

(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2014-533242

(P2014-533242A)

(43) 公表日 平成26年12月11日(2014.12.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/10 (2006.01)	C07K 16/10 ZNA	4B024
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 A	4B063
A61K 39/395 (2006.01)	A61K 39/395 D	4B064
A61P 31/00 (2006.01)	A61K 39/395 N	4C085
A61P 31/12 (2006.01)	A61K 39/395 S	4H045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-539130 (P2014-539130)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月29日 (2012.10.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年6月25日 (2014.6.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/062498
 (87) 国際公開番号 WO2013/063613
 (87) 国際公開日 平成25年5月2日 (2013.5.2)
 (31) 優先権主張番号 61/553,024
 (32) 優先日 平成23年10月28日 (2011.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

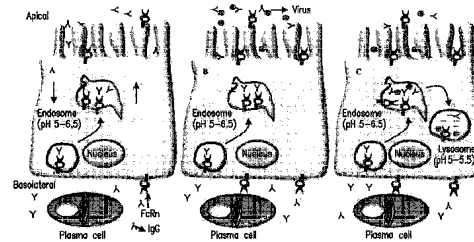
(71) 出願人 513041174
 ユニバーシティー オブ メリーランド
 アメリカ合衆国, メリーランド州 207
 42, カレッジ パーク, オフィス オブ
 テクノロジー コマーシャライゼーショ
 ン, コール スチューデント アクティビ
 ティーズ ビルディング 0133
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100095500
 弁理士 伊藤 正和
 (74) 代理人 100111235
 弁理士 原 裕子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I g Gによる細胞内中和に関する方法および組成物

(57) 【要約】

細胞内抗原と結合させるための組成物、抗体、および方法が開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基、に対して特異的な抗体。

【請求項 2】

中和抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

対象の粘膜表面上に存在する抗原または対象の粘膜表面に感染した病原体上に存在する抗原に特異的な、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

I g G アイソタイプを有する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

抗原が病原体の表面中もしくは表面上に存在するか、または病原体によってコードされている、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 6】

抗原が、単純疱疹ウイルス 1 型、単純疱疹ウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、E B ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A 型インフルエンザ (H1N1 または他のブタ H1 を含む。)、B 型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、およびヒト免疫不全ウイルス 2 型からなる群から選択されるウイルス由来のウイルス抗原である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 7】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質 (GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA 結合タンパク質、核タンパク質 (NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質 (ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原 (gag) タンパク質、血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項 6 に記載の抗体。

【請求項 8】

抗原が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 BCG、BCG 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセラヌス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パスツレラヘモリチカ、パスツレラムルトシダ、他のパスツレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イパノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿

10

20

30

40

50

菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デクレー桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌由来の細菌性抗原である、請求項1に記載の抗体。

【請求項9】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア付着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸(NAM)；N-アセチルグルコサミン(NAG)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O-抗原；リポドA；ピリントンパク質；ポリリン；MA0829；またはSbsBである、請求項8に記載の抗体。

10

【請求項10】

抗原が、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生虫由来の寄生虫性抗原である、請求項1に記載の抗体。

【請求項11】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、またはSAG1である、請求項10に記載の抗体。

20

【請求項12】

抗原が、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネッフェイおよび葉上生息菌からなる群から選択される真菌由来の真菌性抗原である、請求項1に記載の抗体。

【請求項13】

抗原が、Dse1、Int1、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー(マンナン)、ガラクトマンナン、Aspf16およびAspf9、O-グリコシルヒドロラーゼ、-エンドグルカナーゼ、CRH様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、HSP30, 60, 80および90、AHP1、伸長因子1、リーシュマニア伸長因子4a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性L10タンパク質、PEP2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストンH3、またはキチン質である、請求項12に記載の抗体。

30

【請求項14】

抗原が癌にコードされている、請求項1に記載の抗体。

【請求項15】

癌が、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、AIDS関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ(glio)芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌から成る癌の群から選択される、請求項14に記載の抗体。

40

【請求項16】

50

ードル 鱗屑 イエイヌ 真菌類 アクレモニウム属 (*Acremonium*) セファロスポリウム属 (*Cephalosporium*) ストリクツム (*strictum*) アクレモニウム属 (*acremonium*)
 アルテルナリア属 (*Alternaria*) 葉上生息菌 (*Alternaria alternate tenuis*) アスペルギルス属 (*Aspergillus*) アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (*Aspergillus amstelodami glaucus*) アスペルギルス フラーブス (*Aspergillus flavus*)
 アスペルギルス フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*) アスペルギルス ニズラン
 ス (*Aspergillus nidulans*) アスペルギルスニガー (*Aspergillus niger*) アスペル
 ギルス テレウス (*Aspergillus terreus*) アスペルギルス ベジルコロール (*Aspergillus versicolor*) オウレオパシディウム (*Aureobasidium*) プルラリア プルランス (*Pullularia pullulans*) プルランス (*pullulans*) ビポラリス属 (*Bipolaris*) ドレ
 ックスレラ ソロキニアナ (*Drechslera sorokiniana sorokiniana*) (*sorokiniana*)
 ソロキニアナ (*sorokiniana*)、ヘルミントスポリウム属 サティヴァム (*Helminthosporium sativum*) 灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*) カンジダアルピカンス ケトミウ
 ム グロボスム (*Chaetomium globosum*) クラドスポリウム ヘルバレム (*Cladosporium herbarum*) クラドスポリウム (*Cladosporium*) ホルモデンドルム スファエロスペ
 ルムン ホルデイ (*Hormodendrum sphaerospermum hordei*) ドレクスラー クルブラリ
 ア スピシフェラ (*Drechslera Curvularia spicifera*) スピシフェラ (*spicifera*)
 エピコッカム (*Epicoccum*) エピコッカム菌 プルブラセンス (*Epicoccum nigrum purp
 urascens*) エピデルモフィトンフロッコスム (*Epidermophyton floccosum*) フザリ
 ウム モニリフォルメ (*Fusarium moniliforme*) フザリウムソラニ (*Fusarium solani*)
) ゲオトリクム オオスポラ ラクティス カンジドウム (*Geotrichum Oospora lacti
 s candidum*) グリオクラディウム (*Gliocladium*) グリオクラディウム ビリデ デ
 リクエッセンス (*Gliocladium viride deliquescens*) ヘルミントスポリウム属 (*Helmi
 nthosporium*) スホ[°] シ[°] ロクラシ[°] ウムソラニ アトロヒ[°] レンス (*Spondylocadium s
 olani atrovirens*) ミクロスポルム (*Microsporium*) ミクロスポルム カニス ラノ
 サム (*Microsporium canis lanosum*) ケカビ属 (*Mucor*) ムコ - ル サーシネロイデス
 品種 (*Mucor mucedo circinelloides f.*) サ - シネロイデス ケカビ属 ムコール サ
 ーシネロイデス品種 (*Mucor Mucor circinelloides f.*) ラセモサス ルシタニカス (*r
 acemosus lusitanicus*) ムコール プラムベウス (*Mucor plumbeus*) マイコゴン ペ
 ルニシオサ (*Mycogone perniciosa*) アカパンカビ属 (*Neurospora*) ノイロスボラ
 インターメディア シトフィラ (*Neurospora intermedia sitophila*)、モニリア属 シ
 トフィラ (*Monilia sitophila*)
 イネ褐紋病菌 (*Nigrospora oryzae*) パエシロマイセス バリオッティ (*Paecilomyces
 variotii*) ペニシリウム属 プレビ - コンパクトム (*Penicillium brevi-
 compactum*) ペニシリウム カメンベルティ (*Penicillium camembertii*) ペニシリウム クリソ
 ゲナム (*Penicillium chrysogenum*) ペニシリウム ジギタタム (*Penicillium digitat
 um*) ペニシリウム エキспанサム (*Penicillium expansum*) ペニシリウム ノター
 タム (*Penicillium notatum*) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ ベタエ (*Pho
 ma betae*) ホーマ ホーマ ハーバラム ピグメンティバラ クモノスカビ (*Rhizopus
 oryzae*) リゾプス アリズス (*Rhizopus arrhizus*) クモノスカビ クモノスカビ
 ストロニファー ニグリカンス (*Rhizopus stolonifer nigricans*) ロドトルラ属 (*Rho
 dotorula*) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ パー ムチラギノーザ (*Rhodotorul
 a mucilaginosa rubra var. mucilaginosa*) サッカロマイセス セレビスエ (*Saccharo
 myces cerevisiae*) スコブラリオブシス プレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaul
 is*) 涙茸 (*Serpula lacrymans*) 涙菌 (*Merulius lacrymans*) セトスフェリア エ
 クセロヒルム ロストラータ (*Setosphaeria Exserohilum rostrata*) ロストラートウ
 ム (*rostratum*)、ヘルミントスポリウム属 ハロデス (*Helminthosporium halodes*)
 ステムフィリウム ボトリオスム (*Stemphylium botryosum*) ステムフィリウム ソラ
 ニ (*Stemphylium solani*) トリコデルマ属 (*Trichoderma*) トリコデルマ ハルジア
 ナム ビリデ (*Trichoderma harzianum viride*) トリコフィトン属 (*Trichophyton*)

10

20

30

40

50

トリコフィトン メンタグロフィテス インタージギテール (*Trichophyton mentagrophytes interdigitale*) トリコフィトン ルブルム (*Trichophyton rubrum*) トリコセシウム (*Trichothecium*) セファロセシウム ローゼム (*Cephalothecium roseum*) ローゼム (*roseum*) スマット (*Smut*) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (*Ustilago nuda*) パーミュダグラス ウスチラゴ (*Bermuda Grass ustilago*) スマット シノドンティス (*Smut cynodontis*) トウモロコシ黒穂病 (*Corn Smut*) トウモロコシ黒穂菌 (*Ustilago maydis*) ジョンソングラス (*Johnson Grass*) スポリソリウム (*Sporisorium*) スマット クルエントウム (*Smut cruentum*) オートムギ スマット (*Oat Smut*) エンバク裸黒穂病菌 (*Ustilago avenae*) 焼枯れ病 (*Wheat Smut*) ウスチラゴ トリチシイ (*Ustilago tritici*) ポーレン バヒア バヒアグラス (*Grass Pollens Bahia Paspalum notatum*) パミュダ ギョウギシバ ブルー (*Bermuda Cynodon dactylon Blue*)、カナダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (*Poa compressa*) ブルーム、スムース ブロムグラス イネルミス (*Smooth Bromus inermis*) カナリア (*Canary*) クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) コーン トウモロコシ カウチ/藪 (*Couch/Quack*) シバムギ (*Elytrigia repens*) (シバムギ (*Agropyron repens*)) ジョンソン モロコシ属 (*Johnson Sorghum*)、ハレペンセ (*halepense*) ケンタッキー ブルー イチゴツナギ属 プラテンシス (*Kentucky Blue Poa pratensis*) 干し草 ヒロハウシノケグサ (*Meadow Fescue Festuca pratensis*) (エラチオール (*elatior*)) エンバク、栽培されたエンバク (*Avena sativa*) 果樹園 オーチャードグラス (*Orchard Dactylis glomerata*) レッド トップ コヌカグサ (*Red Top Agrostis gigantea*) (アルバ) ライムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (*Giant Wild Elymus*) (エリムス (*Elymus*)) コンデンサチュス ライムギ (*condensatus Rye*)、イタリアのドクムギ種 (*Italian Lolium perenne ssp.*) マルチフロラム ライムギ (*multiflorum Rye*)、通年性ペレニアルライグラス (*Perennial Lolium perenne*) スイート ヴァーナル ケナシハルガヤ (*Sweet Vernal Anthoxanenum odoratum*) チモシー オオアワガエリ (*Timothy Phleum pratense*) ビロード シラゲガヤ (*Velvet Holcus lanatus*) コムギ、栽培されたコムギ (*Cultivated Triticum aestivum*) カモジグサ (*Wheatgrass*)、エソムギ属 ウェスタン (*Elymus Western*) (カモジグサ属 (*Agropyron*)) スミジイ ウィード (*smithii Weed*) ポーレン オールスケール アトリプレックス・ポリカルパ (*Pollens Allscale Atriplex polycarpa*) バッカリス属 (*Baccharis*) ハマベノキ (*Baccharis halimifolia*) バッカリス属 (*Baccharis*) デザート・ブルーム (*Baccharis sarothroides*) パローブッシュ (*Burrobrush*) ヒメノクレア・サルソラ (*Hymenoclea salsola*) ケアレスウィード (*Careless Weed*) ホソアオゲイトウ (*Amaranthus hybridus*) オナモミ (*Cocklebur*) オナモミ属 (*Xanthium strumarium*) (コミュン (*commune*)) ドック (*Dock*)、イエロー ギシギシ属 クリスパス (*Yellow Rumex crispus*) カミツレモドキ (*Dog Fennel*) グリーンフェザー (*Eupatorium capillifolium*) アオノキリンソウ (*Goldenrod*) アオノキリンソウ属 (*Solidago spp.*)、

麻 (*Hemp*)、ウエスタン アマランサス (*Western Amaranthus*) ウォーター ツベルクラータ (*Water tuberculatus*) (アクニダ・タマリシナ (*Acnida tamariscina*)) ヨード ブッシュ アレンロルフエ・オシデンタリス (*Iodine Bush Allenrolfea occidentalis*) エルサレムオーク (*Jerusalem Oak*) グッドキングヘンリー (*Chenopodium botrys*) ホウキギノハメリア・パテンス (*Kochia/Firebush*) ニワクサ (*Kochia scoparia*) シロザ (*Lambs Quarter*) アカザ (*Chenopodium album*) マーシュエルダー (*Marsh Elder*)、ニワトコ (*Iva xanthifolia*) パーウィード マーシュエルダー (*Burweed Marsh Elder*)、イバ・アングスチフォリア (*Iva angustifolia*) ナローリーフ マーシュエルダー (*Narrowleaf Marsh Elder*)、セイヨウニワトコ ラフ (*Iva annua Rough*) (シリアタ (*ciliata*)) メキシカン ティ アリタソウ (*Mexican Tea Chenopodium ambrosioides*)、餅草 (*Mugwort*)、アルテミシア コモン パルガリス (*Artemisia Common vulgaris*) ヨモギ (*Mugwort*)、アルテミシア (*Artemisia*) ダークリーブド ル

ドビシアナ (Darkleaved ludoviciana) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (Nettle U
 rtica dioica) パーマーズ アマランサス (Palmer's Amaranthus) アマランサス
 パルメリ (Amaranth palmeri) シロザ (Pigweed)、アマランサス レッドルート (Ama
 ranthus Redroot) / ラフ レトロフレクスス (Rough retroflexus) シロザ (Pigweed
)、スピニー アマランサス スピノサス (Spiny Amaranthus spinosus) オオバコ (P
 lantain)、イギリス プランタゴ ランセオラタ (English Plantago lanceolata)、セ
 イヨウニワトコ イバ アキシラリス (Poverty Weed Iva axillaris) クウエイルブラ
 ッシュ (Quailbrush) アトリプレックス レンテフォアメス (Atriplex lentiformis)
 ラビット ブッシュ (Rabbit Bush) アンブローシア デルトイデア (Ambrosia delt
 oidea) ブタクサ (Ragweed)、デザート アンブローシア ドゥモサ (Desert Ambrosi
 a dumosa) ブタクサ (Ragweed)、フォルス アンブローシア アカントカルパ (False
 Ambrosia acanthicarpa) ブタクサ (Ragweed)、ジャイアント アンブローシア ト
 リフィダ (Giant Ambrosia trifida) ブタクサ (Ragweed)、ショート アンブローシ
 ア アルテミシイフォリア (Short Ambrosia artemisiifolia) ブタクサ (Ragweed)、
 スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (Slender Ambrosia confertiflora)
) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア サウザン (Ambrosia Southern) ビデンタ
 タ (bidentata) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア ウェスタン ブタクサモドキ
 (Ambrosia Western psilostachya) ロシアン アザミ (Russian Thistle) タンプル
 ウィード (Salsola kali) (ベスチファー (Sage)) セージ、コスタール アルテミシア
 カリフォルニア (Coastal Artemisia californica) セージ、パスチャー アルテミ
 シア フリーギダ (Pasture Artemisia frigida) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アルテミ
 シア コモン トリデンタータ (Artemisia Common tridentate) ヤマヨモギ (Sagebru
 sh)、アニュアル アトリプレックス リグティ (Annual Atriplex wrightii) ハマア
 カザ (Shadscale) アトリプレックス コンフェルティフォリア (Atriplex confertifo
 lia) スイバ (Sorrel)、レッド/シープ (Red/Sheep) ギシギシ アケトセラ (Rume
 x acetosella) ウィングスケール (Wingscale) アトリプレックス カネスケンス (A
 triplex canescens) ニガヨモギ (Wormwood)、クソニンジン (Artemisia annua) ア
 ニュアル ツリー ポーレン (Annual Tree Pollen) アカシア (Acacia) アカシア種
 (Acacia spp.)、ハンノキ (Alder)、ユーロピアン ハンノキ属 (European Alnus)
 グルティノサ ハンノキ (glutinosa Alder)、レッド ハンノキ属 (Red Alnus) ルブ
 ラ ハンノキ (rubra Alder)、タグ ハンノキ属 (Tag Alnus) インカナ種 (incana s
 sp.) 四放サンゴ目 (rugosa) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (White Alnus) ロ
 ンビフォリア トネリコ (rhombifolia Ash)、アリゾナ トネリコ属 (Arizona Fraxinu
 s) ベルチナ トネリコ (velutina Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシル
 バニア トネリコ (pennsylvanica Ash)、オレゴン トネリコ属 (Oregon Fraxinus)
 ラティフォリア トネリコ (latifolia Ash)、ホワイト トネリコ アメリカーナ (Whi
 te Fraxinus americana) アスペン ヤマナラシ (Aspen Populus tremuloides) ヤマ
 モモ (Bayberry) シロコヤマモモ (Myrica cerifera) ブナ、アメリカ アメリカブ
 ナ (Fagus grandifolia) (アメリカーナ) モクマオウ属 (Beefwood) / オーストラル
 (Austral) モクマオウ属 (Casuarina) イアン マツ (ian Pine) エクイセティフォ
 リア カバノキ (equisetifolia Birch)、レンタカンバ (Betula lenta) ブラック/
 スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (European Betula pendula) ホワイ
 ト カバノキ、レッド/リバー リバーバーチ (Red/River Betula nigra) カバノキ、
 スプリング マカンバ属 オクシデンターリス (Spring Betula occidentalis) (フォン
 ティナリス (fontinalis)) カバノキ、ホワイト グレイバーチ (Betula populifolia)
 トネリコバカエデ (Box Elder) トネリコバノカエデ スギ (Cedar)、ニホンスギ (Japanese Cryptomeria)
 ジャポニカ種 (japonica) スギ、マウンテン ジュニベルス
 属 アシェイ (Mountain Juniperus ashei) (サビノイデス (sabinooides)) スギ、レッ
 ド ジュニベルス属 (Red Juniperus) パージニアナ スギ (virginiana Cedar,)、ソ
 ルト ギョリュウ ガリカ (Salt Tamarix gallica) コットンウッド (Cottonwood)、

10

20

30

40

50

ブラック バルサムポプラ種 (Populus Black balsamifera ssp.) トリコカルパ コットンウッド (trichocarpa Cottonwood)、ポプラ属 イースタン デルトイデス (Populus Eastern deltoides) コットンウッド、ポプラ属 (Populus) フリーモント フレモンティエ (Fremont fremontii) コットンウッド、リオ ポプラ属 (Rio Populus) グランデ ビスリゼニ (Grande wislizeni) コットンウッド、ポプラ属 ウェスタン モニリフェラ (Western monilifera) (サルゲンティエ (sargentii)) イトスギ (Cypress)、アリゾナ アリゾナイトスギ (Cupressus arizonica) イトスギ、ボールド ヌマスギ (Bald Taxodium distichum) イトスギ (Cypress)、イタリア カブレサス・センパーヴァイレンス (Cupressus sempervirens) ニレ (Elm)、アメリカ アメリカニレ (Ulmus americana) ニレ、シーダー ニレ属 (Cedar Ulmus) クラシフォリア (crasifolia) ニレ、シベリアン シベリアニレ (Ulmus pumila)

ユーカリ属 (Eucalyptus) ユーカリブタス・グローバラス (Eucalyptus globulus)、エノキ (Hackberry) アメリカハシバミ (Celtis occidentalis) ヘーゼルナッツ アメリカハシバミ (Corylus americana) ヘーゼルナッツ、ハシバミ (Corylus) ヨーロピアン ハシバミ (European avellana) ヒッコリー、ピグナット カリヤ グラブラ (Pignut Carya glabra) ヒッコリー、カリヤ オバタ (Carya ovata) シャグバーク ヒッコリー (Shagbark Hickory)、シェルバークヒッコリー (Carya laciniosa) シェルバーク ヒッコリー (Shellbark Hickory)、ホワイト カリヤ アルバ (White Carya alba) ビャクシン (Juniper)、ワンシード ビャクシン属 (Oneseed Juniperus)

単種子のビャクシン (monosperma Juniper)、ピンチョー ビャクシン属 (Pinchot Juniperus) ピンチョティ (pinchotii) ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (Rocky Juniperus) マウンテン スコプロルム ビャクシン (Mountain scopulorum Juniper)、ユタ ビャクシン属 (Utah Juniperus) オステオスペルマ ビャクシン (osteosperma Juniper)、ウェスタン ビャクシン属 (Locust Blossom) オステオスペルマ (Western Juniperus occidentalis) ローカスト ビャクシン (Locust Blossom)、ハリエンジュ属 (Robinia) ブラック ニセアカシア (Black pseudoacacia) マンゴー プロッサム マンゴー属 (Mangifera) インディカ (indica) メープル、コースト ヒロハカエデ (Coast Acer macrophyllum) メープル、レッド ベニカエデ (Acer rubrum)

メープル、シルバー ギンヨウカエデ (Acer saccharinum) メープル、シュガー ギンヨウカエデ (Acer saccharum) メラレウカ (Melaleuca) ニアウリ (Melaleuca quinquerivaria) (カユプテ (leucadendron))、メスキート (Mesquite) プロソピス属 (Prosopis) グランデュローサ (glandulosa) (ジュリフロラ (juliflora)) クワ、ペーパー コウゾ属 (Broussonetia) パピリフィラ (papyrifera) クワ、レッド アカミグワ (Morus rubra) クワ、ホワイト トウグワ (Morus alba) オーク、コナラ属 (Quercus) アリゾナ/ガンベル ガンベイジ (Gambel gambelii) オーク、ブラック クエルシトロン (Quercus velutina)、オーク、バー (Bur) コナラ属 マクロカーパ (macrocarpa) オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック ケロギー (kellloggii) オーク、カリフォルニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (Live agrifolia) オーク、カリフォルニア コナラ属 ロバタ ホワイト/バレー (White/Valley) オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (Quercus robur) オーク、ヒイラギ コナラ属 セイヨウヒイラギ (ilex) オーク、ポスト コナラ属 ステラータ (stellata) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (rubra) オーク、スクラブ (Scrub) コナラ属 デュモサ (dumosa) オーク、バージニア (Virginia) コナラ属 ライブ バージニアナ (Live virginiana) オーク、ウォーター (Water) コナラ属 ニグラ (nigra) オーク、ウェスタン コナラ属 ホワイト/グレー ガリアナ (garryana) オーク、ホワイト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (Olea europaea) オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (Elaeagnus angustifolia)

オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (Citrus sinensis) パーム、クイーン アレカストルム ロマンゾフィアヌム (Arecastrom romanzoffianum) (ココス プルモサ (Cocos plumosa)) ピーカン ペカンヒッコリー (Carya illinoensis) ペパー

ツリー コショウボク (*Schinus molle*) ペッパー コショウボク ツリー/フロリダ
 テレピンティフォーリウス (*terebinthifolius*) ホーリーパイン (*Holly Pine*)、タ
 エダマツ属 (*Pinus*) タエダ マツ、イースタン ストローブマツ (*Pinus strobus*)
 ホワイト マツ、ロングリーフ (*Longleaf*) ダイオウマツ (*Pinus palustris*) マツ
 、ポンデローサ (*Ponderosa*) ポンデローサマツ (*Pinus ponderosa*) マツ、スラッシ
 ュ (*Slash*) マツ属 エリオッティ (*elliottii*) マツ、バージニア マツ属 バー
 ジニアナ (*Virginia*) マツ、ウエスタン マツ属 モンティコラ (*monticola*) ホワイ
 ト マツ、イエロー マツ属 エキナタ (*echinata*) ポブラ、ロンバルディ (*Lombardy*
) セイコウハコヤナギ (*Populus nigra*) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (*P*
opulus alba) イボタノキ (*Privet*) ヨウシュイボタ (*Ligustrum vulgare*) スイー
 トガム (*Sweet Gum*) モミジバフウ (*Liquidambar styraciflua*) スズカケノキ (*Syca*
more)、イースタン アメリカスズカケノキ (*Platanus Western racemosa*)、オリエン
 タル プラタナス スズカケノキ (*Platanus Oriental orientalis Sycamore*)、プラタ
 ナス ウエスタン ラセモサ (*racemosa*) スズカケノキ/ロンドン プラタナス プレ
 ーン アセリフォリア ウォールナット (*Sycamore/London Platanus Plane acerifolia*
Walnut)、ブラック クロクルミ (*Juglans nigra*) ウォールナット、クルミ属 (*Jugla*
ns) カリフォルニア ブラック カリフォルニカ ウォールナット、イングリッシュ
 テウチグルミ (*English Juglans regia*) ヤナギ (*Willow*)、アロヨ サリクス (*Arroyo*
Salix) ラシオレピス (*lasiolepis*) ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (*Black*
Salix nigra) ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (*Pussy Salix*) ディスカラーフラワ
 ー：野生のおよび栽培されたデイジー (*Wild & Cultivated Daisy*)、フランスギク (*Ox-*
Eye) フランスギク (*Chrysanthemum leucanthemum*) タンポポ (*Dandelion*) セイヨ
 ウタンポポ (*Taraxacum officinale*) ヒマワリ ヘリアンサス アナス (*Helianthus a*
nnuus) 栽培されたファームプラント ポーレン (*Pollen*) アルファルファ (*Alfalfa*
) ウマゴヤシ属 (*Medicago*) サティヴァ (*sativa*) トウゴマの種子 (*Castor Bean*
Ricinus) コミュニス (*communis*) クローバー、レッド アカツメクサ (*Red Trifoli*
um pratense)、マスタード アブラナ属 (*Brassica spp.*) シュガー ビート サトウ
 ダイコン (*Beta vulgaris*)
 植物栄養素 アーモンド プルーナス・ダルシス (*Prunus dulcis*) アップル リンゴ
 属 アプリコット アンズ 植物栄養素 パナナ (*Banana*) パナナ (*Musa paradisiaca*) 30
) (サピエンタム) オオムギ (*Barley*) オオムギ属 (*Hordeum vulgare*) ビーン、
 リマ アオイマメ ビーン (*Lima Phaseolus lunatus Bean*)、ネイビー インゲンマメ
 ビーン、マダラ (*Pinto*) インゲンマメ属 (*Phaseolus sp.*) ビーン、レッド キド
 ニー インゲンマメ種 (*Red Kidney Phaseolus sp.*) ビーン、インゲンマメ属 ストリ
 ング/グリーン ブルガリス (*String/Green vulgaris*) ブラックベリー キイチゴ属
 (*Rubus*) アレグヘニエンシス (*alleghehiensis*) ブルーベリー ブルーベリー種
 ブロッコリー カリフラワー ソバ (*Buckwheat*) ソバ (*Fagopyrum esculentum*) キ
 ャベツ (*Cabbage*) キャベツ (*Brassica oleracea var. capitata*) カカオ豆 テオブ
 ロマカカオ カンタローブ キューカミス・メロ ニンジン (*Carrot*) ニンジン (*Dauc*
us carota) カリフラワー (*Cauliflower*) カリフラワー (*Brassica oleracea var. b*
otrytis) セロリ (*Celery*) セロリ (*Apium graveolens var. dulce*) チェリー サ
 クラ種 シナモン ニッケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモ
 ロコシ クランベリー オオミツルコケモモ キュウリ (*Cucumbe*) キュウリ (*Cucumis*
sativus) ニンニク (*Garlic*) ニンニク (*Allium sativum*) ショウガ (*Ginger*)
 ショウガ (*Zingiber officinale*) ブドウ (*Grape*) ブドウ種 (*Vitis*) グレープ
 フルーツ (*Grapefruit*) グレープフルーツ (*Citrus paradisi*) ホップ (*Hops*) ホ
 ップ (*Humulus lupulus*) レモン (*Lemon*) レモン (*Citrus limon*) レタス (*Lettuc*
e) レタス (*Lactuca sativa*) モルト マッシュルーム (*Mushroom*) マッシュルー
 ム (*Agaricus campestris*) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦
 (*Oat*) オート麦 (*Avena sativa*) オリーブ (*Olive*)、グリーン オリーブ (*Olea e* 40 50

uropaea) オニオン (Onion) オニオン (Allium cepa) オレンジ (Orange) オレンジ (Citrus sinensis) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エンドウ (イングリッシュ)、ピーチ プラナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コムニス ペッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナップル (Pineapple) パイナップル (Ananas comosus) ポテト、スイート サツマイモ ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス オリザ・サティバ ライムギ (Rye) ライムギ (Secale cereale) セサミ シード ゴマ属 オリエンタル (ゴマ (indicum)) ダイズ (Soybean) ダイズ (Glycine max) ホウレンソウ (Spinach) ホウレンソウ (Spinacia oleracea) カボチャ、イエロー ペポカボチャ、イチゴ ノイチゴ トマト (Tomato) トマト (Lycopersicon esculentum) (トマト (lycopersicon)) カブ (Turnip) カブ (Brassica rapa var. rapa) パニラビーン パニラ スイカ (Watermelon) スイカ (Citrullus lanatus var. lanatus) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (Triticum aestivum) 魚および貝 バス、ブラック オオクチバス属 ナマズ アメリカナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノスガイ タラ タイセイヨウマダラ カニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オヒョウ種 ロブスター (Lobster) ロブスター (Homarus americanus) サバ タイセイヨウサバ オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タイセイヨウサケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ クルマエビ種 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (Thunnus) 種、動物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニワトリ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)、カゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカーデイム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミノヘーゼルナッツ コリラス・アメリカーナ ピーナッツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ、ブラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテックスから成る群由来のアレルゲンから選択されるアレルゲンである、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 18】

請求項 1 の抗体を含む組成物。

【請求項 19】

各抗体が、非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基に対して個々に特異的である、一つまたは複数の抗体を含む組成物。

【請求項 20】

一つまたは複数の抗体が中和抗体である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

一つまたは複数の抗体が I g G アイソタイプを有する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

抗原が、病原体の表面中もしくは表面上に存在するか、または病原体によってコードされている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

抗原が、単純疱疹ウイルス 1 型、単純疱疹ウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、E B ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A 型インフルエンザ (H1N1 または他のブタ H1 を含む。)、B 型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、

ヒトT細胞白血病ウイルス1型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、およびヒト免疫不全ウイルス2型からなる群から選択されるウイルス由来のウイルス抗原である、請求項19に記載の組成物。

【請求項24】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質(GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA結合タンパク質、核タンパク質(NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質(ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原(gag)タンパク質、血球凝集素(HA)、ノイラミニダーゼ(NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項23に記載の組成物。

10

【請求項25】

抗原が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株BCG、BCG亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パスツレラヘモリチカ、パスツレラムルトシダ、他のパスツレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレー桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌由来の細菌性抗原である、請求項19に記載の組成物。

20

【請求項26】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア付着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸(NAM)；N-アセチルグルコサミン(NAG)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O-抗原；リポドA；ピリントタンパク質；ポリリン；MA0829；またはSbsBである、請求項25に記載の組成物。

30

【請求項27】

抗原が、トキソプラズマ原虫、マラリヤ原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生虫由来の寄生虫性抗原である、請求項19に記載の組成物。

40

【請求項28】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、またはSAG1である、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

抗原が、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネッフェイおよび葉上生息菌からなる群から選択される真菌由来の真菌性抗原である、請

50

求項 19 に記載の組成物。

【請求項 30】

抗原が、D s e l、I n t l、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー（マンナン）、ガラクトマンナン、A s p f 16 および A s p f 9、O - グリコシルヒドロラーゼ、 - エンドグルカナーゼ、C R H 様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、H S P 30、60、80 および 90、A H P 1、伸長因子 1、リーシュマニア伸長因子 4 a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L 10 タンパク質、P E P 2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H 3、またはキチン質である、請求項 29 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

抗原が癌にコードされている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 32】

癌が、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、A I D S 関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ（g l i o）芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌から成る癌の群から選択される、請求項 31 に記載の組成物。

20

【請求項 33】

抗原が、c - S i s、P D G F、C S F - 1、E G F、P M A、I G F - 1、I G F - 2、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 8、エストロゲン、アンドロゲン、V E G F、F G F、S r c ファミリータンパク質、S y k - Z A P - 70、B T K、p p l 25、ヒトパピローマウイルス由来の E 6 および E 7、J A K ファミリータンパク質、R a f、サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼ A（P K A）、タンパク質キナーゼ B（A K T）、タンパク質キナーゼ C（P K C）、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（P I 3 K）、m T O R、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（M A P K s）、E R K 1、E R K 2、E R K 3、E R K 4、E R K 5、E R K 6、E R K 7、J N K s、p 3 8、M K K 1、M K K 2、R S K キナーゼ、A S K 1、T A K 1、M L K 3、T A O K 1、C a 2 + / カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ（C a M キナーゼ）、リボソーム性 S 6 キナーゼ、I R A K I、R a s、R h o、R a b、A r f、R a n、R a l、R a c、m y c もしくは c - M y c、S T A T ファミリータンパク質、H O X ファミリータンパク質、N F - 、A P - 1、S P 1、N F - 1、O c t - 1、A T F / C R E B、C / E B P、E l k - 1、c - J u n、c - F o s またはステロイドレセプターである、請求項 32 に記載の組成物。

30

【請求項 34】

抗原が、イエダニ（house Mite） コダニ類（M i t e）、ハウスダスト コナヒョウヒダニ（Dermatophagoides farinae） コダニ類、ハウスダスト ヤケヒョウヒダニ（Dermatophagoides pteronyssinus） コダニ類、アシブトコナダニ（Acarus siro） フード/ストレージ コダニ類、ハウスダスト 熱帯タマニクダニ（Blomia tropicalis） コダニ類、ストレージ コルトグリファス・アルクアタス（Chortoglyphus arcuates） コダニ類、ハウスダスト シワチリダニ（Euroglyphus maynei） コダニ類、サヤアシ（Lepidoglyphus） フード/ストレージデストラクタ（destructor） コダニ類、ケナガ（Tyrophagus） フード/ストレージ コナダニ（putrescentiae） コダニ類、ハウスダスト イエニクダニ（Glycyphagus domesticus） 毒マルハナバチ（Venoms Bumble Bee） マルハナバチ種（Bombus spp.）、欧州産の毒スズメバチ（Venom European Horne

40

50

t) モンスズメバチ (*Vespa crabro*)、毒ミツバチ セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)、毒混合スズメバチ (*Venom Mixed Hornet*) ホオナガスズメバチ (*Dolichovespula*)、毒種 混合アシナガバチ種 (*Mixed Paper Polistes spp.*)、ワスプ (*Wasp*) 毒混合キロスズメバチ種 (*Venom Mixed Yellow Vesputa spp.*)、ハチ毒 ホワイト (*Jacket Venom White*) (ボールド (*bald*)) - ドリコベスブラフェイスホーネットマクラータ (*Dolichovespula faced Hornet maculate*)、毒黄色スズメバチ (*Venom Yellow Hornet*) ホオナガスズメバチ属 (*Dolichovespula*)、毒ノミノツヅリ属 (*Venom arenaria*) 昆虫 アリ、カーペンター クロオオアリ (*Carpenter Camponotus pennsylvanicus Ant*)、ヒアリ (*Fire Solenopsis invicta Ant*)、フシアリ類 (*Fire Solenopsis*) リクテリ (*richteri*) ゴキブリ (*Cockroach*)、アメリカワモンゴキブリ (*Periplaneta American Americana*) ゴキブリ、ドイツチャパネゴキブリ (*Blattella German germanica*) ゴキブリ、トウヨウゴキブリ (*Blatta orientalis*) トウヨウ ウシアブ (*Oriental Horse Fly*) アブ属 (*Tabanus spp*)、イエバエ (*Musca domestica*) カゲロウ (*Mayfly*) カゲロウ属 (*Ephemeroptera spp.*)、モスキート カ科 (*Culicidae sp.*)、ガ ガ 垂目 (*Heterocera spp.*)、上皮、鱗屑 (*Dander*)、髪、および羽毛 カナリアの羽毛 カナリア諸島・アゾレス諸島原産 ネコの上皮 イエネコ (*ドメスティクス (domesticus)*)、ウシの上皮 ウシ ニワトリの羽毛 ニワトリ (*ドメスティクス*) イヌの上皮 イヌ 雑種アヒルの羽毛 マガモ アレチネズミの上皮 (*Gerbil Epithelia*) スナネズミ (*Meriones unguiculatus*) ヤギの上皮 ヤギ ガチョウの羽毛 ガン属 *ドメスティクス* モルモット テンジクネズミの上皮 (*テンジクネズミ*) ハムスターの上皮 *ゴールデンハムスター* ブタの上皮 *イノシシ* ウマの上皮 *ウマ* マウスの上皮 *ハツカネズミ* インコの羽毛 *オウム科*、ハトの羽毛 *オウギバト* ウサギの上皮 *アナウサギ* ラットの上皮 (*Spithelia*) *ドブネズミ (Rettus norvegicus)* ウール、羊 羊 鱗屑 *ネコ ノラネコ* 鱗屑 / 抗原 (*ドメスティクス*) *イヌ* 鱗屑、*イエイヌ* 雑種 *ブードル* 鱗屑 *イエイヌ* 真菌類 *アクレモニウム属 (Acremonium)* *セファロスポリウム属 (Cephalosporium)* *ストリクツム (strictum)* *アクレモニウム属 (acremonium)* *アルテルナリア属 (Alternaria)* 葉上生息菌 (*Alternaria alternate tenuis*) *アスペルギルス属 (Aspergillus)* *アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (Aspergillus amstelodami glaucus)* *アスペルギルス フラーブス (Aspergillus flavus)* *アスペルギルス フミガーツス (Aspergillus fumigatus)* *アスペルギルス ニズラン (Aspergillus nidulans)* *アスペルギルスニガー (Aspergillus niger)* *アスペルギルス テレウス (Aspergillus terreus)* *アスペルギルス ベジルコロール (Aspergillus versicolor)* *オウレオバシディウム (Aureobasidium)* *プルラリア プルランス (Pullularia pullulans)* *プルランス (pullulans)* *ビポラリス属 (Bipolaris)* *ドレックスレラ ソロキニアナ (Drechslera sorokiniana sorokiniana) (sorokiniana)* *ソロキニアナ (sorokiniana)*、ヘルミントスポリウム属 *サティヴァム (Helminthosporium sativum)* 灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*) *カンジダアルピカンス* *ケトミウム グロボスム (Chaetomium globosum)* *クラドスポリウム ヘルバレム (Cladosporium herbarum)* *クラドスポリウム (Cladosporium)* *ホルモデンドルム スファエロスペルムン* *ホルデイ (Hormodendrum sphaerospermum hordei)* *ドレクスラー クルブラリア* *スピシフェラ (Drechslera Curvularia spicifera)* *スピシフェラ (spicifera)* *エピコッカム (Epicoccum)* *エピコッカム菌 プルプラセンス (Epicoccum nigrum purpurascens)* *エピデルモフィトンフロッコスム (Epidermophyton floccosum)* *フザリウム モニリフォルメ (Fusarium moniliforme)* *フザリウムソラニ (Fusarium solani)* *ゲオトリクム オオスポラ ラクティス* *カンジドウム (Geotrichum Oospora lactis candidum)* *グリオクラディウム (Gliocladium)* *グリオクラディウム ビリデ* *デリクエッセンス (Gliocladium viride deliquescens)* *ヘルミントスポリウム属 (Helminthosporium)* *スホ`ンシ`ロクラシ`ウムソラニ アトロヒ`レンス (Spondylocladium solani atrovirens)* *ミクロスポルム (Microsporium)* *ミクロスポルム カニス ラノサム (Microsporium canis lanosum)* *ケカビ属 (Mucor)* *ムコ - ル* *サーシネロイデス*

10

20

30

40

50

品種 (*Mucor mucedo circinelloides* f.) サ - シネロイデス ケカビ属 ムコール サ
 シネロイデス品種 (*Mucor mucor circinelloides* f.) ラセモサス ルシタニカス (*r*
acemosus lusitanicus) ムコール プラムベウス (*Mucor plumbeus*) マイコゴン ペ
 ルニシオサ (*Mycogone pernicioso*) アカパンカビ属 (*Neurospora*) ノイロスボラ
 インターメディア シトフィラ (*Neurospora intermedia sitophila*)、モニリア属 シ
 トフィラ (*Monilia sitophila*)
 イネ褐紋病菌 (*Nigrospora oryzae*) パエシロマイセス バリオッティ (*Paecilomyces*
variotii) ペニシリウム属 プレビ - コンパクトム (*Penicillium brevi- compactum*)
 ペニシリウム カメンベルティ (*Penicillium camembertii*) ペニシリウム クリソ
 ゲナム (*Penicillium chrysogenum*) ペニシリウム ジギタタム (*Penicillium digitat*
um) ペニシリウム エクスパンサム (*Penicillium expansum*) ペニシリウム ノター
 タム (*Penicillium notatum*) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ ベタエ (*Pho*
ma betae) ホーマ ホーマ ハーパラム ピグメンティバラ クモノスカビ (*Rhigopus*
oryzae) リゾプス アリズス (*Rhizopus arrhizus*) クモノスカビ クモノスカビ
 ストロニファー ニグリカンス (*Rhizopus stolonifer nigricans*) ロドトルラ属 (*Rho*
dotorula) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ パー ムチラギノーザ (*Rhodotorul*
a mucilaginoso rubra var. mucilaginoso) サッカロマイセス セレビシエ (*Saccharo*
myces cerevisiae) スコブラリオプシス プレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaul*
is) 涙茸 (*Serpula lacrymans*) 涙菌 (*Merulius lacrymans*) セトスフェリア エ
 クセロヒルム ロストラータ (*Setosphaeria Exserohilum rostrata*) ロストラートウ
 ム (*rostratum*)、ヘルモントスポリウム属 ハロデス (*Helminthosporium halodes*)
 ステムフィリウム ボトリオスム (*Stemphylium botryosum*) ステムフィリウム ソラ
 ニ (*Stemphylium solani*) トリコデルマ属 (*Trichoderma*) トリコデルマ ハルジア
 ナム ビリデ (*Trichoderma harzianum viride*) トリコフィトン属 (*Trichophyton*)
 トリコフィトン メntagロフィテス インタージギテール (*Trichophyton mentagrophy*
tes interdigitale) トリコフィトン ルブルム (*Trichophyton rubrum*) トリコセシ
 ウム (*Trichothecium*) セファロセシウム ローゼム (*Cephalothecium roseum*) ロー
 ゼム (*roseum*) スマット (Smut) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (*Ustilago n*
uda) パーミュダグラス ウスチラゴ (*Bermuda Grass ustilago*) スマット シノ
 ドンティス (*Smut cynodontis*) トウモロコシ黒穂病 (Corn Smut) トウモロコシ黒穂
 菌 (*Ustilago maydis*) ジョンソングラス (Johnson Grass) スポリソリウム (*Sporis*
orium) スマット クルエントウム (*Smut cruentum*) オートムギ スマット (Oat Sm
ut) エンバク裸黒穂病菌 (*Ustilago avenae*) 焼枯れ病 (Wheat Smut) ウスチラゴ
 トリチシイ (*Ustilago tritici*) ポーレン バヒア バヒアグラス (*Grass Pollens*
Bahia Paspalum notatum) パミュダ ギョウギシバ ブルー (*Bermuda Cynodon dact*
ylon Blue)、カナダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (*Poa compressa*) ブルーム、ス
 ムース ブロムグラス イネルミス (*Smooth Bromus inermis*) カナリア (Canary)
 クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) コーン トウモロコシ カウチ/藪 (*Couch/Quack*
) シバムギ (Elytrigia repens) (シバムギ (Agropyron repens)) ジョンソン モ
ロコシ属 (Johnson Sorghum)、ハレペンセ (halepense) ケンタッキー ブルー イチ
ゴツナギ属 プラテンシス (Kentucky Blue Poa pratensis) 干し草 ヒロハウシノ
ケグサ (Meadow Fescue Festuca pratensis) (エラチオール (elatior)) エンバク、裁
培されたエンバク (Avena sativa) 果樹園 オーチャードグラス (Orchard Dactylis g
lomerata) レッド トップ コヌカグサ (Red Top Agrostis gigantean) (アルバ) ラ
イムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (G i a n t W i l d
L e y m u s) (エリムス (Elymus)) コンデンサチユス ライムギ (condensatusRye)
、イタリアのドクムギ種 (Italian Lolium perenne ssp.) マルチフロラム ライムギ
(multiflorum Rye)、通年性ペレニアルライグラス (Perennial Lolium perenne) ス
イト ヴァーナル ケナシハルガヤ (Sweet Vernal Anthoxanehum odoratum) チモシ
ー オオアワガエリ (Timothy Phleum pratense) ビロード シラゲガヤ (Velvet Holc

