃度に関連するデータが記憶されるように構成されたメモリユニットと、

b) 非ネイティブ T T R の前記濃度が、年齢を合わせた対照の対象における非ネイティブ T T R の測定された濃度と比較して上昇している場合に、前記対象に抗凝集剤を投与するよう介護者に通知がもたらされるように構成されたユーザーインターフェースと

を含むコンピュータシステム。

(項目 5 5)

前記抗凝集剤が T T R 動力学的安定剤であり、前記 T T R 動力学的安定剤により、T T R 四量体形態が解離に対して安定化される、項目 5 4 に記載のコンピュータシステム。

(項目 5 6)

前記動力学的安定剤がベンゾオキサゾールである、項目 5 5 に記載のコンピュータシステム。

(項目 5 7)

前記ベンゾオキサゾールがタファミディスである、項目 5 6 に記載のコンピュータシステム。

(項目 5 8)

前記動力学的安定剤がジフルニサルである、項目 5 5 に記載のコンピュータシステム。

(項目 5 9)

前記抗凝集剤が、総 T T R タンパク質レベルを低下させる抗 T T R 剤を含む、項目 5 4 に記載のコンピュータシステム。

(項目 6 0)

前記非ネイティブ T T R が単量体 T T R および / またはオリゴマー T T R である、項目 5 0 から 5 4 までのいずれかに記載のコンピュータシステム。

(項目 6 1)

非ネイティブ T T R および項目 1 から 2 1 までのいずれかに記載の抗体を含む免疫複合体。

(項目 6 2)

前記項目のいずれかに記載の抗体をコードする核酸配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

(項目 6 3)

前記項目のいずれかに記載の抗体をコードするポリヌクレオチドを含むベクター。