10

20

30

40

50

us lanatus) コムギ、栽培されたコムギ (Cultivated Triticum aestivum) カモジグサ (Wheatgrass)、エソムギ属 ウェスタン (Elymus Western) (カモジグサ属 (Agropyron)) スミジイ ウィード (smithii Weed) ポーレン オールスケール アトリプレックス・ポリカルパ (Pollens Allscale Atriplex polycarpa) バッカリス属 (Baccharis) ハマベノキ (Baccharis halimifolia) バッカリス属 (Baccharis) デザート・ブルーム (Baccharis sarothroides) パローブッシュ (Burrobrush) ヒメノクレア・サルソラ (Hymenoclea salsola) ケアレスウィード (Careless Weed) ホソアオゲイトウ (Amaranthus hybridus) オナモミ (Cocklebur) オナモミ属 (Xanthium strumarium) (コミュン (commune)) ドック (Dock)、イエロー ギシギシ属 クリスパス (Yellow Rumex crispus) カミツレモドキ (Dog Fennel) グリーンフェザー (Eupatorium capillifolium) アオノキリンソウ (Goldenrod) アオノキリンソウ属 (Solidago spp.)、

麻 (Hemp)、ウェスタン アマランサス (Western Amaranthus) ウォーター ツベルクラータ (Water tuberculatus) (アクニダ・タマリシナ (Acnida tamariscina)) ヨード ブッシュ アレンロルフエ・オシデンタリス (Iodine Bush Allenrolfea occidentalis) エルサレムオーク (Jerusalem Oak) グッドキングヘンリー (Chenopodium botrys) ホウキギノハメリア・パテンス (Kochia/Firebush) ニワクサ (Kochia scoparia) シロザ (Lambs Quarter) アカザ (Chenopodium album) マーシュエルダー (Marsh Elder)、ニワトコ (Iva xanthifolia) バーウィード マーシュエルダー (Burweed Marsh Elder)、イバ・アングスチフォリア (Iva angustifolia) ナローリーフ マーシュエルダー (Narrowleaf Marsh Elder)、セイヨウニワトコ ラフ (Iva annua Rough) (シリアタ (ciliata)) メキシカン ティ アリタソウ (Mexican Tea Chenopodium ambrosioides)、餅草 (Mugwort)、アルテミシア コモン パルガリス (Artemisia Common vulgaris) ヨモギ (Mugwort)、アルテミシア (Artemisia) ダークリーブド ルドビシアナ (Darkleaved ludoviciana) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (Nettle Urtica dioica) パーマーズ アマランサス (Palmer's Amaranthus) アマランサス パルメリ (Amaranth palmeri) シロザ (Pigweed)、アマランサス レッドルート (Amaranthus Redroot) / ラフ レトロフレクスス (Rough retroflexus) シロザ (Pigweed)、スピニー アマランサス スピノサス (Spiny Amaranthus spinosus) オオバコ (Plantain)、イギリス プランタゴ ランセオラタ (English Plantago lanceolata)、セイヨウニワトコ イバ アキシラリス (Poverty Weed Iva axillaris) クウエイルブラッシュ (Quailbrush) アトリプレックス レンテフォアメス (Atriplex lentiformis) ラビット ブッシュ (Rabbit Bush) アンブローシア デルトイデア (Ambrosia deltoidea) ブタクサ (Ragweed)、デザート アンブローシア ドゥモサ (Desert Ambrosia dumosa) ブタクサ (Ragweed)、フォルス アンブローシア アカントカルパ (False Ambrosia acanthicarpa) ブタクサ (Ragweed)、ジャイアント アンブローシア トリフィダ (Giant Ambrosia trifida) ブタクサ (Ragweed)、ショート アンブローシア アルテミシイフォリア (Short Ambrosia artemisiifolia) ブタクサ (Ragweed)、スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (Slender Ambrosia confertiflora) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア サウザン (Ambrosia Southern) ビデンタタ (bidentata) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア ウェスタン ブタクサモドキ (Ambrosia Western psilostachya) ロシアン アザミ (Russian Thistle) タンプルウィード (Salsola kali) (ペスチファー (Sage)) セージ、コスタール アルテミシア カリフォルニア (Coastal Artemisia californica) セージ、パスター アルテミシア フリーギダ (Pasture Artemisia frigida) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アルテミシア コモン トリデンタータ (Artemisia Common tridentate) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アニュアル アトリプレックス リグティ (Annual Atriplex wrightii) ハマアカザ (Shadscale) アトリプレックス コンフェルティフォリア (Atriplex confertifolia) スイバ (Sorrel)、レッドノシープ (Red/Sheep) ギシギシ アケトセラ (Rumex acetosella) ウィングスケール (Wingscale) アトリプレックス カネスケンス (A

triplex canescens) ニガヨモギ (Wormwood)、クソニンジン (Artemisia annua) ア
 ニュアル ツリー ポーレン (Annual Tree Pollen) アカシア (Acacia) アカシア種
 (Acacia spp.)、ハンノキ (Alder)、ユーロピアン ハンノキ属 (European Alnus)
 グルティノサ ハンノキ (glutinosa Alder)、レッド ハンノキ属 (Red Alnus) ルブ
 ラ ハンノキ (rubra Alder)、タグ ハンノキ属 (Tag Alnus) インカナ種 (incana s
 sp.) 四放サンゴ目 (rugosa) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (White Alnus) ロ
 ンビフォリア トネリコ (rhombifolia Ash)、アリゾナ トネリコ属 (Arizona Fraxinu
 s) ベルチナ トネリコ (velutina Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシル
 バニア トネリコ (pennsylvanica Ash)、オレゴン トネリコ属 (Oregon Fraxinus)
 ラティフォリア トネリコ (latifolia Ash)、ホワイト トネリコ アメリカーナ (Whi
 te Fraxinus americana) アスペン ヤマナラシ (Aspen Populus tremuloides) ヤマ
 モモ (Bayberry) シロコヤマモモ (Myrica cerifera) ブナ、アメリカ アメリカブ
 ナ (Fagus grandifolia) (アメリカーナ) モクマオウ属 (Beefwood) / オーストラル
 (Austral) モクマオウ属 (Casuarina) イアン マツ (ian Pine) エクイセティフォ
 リア カバノキ (equisetifolia Birch)、レンタカンバ (Betula lenta) ブラック/
 スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (European Betula pendula) ホワイ
 ト カバノキ、レッド/リバー リバーバーチ (Red/River Betula nigra) カバノキ、
 スプリング マカンバ属 オクシデンターリス (Spring Betula occidentalis) (フォン
 ティナリス (fontinalis)) カバノキ、ホワイト グレイバーチ (Betula populifolia)
 トネリコバカエデ (Box Elder) トネリコバノカエデ スギ (Cedar)、ニホンスギ (20
 Japanese Cryptomeria) ジャポニカ種 (japonica) スギ、マウンテン ジュニベルス
 属 アシェイ (Mountain Juniperus ashei) (サビノイデス (sabinooides)) スギ、レッ
 ド ジュニベルス属 (Red Juniperus) パージニアナ スギ (virginiana Cedar,)、ソ
 ルト ギョリュウ ガリカ (Salt Tamarix gallica) コットンウッド (Cottonwood)、
 ブラック バルサムポブラ種 (Populus Black balsamifera ssp.) トリコカルパ コッ
 トンウッド (trichocarpa Cottonwood)、ポブラ属 イースタン デルトイデス (Populu
 s Eastern deltooides) コットンウッド、ポブラ属 (Populus) フリーモント フレモ
 ンティー (Fremont fremontii) コットンウッド、リオ ポブラ属 (Rio Populus) グ
 ランデ ビスリゼニ (Grande wislizeni) コットンウッド、ポブラ属 ウェスタン モ
 ニリフェラ (Western monilifera) (サルゲンティー (sargentii)) イトスギ (Cypress 30
)、アリゾナ アリゾナイトスギ (Cupressus arizonica) イトスギ、ボールド ヌマ
 スギ (Bald Taxodium distichum) イトスギ (Cypress)、イタリア カブレサス・セン
 パーヴァイレンス (Cupressus sempervirens) ニレ (Elm)、アメリカ アメリカニレ
 (Ulmus americana) ニレ、シーダー ニレ属 (Cedar Ulmus) クラシフォリア (cras
 sifolia) ニレ、シベリアン シベリアニレ (Ulmus pumila)
 ユーカリ属 (Eucalyptus) ユーカリブタス・グローバラス (Eucalyptus globulus)、
 エノキ (Hackberry) アメリカハシバミ (Celtis occidentalis) ヘーゼルナッツ ア
 メリカハシバミ (Corylus americana) ヘーゼルナッツ、ハシバミ (Corylus) ヨーロ
 ピアン ハシバミ (European avellana) ヒッコリー、ピグナット カリヤ グラブラ
 (Pignut Carya glabra) ヒッコリー、カリヤ オバタ (Carya ovata) シャグバーク 40
 ヒッコリー (Shagbark Hickory)、シェルバークヒッコリー (Carya laciniosa) シ
 エルバーク ヒッコリー (Shellbark Hickory)、ホワイト カリヤ アルバ (White Car
 ya alba) ビャクシン (Juniper)、ワンシード ビャクシン属 (Oneseed Juniperus)
 単種子のビャクシン (monosperma Juniper)、ピンチョー ビャクシン属 (Pinchot Ju
 niperus) ピンチョティ (pinchotii) ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (Rocky
 Juniperus) マウンテン スコプロルム ビャクシン (Mountain scopulorum Juniper)
 、ユタ ビャクシン属 (Utah Juniperus) オステオスペルマ ビャクシン (osteosperm
 a Juniper)、ウェスタン ビャクシン属 (Locust Blossom) オステオスペルマ (Weste
 rn Juniperus occidentalis) ローカスト ビャクシン (Locust Blossom)、ハリエン
 ジュ属 (Robinia) ブラック ニセアカシア (Black pseudoacacia) マンゴー プロ 50

ッサム マンゴー属 (Mangifera) インディカ (indica) メーブル、コースト ヒロ
 ハカエデ (Coast Acer macrophyllum) メーブル、レッド ベニカエデ (Acer rubrum)
 メーブル、シルバー ギンヨウカエデ (Acer saccharinum) メーブル、シュガー ギ
 ンヨウカエデ (Acer saccharum) メラレウカ (Melaleuca) ニアウリ (Melaleuca qui
 nquenervia) (カユブテ (leucadendron))、メスキート (Mesquite) プロソピス属 (P
 rosopis) グランデュローサ (glandulosa) (ジュリフローラ (julifiora)) クワ、
 ペーパー コウゾ属 (Broussonetia) パピリフィラ (papyrifera) クワ、レッド ア
 カミグワ (Morus rubra) クワ、ホワイト トウグワ (Morus alba) オーク、コナラ
 属 (Quercus) アリゾナ/ガンベル ガンベイジ (Gambel gambleiji) オーク、ブラッ
 ク クエルシトロン (Quercus velutina)、 オーク、バー (Bur) コナラ属 マクロ
 カーパ (macrocarpa) オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック ケロギー (k e
 l l o g g i i) オーク、カリフォルニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (Live
 agrifolia) オーク、カリフォルニア コナラ属 ロバタ ホワイト/バレー (White/
 Valley) オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (Quercus robur) オーク、ヒ
 イラギ コナラ属 セイヨウヒイラギ (ilex) オーク、ポスト コナラ属 ステッラー
 タ (stellata) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (rubra) オーク、スクラブ (Scr
 ub) コナラ属 デュモサ (dumosa) オーク、バージニア (Virginia) コナラ属 ラ
 イブ バージニアナ (Live virginiana) オーク、ウォーター (Water) コナラ属 ニ
 グラ (nigra) オーク、ウエスタン コナラ属 ホワイト/グレー ガリアナ (garryan
 a) オーク、ホワイト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (Olea europa
 ea) オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (Elaeagnus angustifolia)
 オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (Citrus sinensis) パーム、クイーン
 アレカストルム ロマンゾフィアヌム (Arecastrom romanzoffianum) (ココス プルモ
 サ (Cocos plumosa)) ピーカン ペカンヒッコリー (Carya illinoensis) ペパー
 ツリー コショウボク (Schinus molle) ペッパー コショウボク ツリー/フロリダ
 テレピンティフォーリウス (terebinthifolius) ホーリーパイン (Holly Pine)、タ
 エダマツ属 (Pinus) タエダ マツ、イースタン ストローブマツ (Pinus strobus)
 ホワイト マツ、ロングリーフ (Longleaf) ダイオウマツ (Pinus palustris) マツ
 、ポンデローサ (Ponderosa) ポンデローサマツ (Pinus ponderosa) マツ、スラッシ
 ュ (Slash) マツ属 エリオッティ (elliottii) マツ、バージニア マツ属 バージ
 ニアナ (Virginia) マツ、ウエスタン マツ属 モンティコラ (monticola) ホワイ
 ト マツ、イエロー マツ属 エキナタ (echinata) ポブラ、ロンバルディ (Lombardy
) セイコウハコヤナギ (Populus nigra) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (P
 opulus alba) イボタノキ (Privet) ヨウシュイボタ (Ligustrum vulgare) スイー
 トガム (Sweet Gum) モミジパフウ (Liquidambar styraciflua) スズカケノキ (Syc
 amore)、イースタン アメリカスズカケノキ (Platanus Western racemosa)、オリエン
 タル プラタナス スズカケノキ (Platanus Oriental orientalis Sycamore)、プラタ
 ナス ウエスタン ラセモサ (racemosa) スズカケノキ/ロンドン プラタナス プレ
 ーン アセリフォリア ウォールナット (Sycamore/London Platanus Plane acerifolia
 Walnut)、ブラック クロクルミ (Juglans nigra) ウォールナット、クルミ属 (Jugla
 ns) カリフォルニア ブラック カリフォルニカ ウォールナット、イングリッシュ
 テウチグルミ (English Juglans regia) ヤナギ (Willow)、アロヨ サリクス (Arroy
 o Salix) ラシオレピス (lasiolepis) ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (Black
 Salix nigra) ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (Pussy Salix) ディスカラーフラワ
 ー：野生のおよび栽培されたデイジー (Wild & Cultivated Daisy)、フランスギク (Ox-
 Eye) フランスギク (Chrysanthemum leucanthemum) タンポポ (Dandelion) セイヨ
 ウタンポポ (Taraxacum officinale) ヒマワリ ヘリアンサス アナス (Helianthus a
 nnuus) 栽培されたファームプラント ポーレン (Pollen) アルファルファ (Alfalfa
) ウマゴヤシ属 (Medicago) サティヴァ (sativa) トウゴマの種子 (Castor Bean
 Ricinus) コミュニス (communis) クローバー、レッド アカツメクサ (Red Trifoli

10

20

30

40

50

um pratense)、マスタード アブラナ属 (Brassica spp.) シュガー ビート サトウ
 ダイコン (Beta vulgaris)

植物栄養素 アーモンド プルナス・ダルシス (Prunus dulcis) アップル リンゴ
 属 アプリコット アンズ 植物栄養素 パナナ (Banana) パナナ (Musa paradisiaca
) (サピエンタム) オオムギ (Barley) オオムギ属 (Hordeum vulgare) ビーン、
 リマ アオイマメ ビーン (Lima Phaseolus lunatus Bean)、ネイビー インゲンマメ
 ビーン、マダラ (Pinto) インゲンマメ属 (Phaseolus sp.) ビーン、レッド キド
 ニー インゲンマメ種 (Red Kidney Phaseolus sp.) ビーン、インゲンマメ属 ストリ
 ング/グリーン ブルガリス (String/Green vulgaris) ブラックベリー キイチゴ属
 (Rubus) アレグヘニエンシス (allegheniensis) ブルーベリー ブルーベリー種 10
 ブロccoliリー カリフラワー ソバ (Buckwheat) ソバ (Fagopyrum esculentum) キ
 ャベツ (Cabbage) キャベツ (Brassica oleracea var. capitata) カカオ豆 テオブ
 ロマカカオ カンタローブ キューカミス・メロ ニンジン (Carrot) ニンジン (Dauc
 us carota) カリフラワー (Cauliflower) カリフラワー (Brassica oleracea var. b
 otrytis) セロリ (Celery) セロリ (Apium graveolens var. dulce) チェリー サ
 クラ種 シナモン ニッケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモ
 ロコシ クランベリー オオミツルコケモモ キュウリ (Cucumbe) キュウリ (Cucumis
 sativus) ニンニク (Garlic) ニンニク (Allium sativum) ショウガ (Ginger)
 ショウガ (Zingiber officinale) ブドウ (Grape) ブドウ種 (Vitis) グレーブ
 フルーツ (Grapefruit) グレーブフルーツ (Citrus paradisi) ホップ (Hops) 20
 ホップ (Humulus lupulus) レモン (Lemon) レモン (Citrus limon) レタス (Lettuc
 e) レタス (Lactuca sativa) モルト マッシュルーム (Mushroom) マッシュルー
 ム (Agaricus campestris) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦
 (Oat) オート麦 (Avena sativa) オリーブ (Olive)、グリーン オリーブ (Olea e
 uropaea) オニオン (Onion) オニオン (Allium cepa) オレンジ (Orange) オレ
 ンジ (Citrus sinensis) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エ
 ンドウ (イングリッシュ)、ピーチ プルナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コ
 ミュニス ペッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナッ
 プル (Pineapple) パイナップル (Ananas comosus) ポテト、スイート サツマイモ
 ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス オリザ・ 30
 サティバ ライムギ (Rye) ライムギ (Secale cereale) セサミ シード ゴマ属
 オリエンタル (ゴマ (indicum)) ダイズ (Soybean) ダイズ (Glycine max) ホウレ
 ンソウ (Spinach) ホウレンソウ (Spinacia oleracea) カボチャ、イエロー ペポ
 カボチャ、イチゴ ノイチゴ トマト (Tomato) トマト (Lycopersicon esculentum)
 (トマト (lycopersicum)) カブ (Turnip) カブ (Brassica rapa var. rapa) パ
 ニラビーン パニラ スイカ (Watermelon) スイカ (Citrullus lanatus var. lanatus
) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (Triticum aestivum) 魚および貝 バス、ブラ
 ック オオクチバス属 ナマズ アメリカナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノ
 スガイ タラ タイセイヨウマダラ カニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オ
 ヒョウ種 ロブスター (Lobster) ロブスター (Homarus americanus) サバ タイセ 40
 イヨウサバ オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タ
 イセイヨウサケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ
 クルマエビ種 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (Thunnus) 種、動
 物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニワト
 リ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)、カ
 ゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカーデ
 イム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミ/ヘーゼルナッツ コリラス・
 アメリカーナ ピーナツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ、ブ
 ラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテックス
 から成る群由来のアレルゲンから選択されるアレルゲンである、請求項 19 に記載の抗体 50

。

【請求項 35】

組成物が医薬組成物である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 36】

医薬品賦形剤をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 37】

一つまたは複数の T 細胞決定基をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 38】

細胞外抗原に対する一つまたは複数の抗体をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 39】

一つまたは複数の抗体を対象に投与することを含み、各抗体が、非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基に対して個々に特異的である、疾患または状態の治療法。

10

【請求項 40】

抗体が中和抗体である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

疾患または状態が病原性感染症である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

病原性感染がウイルス感染である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

ウイルス感染が、単純疱疹ウイルス 1 型、単純疱疹ウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A 型インフルエンザ (H1N1 または他のブタ H1 を含む。)、B 型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー渓谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、およびヒト免疫不全ウイルス 2 型からなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法。

20

30

【請求項 44】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質 (GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA 結合タンパク質、核タンパク質 (NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質 (ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原 (gag) タンパク質、血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項 43 に記載の方法。

40

【請求項 45】

病原性感染が細菌感染である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 46】

細菌感染症が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 BCG、BCG 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセラーレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他の

50

レジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パスツレラヘモリチカ、パスツレラムルトシダ、他のパスツレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルトス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラバーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレー桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌による感染である、請求項45に記載の方法。

10

【請求項47】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア附着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸（NAM）；N-アセチルグルコサミン（NAG）；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O-抗原；リポドA；ピリントタンパク質；ポリリン；MA0829；またはSbsBである、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

病原性感染が寄生虫感染である、請求項41に記載の方法。

20

【請求項49】

寄生虫感染が、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生虫による感染である、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、またはSAG1である、請求項49に記載の方法。

30

【請求項51】

病原性感染が真菌感染である、請求項41に記載の方法。

【請求項52】

真菌感染が、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネッフェイおよび葉上生息菌からなる群から選択される真菌による感染である、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

抗原が、Dse1、Int1、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー（マンナン）、ガラクトマンナン、Aspf16およびAspf9、O-グリコシルヒドロラーゼ、-エンドグルカナーゼ、CRH様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、HSP30、60、80および90、AHP1、伸長因子1、リーシュマニア伸長因子4a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性L10タンパク質、PEP2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストンH3、またはキチン質である、請求項52に記載の方法。

40

【請求項54】

病原性感染が粘膜感染である、請求項41に記載の方法。

【請求項55】

50

抗体のアイソタイプを I g A から I g G に転換することをさらに含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

疾患が癌である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 7】

癌が、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、A I D S 関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ（g l i o）芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌から成る癌の群から選択される、請求項 5 6 に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

抗原が、c - S i s、P D G F、C S F - 1、E G F、P M A、I G F - 1、I G F - 2、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 8、エストロゲン、アンドロゲン、V E G F、F G F、S r cファミリータンパク質、S y k - Z A P - 7 0、B T K、p p l 2 5、ヒトパピローマウイルス由来の E 6 および E 7、J A Kファミリータンパク質、R a f、サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼ A（P K A）、タンパク質キナーゼ B（A K T）、タンパク質キナーゼ C（P K C）、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（P I 3 K）、m T O R、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（M A P K s）、E R K 1、E R K 2、E R K 3、E R K 4、E R K 5、E R K 6、E R K 7、J N K s、p 3 8、M K K 1、M K K 2、R S K キナーゼ、A S K 1、T A K 1、M L K 3、T A O K 1、C a 2 + / カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ（C a M キナーゼ）、リボソーム性 S 6 キナーゼ、I R A K I、R a s、R h o、R a b、A r f、R a n、R a l、R a c、m y c もしくは c - M y c、S T A Tファミリータンパク質、H O Xファミリータンパク質、N F - 、A P - 1、S P 1、N F - 1、O c t - 1、A T F / C R E B、C / E B P、E l k - 1、c - J u n、c - F o s またはステロイドレセプターである、請求項 5 7 に記載の方法。

20

30

【請求項 5 9】

状態がアレルギーである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 0】

アレルギーが、イエダニ（house Mite）コダニ類（M i t e）、ハウスダスト コナヒョウヒダニ（Dermatophagoides farinae）コダニ類、ハウスダスト ヤケヒョウヒダニ（Dermatophagoides pteronyssinus）コダニ類、アシプトコナダニ（Acarus siro）フード/ストレージ コダニ類、ハウスダスト 熱帯タマニクダニ（Blomia tropicalis）コダニ類、ストレージ コルトグリファス・アルクアタス（Chortoglyphus arcuatus）コダニ類、ハウスダスト シワチリダニ（Euroglyphus maynei）コダニ類、サヤアシ（Lepidoglyphus）フード/ストレージデストラクタ（destructor）コダニ類、ケナガ（Tyrophagus）フード/ストレージ コナダニ（putrescentiae）コダニ類、ハウスダスト イエニクダニ（Glycyphagus domesticus）毒マルハナバチ（Venoms Bumble Bee）マルハナバチ種（Bombus spp.）、欧州産の毒スズメバチ（Venom European Hornet）モンズズメバチ（Vespa crabro）、毒ミツバチ セイヨウミツバチ（Apis mellifera）、毒混合スズメバチ（Venom Mixed Hornet）ホオナガスズメバチ（Dolichovespula）、毒種 混合アシナガバチ種（Mixed Paper Polistes spp.）、ワスプ（Wasp）毒混合キイロスズメバチ種（Venom Mixed Yellow Vespula spp.）、ハチ毒 ホワイト（Jacket Venom White）（ボールド（bald））- ドリコベスブラフェイスホーネットマクラータ（Dolichovespula faced Hornet maculate）、毒黄色スズメバチ（Venom Yellow Hor

40

50

net) ホオナガスズメバチ属 (*Dolichovespula*)、毒ノミノツヅリ属 (*Venom arenaria*) 昆虫 アリ、カーペンター クロオオアリ (*Carpenter Camponotus pennsylvanicus* Ant)、ヒアリ (*Fire Solenopsis invicta* Ant)、フシアリ類 (*Fire Solenopsis*) リクテリ (*richteri*) ゴキブリ (*Cockroach*)、アメリカワモンゴキブリ (*Periplaneta American Americana*) ゴキブリ、ドイツチャバネゴキブリ (*Blattella German germanica*) ゴキブリ、トウヨウゴキブリ (*Blatta orientalis*) トウヨウ ウシアブ (*Oriental Horse Fly*) アブ属 (*Tabanus spp*)、イエバエ (*Musca domestica*) カゲロウ (*Mayfly*) カゲロウ属 (*Ephemeroptera spp.*)、モスキート カ科 (*Culicidae sp.*)、ガガ垂目 (*Heterocera spp.*)、上皮、鱗屑 (*Dander*)、髪、および羽毛 カナリアの羽毛 カナリア諸島・アゾレス諸島原産 ネコの上皮 イエネコ (*ドメスティクス (domesticus)*)、ウシの上皮 ウシ ニワトリの羽毛 ニワトリ (*ドメスティクス*) イヌの上皮 イヌ 雑種アヒルの羽毛 マガモ アレチネズミの上皮 (*Gerbil Epithelia*) スナネズミ (*Meriones unguiculatus*) ヤギの上皮 ヤギ ガチョウの羽毛 ガン属 *ドメスティクス* モルモット テンジクネズミの上皮 (*テンジクネズミ*) ハムスターの上皮 ゴールデンハムスター ブタの上皮 イノシシ ウマの上皮 ウマ マウスの上皮 ハツカネズミ インコの羽毛 オウム科、ハトの羽毛 オウギバト ウサギの上皮 アナウサギ ラットの上皮 (*Spithelia*) ドブネズミ (*Rettus norvegicus*) ウール、羊 羊 鱗屑 ネコ ノラネコ 鱗屑 / 抗原 (*ドメスティクス*) イヌ 鱗屑、イエイヌ 雑種ブードル 鱗屑 イエイヌ 真菌類 アクレモニウム属 (*Acremonium*) セファロスボリウム属 (*Cephalosporium*) ストリクツム (*strictum*) アクレモニウム属 (*acremonium*) アルテルナリア属 (*Alternaria*) 葉上生息菌 (*Alternaria alternate tenuis*) アスペルギルス属 (*Aspergillus*) アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (*Aspergillus amstelodami glaucus*) アスペルギルス フラーブス (*Aspergillus flavus*) アスペルギルス フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*) アスペルギルス ニズランス (*Aspergillus nidulans*) アスペルギルスニガー (*Aspergillus niger*) アスペルギルス テレウス (*Aspergillus terreus*) アスペルギルス ベジルコロール (*Aspergillus versicolor*) オウレオパシディウム (*Aureobasidium*) プルラリア プルランス (*Pullularia pullulans*) プルランス (*pullulans*) ビポラリス属 (*Bipolaris*) ドレックスレラ ソロキニアナ (*Drechslera sorokiniana sorokiniana*) (*sorokiniana*) ソロキニアナ (*sorokiniana*)、ヘルミントスポリウム属 サティヴァム (*Helminthosporium sativum*) 灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*) カンジダアルピカンス ケトミウム グロボスム (*Chaetomium globosum*) クラドスポリウム ヘルバレム (*Cladosporium herbarum*) クラドスポリウム (*Cladosporium*) ホルモデンドルム スファエロスペルムン ホルデイ (*Hormodendrum sphaerospermum hordei*) ドレクスラー クルブラリア スピシフェラ (*Drechslera Curvularia spicifera*) スピシフェラ (*spicifera*) エピコッカム (*Epicoccum*) エピコッカム菌 プルブラセンス (*Epicoccum nigrum purpurascens*) エピデルモフィトンフロッコスム (*Epidermophyton floccosum*) フザリウム モニリフォルメ (*Fusarium moniliforme*) フザリウムソラニ (*Fusarium solani*) ゲオトリクム オオスポラ ラクティス カンジドウム (*Geotrichum Oospora lactis candidum*) グリオクラディウム (*Gliocladium*) グリオクラディウム ビリデデリクエッセンス (*Gliocladium viride deliquescens*) ヘルミントスポリウム属 (*Helminthosporium*) スポ`ンシ`ロクラシ`ウムソラニ アトロヒ`レンス (*Spondylocladium solani atrovirens*) ミクロスポルム (*Microsporium*) ミクロスポルム カニス ラノサム (*Microsporium canis lanosum*) ケカビ属 (*Mucor*) ムコ - ル サ - シネロイデス品種 (*Mucor mucedo circinelloides f.*) サ - シネロイデス ケカビ属 ムコール サ - シネロイデス品種 (*Mucor Mucor circinelloides f.*) ラセモサス ルシタニカス (*racemosus lusitanicus*) ムコール プラムベウス (*Mucor plumbeus*) マイコゴンペルニシオサ (*Mycogone perniciososa*) アカパンカビ属 (*Neurospora*) ノイロスボラ インターメディア シトフィラ (*Neurospora intermedia sitophila*)、モニリア属 シトフィラ (*Monilia sitophila*)

10

20

30

40

50

イネ褐紋病菌 (*Nigrospora oryzae*) パエシロマイセス バリオッティ (*Paecilomyces variotii*) ペニシリウム属 プレビ - コンパクトム (*Penicillium brevi-compactum*)
 ペニシリウム カメンベルティ (*Penicillium camembertii*) ペニシリウム クリソゲナム (*Penicillium chrysogenum*) ペニシリウム ジギタタム (*Penicillium digitatum*) ペニシリウム エクスパンサム (*Penicillium expansum*) ペニシリウム ノタータム (*Penicillium notatum*) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ ベタエ (*Phoma betae*) ホーマ ホーマ ハーバラム ビグメンティバラ クモノスカビ (*Rhizopus oryzae*) リゾプス アリズス (*Rhizopus arrhizus*) クモノスカビ クモノスカビ ストロニファー ニグリカンス (*Rhizopus stolonifer nigricans*) ロドトルラ属 (*Rhodotorula*) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ バー ムチラギノーザ (*Rhodotorula mucilaginosa rubra var. mucilaginosa*) サッカロマイセス セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*) スコブラリオプシス プレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaulis*) 涙茸 (*Serpula lacrymans*) 涙菌 (*Merulius lacrymans*) セトスフェリア エクセロヒルム ロストラータ (*Setosphaeria Exserohilum rostrata*) ロストラートウム (*rostratum*)、ヘルミントスポリウム属 ハロデス (*Helminthosporium halodes*) ステムフィリウム ボトリオスム (*Stemphylium botryosum*) ステムフィリウム ソラニ (*Stemphylium solani*) トリコデルマ属 (*Trichoderma*) トリコデルマ ハルジアナム ビリデ (*Trichoderma harzianum viride*) トリコフィトン属 (*Trichophyton*) トリコフィトン メntagロフィテス インタージギテール (*Trichophyton mentagrophytes interdigitale*) トリコフィトン ルブルム (*Trichophyton rubrum*) トリコセシウム (*Trichothecium*) セファロセシウム ローゼム (*Cephalothecium roseum*) ローゼム (*roseum*) スマット (*Smut*) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (*Ustilago nuda*) バーミュダグラス ウスチラゴ (*Bermuda Grass ustilago*) スマット シノドンティス (*Smut cynodontis*) トウモロコシ黒穂病 (*Corn Smut*) トウモロコシ黒穂菌 (*Ustilago maydis*) ジョンソングラス (*Johnson Grass*) スポリソリウム (*Sporisorium*) スマット クルエントウム (*Smut cruentum*) オートムギ スマット (*Oat Smut*) エンバク裸黒穂病菌 (*Ustilago avenae*) 焼枯れ病 (*Wheat Smut*) ウスチラゴ トリチシイ (*Ustilago tritici*) ポーレン バヒア バヒアグラス (*Grass Pollens Bahia Paspalum notatum*) バミュダ ギョウギシバ ブルー (*Bermuda Cynodon dactylon Blue*)、カナダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (*Poa compressa*) ブルーム、スムース ブロムグラス イネルミス (*Smooth Bromus inermis*) カナリア (*Canary*) クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) コーン トウモロコシ カウチノ藪 (*Couch/Quack*) シバムギ (*Elytrigia repens*) (シバムギ (*Agropyron repens*)) ジョンソン モロコシ属 (*Johnson Sorghum*)、ハレペンセ (*halepense*) ケンタッキー ブルー イチゴツナギ属 プラテンシス (*Kentucky Blue Poa pratensis*) 干し草 ヒロハウシノケグサ (*Meadow Fescue Festuca pratensis*) (エラチオール (*elatior*)) エンバク、栽培されたエンバク (*Avena sativa*) 果樹園 オーチャードグラス (*Orchard Dactylis glomerata*) レッド トップ コヌカグサ (*Red Top Agrostis gigantea*) (アルバ) ライムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (*Giant Wild Leymus*) (エリムス (*Elymus*)) コンデンサチュス ライムギ (*condensatus Rye*)、イタリアのドクムギ種 (*Italian Lolium perenne ssp.*) マルチフロラム ライムギ (*multiflorum Rye*)、通年性ペレニアルライグラス (*Perennial Lolium perenne*) スイート ヴァーナル ケナシハルガヤ (*Sweet Vernal Anthoxanenum odoratum*) チモシー オオアワガエリ (*Timothy Phleum pratense*) ビロード シラゲガヤ (*Velvet Holcus lanatus*) コムギ、栽培されたコムギ (*Cultivated Triticum aestivum*) カモジグサ (*Wheatgrass*)、エソムギ属 ウェスタン (*Elymus Western*) (カモジグサ属 (*Agropyron*)) スミジイ ウィード (*smithii Weed*) ポーレン オールスケール アトリプレックス・ポリカルパ (*Pollens Allscale Atriplex polycarpa*) バッカリス属 (*Baccharis*) ハマベノキ (*Baccharis halimifolia*) バッカリス属 (*Baccharis*) デザート・ブルーム (*Baccharis sarothroides*) バローブッシュ (*Burrobrush*) ヒメノクレア・

サルソラ (*Hymenoclea salsola*) ケアレスウィード (*Careless Weed*) ホソアオゲイトウ (*Amaranthus hybridus*) オナモミ (*Cocklebur*) オナモミ属 (*Xanthium strumarium*) (コミューン (*commune*)) ドック (*Dock*)、イエロー ギシギシ属 クリスパス (*Yellow Rumex crispus*) カミツレモドキ (*Dog Fennel*) グリーンフェザー (*Eupatorium capillifolium*) アオノキリンソウ (*Goldenrod*) アオノキリンソウ属 (*Solidago spp.*)、

麻 (*Hemp*)、ウエスタン アマランサス (*Western Amaranthus*) ウオーター ツベルクラータ (*Water tuberculatus*) (アクニダ・タマリシナ (*Acnida tamariscina*)) ヨード ブッシュ アレンロルフエ・オシデンタリス (*Iodine Bush Allenrolfea occidentalis*) エルサレムオーク (*Jerusalem Oak*) グッドキングヘンリー (*Chenopodium botrys*) ホウキギノハメリア・パテンス (*Kochia/Firebush*) ニワクサ (*Kochia scoparia*) シロザ (*Lambs Quarter*) アカザ (*Chenopodium album*) マーシュエルダー (*Marsh Elder*)、ニワトコ (*Iva xanthifolia*) パーウィード マーシュエルダー (*Burweed Marsh Elder*)、イバ・アングスチフォリア (*Iva angustifolia*) ナローリーフ マーシュエルダー (*Narrowleaf Marsh Elder*)、セイヨウニワトコ ラフ (*Iva annua Rough*) (シリアタ (*ciliata*)) メキシカン ティ アリタソウ (*Mexican Tea Chenopodium ambrosioides*)、餅草 (*Mugwort*)、アルテミシア コモン バルガリス (*Artemisia Common vulgaris*) ヨモギ (*Mugwort*)、アルテミシア (*Artemisia*) ダークリーブドルドビシアナ (*Darkleaved ludoviciana*) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (*Nettle Urtica dioica*) パーマーズ アマランサス (*Palmer's Amaranthus*) アマランサス パルメリ (*Amaranth palmeri*) シロザ (*Pigweed*)、アマランサス レッドルート (*Amaranthus Redroot*) / ラフ レトロフレクスス (*Rough retroflexus*) シロザ (*Pigweed*)、スピニー アマランサス スピノサス (*Spiny Amaranthus spinosus*) オオバコ (*Plantain*)、イギリス プランタゴ ランセオラタ (*English Plantago lanceolata*)、セイヨウニワトコ イバ アキシラリス (*Poverty Weed Iva axillaris*) クウエイルブラッシュ (*Quailbrush*) アトリプレックス レンテフォアメス (*Atriplex lentiformis*) ラビット ブッシュ (*Rabbit Bush*) アンブローシア デルトイデア (*Ambrosia deltoidea*) ブタクサ (*Ragweed*)、デザート アンブローシア ドゥモサ (*Desert Ambrosia dumosa*) ブタクサ (*Ragweed*)、フォルス アンブローシア アカントカルパ (*False Ambrosia acanthicarpa*) ブタクサ (*Ragweed*)、ジャイアント アンブローシア トリフィダ (*Giant Ambrosia trifida*) ブタクサ (*Ragweed*)、ショート アンブローシア アルテミシイフォリア (*Short Ambrosia artemisiifolia*) ブタクサ (*Ragweed*)、スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (*Slender Ambrosia confertiflora*) ブタクサ (*Ragweed*)、アンブローシア サウザン (*Ambrosia Southern*) ビデンタタ (*bidentata*) ブタクサ (*Ragweed*)、アンブローシア ウエスタン ブタクサモドキ (*Ambrosia Western psilostachya*) ロシアン アザミ (*Russian Thistle*) タンブルウィード (*Salsola kali*) (ペスチファー (*Sage*)) セージ、コスタール アルテミシア カリフォルニア (*Coastal Artemisia californica*) セージ、バスチャー アルテミシア フリーギダ (*Pasture Artemisia frigida*) ヤマヨモギ (*Sagebrush*)、アルテミシア コモン トリデンタータ (*Artemisia Common tridentate*) ヤマヨモギ (*Sagebrush*)、アニュアル アトリプレックス リグティ (*Annual Atriplex wrightii*) ハマアカザ (*Shadscale*) アトリプレックス コンフェルティフォリア (*Atriplex confertifolia*) スイバ (*Sorrel*)、レッドノシーブ (*Red/Sheep*) ギシギシ アケトセラ (*Rumex acetosella*) ウィングスケール (*Wingscale*) アトリプレックス カネスケンス (*Atriplex canescens*) ニガヨモギ (*Wormwood*)、クソニンジン (*Artemisia annua*) アニュアル ツリー ポーレン (*Annual Tree Pollen*) アカシア (*Acacia*) アカシア種 (*Acacia spp.*)、ハンノキ (*Alder*)、ユーロピアン ハンノキ属 (*European Alnus*) グルティノサ ハンノキ (*glutinosa Alder*)、レッド ハンノキ属 (*Red Alnus*) ルブラ ハンノキ (*rubra Alder*)、タグ ハンノキ属 (*Tag Alnus*) インカナ種 (*incana s sp.*) 四放サンゴ目 (*rugosa*) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (*White Alnus*)

10

20

30

40

50

ンビフォリア トネリコ (*rhombofolia* Ash)、アリゾナ トネリコ属 (*Arizona Fraxinus*)
 ベルチナ トネリコ (*velutina* Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシル
 バニア トネリコ (*pennsylvanica* Ash)、オレゴン トネリコ属 (*Oregon Fraxinus*)
 ラティフォリア トネリコ (*latifolia* Ash)、ホワイト トネリコ アメリカーナ (*White Fraxinus americana*)
 アスペン ヤマナラシ (*Aspen Populus tremuloides*) ヤマ
 モモ (*Bayberry*) シロコヤマモモ (*Myrica cerifera*) ブナ、アメリカ アメリカブ
 ナ (*Fagus grandifolia*) (アメリカーナ) モクマオウ属 (*Beefwood*) / オーストラル
 (Austral) モクマオウ属 (*Casuarina*) イアン マツ (*ian Pine*) エクイセティフォ
 リア カバノキ (*equisetifolia* Birch)、レンタカンバ (*Betula lenta*) ブラック/
 スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (*European Betula pendula*) ホワイト
 ト カバノキ、レッド/リバー リバーバーチ (*Red/River Betula nigra*) カバノキ、
 スプリング マカンバ属 オクシデンターリス (*Spring Betula occidentalis*) (フォン
 ティナリス (*fontinalis*)) カバノキ、ホワイト グレイバーチ (*Betula populifolia*)
 トネリコバカエデ (*Box Elder*) トネリコバノカエデ スギ (*Cedar*)、ニホンスギ (*Japanese Cryptomeria*)
 ジャポニカ種 (*japonica*) スギ、マウンテン ジュニベルス
 属 アシェイ (*Mountain Juniperus ashei*) (サビノイデス (*sabinooides*)) スギ、レッ
 ド ジュニベルス属 (*Red Juniperus*) バージニアナ スギ (*virginiana Cedar*), ソ
 ルト ギョリュウ ガリカ (*Salt Tamarix gallica*) コットンウッド (*Cottonwood*)、
 ブラック バルサムポブラ種 (*Populus Black balsamifera ssp.*) トリコカルバ コッ
 トンウッド (*trichocarpa Cottonwood*)、ポブラ属 イースタン デルトイデス (*Populu
 s Eastern deltooides*) コットンウッド、ポブラ属 (*Populus*) フリーモント フレモ
 ンティー (*Fremont fremontii*) コットンウッド、リオ ポブラ属 (*Rio Populus*) グ
 ランデ ビスリゼニ (*Grande wislizeni*) コットンウッド、ポブラ属 ウェスタン モ
 ニリフェラ (*Western monilifera*) (サルゲンティー (*sargentii*)) イトスギ (*Cypress*)
)、アリゾナ アリゾナイトスギ (*Cupressus arizonica*) イトスギ、ボールド ヌマ
 スギ (*Bald Taxodium distichum*) イトスギ (*Cypress*)、イタリア カブレサス・セン
 パーヴァイレンス (*Cupressus sempervirens*) ニレ (*Elm*)、アメリカ アメリカニレ
 (*Ulmus americana*) ニレ、シーダー ニレ属 (*Cedar Ulmus*) クラシフォリア (*cras
 sifolia*) ニレ、シベリアン シベリアニレ (*Ulmus pumila*)
 ユーカリ属 (*Eucalyptus*) ユーカリプタス・グローバラス (*Eucalyptus globulus*)、
 エノキ (*Hackberry*) アメリカハシバミ (*Celtis occidentalis*) ヘーゼルナッツ ア
 メリカハシバミ (*Corylus americana*) ヘーゼルナッツ、ハシバミ (*Corylus*) ヨーロ
 ピアン ハシバミ (*European avellana*) ヒッコリー、ピグナット カリヤ グラブラ
 (*Pignut Carya glabra*) ヒッコリー、カリヤ オバタ (*Carya ovata*) シャグバーク
 ヒッコリー (*Shagbark Hickory*)、シェルバークヒッコリー (*Carya laciniosa*) シ
 エルバーク ヒッコリー (*Shellbark Hickory*)、ホワイト カリヤ アルバ (*White Car
 ya alba*) ビャクシン (*Juniper*)、ワンシード ビャクシン属 (*Oneseed Juniperus*)
 単種子のビャクシン (*monosperma Juniper*)、ピンチョー ビャクシン属 (*Pinchot Ju
 niperus*) ピンチョティ (*pinchotii*) ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (*Rocky
 Juniperus*) マウンテン スコプロルム ビャクシン (*Mountain scopulorum Juniper*)
)、ユタ ビャクシン属 (*Utah Juniperus*) オステオスペルマ ビャクシン (*osteosperm
 a Juniper*)、ウェスタン ビャクシン属 (*Locust Blossom*) オステオスペルマ (*Weste
 rn Juniperus occidentalis*) ローカスト ビャクシン (*Locust Blossom*)、ハリエン
 ジュ属 (*Robinia*) ブラック ニセアカシア (*Black pseudoacacia*) マンゴー プロ
 ッサム マンゴー属 (*Mangifera*) インディカ (*indica*) メーブル、コースト ヒロ
 ハカエデ (*Coast Acer macrophyllum*) メーブル、レッド ベニカエデ (*Acer rubrum*)
 メーブル、シルバー ギンヨウカエデ (*Acer saccharinum*) メーブル、シュガー ギ
 ンヨウカエデ (*Acer saccharum*) メラレウカ (*Melaleuca*) ニアウリ (*Melaleuca qui
 nquenervia*) (カユプテ (*leucadendron*))、メスキート (*Mesquite*) プロソピス属 (*Prosopis*)
 グランデュローサ (*glandulosa*) (ジュリフローラ (*julifiora*)) クワ、

10

20

30

40

50

ペーパー コウゾ属 (*Broussonetia*) パピリフィラ (*papyrifera*) クワ、レッド ア
 カミグワ (*Morus rubra*) クワ、ホワイト トウグワ (*Morus alba*) オーク、コナラ
 属 (*Quercus*) アリゾナ/ガンベル ガンベイジ (*Gambel gambelii*) オーク、ブラッ
 ク クエルシトロン (*Quercus velutina*)、 オーク、パー (Bur) コナラ属 マクロ
 カーパ (*macrocarpa*) オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック ケロギー (*kelloggii*)
 オーク、カリフォルニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (*Live agrifolia*)
 オーク、カリフォルニア コナラ属 ロバタ ホワイト/バレー (White/Valley)
 オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (*Quercus robur*) オーク、ヒ
 イラギ コナラ属 セイヨウヒイラギ (*ilex*) オーク、ポスト コナラ属 ステッラー
 タ (*stellata*) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (*rubra*) オーク、スクラブ (Scrub)
 コナラ属 デュモサ (*dumosa*) オーク、バージニア (Virginia) コナラ属 ラ
 イブ バージニアナ (*Live virginiana*) オーク、ウオーター (Water) コナラ属 ニ
 グラ (*nigra*) オーク、ウエスタン コナラ属 ホワイト/グレー ガリアナ (*garryana*)
 オーク、ホワイト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (*Olea europaea*)
 オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (*Elaeagnus angustifolia*)
 オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (*Citrus sinensis*) パーム、クイーン
 アレカストルム ロマンゾフィアヌム (*Arecastrom romanzoffianum*) (ココス ブルモ
 サ (*Cocos plumosa*)) ピーカン ペカンヒッコリー (*Carya illinoensis*) ペパー
 ツリー コショウボク (*Schinus molle*) ペッパー コショウボク ツリー/フロリダ
 テレピンティフォーリウス (*terebinthifolius*) ホーリーパイン (Holly Pine)、タ
 エダマツ属 (*Pinus*) タエダ マツ、イースタン ストローブマツ (*Pinus strobus*)
 ホワイト マツ、ロングリーフ (Longleaf) ダイオウマツ (*Pinus palustris*) マツ
 、ポンデローサ (*Ponderosa*) ポンデローサマツ (*Pinus ponderosa*) マツ、スラッシ
 ュ (Slash) マツ属 エリオッティ (*elliottii*) マツ、バージニア マツ属 バージ
 ニアナ (*Virginia*) マツ、ウエスタン マツ属 モンティコラ (*monticola*) ホワイ
 ト マツ、イエロー マツ属 エキナタ (*echinata*) ポブラ、ロンバルディ (Lombardy)
) セイコウハコヤナギ (*Populus nigra*) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (*Populus alba*)
 イボタノキ (Privet) ヨウシュイボタ (*Ligustrum vulgare*) スイートガム (Sweet Gum)
 モミジバフウ (*Liquidambar styraciflua*) スズカケノキ (*Sycamore*)、イースタン
 アメリカスズカケノキ (*Platanus Western racemosa*)、オリエンタル
 プラタナス スズカケノキ (*Platanus Oriental orientalis Sycamore*)、プラタ
 ナス ウエスタン ラセモサ (*racemosa*) スズカケノキ/ロンドン プラタナス プレ
 ーン アセリフォリア ウォールナット (*Sycamore/London Platanus Plane acerifolia*
 Walnut)、ブラック クロクルミ (*Juglans nigra*) ウォールナット、クルミ属 (*Juglans*)
 カリフォルニア ブラック カリフォルニカ ウォールナット、イングリッシュ
 テウチグルミ (*English Juglans regia*) ヤナギ (Willow)、アロヨ サリクス (*Arroyo Salix*)
 ラシオレピス (*lasiolepis*) ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (*Black Salix nigra*)
 ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (Pussy Salix) ディスカラーフラワ
 ー：野生のおよび栽培されたデイジー (Wild & Cultivated Daisy)、フランスギク (Ox-
 Eye) フランスギク (*Chrysanthemum leucanthemum*) タンポポ (Dandelion) セイヨ
 ウタンポポ (*Taraxacum officinale*) ヒマワリ ヘリアンサス アナス (*Helianthus annuus*)
 栽培されたファームプラント ポーレン (Pollen) アルファルファ (Alfalfa)
) ウマゴヤシ属 (*Medicago*) サティヴァ (*sativa*) トウゴマの種子 (Castor Bean
Ricinus) コミュニス (*communis*) クローバー、レッド アカツメクサ (*Red Trifolium pratense*)、
 マスタード アブラナ属 (*Brassica spp.*) シュガー ビート サトウ
 ダイコン (*Beta vulgaris*)
 植物栄養素 アーモンド プルーナス・ダルシス (*Prunus dulcis*) アップル リンゴ
 属 アプリコット アンズ 植物栄養素 バナナ (Banana) バナナ (*Musa paradisiaca*)
 (サピエンタム) オオムギ (Barley) オオムギ属 (*Hordeum vulgare*) ビーン、
 リマ アオイマメ ビーン (Lima Phaseolus lunatus Bean)、ネイビー インゲンマメ

10

20

30

40

50

ビーン、マダラ (Pinto) インゲンマメ属 (Phaseolus sp.) ビーン、レッド キドニー インゲンマメ種 (Red Kidney Phaseolus sp.) ビーン、インゲンマメ属 スtring/グリーン ブルガリス (String/Green vulgaris) ブラックベリー キイチゴ属 (Rubus) アレゲヘニエンシス (allegheniensis) ブルーベリー ブルーベリー種
 ブロッコリー カリフラワー ソバ (Buckwheat) ソバ (Fagopyrum esculentum) キャベツ (Cabbage) キャベツ (Brassica oleracea var. capitata) カカオ豆 テオブロマカカオ カンタローブ キューカミス・メロ ニンジン (Carrot) ニンジン (Daucus carota) カリフラワー (Cauliflower) カリフラワー (Brassica oleracea var. botrytis) セロリ (Celery) セロリ (Apium graveolens var. dulce) チェリー サクラ種 シナモン ニッケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモロコシ クランベリー オオミツルコケモモ キュウリ (Cucumbe) キュウリ (Cucumis sativus) ニンニク (Garlic) ニンニク (Allium sativum) ショウガ (Ginger) ショウガ (Zingiber officinale) ブドウ (Grape) ブドウ種 (Vitis) グレープフルーツ (Grapefruit) グレープフルーツ (Citrus paradisi) ホップ (Hops) ホップ (Humulus lupulus) レモン (Lemon) レモン (Citrus limon) レタス (Lettuce) レタス (Lactuca sativa) モルト マッシュルーム (Mushroom) マッシュルーム (Agaricus campestris) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦 (Oat) オート麦 (Avena sativa) オリーブ (Olive)、グリーン オリーブ (Olea europaea) オニオン (Onion) オニオン (Allium cepa) オレンジ (Orange) オレンジ (Citrus sinensis) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エンドウ (イングリッシュ)、ピーチ プラナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コムニス ペッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナップル (Pineapple) パイナップル (Ananas comosus) ポテト、スイート サツマイモ
 ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス オリザ・サティバ ライムギ (Rye) ライムギ (Secale cereale) セサミ シード ゴマ属 オリエンタル (ゴマ (indicum)) ダイズ (Soybean) ダイズ (Glycine max) ホウレンソウ (Spinach) ホウレンソウ (Spinacia oleracea) カボチャ、イエロー ペポカボチャ、イチゴ ノイチゴ トマト (Tomato) トマト (Lycopersicon esculentum) (トマト (lycopersicum)) カブ (Turnip) カブ (Brassica rapa var. rapa) パニラビーン パニラ スイカ (Watermelon) スイカ (Citrullus lanatus var. lanatus) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (Triticum aestivum) 魚および貝 バス、ブラック オオクチバス属 ナマズ アメリカナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノスガイ タラ タイセイヨウマダラ カニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オヒョウ種 ロブスター (Lobster) ロブスター (Homarus americanus) サバ タイセイヨウサバ オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タイセイヨウサケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ クルマエビ種 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (Thunnus) 種、動物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニワトリ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)、カゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカーデ
 イム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミ/ヘーゼルナッツ コリラス・アメリカーナ ピーナツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ、ブラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテックスから成る群由来のアレルゲンから選択される抗原に対する応答である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

抗体のアイソタイプを I g E から I g G に変換することをさらに含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

一つまたは複数の抗体を対象に投与することを含み、各抗体が、非表面発現抗原、また

10

20

30

40

50

は抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基に対して個々に特異的である、疾患または状態を抑制する方法。

【請求項 6 3】

抗体が中和抗体である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

疾患または状態が病原性感染である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

病原性感染がウイルス感染である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

ウイルス感染が、単純疱疹ウイルス 1 型、単純疱疹ウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A 型インフルエンザ (H1N1 または他のブタ H1 を含む。)、B 型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、およびヒト免疫不全ウイルス 2 型からなる群から選択される、請求項 6 5 に記載の方法。

10

20

【請求項 6 7】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質 (GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA 結合タンパク質、核タンパク質 (NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質 (ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原 (gag) タンパク質、血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項 6 6 に記載の方法。

30

【請求項 6 8】

病原性感染が細菌感染である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

細菌感染症が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 BCG、BCG 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセラヌス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パスツレラヘモリチカ、パスツレラムルトシダ、他のパスツレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イパノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレネ桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌による感染である、請求項 6 8 に記載の方法。

40

50

【請求項 70】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア付着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N - アセチルムラミン酸 (NAM)；N - アセチルグルコサミン (NAG)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O - 抗原；リポド A；ピリントタンパク質；ポリリン；MA0829；または SbsB である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

病原性感染が寄生虫感染である、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 72】

寄生虫感染が、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生虫による感染である、請求項 71 に記載の方法。

10

【請求項 73】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、または SAG1 である、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

病原性感染が真菌感染である、請求項 64 に記載の方法。

20

【請求項 75】

真菌感染が、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネッフェイおよび葉上生息菌からなる群から選択される真菌による感染である、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

抗原が、Dse1、Int1、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー (マンナン)、ガラクトマンナン、Aspf16 および Aspf9、O - グリコシルヒドロラーゼ、 α - エンドグルカナーゼ、CRH 様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、HSP30, 60, 80 および 90、AHP1、伸長因子 1、リーシュマニア伸長因子 4a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L10 タンパク質、PEP2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H3、またはキチン質である、請求項 75 に記載の方法。

30

【請求項 77】

病原性感染が粘膜感染である、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 78】

抗体のアイソタイプを IgA から IgG に転換することをさらに含む、請求項 77 に記載の方法。

40

【請求項 79】

疾患が癌である、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 80】

癌が、リンパ腫 (ホジキンおよび非ホジキン)、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、AIDS 関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ (glio) 芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メ

50

ラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌から成る癌の群から選択される、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

抗原が、c - S i s、PDGF、CSF - 1、EGF、PMA、IGF - 1、IGF - 2、IL - 1、IL - 2、IL - 6、IL - 8、エストロゲン、アンドロゲン、VEGF、FGF、Srcファミリータンパク質、Syk - ZAP - 70、BTK、pp125、ヒトパピロウイルス由来のE6およびE7、JAKファミリータンパク質、Raf、サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼA (PKA)、タンパク質キナーゼB (AKT)、タンパク質キナーゼC (PKC)、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K)、mTOR、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPKs)、ERK1、ERK2、ERK3、ERK4、ERK5、ERK6、ERK7、JNKs、p38、MKK1、MKK2、RSKキナーゼ、ASK1、TAK1、MLK3、TAOK1、Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ (CaMキナーゼ)、リボソーム性S6キナーゼ、IRAKI、Ras、Rho、Rab、Arf、Ran、Ral、Rac、mycもしくはc - Myc、STATファミリータンパク質、HOXファミリータンパク質、NF - 、AP - 1、SP1、NF - 1、Oct - 1、ATF / CREB、C / EBP、Elk - 1、c - Jun、c - Fosまたはステロイドレセプターである、請求項 80 に記載の方法。

10

20

【請求項 82】

状態がアレルギーである、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 83】

アレルギーが、イエダニ (house Mite) コダニ類 (Mite)、ハウスダスト コナヒョウヒダニ (Dermatophagoides farinae) コダニ類、ハウスダスト ヤケヒョウヒダニ (Dermatophagoides pteronyssinus) コダニ類、アシフトコナダニ (Acarus siro) フード / ストレージ コダニ類、ハウスダスト 熱帯タマニクダニ (Blomia tropicalis) コダニ類、ストレージ コルトグリファス・アルクアタス (Chortoglyphus arcuatus) コダニ類、ハウスダスト シワチリダニ (Euroglyphus maynei) コダニ類、サヤアシ (Lepidoglyphus) フード / ストレージデストラクタ (destructor) コダニ類、ケナガ (Tyrophagus) フード / ストレージ コナダニ (putrescentiae) コダニ類、ハウスダスト イエニクダニ (Glycyphagus domesticus) 毒マルハナバチ (Venoms Bumble Bee) マルハナバチ種 (Bombus spp.)、欧州産の毒スズメバチ (Venom European Hornet) モンスズメバチ (Vespa crabro)、毒ミツバチ セイヨウミツバチ (Apis mellifera)、毒混合スズメバチ (Venom Mixed Hornet) ホオナガスズメバチ (Dolichovespula)、毒種 混合アシナガバチ種 (Mixed Paper Polistes spp.)、ワスプ (Wasp) 毒混合キロスズメバチ種 (Venom Mixed Yellow Vespula spp.)、ハチ毒 ホワイト (Jacket Venom White) (ボールド (bald)) - ドリコベスブラフェイスホーネットマクラータ (Dolichovespula faced Hornet maculate)、毒黄色スズメバチ (Venom Yellow Hornet) ホオナガスズメバチ属 (Dolichovespula)、毒ノミノツツリ属 (Venom arenaria) 昆虫 アリ、カーペンター クロオオアリ (Carpenter Camponotus pennsylvanicus Ant)、ヒアリ (Fire Solenopsis invicta Ant)、フシアリ類 (Fire Solenopsis) リクテリ (richteri) ゴキブリ (Cockroach)、アメリカワモンゴキブリ (Periplaneta American Americana) ゴキブリ、ドイツチャバネゴキブリ (Blattella German germanica) ゴキブリ、トウヨウゴキブリ (Blatta orientalis) トウヨウ ウシアブ (Oriental Horse Fly) アブ属 (Tabanus spp.)、イエバエ (Musca domestica) カゲロウ (Mayfly) カゲロウ属 (Ephemeroptera spp.)、モスキート カ科 (Culicidae sp.)、ガガ垂目 (Heterocera spp.)、上皮、鱗屑 (Dander)、髪、および羽毛 カナリアの羽毛 カナリア諸島・アゾレス諸島原産 ネコの上皮 イエネコ (ドメスティクス (domesticus))、ウシの上皮 ウシ ニワトリの羽毛 ニワトリ (ドメスティクス) イヌの上皮

30

40

50

イヌ 雑種アヒルの羽毛 マガモ アレチネズミの上皮 (Gerbil Epithelia) スナネズミ (Meriones unguiculatus) ヤギの上皮 ヤギ ガチョウの羽毛 ガン属 ドメスティクス モルモット テンジクネズミの上皮 (テンジクネズミ) ハムスターの上皮 ゴールデンハムスター ブタの上皮 イノシシ ウマの上皮 ウマ マウスの上皮 ハツカネズミ インコの羽毛 オウム科、ハトの羽毛 オウギバト ウサギの上皮 アノウサギ ラットの上皮 (Spithelia) ドブネズミ (Rettus norvegicus) ウール、羊 羊 鱗屑 ネコ ノラネコ 鱗屑/抗原 (ドメスティクス) イヌ 鱗屑、イエイヌ 雑種ブードル 鱗屑 イエイヌ 真菌類 アクレモニウム属 (Acremonium) セファロスポリウム属 (Cephalosporium) ストリクツム (strictum) アクレモニウム属 (acremonium) アルテルナリア属 (Alternaria) 葉上生息菌 (Alternaria alternate tenuis) 10
 アスペルギルス属 (Aspergillus) アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (Aspergillus amstelodami glaucus) アスペルギルス フラーブス (Aspergillus flavus) アスペルギルス フミガーツス (Aspergillus fumigatus) アスペルギルス ニズランス (Aspergillus nidulans) アスペルギルスニガー (Aspergillus niger) アスペルギルス テレウス (Aspergillus terreus) アスペルギルス ベジルコロール (Aspergillus versicolor) オウレオパシディウム (Aureobasidium) プルラリア プルランス (Pullularia pullulans) プルランス (pullulans) ビポラリス属 (Bipolaris) ドレックスレラ ソロキニアナ (Drechslera sorokiniana sorokiniana) (sorokiniana) ソロキニアナ (sorokiniana)、ヘルミントスポリウム属 サティヴァム (Helminthosporium sativum) 灰色かび病菌 (Botrytis cinerea) カンジダアルピカンス ケトミウム グロボスム (Chaetomium globosum) クラドスポリウム ヘルバレム (Cladosporium herbarum) クラドスポリウム (Cladosporium) ホルモデンドルム スファエロスペルムン ホルデイ (Hormodendrum sphaerospermum hordei) ドレクスラー クルブラリア スピシフェラ (Drechslera Curvularia spicifera) スピシフェラ (spicifera) 20
 エピコッカム (Epicoccum) エピコッカム菌 プルブラセンス (Epicoccum nigrum purpurascens) エピデルモフィトンフロコスム (Epidermophyton floccosum) フザリウム モニリフォルメ (Fusarium moniliforme) フザリウムソラニ (Fusarium solani) ゲオトリクム オオスポラ ラクティス カンジドウム (Geotrichum Oospora lactis candidum) グリオクラディウム (Gliocladium) グリオクラディウム ビリデデリクエッセンス (Gliocladium viride deliquescens) ヘルミントスポリウム属 (Helminthosporium) スポ`ンシ`ロクラシ`ウムソラニ アトロヒ`レンス (Spondylocladium solani atrovirens) 30
 ミクロスポルム (Microsporium) ミクロスポルム カニス ラノサム (Microsporium canis lanosum) ケカビ属 (Mucor) ムコ - ル サーシネロイデス品種 (Mucor mucedo circinelloides f.) サ - シネロイデス ケカビ属 ムコール サーシネロイデス品種 (Mucor Mucor circinelloides f.) ラセモサス ルシタニカス (racemosus lusitanicus) ムコール プラムベウス (Mucor plumbeus) マイコゴンペルニシオサ (Mycogone perniciososa) アカパンカビ属 (Neurospora) ノイロスボラ インターメディア シトフィラ (Neurospora intermedia sitophila)、モニリア属 シトフィラ (Monilia sitophila) 40
 イネ褐紋病菌 (Nigrospora oryzae) パエシロマイセス バリオッティ (Paecilomyces variotii) ペニシリウム属 プレビ - コンパクトム (Penicillium brevi - compactum) ペニシリウム カメンベルティ (Penicillium camembertii) ペニシリウム クリソゲナム (Penicillium chrysogenum) ペニシリウム ジギタタム (Penicillium digitatum) ペニシリウム エキспанサム (Penicillium expansum) ペニシリウム ノタータム (Penicillium notatum) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ ベタエ (Phoma betae) ホーマ ホーマ ハーパラム ピグメンティバラ クモノスカビ (Rhizopus oryzae) リゾプス アリズス (Rhizopus arrhizus) クモノスカビ クモノスカビ ストロニファー ニグリカンス (Rhizopus stolonifer nigricans) ロドトルラ属 (Rhodotorula) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ パー ムチラギノーザ (Rhodotorula mucilaginoso rubra var. mucilaginoso) サッカロマイセス セレビシエ (Saccharo 50

myces cerevisiae) スコブラリオブシス プレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaulis*) 涙茸 (*Serpula lacrymans*) 涙菌 (*Merulius lacrymans*) セトスフェリア エクセロヒルム ロストラータ (*Setosphaeria Exserohilum rostrata*) ロストラートゥム (*rostratum*)、ヘルミントスポリウム属 ハロデス (*Helminthosporium halodes*) ステムフィリウム ボトリオスム (*Stemphylium botryosum*) ステムフィリウム ソラニ (*Stemphylium solani*) トリコデルマ属 (*Trichoderma*) トリコデルマ ハルジアナム ビリデ (*Trichoderma harzianum viride*) トリコフィトン属 (*Trichophyton*) トリコフィトン メntagロフィテス インタージギテール (*Trichophyton mentagrophytes interdigitale*) トリコフィトン ルブルム (*Trichophyton rubrum*) トリコセシウム (*Trichothecium*) セファロセシウム ローゼム (*Cephalothecium roseum*) ローゼム (*roseum*) スマット (*Smut*) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (*Ustilago nuda*) パーミュダグラス ウスチラゴ (*Bermuda Grass ustilago*) スマット シノドンティス (*Smut cynodontis*) トウモロコシ黒穂病 (*Corn Smut*) トウモロコシ黒穂菌 (*Ustilago maydis*) ジョンソングラス (*Johnson Grass*) スポリソリウム (*Sporisorium*) スマット クルエントゥム (*Smut cruentum*) オートムギ スマット (*Oat Smut*) エンバク裸黒穂病菌 (*Ustilago avenae*) 焼枯れ病 (*Wheat Smut*) ウスチラゴ トリチシイ (*Ustilago tritici*) ポーレン パヒア パヒアグラス (*Grass Pollens Bahia Paspalum notatum*) パミュダ ギョウギシバ ブルー (*Bermuda Cynodon dactylon Blue*)、カナダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (*Poa compressa*) ブルーム、スムース ブロムグラス イネルミス (*Smooth Bromus inermis*) カナリア (*Canary*) クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) コーン トウモロコシ カウチ/藪 (*Couch/Quack*) シバムギ (*Elytrigia repens*) (シバムギ (*Agropyron repens*)) ジョンソン モロコシ属 (*Johnson Sorghum*)、ハレペンセ (*halepense*) ケンタッキー ブルー イチゴツナギ属 プラテンシス (*Kentucky Blue Poa pratensis*) 干し草 ヒロハウシノケグサ (*Meadow Fescue Festuca pratensis*) (エラチオール (*elatior*)) エンバク、栽培されたエンバク (*Avena sativa*) 果樹園 オーチャードグラス (*Orchard Dactylis glomerata*) レッド トップ コヌカグサ (*Red Top Agrostis gigantea*) (アルバ) ライムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (*Giant Wild Leymus*) (エリムス (*Elymus*)) コンデンサチュス ライムギ (*condensatus Rye*)、イタリアのドクムギ種 (*Italian Lolium perenne ssp.*) マルチフロラム ライムギ (*multiflorum Rye*)、通年性ペレニアルライグラス (*Perennial Lolium perenne*) スイート ヴァーナル ケナシハルガヤ (*Sweet Vernal Anthoxanenum odoratum*) チモシー オオアワガエリ (*Timothy Phleum pratense*) ビロード シラゲガヤ (*Velvet Holcus lanatus*) コムギ、栽培されたコムギ (*Cultivated Triticum aestivum*) カモジグサ (*Wheatgrass*)、エソムギ属 ウェスタン (*Elymus Western*) (カモジグサ属 (*Agropyron*)) スミジイ ウィード (*smithii Weed*) ポーレン オールスケール アトリプレックス・ポリカルパ (*Pollens Allscale Atriplex polycarpa*) バッカリス属 (*Baccharis*) ハマベノキ (*Baccharis halimifolia*) バッカリス属 (*Baccharis*) デザート・ブルーム (*Baccharis sarothroides*) パローブッシュ (*Burrobrush*) ヒメノクレア・サルソラ (*Hymenoclea salsola*) ケアレスウィード (*Careless Weed*) ホソアオゲイトウ (*Amaranthus hybridus*) オナモミ (*Cocklebur*) オナモミ属 (*Xanthium strumarium*) (コミュン (*commune*)) ドック (*Dock*)、イエロー ギシギシ属 クリスパス (*Yellow Rumex crispus*) カミツレモドキ (*Dog Fennel*) グリーンフェザー (*Eupatorium capillifolium*) アオノキリンソウ (*Goldenrod*) アオノキリンソウ属 (*Solidago spp.*)、麻 (*Hemp*)、ウエスタン アマランサス (*Western Amaranthus*) ウォーター ツベルクラータ (*Water tuberculatus*) (アクニダ・タマリシナ (*Acnida tamariscina*)) ヨード ブッシュ アレンロルフエ・オシデンタリス (*Iodine Bush Allenrolfea occidentalis*) エルサレムオーク (*Jerusalem Oak*) グッドキングヘンリー (*Chenopodium botrys*) ホウキギ/ハメリア・パテンス (*Kochia/Firebush*) ニワクサ (*Kochia scoparia*)

) シロザ (Lambs Quarter) アカザ (Chenopodium album) マーシュエルダー (Marsh Elder)、ニワトコ (Iva xanthifolia) パーウィード マーシュエルダー (Burweed Marsh Elder)、イバ・アングスチフォリア (Iva angustifolia) ナローリーフ マーシュエルダー (Narrowleaf Marsh Elder)、セイヨウニワトコ ラフ (Iva annua Rough) (シリアタ (ciliata)) メキシカン ティ アリタソウ (Mexican Tea Chenopodium ambrosioides)、餅草 (Mugwort)、アルテミシア コモン バルガリス (Artemisia Common vulgaris) ヨモギ (Mugwort)、アルテミシア (Artemisia) ダークリーブド ルドビシアナ (Darkleaved ludoviciana) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (Nettle Urtica dioica) パーマーズ アマランサス (Palmer's Amaranthus) アマランサス パルメリ (Amaranth palmeri) シロザ (Pigweed)、アマランサス レッドルート (Amaranthus Redroot) / ラフ レトロフレクスス (Rough retroflexus) シロザ (Pigweed)、スピニー アマランサス スピノサス (Spiny Amaranthus spinosus) オオバコ (Plantain)、イギリス プランタゴ ランセオラタ (English Plantago lanceolata)、セイヨウニワトコ イバ アキシラリス (Poverty Weed Iva axillaris) クウエイルブラッシュ (Quailbrush) アトリプレックス レンテフォアメス (Atriplex lentiformis) ラビット ブッシュ (Rabbit Bush) アンブローシア デルトイデア (Ambrosia deltoidea) ブタクサ (Ragweed)、デザート アンブローシア ドゥモサ (Desert Ambrosia dumosa) ブタクサ (Ragweed)、フォルス アンブローシア アカントカルパ (False Ambrosia acanthicarpa) ブタクサ (Ragweed)、ジャイアント アンブローシア トリフィダ (Giant Ambrosia trifida) ブタクサ (Ragweed)、ショート アンブローシア アルテミシイフォリア (Short Ambrosia artemisiifolia) ブタクサ (Ragweed)、スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (Slender Ambrosia confertiflora) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア サウザン (Ambrosia Southern) ビデンタタ (bidentata) ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア ウェスタン ブタクサモドキ (Ambrosia Western psilostachya) ロシアン アザミ (Russian Thistle) タンブルウィード (Salsola kali) (ペスチファー (Sage)) セージ、コスタール アルテミシア カリフォルニア (Coastal Artemisia californica) セージ、パスター アルテミシア フリーギダ (Pasture Artemisia frigida) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アルテミシア コモン トリデンタータ (Artemisia Common tridentate) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アニュアル アトリプレックス リグティ (Annual Atriplex wrightii) ハマアカザ (Shadscale) アトリプレックス コンフェルティフォリア (Atriplex confertifolia) スイバ (Sorrel)、レッド/シープ (Red/Sheep) ギシギシ アケトセラ (Rumex acetosella) ウィングスケール (Wingscale) アトリプレックス カネスケンス (Atriplex canescens) ニガヨモギ (Wormwood)、クソニンジン (Artemisia annua) アニュアル ツリー ポーレン (Annual Tree Pollen) アカシア (Acacia) アカシア種 (Acacia spp.)、ハンノキ (Alder)、ユーロピアン ハンノキ属 (European Alnus) グルティノサ ハンノキ (glutinosa Alder)、レッド ハンノキ属 (Red Alnus) ルブラ ハンノキ (rubra Alder)、タグ ハンノキ属 (Tag Alnus) インカナ種 (incana s sp.) 四放サンゴ目 (rugosa) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (White Alnus) ロンビフォリア トネリコ (rhombifolia Ash)、アリゾナ トネリコ属 (Arizona Fraxinus) ベルチナ トネリコ (velutina Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシルバニア トネリコ (pennsylvanica Ash)、オレゴン トネリコ属 (Oregon Fraxinus) ラティフォリア トネリコ (latifolia Ash)、ホワイト トネリコ アメリカーナ (White Fraxinus americana) アスペン ヤマナラシ (Aspen Populus tremuloides) ヤマモモ (Bayberry) シロコヤマモモ (Myrica cerifera) ブナ、アメリカ アメリカブナ (Fagus grandifolia) (アメリカーナ) モクマオウ属 (Beefwood) / オーストラル (Austral) モクマオウ属 (Casuarina) イアン マツ (ian Pine) エクイセティフォリア カバノキ (equisetifolia Birch)、レンタカンバ (Betula lenta) ブラック/スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (European Betula pendula) ホワイト カバノキ、レッド/リバー リバーバーチ (Red/River Betula nigra) カバノキ、

スプリング マカンバ属 オクシデンターリス (*Spring Betula occidentalis*) (フォン
 ティナリス (*fontinalis*)) カバノキ、ホワイト グレイバーチ (*Betula populifolia*)
 トネリコバカエデ (*Box Elder*) トネリコバノカエデ スギ (*Cedar*)、ニホンスギ (*Japanese Cryptomeria*) ジャポニカ種 (*japonica*) スギ、マウンテン ジュニペルス
 属 アシェイ (*Mountain Juniperus ashei*) (サビノイデス (*sabinooides*)) スギ、レッ
 ド ジュニペルス属 (*Red Juniperus*) バージニアナ スギ (*virginiana Cedar*)、ソ
 ルト ギョリュウ ガリカ (*Salt Tamarix gallica*) コットンウッド (*Cottonwood*)、
 ブラック バルサムポプラ種 (*Populus Black balsamifera ssp.*) トリコカルパ コッ
 トンウッド (*trichocarpa Cottonwood*)、ポプラ属 イースタン デルトイデス (*Populu
 s Eastern deltooides*) コットンウッド、ポプラ属 (*Populus*) フリーモント フレモ
 ンティー (*Fremont fremontii*) コットンウッド、リオ ポプラ属 (*Rio Populus*) グ
 ランデ ビスリゼニ (*Grande wislizeni*) コットンウッド、ポプラ属 ウエスタン モ
 ニリフェラ (*Western monilifera*) (サルゲンティー (*sargentii*)) イトスギ (*Cypress*)、
 アリゾナ アリゾナイトスギ (*Cupressus arizonica*) イトスギ、ボールド ヌマ
 スギ (*Bald Taxodium distichum*) イトスギ (*Cypress*)、イタリア カブレサス・セン
 パーヴァイレンス (*Cupressus sempervirens*) ニレ (*Elm*)、アメリカ アメリカニレ
 (*Ulmus americana*) ニレ、シーダー ニレ属 (*Cedar Ulmus*) クラシフォリア (*cras
 sifolia*) ニレ、シベリアン シベリアニレ (*Ulmus pumila*)
 ユーカリ属 (*Eucalyptus*) ユーカリプタス・グローバラス (*Eucalyptus globulus*)、
 エノキ (*Hackberry*) アメリカハシバミ (*Celtis occidentalis*) ヘーゼルナッツ ア
 メリカハシバミ (*Corylus americana*) ヘーゼルナッツ、ハシバミ (*Corylus*) ヨーロ
 ピアン ハシバミ (*European avellana*) ヒッコリー、ピグナット カリヤ グラブラ
 (*Pignut Carya glabra*) ヒッコリー、カリヤ オバタ (*Carya ovata*) シャグバーク
 ヒッコリー (*Shagbark Hickory*)、シェルバークヒッコリー (*Carya laciniosa*) シ
 エルバーク ヒッコリー (*Shellbark Hickory*)、ホワイト カリヤ アルバ (*White Car
 ya alba*) ビャクシン (*Juniper*)、ワンシード ビャクシン属 (*Oneseed Juniperus*)
 単種子のビャクシン (*monosperma Juniper*)、ピンチョー ビャクシン属 (*Pinchot Ju
 niperus*) ピンチョティ (*pinchotii*) ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (*Rocky
 Juniperus*) マウンテン スコプロルム ビャクシン (*Mountain scopulorum Juniper*)
 、ユタ ビャクシン属 (*Utah Juniperus*) オステオスペルマ ビャクシン (*osteosperm
 a Juniper*)、ウエスタン ビャクシン属 (*Locust Blossom*) オステオスペルマ (*Weste
 rn Juniperus occidentalis*) ローカスト ビャクシン (*Locust Blossom*)、ハリエン
 ジュ属 (*Robinia*) ブラック ニセアカシア (*Black pseudoacacia*) マンゴー プロ
 ッサム マンゴー属 (*Mangifera*) インディカ (*indica*) メーブル、コースト ヒロ
 ハカエデ (*Coast Acer macrophyllum*) メーブル、レッド ベニカエデ (*Acer rubrum*)
 メーブル、シルバー ギンヨウカエデ (*Acer saccharinum*) メーブル、シュガー ギ
 ンヨウカエデ (*Acer saccharum*) メラレウカ (*Melaleuca*) ニアウリ (*Melaleuca qui
 nquenervia*) (カユプテ (*leucadendron*))、メスキート (*Mesquite*) プロソピス属 (*Prosopis*)
 グランデュローサ (*glandulosa*) (ジュリフローラ (*julifiora*)) クワ、
 ペーパー コウゾ属 (*Broussonetia*) パピリフィラ (*papyrifera*) クワ、レッド ア
 カミグワ (*Morus rubra*) クワ、ホワイト トウグワ (*Morus alba*) オーク、コナラ
 属 (*Quercus*) アリゾナ/ガンベル ガンベイジ (*Gambel gambeliji*) オーク、ブラッ
 ク クエルシトロン (*Quercus velutina*)、オーク、バー (*Bur*) コナラ属 マクロ
 カーパ (*macrocarpa*) オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック ケロギー (*k e
 l l o g g i i*) オーク、カリフォルニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (*Live
 agrifolia*) オーク、カリフォルニア コナラ属 ロバタ ホワイト/バレー (*White/
 Valley*) オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (*Quercus robur*) オーク、ヒ
 イラギ コナラ属 セイヨウヒイラギ (*ilex*) オーク、ポスト コナラ属 ステッラー
 タ (*stellata*) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (*rubra*) オーク、スクラブ (*Scr
 ub*) コナラ属 デュモサ (*dumosa*) オーク、バージニア (*Virginia*) コナラ属 ラ

10

20

30

40

50

イブ バージニアナ (Live virginiana) オーク、ウオーター (Water) コナラ属 ニ
 グラ (nigra) オーク、ウエスタン コナラ属 ホワイト/グレー ガリアナ (garryana)
 a) オーク、ホワイト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (Olea europaeae)
 ea) オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (Elaeagnus angustifolia)
 オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (Citrus sinensis) パーム、クイーン
 アレカストルム ロマンゾフィアヌム (Arecastrum romanzoffianum) (ココス プルモ
 サ (Cocos plumosa)) ピーカン ペカンヒッコリー (Carya illinoensis) ペパー
 ツリー コショウボク (Schinus molle) ペッパー コショウボク ツリー/フロリダ
 テレピンティフォリウス (terebinthifolius) ホーリーパイン (Holly Pine)、タ
 エダマツ属 (Pinus) タエダ マツ、イースタン ストローブマツ (Pinus strobus) 10
 ホワイト マツ、ロングリーフ (Longleaf) ダイオウマツ (Pinus palustris) マツ
 、ボンデローサ (Ponderosa) ボンデローサマツ (Pinus ponderosa) マツ、スラッシ
 ュ (Slash) マツ属 エリオッティ (elliottii) マツ、バージニア マツ属 バージ
 ニアナ (Virginia) マツ、ウエスタン マツ属 モンティコラ (monticola) ホワイ
 ト マツ、イエロー マツ属 エキナタ (echinata) ポブラ、ロンバルディ (Lombardy)
) セイコウハコヤナギ (Populus nigra) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (P
 opulus alba) イボタノキ (Privet) ヨウシュイボタ (Ligustrum vulgare) スイー
 トガム (Sweet Gum) モミジバフウ (Liquidambar styraciflua) スズカケノキ (Syca
 more)、イースタン アメリカスズカケノキ (Platanus Western racemosa)、オリエン
 タル プラタナス スズカケノキ (Platanus Oriental orientalis Sycamore)、プラタ 20
 ナス ウエスタン ラセモサ (racemosa) スズカケノキ/ロンドン プラタナス プレ
 ーン アセリフォリア ウォールナット (Sycamore/London Platanus Plane acerifolia
 Walnut)、ブラック クロクルミ (Juglans nigra) ウォールナット、クルミ属 (Jugla
 ns) カリフォルニア ブラック カリフォルニカ ウォールナット、イングリッシュ
 テウチグルミ (English Juglans regia) ヤナギ (Willow)、アロヨ サリクス (Arroyo
 Salix) ラシオレピス (lasiolepis) ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (Black
 Salix nigra) ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (Pussy Salix) ディスカラーフラワ
 ー：野生のおよび栽培されたデイジー (Wild & Cultivated Daisy)、フランスギク (Ox-
 Eye) フランスギク (Chrysanthemum leucanthemum) タンポポ (Dandelion) セイヨ
 ウタンポポ (Taraxacum officinale) ヒマワリ ヘリアンサス アナス (Helianthus a 30
 nnuus) 栽培されたファームプラント ポーレン (Pollen) アルファルファ (Alfalfa)
) ウマゴヤシ属 (Medicago) サティヴァ (sativa) トウゴマの種子 (Castor Bean
 Ricinus) コミュニス (communis) クローバー、レッド アカツメクサ (Red Trifoli
 um pratense)、マスタード アブラナ属 (Brassica spp.) シュガー ビート サトウ
 ダイコン (Beta vulgaris)
 植物栄養素 アーモンド プルーナス・ダルシス (Prunus dulcis) アップル リンゴ
 属 アプリコット アンズ 植物栄養素 バナナ (Banana) バナナ (Musa paradisiaca)
) (サビエンタム) オオムギ (Barley) オオムギ属 (Hordeum vulgare) ビーン、
 リマ アオイマメ ビーン (Lima Phaseolus lunatus Bean)、ネイビー インゲンマメ
 ビーン、マダラ (Pinto) インゲンマメ属 (Phaseolus sp.) ビーン、レッド キド 40
 ニー インゲンマメ種 (Red Kidney Phaseolus sp.) ビーン、インゲンマメ属 ストリ
 ング/グリーン ブルガリス (String/Green vulgaris) ブラックベリー キイチゴ属
 (Rubus) アレグヘニエンシス (alleghehiensis) ブルーベリー ブルーベリー種
 ブロッコリー カリフラワー ソバ (Buckwheat) ソバ (Fagopyrum esculentum) キ
 ャベツ (Cabbage) キャベツ (Brassica oleracea var. capitata) カカオ豆 テオブ
 ロマカカオ カンタローブ キューカミス・メロ ニンジン (Carrot) ニンジン (Dauc
 us carota) カリフラワー (Cauliflower) カリフラワー (Brassica oleracea var. b
 otrytis) セロリ (Celery) セロリ (Apium graveolens var. dulce) チェリー サ
 クラ種 シナモン ニッケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモ
 ロコシ クランベリー オオミツルコケモモ キュウリ (Cucumbe) キュウリ (Cucumis 50

sativus) ニンニク (Garlic) ニンニク (*Allium sativum*) ショウガ (Ginger) ショウガ (*Zingiber officinale*) ブドウ (Grape) ブドウ種 (*Vitis*) グレープフルーツ (Grapefruit) グレープフルーツ (*Citrus paradisi*) ホップ (Hops) ホップ (*Humulus lupulus*) レモン (Lemon) レモン (*Citrus limon*) レタス (Lettuce) レタス (*Lactuca sativa*) モルト マッシュルーム (Mushroom) マッシュルーム (*Agaricus campestris*) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦 (Oat) オート麦 (*Avena sativa*) オリーブ (Olive)、グリーン オリーブ (*Olea europaea*) オニオン (Onion) オニオン (*Allium cepa*) オレンジ (Orange) オレンジ (*Citrus sinensis*) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エンドウ (イングリッシュ)、ピーチ プラナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コムニス ペッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナップル (Pineapple) パイナップル (*Ananas comosus*) ポテト、スイート サツマイモ ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス オリザ・サティバ ライムギ (Rye) ライムギ (*Secale cereale*) セサミ シード ゴマ属 オリエンタル (ゴマ (*indicum*)) ダイズ (Soybean) ダイズ (*Glycine max*) ホウレンソウ (Spinach) ホウレンソウ (*Spinacia oleracea*) カボチャ、イエロー ペポカボチャ、イチゴ ノイチゴ トマト (Tomato) トマト (*Lycopersicon esculentum*) (トマト (*lycopersicon*)) カブ (Turnip) カブ (*Brassica rapa var. rapa*) パニラビーン パニラ スイカ (Watermelon) スイカ (*Citrullus lanatus var. lanatus*) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (*Triticum aestivum*) 魚および貝 バス、ブラック オオクチバス属 ナマズ アメリカナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノスガイ タラ タイセイヨウマダラ カニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オヒョウ種 ロブスター (Lobster) ロブスター (*Homarus americanus*) サバ タイセイヨウサバ オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タイセイヨウサケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ クルマエビ種 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (*Thunnus*) 種、動物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニワトリ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)、カゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカーディム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミ/ヘーゼルナッツ コリラス・アメリカーナ ピーナツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ、ブラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテックスから成る群由来のアレルゲンから選択される抗原に対する応答である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

抗体のアイソタイプを I g E から I g G に変換することをさらに含む、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 5】

対象から組織試料を得て、その組織を一つまたは複数の抗体と接触させることを含み、各抗体が、非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基に対して個々に特異的であり、一つまたは複数の抗体が検出可能な標識を含み、一つまたは複数の抗体の検出により対象が疾患または状態を有していることが示される、対象における疾患または状態を診断する方法。

【請求項 8 6】

組織が血液、唾液、組織生検、痰、または肺洗浄液からなる群から選択される、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

疾患または状態が病原性感染である、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 8】

病原性感染がウイルス感染である、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 89】

ウイルス感染が、単純疱疹ウイルス 1 型、単純疱疹ウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A 型インフルエンザ (H1N1 または他のブタ H1 を含む。)、B 型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、およびヒト免疫不全ウイルス 2 型からなる群から選択される、請求項 88 に記載の方法。

10

【請求項 90】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質 (GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA 結合タンパク質、核タンパク質 (NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質 (ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原 (gag) タンパク質、血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項 89 に記載の方法。

20

【請求項 91】

病原性感染が細菌感染である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 92】

細菌感染症が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 BCG、BCG 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセラーレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パストレラヘモリチカ、パストレラムルトシダ、他のパストレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イパノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレー桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌による感染である、請求項 91 に記載の方法。

30

40

【請求項 93】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア付着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸 (NAM)；N-アセチルグルコサミン (NAG)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O-抗原；リポド A；ピリントタンパク質；ポリリン；MA0829；または SbsB である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

50

病原性感染が寄生虫感染である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 95】

寄生虫感染が、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、T S O L 16、M S P 1、A M A 1、トリプトファンリッチ抗原、M I C 1、M A G 1、または S A G 1 である、請求項 95 に記載の方法。

10

【請求項 97】

病原性感染が真菌感染である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 98】

真菌感染が、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネツフェイ、および葉上生息菌からなる群から選択される真菌による感染である、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

真菌性抗原が、D s e l、I n t l、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー（マンナン）、ガラクトマンナン、A s p f 16 および A s p f 9、O - グリコシルヒドロラーゼ、 α -エンドグルカナーゼ、C R H 様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトララーゼ、ホスホグルコムターゼ、H S P 30、60、80 および 90、A H P 1、伸長因子 1、リーシュマニア伸長因子 4 a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L 10 タンパク質、P E P 2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H 3、またはキチン質である、請求項 98 に記載の方法。

20

【請求項 100】

病原性感染が粘膜感染である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 101】

抗体のアイソタイプを I g A から I g G に転換することをさらに含む、請求項 100 に記載の方法。

30

【請求項 102】

疾患が癌である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 103】

癌が、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、A I D S 関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ（g l i o）芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌から成る癌の群から選択される、請求項 102 に記載の方法。

40

【請求項 104】

抗原が、c - S i s、P D G F、C S F - 1、E G F、P M A、I G F - 1、I G F - 2、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 8、エストロゲン、アンドロゲン、V E G F、F G F、S r c ファミリータンパク質、S y k - Z A P - 70、B T K、p p l 25、ヒトパピローマウイルス由来の E 6 および E 7、J A K ファミリータンパク質、R a f、

50

サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼA (PKA)、タンパク質キナーゼB (AKT)、タンパク質キナーゼC (PKC)、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K)、mTOR、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPKs)、ERK1、ERK2、ERK3、ERK4、ERK5、ERK6、ERK7、JNKs、p38、MKK1、MKK2、RSKキナーゼ、ASK1、TAK1、MLK3、TAOK1、Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ (CaMキナーゼ)、リボソーム性S6キナーゼ、IRAKI、Ras、Rho、Rab、Arf、Ran、Ral、Rac、mycもしくはc-Myc、STATファミリータンパク質、HOXファミリータンパク質、NF- κ B、AP-1、SP1、NF-1、Oct-1、ATF/CREB、C/EBP、Elk-1、c-Jun、c-Fosまたはステロイドレセプターである、請求項103に記載の方法。

10

【請求項105】

対象から組織試料を得て、その組織を一つまたは複数の抗体と接触させることを含み、各抗体が、非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にアクセス可能となる抗原決定基に対して個々に特異的であり、一つまたは複数の抗体が検出可能な標識を含み、一つまたは複数の抗体の検出により病原体の暴露が示される、疾患、状態、または毒素に関連する抗原への対象の暴露を検出する方法。

【請求項106】

組織が血液、唾液、組織生検、痰、または肺洗浄液からなる群から選択される、請求項105に記載の方法。

20

【請求項107】

疾患または状態が病原性感染である、請求項105に記載の方法。

【請求項108】

病原性感染がウイルス感染である、請求項107に記載の方法。

【請求項109】

ウイルス感染が、単純疱疹ウイルス1型、単純疱疹ウイルス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A型インフルエンザ (H1N1または他のブタH1を含む。)、B型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス1型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、およびヒト免疫不全ウイルス2型からなる群から選択される、請求項108に記載の方法。

30

【請求項110】

抗原が、ウイルスの糖タンパク質 (GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA結合タンパク質、核タンパク質 (NP)、核マトリックスタンパク質、エンベロープタンパク質 (ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原 (gag) タンパク質、血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、またはマトリックスタンパク質である、請求項109に記載の方法。

40

【請求項111】

病原性感染が細菌感染である、請求項107に記載の方法。

【請求項112】

50

細菌感染症が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 B C G、B C G 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセラーレ、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パスツレラヘモリチカ、パスツレラムルトシダ、他のパスツレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌、淋菌、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュクレエ桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ、および他のエルシニア属種からなる群から選択される細菌による感染である請求項 1 1 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 1 3】

抗原が、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア附着、余分な細胞質基質輸送、もしくは分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N - アセチルムラミン酸 (N A M)；N - アセチルグルコサミン (N A G)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O - 抗原；リポド A；ピリンタンパク質；ポリン；M A 0 8 2 9；または S b s B である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

20

【請求項 1 1 4】

病原性感染が寄生虫感染である、請求項 1 0 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

寄生虫感染が、トキソプラズマ原虫、マラリヤ原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される、請求項 1 1 4 に記載の方法。

30

【請求項 1 1 6】

抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、T S O L 1 6、M S P 1、A M A 1、トリプトファンリッチ抗原、M I C 1、M A G 1、または S A G 1 である、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

病原性感染が真菌感染である、請求項 1 0 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

請求項 1 1 7 に記載の方法、カンジダアルピカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス、南アメリカ分芽菌、プラストミセス・デルマティティディス、カリニ原虫、ペニシリウム・マルネッフェイおよび葉上生息菌。

40

【請求項 1 1 9】

真菌性抗原が、D s e l、I n t l、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー (マンナン)、ガラクトマンナン、A s p f 1 6 および A s p f 9、O - グリコシルヒドロラーゼ、 - エンドグルカナーゼ、C R H 様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトララーゼ、ホスホグルコムターゼ、H S P 3 0、6 0、8 0 および 9 0、A H P 1、伸長因子 1、リーシュマニア伸長因子 4 a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L 1 0 タンパク質、P E P 2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H 3、またはキチン質である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

50

【請求項 120】

毒素が、アブリン、コノトキシンジアセトキシシルペノールウシ海綿状脳症因子、リシン、サキシトキシシン、テトロドトキシシン、エプシロン毒素、ボツリヌス神経毒、志賀毒素、ブドウ球菌エンテロトキシシン、T-2毒素、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、および百日咳毒素から成る群から選択される、請求項105に記載の方法。

【請求項 121】

タンパク質に対する標識化IgG抗体を細胞に投与することを含み、抗体投与の前に細胞を透過処理することを含まない、細胞内タンパク質発現を決定する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は、2011年10月28日に出願された米国特許仮出願第61/553,024号の利益を主張するものであり、該仮出願はその全体が本明細書に組み込まれる。本発明は、アメリカ国立衛生研究所によって与えられたR01 AI065892、R21 AI067965、R21 AI073139、DK56597、およびR37 AI041239-06A1の下、政府支援により成された。米国政府は本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0002】

1. 抗体(例えば、粘膜抗体)は、病原体侵入に対する一次防衛ラインを与える。場合によっては側底側領域も標的となるが、大部分の病原体(>90%)が、頂端側領域においてその感染を開始する。ウイルスの受容体依存性エンドサイトーシスおよびエンドサイトーシス後の膜融合は、長い間、多くのウイルスにとっての細胞への侵入機構として受け取られてきた。例えば、インフルエンザウイルス複製は、赤血球凝集素(HA)が気道上皮細胞の頂端膜側の細胞受容体と結合し、その後、ウイルスがエンドソームに取り込まれることで開始される。伝統的に、IgGは、極性上皮のウイルス粒子付着または極性上皮へのウイルス粒子侵入を阻止することにより、細胞外で機能すると考えられている。その伝統的な考え方のために、ワクチン、並びに治療抗体および中和抗体の設計戦略は、自然発生抗体の標的となると考えられる抗原にのみ焦点が当てられている。それは細胞外病原体上の抗原である。しかし、そのような設計戦略は、実際は、細胞外環境における病原体の表面に発現される少数の抗原のみが標的とされることを意味する。さらに、細胞内環境で主に利用することができる大多数の抗原が、見過ごされている。必要なものは、細胞内環境で利用することができる抗原を標的とすることができる抗体およびワクチンである。

20

30

【発明の概要】

【0003】

2. 非表面発現抗原、または抗原の立体構造変化によってのみ抗体にとってアクセスし易くなる抗原決定基、に対して特異的な抗体に関する、方法および組成物が開示される。一つの態様では、開示される組成物および抗体は、ワクチンまたは受動免疫療法の一部として使用することができる。

【0004】

3. 本明細書で開示される抗体のうちの一つまたは複数を対象に投与することを含む、疾患または状態を治療または阻害する方法も、本明細書で開示される。

40

【0005】

4. 別の態様では、対象から組織試料を得て、その組織を請求項1の一つまたは複数の抗体と接触させることを含み、一つまたは複数の抗体が検出可能な標識を含み、その一つまたは複数の抗体の検出によって、その対象が疾患もしくは状態を有している、または病原体に曝されたことがあることが示される、疾患もしくは状態を診断する、または対象における抗原への曝露を検出する方法が、本明細書で開示される。

【図面の簡単な説明】

【0006】

50

5. 本明細書に組み込まれており、本明細書の一部を構成している添付の図は、いくつかの実施形態を図示しており、記述に加えて、開示される組成物および方法を図示している。

【図1】6. 図1は、MDCK-FcRn細胞内のインフルエンザPR8ウイルスのY8 mAbによる中和を示している。細胞(1×10⁵/ウェル)を、0.4 μm transwellインサート中で増殖させ、極性化させた。図1Aは、Y8の経細胞輸送(トラスサイトーシス)によるPR8ウイルスの中和を示している。Y8 mAbまたはIgG2aアイソタイプ(400 μg/mL)を、側底側チャンバ(basolateral chamber)に添加し37で2時間置き;その後、PR8ウイルス(100 pfu/細胞)を頂端側チャンバ(apical chamber)に添加し4で1.5時間置き、次に37に切り替え45分間置いた。両チャンバ内の細胞から残りのIgGを完全に洗い流して、付着したウイルス粒子を除去した。次に、単層を37でさらに24時間インキュベートした。頂端側の培地中のPR8ウイルスの量は、TCID50アッセイにより分析した。図1Bは、Y8 mAbによるPR8ウイルスの中和がIgGの経細胞輸送に依存していることを示している。Y8 mAb(400 μg/mL)を、MDCK-FcRn、MDCK-FcRn-GFP、または対照細胞の側底側チャンバに添加して、37で2時間置いた。その後、PR8ウイルスを頂端側に添加して4で1.5時間置き、次に細胞を37に切り替えてさらに45分間置くことで、感染させた。残りの手順は1Bの通りに行った。

【図2】7. 図2は、PR8 HA特異的Y8 mAbがウイルス感染からマウスを保護したことを示している。(AおよびB) PR8ウイルスに暴露されたマウスにおける感染重症度。5匹のWTマウスおよびFcRn-KOマウスから成る群に、100 μgのY8 mAbまたは対照IgGを腹腔内注射した。5匹マウスからなる1つの群には、PBS溶液を偽注射(mock-inject)した。4時間後、マウスを、500 pfuのPR8ウイルスに鼻腔内暴露させた。マウスを10日間モニターした。FcRn-KOマウスに、25~57.5 μgのY8、またはIgG異化反応について相殺するための対照IgGを、毎日注射した。図2Aは、マウスが感染によって死亡したかどうかを記録することにより、生存率を評価したことを示している。表示日に保護されていたマウスの割合を、生存しているマウスの数/各群におけるマウスの数として算出し、3回の同様の実験を平均した(n=15)。マウスをまた、病気を監視するために毎日計重して、これをパーセント体重減少により定義した(32B)。ウイルス滴定のために、感染後1日目(2C)または5日目(2D)に肺を採取し、ホモジナイズした。上清中のPR8ウイルスの量をTCID50によって分析した。示されたデータは、1群あたり5匹マウスを用いた、3回の独立した実験の平均である(**P<0.01)。

【図3】8. 図3は、極性上皮細胞におけるFcRnによるIgG仲介性細胞内中和のモデルを示している。図4Aは、FcRnがIgGを双方向的に輸送することを示している。図4Bは、IgGが経細胞輸送され、細胞内腔に分泌され、そこでIgGが抗原と結合して免疫複合体を形成することができることを示している。図4Cは、ウイルスに感染されている細胞内において、抗ウイルスIgGを含有する経細胞輸送小胞が、ウイルスと遭遇する機会を有することを示している。IgGは、これらの粒子を分解のためにリソソームに送達することにより、小胞内部のウイルスを中和させ、従ってウイルス複製を中絶させる。

【発明を実施するための形態】

【0007】

9. 本発明の化合物、組成物、物品、装置、および/または方法が開示され、および記載される前に、それらは、別途明記されない限り特定の合成方法または特定の遺伝子組み換えのバイオテクノロジー方法に限定されず、あるいは、別途明記されない限り特定の試薬に限定されるものではなく、当然に異なるものとなり得ることが理解される。本明細書で用いられる用語は、個々の実施例を記載する目的のためのものであって、限定を意図するものではないことも理解される。

【0008】

10

20

30

40

50

A. 定義

10. 本明細書および添付の特許請求の範囲にて用いられているように、単数形の「a」、「an」、および「the」は、文脈に明らかに反しない限り、複数の指示物を含む。よって、例えば、「薬学的担体(a pharmaceutical carrier)」に対する言及は、2つまたはそれ以上のそのような担体等の混合物を含む。

【0009】

11. 本明細書では、「約」1つの具体的な値からおよび/または「約」他の具体的な値までとして、範囲を表し得る。そのような範囲を表すとき、他の実施例は、1つの具体的な値からおよび/または他の具体的な値までを含む。同様に、先行詞「約」を用いることにより概算として値を表すとき、具体的な値は他の実施例を形成することが理解されるであろう。各範囲のエンドポイントは、他のエンドポイントとの関係で、および、他のエンドポイントから独立しての、両方の場合において意味を有することがさらに理解されるであろう。本明細書には多数の値が開示されており、その各値は、その値自体に加えて、「約」その具体的な値として開示されていることも理解されるであろう。例えば、値「10」が開示されている場合、そのときは「約10」も開示されている。ある値が開示されているとき、当業者により適切に理解されるように、「その値以下」、「その値以上」、および値間の可能な範囲も開示されている、ということも理解される。例えば、値「10」が開示されている場合、「10以下」並びに「10以上」もまた開示されている。本出願を通して、データは、多くの異なるフォーマットで提供され、このデータは、終点および始点、並びにデータポイントのあらゆる組み合わせの範囲を表す、ということもまた理解される。例えば、具体的なデータポイント「10」および具体的なデータポイント「15」が開示されている場合、10と15の間だけでなく、10および15より大きい、これら以上、これらより小さい、これら以下、およびこれらと同等なものが開示されていることが考えられるということが理解される。2つの具体的な単位(unit)間の各単位も開示されていることも理解される。例えば、10および15が開示されている場合、そのときは11、12、13、および14も開示されている。

10

20

【0010】

12. 本明細書およびこれに続く特許請求の範囲では、以下の意味を有することが定義される複数の用語に対して言及がなされるであろう。

【0011】

13. 「任意の」または「任意に」は、その後に記載される事象または事態が生じるかもしれないしあるいは生じないかもしれないということ、および、本明細書が、そのような事象または事態が生じる例と生じない例とを含むということの意味する。

30

【0012】

14. 本出願を通して、様々な出版物が参照される。これらの出版物の開示は、その全体において、これが属する技術の状態をより十分に記載するために、参照により本出願に組み込まれている。開示される参照文献は、それらに依拠する文章にて論じられる、それらに含まれる内容について、個別かつ具体的に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0013】

B. 組成物

15. 開示される組成物を調製するために用いられる成分、および、本明細書に開示される方法において用いられる組成物自体が、本明細書において開示される。これらのおよび他の物質は本明細書に開示され、これらの物質の組み合わせ、サブセット、相互作用、グループ等が開示されるとき、これらの化合物の様々な個々のおよび集合的な組み合わせおよび置換の具体的な言及は明示的には開示されていないものの、そのそれぞれが、本明細書に具体的に企図されかつ記載されているということが理解される。よって、分子A、B、およびCのクラス、並びに、分子D、E、およびFのクラスが開示されている場合、組み合わせの分子の例A-Dが開示されており、そのとき、それぞれが個々に記載されていない場合であっても、それぞれは、個々におよび集合的に企図され、すなわちA-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E、およびC-Fが開示されていると考

40

50

えられる。同様に、これらのあらゆるサブセットまたは組み合わせも開示されている。よって、例えば、A - E、B - FおよびC - Eのサブグループが開示されていると考えられるであろう。この概念は、開示された組成物を作成および使用するための方法における工程を含むがこれに限定されない、本出願の全ての態様に適用する。よって、実施し得る様々な追加の工程がある場合には、これらの追加のステップのそれぞれは、開示される方法のあらゆる具体的な実施例または実施例の組み合わせで行われ得ることが理解される。

【0014】

16. 本明細書の開示において、新生児Fcレセプター(FcRn)が粘膜表面を縦断してIgG抗体を輸送する(shuttle)ことが示される。FcRnは、最初は、胎盤を通じてヒト胎児へ、または、新生児期において腸を介して新生児へ、母親のIgGを移送すると考えられていた。大人の組織においてFcRnの機能的な発現があることから、FcRnは、新生児期を超えて機能し得るということが本明細書では示される。生命の全てのステージで血管内皮を縦断してIgGを経細胞輸送することにより、FcRnは、IgGの血管外バイオアベイラビリティを確保する。最後に、粘膜上皮を縦断してIgGを経細胞輸送することにより、FcRnは、粘膜表面での体液性のディフェンスのラインを提供する。FcRnのこの機能的な発見は、なぜIgAではなくIgGが肺および生殖道における主要なIgなのかを説明する。

10

【0015】

17. 経細胞輸送性機能に加えて、FcRnは、IgGを血管内皮における異化経路から離してリサイクルして、これにより循環における寿命を延ばして、感染後の長期にわたる保護免疫を確保することにより、血清IgGホメオスタシスにおける役割を果たす。FcRnの顕著な特徴は、酸性のpH(<6.5)でIgGと結合し、中性またはより高いpHでIgGを放出するということである。大部分の細胞のタイプでは、FcRnは主に初期の酸性エンドソーム小胞に存在する。FcRnは、ピノサイトーシスまたはエンドサイトーシスにより細胞に入るIgGと結合する。その後、FcRnは、効率よくIgGをリサイクルして細胞膜に戻し、または、反対側の細胞膜まで経細胞輸送し、そこでは細胞外環境のほぼ中性のpHがFcRnからIgGを放出させる。ピノサイトーシスまたはエンドサイトーシスされたあらゆるタンパク質(IgGを含む)のうち、このようにして救済されないものは、分解のためにリソソームへ効率よく輸送される。

20

【0016】

18. 粘膜表面を覆う上皮細胞の単層は、2つの別個の細胞膜領域、すなわち頂端側および側底側に極性化し、これらは頂極にて細胞間密着結合により分離される。広大な粘膜表面は、侵入する病原体により攻撃される可能性のある主要な場所を表す。ほとんどの病原体(>90%)は、頂端側領域でのそれらの感染を開始するが、側底側領域もいくつかの場合ではターゲットになり得る。ウイルスのレセプター媒介エンドサイトーシスおよびエンドサイトーシス後の膜融合は、多くのウイルスの細胞進入メカニズムとして長い間受け入れられてきた。エンベロープ型ウイルスに関しては、酸性エンドソームの膜とウイルス脂質二重層との融合は、一般的にはウイルス表面上の「融合タンパク質」により触媒される。インフルエンザA型ウイルス感染は、血球凝集素(HA)により主に媒介される細胞表面シアル酸残基とビリオンとの相互作用で開始する。結合ビリオンがエンドサイトーシス経路を通過して内部移行される後に、エンドソーム内の酸性pHが、HAのようなウイルスタンパク質における立体構造変化を誘導し、それが、ウイルスエンベロープとエンドソーム膜との間の融合を引き起こす。その後、低いpHが、ウイルスマトリックスおよびウイルスリボヌクレオタンパク質(vRNP)におけるさらなる立体構造変化を誘導し、これらが細胞質内に排出され、vRNPは細胞核内に活発に移入される。細胞質で産生されたウイルスタンパク質は、複製されたウイルスRNAと会合し、細胞膜から出芽(bud)する。

30

40

【0017】

19. 病原体の内在化およびその後の立体構造変化は、細胞外環境には存在しない有用な抗原を作り出す。従って、本明細書に開示されるのは、抗原の立体構造変化を通しての

50

み抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的な抗体である。抗体は、単離されているか、またはワクチン、受動免疫、もしくは受動免疫療法のような組成物の一部であり得る。分離された、またはワクチンもしくはより大きな組成物の一部として、本明細書で開示される抗体は、FcRnによる内部移行を促進するためにIgGアイソタイプであることが理解され、かつ本明細書で企図される。開示される抗体は、中和抗体であり得ることがさらに理解される。

【0018】

20. 「抗原」は、免疫反応を誘発することができるあらゆる内因性または外因性の物質を意味する。好ましくは、抗原は、抗体、プラズマ細胞、形質芽球、またはB細胞反応を誘発するであろう。このような抗原は、毒素を含むがこれに限定されない、患者、ウイルス、バクテリア、酵母、または寄生虫からのペプチドおよび/またはタンパク質を含み得るがこれらに限定されない。抗原は、ワクチン（例えば、予防的にまたは治療的に、薬学的に許容される担体中において投与されるペプチド、タンパク質、死滅した病原体、または弱らせた病原体）、生物兵器薬、並びに天然ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質も含み得る。

10

【0019】

21. HAのようなウイルス抗原を含む、ウイルスの、バクテリアの、真菌の、および寄生虫の抗原は、系統（株）間で差異があり、連続的に変化し続けているので、1つの系統に対して産生されたワクチンは、他の系統に対しては効果がより低いか、または効果がないであろう。インフルエンザのシーズン毎に、複数の系統が個体群において循環し、新たな系統が継続的に現れているため、これは極めて難しい状況である。実際、系統にマッチするワクチンが利用可能となるのは、通常、これらの抗原の変化よりも遅れてのことである。例えば、ほぼ全ての系統のインフルエンザに対して保護する「万能」インフルエンザワクチン開発という最終目標は、極めて望ましく、かつ必要である。一態様では、本明細書で開示されるのは、ウイルスの、バクテリアの、真菌の、寄生虫の、および癌の抗原の保存された部分を標的とする抗体、ワクチン、および組成物である。よって、これらの抗原は、系統を問わず免疫系により認識され得る。

20

【0020】

22. 本明細書で開示される抗体は、内部にある抗原、あるいはウイルス、バクテリア、真菌、または寄生虫が細胞外環境にあるときには利用できない抗原と結合し得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。よって、一態様では、本明細書で開示されるのは、病原体内に存在する、もしくは病原体の表面上に存在する、または病原体によりコードされる抗原に関して特異的な抗体である。

30

【0021】

抗ウイルス抗体

23. 一態様では、病原体はウイルスであり得、その抗原はウイルス抗原であり得る。本明細書で開示されるのは、抗体および抗体を含む組成物、例えば、ワクチン、受動免疫療法、および受身免疫であり、抗体は、単純疱疹ウイルス1型、単純疱疹ウイルス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A型インフルエンザ（H1N1または他のブタH1を含む。）、B型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus）、RSウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー渓谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒトT細胞白血球ウイルス1型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不

40

50

全ウイルス1型、およびヒト免疫不全ウイルス2型からなる群から選択されるウイルスからのウイルス抗原に関して特異的である。さらなる態様では、ウイルスの抗原は、ウイルスの非構造的タンパク質、構造的タンパク質、調節タンパク質、アクセサリタンパク質であり得る。よって、ウイルスの抗原は、ウイルスの糖タンパク質(GP)、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA結合タンパク質、核タンパク質(NP)、核マトリックスタンパク質(nuclear matrix protein)、エンベロープタンパク質(ENV)、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原(gag)タンパク質、血球凝集素(HA)、ノイラミニダーゼ(NA)、またはマトリックスタンパク質であり得る。ウイルスの抗原の具体的な例は、ENV、GP160(HIV)GP120(HIV)、GP41(HIV)、EBNA-1、EBNA-2、EBNA-3、LMP-1、LMP-2、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、NSP1、NSP2、NSP3、NSP4、NSP5、NSP10、NSP14、NSP15、NSP16、NSP29、G35P、G38P、G39P、zygocinタンパク質、VP5タンパク質、3ABタンパク質、L4-22Kタンパク質、L4-100Kタンパク質、ORF17タンパク質、S7タンパク質、S9タンパク質、S10タンパク質、HBXIPタンパク質、UL3.5タンパク質、ウイルス感染関連抗原タンパク質、3ABCタンパク質、Cngタンパク質、2BCタンパク質、p58タンパク質、A40Rタンパク質、vpuタンパク質、VPXタンパク質、BPLF1タンパク質、NEFタンパク質、SGTAタンパク質、UL102タンパク質、p121タンパク質、VP35タンパク質、SPP1 Pac領域タンパク質、pXタンパク質、Nタンパク質、アグノタンパク質、シグマNSタンパク質、ファージリプレッサータンパク質、U(S)3タンパク質キナーゼ、ToxRタンパク質、LexAタンパク質、ラムダCIRプレッサータンパク質、MuNerタンパク質、およびTatタンパク質を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0022】

抗バクテリア抗体

24. 同様に、病原体はバクテリアであり得、抗原はバクテリア抗原であり得る。本明細書で開示されるのは、抗体および抗体を含む組成物、例えば、ワクチン、受動免疫療法、および受身免疫であり、抗体は、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株BCG、BCG亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(M. intracellular)、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセラヌス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パストレラヘモリチカ、パストレラムルトシダ、他のパストレラ属種、アクチノパチルス・プルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルタス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌(Neisseria meningitidis)、淋菌(Neisseria gonorrhoea)、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレイ桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)、および他のエルシニア属種、からなる群から選択されるバクテリアからのバクテリア抗原に関して特異的である。他の態様では、抗原は、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア附着、余分な細胞質基質輸送、または分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸(NAM)；N

- アセチルグルコサミン (N A G) ; リピトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸 ; O - 抗原 ; リピド A ; ピリントンパク質 ; ポリン ; M A 0 8 2 9 ; または S b s B を含むがこれらに限定されない、バクテリア表面タンパク質を含む。さらに他の態様では、抗原は、微生物バイオフィルムの成分であり得、その例は、エキソポリサッカライド、フミン酸、または他のフミン物質を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 2 3 】

抗寄生虫抗体

25 . 他の態様では、病原体は寄生生物であり得、抗原は寄生生物抗原であり得る。本明細書で開示されるのは、抗体および抗体を含む組成物、例えば、ワクチン、受動免疫療法、および受身免疫であり、抗体は、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生生物からの寄生生物抗原に関して特異的である。例えば、抗原は、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、T S O L 1 6、M S P 1、A M A 1、トリプトファンリッチ抗原、M I C 1、M A G 1、またはS A G 1、であり得る。

10

【 0 0 2 4 】

抗真菌抗体

26 . 病原体は真菌類であり得、抗原は真菌抗原であり得ることも開示される。本明細書で開示されるのは、抗体および抗体を含む組成物、例えば、ワクチン、受動免疫療法、および受身免疫であり、抗体は、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンス、ヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、南アメリカ分芽菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ブラストミセス・デルマティティディス (*Blastomyces dermatitidis*)、カリニ原虫 (*Pneumocystis carinii*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffii*) および葉上生息菌からなる群から選択される真菌類からの真菌抗原に関して特異的である。例えば、真菌抗原は、D s e l、I n t l、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー (マンナン)、ガラクトマンナン、A s p f 1 6 および A s p f 9、O - グリコシルヒドロラーゼ、 - エンドグルカナーゼ、C R H 様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、H S P 3 0、6 0、8 0 および 9 0、A H P 1、伸長因子 1、リーシュマニア伸長因子 4 a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L 1 0 タンパク質、P E P 2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H 3、またはキチン質、であり得る。

20

30

【 0 0 2 5 】

粘膜表面での病原体に存在する抗原に対する抗体

開示された抗体が対象とするウイルス、バクテリア、真菌、および寄生虫の感染の多くは、粘膜表面の感染である。典型的には、粘膜の抗体は、病原体の侵入に対する防御の最初のラインを提供する。抗体媒介性粘膜免疫に関する現在の定説は、二量体の I g A (d I g A) のポリメリック I g A レセプター (p I g R) 媒介経細胞輸送が上皮障壁を縦断し、分泌性 I g A (S - I g A) を粘膜分泌物内に放出するというものである。長年、I g A が、粘膜免疫の引金となる主要な抗体として考えられてきた。粘膜免疫における I g G の役割は、I g G が肺において大部分を占める主要なアイソタイプであるにも関わらず、広く見過ごされてきた。興味深いことに、酸性エンドソームが、F c R n が存在して機能する主要なコンパートメントであると見られ、細胞内取込みされたビリオンはこれらのコンパートメント内でそれらの外被の融合を始める。よって、エンドソームは、経細胞輸送される I g G が極性上皮細胞内で内在化されたビリオンに出会うためには理想的な場所である。このように、F c R n は、ウイルスの複製を防止する、細胞外ウイルス特異的 I

40

50

g Gを上皮細胞のエンドソームに輸送する。これを示すことに、伝統的に「非中和」I g Gであるとされているm A bであるY 8 - 1 0 C 2 (Y 8)は、実は、F c R n媒介I g G移送によるメカニズムを介して、極性上皮細胞におけるウイルスの感染をブロックすることができる。Y 8 m A bは、インフルエンザH Aの軸(s t a l k)領域の融合ドメインに結合するのではなく、球状領域に結合するということは、興味をそそる。低p Hにより誘導される単量体のH A分子に結合することにより、Y 8 m A bは膜融合に必要とされるH Aの構造変換を防止した。よって、Y 8 m A bは、ウイルスの膜融合、およびその後のウイルス内容物のサイトゾル内への侵入を防止し、最終的には、ビリオンの破壊のためのリソソームへの移送をもたらす。

【 0 0 2 6 】

2 7 . 一態様では、本明細書に開示されるのは、アイソタイプがI g AからI g Gに変化された非中和抗体を含む、粘膜表面の病原体に存在する抗原に特異的な抗体である。

【 0 0 2 7 】

抗癌抗体

2 8 . 本明細書で開示される抗体は、癌の治療および/または診断に有用でもあり得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。よって、本明細書で開示されるのは、抗原が癌によってコードされ、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的な抗体である。よって、一態様では、本明細書で開示されるのは、抗原が癌によってコードされ、癌が、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、A I D S 関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ(g l i o)芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌、からなる癌の群から選択される、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的な抗体である。癌抗原は、発癌性タンパク質であり得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。さらに、開示される抗体が特異的となる癌抗原は、c - S i s、P D G F、C S F - 1、E G F、P M A、I G F - 1、I G F - 2、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 8、エストロゲン、アンドロゲン、V E G F、またはF G Fを含むがこれらに限定されない成長因子または分裂促進因子であり得ることが本明細書で企図される。代替的に、開示される抗体は、S r cファミリータンパク質、S y k - Z A P - 7 0、B T K、p p 1 2 5、ヒトパピローマウイルス由来のE 6およびE 7、もしくはJ A Kファミリータンパク質を含むがこれらに限定されないチロシンキナーゼ、または、R a f、サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼA (P K A)、タンパク質キナーゼB (A K T)、タンパク質キナーゼC (P K C)、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(P I 3 K)、m T O R、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(M A P K s)、E R K 1、E R K 2、E R K 3、E R K 4、E R K 5、E R K 6、E R K 7、J N K s、p 3 8、M K K 1、M K K 2、R S Kキナーゼ、A S K 1、T A K 1、M L K 3、T A O K 1、C a 2 + /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ(C a Mキナーゼ)、リボソーム性S 6キナーゼ、もしくはI R A K Iを含むがこれらに限定されないセリン/スレオニンキナーゼに関して特異的であり得る。他の態様では、開示される抗体は、R a s、R h o、R a b、A r f、R a n、R a 1、もしくはR a cを含むがこれらに限定されない調節性G T Pアーゼ、または、m y cもしくはc - M y c、S T A Tファミリータンパク質、H O Xファミリータンパク質、N F - 、A P - 1、S P 1、N F - 1、O c t - 1、A T F / C R E B、C / E B P、E l k - 1、c - J u n、c - F o sもしくはステロイドレセプター(s t e r o i d r e c p e t o r)を含むがこれらに限定されない転写因子に関し

10

20

30

40

50

て特異的であり得る。開示される抗体は、病理学的にリン酸化したまたは脱リン酸化したタンパク質標的である抗原に関して特異的であり得ることが本明細書にてさらに企図される。例えば、AKTがリン酸化されるとき、それは活性化している。恒常的にリン酸化されるとき、過増殖および癌をもたらし得る。よって、phosphor-AKTは、そのような抗原の1つの例である。同様に、過剰リン酸化した(hyperphosphorylated)網膜の芽細胞腫タンパク質(Rb)は、癌における増殖を減少させるための標的に対する有用な抗原である。同様に、EGFR、FGFR、およびVEGFRのようなレセプターチロシンキナーゼの細胞間チロシンのリン酸化は、シグナル伝達の活性化をもたらし、その最終結果はしばしば細胞の生存および増殖に関連する。このリン酸化部位もまた、適切な抗原標的である。逆に、ペプチジル-プロリルシス/トランスイソメラーゼ(Pin1)は、複数のタイプの癌に関係し、低リン酸化状態であるときに発癌性である。よって、低リン酸化Pin1もまた有用な抗原である。

【0028】

アレルゲンに対する抗体

29. 病原体抗原または癌抗原に関して特異的である、本明細書で開示される抗体に加えて、開示される抗体は、アレルゲンに関して特異的であり得ることが本明細書では企図され、そのような抗体は、アレルギー反応またはRh非適合性を鎮圧するためのメカニズムとして、受動免疫療法および受身免疫、例えば、増感治療に有用である。よって、一態様では、本明細書で開示されるのは、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的な抗体であって、抗原は、イエダニ(house Mite) コダニ類(Mite)、ハウスダスト コナヒョウヒダニ(Dermatophagoides farinae) コダニ類、ハウスダスト ヤケヒョウヒダニ(Dermatophagoides pteronyssinus) コダニ類、アシフトコナダニ(Acarus siro) フード/ストレージ コダニ類、ハウスダスト 熱帯タマニクダニ(Blomia tropicalis) コダニ類、ストレージ コルトグリファス・アルクアタス(Chortoglyphus arcuatus) コダニ類、ハウスダスト シワチリダニ(Euroglyphus maynei) コダニ類、サヤアシ(Lepidoglyphus) フード/ストレージデストラクタ(destroyer) コダニ類、ケナガ(Tyrophagus) フード/ストレージ コナダニ(putrescentiae) コダニ類、ハウスダスト イエニクダニ(Glycyphagus domesticus) 毒マルハナバチ(Venoms Bumble Bee) マルハナバチ種(Bombus spp.)、欧州産の毒スズメバチ(Venom European Hornet) モンスズメバチ(Vespa crabro)、毒ミツバチ セイヨウミツバチ(Apis mellifera)、毒混合スズメバチ(Venom Mixed Hornet) ホオナガスズメバチ(Dolichovespula)、毒種 混合アシナガバチ種(Mixed Paper Polistes spp.)、ワスプ(Wasp) 毒混合キイロスズメバチ種(Venom Mixed Yellow Vespula spp.)、ハチ毒 ホワイト(Jacket Venom White) (ボールド(bald)) - ドリコベスブラフェイスホーネットマクラータ(Dolichovespula faced Hornet maculate)、毒黄色スズメバチ(Venom Yellow Hornet) ホオナガスズメバチ属(Dolichovespula)、毒ノミノツヅリ属(Venom arenaria) 昆虫 アリ、カーペンター クロオオアリ(Carpenter Camponotus pennsylvanicus Ant)、ヒアリ(Fire Solenopsis invicta Ant)、フシアリ類(Fire Solenopsis) リクテリ(richteri) ゴキブリ(Cockroach)、アメリカワモンゴキブリ(Periplaneta Americana Americana) ゴキブリ、ドイツチャバネゴキブリ(Blattella German germanica) ゴキブリ、トウヨウゴキブリ(Blattella orientalis) トウヨウ ウシアブ(Oriental Horse

10

20

30

40

50

Fly) アブ属 (*Tabanus* spp)、イエバエ (*Musca domestica*) カゲロウ (*Mayfly*) カゲロウ属 (*Ephemeroptera* spp.)、モスキート 科 (*Culicidae* sp.)、ガ ガ亜目 (*Heterocera* spp.)、上皮、鱗屑 (*Dander*)、髪、および羽毛 カナリアの羽毛
 カナリア諸島・アゾレス諸島原産 ネコの上皮 イエネコ (ドメスティクス (*domesticus*))、ウシの上皮 ウシ ニワトリの羽毛 ニワトリ (ドメスティクス) イヌ
 の上皮 イヌ 雑種アヒルの羽毛 マガモ アレチネズミの上皮 (*Gerbil Epithelia*) スナネズミ (*Meriones unguiculatus*) ヤギの
 上皮 ヤギ ガチョウの羽毛 ガン属 ドメスティクス モルモット テンジクネズミの
 上皮 (テンジクネズミ) ハムスターの上皮 ゴールデンハムスター ブタの上皮 イノ 10
 シシ ウマの上皮 ウマ マウスの上皮 ハツカネズミ インコの羽毛 オウム科、ハ
 トの羽毛 オウギバト ウサギの上皮 アナウサギ ラットの上皮 (*Spithelia*)
 ドブネズミ (*Reftus norvegicus*) ウール、羊 羊 鱗屑 ネ
 コ ノラネコ 鱗屑 / 抗原 (ドメスティクス) イヌ 鱗屑、イエイヌ 雑種ブードル
 鱗屑 イエイヌ 真菌類 アクレモニウム属 (*Acremonium*) セファロスポリ
 ウム属 (*Cephalosporium*) ストリクツム (*strictum*) アクレ
 モニウム属 (*accremonium*) アルテルナリア属 (*Alternaria*) 葉
 上生息菌 (*Alternaria alternate tenuis*) アスペルギル
 ス属 (*Aspergillus*) アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (*As*
pergillus amstelodami glaucus) アスペルギルス フ 20
 ラーブス (*Aspergillus flavus*) アスペルギルス フミガーツス (*As*
pergillus fumigatus) アスペルギルス ニズランス (*As*
pergillus nidulans) アスペルギルスニガー (*Aspergill*
us niger) アスペルギルス テレウス (*Aspergillus terre*
us) アスペルギルス ベジルコロール (*Aspergillus versicolor*)
 オウレオバシディウム (*Aureobasidium*) プルラリア プルランス
 (*Pullularia pullulans*) プルランス (*pullulans*)
 ビポラリス属 (*Bipolaris*) ドレックスレラ ソロキニアナ (*Drechsle*
ra sorokiniana sorokiniana) (*sorokiniana*
) ソロキニアナ (*sorokiniana*)、ヘルミントスポリウム属 サティヴァム 30
 (*Helminthosporium sativum*) 灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*)
 カンジダアルビカンス ケトミウム グロボスム (*Chaetomium globosum*)
 クラドスポリウム ヘルバレム (*Cladosporium herbarum*) クラドスポリウム (*Cladosporium*)
 ホルモ
 デンドルム スファエロスペルムン ホルデイ (*Hormodendrum sphae*
rospermum hordei) ドレクスラー クルブラリア スピシフェラ (*D*
rechsleria Curvularia spicifera) スピシフェラ (*s*
picifera) エピコッカム (*Epicoccum*) エピコッカム菌 プルブラ
 センス (*Epicoccum nigrum purpurascens*) エピデルモ
 フィトンフロッコスム (*Epidermophyton floccosum*) フザ 40
 リウム モニリフォルメ (*Fusarium moniliforme*) フザリウムソ
 ラニ (*Fusarium solani*) ゲオトリクム オオスポラ ラクティス カ
 ンジドウム (*Geotrichum Oospora lactis candidum*)
 グリオクラディウム (*Gliocladium*) グリオクラディウム ビリデ デ
 リクエッセンス (*Gliocladium viride deliquescens*)
 ヘルミントスポリウム属 (*Helminthosporium*) スポンジロクラジウ
 ム ソラニ アトロピレンス (*Spondylocladium solani atr*
ovirens) ミクロスポルム (*Microsporum*) ミクロスポルム カニ
 ス ラノサム (*Microsporum canis lanosum*) ケカビ属 (*M*
ucor) ムコ - ル サーシネロイデス品種 (*Mucor mucedo circi* 50

nelloides f.) サ-シネロイデス ケカビ属 ムコール サーシネロイデ
 ス品種 (Mucor Mucor circinelloides f.) ラセモサス
 ルシタニカス (racemosus lusitanicus) ムコール プラムベ
 ウス (Mucor plumbeus) マイコゴン ペルニシオサ (Mycogone
 pernicioosa) アカパンカビ属 (Neurospora) ノイロスボラ
 インターメディア シトフィラ (Neurospora intermedia sit
 ophila)、モニリア属 シトフィラ (Monilia sitophila)
 イネ褐紋病菌 (Nigrospora oryzae) パエシロマイセス バリオッテ
 イ (Paecilomyces variotii) ペニシリウム属 プレビ-コンパ
 クタム (Penicillium brevi-compactum) ペニシリウム 10
 カメンベルティ (Penicillium camemberti) ペニシリウム
 クリソゲナム (Penicillium chrysogenum) ペニシリウム
 ジギタタム (Penicillium digitatum) ペニシリウム エクスパ
 ンサム (Penicillium expansum) ペニシリウム ノタータム (P
 enicillium notatum) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ
 ベタエ (Phoma betae) ホーマ ホーマ ハーバラム ピグメンティバラ
 クモノスカビ (Rhizopus oryzae) リゾプス アリズス (Rhizop
 us arrhizus) クモノスカビ クモノスカビ ストロニファー ニグリカン
 ス (Rhizopus stolonifer nigricans) ロドトルラ属 (20
 Rhodotorula) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ バー ムチラギノー
 ザ (Rhodotorula mucilaginoso rubra var. mu
 cilaginoso) サッカロマイセス セレビシエ (Saccharomyces
 cerevisiae) スコブラリオプシス プレビカウリス (Scopulari
 oopsis brevicaulis) 涙茸 (Serpula lacrymans)
 涙菌 (Merulius lacrymans) セトスフェリア エクセロヒルム
 ロストラータ (Setosphaeria Exserohilum rostrata
) ロストラートゥム (rostratum)、ヘルミントスポリウム属 ハロデス (H
 elminthosporium halodes) ステムフィリウム ボトリオスム
 (Stemphylium botryosum) ステムフィリウム ソラニ (Ste
 mphylium solani) トリコデルマ属 (Trichoderma) トリ 30
 コデルマ ハルジアナム ビリデ (Trichoderma harzianum vi
 ride) トリコフィトン属 (Trichophyton) トリコフィトン メンタ
 グロフィテス インタージギテール (Trichophyton mentagroph
 ytes interdigitale) トリコフィトン ルブルム (Trichop
 hyton rubrum) トリコセシウム (Trichothecium) セファ
 ロセシウム ローゼム (Cephalothecium roseum) ローゼム (r
 oseum) スマット (Smut) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (Usti
 lago nuda) パーミュダグラス ウスチラゴ (Bermuda Grass
 ustilago) スマット シノドンティス (Smut cynodontis)
 トウモロコシ黒穂病 (Corn Smut) トウモロコシ黒穂菌 (Ustilago 40
 maydis) ジョンソングラス (Johnson Grass) スポリソリウム
 (Sporisorium) スマット クルエントゥム (Smut cruentum
) オートムギ スマット (Oat Smut) エンバク裸黒穂病菌 (Ustilag
 o avenae) 焼枯れ病 (Wheat Smut) ウスチラゴ トリチシイ (U
 stilago tritici) ポーレン バヒア バヒアグラス (Grass P
 ollens Bahia Paspalum notatum) バミュダ ギョウ
 ギシバ ブルー (Bermuda Cynodon dactylon Blue)、カナ
 ダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (Poa compressa) ブルーム、スム
 ース ブロムグラス イネルミス (Smooth Bromus inermis) カ
 ナリア (Canary) クサヨシ (Phalaris arundinacea) コ 50

ーン トウモロコシ カウチノ藪 (*Couch/Quack*) シバムギ (*Elytrigia repens*) (シバムギ (*Agropyron repens*)) ジョンソン
 モロコシ属 (*Johnson Sorghum*)、ハレペンセ (*halepense*)
 ケンタッキー ブルー イチゴツナギ属 プラテンシス (*Kentucky Blue Poa pratensis*) 干し草 ヒロハウシノケグサ (*Meadow Fescue Festuca pratensis*) (エラチオール (*elator*))
 エンバク、栽培されたエンバク (*Avena sativa*) 果樹園 オーチャード
 グラス (*Orchard Dactylis glomerata*) レッド トップ
 コヌカグサ (*Red Top Agrostis gigantean*) (アルバ) ライ
 ムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (*Giant Wild L* 10
Eymus) (エリムス (*Elymus*)) コンデンサチユス ライムギ (*conden*
satus Rye)、イタリアのドクムギ種 (*Italian Lolium pere*
nne ssp.) マルチフロラム ライムギ (*multiflorum Rye*)、
 通年性ペレニアルライグラス (*Perennial Lolium perenne*)
 スイート ヴァーナル ケナシハルガヤ (*Sweet Vernal Anthoxan*
ehum odoratum) チモシー オオアワガエリ (*Timothy Phle*
um pratense) ビロード シラゲガヤ (*Velvet Holcus la*
natus) コムギ、栽培されたコムギ (*Cultivated Triticum*
aestivum) カモジグサ (*Wheatgrass*)、エソムギ属 ウェスタン (*Elymus Western*) (カモジグサ属 (*Agropyron*)) スミジイ 20
 イード (*smithii Weed*) ポーレン オールスケール アトリプレックス・
 ポリカルパ (*Pollens Allscale Atriplex polycarpa*) バッカリス属 (*Baccharis*) ハマベノキ (*Baccharis hal*
imifolia) バッカリス属 (*Baccharis*) デザート・ブルーム (*Ba*
ccharis sarothroides) パローブッシュ (*Burrobrush*)
 ヒメノクレア・サルソラ (*Hymenoclea salsola*) ケアレスウイ
 ード (*Careless Weed*) ホソアオゲイトウ (*Amaranthus hy*
bridus) オナモミ (*Cocklebur*) オナモミ属 (*Xanthium s*
trumarium) (コミュン (*commune*)) ドック (*Dock*)、 イエ 30
 ロー ギシギシ属 クリスパス (*Yellow Rumex crispus*) カミツ
 レモドキ (*Dog Fennel*) グリーンフェザー (*Eupatorium cap*
illifolium) アオノキリンソウ (*Goldenrod*) アオノキリンソウ
 属 (*Solidago spp.*)、
 麻 (*Hemp*)、ウエスタン アマランサス (*Western Amaranthus*)
 ウォーター ツベルクラータ (*Water tuberculatus*) (アクニダ・
 タマリシナ (*Acnida tamariscina*)) ヨード ブッシュ アレンロ
 ルフェ・オシデンタリス (*Iodine Bush Allenrolfea occi*
dentalis) エルサレムオーク (*Jerusalem Oak*) グッドキング
 ヘンリー (*Chenopodium botrys*) ホウキギノハメリア・パテンス (*Kochia/Firebush*) ニワクサ (*Kochia scoparia*) シ 40
 ロザ (*Lambs Quarter*) アカザ (*Chenopodium album*)
 マーシュエルダー (*Marsh Elder*)、ニワトコ (*Iva xanthifo*
lia) バーウィード マーシュエルダー (*Burweed Marsh Elder*
)、イバ・アングスチフォリア (*Iva angustifolia*) ナローリーフ
 マーシュエルダー (*Narrowleaf Marsh Elder*)、セイヨウニワト
 コ ラフ (*Iva annua Rough*) (シリアタ (*ciliata*)) メキシカ
 ン ティ アリタソウ (*Mexican Tea Chenopodium ambro*
sioides)、餅草 (*Mugwort*)、アルテミシア コモン バルガリス (*Ar*
temisia Common vulgaris) ヨモギ (*Mugwort*)、アル
 テミシア (*Artemisia*) ダークリーブド ルドビシアナ (*Darkleave* 50

d ludoviciana) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (Nettle U
 rtica dioica) パーマーズ アマランサス (Palmer's Amar
 anthus) アマランサス パルメリ (Amaranth palmeri) シロ
 ザ (Pigweed)、アマランサス レッドルート (Amaranthus Redr
 oot) / ラフ レトロフレクスス (Rough retroflexus) シロザ (P
 igweed)、スピニー アマランサス スピノサス (Spiny Amaranth
 hus spinosus) オオバコ (Plantain)、イギリス ブランタゴ
 ランセオラタ (English Plantago lanceolata)、セイヨウ
 ニワトコ イバ アキシラリス (Poverty Weed Iva axillari
 s) Quailbrush アトリプレックス レンテフォアメス (Atriplex
 lentiformis) ラビット ブッシュ (Rabbit Bush) アンブ
 ローシア デルトイデア (Ambrosia deltoidea) ブタクサ (Rag
 weed)、デザート アンブローシア ドゥモサ (Desert Ambrosia
 dumosa) ブタクサ (Ragweed)、フォルス アンブローシア アカントカ
 ルパ (False Ambrosia acanthicarpa) ブタクサ (Rag
 weed)、ジャイアント アンブローシア トリフィダ (Giant Ambrosi
 a trifida) ブタクサ (Ragweed)、ショート アンブローシア アル
 テミシイフォリア (Short Ambrosia artemisiifolia)
 ブタクサ (Ragweed)、スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (S
 lendar Ambrosia confertiflora) ブタクサ (Ragwe
 eed)、アンブローシア サウザン (Ambrosia Southern) bid
 entata ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア ウェスタン ブタクサモ
 ドキ (Ambrosia Western psilostachya) ロシアン ア
 ザミ (Russian Thistle) タンブルウィード (Salsola kal
 i) (ペスチファー (Sage)) セージ、コスタール アルテミシア カリフォルニア
 (Coastal Artemisia californica) セージ、パスチャ
 ー アルテミシア フリーギダ (Pasture Artemisia frigida
) ヤマヨモギ (Sagebrush)、アルテミシア コモン トリデンタータ (Ar
 temisia Common tridentate) ヤマヨモギ (Sagebru
 sh)、アニュアル アトリプレックス リグティ (Annual Atriplex
 wrightii) ハマアカザ (Shadscale) アトリプレックス コンフェ
 ルティフォリア (Atriplex confertifolia) スイバ (Sorr
 el)、レッド/シープ (Red/Sheep) ギシギシ アケトセラ (Rumex
 acetosella) ウィングスケール (Wingscale) アトリプレックス
 カネスケンス (Atriplex canescens) ニガヨモギ (Wormwo
 od)、クソニンジン (Artemisia annua) アニュアル ツリー ポー
 レン (Annual Tree Pollen) アカシア (Acacia) アカシア
 種 (Acacia spp.)、ハンノキ (Alder)、ユーロピアン ハンノキ属 (E
 uropean Alnus) グルティノサ ハンノキ (glutinosa Al
 der)、レッド ハンノキ属 (Red Alnus) ルブラ ハンノキ (rubra
 Alder)、タグ ハンノキ属 (Tag Alnus) インカナ種 (incana
 spp.) 四放サンゴ目 (rugosa) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (Wh
 ite Alnus) ロンビフォリア トネリコ (rhombifolia Ash)
 、アリゾナ トネリコ属 (Arizona Fraxinus) ベルチナ トネリコ (v
 elutina Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシルバニア トネリ
 コ (pennsylvanica Ash)、オレゴン トネリコ属 (Oregon F
 raxinus) ラティフォリア トネリコ (latifolia Ash)、ホワイ
 ト トネリコ アメリカーナ (White Fraxinus americana)
 アスペン ヤマナラシ (Aspen Populus tremuloides) ヤマ
 モモ (Bayberry) シロコヤマモモ (Myrica cerifera) ブナ

10

20

30

40

50

、アメリカ アメリカブナ (*Fagus grandifolia*) (アメリカーナ)
 モクマオウ属 (*Beechwood*) / オーストラル (*Austral*) モクマオウ属 (*Casuarina*)
 イアン マツ (*ian Pine*) エクイセティフォリア カバ
 ノキ (*equisetifolia Birch*)、レンタカンバ (*Betula lenta*)
 ブラック / スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (*European Betula pendula*)
 ホワイト カバノキ、レッド / リバー リバーバ
 ーチ (*Red / River Betula nigra*) カバノキ、スプリング マカ
 ンバ属 オクシデンターリス (*Spring Betula occidentalis*) (フォンティナリス (*fontinalis*))
 カバノキ、ホワイト グレイバーチ (*Betula populifolia*) トネリコバカエデ (*Box Elder*) 10
 トネリコバノカエデ スギ (*Cedar*)、ニホンスギ (*Japanese Cryptomeria*)
 ジャポニカ種 (*japonica*) スギ、マウンテン ジュニベルス
 属 アシェイ (*Mountain Juniperus ashei*) (サビノイデス (*sabinoides*))
 スギ、レッド ジュニベルス属 (*Red Juniperus*)
 バージニアナ スギ (*virginiana Cedar*)、ソルト ギョリュウ
 ガリカ (*Salt Tamarix gallica*) コットンウッド (*Cottonwood*)、
 ブラック バルサムポブラ種 (*Populus Black balsamifera ssp.*)
 トリコカルバ コットンウッド (*trichocarpa Cottonwood*)、ポブラ属
 イースタン デルトイデス (*Populus Eastern deltoides*) コットンウッド、
 ポブラ属 (*Populus*) フリーモント フレモンティー (*Fremont fremontii*)
 コットンウッド、リオ ポブラ属 (*Rio Populus*) グランデ ビスリゼニ (*Grande
 wislizeni*) コットンウッド、ポブラ属 ウェスタン モニリフェラ (*Western monilifera*)
 (サルゲンティー (*sargentii*)) イトスギ (*Cypress*)、アリゾナ
 アリゾナイトスギ (*Cupressus arizonica*) イトスギ、ボールド
 ヌマスギ (*Bald Taxodium distichum*) イトスギ (*Cypress*)、イタリア
 カブレサス・センパーヴァイレンス (*Cupressus sempervirens*) ニレ (*Elm*)、
 アメリカ アメリカニレ (*Ulmus americana*) ニレ、シーダー ニレ属 (*Cedar
 Ulmus*) クラシフォリア (*crassifolia*) ニレ、シベリアン シベリ
 アニレ (*Ulmus pumila*) 30
 ユーカリ属 (*Eucalyptus*) ユーカリブタス・グローバラス (*Eucalyptus
 globulus*)、エノキ (*Hackberry*) アメリカハシバミ (*Celtis occidentalis*)
 ヘーゼルナッツ アメリカハシバミ (*Corylus americana*) ヘーゼルナッツ、
 ハシバミ (*Corylus*) ヨーロピアン ハシバミ (*European avellana*)
 ヒッコリー、ピグナット カリヤ グラブラ (*Pignut Carya glabra*)
 ヒッコリー、カリヤ オバタ (*Carya ovata*) シャグバーク
 ヒッコリー (*Shagbark Hickory*)、シェルバークヒッコリー (*Carya laciniosa*)
 シェルバーク ヒッコリー (*Shellbark Hickory*)、ホワイト カリヤ
 アルバ (*White Carya alba*) ビャクシン (*Juniper*)、ワンシード
 ビャクシン属 (*Oneseed Juniperus*) 単種子のビャクシン (*monosperma
 Juniper*)、ピンチョー ビャクシン属 (*Pinchot Juniperus*)
pinchotii ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (*Rocky Juniperus*)
 マウンテン スコプロルム ビャクシン (*Mountain scopulorum Juniper*)、
 ユタ ビャクシン属 (*Utah Juniperus*) オステオスペルマ
 ビャクシン (*osteosperma Juniper*)、ウェスタン ビャクシン属 (*Locust Blossom*)
 オステオスペルマ (*Western Juniperus occidentalis*) ローカスト
 ビャクシン (*Locust Blossom*)、ハリエンジュ属 (*Robinia*) プ 40
 50

ラック ニセアカシア (Black pseudoacacia) マンゴー プロッサ
 ム マンゴー属 (Mangifera) インディカ (indica) メーブル、コー
 スト ヒロハカエデ (Coast Acer macrophyllum) メーブル、
 レッド ベニカエデ (Acer rubrum) メーブル、シルバー ギンヨウカエデ
 (Acer saccharinum) メーブル、シュガー ギンヨウカエデ (Acer
 saccharum) メラレウカ (Melaleuca) ニアウリ (Melaleuca
 quinquenervia) (カユブテ (leucadendron))、
 メスキート (Mesquite) プロソピス属 (Prosopis) グランデュロー
 サ (glandulosa) (ジュリフロラ (juliflora)) クワ、ペーパー
 コウゾ属 (Broussonetia) パピリフィラ (papyrifera) ク
 10
 ワ、レッド アカミグワ (Morus rubra) クワ、ホワイト トウグワ (Mo
 rus alba) オーク、コナラ属 (Quercus) アリゾナ / Gambel
 gambeiji オーク、ブラック クエルシトロン (Quercus veluti
 na)、 オーク、バー (Bur) コナラ属 マクロカーパ (macrocarpa)
 オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック kelloggii オーク、カリフ
 15
 オールニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (Live agrifolia) オーク、カリフォルニア
 コナラ属 ロバタ ホワイト / バレー (White / Valley)
) オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (Quercus robur) オーク、ヒイラギ
 コナラ属 セイヨウヒイラギ (ilex) オーク、ポスト コナラ属
 ステッラータ (stellata) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (rubra)
 20
 オーク、スクラブ (Scrub) コナラ属 デュモサ (dumosa) オーク、バー
 ジニア (Virginia) コナラ属 ライブ バージニアナ (Live virginiana)
 オーク、ウォーター (Water) コナラ属 ニグラ (nigra)
 オーク、ウエスタン コナラ属 ホワイト / グレー garryana オーク、ホワイ
 25
 ト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (Olea europaea)
 オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (Elaeagnus angustifolia)
 オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (Citrus sinensis) パーム、クイーン
 アレカストルム ロマンゾフィアヌム (Arecastrum romanzoffianum) (ココス
 30
 プルモサ (Cocos plumosa)) ピーカン ペカンヒッコリー (Carya illinoensis) ペ
 35
 パー ツリー コショウボク (Schinus molle) ペッパー コショウボク
 ツリー / フロリダ テレピンティフォーリウス (terebinthifolius)
 Holly Pine、タエダマツ属 (Pinus) タエダ マツ、イースタン ス
 トローブマツ (Pinus strobus) ホワイト マツ、ロングリーフ (Longleaf)
 40
 ダイオウマツ (Pinus palustris) マツ、ボンデローサ (Ponderosa)
 ボンデローサマツ (Pinus ponderosa) マツ、スラッシュ (Slash) マツ属
 エリオッティ (elliottii) マツ、バージニア マツ属 バージニアナ (Virginia)
 マツ、ウエスタン マツ属 モンティコラ (monticola) ホワイト マツ、イエロー
 マツ属 エキナタ (echinata) ポブラ、ロンバルディ (Lombardy) セイコウハコヤナギ
 45
 (Populus nigra) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (Populus alba)
 イボタノキ (Privet) ヨウシュイボタ (Ligustrum vulgare) スイートガム
 (Sweet Gum) モミジバフウ (Liquidambar styraciflua) スズカケノキ (Sycamore)、
 50
 イースタン アメリカスズカケノキ (Platanus Western racemosa)、
 オリエンタル プラタナス スズカケノキ (Platanus Oriental orientalis Sycamore)、
 プラタナス ウエスタン ラセモサ (racemosa) スズカケノキ / ロンドン
 プラタナス プレーン アセリフォリア ウォールナット (Sycamore / London
 Platanus Plane acerifolia Walnut)、ブラック クロクルミ (Juglans nigra)

ウォールナット、クルミ属 (*Juglans*) カリフォルニア ブラック カリフォル
 ニカ ウォールナット、イングリッシュ テウチグルミ (*English Jugla
 ns regia*) ヤナギ (*Willow*)、アロヨ サリクス (*Arroyo Sa
 lix lasiolepis*) ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (*Black
 Salix nigra*) ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (*Pussy Salix*)
 ディスカラ-フラワー: 野生のおよび栽培されたデイジー (*Wild & Culti
 vated Daisy*)、フランスギク (*Ox-Eye*) フランスギク (*Chrys
 anthemum leucanthemum*) タンポポ (*Dandelion*) セ
 イヨウタンポポ (*Taraxacum officinale*) ヒマワリ ヘリアンサ
 ス アナス (*Helianthus annuus*) 栽培されたファームプラント ポ
 -レン (*Pollen*) アルファルファ (*Alfalfa*) ウマゴヤシ属 (*Medi
 cago sativa*) トウゴマの種子 (*Castor Bean
 Ricinus communis*) クローバー、レッド アカツメク
 サ (*Red Trifolium pratense*)、マスタード アブラナ属 (*Br
 assica spp.*) シュガー ビート サトウダイコン (*Beta vulg
 aris*)
 植物栄養素 アーモンド プル-ナス・ダルシス (*Prunus dulcis*) アッ
 プル リンゴ属 アプリコット アンズ 植物栄養素 バナナ (*Banana*) バナナ
 (*Musa paradisiaca*) (サビエンタム) オオムギ (*Barley*)
 オオムギ属 (*Hordeum vulgare*) ビーン、リマ アオイマメ ビーン (*20
 Lima Phaseolus lunatus Bean*)、ネイビー インゲンマメ
 ビーン、マダラ (*Pinto*) インゲンマメ属 (*Phaseolus sp.*) ビ
 ーン、レッド キドニー インゲンマメ種 (*Red Kidney Phaseolus
 sp.*) ビーン、インゲンマメ属 スtring/グリーン ブルガリス (*Strin
 g/Green vulgaris*) ブラックベリー キイチゴ属 (*Rubus a
 llegheniensis*) ブルーベリー ブルーベリー種 ブロccoli-リー カリフラ
 ワ- ソバ (*Buckwheat*) ソバ (*Fagopyrum esculentum*)
 キャベツ (*Cabbage*) キャベツ (*Brassica oleracea v
 ar. capitata*) カカオ豆 テオブロマカカオ カンタローブ キューカミ
 ス・メロ ニンジン (*Carrot*) ニンジン (*Daucus carota*) カリ
 フラワー (*Cauliflower*) カリフラワー (*Brassica olerac
 ea var. botrytis*) セロリ (*Celery*) セロリ (*Apium
 graveolens var. dulce*) チェリー サクラ種 シナモン ニッ
 ケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモロコシ クランベリー
 オオミツルコケモモ キュウリ (*Cucumbe*) キュウリ (*Cucumis sat
 ivus*) ニンニク (*Garlic*) ニンニク (*Allium sativum*)
 ショウガ (*Ginger*) ショウガ (*Zingiber officinale*)
 ブドウ (*Grape*) ブドウ種 (*Vitis*) グレープフルーツ (*Grapefru
 it*) グレープフルーツ (*Citrus paradisi*) ホップ (*Hops*)
 ホップ (*Humulus lupulus*) レモン (*Lemon*) レモン (*Citr
 us limon*) レタス (*Lettuce*) レタス (*Lactuca sativ
 a*) モルト マッシュルーム (*Mushroom*) マッシュルーム (*Agaricu
 s campestris*) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦
 (*Oat*) オート麦 (*Avena sativa*) オリーブ (*Olive*)、グリー
 ン オリーブ (*Olea europaea*) オニオン (*Onion*) オニオン (*A
 llium cepa*) オレンジ (*Orange*) オレンジ (*Citrus sin
 ensis*) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エンドウ (イン
 グリッシュ)、ピーチ プラナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コムニス ペ
 ッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナップル (*Pin
 eapple*) パイナップル (*Ananas comosus*) ポテト、スイート 50

サツマイモ ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス
 オリザ・サティバ ライムギ (Rye) ライムギ (Secale cereale)
 セサミ シード ゴマ属 オリエンタル (ゴマ (indicum)) ダイズ (Soy
 bean) ダイズ (Glycine max) ホウレンソウ (Spinach) ホウ
 レンソウ (Spinacia oleracea) カボチャ、 イエロー ペポカボチ
 ャ、イチゴ ノイチゴ トマト (Tomato) トマト (Lycopersicon
 esculentum) (トマト (lycopersicon)) カブ (Turnip
) カブ (Brassica rapa var. rapa) バニラビーン バニラ
 スイカ (Watermelon) スイカ (Citrullus lanatus v
 ar. lanatus) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (Triticum
 aestivum) 魚および貝 バス、ブラック オオクチバス属 ナマズ アメリ
 カナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノスガイ タラ タイセイヨウマダラ カ
 ニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オヒョウ種 ロブスター (Lobster
) ロブスター (Homarus americanus) サバ タイセイヨウサバ
 オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タイセイヨウサ
 ケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ クルマエビ種
 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (Thunnus) 種
 、動物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニ
 ワトリ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)
 、カゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカ
 ーディム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミ/ヘーゼルナッツ コリラ
 ス・アメリカーナ ピーナツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ
 、ブラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテッ
 クスからなる群からのアレルゲンから選択されるアレルゲンである。

【0029】

毒素に対する抗体

1. 本明細書で開示される抗体は、毒素に付随する抗原と結合し得ることが理解され、
 かつ本明細書で企図される。よって、一態様では、本明細書に開示されるのは、(抗原の
 立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である毒素上の抗原決定基のような)毒素
 中にもしくはその表面に存在する抗原、または、毒素によってコードされた抗原に関して特
 異的な抗体である。このような抗原は、アブリン、コノトキシンジアセトキシシルペノー
 ルウシ海綿状脳症因子、リシン、サキシトキシン、テトロドトキシン、エプシロン毒素、
 ボツリヌス神経毒、志賀毒素、ブドウ球菌エンテロトキシン、T-2毒素、ジフテリア毒
 素、破傷風トキソイド、および百日咳毒素を含むがこれらに限定されない。

【0030】

1. 抗体

(1) 一般的な抗体

2. 本明細書で用いられる用語「抗体」は広義であり、ポリクローナルおよびモノク
 ローナル抗体の両方を含む。未変化の免疫グロブリン分子に加えて、用語「抗体」におい
 ては、ウイルス、バクテリア、真菌、もしくは寄生虫の感染、複製、もしくは生存が阻害さ
 れるように、ウイルス、バクテリア、真菌、もしくは寄生虫の抗原と相互作用する性能；
 転移もしくは癌の進行が阻害されるように、癌抗原と相互作用する性能；またはアレルゲ
 ンと相互作用する性能、のためにそれらが選択される限り、それらの免疫グロブリン分子
 のフラグメントもしくはポリマー、ヒトもしくはヒト化バージョンの免疫グロブリン分子
 もしくはそのフラグメントも含まれる。抗体は、本明細書に記載される *in vitro*
 アッセイを用いて、または類似の方法により、それらの所望の活性のために試験され得、
 その後、公知の臨床試験方法に従って、それらの *in vivo* の治療および/または予
 防の活性が試験される。5つの主要なヒト免疫グロブリンのクラス：IgA、IgD、I
 gE、IgG、およびIgMがあり、これらのいくつかは、さらにサブクラス (アイソタ
 イプ)、例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3、およびIgG-4；IgA-1

10
20
30
40
50

および I g A - 2 に分けられ得る。当業者は、マウスに関しても同等のクラスを認識するのである。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、およびミューとそれぞれ呼ばれる。

【 0 0 3 1 】

3 . 本明細書で用いられる用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の母集団から得られる抗体を指し、つまり、集団内の個々の抗体は、起こり得る天然起源の突然変異（抗体分子の少数のサブセットに存在し得る）を除いて、同一である。本明細書のモノクローナル抗体は、具体的には「キメラ」抗体を含み、これらは、所望の拮抗的活性を示す限りにおいて、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種または特定の抗体のクラスもしくはサブクラスに属するものに由来する抗体における配列と同一または相同的であり、鎖（複数を含む）の残りの部分が、他の種または他の抗体のクラスもしくはサブクラスに属するものに由来する抗体における配列と同一または相同的であるもの、および、そのような抗体のフラグメントである。

10

【 0 0 3 2 】

4 . モノクローナル抗体は、Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975) または Harlow and Lane. Antibodies, A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) に記載されているような、ハイブリドーマ法を用いて調製され得る。ハイブリドーマ法においては、マウスまたは他の適切な宿主動物は、典型的には、その免疫剤に特異的に結合する抗体を産生するまたは産生する能力を有するリンパ球を誘発するための免疫剤で、免疫される。これに代えて、*in vitro* でリンパ球を免疫すること

20

【 0 0 3 3 】

5 . 精製タンパクまたは DNA のいずれかでの免疫化の代替的なアプローチは、バキュロウイルスで発現される抗原を用いることである。このシステムの利点は、生成の容易さ、高レベルな発現、および哺乳類の系で見られるものと非常に類似する翻訳後修飾を含むことである。このシステムの使用は、抗体のドメインを融合タンパク質として発現することを伴う。抗原は、シグナル配列と、抗体の成熟タンパク質ドメインのヌクレオチド配列と間に、遺伝子フラグメントをインフレームで挿入することにより産生される。これは、ビリオンの表面での異種タンパク質の表示をもたらす。この方法は、標的抗原の精製を必要とすることなく、ウイルス丸ごとでの免疫化を可能にする。

30

【 0 0 3 4 】

6 . 一般的に、ヒト由来の細胞が望ましい場合には末梢血液リンパ球（「PBL」）がモノクローナル抗体を産生する方法に用いられ、または非ヒト哺乳類ソースが望ましい場合には脾臓細胞もしくはリンパ節細胞が用いられる。その後、リンパ球は、ポリエチレングリコールのような適切な融合剤を用いて不死化細胞株と融合され、ハイブリドーマ細胞を形成する（Goding, "Monoclonal Antibodies: Principles and Practice" Academic Press, (1986) pp. 59-103）。不死化細胞株は、通常、げっ歯類、ウシ、ウマ、およびヒト由来のミエローマ細胞を含む、形質転換された哺乳類の細胞である。通常、ラットまたはマウスミエローマ細胞株が採用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、融合されていない不死化細胞の成長または生存を阻害する1つ以上の物質を含む、適切な培地で培養され得る。例えば、親細胞が酵素のヒポキサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT または HPR T）を欠失している場合、ハイブリドーマ用の培地は、

40

50

典型的には、HGPRT欠損細胞の成長を防止する物質であるヒポキサンチン、アミノプ
テリン、およびチミジン（「HAT培地」）を含むであろう。好ましい不死化細胞株は、
効率よく融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高発現レベルをサポートし
、HAT培地のような培地に対して感受性であるものである。より好ましい不死化細胞株
は、例えば、ソーク・インスティテュート・セル・ディストリビューション・センター（
Salk Institute Cell Distribution Center）San Diego, Calif、およびアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（American Type Culture Collection）Rockville, Mdから入手できるネズミのミエローマ株である。ヒトミエローマおよびマウス-ヒトヘテロミエローマ細胞株もまた、ヒトモノクローナル抗体の産生に関して記載さ
れている（Kozbor, J. Immunol, 133:3001 (1984); Brodeur et al, "Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications" Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63）。ハイブリドーマ細胞が培養される培地は、その後、本明細書に開示される
ウイルス、バクテリア、寄生虫、もしくは真菌の抗原の1つ；癌抗原の1つ，またはアレ
ルゲンの1つに対するモノクローナル抗体の存在に関してアッセイされ得る。好ましくは
、ハイブリドーマ細胞により産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降法
により、または、in vitro結合アッセイ、例えば、放射免疫測定法（RIA）も
しくは酵素免疫測定法（ELISA）により測定される。このような技術およびアッセイ
は公知技術であり、例えば、以下の例、またはHarlow and Lane Antibodies, A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)にさらに記載される。

10

20

【0035】

7. 所望のハイブリドーマ細胞を同定した後に、限界希釈法またはFACSソーティング手順によりクローンをサブクローニングし、標準的な方法により成長させ得る。この目的のための適切な培地は、例えば、ダルベッコ変法イーグル培地およびRPMI-1640培地を含む。代替的に、ハイブリドーマ細胞は、哺乳類の腹水としてin vivoで増殖させることもできる。

【0036】

8. サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、従来の免疫グロブリン精製手順、例えば、タンパク質A-セファロース、タンパク質G、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動法、透析、またはアフィニティークロマトグラフィーにより培地または腹水液から分離されまたは精製されることとしてもよい。

30

【0037】

9. モノクローナル抗体は、米国特許第4,816,567号に記載される遺伝子組み換えDNAの方法により作成されることとしてもよい。モノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順（例えば、ネズミ抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）を用いて容易に分離され、配列決定され得る。ハイブリドーマ細胞は、このようなDNAの好ましい供給源となる。DNAは、いったん分離されると、発現ベクター内に配置されることとしてもよく、その後、通常ならば免疫グロブリンタンパク質を産生しないCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、形質細胞腫細胞、またはミエローマ細胞のような宿主細胞内に遺伝子導入されて、遺伝子組み換え宿主細胞におけるモノクローナル抗体の合成を得る。DNAもまた、例えば、相同的なネズミ配列の代わりにヒトの重鎖および軽鎖定常ドメインをコードする配列を用いることにより（米国特許第4,816,567号）、または、免疫グロブリンコード配列を、非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部もしくは一部に共有結合的に連結することにより、変更され得る。任意に、そのような非免疫グロブリンポリペプチドが、抗体の定常ドメインと置き換えられ、または、抗体の抗原結合部の可変ドメインと置き換えられ、本明細書に開示されるウイルス、バクテリア、寄生虫、もしくは真菌の抗原の1つ、癌抗原の1つ、またはアレルゲンの1つに対して特異性を有する1つの抗原結合部と、別の抗原に特異性を有するもう1つの抗原結合部とを含む、キメラ二価抗体が作成される。

40

50

【0038】

10. *In vitro*方法もまた、一価抗体の調製のために適している。フラグメント、特にFabフラグメントを産生するための抗体の消化は、当該技術分野の常用手技を用いて達成し得る。例えば、消化は、パピンを用いて行うことができる。パピン消化の例は、1994年12月22日に公開された国際公開第94/29348号、米国特許第4,342,566号、Harlow and Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)に記載されている。抗体のパピン消化は、典型的には、それぞれが単一の抗原結合部を有しFabフラグメントと呼ばれる2つの同一の抗原結合フラグメント、および残存Fcフラグメントを産生する。ペプシン処理は、2つの抗原結合部を有して抗原を架橋結合する能力を維持するF(ab')₂フラグメントと呼ばれるフラグメントをもたらす。

10

【0039】

11. 抗体消化で産生されたFabフラグメントは、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第1の定常ドメインも含む。Fab'フラグメントは、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む、重鎖ドメインのカルボキシ末端へのいくつかの残基の追加によってFabフラグメントと異なる。ヒンジ領域でのジスルフィド架橋により結合された2つのFab'フラグメントを含むF(ab')₂フラグメントは、二価のフラグメントである。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基(複数可)が遊離チオール基を有するFab'に対する本明細書における称呼である。抗体フラグメントは、もともと、それらの間にヒンジシステインを有するFab'フラグメントのペアとして産生された。抗体フラグメントの他の化学的組合せも知られている。

20

【0040】

12. 抗体の分離された免疫抗原特異的パラトープまたはフラグメントもまた産生される。抗体の特定の免疫原性エピトープは、分子の化学的または機械的破壊により抗体全体から分離され得る。このようにして得られた精製フラグメントは、本明細書で教示される方法により、それらの免疫原性および特異性を測定するために試験される。抗体の免疫反応性のパラトープは、任意に、直接合成される。免疫反応性のフラグメントは、抗体アミノ酸配列に由来する少なくとも約2~5個の連続するアミノ酸のアミノ酸配列として定義される。

【0041】

13. 抗体を含むタンパク質産生の1つの方法は、タンパク質化学技術により、2つまたはそれ以上のペプチドまたはポリペプチドをとともに結合させることである。例えば、ペプチドまたはポリペプチドは、Fmoc(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)またはBoc(tert-ブチルオキシカルボニル)化学(Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA)のいずれかを用いて現在使用可能な実験設備を使用して化学的に合成され得る。例えば抗体に対応するペプチドまたはポリペプチドが、標準的な化学反応により合成され得るということを当業者であれば容易に理解し得る。例えば、ペプチドまたはポリペプチドを合成してその合成レジンから切断しないままにする一方で、抗体の他のフラグメントを合成してその後レジンから切断することにより、他のフラグメント上で機能的にブロックされる末端基を露出させることができる。ペプチド縮合反応により、これら2つのフラグメントは、それぞれのカルボキシルおよびアミノ末端においてペプチド結合を介して共有結合的に連結され、抗体またはそのフラグメントを形成することができる(Grant GA (1992) *Synthetic Peptides: A User Guide*. W.H. Freeman and Co., N.Y. (1992); Bodansky M and Trost B., Ed. (1993) *Principles of Peptide Synthesis* Springer-Verlag Inc., NY)。代替的に、ペプチドまたはポリペプチドは、上述のように*in vivo*で個々に合成される。いったん分離されると、これらの個々のペプチドまたはポリペプチドは、同様のペプチド縮合反応を介して抗体またはそのフラグメントを形成するために結合され得る。

30

40

【0042】

14. 例えば、クローン化または合成ペプチドセグメントの酵素ライゲーションは、比

50

較的短いペプチドフラグメントが、より大きなペプチドフラグメント、ポリペプチド、または全タンパク質ドメインを産生するために結合されることを可能にする (Abrahmsen L et al, *Biochemistry*, 30:4151 (1991))。代替的に、合成ペプチドのネイティブケミカルライゲーションは、より短いペプチドフラグメントから大きなペプチドまたはポリペプチドを合成的に構成することに利用され得る。この方法は、2つのステップの化学反応からなる (Dawson et al. *Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation*. *Science*, 266:776-779 (1994))。最初のステップは、非保護合成ペプチド - アルファ - チオエステルと、アミノ末端 Cys 残基を含む他の非保護ポリペプチドセグメントとの化学選択的反応により、最初の共有結合性産物としてのチオエステル結合中間物を得ることである。反応条件を変えなく、この中間物は、自発的に急速な分子内反応を行って、ライゲーション位置でネイティブペプチド結合を形成する。タンパク質分子の全合成へのこのネイティブケミカルライゲーション法の適用は、ヒトインターロイキン 8 (IL - 8) の調製により示されている (Baggiolini M et al. (1992) *FEBS Lett.* 307:97-101; Clark-Lewis I et al., *J. Biol. Chem.*, 269: 16075 (1994); Clark-Lewis I et al, *Biochemistry*, 30:3128 (1991); Rajarathnam K et al, *Biochemistry* 33:6623-30 (1994))。

10

20

30

40

50

【0043】

15. 代替的に、非保護ペプチドセグメントが化学的に結合され、その場合、化学的ライゲーションの結果としてペプチドセグメント間に形成された結合は、非自然 (非ペプチド) 結合 (Schnolzer, M et al. *Science*, 256:221 (1992)) である。この技術は、タンパク質ドメインの類似体の合成、および、十分な生物活性をする比較的純度の高いタンパク質の大量合成のために用いられている (deLisle Milton RC et al, *Techniques in Protein Chemistry IV*. Academic Press, New York, pp. 257-267 (1992))。

【0044】

16. 本明細書で用いられるように、用語「抗体 (単数形)」または「抗体 (複数形)」はヒト抗体および/またはヒト化抗体を指し得る。多くの非ヒト抗体 (例えば、マウス、ラットまたはウサギに由来するもの) はヒトにおいて天然の抗原となり、よって、ヒトに投与された場合に望ましくない免疫反応をおこし得る。よって、本方法におけるヒトまたはヒト化抗体の使用は、ヒトに投与される抗体が望ましくない免疫反応を誘起する可能性の減少をもたらす。

【0045】

(2) ヒト抗体

17. 開示されるヒト抗体は、あらゆる技術を用いて調製され得る。開示されるヒト抗体は、トランスジェニック動物からも得られる。例えば、免疫化にตอบสนองしてヒト抗体の全レパートリーを産生し得るトランスジェニック突然変異体マウスが記載されている (例えば、Jakobovits et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551-255 (1993); Jakobovits et al, *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggermann et al, *Year in Immunol.*, 7:33 (1993) 参照)。具体的には、これらのキメラマウスおよび生殖細胞系突然変異体マウスにおける抗体重鎖結合領域 (J (H)) 遺伝子のホモ接合欠失は、内因性の抗体産生の完全な阻害をもたらす、そのような生殖細胞突然変異体マウス内にヒト生殖細胞系抗体遺伝子アレイをうまく移植すると、抗原負荷に対してヒト抗体の産生がもたらされる。所望の活性を有する抗体は、本明細書に開示される EnvCD4 - コ - レセプター複合体を用いて選択される。

【0046】

(3) ヒト化抗体

18. 抗体ヒト化技術は、一般的には、抗体分子の1つ以上のポリペプチド鎖をコードする DNA 配列を操作するための、遺伝子組み換え DNA 技術の使用を伴う。したがって、非ヒト抗体 (またはそのフラグメント) のヒト化形態は、ヒト (レシピエント) 抗体のフレームワーク内に統合された非ヒト (ドナー) 抗体由来の抗原結合部の一部を含む、キメラ抗体または抗体鎖 (もしくはそのフラグメント、例えば、sFv、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、または抗体の他の抗原結合部) である。

【 0 0 4 7 】

19. ヒト化抗体を生成するために、レシピエント（ヒト）抗体分子の1つ以上の相補性決定領域（CDR）由来の残基が、所望の抗原結合特性（例えば、あるレベルの特異性および標的抗原に関する親和性）を有することが知られるドナー（非ヒト）抗体分子の1つ以上のCDRからの残基により置換される。いくつかの例では、ヒト抗体のFvフレームワーク（FR）残基が、対応する非ヒト残基により置換される。ヒト化抗体は、レシピエント抗体または導入されたCDRもしくはフレームワーク配列のいずれにもみられない残基をも含む。一般的に、ヒト化抗体は、非ヒトであるソースからその中に導入される1つ以上のアミノ酸残基を有する。実際的には、ヒト化抗体は、典型的に、いくつかのCDR残基およびおそらくいくつかのFR残基が、げっ歯類抗体における類似部位に由来する残基により置換されたヒト抗体である。一般的に、ヒト化抗体は、典型的にはヒト抗体の抗体定常領域（Fc）の少なくとも一部を含む（Jones et al, Nature, 321:522-525 (1986), Reichmann et al, Nature, 332:323-327 (1988)、およびPresta, Curr. Opin. Struct. Biol, 2:593-596 (1992)）。

10

【 0 0 4 8 】

20. 非ヒト抗体をヒト化する方法は当該技術分野でよく知られている。例えば、ヒト抗体は、Winterおよび共同研究者の方法に従って、げっ歯類CDRまたはCDR配列を、対応するヒト抗体の配列から置き換えることにより、生成され得る（Jones et al, Nature, 321:522-525 (1986), Riechmann et al, Nature, 332:323-327 (1988), Verhoeyen et al, Science, 239: 1534-1536 (1988)）。ヒト化抗体を産生するために使用され得る方法は、米国特許第4,816,567号（Cabilly et al）、米国特許第5,565,332号（Hoogenboom et al.）、米国特許第5,721,367号（Kay et al）、米国特許第5,837,243号（Deo et al）、米国特許第5,939,598号（Kucherlapati et al）、米国特許第6,130,364号（Jakobovits et al.）および、米国特許第6,180,377号（Morgan et al）にも記載されている。

20

【 0 0 4 9 】

(4) 抗体の投与

21. 抗体の投与は、本明細書に開示されるようになされる。抗体送達に関する核酸アプローチもまた存在する。広く中和性である、本明細書に開示される抗ウイルス、抗バクテリア、抗寄生虫、抗真菌、抗癌、または抗アレルゲンの抗体および抗体フラグメントも、抗体または抗体フラグメントをコードする核酸調製物（例えば、DNAまたはRNA）として患者または対象者に投与され、患者または対象者自身の細胞が核酸を取り込み、コードされた抗体または抗体フラグメントを産生および分泌するようにし得る。核酸の送達は、例えば、本明細書に開示されるあらゆる手段によってなされ得る。

30

【 0 0 5 0 】

さらなる組成物

本明細書に開示される抗体は、単体として、あるいは組成物における単一の活性配合成分として投与されることが理解される。開示される抗体は、1つ以上の追加の活性配合成分を含む組成物にて投与されることとしてもよいということが本明細書ではさらに企図され得る。例えば、本明細書に開示されるのは、本明細書に開示される抗体、ならびに、1つ以上のT細胞決定因子および/または1つ以上の細胞外抗原に対する抗体を含む組成物である。

40

【 0 0 5 1 】

2. 薬学的担体 / 薬学的製品の送達

22. 上述されるように、開示される抗体は、直接に、あるいはより大きな組成物の一部として、投与され得る。開示される抗体に加えて、組成物は、薬学的に許容可能な担体も含んでin vivoで投与され得る。「薬学的に許容可能」とは、生物学的観点あるいはその他の観点から望ましくない物質ではない、つまり、その物質が、核酸およびベクターとともに、あらゆる望ましくない生物学的な影響を生じさせることなく、あるいはそれが含まれる薬学的組成物中の他の成分と有害な態様で相互作用することなく、対象に投

50

与され得ることを意味する。担体は、当業者によく知られるように、当然に、活性配合成分の分解を最小限にするように、および対象における有害な副作用を最小限にするように選択されるであろう。

【0052】

23. 組成物は、経口投与、非経口（例えば、静脈内）投与、筋肉内注射投与、腹腔内注射投与、経皮的投与、体外的投与、局所的鼻腔内投与もしくは吸入投与を含む局所的投与、等で投与され得る。本明細書で用いられる「局所的鼻腔内投与」は、1つまたは両方の鼻腔を通じた鼻および鼻道内への組成物の送達を意味し、スプレーメカニズムもしくは液滴メカニズムにより、または、核酸もしくはベクターのエアゾール投与を通じての送達を含み得る。吸入による組成物の投与は、スプレーまたは液滴メカニズムによる送達を介して鼻または口を通じてなされ得る。送達は、挿管を介して、呼吸系（例えば、肺）のあらゆる場所に対して直接行うこともできる。必要とされる組成物の正確な量は、種、年齢、体重、および対象の全般的状態、治療されるべきアレルギー症状の重症度、使用される個々の核酸またはベクター、投与のモード等によって、対象ごとに変化するであろう。よって、あらゆる組成物についての正確な量を特定することはできない。しかし、適切な量は、当業者が、本明細書の教示を参照して通常の実験手法のみを用いて決定することができる。

10

【0053】

24. 組成物の非経口投与は、もし使用される場合には、一般的に注入により特徴づけられる。注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液、注入前における液体への溶解もしくは懸濁に適した固形形態、または乳濁液としてのいずれかの従来形態で調製され得る。非経口投与のためのより最近の改良されたアプローチは、一定の投与量が維持されるように、徐放または持続的放出のシステムの使用を伴う。例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第3,610,795号参照。

20

【0054】

25. 物質は、溶液、懸濁液（例えば、マイクロ粒子、リポソーム、または細胞内に組み込まれる）中にあることとしてもよい。これらは、抗体、レセプター、またはレセプターリガンドを介して、特定の細胞のタイプに対して標的指向化し得る。以下の参考文献が、癌組織に対する標的的特異的タンパク質へのこの技術の使用の例である（Senter, et al, Bio結合する Chem., 2:447-451, (1991); Bagshawe, K.D., Br. J. Cancer, 60:275-281, (1989); Bagshawe, et al, Br. J. Cancer, 58:700-703, (1988); Senter, et al., Bio結合する Chem., 4:3-9, (1993); Battelli, et al, Cancer Immunol. Immunother., 35:421-425, (1992); Pietersz and McKenzie, Immunolog. Reviews, 129:57-80, (1992); および Roffler, et al, Biochem. Pharmacol, 42:2062-2065, (1991)）。「ステルス」のようなビヒクルおよび他の抗体コンジュゲート化リポソーム（結腸癌に対する脂質媒介薬物標的を含む）、細胞特異的リガンドを通じてのDNAレセプター媒介標的、リンパ球による腫瘍標的化、並びに、*in vivo*でのネズミグリオーマ細胞の非常に特異的な治療性レトロウイルス標的指向化。以下の参考文献が、癌組織に対する標的的特異的タンパク質へのこの技術の使用の例である（Hughes et al, Cancer Research, 49:6214-6220, (1989); および Litzinger and Huang, Biochimica et Biophysica Acta, 1104: 179-187, (1992)）。一般的に、レセプターは、恒常的またはリガンド誘導のいずれかのエンドサイトーシス経路を伴う。これらのレセプターは、クラスリン被覆ピットにて群になり、クラスリン被覆小胞を介して細胞に入り、レセプターがソートされる酸性化エンドソームを通り抜け、その後、細胞表面に再循環するか、細胞内に貯蔵にされるか、またはリソソームで分解される。内部移行（内在化）経路は、栄養物の取り込み、活性化タンパク質の除去、マクロ分子のクリアランス、ウイルスおよび毒素の日和見的な侵入、リガンドの解離および分解、並びにレセプターレベルの調節、のような様々な機能をもたらす。多くのレセプターが、細胞のタイプ、レセプター濃度、リガンドのタイプ、リガンドの結合価、およびリガンドの濃度に応じて、複数の細胞内経路に伴う。レセプター媒介エンドサイトーシスの分子的小および細胞的メカニズムは総説されている（Brown and Greene, DNA and Cell

30

40

50

Biology 10:6, 399-409 (1991))。

【 0 0 5 5 】

a) 薬学的に許容可能な担体

26 . 抗体を含む組成物は、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて治療的に用いられ得る。

【 0 0 5 6 】

27 . 適切な担体およびそれらの製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company Easton, PA 1995に記載されている。典型的には、適切な量の薬学的に許容可能な塩が、製剤を等張性にするために製剤に用いられる。薬学的に許容可能な担体の例は、食塩水、リンゲル溶液、およびブドウ糖溶液を含むがこれらに限定されない。溶液のpHは、好ましくは、約5から約8であり、より好ましくは、約7から約7.5である。さらなる担体としては、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスのような、徐放性製剤を含み、マトリックスは、例えば、フィルム、リポソーム、またはマイクロパーティクルのような成形品の形態である。例えば、投与のルートおよび投与される組成物の濃度に依存して、特定の担体により好ましくなり得るということは、当業者にとって明らかであろう。

10

【 0 0 5 7 】

28 . 薬学的担体は当業者に知られている。これらの最も典型的なものは、滅菌水、生理的食塩水、および生理的pHでの緩衝液のような溶液を含む、ヒトへの薬物の投与のための標準的な担体であろう。組成物は、筋肉内に、または皮下に投与され得る。他の化合物は、当業者によって用いられる標準的な手順に従って投与されるであろう。

20

【 0 0 5 8 】

29 . 薬学的組成物は、選択する分子に追加して、担体、増粘剤、希釈剤、緩衝液、保存剤、界面活性剤等を含むこととしてもよい。薬学的組成物は、1つ以上の活性配合成分、例えば、抗菌剤、抗炎症剤、麻酔剤等も含むこととしてもよい。

【 0 0 5 9 】

30 . 薬学的組成物は、局所的処置あるいは全身的処置のいずれが望まれるか、および処置される範囲に応じて、多くの方法で投与され得る。投与は、局所的(眼、膺、直腸、鼻腔内を含む)、経口、吸入剤によるもの、または非経口、例えば、点滴静注によるもの、皮下、腹腔内、または筋肉内注射であることとしてもよい。開示される抗体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、内部空洞、または経皮的に投与され得る。

30

【 0 0 6 0 】

31 . 非経口投与用の調製物は、滅菌水溶液または非水溶液、懸濁液、および乳濁液を含む。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物油、およびエチルオレエートのような注射可能な有機エステルである。水性の担体は、水、アルコール性/水性溶液、乳濁液、または生理食塩水および緩衝溶媒を含む懸濁液、を含む。非経口ビヒクルは、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース、および塩化ナトリウム、乳酸リンゲルまたは揮発性油を含む。静脈内ビヒクルは、流体および栄養補充液、電解質補充液(例えば、リンゲルデキストロースに基づくもの)等を含む。保存剤および他の添加剤、例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、および不活性ガス等も存在することとしてもよい。

40

【 0 0 6 1 】

32 . 局所投与のための製剤は、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、点滴、坐薬、スプレー、液体、およびパウダーを含むこととしてもよい。従来の薬学的担体、水性、パウダー、またはオイルベース、増粘剤等が必要または望ましくなり得る。

【 0 0 6 2 】

33 . パウダーもしくは果粒、水性もしくは非水性媒体における懸濁液もしくは溶液、カプセル、小包もしくは錠剤、増粘剤、香料、希釈剤、乳化剤、分散助剤、または結合剤を含む、経口投与のための組成物が望ましくなり得る。

【 0 0 6 3 】

50

34. 組成物のいくつかは、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、過塩素酸、硝酸、チオシアン酸、硫酸、およびリン酸）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マイレン酸、およびフマル酸）との反応により、または、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム）、および有機塩基（例えば、モノ -、ジ -、トリアルキル、およびアリアルアミン、並びに置換されたエタノールアミン）との反応により形成される、薬学的に許容可能な酸付加塩または塩基付加塩として投与される可能性もあり得る。

【0064】

b) 治療的使用

35. 組成物を投与するための効果的な投与量およびスケジュールは、経験的に決定することができ、このような決定は当該分野の技量の範囲内である。組成物の投与のための投与量の範囲は、疾病の症状が影響される所望の効果を産み出すために十分に大きいものである。投与量は、望ましくない交叉反応、アナフィラキシー反応等のような、有害な副作用が生じるほど大きくすべきではない。一般的に、投与量は、患者の年齢、病気、性別、および疾病の程度、投与の経路、または他の薬物が処方計画に含まれているかどうかで変化し、当業者により決定され得る。投与量は、使用禁忌の場合には、個々の医師により調節され得る。投与量は変化し得、1日あたり1つ以上の1回投与量で、1日または数日間投与され得る。所与のクラスの薬学的製品についての適切な投与量に関する指針を文献で見出すことができる。例えば、抗体に関して適切な投与を選択する指針は、例えば、Handbook of Monoclonal Antibodies, Ferrone et al, eds., Noyes Publications, Park Ridge, N.J., (1985) ch. 22 and pp. 303-357; Smith et al, Antibodies in Human Diagnosis and Therapy, Haber et al, eds., Raven Press, New York (1977) pp. 365-389のような、抗体の治療的使用の文献で見出すことができる。典型的な、単体で用いられる抗体の日毎の投与量は、上記の因子に応じて、1日に体重kgあたり約1μgから100mgまでの範囲、あるいはそれより多くなり得る。

10

20

30

【0065】

36. ウイルスの感染、バクテリアの感染、真菌の感染、寄生虫の感染、癌、またはアレルギー反応を治療、阻害、または防止するための、本明細書で開示される抗体のような、開示される組成物の投与に続いて、治療抗体の効能が、当業者によく知られる様々な方法で評価され得る。例えば、当業者は、組成物がウイルスの負荷を減少させ、またはウイルスの負荷のさらなる増加を防止することを観察することにより、本明細書に開示される抗体のような組成物が、対象におけるインフルエンザ感染の治療または阻害に有効である、ということを理解するであろう。

【0066】

37. 本明細書に開示される、ウイルスの感染、バクテリアの感染、真菌の感染、寄生虫の感染、癌、またはアレルギー反応を阻害する組成物は、予防的に、ウイルス、バクテリア、真菌、もしくは寄生虫への暴露、癌、アレルギー反応、または毒素への暴露のリスクがある患者または対象者に投与され得る。

【0067】

3. 核酸

38. 例えば、本明細書に開示される抗体をコードするもののような、核酸ベースの様々な分子が本明細書に開示される。開示される核酸は、例えば、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、またはヌクレオチド代替物から構成される。これらおよび他の分子の非限定的な例は、本明細書に開示されている。例えば、ベクターが細胞内で発現する場合に、発現されるmRNAは典型的にはA、C、G、およびUから構成されるということが理解されるであろう。同様に、例えば、外因性送達を通してアンチセンス分子が細胞内または細胞環境に導入される場合には、そのアンチセンス分子が、細胞環境におけるアンチセンス分子の分解を低減するヌクレオチド類似体から構成されることが有利であるということが理解されるであろう。

40

【0068】

50

a)ヌクレオチドおよび関連する分子

39.ヌクレオチドは、塩基部分、糖部分、およびリン酸塩部分を含む分子である。ヌクレオチドは、ヌクレオシド間の結合を作るそれらの糖部分およびリン酸部分を通じて互いに結合し得る。ヌクレオチドの塩基部分は、アデニン-9-y1(A)、シトシン-1-y1(C)、グアニン-9-y1(G)、ウラシル-1-y1(U)、およびチミン-1-y1(T)であり得る。ヌクレオチドの糖部分は、リボースまたはデオキシリボースである。ヌクレオチドのリン酸部分は、五価のリン酸である。ヌクレオチドの非限定的な例としては、3'-AMP(3'-アデノシンモノホスフェート)または5'-GMP(5'-グアノシンモノホスフェート)がある。これらのタイプの分子の多くの種類が当該分野で使用可能であり、本明細書で使用可能である。

10

【0069】

40.ヌクレオチド類似体は、塩基、糖、またはリン酸部分のいずれかに関していくつかのタイプの修飾を含むヌクレオチドである。ヌクレオチドに対する修飾は、当該技術分野でよく知られ、例えば、5-メチルシトシン(5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサントシン、ヒポキサントシン、および2-アミノアデニン、並びに糖またはリン酸部分の修飾を含むであろう。当該技術分野で使用可能な、および本明細書で使用可能な、多くの種類のこれらのタイプの分子がある。

【0070】

41.ヌクレオチド代替物は、ヌクレオチドに類似した機能的特性を有する分子であるが、ペプチド核酸(PNA)のように、リン酸部分を含んでいない。ヌクレオチド代替物は、Watson-CrickまたはHoogsteenの方式で、核酸を認識するであろう分子であるが、リン酸以外の部分を通じて結合する。ヌクレオチド代替物は、適切な標的核酸と相互作用する場合に、二重らせん型構造に適合することができる。当該技術分野で使用可能な、および本明細書で使用可能な、多くの種類のこれらのタイプの分子がある。

20

【0071】

42.例えば、細胞内取込を促進するために、他のタイプの分子(コンジュゲート)をヌクレオチドまたはヌクレオチド代替物に結合させることも可能である。コンジュゲートは、ヌクレオチドまたはヌクレオチド代替物に化学的に結合され得る。このようなコンジュゲートは、コレステロール部分のような脂質部分を含むがこれに限定されない(Letsinger et al, Proc. Natl. Acad. Set USA, 1989, 86, 6553-6556)。当該技術分野で使用可能な、および本明細書で使用可能な、多くの種類のこれらのタイプの分子がある。

30

【0072】

43. Watson-Crickの相互作用は、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、またはヌクレオチド代替物のWatson-Crick面(face)による少なくとも1つの相互作用である。ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、またはヌクレオチド代替物のWatson-Crick面は、プリン基のヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、またはヌクレオチド代替物のC2、N1、およびC6位、並びに、ピリミジン基のヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、またはヌクレオチド代替物のC2、N3、C4位を含む。

【0073】

44. Hoogsteen相互作用は、ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体のHoogsteen面で生じる相互作用であり、その面がDNA二重鎖の主溝にさらされる。Hoogsteen面は、プリンヌクレオチドのN7位およびC6位における反応基(NH2またはO)を含む。

40

【0074】

b)機能的核酸

45.機能的核酸は、標的分子との結合や、特定の反応の触媒のような、特定の機能を有する核酸分子である。機能的な核酸分子は、限定を意図しない以下のカテゴリーに分け得る。例えば、機能的核酸は、アンチセンス分子、アプタマー、リボザイム、三重鎖を形成する分子、および外部ガイド配列を含む。機能的核酸分子は、標的分子が有する特定の

50

活性の作用因子、抑制因子、調節因子、および刺激因子として作用し得、あるいは、機能的核酸分子は、何らかの他の分子に依存することなく *de novo* 活性を有し得る。

【0075】

46. 機能的核酸分子は、DNA、RNA、ポリペプチド、または炭水化物鎖のようなあらゆるマクロ分子と相互作用し得る。このように、機能的核酸は、本明細書に開示されるウイルスのポリメラーゼ、インテグラーゼ、逆転写酵素、グリコタンパク質、またはキャプシドタンパク質；細菌細胞壁タンパク質等のような、あらゆる開示される核酸の mRNA および発癌遺伝子と相互作用し得る。機能的核酸は、標的分子と機能的核酸分子間の配列相同性に基づいて他の核酸と相互作用するように設計されていることが多い。他の状況では、機能的核酸分子と標的分子間の特異的認識は、機能的核酸分子と標的分子間の配列相同性には基づかず、むしろ、特定の認識を行うことを可能にする三次構造の形成に基づく。

10

【0076】

47. アンチセンス分子は、標準的または非標準的のいずれかの塩基対形成を通じて、標的核酸分子と相互作用するように設計される。アンチセンス分子と標的分子の相互作用は、例えば、RNAase H 媒介性 RNA-DNA ハイブリッド分解を通じて標的分子の破壊を促進するように設計されている。

【0077】

4. 抗酸化剤

48. 一般的に、抗酸化剤は、酸素と反応する、および典型的には酸素により消費される化合物である。抗酸化剤は、典型的には酸素と反応するので、典型的には遊離ラジカル発生剤および遊離ラジカルとも反応する（少なくとも抗酸化剤に関連する物質に関し、参照により本明細書に組み込まれる "The Antioxidants - The Nutrients that Guard Your Body" by Richard A. Passwater, Ph. D., 1985, Keats Publishing Inc.）。組成物は、あらゆる抗酸化剤を含み得、その非限定的なリストは、マルチカロチン、ベータカロチン、アルファカロチン、ガンマカロチン、リコピン、ルテインおよびゼアキサンチン (zeaxanthin)、セレンウム、アルファ -、ベータ -、およびガンマ - を含むビタミン E (トコフェロール、特にアルファ - トコフェロール等 ビタミン E スクシナート、およびトロロクス (可溶性ビタミン E 類似体) ビタミン C (アスコルビン酸 (ascorbic acid)) およびナイアシン (ビタミン B3、ニコチン酸およびニコチンアミド)、ビタミン A、13 - シス レチノイン酸、N - アセチル - L - システイン (NAC)、アスコルビン酸ナトリウム、ピロリジン (pyrrolidin) - ジチオ (edithio) - カルバマート、およびコエンザイム Q10；ペルオキシダーゼを含む遊離ラジカルの破壊を触媒する酵素、例えば、H₂O₂ に作用するグルタチオンペルオキシダーゼ (GSHPX) および H₂O₂ に作用するカタラーゼ (CAT) を含む有機過酸化物、O₂ H₂O₂ を不均衡にする (disproportionate) スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)；グルタチオントランスフェラーゼ (GSHTx)、グルタチオンリダクターゼ (GR)、グルコース 6 - リン酸脱水素酵素 (G6PD)、および模倣物、類似体、並びにそのポリマー (SOD のような抗酸化酵素の類似体およびポリマーは、少なくとも抗酸化剤および抗酸化剤酵素に関連する物質に関し、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,171,680 号に開示されている。)；グルタチオン；セルロプラスミン；システイン、およびシステアミン (ベータ - メルカプトエチルアミン) および葉酸や葉酸塩のようなフラボノイド (flavonoid) およびフラボノイド様分子、を含む遊離ラジカルを直接除去する栄養素および非フラボノイド抗酸化剤を含むが、これに限定されないであろう。抗酸化剤酵素およびその模倣物、並びに抗酸化剤栄養素の総説が、抗酸化剤に関連する物質に関し、参照により本明細書に組み込まれる Kumar et al, Pharmac. Ther. Vol 39: 301, 1988 および Machlin L. J. and Bendich, F.A.S.E.B. Journal Vol.1:441-445, 1987に見出される。

20

30

40

【0078】

49. フラボノイドは、「フェニルクロモン (phenylchromone)」とし

50

ても知られ、天然起源であり、抗酸化特性を有する水溶性化合物である。フラボノイドは、維管束植物に広く分布し、数多くの野菜、フルーツ、および茶やワイン（特に赤ワイン）のような飲料にみられる。フラボノイドは、共役芳香族化合物である。最も広く生じるフラボノイドは、フラボンおよびフラボノールである（例えば、ミリセチン、(3, 5, 7, 3', 4', 5', -ヘキサヒドロキシフラボン)、クエルセチン(3, 5, 7, 3', 4' -ペンタヒドロキシフラボン)、ケンプフェロール(3, 5, 7, 4' -テトラヒドロキシフラボン)、およびフラボンアピゲニン(5, 7, 4' -トリヒドロキシフラボン)およびルテオリン(5, 7, 3', 4' -テトラヒドロキシフラボン)およびそのグリコシドおよびクエルセチン)。

【0079】

5. 核酸送達

50. 対象の細胞への外因性DNAの投与および取り込みを含む上記に記載される方法（つまり、遺伝子の形質導入または遺伝子導入）では、当業者により十分に理解され得るように、開示された核酸は、裸のDNAまたはRNAの形態であり得、または、核酸は、細胞へ核酸を送達するためのベクター内にあり得、これにより、抗体をコードするDNAフラグメントは、プロモーターの転写調節下に置かれる。ベクターは、アデノウイルスベクター(Quantum Biotechnologies, Inc. (Laval, Quebec, Canada)またはレトロウイルスのベクターのように、市販の調製物であり得る。核酸またはベクターの細胞への送達は、種々のメカニズムを介してなされ得る。一例として、輸送は、LIPOFECTIN, LIPOFECT AMINE (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, MD)、SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Germany)およびTRANSFECTAM (Promega Biotech, Inc., Madison, WI)のような、市販のリポソーム調製物、並びに、公知技術の標準的な手順にしたがって開発された他のリポソームを用いて、リポソームを介してなされ得る。さらに、開示される核酸またはベクターは、エレクトロポレーションにより*in vivo*で送達され得、その技術は Genetronics, Inc. (San Diego, CA)から入手可能であり、並びに、SONOPORATIONマシン(Imarx Pharmaceutical Corp., Tucson, AZ)により可能である。

【0080】

51. 一例として、ベクター送達は、遺伝子組み換えのレトロウイルスのゲノムを実装し得るレトロウイルスベクター系のようなウイルス系を介してなされ得る（例えば、Pastan et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:4486, 1988; Miller et al, Mol. Cell. Biol. 6:2895, 1986参照）。遺伝子組み換えレトロウイルスは、その後、感染に用いられ、これにより、広く中和性である抗体（またはその活性フラグメント）をコードする核酸を、感染した細胞に送達する。哺乳類の細胞に改変した核酸を導入する正確な方法は、当然、レトロウイルスベクターの使用に限定されない。アデノウイルスベクター(Mitani et al, Hum. Gene Ther. 5:941-948, 1994)、アデノ関連ウイルス(AAV)ベクター(Godman et al, Blood 84: 1492-1500, 1994)、レンチウイルスベクター(Naidini et al, Science 272:263-267, 1996)、偽型レトロウイルスベクター(Agrawal et al, Exper. Hematol. 24:738-747, 1996)の使用を含むこの手順のための他の技術が広く使用可能である。リポソーム送達およびレセプター媒介、並びに他の細胞内取り込みメカニズムのような、物理的な形質導入技術も用いられ得る（例えば、Schwartzberger et al, Blood 87:472-478, 1996参照）。この開示される組成物および方法は、これらのいずれかまたはその他のよく用いられる遺伝子移入方法とともに用いられ得る。

【0081】

52. 一例として、抗体コード核酸が、アデノウイルスベクターにおいて対象の細胞に送達される場合、ヒトへのアデノウイルスの投与に関する投与量は、1回の注入あたり約 10^7 から 10^9 の範囲のプラーク形成単位(pfu)となり得るが、1回の注入あたり 10^{12} pfuまで高くなることもある(Crystal, Hum. Gene Ther. 8:985-1001, 1997;

10

20

30

40

50

Alvarez and Curiel, Hum. Gene Ther. 8:597-613, 1997)。対象者は、1回の注入を受け得、あるいは追加の注入が必要な場合は、それらは、6ヶ月の間隔（または、当業者により決定される他の適切な時間間隔）で、不特定の期間に渡って、および/または治療の効能がもたらされるまで、繰り返され得る。

【0082】

53. 核酸またはベクターの非経口投与は、もし使用される場合は、一般的に、注入により特徴づけられる。注射剤は、液体の溶液もしくは懸濁液、注入前における液体中への溶解もしくは懸濁に適した固体の形態、または、乳濁液としてのいずれかで、従来の形態で調製され得る。より近年に改良された非経口投与に関するアプローチは、一定の投与量が維持されるように、緩効性または持続性放出系の使用を伴う。治療化合物の適切な製剤および種々の投与経路の追加の検討に関しては、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company Easton, PA 1995を参照。

10

【0083】

54. 上述のように、組成物は、当該技術分野でよく知られる種々のメカニズム（例えば、裸のDNAの取り込み、リポソーム融合、遺伝子銃を介したDNAの筋肉内注射、エンドサイトーシス等）により、薬学的に許容可能な担体中において投与され得、*in vivo*および/または*ex vivo*で対象の細胞へ送達され得る。

【0084】

55. *ex vivo*の方法が採用される場合には、細胞または組織は、当該技術分野でよく知られる標準的な方法にしたがって、体外に除かれて維持され得る。組成物は、例えば、リン酸カルシウム媒介遺伝子送達、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、またはプロテオリポソームのような、あらゆる遺伝子導入メカニズムを介して細胞内に導入され得る。形質導入された細胞は、その後、その細胞または組織のタイプのための標準的な方法によって、対象に（例えば、薬学的に許容可能な担体中で）注入され、または、同位置に戻す移植がなされ得る。対象への種々の細胞の移植または注入に関する標準的な方法が知られている。

20

【0085】

C. 疾病の治療または抑制の方法

56. 本明細書に開示される抗体および組成物は、例えば、典型的には天然起源の抗体では得られない抗原または抗原決定基への結合に用いられ得、抗体または組成物を受けた対象に治療又は予防の利益を提供し得る。よって、一態様では、本明細書に開示されるのは、対象に1つ以上の抗体を投与することを含む、疾病または病気を治療または抑制する方法であって、各抗体は、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して個々に特異的である。抗体は、中和または非中和抗体であり得る。

30

【0086】

57. 「治療」、「治療する」、または「治療すること」とは、疾病または異常の影響を低減することを意味する。治療は、その症状だけでなく疾病または病気自体を低減する方法をも指し得る。治療は、生来の(native)レベルからのあらゆる低減であり得、限定されないが、疾病、病気、または疾病もしくは病気の症状の完全な除去であり得る。よって、開示される方法では、「治療」は、発生した疾病または疾病の進行の重症度における10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%の低減を指し得る。例えば、前立腺癌の影響を低減するための開示される方法は、同じ対象またはコントロール対象における生来のレベルと比較したときに、その疾病を有する対象にて、1つ以上の疾病の症状における10%の低減がある場合に、治療であるとみなされる。同様に、病原体の感染を治療または抑制する、開示される方法は、同じ対象またはコントロール対象における生来のレベルと比較したときに、その疾病を有する対象において、1つ以上の疾病の症状における10%の低減がある場合に、治療であるとみなされる。このように、低減は、生来または対照のレベルと比較して、10、20、3

40

50

0、40、50、60、70、80、90、もしくは100%、または、中間のあらゆる量の減少であり得る。「治療」は、必ずしも疾病または異常の治癒を表す必要はなく、疾病または異常の予後を向上させることをも表し得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。

【0087】

58. 「抑制する」、「抑制すること」、および「抑制」は、活動、反応、病気、疾病、または他の生物学的パラメータを低減することを意味する。これは、限定されないが、活動、反応、病気、または疾病の完全な除去を含み得る。これは、例えば、生来または対照レベルと比較して、活動、反応、病気、または疾病における10%の低減を含むこととしてもよい。よって、低減は、生来または対照のレベルと比較して、10、20、30、40、50、60、70、80、90、もしくは100%、または、中間のあらゆる量の減少であり得る。

10

【0088】

59. 開示される方法が、病原体感染（例えば、ウイルス感染、バクテリア感染、真菌感染、寄生虫感染）、癌、またはアレルギー反応のようなあらゆる疾病または病気の治療または抑制のために用いられ得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。

【0089】

60. 一態様では、本明細書で開示されるのは、治療または抑制方法であって、病原体感染はウイルス感染である。ウイルス感染は、抗体を発生させて投与することの対象となる、あらゆるウイルス感染であり得るということが理解される。よって、例えば、本明細書に開示されるのは、1つ以上の抗体を対象に投与することを含む、疾病または病気を治療または抑制するための方法であって、各抗体は、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して個々に特異的であり、疾病は、単純疱疹ウイルス1型、単純疱疹ウイルス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A型インフルエンザ（H1N1または他のブタH1を含む）、B型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー渓谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス1型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、およびヒト免疫不全ウイルス2型、からなる群から選択されるウイルス感染である。他の態様では、本明細書に開示されるのは、ウイルス感染の治療および抑制方法であって、抗原は、ウイルスの糖タンパク質（GP）、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA結合タンパク質、核タンパク質（NP）、核マトリックスタンパク質（nuclear matrix protein）、エンベロープタンパク質（ENV）、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原（gag）タンパク質、血球凝集素（HA）、ノイラミニダーゼ（NA）、またはマトリックスタンパク質である。ウイルスの抗原の具体的な例は、ENV、GP160（HIV）GP120（HIV）、GP41（HIV）、EBNA-1、EBNA-2、EBNA-3、LMP-1、LMP-2、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、NSP1、NSP2、NSP3、NSP4、NSP5、NSP10、NSP14、NSP15、NSP16、NSP29、G35P、G38P、G39P、zygocinタンパク質、VP5タンパク質、3ABタンパク質、L4-22Kタンパク質、L4-100Kタンパク質、ORF17タンパク質、S7タンパク質、

20

30

40

50

S 9 タンパク質、S 1 0 タンパク質、H B X I P タンパク質、U L 3 . 5 タンパク質、ウイルス感染関連抗原タンパク質、3 A B C タンパク質、C n g タンパク質、2 B C タンパク質、p 5 8 タンパク質、A 4 0 R タンパク質、v p u タンパク質、V P X タンパク質、B P L F 1 タンパク質、N E F タンパク質、S G T A タンパク質、U L 1 0 2 タンパク質、p 1 2 1 タンパク質、V P 3 5 タンパク質、S P P 1 P a c 領域タンパク質、p X タンパク質、N タンパク質、アグノタンパク質、シグマ N S タンパク質、ファージリプレッサータンパク質、U (S) 3 タンパク質キナーゼ、T o x R タンパク質、L e x A タンパク質、ラムダ C I リプレッサータンパク質、M u N e r タンパク質、および T a t タンパク質を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 9 0 】

6 1 . 一態様では、本明細書に開示されるのは、治療または抑制方法であって、病原体感染はバクテリア感染である。バクテリア感染は、抗体を発生させて投与する対象となる、あらゆるバクテリア感染であり得ることが理解される。よって、例えば、本明細書に開示されるのは、1 つ以上の抗体を対象に投与することを含む疾病または病気を治療または抑制するための方法であって、各抗体は、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して個々に特異的であり、疾病は、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株 B C G、B C G 亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (M . i n t r a c e l l u l a r)、マイコバクテリウム・アフリカヌム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パストレラヘモリチカ、パストレラムルトシダ、他のパストレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルトス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラバーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoea*)、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレ桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、および他のエルシニア属種、からなる群から選択されるバクテリア感染である。他の態様では、開示される方法にて挙げられる抗体に対する抗原は、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア付着、余分な細胞質基質輸送、または分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N - アセチルムラミン酸 (N A M)；N - アセチルグルコサミン (N A G)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O - 抗原；リポド A；ピリントタンパク質；ポリリン；M A 0 8 2 9；または S b s B を含むがこれらに限定されない、バクテリア表面タンパク質であり得る。さらに他の態様では、抗原は、微生物バイオフィルムの成分であり得、その例は、エキソポリサッカライド、フミン酸、または他のフミン物質を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 9 1 】

6 2 . 他の態様では、開示される方法は、寄生虫感染の治療または抑制に用いられ得る。よって、例えば、本明細書に開示されるのは疾病が寄生虫感染である方法であって、寄生虫感染は、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバ、からなる群から選択される寄生生物による感染である。寄生虫感染を治療または抑制する開示される方法は、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロ

10

20

30

40

50

ゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、またはSAG1、を含むがこれらに限定されない寄生虫抗原に抗体を投与することを含み得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。

【0092】

63. 他の態様では、開示される方法は、真菌感染の治療または抑制に用いられ得る。よって、本明細書に開示されるのは本明細書に開示されるのは、1つ以上の抗体を対象に投与することを含む、疾病または病気を治療または抑制するための方法であって、各抗体は、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して個々に特異的であり、疾病は真菌感染であって、真菌感染は、カンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンズ、ヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、南アメリカ分芽菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ブラストミセス・デルマティティディス (*Blastomyces dermatitidis*)、カリニ原虫 (*Pneumocystis carinii*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffii*) および葉上生息菌からなる群から選択される真菌類による感染である。一態様では、開示される方法にて抗体が発生する真菌抗原は、Dse1、Int1、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー (マンナン)、ガラクトマンナン、Aspf16 および Aspf9、O-グリコシルヒドロラーゼ、
-エンドグルカナーゼ、CRH様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、HSP30, 60, 80 および 90、AHP1、伸長因子1、リーシュマニア伸長因子4a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性L10タンパク質、PEP2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストンH3、またはキチン質、であり得る。

10

20

【0093】

64. 開示される、病原体感染を治療または抑制するための方法をつかさどる原理は、癌のような、制御できない細胞増殖が生じるあらゆる疾病の治療にも等しく適用できることである。よって、一態様では、本明細書に開示されるのは、1つ以上の抗体を対象に投与することを含む、疾病または病気を治療または抑制するための方法であって、各抗体は、抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して個々に特異的であり、疾病は、リンパ腫 (ホジキンおよび非ホジキン)、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄性白血病、白血病、菌状息肉腫、カルシノーマ、固形組織のカルシノーマ、扁平細胞カルシノーマ、アデノカルシノーマ、サルコーマ、グリア細胞腫、芽細胞腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫、組織球腫、メラノーマ、腺腫、低酸素性腫瘍、ミエローマ、AIDS関連リンパ腫もしくはサルコーマ、転移癌、膀胱癌、脳腫瘍、神経系腫瘍、頭頸部の扁平細胞カルシノーマ、神経芽細胞腫/グリオ (glio) 芽細胞腫、卵巣癌、皮膚癌、肝癌、メラノーマ、口、のど、喉頭と肺の扁平細胞カルシノーマ、結腸癌、子宮頸癌、子宮頸管のカルシノーマ、乳癌、上皮癌、腎癌、尿生殖器癌、肺癌、食道のカルシノーマ、頭頸部のカルシノーマ、造血性癌、精巣癌、大腸癌、前立腺癌、または膵臓癌、からなる癌の群から選択される癌である。一態様では、本明細書に開示される方法での使用に関する開示される抗体は、c-Sis、PDGF、CSF-1、EGF、PMA、IGF-1、IGF-2、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、エストロゲン、アンドロゲン、VEGF、FGF、Srcファミリータンパク質、Syk-ZAP-70、BTK、pp125、ヒトパピローマウイルス由来のE6およびE7、JAKファミリータンパク質、Raf、サイクリン依存性キナーゼ、タンパク質キナーゼA (PKA)、タンパク質キナーゼB (AKT)、タンパク質キナーゼC (PKC)、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K)、mTOR、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPKs)、ERK1、ERK2、ERK3、ERK4、ERK5、ERK6、ERK7、JNKs、p38、MKK1、MKK2、RSKキナーゼ、ASK

30

40

50

1、TAK1、MLK3、TAOK1、Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ(CaMキナーゼ)、リボソーム性S6キナーゼ、IRAKI、Ras、Rho、Rab、Arf、Ran、Ral、Rac、mycもしくはc-Myc、STATファミリータンパク質、HOXファミリータンパク質、NF- κ B、AP-1、SP1、NF- κ B、Oct-1、ATF/CREB、C/EBP、Elk-1、c-Jun、c-Fosまたはステロイドレセプター(steroid receptor)を含むがこれらに限定されない癌抗原を指し得る。

【0094】

65. 病原体の疾病および癌を治療する、開示される方法に加えて、本明細書に開示される抗体は、アレルギー反応の阻害または治療(つまり、低減)にも用いられ得る。よって、本明細書で開示されるのは、1つ以上の抗体を対象に投与することを含む、疾病または病気を抑制または治療する方法であって、各抗体は、個々に抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的であって、その病気は、イエダニ(*house Mite*) コダニ類(*Mite*)、ハウスダスト コナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*) コダニ類、ハウスダスト ヤケヒョウヒダニ(*Dermatophagoides pteronyssinus*) コダニ類、アシフトコナダニ(*Acarus siro*) フード/ストレージ コダニ類、ハウスダスト 熱帯タマニクダニ(*Blomia tropicalis*) コダニ類、ストレージ コルトグリファス・アルクアタス(*Chortoglyphus arcuatus*) コダニ類、ハウスダスト シワチリダニ(*Euroglyphus maynei*) コダニ類、サヤアシ(*Lepidoglyphus*) フード/ストレージデストラクタ(*destructor*) コダニ類、ケナガ(*Tyrophagus*) フード/ストレージ コナダニ(*putrescentia*) コダニ類、ハウスダスト イエニクダニ(*Glycyphagus domesticus*) 毒マルハナバチ(*Venoms Bumble Bee*) マルハナバチ種(*Bombus spp.*)、欧州産の毒スズメバチ(*Venom European Hornet*) モンスズメバチ(*Vespa crabro*)、毒ミツバチ セイヨウミツバチ(*Apis mellifera*)、毒混合スズメバチ(*Venom Mixed Hornet*) ホオナガスズメバチ(*Dolichovespula*)、毒種混合アシナガバチ種(*Mixed Paper Polistes spp.*)、ワスプ(*Wasp*) 毒混合キイロスズメバチ種(*Venom Mixed Yellow Vesputa spp.*)、ハチ毒 ホワイト(*Jacket Venom White*) (ボールド(*bald*))-ドリコベスブラフェイスホーネットマクラータ(*Dolichovespula faced Hornet maculate*)、毒黄色スズメバチ(*Venom Yellow Hornet*) ホオナガスズメバチ属(*Dolichovespula*)、毒ノミノツヅリ属(*Venom arenaria*) 昆虫 アリ、カーペンター クロオオアリ(*Carpenter Camponotus pennsylvanicus Ant*)、ヒアリ(*Fire Solenopsis invicta Ant*)、フシアリ類(*Fire Solenopsis*) リクテリ(*richteri*) ゴキブリ(*Cockroach*)、アメリカワモンゴキブリ(*Periplaneta American Americana*) ゴキブリ、ドイツチャバネゴキブリ(*Blattella German germanica*) ゴキブリ、トウヨウゴキブリ(*Blatta orientalis*) トウヨウ ウシアブ(*Oriental Horse Fly*) アブ属(*Tabanus spp*)、イエバエ(*Musca domestica*) カゲロウ(*Mayfly*) カゲロウ属(*Ephemeroptera spp.*)、モスキート カ科(*Culicidae sp.*)、ガ ガ 亜目(*Heterocera spp.*)、上皮、鱗屑(*Dander*)、髪、および羽毛 カナリアの羽毛 カナリア諸島・アゾレス諸島原産 ネコの上皮 イエネコ(ドメスティクス(*domesticus*))、ウシの上皮 ウシ ニワトリの羽毛 ニワトリ(ドメスティクス)イヌの上皮 イヌ 雑種アヒルの羽毛 マガモ アレチネズミの上皮(

Gerbil Epithelia) スナネズミ (Meriones unguiculatus) ヤギの上皮 ヤギ ガチョウの羽毛 ガン属 ドメスティクス モルモット テンジクネズミの上皮 (テンジクネズミ) ハムスターの上皮 ゴールデンハムスター ブタの上皮 イノシシ ウマの上皮 ウマ マウスの上皮 ハツカネズミ インコの羽毛 オウム科、 ハトの羽毛 オウギバト ウサギの上皮 アナウサギ ラットの上皮 (Spithelia) ドブネズミ (Rettus norvegicus) ウール、 羊 羊 鱗屑 ネコ ノラネコ 鱗屑/抗原 (ドメスティクス) イヌ 鱗屑、イエイヌ 雑種ブードル 鱗屑 イエイヌ 真菌類 アクレモニウム属 (Acremonium) セファロスポリウム属 (Cephalosporium) ストリクツム (strictum) アクレモニウム属 (accremonium) アルテルナリア属 (Alternaria) 葉上生息菌 (Alternaria alternate tenuis) アスペルギルス属 (Aspergillus) アスペルギルス アムステロダミ グラウクス (Aspergillus amstelodami glaucus) アスペルギルス フラーブス (Aspergillus flavus) アスペルギルス フミガーツス (Aspergillus furmigatus) アスペルギルス ニズランス (Aspergillus nidulans) アスペルギルスニガー (Aspergillus niger) アスペルギルス テレウス (Aspergillus terreus) アスペルギルス ベジルコロール (Aspergillus versicolor) オウレオバシディウム (Aureobasidium) プルラリア プルランス (Pullularia pullulans) プルランス (pullulans) ビポラリス属 (Bipolaris) ドレックスレラ ソロキニアナ (Drechslera sorokiniana sorokiniana) (sorokiniana) ソロキニアナ (sorokiniana)、ヘルミントスポリウム属 サティヴァム (Helminthosporium sativum) 灰色かび病菌 (Botrytis cinerea) カンジダアルピカンス ケトミウム グロボスム (Chaetomium globosum) クラドスポリウム ヘルバレム (Cladosporium herbarum) クラドスポリウム (Cladosporium) ホルモデンドルム スファエロスペルムン ホルデイ (Hormodendrum sphaerospermum hordei) ドレクスラー クルブラリア スピシフェラ (Drechsleria Curvularia spicifera) スピシフェラ (spicifera) エピコッカム (Epicoccum) エピコッカム菌 プルブラセンズ (Epicoccum nigrum purpurascens) エピデルモフィトンフロッコスム (Epidermophyton floccosum) フザリウム モニリフォルメ (Fusarium moniliforme) フザリウムソラニ (Fusarium solani) ゲオトリクム オオスポラ ラクティス カンジドウム (Geotrichum Oospora lactis candidum) グリオクラディウム (Gliocladium) グリオクラディウム ビリデ デリクエッセンス (Gliocladium viride deliquescens) ヘルミントスポリウム属 (Helminthosporium) スポンジロクラジウム ソラニ アトロビレンズ (Spondylocladium solani atrovirens) ミクロスポルム (Microsporum) ミクロスポルム カニス ラノサム (Microsporum canis lanosum) ケカビ属 (Mucor) ムコ - ル サ - シネロイデス品種 (Mucor mucor mucor circinelloides f.) サ - シネロイデス ケカビ属 ムコ - ル サ - シネロイデス品種 (Mucor Mucor circinelloides f.) ラセモサス ルシタニカス (racemosus lusitanicus) ムコール プラムベウス (Mucor plumbeus) マイコゴン ペルニシオサ (Mycogone pernicioosa) アカバンカビ属 (Neurospora) ノイロスポラ インターメディア シトフィラ (Neurospora intermedia sitophila)、モニリア属 シトフィラ (Monilia si

10

20

30

40

50

t o p h i l a)

イネ褐紋病菌 (Nigrospora oryzae) パエシロマイセス バリオッテ
 イ (Paecilomyces variotii) ペニシリウム属 プレビ - コンパ
 クタム (Penicillium brevi - compactum) ペニシリウム
 カメンベルティ (Penicillium camemberti) ペニシリウム
 クリソゲナム (Penicillium chrysogenum) ペニシリウム
 ジギタタム (Penicillium digitatum) ペニシリウム エクスバ
 ンサム (Penicillium expansum) ペニシリウム ノタータム (P
 enicillium notatum) ペニシリウム ロックフォルティ ホーマ
 ベタエ (Phoma betae) ホーマ ホーマ ハーバラム ビグメンティバラ 10
 クモノスカビ (Rhizopus oryzae) リゾプス アリズス (Rhizop
 us arrhizus) クモノスカビ クモノスカビ ストロニファー ニグリカン
 ス (Rhizopus stolonifer nigricans) ロドトルラ属 (R
 hodotorula) ロドトルラ ムチラギノーザ ルブラ バー ムチラギノー
 ザ (Rhodotorula mucilaginoso rubra var. mu
 cilaginoso) サッカロマイセス セレビスエ (Saccharomyces
 cerevisiae) スコブラリオブシス プレビカウリス (Scopulari
 oopsis brevicaulis) 涙茸 (Serpula lacrymans)
 涙菌 (Merulius lacrymans) セトスフェリア エクセロヒルム
 ロストラータ (Setosphaeria Exserohilum rostrata 20
) ロストラートゥム (rostratum)、ヘルミントスポリウム属 ハロデス (H
 elminthosporium halodes) ステムフィリウム ボトリオスム
 (Stemphylium botryosum) ステムフィリウム ソラニ (Ste
 mphylium solani) トリコデルマ属 (Trichoderma) トリ
 コデルマ ハルジアナム ビリデ (Trichoderma harzianum vi
 ride) トリコフィトン属 (Trichophyton) トリコフィトン メンタ
 グロフィテス インタージギテール (Trichophyton mentagroph
 ytes interdigitale) トリコフィトン ルブルム (Trichop
 hyton rubrum) トリコセシウム (Trichothecium) セファ
 ロセシウム ローゼム (Cephalothecium roseum) ローゼム (r 30
 oseum) スマット (Smut) 大麦 スマット ウスチラゴ ヌーダ (Usti
 lago nuda) パーミュダグラス ウスチラゴ (Bermuda Grass
 ustilago) スマット シノドンティス (Smut cynodontis)
 トウモロコシ黒穂病 (Corn Smut) トウモロコシ黒穂菌 (Ustilago
 maydis) ジョンソングラス (Johnson Grass) スポリソリウム
 (Sporisorium) スマット クルエントゥム (Smut cruentum
) オートムギ スマット (Oat Smut) エンバク裸黒穂病菌 (Ustilag
 o avenae) 焼枯れ病 (Wheat Smut) ウスチラゴ トリチシイ (U
 stilago tritici) ポーレン バヒア バヒアグラス (Grass P
 ollens Bahia Paspalum notatum) バミュダ ギョウ 40
 ギシバ ブルー (Bermuda Cynodon dactylon Blue)、カ
 ナダ イチゴツナギ属 コンプレッサ (Poa compressa) ブルーム、スム
 ース ブロムグラス イネルミス (Smooth Bromus inermis) カ
 ナリア (Canary) クサヨシ (Phalaris arundinacea) コ
 ーン トウモロコシ カウチ/藪 (Couch/Quack) シバムギ (Elytri
 gia repens) (シバムギ (Agropyron repens)) ジョンソ
 ン モロコシ属 (Johnson Sorghum)、ハレペンセ (halepense
) ケンタッキー ブルー イチゴツナギ属 プラーテンシス (Kentucky Bl
 ue Poa pratensis) 干し草 ヒロハウシノケグサ (Meadow F
 escue Festuca pratensis) (エラチオール (elator) 50

)エンバク、栽培されたエンバク (*Avena sativa*) 果樹園 オーチャード
 グラス (*Orchard Dactylis glomerata*) レッド トップ
 コヌカグサ (*Red Top Agrostis gigantean*) (アルバ)ライ
 ムギ、栽培されたライムギ ライムギ、巨大野生エリムス属 (*Giant Wild L*
eymus) (エリムス (*Elymus*)) コンデンサチユス ライムギ (*conden*
satus Rye)、イタリアのドクムギ種 (*Italian Lolium pere*
nne ssp.) マルチフロラム ライムギ (*multiflorum Rye*)、
 通年性ペレニアルライグラス (*Perennial Lolium perenne*)
 スイート ヴァーナル ケナシハルガヤ (*Sweet Vernal Anthoxan*
ehum odoratum) チモシー オオアワガエリ (*Timothy Phle*
um pratense) ビロード シラゲガヤ (*Velvet Holcus la*
natus) コムギ、栽培されたコムギ (*Cultivated Triticum*
aestivum) カモジグサ (*Wheatgrass*)、エソムギ属 ウェスタン (*Elymus Western*) (カモジグサ属 (*Agropyron*)) スミジイ ウ
 イード (*smithii Weed*) ポーレン オールスケール アトリプレックス・
 ポリカルパ (*Pollens Allscale Atriplex polycarp*
a) バッカリス属 (*Baccharis*) ハマベノキ (*Baccharis hal*
imifolia) バッカリス属 (*Baccharis*) デザート・ブルーム (*Ba*
ccharis sarothroides) パローブッシュ (*Burrobrush*
) ヒメノクレア・サルソラ (*Hymenoclea salsola*) ケアレスウィ
 ード (*Careless Weed*) ホソアオゲイトウ (*Amaranthus hy*
bridus) オナモミ (*Cocklebur*) オナモミ属 (*Xanthium s*
trumarium) (コミュン (*commune*)) ドック (*Dock*)、 イエ
 ロー ギシギシ属 クリスパス (*Yellow Rumex crispus*) カミツ
 レモドキ (*Dog Fennel*) グリーンフェザー (*Eupatorium cap*
illifolium) アオノキリンソウ (*Goldenrod*) アオノキリンソウ
 属 (*Solidago spp.*)、
 麻 (*Hemp*)、ウェスタン アマランサス (*Western Amaranthus*)
 ウォーター ツベルクラータ (*Water tuberculatus*) (アクニダ・
 タマリシナ (*Acnida tamariscina*)) ヨード ブッシュ アレンロ
 ルフェ・オシデンタリス (*Iodine Bush Allenrolfea occi*
dentalis) エルサレムオーク (*Jerusalem Oak*) グッドキング
 ヘンリー (*Chenopodium botrys*) ホウキギノハメリア・パテンス (*Kochia / Firebush*) ニワクサ (*Kochia scoparia*) シ
 ロザ (*Lambs Quarter*) アカザ (*Chenopodium album*)
 マーシュエルダー (*Marsh Elder*)、ニワトコ (*Iva xanthifo*
lia) バーウィード マーシュエルダー (*Burweed Marsh Elder*
)、イバ・アングスチフォリア (*Iva angustifolia*) ナローリーフ
 マーシュエルダー (*Narrowleaf Marsh Elder*)、セイヨウニワト
 コ ラフ (*Iva annua Rough*) (シリアタ (*ciliata*)) メキシカ
 ン ティ アリタソウ (*Mexican Tea Chenopodium ambro*
sioides)、餅草 (*Mugwort*)、アルテミシア コモン バルガリス (*Ar*
temisia Common vulgaris) ヨモギ (*Mugwort*)、アル
 テミシア (*Artemisia*) ダークリーブド ルドビシアナ (*Darkleave*
d ludoviciana) イラクサ ウルティカ・ディオイカ (*Nettle U*
rtica dioica) パーマーズ アマランサス (*Palmer's Amar*
anthus) アマランサス パルメリ (*Amaranth palmeri*) シロ
 ザ (*Pigweed*)、アマランサス レッドルート (*Amaranthus Redr*
oot) / ラフ レトロフレクス (*Rough retroflexus*) シロザ (*Pig*
weed)、スピニー アマランサス スピノサス (*Spiny Amaranth*

10

20

30

40

50

hus spinosus) オオバコ (Plantain)、イギリス プランタゴ
 ランセオラタ (English Plantago lanceolata)、セイヨウ
 ニワトコ イバ アキシラリス (Poverty Weed Iva axillari
 s) Quailbrush アトリプレックス レンテフォアメス (Atriplex
 lentiformis) ラビット ブッシュ (Rabbit Bush) アンブ
 ローシア デルトイデア (Ambrosia deltoidea) ブタクサ (Rag
 weed)、デザート アンブローシア ドゥモサ (Desert Ambrosia
 dumosa) ブタクサ (Ragweed)、フォルス アンブローシア アカントカ
 ルパ (False Ambrosia acanthicarpa) ブタクサ (Rag
 weed)、ジャイアント アンブローシア トリフィダ (Giant Ambrosi
 a trifida) ブタクサ (Ragweed)、ショート アンブローシア アル
 テミシイフォリア (Short Ambrosia artemisiifolia)
 ブタクサ (Ragweed)、スレンダー アンブローシア コンフェルティフロラ (S
 lendar Ambrosia confertiflora) ブタクサ (Ragw
 eed)、アンブローシア サウザン (Ambrosia Southern) bid
 entata ブタクサ (Ragweed)、アンブローシア ウェスタン ブタクサモ
 ドキ (Ambrosia Western psilostachya) ロシアン ア
 ザミ (Russian Thistle) タンブルウィード (Salsola kal
 i) (ベスチファー (Sage)) セージ、コスタール アルテミシア カリフォルニア
 (Coastal Artemisia californica) セージ、パスチャ
 ー アルテミシア フリーギダ (Pasture Artemisia frigida)
 ヤマヨモギ (Sagebrush)、アルテミシア コモン トリデンタータ (Ar
 temisia Common tridentate) ヤマヨモギ (Sagebru
 sh)、アニュアル アトリプレックス リグティ (Annual Atriplex
 wrightii) ハマアカザ (Shadscale) アトリプレックス コンフェ
 ルティフォリア (Atriplex confertifolia) スイバ (Sorr
 el)、レッド/シープ (Red/Sheep) ギシギシ アケトセラ (Rumex
 acetosella) ウィングスケール (Wingscale) アトリプレックス
 カネスケンス (Atriplex canescens) ニガヨモギ (Wormwo
 od)、クソニンジン (Artemisia annua) アニュアル ツリー ポー
 レン (Annual Tree Pollen) アカシア (Acacia) アカシア
 種 (Acacia spp.)、ハンノキ (Alder)、ユーロピアン ハンノキ属 (E
 uropean Alnus) グルティノサ ハンノキ (glutinosa Al
 der)、レッド ハンノキ属 (Red Alnus) ルブラ ハンノキ (rubra
 Alder)、タグ ハンノキ属 (Tag Alnus) インカナ種 (incana
 spp.) 四放サンゴ目 (rugosa) ハンノキ、ホワイト ハンノキ属 (Wh
 ite Alnus) ロンビフォリア トネリコ (rhombifolia Ash)
 、アリゾナ トネリコ属 (Arizona Fraxinus) ベルチナ トネリコ (v
 elutina Ash)、グリーン/レッド トネリコ属 ペンシルバニア トネリ
 コ (pennsylvanica Ash)、オレゴン トネリコ属 (Oregon F
 raxinus) ラティフォリア トネリコ (latifolia Ash)、ホワイ
 ト トネリコ アメリカーナ (White Fraxinus americana)
 アスペン ヤマナラシ (Aspen Populus tremuloides) ヤマ
 モモ (Bayberry) シロコヤマモモ (Myrica cerifera) ブナ
 、アメリカ アメリカブナ (Fagus grandifolia) (アメリカーナ)
 モクマオウ属 (Beefwood) / オーストラル (Austral) モクマオウ属 (C
 asuarina) イアン マツ (ian Pine) エクイセティフォリア カバ
 ノキ (equisetifolia Birch)、レンタカンバ (Betula le
 nta) ブラック/スイート カバノキ、ユーロピアン シラカンバ (Europea
 n Betula pendula) ホワイト カバノキ、レッド/リバー リバーバ

10

20

30

40

50

ーチ (Red/River Betula nigra) カバノキ、スプリング マカ
 ンバ属 オクシデンタリス (Spring Betula occidentalis
) (フォンティナリス (fontinalis)) カバノキ、ホワイト グレイバーチ (Betula populifolia) トネリコバカエデ (Box Elder)
 トネリコバノカエデ スギ (Cedar)、ニホンスギ (Japanese Cryptomeria) ジャポニカ種 (japonica) スギ、マウンテン ジュニペルス
 属 アシェイ (Mountain Juniperus ashei) (サビノイデス (sabinooides)) スギ、レッド ジュニペルス属 (Red Juniperus)
) パージニアナ スギ (virginiana Cedar)、ソルト ギョリュウ 10
 ガリカ (Salt Tamarix gallica) コットンウッド (Cottonwood)、ブラック バルサムポブラ種 (Populus Black balsamifera ssp.) トリコカルバ コットンウッド (trichocarpa Cottonwood)、ポブラ属 イースタン デルトイデス (Populus Eastern deltoides) コットンウッド、ポブラ属 (Populus) フリーモント フレモンティー (Fremont fremontii) コットンウッド、リオ ポブラ属 (Rio Populus) グランデ ビスリゼニ (Grande wislizeni) コットンウッド、ポブラ属 ウエスタン モニリフェラ (Western monilifera) (サルゲンティー (sargentii)) イトスギ (Cypress)、アリゾナ アリゾナイトスギ (Cupressus arizonica) イトスギ、ボールド ヌマスギ (Bald Taxodium disticum) イトスギ (Cypress)、イタリア カブレサス・センパーヴァイレンス (Cupressus sempervirens) ニレ (Elm)、アメリカ アメリカニレ (Ulmus americana) ニレ、シーダー ニレ属 (Cedar Ulmus) クラシフォリア (crassifolia) ニレ、シベリアン シベリアニレ (Ulmus pumila)
 ユーカリ属 (Eucalyptus) ユーカリプタス・グローバラス (Eucalyptus globulus)、エノキ (Hackberry) アメリカハシバミ (Celtis occidentalis) ヘーゼルナッツ アメリカハシバミ (Corylus americana) ヘーゼルナッツ、ハシバミ (Corylus) ヨーロピアン ハシバミ (European avellana) ヒッコリー、ピグナット 30
 カリヤ グラブラ (Pignut Carya glabra) ヒッコリー、カリヤ オバタ (Carya ovata) シャグバーク ヒッコリー (Shagbark Hickory)、シェルバークヒッコリー (Carya laciniosa) シェルバーク ヒッコリー (Shellbark Hickory)、ホワイト カリヤ アルバ (White Carya alba) ビャクシン (Juniper)、ワンシード ビャクシン属 (Oneseed Juniperus) 単種子のビャクシン (monosperma Juniper)、ピンチョー ビャクシン属 (Pinchot Juniperus) pinchotii ビャクシン、ロッキー ビャクシン属 (Rocky Juniperus) マウンテン スコプロルム ビャクシン (Mountain scopulorum Juniper)、ユタ ビャクシン属 (Utah Juniperus) オステオスペルマ ビャクシン (osteosperma Juniper) 40
 (er)、ウエスタン ビャクシン属 (Locust Blossom) オステオスペルマ (Western Juniperus occidentalis) ローカスト ビャクシン (Locust Blossom)、ハリエンジュ属 (Robinia) ブラック ニセアカシア (Black pseudoacacia) マンゴー ブロッサム マンゴー属 (Mangifera) インディカ (indica) メーブル、コースト ヒロハカエデ (Coast Acer macrophyllum) メーブル、レッド ベニカエデ (Acer rubrum) メーブル、シルバー ギンヨウカエデ (Acer saccharinum) メーブル、シュガー ギンヨウカエデ (Acer saccharum) メラレウカ (Melaleuca) ニアウリ (Melal 50

euca quinquenervia) (カユブテ (leucadendron))、
 メスキート (Mesquite) プロソピス属 (Prosopis) グランデュロー
 サ (glandulosa) (ジュリフローラ (juliflora)) クワ、ペーパー
 コウゾ属 (Broussonetia) パピリフィラ (papyrifera) ク
 ワ、レッド アカミグワ (Morus rubra) クワ、ホワイト トウグワ (Mo
 rus alba) オーク、コナラ属 (Quercus) アリゾナ / Gambel
 gambeiji オーク、ブラック クエルシトロン (Quercus veluti
 na)、 オーク、バー (Bur) コナラ属 マクロカーパ (macrocarpa)
 オーク、カリフォルニア コナラ属 ブラック kelloggii オーク、カリフ
 オルニア コナラ属 ライブ アグリフォリア (Live agrifolia) オーク 10
 ク、カリフォルニア コナラ属 ロバタ ホワイト / バレー (White / Valley
) オーク、イングリッシュ ヨーロッパコナラ (Quercus robur) オーク、
 ヒイラギ コナラ属 セイヨウヒイラギ (ilex) オーク、ポスト コナラ属
 ステラータ (stellata) オーク、レッド コナラ属 ルブラ (rubra)
 オーク、スクラブ (Scrub) コナラ属 デュモサ (dumosa) オーク、バ
 ージニア (Virginia) コナラ属 ライブ バージニアナ (Live virg
 iniana) オーク、ウォーター (Water) コナラ属 ニグラ (nigra)
 オーク、ウエスタン コナラ属 ホワイト / グレー garryana オーク、ホウ
 イト ホワイトオーク オリーブ オーレ ユーロペン (Olea europaea)
 オリーブ、ロシアン グミ アンガスティフォリア (Elaeagnus angus
 tifolia) オレンジ ポーレン シトラス シネンシス (Citrus sin
 ensis) パーム、クイーン アレカストルム ロマンゾフィアヌム (Arecas
 trum romanzoffianum) (ココス プルモサ (Cocos plum
 osa)) ピーカン ベカンヒッコリー (Carya illinoensis) ペ
 パー ツリー コショウボク (Schinus molle) ペPPER コショウボク
 ツリー / フロリダ テレビンティフォーリウス (terebinthifolius)
 Holly Pine、タエダマツ属 (Pinus) タエダ マツ、イースタン ス
 トロブマツ (Pinus strobus) ホワイト マツ、ロングリーフ (Lon
 gleaf) ダイオウマツ (Pinus palustris) マツ、ボンデローサ
 (Ponderosa) ボンデローサマツ (Pinus ponderosa) マツ 30
 、スラッシュ (Slash) マツ属 エリオッティ (elliottii) マツ、バ
 ージニア マツ属 バージニアナ (Virginia) マツ、ウエスタン マツ属 モ
 ンティコラ (monticola) ホワイト マツ、イエロー マツ属 エキナタ (e
 chinata) ポブラ、ロンバルディ (Lombardy) セイコウハコヤナギ (P
 opulus nigra) ポブラ、ホワイト ウラジロハコヤナギ (Populu
 s alba) イボタノキ (Privet) ヨウシュイボタ (Ligustrum
 vulgare) スイートガム (Sweet Gum) モミジバフウ (Liquid
 ambar styraciflua) スズカケノキ (Sycamore)、イースタ
 ン アメリカスズカケノキ (Platanus Western racemosa)、
 オリエンタル プラタナス スズカケノキ (Platanus Oriental or
 ientalis Sycamore)、プラタナス ウエスタン ラセモサ (race
 mosa) スズカケノキ / ロンドン プラタナス プレーン アセリフォリア ウォー
 ルナット (Sycamore / London Platanus Plane acer
 ifolia Walnut)、ブラック クロクルミ (Juglans nigra)
 ウォールナット、クルミ属 (Juglans) カリフォルニア ブラック カリフォ
 ルニカ ウォールナット、イングリッシュ テウチグルミ (English Jugla
 ns regia) ヤナギ (Willow)、アロヨ サリクス (Arroyo Sa
 lix) lasiolepis ヤナギ、ブラック サリクス ニグラ (Black
 Salix nigra) ヤナギ、ネコナヤギ サリクス (Pussy Salix)
 ディスカラーフラワー：野生のおよび栽培されたデイジー (Wild & Culti 50

vated Daisy)、フランスギク(Ox-Eye) フランスギク(Chrysanthemum leucanthemum) タンポポ(Dandelion) セイヨウタンポポ(Taraxacum officinale) ヒマワリ ヘリアンサス アナス(Helianthus annuus) 栽培されたファームプラント ポーレン(Pollen) アルファルファ(Alfalfa) ウマゴヤシ属(Medicago) サティヴァ(sativa) トウゴマの種子(Castor Bean Ricinus) コミュニス(communis) クローバー、レッド アカツメクサ(Red Trifolium pratense)、マスタード アブラナ属(Brassica spp.) シュガー ビート サトウダイコン(Beta vulgaris) 10

植物栄養素 アーモンド プルーナス・ダルシス(Prunus dulcis) アップル リンゴ属 アプリコット アンズ 植物栄養素 バナナ(Banana) バナナ(Musa paradisiaca)(サピエンタム) オオムギ(Barley) オオムギ属(Hordeum vulgare) ビーン、リマ アオイマメ ビーン(Lima Phaseolus lunatus Bean)、ネイビー インゲンマメ ビーン、マダラ(Pinto) インゲンマメ属(Phaseolus sp.) ビーン、レッド キドニー インゲンマメ種(Red Kidney Phaseolus sp.) ビーン、インゲンマメ属 スtring/グリーン ブルガリス(String/Green vulgaris) ブラックベリー キイチゴ属(Rubus) allegheniensis ブルーベリー ブルーベリー種 ブロッコリー カリフラワー ソバ(Buckwheat) ソバ(Fagopyrum esculentum) 20

キャベツ(Cabbage) キャベツ(Brassica oleracea var. capitata) カカオ豆 テオブロマカカオ カンタローブ キューカミス・メロ ニンジン(Carrot) ニンジン(Daucus carota) カリフラワー(Cauliflower) カリフラワー(Brassica oleracea var. botrytis) セロリ(Celery) セロリ(Apium graveolens var. dulce) チェリー サクラ種 シナモン ニッケイ属 ベラム コーヒー アラビカコーヒー コーン トウモロコシ クランベリー オオミツルコケモモ キュウリ(Cucumbe) キュウリ(Cucumis sativus) 30

ニンニク(Garlic) ニンニク(Allium sativum) ショウガ(Ginger) ショウガ(Zingiber officinale) ブドウ(Grape) ブドウ種(Vitis) グレープフルーツ(Grapefruit) グレープフルーツ(Citrus paradisi) ホップ(Hops) ホップ(Humulus lupulus) レモン(Lemon) レモン(Citrus limon) レタス(Lettuce) レタス(Lactuca sativa) モルト マッシュルーム(Mushroom) マッシュルーム(Agaricus campestris) マスタード アブラナ種 ナツメグ ニクズク オート麦(Oat) オート麦(Avena sativa) オリーブ(Olive)、グリーン オリーブ(Olea europaea) オニオン(Onion) オニオン(Allium cepa) 40

オレンジ(Orange) オレンジ(Citrus sinensis) エンドウ、ブラックアイ ササゲ エンドウ、グリーン エンドウ(イングリッシュ)、ピーチ プルナス・パーシカ セイヨウナシ パイラス・コムニス ペッパー ブラック コショウ ペッパー、グリーン トウガラシ パイナップル(Pineapple) パイナップル(Ananas comosus) ポテト、スイート サツマイモ ポテト、ホワイト ジャガイモ ラズベリー ヨーロッパキイチゴ ライス オリザ・サティバ ライムギ(Rye) ライムギ(Secale cereale) セサミ シード ゴマ属 オリエンタル(ゴマ(indicum)) ダイズ(Soybean) ダイズ(Glycine max) ホウレンソウ(Spinach) ホウレンソウ(Spinacia oleracea) カボチャ、 イエロー ペポカボチャ、イチゴ ノイチゴ トマト(Tomato) トマト(Lycopersicon 50

esculentum) (トマト (lycopersicum)) カブ (Turnip) カブ (Brassica rapa var. rapa) バニラビーン バニラ スイカ (Watermelon) スイカ (Citrullus lanatus var. lanatus) コムギ (Wheat)、ホール コムギ (Triticum aestivum) 魚および貝 バス、ブラック オオクチバス属 ナマズ アメリカカナマズ ハマグリ ホンビノスガイ ホンビノスガイ タラ タイセイヨウマダラ カニ ワタリガニ ヒラメ カレイ種 ハリバ オヒョウ種 ロブスター (Lobster) ロブスター (Homarus americanus) サバ タイセイヨウサバ オイスター アメリカガキ パーチ タイセイヨウアカウオ サーモン タイセイヨウサケ イワシ ニシン ホタテガイ ペクタン マゲラニカス シュリンブ クルマエビ種 マス、レイク イワナ マグロ (Tuna Fish) マグロ (Thunnus) 種、動物性食品 ビーフ ウシ ラム ヒツジ ブタ イノシシ 鶏肉加工品 チキン ニワトリ ニワトリの卵、チキン、ニワトリ、白身 (ニワトリ)、黄身 (シチメンチョウ)、カゼイン、ブラジル ナッツ パーソレシア・エクセルサ、カシュー ナッツ アナカーディム・オシデンタル、ココナッツ ココヤシ、ハシバミノヘーゼルナッツ コリラス・アメリカーナ ピーナツ ラッカセイ、ピーカン カルヤ・イリノエンシス、クルミ、ブラック クロクルミ ウォールナット、イングリッシュテウチグルミ、およびラテックス、からなる群からのアレルゲンから選択される抗原に対するアレルギー反応である。IgE から IgG へと抗体のアイソタイプを切り替えることをさらに含む方法も開示される。

10

20

【0095】

66. 本明細書に開示される抗体は、毒素にさらされた対象を治療するためにも用いられ得る。よって、一態様では、本明細書で開示されるのは、1つ以上の抗体を対象に投与することを含む、疾病または病気を抑制または治療する方法であって、各抗体は、個々に抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的であって、その抗原は、アブリン、コノトキシンジアセトキシシルベノールウシ海綿状脳症因子、リシン、サキシトキシシン、テトロドトキシシン、エプシロン毒素、ボツリヌス神経毒、志賀毒素、ブドウ球菌エンテロトキシシン、T-2毒素、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、および百日咳毒素を含むがこれらに限定されない。

30

【0096】

D. 暴露を診断または検出する方法

67. 開示される抗体の1つの使用は、抗原への暴露の検出、または疾病もしくは病気の診断に関するものであることが理解され、かつ本明細書で企図される。抗体は抗原に結合するので、標識した抗体の使用は、抗体が標的に結合した時に検出することを可能とする。この場合、標的は、ウイルス抗原、バクテリアの抗原、真菌抗原、寄生虫抗原、癌抗原、アレルゲン、または毒素であり得る。標識した抗体の存在の検出は、標的抗原への暴露を示すか、または、診断を提供するであろう。よって、本明細書に開示される方法は、対象における疾病または病気を診断する、または、疾病、病気、もしくは毒素に関連する抗原への対象の暴露を検出する方法であって、その方法は、対象から組織サンプルを得ること、および、組織を1つ以上の抗体に接触させることを含み、各抗体は、個々に抗原の立体構造変化を通してのみ抗体にアクセス可能である抗原決定基または非表面発現抗原に関して特異的であって、1つ以上の抗体は検出可能な標識を含み、1つ以上の抗体の検出は、対象が疾病または病気を有することを示し、または、疾病、病気、または毒素に伴う抗原への暴露を示す。

40

【0097】

68. 組織サンプルは、血液 (末梢血および末梢血単核細胞を含む)、生検サンプル (例えば、脾臓、肝臓、骨髄、胸腺、肺、腎臓、脳、唾液腺、皮膚、リンパ節、および腸管)、並びに肺洗浄により取得される試料 (例えば、気管支肺胞洗浄 (BAL)) を含むが、これらに限定されない、対象から合理的に抽出され得るあらゆる組織を含み得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。開示される方法は、当該技術分野で知られる免疫

50

検出のあらゆる方法、および、検出を促進するあらゆる使用可能な方法で標識される標識抗体を利用し得ることがさらに理解される。

【0098】

69. 開示される診断または検出方法は、病原体感染（例えば、ウイルス、バクテリア、真菌、もしくは寄生虫感染）、癌、または毒素への暴露を診断または検出することに用いられ得ることが理解される。よって、一態様では、本明細書に開示されるのは、病原体感染が単純疱疹ウイルス1型、単純疱疹ウイルス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、痘瘡ウイルス、水疱性口炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、A型インフルエンザ（H1N1または他のブタH1を含む。）、B型インフルエンザ、麻疹ウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus）、RSウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、レオウイルス、黄熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、シンドビスウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス1型、ハンタウイルス、風疹ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、およびヒト免疫不全ウイルス2型、からなる群から選択されるウイルスの感染である、診断または検出方法である。

10

20

【0099】

70. 一態様では、本明細書に開示されるウイルス感染を診断または検出する方法は、組織サンプルをウイルス抗原に対する抗体に接触させることを含む。よって、検出する抗体が特異的である抗原が、ウイルスの糖タンパク質（GP）、ポータルタンパク質、テグメントタンパク質、カプシドタンパク質、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、DNA結合タンパク質、核タンパク質（NP）、核マトリックスタンパク質（nuclear matrix protein）、エンベロープタンパク質（ENV）、核抗原、膜タンパク質、ウイルスの初期遺伝子によりコードされるタンパク質、群特異抗原（gag）タンパク質、血球凝集素（HA）、ノイラミニダーゼ（NA）、またはマトリックスタンパク質、である方法も開示される。ウイルス抗原の具体的な例は、ENV、GP160（HIV）GP120（HIV）、GP41（HIV）、EBNA-1、EBNA-2、EBNA-3、LMP-1、LMP-2、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、NSP1、NSP2、NSP3、NSP4、NSP5、NSP10、NSP14、NSP15、NSP16、NSP29、G35P、G38P、G39P、zygocinタンパク質、VP5タンパク質、3ABタンパク質、L4-22Kタンパク質、L4-100Kタンパク質、ORF17タンパク質、S7タンパク質、S9タンパク質、S10タンパク質、HBXIPタンパク質、UL3.5タンパク質、ウイルス感染関連抗原タンパク質、3ABCタンパク質、Cngタンパク質、2BCタンパク質、p58タンパク質、A40Rタンパク質、vpuタンパク質、VPXタンパク質、BPLF1タンパク質、NEFタンパク質、SGTAタンパク質、UL102タンパク質、p121タンパク質、VP35タンパク質、SPP1 Pac領域タンパク質、pXタンパク質、Nタンパク質、アグノタンパク質、シグマNSタンパク質、ファージリプレッサータンパク質、U(S)3タンパク質キナーゼ、ToxRタンパク質、LexAタンパク質、ラムダCIRリプレッサータンパク質、MuNerタンパク質、およびTatタンパク質、を含むがこれらに限定されない。

30

40

【0100】

71. 抗原または病原体の感染がバクテリア感染である、病原体感染を診断し、またはその暴露を検出する方法も開示される。例えば、本明細書に開示されるのは、バクテリア感染が、結核菌、マイコバクテリウム・ボビス、マイコバクテリウム・ボビス菌株BCG

50

、BCG亜株、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*M. intracellular*)、マイコバクテリウム・アフリカム、カンサシ菌、マイコバクテリウム・マリナム、マイコバクテリウム・ウルセランス、マイコバクテリウム・アビウム亜種副結核症、ノカルジアアステロイデス、他のノカルジア属種、レジオネラニューモフィラ、他のレジオネラ属種、腸チフス菌、他のサルモネラ属種、シゲラ属種、ペスト菌、パストレラヘモリチカ、パストレラムルトシダ、他のパストレラ属種、アクチノバチルス・ブルロニューモニア、リステリア菌、リステリア・イバノビイ、ブルセラアボルトス、他のブルセラ属種、コウドリア・ルミナンチウム、クラミジア肺炎病原体、トラコーマクラミジア、オウム病クラミジア、コクシエラパーネッティ、他のリケッチア属種、エーリキア属種、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿レンサ球菌、ストレプトコッカスアガラクティエ、炭疽菌、大腸菌、コレラ菌、カンピロバクター属種、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoea*)、緑膿菌、他のシュードモナス属種、インフルエンザ菌、デュークレ桿菌、他のヘモフィルス属種、破傷風菌、他のクロストリジウム属種、エルシニア・エンテロコリチカ(*Yersinia enterocolitica*)、および他のエルシニア属種、からなる群から選択されるバクテリアによる感染である、方法である。一態様では、検出される抗体が特異的であるバクテリアの抗原は、バクテリアのオリゴ糖、多糖類、もしくはリポ多糖類；線毛構造および生合成、抗菌剤耐性、重金属移送、バクテリア附着、余分な細胞質基質輸送、または分泌されたヒドロラーゼに関連するタンパク質；エキソポリサッカライド；フミン酸；N-アセチルムラミン酸(NAM)；N-アセチルグルコサミン(NAG)；リビトールテイコ酸およびグリセロールテイコ酸を含むタイコ酸；O-抗原；リポドA；ピリンタンパク質；ポリン；MA0829；またはSbsB、を含むバクテリア表面タンパク質であり得るがこれらに限定されない。さらに他の態様では、抗原は、微生物バイオフィルムの成分であり得、その例は、エキソポリサッカライド、フミン酸、または他のフミン物質を含むがこれらに限定されない。

【0101】

72. 他の態様では、本明細書に開示されるのは、感染または抗原が寄生生物である、感染を診断する、または、抗原暴露を検出する方法である。開示される方法を用いて検出または診断され得る寄生生物の例は、トキソプラズマ原虫、マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、他のマラリア原虫属種、トリパノソーマブルーセイ、トリパノソーマクルージ、森林型熱帯リーシュマニア、他のリーシュマニア属種、マンソン住血吸虫、他の住血吸虫属種、および赤痢アメーバからなる群から選択される寄生生物を含む。開示されるのは、抗原が、パラシトホーラスバキュオール膜封入メロゾイト構造、ガラクトース抑制接着タンパク質、TSOL16、MSP1、AMA1、トリプトファンリッチ抗原、MIC1、MAG1、またはSAG1、である方法も含む。

【0102】

73. 他の態様では、本明細書に開示されるのは、真菌がカンジダアルビカンス、クリプトコックスネオフォルマンス、ヒストプラズマ・カプスラーツム(*Histoplasma capsulatum*)、アスペルギルスフミガーツス、コクシジオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)、南アメリカ分芽菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、ブラストミセス・デルマティティディス(*Blastomyces dermatitidis*)、カリニ原虫(*Pneumocystis carinii*)、ペニシリウム・マルネツフェイ(*Penicillium marneffii*)および葉上生息菌、からなる群から選択される、真菌への暴露を検出する、または、真菌感染を診断する方法である。検出される抗体が特異的である真菌抗原は、Dse1、Int1、グルクロノキシロマンナン莢膜性多糖類、マンノースポリマー(マンナン)、ガラクトマンナン、Aspf16およびAspf9、O-グリコシルヒドロラーゼ、-エンドグルカナーゼ、CRH様タンパク質、エノラーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、アルドラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、トランスケトラーゼ、ホスホグルコムターゼ、HSP30, 60, 80および90、AHP1、伸長因子1、リーシ

10

20

30

40

50

ユマニア伸長因子 4 a、ホスホグルコムターゼ、リボソーム性 L 10 タンパク質、PEP 2、ギ酸デヒドロゲナーゼ、ヒストン H 3、またはキチン質、であり得ることが理解され、かつ本明細書で企図される。

【0103】

74. 抗原が、アブリン、コノトキシンジアセトキシシルベノールウシ海綿状脳症因子、リシン、サキシトキシシ、テトロドトキシシ、エプシロン毒素、ボツリヌス神経毒、志賀毒素、ブドウ球菌エンテロトキシシ、T - 2 毒素、ジフテリア毒素、破傷風トキシソイド、および百日咳毒素、からなる群から選択される毒素である、または、これらに由来する、抗原への暴露を検出する方法も本明細書に開示される。

【0104】

1. 免疫学的測定法および蛍光色素

75. 上記検出および診断方法のそれぞれは、標識抗体の使用を通じて免疫検出を利用する。種々の有用な免疫検出方法の工程は、例えば、免疫検出方法に関する具体的な教示に関してそれぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Maggio et al, Enzyme-Immunoassay, (1987) および Nakamura, et al, Enzyme Immunoassays: Heterogeneous and Homogeneous Systems, Handbook of Experimental Immunology, Vol. 1: Immunochimistry, 27.1-27.20 (1986) のような学術文献に記載されている。もっとも単純で直接的な意味における免疫学的測定法は、抗体と抗原の間の結合に関わる結合アッセイである。多くのタイプおよび形式の免疫学的測定法が知られ、その全てが、開示されるバイオマーカーの検出に適している。免疫学的測定法の例は、酵素免疫測定法 (ELISA)、放射免疫測定法 (RIA)、放射性免疫沈降法 (radioimmune precipitation assay) (RIPA)、イムノビーズ捕獲アッセイ (immunobead capture assay)、ウエスタンブロット法、ドットブロット法、ゲルシフト法、フローサイトメトリー、タンパク質アレイ、マルチプレックスビーズアレイ (multiplexed bead array)、磁気捕獲 (magnetic capture)、in vivo イメージング、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET)、および蛍光退色後回復/局在測定 (fluorescence recovery/localization after photobleaching) (FRAP/FLAP) である。

【0105】

76. 一般的に、免疫学的測定法は、事情次第で、免疫複合体の形成を可能にするのに有効な状況下で、(開示されるバイオマーカーのような) 関心分子を含むと思われるサンプルを、その関心分子に対する抗体に接触させること、または、(開示されるバイオマーカーに対する抗体のような) 関心分子に対する抗体を、その抗体により結合され得る分子に接触させることを伴う。免疫複合体 (一次免疫複合体) の形成を可能にするのに有効な条件および十分な時間のもとで、サンプルを、関心分子に対する抗体、または、関心分子に対する抗体により結合され得る分子、と接触させることは、一般的に、単純に分子または抗体とサンプルを接触させて、その混合物を十分に長い時間インキュベートし、抗体が、そこに存在する分子 (例えば抗原) のうちその抗体に結合し得るものと免疫複合体を形成する (すなわち結合する) ようにすることである。免疫学的測定法の多くの形態では、組織切片、ELISA プレート、ドットブロット、またはウエスタンブロットのような、サンプル-抗体組成物を、その後洗浄して、あらゆる非特異的結合抗体種を除くことができ、一次免疫複体内で特異的に結合している抗体のみを検出することを可能とする。

【0106】

77. 免疫学的測定法は、サンプルにおける (開示されるバイオマーカーまたはこれらの抗体のような) 関心分子の量を検出または定量化する方法を含み得、方法は、一般的には、結合プロセス中に形成される何らかの免疫複合体の検出または定量化を伴う。一般的に、免疫複合体形成の検出は、当該技術分野でよく知られており、種々のアプローチの適用を通じて達成され得る。これらの方法は、一般的には、あらゆる放射性、蛍光性、生物学的、もしくは酵素学的タグまたはあらゆる他の公知の標識のような標識またはマーカー

10

20

30

40

50

の検出に基づく。

【0107】

78. 本明細書で用いられるように、標識は、蛍光色素、ビオチン/ストレプトアビジンのような結合ペアの成分、金属（例えば、金）、または、例えば有色基質もしくは蛍光を産生することによって検出され得る分子と特異的に相互作用し得るエピトープタグを含み得る。タンパク質を検出可能に標識するために適する物質は、蛍光色素（本明細書では、蛍光色素（フルオロクローム）および蛍光体（フルオロフォア）としても知られる）、および比色分析（colorometric）の基質と反応する酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ）を含む。蛍光色素の使用は、一般的には、非常に少量においてそれらを検出できるので、発明の実施において好ましい。さらに、多数の抗原が1つのアレイで反応する場合、各抗原を、同時検出のための別個の蛍光化合物で標識し得る。アレイ上で標識されたスポットは、蛍光光度計を用いて検出され、シグナルの存在は、特異的抗体に結合された抗原を示す。

10

【0108】

79. 蛍光体は、発光する化合物または分子である。典型的には、蛍光体は、1つの波長で電磁エネルギーを吸収し、第2の波長で電磁エネルギーを放出する。代表的な蛍光体は、1,5IAEDANS; 1,8-ANS; 4-メチルウムベリフェロン; 5-カルボキシ-2,7-ジクロロフルオレセイン; 5-カルボキシフルオレセイン(5-FAM); 5-カルボキシナフト(Carboxynaptho)フルオレセイン; 5-カルボキシテトラメチルローダミン(Carboxytetramethylrhodamine) (5-TAMRA); 5-ヒドロキシトリプタミン(5-HAT); 5-ROX(カルボキシ-X-ローダミン); 6-カルボキシローダミン(Carboxyrhodamine) 6G; 6-CR 6G; 6-JOE; 7-アミノ-4-メチルクマリン; 7-アミノアクチノマイシン(Aminoactinomycin) D(7-AAD); 7-ヒドロキシ-4-イメチルクマリン; 9-アミノ-6-クロロ-2-メトキシアクリジン(ACMA); ABQ; 酸性フクシン; アクリジンオレンジ; アクリジンレッド; アクリジンイエロー; アクリフラビン; アクリフラビンフォイルゲンSITSA; エクオリン(発光タンパク質); AFP-自家蛍光タンパク質(AutoFluorescent Protein) - (Quantum Biotechnologies) see sgGFP, sgBFP; Alexa Fluor 350(商標); Alexa Fluor 430(商標); Alexa Fluor 488(商標); Alexa Fluor 532(商標); Alexa Fluor 546(商標); Alexa Fluor 568(商標); Alexa Fluor 594(商標); Alexa Fluor 633(商標); Alexa Fluor 647(商標); Alexa Fluor 660(商標); Alexa Fluor 680(商標); アリザリンコンプレクソン(Alizarin Complexon); アリザリンレッド; アロフィコシアニン(APC); AMC, AMCA-S; アミノメチルクマリン(AMCA); AMCA-X; アミノアクチノマイシン(Aminoactinomycin) D; アミノクマリン; アニリンブルー(Anilin Blue); ステアリン酸アントロシル(Anthrocyll stearate); APC-Cy7; APTRA-BTC; APTS; アストラゾンブリリアントレッド(Astrazon Brilliant Red) 4G; アストラゾンオレンジ(Astrazon Orange) R; アストラゾンレッド(Astrazon Red) 6B; アストラゾンイエロー(Astrazon Yellow) 7GLL; アタブリン; ATTO-TAG(商標)CBQCA; ATTO-TAG(商標)FQ; オーラミン; オーロホスフィン(Aurophosphine) G; オーロホスフィン(Aurophosphine); BAO9(ビスアミノフェニルオキサジアゾール(Bisaminophenyl oxadiazole)); BCECF(高いpH); BCECF(低いpH); 硫酸ベルベリン(Berberine Sulphate); ベータラクタマーゼ; BFP青色偏移GFP(BFP blue shifted GFP)(Y66H); 青色蛍光タンパク質; BFP/GFP FRET; ビマン; ビスベ

20

30

40

50

ンゼミド (Bis benz emide) ; ビスベンズイミド (Bis benz imide) (Hoechst) ; ビス - BTC ; Blancophor FFG ; Blancophor SV ; BOBO (商標) - 1 ; BOBO (商標) - 3 ; Bodipy 492 / 515 ; Bodipy 493 / 503 ; Bodipy 500 / 510 ; Bodipy ; 505 / 515 ; Bodipy 530 / 550 ; Bodipy 542 / 563 ; Bodipy 558 / 568 ; Bodipy 564 / 570 ; Bodipy 576 / 589 ; Bodipy 581 / 591 ; Bodipy 630 / 650 - X ; Bodipy 650 / 665 - X ; Bodipy 665 / 676 ; Bodipy Fl ; Bodipy FL ATP ; Bodipy Fl - Ceramide ; Bodipy R6G SE ; Bodipy TMR ; Bodipy TMR - X conjugate ; Bodipy TMR - X , SE ; Bodipy TR ; Bodipy TR ATP ; Bodipy TR - X SE ; BO - PRO (商標) - 1 ; BO - PRO (商標) - 3 ; プリリアントスルフォフラビン (Brilliant Sulphoflavin) FF ; BTC ; BTC - 5N ; カルセイン ; カルセイブルー ; カルシウムクリムソン (Calcium Crimson) - ; カルシウムグリーン (Calcium Green) ; カルシウムグリーン (Calcium Green) - 1 Ca^{2+} Dye ; カルシウムグリーン (Calcium Green) - 2 Ca^{2+} ; カルシウムグリーン (Calcium Green) - 5N Ca^{2+} ; カルシウムグリーン (Calcium Green) - C18 Ca^{2+} ; カルシウムオレンジ (Calcium Orange) ; カルコフロールホワイト ; カルボキシ - X - ロードミン (Carboxy - X - rhodamine) (5 - ROX) ; Cascade Blue (商標) ; Cascade Yellow ; カテコールアミン ; CCF2 (ジーンブレイザー (GeneBlazer)) ; CFDA ; CFP (シアン蛍光タンパク質 ; CFP / YFP FRET ; クロロフィル ; クロモマイシン A ; クロモマイシン A ; CL - NERF ; CMFDA ; セレンテラジン ; セレンテラジン cp ; セレンテラジン f ; セレンテラジン f cp ; セレンテラジン h ; セレンテラジン hep ; セレンテラジン ip ; セレンテラジン n ; セレンテラジン O ; クマリンファロイジン (Coumarin Phalloidin) ; C - フィコシアニン (phycocyanine) ; CPM イメチルクマリン ; CTC ; CTC ホルマザン ; Cy2 (商標) ; Cy3 . 1 8 ; Cy3 . 5 (商標) ; Cy3 (商標) ; Cy5 . 1 8 ; Cy5 . 5 (商標) ; Cy5 (商標) ; Cy7 (商標) ; Cyan GFP ; 環状 AMP フルオロセンサー (cyclic AMP Fluorosensor) (FiCRhR) ; ダブシル ; ダンシル ; ダンシルアミン ; ダンシルカダベリン ; ダンシルクロリド ; ダンシルDHPE ; ダンシルフルオリド ; DAPI ; Dapoxyl ; Dapoxyl 2 ; Dapoxyl 3 ' DCFDA ; DCFH (ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート (Dichlorodihydrofluorescein Diacetate)) ; DDAO ; DHR (ジヒドロロードミン (Dihydorhodamine) 123) ; Di - 4 - ANEPPS ; Di - 8 - ANEPPS (non - ratio) ; DiA (4 - Di 16 - ASP) ; ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート (Dichlorodihydrofluorescein Diacetate) (DCFH) ; DiD - 脂溶性トレーサー (Lipophilic Tracer) ; DiD (DilC18 (5)) ; DIDS ; ジヒドロロードミン (Dihydorhodamine) 123 (DHR) ; Dil (DilC18 (3)) ; I ジニトロフェノール ; DiO (DiOC18 (3)) ; DiR ; DiR (DilC18 (7)) ; DM - NERF (高い pH) ; DNP ; ドーパミン ; DsRed ; DTAf ; DY - 630 - NHS ; DY - 635 - NHS ; EBFp ; ECFP ; EGFP ; ELF97 ; エオシン ; エリスロシン ; エリスロシンITC ; エチジウムブロマイド ; エチジウムホモダイマー (Ethidium homodimer) - 1 (EthD - 1) ; Euchrysin ; ユーコライト (Eukolight) ; ユーロピウム (111) クロリド ; EYFP ; ファストブルー (Fast Blue) ; FDA ; フォイルゲン (パラローザニン) ; FIF (ホルムアルデヒド誘導フルオレセンス (Formaldehyde Induced Fluorescence)) ;

FITC;フラゾオレンジ(Flazo Orange);Fluo-3;Fluo-4
 ;フルオレsein(FITC);フルオレsein二酢酸;フルオロエメラルド(Fluo
 ro-Emerald);フルオロゴールド(Fluoro-Gold)(ヒドロキシス
 チルバミジン);フルオロルビー(Fluor-Ruby);FluorX;FM1-4
 3(商標);FM 4-46;Fura Red(商標)(高いpH);Fura Re
 d(商標)/Fluo-3;Fura-2;Fura-2/BCECF;ゲナクリルブリ
 リアントレッド(Genacryl Brilliant Red)B;ゲナクリルブリ
 リアントイエロー(Genacryl Brilliant Yellow)10GF;
 ゲナクリルピンク(Genacryl Pink)3G;ゲナクリルイエロー(Gena
 cryl Yellow)5GF;ジーンブレイザー(GeneBlazer);(CC 10
 F2);GFP(S65T);GFP赤色偏移(GFP red shifted)(r
 sGFP);GFP野生型の非UV励起(GFP wild type' non-UV
 excitation)(wtGFP);GFP野生型(wild type)、UV
 励起(wtGFP);GFPuv;グロキサリ酸(Gloxalic acid);Gr
 anular blue;ヘマトポルフィリン;Hoechst 33258;Hoe
 chst 33342;Hoechst 34580;HPTS;ヒドロキシクマリン;ヒ
 ドロキシスチルバミジン(FluoroGold);ヒドロキシトリプタミン;Indo
 -1,高カルシウム(high calcium);Indo-1低カルシウム(low
 calcium);インドジカルボシアニン(DiD);インドトリカルボシアニン(
 Indotricarbocyanine)(DiR);イントラホワイト(Intra 20
 white)Cf;JC-1;JO JO-1;JO-PRO-1;LaserPro;
 ラウロダン(Laurodan);LDS751(DNA);LDS751(RNA);
 Leucophor PAF;Leucophor SF;Leucophor WS;
 リサミンローダミン(Lissamine Rhodamine);リサミンローダミン
 (Lissamine Rhodamine)B;カルセイン/エチジウムホモ二量体;
 LOLO-1;LO-PRO-1;ルシファーイエロー;ライソトラッカーブルー(Ly
 so Tracker Blue);ライソトラッカーブルーホワイト(Lyso Tr
 acker Blue-White);ライソトラッカーグリーン(Lyso Trac
 ker Green);ライソトラッカーレッド(Lyso Tracker Red)
 ;ライソトラッカーイエロー(Lyso Tracker Yellow);ライソトラ 30
 ッカーブルー(LysoSensor Blue);ライソセンサーグリーン(Ly
 soSensor Green);ライソセンサーイエロー/ブルー(LysoSens
 or Yellow/Blue);Mag Green;マグダラレッド(Magdala
 Red)(Phloxin B);Mag-Fura Red;Mag-Fura-2
 ;Mag-Fura-5;Mag-Indo-1;マグネシウムグリーン(Magnes
 ium Green);マグネシウムオレンジ(Magnesium Orange);
 マラカイトグリーン(Malachite Green);マリーナブルー(Marin
 a Blue);I マキシロンブリリアントフラビン(Maxilon Brill
 iant Flavin)10 GFF;マキシロンブリリアントフラビン(Maxilo
 n Brilliant Flavin)8 GFF;メロシアニン(Merocyan 40
 in);メトキシクマリン;
 ミトトラッカーグリーン(Mitotracker Green)FM;ミトトラッカー
 オレンジ(Mitotracker Orange);ミトトラッカーレッド(Mito
 tracker Red);ミトラマイシン(Mitramycin);モノプロモビマ
 ン;モノプロモビマン(mBBr-GSH);モノクロロビマン(Monochloro
 bimane);MPS(メチルグリーンピロニンスチルベン(Methyl Gre
 en Pyronine Stilbene));NBD;NBDアミン;ナイルレッド
 ;ニトロベンゾキセジドール(Nitrobenzoxedidole);ノルアドレナ
 リン;ヌクレアファストレッド(Nuclear Fast Red);i Nucl
 ear Yellow;Nylosan Brilliant lavin E8G; 50

Oregon Green (商標); Oregon Green (商標) 488; Oregon Green (商標) 500; Oregon Green (商標) 514; パシフィックブルー; パラローザニリン (フォイルゲン); PBF I; PE - Cy 5; PE - Cy 7; PerCP; PerCP - Cy 5.5; PE - テキサスレッド (Texas Red) (Red 613); フロキシニン B (マグダラレッド (Magdala Red)); ホルワイト (Phorwhite) AR; ホルワイト (Phorwhite) BKL; ホルワイト (Phorwhite) Rev; ホルワイト (Phorwhite) RPA; ホスフィン 3R; フォトレジスト; フィコエリスリン B [PE]; フィコエリスリン R [PE]; PKH26 (Sigma); PKH67; PMIA; ポントクロームブルーブラック (Pontochrome Blue Black); POPO - 1; POPO - 3; PO - PRO - 1; PO - 1 PRO - 3; Primuline; プロシオンイエロー (Procion Yellow); ヨウ化プロピジウム (Propidium Iodid) (PI); PyMPO; ピレン; ピロニン; ピロニン B; ピロザールブリリアントフラビン (Pyrozal Brilliant Flavin) 7GF; QSY 7; キナクリンマスタード; レゾルフィン (Resorufin); RH 414; Rhod - 2; ローダミン; ローダミン 110; ローダミン 123; ローダミン 5 GLD; ローダミン 6G; ローダミン B; ローダミン B 200; ローダミン B エクストラ; ローダミン BB; ローダミン BG; ローダミン グリーン; ローダミン ファリシジン (Phallicidine); ローダミン: ファロイジン; ローダミン レッド; ローダミン WT; ローズベンガル; R - フィコシアニン; R - フィコエリスリン (PE); rsGFP; S65A; S65C; S65L; S65T; サファイア GFP; SBF I; セロトニン; セブロンブリリアントレッド (Sevron Brilliant Red) 2B; セブロンブリリアントレッド (Sevron Brilliant Red) 4G; セブロン I ブリリアントレッド (Sevron I Brilliant Red) B; セブロン オレンジ (Sevron Orange); セブロンイエロー (Sevron Yellow) L; sgBFP (商標) (スーパーグロウ (super glow) BFP); sgGFP (商標) (スーパーグロウ (super glow) GFP); SITS (Primuline); スティルベンイソチオスルホン酸 (Stilbene Isothiosulphonic Acid); SNAFL カルセイン; SNAFL - 1; SNAFL - 2; SNARF カルセイン; SNARF I; ナトリウムグリーン (Sodium Green); スペクトラムアクア (Spectrum Aqua); スペクトラムグリーン (Spectrum Green); スペクトラムオレンジ (Spectrum Orange); スペクトラムレッド (Spectrum Red); SPQ (6 - メトキシ - N - (3スルホプロピル) キノリニウム); スチルベン; スルホローダミン (Sulphorhodamine) B および C; スルホローダミン エクストラ (Sulphorhodamine Extra); SYTO 11; SYTO 12; SYTO 13; SYTO 14; SYTO 15; SYTO 16; SYTO 17; SYTO 18; SYTO 20; SYTO 21; SYTO 22; SYTO 23; SYTO 24; SYTO 25; SYTO 40; SYTO 41; SYTO 42; SYTO 43; SYTO 44; SYTO 45; SYTO 59; SYTO 60; SYTO 61; SYTO 62; SYTO 63; SYTO 64; SYTO 80; SYTO 81; SYTO 82; SYTO 83; SYTO 84; SYTO 85; SYTOX ブルー; SYTOX グリーン; SYTOX オレンジ; テトラサイクリン; テトラメチルローダミン (TRITC); Texas Red (商標); Texas Red - X (商標) conjugate; チアジカルボシアニン (Thiadiazocarbocyanine) (DiSC3); チアジンレッド (Thiazine Red) R; チアゾールオレンジ; チオフラビン 5; チオフラビン S; チオフラビン TON; チオライト (ThioLyte); チオゾールオレンジ (Thiozole Orange); チノポール (Tinopol) CBS (カルコフロールホワイト); TIER; TO - PRO - 1; TO - PRO - 3; TO - PRO - 5; TOTTO - 1; TOTTO - 3; Tricolor (PE - Cy 5); TRITC テ

トラメチルローダミンイソチオシアネート (Tetramethyl Rhodamine Isothiocyanate); True Blue; True Red; Ultralite; ウラニンB; Uvitex SFC; wt GFP; WW 781; X-ローダミン; XRICT; キシレンオレンジ (Xylene Orange); Y66F; Y66H; Y66W; イエローGFP; YFP; YO-PRO-1; YO-PRO 3; YOYO-1; YOYO-3; Sybr Green; チアゾールオレンジ (挿入色素 (intercalating dye)); 量子ドットのような半導体ナノ微粒子; もしくは (光または他の電磁エネルギー源により活性化され得る) ケージ化蛍光体、またはこれらの組み合わせ、を含むがこれらに限定されない。

【0109】

80. 放射性同位体のような修飾ユニット (modifier unit) は、ハロゲン化により、本明細書に記載されるあらゆる化合物に組み込まれ、または、直接付着され得る。本実施例で有用な放射性同位体の例は、トリチウム、ヨウ素125、ヨウ素131、ヨウ素123、ヨウ素124、アスタチン210、炭素11、炭素14、窒素13、フッ素18、を含むが、これらに限定されない。一態様では、放射性同位体は、結合基に付着され得、または、キレート基により結合され得、それから、直接的にまたはリンカーを介して化合物に付着され得る。本態様で有用な放射性同位体の例は、Tc-99m、Re-186、Ga-68、Re-188、Y-90、Sm-153、Bi-212、Cu-67、Cu-64、およびCu-62、を含むが、これらに限定されない。これらのような放射性標識法の技術は、放射性医薬品の産業分野では日常的に使用されるものである。

【0110】

81. 放射標識された化合物は、神経系疾患 (例えば、神経変性疾患) もしくは精神状態を診断するための、または、哺乳類 (例えば、ヒト) における、そのような疾病または病気の進行過程もしくは治療を追うためのイメージング剤として有用である。本明細書に開示される放射標識された化合物は、陽電子放射形コンピューター断層撮影法 (PET) または単一光子放射型コンピューター断層撮影法 (SPECT) のような画像処理技術と合わせて便利に使用することができる。

【0111】

82. 標識は、直接的または間接的のいずれかのものであり得る。直接的な標識では、検出する抗体 (関心分子に対する抗体) または検出する分子 (関心分子に対する抗体により結合され得る分子) が標識を含んでいる。標識の検出は、検出抗体または検出分子の存在を示し、ひいては、関心分子または関心分子に対する抗体の存在をそれぞれ示す。間接的な標識では、追加の分子または部分が、免疫複合体に接触され、または、免疫複合体の部位で生成される。例えば、酵素のようなシグナル生成分子または部分が、検出抗体もしくは検出分子に付着し、または、付随し得る。その後、シグナル生成分子が、免疫複合体の部位で検出可能なシグナルを生成し得る。例えば、酵素は、適切な基質が供給されると、免疫複合体の部位で、視認可能または検出可能な産物を産生し得る。ELISAは、このタイプの間接的標識を用いる。

【0112】

83. 間接的な標識の他の例として、関心分子、または、関心分子に対する抗体 (一次抗体) のいずれかに結合し得る (例えば一次抗体に対する二次抗体のような) 追加の分子 (結合剤と呼ぶこともできる) を、免疫複合体と接触させることができる。追加の分子は、標識またはシグナル生成分子もしくは部分を有し得る。追加の分子は抗体であり得、よって、二次抗体と呼び得る。一次抗体に対する二次抗体の結合は、一次 (first) (または一次 (primary)) 抗体および関心分子といわゆるサンドイッチを形成し得る。免疫複合体は、二次免疫複合体の形成を可能とするために有効な条件下かつ十分な時間に渡って、標識された二次抗体と接触され得る。二次免疫複合体は、その後、一般的には洗浄されて非特異的結合した標識二次抗体が除かれ、その後、二次免疫複合体に残る標識を検出し得る。追加分子は、ビオチン/アビジンのペアのような、互いに結合するペアの分子または部分の1つであるか、またはこれを含み得る。この態様では、検出抗体はま

10

20

30

40

50

たは検出分子は、そのペアの他方の成分を含むべきである。

【0113】

84. 間接的な標識の他の態様は、2つのステップのアプローチによる一次免疫複合体の検出を含む。例えば、関心分子またはそれに対応する抗体に対する結合親和性を有する、抗体のような分子（一次結合剤と呼ばれ得る）が、上述のように、二次免疫複合体を形成するために用いられ得る。洗浄後、二次免疫複合体は、やはり免疫複合体の形成を可能とするために有効な条件下かつ十分な時間に渡って、一次結合剤に対する結合親和性を有する他の分子（二次結合剤と呼ばれ得る）と接触され得る（これにより三次免疫複合体が形成される）。二次結合剤は、検出可能な標識またはシグナル生成分子もしくは部分と結合され得、このようにして形成された三次免疫複合体の検出を可能にする。このシステムは、シグナル増幅を提供し得る。

10

【0114】

85. 物質（例えばタンパク質、または特定のタンパク質に対する抗体）の検出にかかる免疫学的測定法は、無標識アッセイ（label-free assay）、タンパク質分離方法（つまり、電気泳動）、固体支持体捕捉アッセイ（solid support capture assay）、またはin vivo検出を含む。無標識アッセイ（label-free assay）は、一般的には、サンプル中における、特定のタンパク質または特定のタンパク質に対する抗体の有無を決定する診断手段である。タンパク質分離方法は、サイズまたは正味荷電のようなタンパク質の物理的特性を評価するためにさらに有用である。捕捉アッセイは、一般的には、サンプル中における、特定のタンパク質または特定のタンパク質に対する抗体の濃度を定量的に評価することにより有用である。最後に、in vivo検出は、物質の空間的発現パターン（spatial expression pattern）、すなわち、対象、組織、または細胞のどこにその物質が見出されるかを評価するために有用である。

20

【0115】

86. 抗体-抗原の相互作用により生成される分子複合体（[Ab-Ag]_n）が十分な濃度であるならば裸眼で見えるが、少量であっても、光線を散乱させるその能力により、検出および測定され得る。複合体の形成は、両方の反応体が存在することを示し、免疫沈降アッセイにおいては、一定濃度の試薬抗体が特定の抗原（[Ab-Ag]_n）を測定するために用いられ、試薬抗原は特定の抗体（[Ab-Ag]_n）の検出に用いられる。試薬種が、（血球凝集反応アッセイにおけるように）細胞上、または、（ラテックス凝集反応におけるように）非常に小さな粒子上にあらかじめコートされる場合、コートされた粒子の「凝集（clumping）」は、はるかに低い濃度であっても目で見える。これらの基本の原理に基づく種々のアッセイは、オクタロニー免疫拡散アッセイ（Ouchterlony immunodiffusion assay）、ロケット免疫電気泳動法（rocket immunoelectrophoresis）、並びに、免疫比濁（immunoturbidometric）および比濁分析（nephelometric）アッセイを含め、慣用されている。このようなアッセイの主な制約は、標識を採用するアッセイと比較して感度（検出下限）が限られていることであり、また場合によっては、分析物が非常に高濃度である場合に複合体形成が実際には阻害され得るので、より手順を複雑にする予防手段が必要となるという事実である。これらのグループ1のアッセイのいくつかは、まさに抗体が発見された時代にまでさかのぼるものであり、これらのいずれも実際上の「標識」（例えば、Ag-enz）を有していない。標識を用いない免疫学的測定法の他の種類は、免疫センサーに依存し、抗体-抗原の相互作用を直接検出することができる種々の装置が現在市販されている。ほとんどのものは、固定リガンドを有するセンサー表面上にエパネッセント波を生成することに依存しており、これによってリガンドへの結合の継続的なモニタリングを可能にする。免疫センサーは、動力学的相互作用の容易な調査を可能にし、低コストの専用装置の出現により、将来的に免疫解析において広く応用されるようになるかもしれない。

30

40

【0116】

50

87. 免疫組織化学およびフローサイトメトリーは、抗体の結合を通じて、内部および外部の抗原決定基の直接の可視化を可能とする。開示される抗体は、細胞内における抗原の存在を検出するために用いられ得、これにより、診断を提供し、または、抗原暴露を示すことが本明細書で企図される。さらに、本明細書の抗体は、タンパク質に対する標識 I g G 抗体を細胞に投与することを含む、細胞内におけるタンパク質の発現を測定することのための研究に用いられ得、この方法は、抗体の投与前の細胞の透過処理 (p e r m e a b l i z i n g) を含まない。

【0117】

88. タンパク質アレイは、ガラス、膜、マイクロタイターウェル、質量分析プレート、およびビーズ、または他のパーティクル、を含む表面に固定されたタンパク質を用いる固相リガンド結合アッセイシステムである。アッセイは、高度にパラレル的 (p a r a l l e l) (マルチプレックス的) であり、小型化されることが多い (マイクロアレイ、タンパク質チップ)。これらの利点は、迅速かつ自動化可能であること、高感度を実現できること、試薬を節約できること、および、1回の実験で豊富なデータが得られることを含む。生物情報学的なサポートが重要であり、データの取り扱いには高性能なソフトウェアおよびデータ比較分析を要求する。しかしながら、ソフトウェアは、DNAアレイに使用されるものを適応させることができ、ハードウェアと検出システムの多くについても同様である。

10

【0118】

89. 主要なフォーマットの1つは、キャプチャーアレイであり、通常は抗体であるが代替的にタンパク質スキャホールド、ペプチドまたは核酸アプタマーでもあり得る、リガンド-結合試薬が、血漿または組織抽出物のような混合物における標的分子の検出に用いられる。診断では、キャプチャーアレイは、複合的な免疫学的測定法をパラレルに行うこと、例えば個々の血清におけるいくつかの分析物を試験することと、多くの血清サンプルの試験を同時に行うことの両方のために用いられ得る。プロテオミクスにおいては、キャプチャーアレイは、健康または病気の異なるサンプルにおけるタンパク質のレベル、つまりタンパク質発現プロファイリングを比較するために、および、定量化するために用いられる。特定のリガンド結合剤以外のタンパク質が、タンパク質-タンパク質、タンパク質-DNA、タンパク質-薬物、レセプター-リガンド、酵素-基質、等のような *i n v i t r o* の機能的相互作用のスクリーニングのためにアレイフォーマットにおいて用いられる。キャプチャー試薬自身が、多くのタンパク質に対して選択されスクリーニングされ、これも、多くのタンパク質標的に対するマルチプレックスアレイフォーマットにてなされ得る。

20

30

【0119】

90. アレイの構築のためのタンパク質の供給源は、遺伝子組み換えタンパク質のための細胞ベース発現システム、天然源からの精製、無細胞翻訳系 (c e l l - f r e e t r a n s l a t i o n s y s t e m) による *i n v i t r o* での産生、およびペプチド合成法を含む。これらの方法のうち多くは、高い生産スループットのために自動化し得る。キャプチャーアレイおよびタンパク質機能分析に関しては、タンパク質が正しく折りたたまれて機能的であることが重要である。これは常にあてはまることではなく、例えば、遺伝子組み換えタンパク質がバクテリアから変性条件下で抽出される場合にはあてはまらない。それでも、変性したタンパク質のアレイは、交叉反応性について抗体をスクリーニングすること、自己抗体を識別すること、およびリガンド結合タンパク質を選択することに有用である。

40

【0120】

91. タンパク質アレイは、ELISAおよびドットプロット法のような、よく知られている免疫測定法の小型化として設計され、蛍光の読み取りを利用することが多く、ロボット工学およびハイスループット検出システムにより、パラレルに複合アッセイを行うことを可能にすることを促進する。通常使用される物理的支持体は、ガラススライド、シリコン、マイクロウェル、ニトロセルロース、またはPVDF膜、並びに磁気のおよび他の

50

マイクロビーズを含む。平面状表面に適用されたタンパク質のマイクロドロップが最もよく知られるフォーマットであるが、代替的な構造としては、微少流体技術における開発に基づくCD遠心分離装置 (Gyros, Monmouth Junction, NJ)、並びに、プレートに設計されたマイクロチャンネル (例えば、The Living Chip (商標), Biotrove, Woburn, MA) およびシリコン表面上の極めて小さな3Dポスト (Zyomyx, Hayward CA) のような特別なチップデザインを含む。懸濁液中のパーティクルも、識別のためにコードされることを条件に、アレイの基礎として使用することもでき、そのシステムとしては、マイクロビーズの色コード化 (Luminex, Austin, TX; Bio-Rad Laboratories) および半導体ナノ結晶 (例えば、QDots (商標), Quantum Dot, Hayward, CA)、並びにビーズのバーコーディング (UltraPlex (商標), SmartBead Technologies Ltd, Babraham, Cambridge, UK) およびマルチメタルマイクロロッド (multimetal microrod) (例えば、Nanobarcode (商標) パーティクル, Nanoplex Technologies, Mountain View, CA) が含まれる。ビーズは、半導体チップ上に平面アレイとして組み立てることもできる (LEAPS technology, BioArray Solutions, Warren, NJ)。

10

【0121】

92. タンパク質の固定化には、カップリング試薬と、カップリングされる表面の性質との両方が関与する。優れたタンパク質アレイの支持体表面 (support surface) は、カップリング処理の前後で化学的に安定であり、優れたスポット形態性を可能にし、非特異的結合が最小限であり、検出システムにおいてバックグラウンドに寄与せず、異なる検出システムと互換性があるものである。用いられる固定方法は、再現性があり、異なる性質 (サイズ、親水性、疎水性) のタンパク質に適用でき、高度なハイスループット化と自動化を受け入れることができ、十分に機能的なタンパク質の活性を維持することに適合するものである。表面結合タンパク質の配向 (orientation) は、活性の状態でリガンドまたは基質に対してそのタンパク質を提示することにおいて重要となる因子であると認識される。キャプチャーアレイに関しては、最も効率的な結合結果は、配向されたキャプチャー試薬で得られ、それは一般的にはタンパク質の部位特異的標識化を必要とする。

20

30

【0122】

93. 共有結合性および非共有結合性のタンパク質固定方法の両方が使用され、それらは種々の利点および欠点を有する。表面への受動的な吸着は方法論的にシンプルであるが、定量性または配向性のコントロールはほとんどできず、タンパク質の機能特性を変化させるかもしれない、再現性と効率性にばらつきがある。共有結合方法は安定的な結合を提供し、様々なタンパク質に適用され得、優れた再現性を有するが、配向性は変化するかもしれない、化学的誘導体化がタンパク質の機能を変化させるかもしれない、安定的に相互作用する表面を必要とする。タンパク質上のタグを利用する生物学的キャプチャー方法は、安定的な結合を提供し、タンパク質を特異的にかつ再現性のある配向において結合させるが、生物学的試薬を最初に適切に固定しなければならず、そのアレイは特別な操作を必要として安定性が変動し得る。

40

【0123】

94. いくつかの固定化学反応およびタグが、タンパク質アレイの製造のために記載されている。共有結合性の付着のための基質は、アミノ-またはアルデヒド-を含むシラン試薬でコートされたガラススライドを含む。Versalinx (商標) システム (Prolinx, Bothell, WA) 可逆的 (reversible) 共有結合性カップリングは、フェニルジボロン酸 (phenyldiboronic acid) で誘導体化されたタンパク質と支持体表面上に固定されたサリチルヒドロキサム酸間の相互作用により活性化される。これは、バックグラウンド結合の低さおよび自家蛍光の低さをも有し、固定されたタンパク質の機能を維持することを可能にする。非修飾の (unmodif

50

ied) タンパク質の非共有結合性結合は、3次元のポリアクリルアミドゲルに基づく HydroGel (商標) (PerkinElmer, Wellesley, MA) のような多孔質構造内で生じ、この構造はガラスマイクロアレイ上で、タンパク質機能の高い収容率と維持率を有し、特に低いバックグラウンドとなることが報告されている。広く用いられる生物学的カップリング方法は、タンパク質を適切に修飾した上で用いられる、ビオチン/ストレプトアビジンまたはヘキサヒスチジン/Ni相互作用を介したものである。ビオチンは、二酸化チタン (Zyomyx) または五酸化タンタル (Zeptosens, Witterswil, Switzerland) のような表面に固定されたポリ-リジン骨格に結合され得る。

【0124】

95. アレイの製造方法は、ロボット密着プリント法 (robotic contact printing)、インクジェット法、圧電性スポット法 (piezoelectric spotting)、および写真平板法を含む。多くの市販のアレイ (例えば、Packard Biosciences) 並びに手動の機器 (V&P Scientific) が入手可能である。バクテリアのコロニーは、in situでのタンパク質発現の誘導のためにロボット工学的にPVD膜上にグリッド化され得る。

【0125】

96. スポットサイズおよび密度の限界に位置するのがナノアレイであり、これは、ナノメートルの空間的規模のスポットを有し、1mm平方未満の単一チップ上で何千もの反応を行うことを可能にする。BioForce Laboratoriesは、光学検出の限界である1平方cmあたり2500万のスポットに相当する、85平方ミクロンで1521個のタンパク質スポットを有するナノアレイを開発し、それらの読み出し方法は、蛍光および原子間力顕微鏡法 (AFM) である。

【0126】

97. 蛍光標識および検出方法が広く用いられる。DNAマイクロアレイの読み出しに用いられるのと同じ装置がタンパク質アレイに適用され得る。ディファレンシャルディスプレイにおいては、キャプチャー (例えば、抗体) アレイを、2つの異なる細胞状態由来の蛍光標識タンパク質でプローブすることができ、そこでは、細胞溶解物を異なる蛍光体 (例えば、Cy-3、Cy-5) に直接結合させて混合し、色が標的の存在量における変化に関する読み出しとして作用する。蛍光読み出し感度は、チラミッドシグナル増幅法 (tyramide signal amplification) (TSA) (PerkinElmer Lifesciences) により10~100倍に増幅され得る。プレーナーウェーブガイドテクノロジー (Planar waveguide technology) (Zeptosens) は、洗浄手順が介在しないというさらなる利点を有する、超高感度蛍光検出を可能にする。高感度は、フィコエリスリンを標識として用いることにより (Luminex)、または半導体ナノ結晶の性質を用いることにより (Quantum Dot)、懸濁ビーズおよびパーティクルでも達成され得る。特に生物工学の産業分野で、多くの新規な代替的な読み出しが開発されている。これらは、表面プラズモン共鳴 (HTS Biosystems, Intrinsic Bioprobes, Tempe, AZ)、ローリングサークルDNA増幅 (Molecular Staging, New Haven CT)、質量分析 (Intrinsic Bioprobes; Ciphergen, Fremont, CA)、共鳴光散乱 (resonance light scattering) (Genicon Sciences, San Diego, CA)、および原子間力顕微鏡法 (BioForce Laboratories) の適用を含む。

【0127】

98. キャプチャーアレイは、診断チップの基礎および発現プロファイリングに関するアレイを形成する。それらは、ハイスループットな態様で特定の標的リガンドを結合し検出するために、従来型の抗体、シングルドメイン、工学的に設計されたスキャホールド、ペプチドまたは核酸アプタマーのような、高い親和性のキャプチャー因子を採用する。

10

20

30

40

50

【0128】

99. 抗体アレイは、特異性および許容バックグラウンドに関する必要な特性を有し、いくつかは市販されている (BD Biosciences, San Jose, CA; Clontech, Mountain View, CA; BioRad; Sigma, St. Louis, MO)。キャプチャーアレイのための抗体は、従来型の免疫化 (ポリクローナル血清およびハイブリドーマ) により、または、ファージもしくはリボソームディスプレイライブラリー (ribosome display library) (Cambridge Antibody Technology, Cambridge, UK; Biolnvent, Lund, Sweden; Affitech, Walnut Creek, CA; Biosite, San Diego, CA) からの選択後に遺伝子組み換えフラグメント (通常は大腸菌で発現される) としての、いずれかにより作られる。従来の抗体に加えて、FabおよびscFvフラグメント、ラクダ類由来のシングルドメインまたは設計されたヒト由来同等物 (Domantis, Waltham, MA) もまた、アレイにおいて有用となり得る。

10

【0129】

100. 用語「スキャホールド」は、タンパク質のリガンド結合ドメインを指し、抗体様の特異性および親和性の特性により、多様な標的分子の結合を可能にする複合の変異体に設計される。変異体は、遺伝子ライブラリーフォーマットにおいて産生して、ファージ、バクテリア、またはリボソームディスプレイにより個々の標的に対して選択され得る。このようなリガンド結合スキャホールドまたはフレームワークは、黄色ブドウ球菌タンパク質Aに基づく「Affibody」 (Affibody, Bromma, Sweden)、フィブロネクチンに基づく「Trinectin」 (Phyllos, Lexington, MA)、およびリポカリン構造 (Pieris Proteolab, Freising-Weihenstephan, Germany) に基づく「Anticalin」を含む。これらは、抗体と同様の様式でキャプチャーアレイに用いられ得、信頼性および産生容易性の利点を有し得る。

20

【0130】

101. 非タンパク質キャプチャー分子、とりわけ、高い特異性および親和性でタンパク質リガンドと結合する一本鎖の核酸アプタマーも、アレイで用いられる (SomaLogic, Boulder, CO)。アプタマーは、SeleX (商標) の手順によりオリゴヌクレオチドのライブラリーから選択され、臭素化デオキシウリジン (brominated deoxyuridine) およびUV活性化架橋結合 (フォトアプタマー (photoaptamer)) の組み込みを通じた共有結合的付着により、タンパク質との相互作用を増強させることができる。リガンドへの光架橋は、特定の立体化学的要請のため、アプタマーの交差反応性を低減する。アプタマーは、自動化されたオリゴヌクレオチド合成による産生容易性、並びに、DNAの安定性および頑強性の利点を有し、フォトアプタマーアレイ上で、汎用蛍光タンパク質染色が結合の検出に用いられ得る。

30

【0131】

102. 抗体アレイに結合するタンパク質分析物は、直接的に、またはサンドイッチアッセイで二次抗体を介して、検出され得る。直接標識は、異なる色での異なるサンプルの比較に用いられる。同じタンパク質リガンドに対する抗体のペアが利用可能な場合は、サンドイッチ免疫学的測定法が高い特異性と感度を提供し、従って、サイトカインのような低存在量タンパク質のために選択される方法であり、それらはタンパク質修飾の検出の可能性も付与する。質量分析、表面プラスモン共鳴、および原子間力顕微鏡法を含む無標識検出方法 (Label-free detection method) は、リガンドの改変を回避する。あらゆる方法に必要とされるのは、高いシグナルノイズ比を付与するための、低いバックグラウンドにおける最適な感度と特異性である。分析物の濃度は広い範囲をカバーしているので、感度は適切に適合させなければならない。サンプルの段階希釈または異なる親和性の抗体の使用が、この課題に対する手段である。関心タンパク質は、体液および抽出物中では低い濃度であることが多く、例えば細胞中のサイトカインまたは低

40

50

発現産物のように、p g レンジ以下における検出が必要とされる。

【0132】

103. キャプチャー分子のアレイの代替物は、「分子インプリンティング」技術を通して作られたものであり、ここでは、ペプチド（例えば、タンパク質のC末端領域由来のもの）が、重合性マトリックスにおける構造的に相補的な配列特異的キャビティ（cavity）を生成するためのテンプレートとして用いられ、キャビティは、その後、適切な一次アミノ酸配列を有する（変性した）タンパク質を特異的に捕捉し得る（Protein Print（商標）、Aspira Biosystems, Burlingame, CA）。

【0133】

104. 診断および発現プロファイリングにおいて用いられ得る他の方法論は、Protein Chip（登録商標）アレイ（Ciphergen, Fremont, CA）であって、ここでは、固相クロマトグラフィ表面が、血漿または腫瘍抽出物のような混合物からの、電荷または疎水性に関して同様の特性を有するタンパク質と結合し、そして、保持されたタンパク質を検出するためにSELDI-TOF質量分析が用いられる。

【0134】

105. 大規模な機能チップが、大量の精製タンパク質を固定することにより構築され、他のタンパク質とのタンパク質相互作用、薬物標的相互作用、酵素-基質等のような、広い範囲の生化学的機能のアッセイに用いられる。一般的に、それらは、大腸菌、酵母、またはそれらに類似のものの中にクローン化された発現ライブラリーを必要とし、その後、それらから発現したタンパク質は、例えば、Hisタグを介して精製され、固定される。無細胞系（cell free）タンパク質転写/翻訳は、バクテリアまたは他のin vivoシステムにおいて十分に発現しないタンパク質の合成に関して有効な代替法である。

【0135】

106. タンパク質-タンパク質相互作用の検出に関し、タンパク質アレイは、細胞ベースの酵母のツーハイブリッドシステムに対するin vitro代替物であり得、分泌されたタンパク質またはジスルフィド架橋を有するタンパク質が関わる相互作用のような、ツーハイブリッドシステムが不適である場合に有用となり得る。アレイにおける生化学的活性のハイスループット分析は、酵母タンパク質キナーゼおよび酵母プロテオームの種々の機能（タンパク質-タンパク質およびタンパク質-脂質相互作用）に関して記載され、ここでは、酵母の全ての翻訳領域（open-reading frame）の大部分が、マイクロアレイ上に発現され、固定された。大きなスケールの「プロテオームチップ」は、機能的相互作用の識別、薬物スクリーニング等（Proteomics, Branford, CT）において非常に有用であることが見込まれている。

【0136】

107. 個々の要素の2次元ディスプレイとして、タンパク質アレイは、特異的に結合するパートナー（抗体、合成スキャフォールド（synthetic scaffold）、ペプチド、およびアダプターを含む）を選択するために、ファージまたはリボソームディスプレイライブラリーをスクリーニングするために用いられ得る。このように、「ライブラリーに対するライブラリー」スクリーニングが行われ得る。ゲノムプロジェクトから同定されるタンパク質標的のアレイに対して、組み合わせの化学ライブラリーにおける薬物候補をスクリーニングすることは、このアプローチのもう1つの応用である。

【0137】

108. 例えば、BD（商標）Cytometric Bead Arrayのような複合ビーズアッセイ（multiplexed bead assay）は、可溶性の分析物を捕捉して定量化するために用いられ得る、スペクトル上区別される一群のパーティクルである。分析物は、その後、蛍光に基づく放射およびフローサイトメトリー分析の検出により測定される。複合ビーズアッセイは、ELISAに基づくアッセイと比較し得るデータを生成するが、「マルチプレックス」あるいは同時的な様式においてである。未知

10

20

30

40

50

物の濃度が、あらゆるサンドイッチフォーマットアッセイと同様に（すなわち、既知のスタンダードを使用し、スタンダードカーブに対して未知物をプロットすることにより）、サイトメトリックビーズアレイ（cytometric bead array）においても算出される。さらに、マルチプレックスビーズアッセイは、サンプル体積の制約が原因でこれまで考えられなかったサンプルにおける可溶性分析物の定量化を可能とする。定量的データに加えて、ユーザに一目で追加的な情報を提供する特有のプロファイルまたは特徴を明らかにする強力な視覚的イメージを生成し得る。

【0138】

E. リサーチツールとしての組成物を使用する方法

109. 開示される組成物は、様々な方法でリサーチツールとして用いられ得る。例えば、FcRnを通じて内部移行される、開示される抗体は、例えば、活性化T細胞における、IFN- または他のサイトカイン発現のような、細胞内タンパク質発現を研究するために用いられ得る。よって、本明細書に開示されるのは、タンパク質に対する標識化IgG抗体を細胞に投与することを含む、細胞内タンパク質発現を測定する方法であって、この方法は抗体の投与前に細胞を透過処理することを含まない。

10

【0139】

110. 開示される抗体および組成物は、本明細書で述べるように、マイクロアレイにおける試薬、または、既存のマイクロアレイをプローブし、もしくは分析するための試薬のいずれかとして用いられ得る。開示される組成物は、一塩基多型を分離または識別するための、あらゆる既知の方法で用いられ得る。抗体および組成物は、チップ/マイクロアレイに関するスクリーニングアッセイのあらゆる既知の方法においても用いられ得る。抗体および組成物は、開示される抗体および組成物の、コンピューターで読み取り可能な実施態様を用いるあらゆる方法においても用いられ得る。

20

【0140】

111. この出願を通して、種々の出版物が参照されている。これらの出版物の開示内容は、本発明が属する技術分野の状態をより十分に記載するために、その全体において、この出願内での参照により本明細書に組み込まれる。開示される参照文献は、個別的にかつ具体的に、参照文献に依拠する文章にて論じられているそれらの内容について、参照により本明細書に組み込まれる。

【0141】

112. 本発明の範囲または趣旨を逸脱することなく、本発明において種々の修正および改変がなされることは当業者にとって明らかである。本発明の他の実施態様は、明細書を参酌し、本明細書に開示される発明を実施することから、当業者にとって明らかとなる。本発明の真の範囲および趣旨は下記の特許請求の範囲により示され、明細書および実施例は例示としてのみ考慮されることが意図される。

30

【実施例】

【0142】

113. 以下の実施例は当業者に、本明細書において請求される化合物、組成物、物品、装置および/または方法をどのように成し、評価するかの完全な開示および説明を提供するために提示されており、純粋に例示を意図するものであって、本開示の限定を意図するものではない。数字（例えば、量、温度等）の正確さを確実にする努力はなされているが、いくらかの誤差および偏差は考慮されるべきである。特に指示しない限り、部は重量部であり、温度は で表されるかまたは周囲温度であり、圧力は大気圧であるかその付近である。

40

【0143】

1. 実施例1: インフルエンザウイルスのFcRn介在性IgG中和。

FcRn-IgG複合体の経細胞輸送は、ラットのFcRnおよび 2 mが安定に形質移入された極性Madin-Darbyイヌ腎(MDCK)細胞(MDCK-FcRn)において、忠実に再現することができる。さらに、MDCKは、インフルエンザウイルスを複製するための古典的なモデル細胞株である。Y8 mAbは、酸性pHによって誘導

50

される高次構造形態にあるPR8 HAのみを検出することができる。MDCK-FcRnを細胞に基づくモデル系として使用した。Y8 mAbまたは無関連のIgGをMDCK-FcRnの側底側チャンバに添加して、経細胞輸送を開始させた。次に、PR8ウイルスを頂端側に添加して、感染を開始させた。24時間後に頂端側の培地において、50%組織培養感染量(TCID₅₀)アッセイによってウイルス収率を測定した。結果は、mAb Y8がPR8ウイルスの収率をおよそ100倍減少させたが、MDCK-ベクターまたはIgG対照の単層では減少が起らなかったことを示している(図1A)。インフルエンザ核タンパク質(NP)遺伝子の発現を調べることにより、ウイルス複製の程度をさらに評価した。Y8 IgGのFcRn介在性経細胞輸送はNP遺伝子の発現レベルを有意に減少させたが、対照IgGは減少させなかった。これらのデータは、ウイルス複製の細胞内阻害がIgGの経上皮流入(trans epithelial flux)に依存することをさらに示すものである。

【0144】

2つの追加実験によって、MDCK-FcRn細胞におけるY8 mAbによるインフルエンザウイルスの細胞内中和が、FcRn介在性IgG経細胞輸送に依存することが示された。第一に、FcRnおよびGFPのキメラを発現するMDCK細胞は、IgGを経細胞輸送することができない。MDCK-FcRn-GFP単層の側底側チャンバに添加されたY8 mAbは、対照IgGで処理された細胞のウイルス力価と比較して、ウイルス力価を有意に低減しなかった(図1B)。対照的に、MDCK-FcRn細胞は、Y8 mAbと共に側底側でインキュベートされた場合、有意により少ないウイルス子孫を産生した。

【0145】

第二に、ノコダゾールで前処理されたMDCK-FcRn/IgG細胞におけるウイルス力価は、未処理MDCK-ベクター細胞で観察されたウイルス力価と同レベルにまで達した。従って、Y8 mAbによるウイルスの細胞内中和は、極性上皮細胞によるFcRn介在性IgG輸送に依存している。

【0146】

2. 実施例2: エンドソーム区画におけるFcRn、ウイルス、およびIgGの共局在。

IgGに結合しているFcRnおよびPR8ウイルス粒子に結合しているY8 mAbの両方は、酸性pHでのみ生じる。酸性条件は、エンドソーム膜とウイルス外被との融合も引き起こす。Y8 mAbはFcRnによってこれらのエンドソーム区画中に輸送され、頂端側上皮表面からエンドサイトーシスされたウイルス粒子と相互作用する。これを試験するため、Y8 mAbと共にインキュベートされ、さらにビオチン標識PR8ウイルスに感染させられたコンフルエントMDCK-FcRn細胞の共焦点解析を行った。染色は、点状(punctuate)および小胞状のパターンで見られた。PR8ウイルスまたはFcRnとY8 mAbとの対ごとの共局在分析は、全ての場合において有意な共局在を示した。さらに、三色共焦点実験において、Y8 mAbおよびPR8ウイルスは共に、初期エンドソームマーカーEEA1と共局在していた。最も重要なことは、その共局在の結果が、Y8 mAbを側底側に接種し、PR8を頂端側に感染させた、MDCK-FcRn細胞を染色することによって確認された。Z-stack再構成画像によって、共局在が頂端側でのみ生じることが示されたが、このことは、Y8 IgGが側底側領域から頂端側領域へ輸送されたことを示している。

【0147】

3. 実施例3: Y8 mAbは、インフルエンザvRNPsの核への輸送を阻止することにより、ウイルス複製を中和する。

【0148】

インフルエンザ粒子がエンドソーム中にエンドサイトーシスされると、酸性pHによってウイルス外被とエンドソーム膜との融合が誘発され、vRNPsが細胞質に放出され、その後、核へと移動して複製を開始する。Y8 mAbは、エンドソーム膜とのウイルス外

10

20

30

40

50

被の融合を阻止し、v R N Pの核への輸送を阻止することにより、作用する。これを試験するため、感染細胞を、抗初期エンドソームマーカであるE E A 1に対するm A b、または抗N Pタンパク質m A bで染色して、核へのv R N P輸送を視覚化した。感染の1時間後に対照I g G処理細胞の核内にP R 8 N Pタンパク質が検出されたが、Y 8 m A b処理細胞では検出されなかった。興味深いことに、N P染色の全体的密度は、対照I g G処理細胞において有意に増加した。この量のウイルス粒子に感染した細胞においてN Pが迅速に生成されたため、観察された染色は新しく合成されたN Pである。

【0149】

その後のウイルス粒子をさらに調べるため、抗リソソーム関連膜糖タンパク質-2 (LAMP-2) (リソソームマーカ)、および抗N P m A bを用いて、ウイルス粒子の核またはリソソーム部位への輸送を追跡した。リソソームへのウイルス粒子の輸送は、表示されているインキュベーション時間における対照I g G処理M D C K - F c R n細胞では無視できる程度であった。しかし、Y 8 m A b処理細胞においては、LAMP-2およびウイルス粒子の共同在が45分の時点でより顕著となり、このことは、この抗体がリソソーム中へのウイルス粒子の輸送を促進することを示している。ピアソン相関係数解析により、ウイルス性N Pタンパク質と、エンドソームマーカ、リソソームマーカ、および核マーカとの、有意な共同在が示された。まとめると、これらのデータは、Y 8 m A bが、ウイルスをエンドサイトーシス区画に留めることにより、およびウイルス外被とエンドソーム膜との融合を阻害することにより、インフルエンザウイルスの核内への侵入を阻止し、最終的に、これらの粒子を分解のためにリソソームに送達することを裏付けるものである。

【0150】

4. 実施例4: インピボにおけるP R 8インフルエンザ暴露に対するY 8 m A bの予防効果。

F c R nが気道において発現され、気道の粘膜障壁を縦断するI g G輸送を媒介することを考慮すると、マウスにおいてY 8 m A bの受動的輸送がP R 8感染からの保護を与えるかどうかは興味深い問題であった。5匹の野生型(WT)から成る群および5匹のF c R n - K Oマウスから成る群に、それぞれ100 μgの精製Y 8 m A bを腹腔内注射で与えた。WTマウスの対照群には、アイソタイプ一致I g Gまたは無菌P B S溶液を与えた。4時間後、全てのマウスに、致死量(500 p f u)のP R 8ウイルスを鼻腔内暴露させた。F c R n - K OマウスにおいてはI g Gの血中半減期が大きく減少するため、F c R n K Oマウスには25 ~ 57.5 μgのY 8 m A bを毎日注射して、I g G分解を相殺した。この補充戦略は、パイロット実験においてビオチン標識I g Gを注射することにより、最初に確認された。このようにして、Y 8 m A bの濃度が、WTマウスとF c R n - K Oマウスとの間で同様であることが予測された。次に、生存率(図2A)および体重減少(図2B)をモニターした。Y 8 m A bを与えられた全てのWT動物が生存したが、一方、F c R n - K O群では動物の40%しか生存しなかった(P < 0.05)。無関係なI g GまたはP B S溶液を与えられた動物の大部分は、暴露後6日以内に感染によって死亡した。従って、対照動物と比較して、WTマウスにおけるY 8 m A bの投与は、延命効果と明らかに関連していた。Y 8 m A bを与えられているF c R n - K Oマウスは生存率が上昇する傾向を示すが、その上昇は対照動物と有意な差がない。さらに、Y 8 m A bで処置されたWT動物は有意に体重が減少せず、一方で、対照群における平均体重減少は、そのマウスが死亡するまたは安楽死される時点までに、およそ30%となっていた(P < 0.01)。Y 8 m A bを与えられたF c R n - K Oマウスは、対照動物と同様の体重減少を示し、平均体重減少は25%であった(図2B)。さらに、剖検後、感染後1日目(図2C)または5日目(図2D)の時点での肺におけるウイルス量について、全ての動物を評価した。WTマウスの肺におけるウイルスのレベルは、対照群におけるレベルよりも2.5 ~ 3 log₁₀ T C I D₅₀低かったが、Y 8 m A bを処置されたF c R n - K Oマウスはそのようにならなかった(共にP < 0.01)。

【0151】

10

20

30

40

50

病理学的な結果は、初期に報告された発見と合致した。偽感染させたマウスの肺にはいかなる病変も存在しなかった。H36-4 mAb処置動物において、付着阻害と融合阻害の組み合わせに起因する感染価の減少は、比較的低い濃度のH36-4 mAbによって引き起こされる中和の程度を説明するのに充分であった。Y8 mAbを与えられたWT動物は、対照抗体またはPBS溶液で処置された動物と比較して、肺の症状（例えば、浮腫または出血性外観）がはるかに少なく、またはそのような症状をより軽度の重症度で示した。感染後6日目または8日目にY8 mAbを与えられたマウスにおける肺の試験により、リンパ性血管周囲細胞浸潤のわずかな増加が観察されたが、マウスが明らかな炎症性変化を発生させなかったことが明らかとなった。感染後6日目または8日目にH36-4 mAbを与えられたマウスにおける肺を試験することにより、同様のレベルの消散が明らかとなった。対照的に、Y8を与えられたFcRn KOマウスは重症度が増加した細気管支周囲の肺炎を発症し、壊死性の気管支炎および細気管支炎がこの時点で見られた。PBS溶液および無関係なIgGを与えられたマウスは、染後6日目に、持続的な細気管支周囲の肺炎および感壊死性細気管支炎を有し；その肺炎はより広範であった。保護されなかった動物は全て、感染後6日目～7日目に死亡した。まとめると、これらの発見は、予防的に投与されるY8 mAbによって、致死的なPR8暴露に対する保護が与えられ、死亡およびウイルス複製が阻止され、FcRn依存的に肺の症状が低減されることを示している。

10

【0152】

5. 実施例5：考察

20

IgGは、肺に存在する主なIgアイソタイプである。インフルエンザウイルスに関連して、垂直的獲得 (vertical acquisition) または受動輸送による受動免疫は、動物モデルおよびヒト乳児における予防および治療において、ウイルス特異的に、マウスまたはヒト化IgG抗体の明らかな役割を示す。しかし、これらの抗体がウイルスの感染および/または伝播から保護する正確な細胞機構は、依然としてわかりにくいものである。ウイルス粒子の直接中和が抗ウイルス免疫における抗体の主要な機能であると考えられているが、IgGは補体結合および細胞表面Fc受容体への結合においても効率的である。

【0153】

事実、「非中和性」抗体依存性細胞傷害がウイルス感染において示されている。しかし、これらの機能は全て、細胞外相互作用を必要とし、そして細胞外相互作用は、Y8 mAbは中性pHでHAと結合できないために、Y8 mAbとHAとの間では生じない。ここで、伝統的に非中和性IgGであると思われている抗インフルエンザIgG抗体が、実際には、IgGのFcRn介在性輸送に依存する機構を介して、極性上皮細胞においてウイルス感染を阻止できることが示される。

30

【0154】

Y8がインフルエンザ感染に干渉するかどうかを直接的に決定するために、粘膜上皮障壁をインピトロで模倣することにより、Y8 mAbの細胞内中和能を評価した。Y8はPR8ウイルス複製を有意に低減し、対照IgGは低減しなかったが、このことは、Y8によるウイルス複製の阻止が、FcRnによるIgGの経上皮細胞輸送に依存していることを示している。さらに、Y8はウイルス粒子およびFcRnとエンドソーム内で共局在していたが、これは、これらのタンパク質の細胞内での共局在と一致している。最も重要なことに、Y8 mAbは中性pHでPR8ウイルスと結合せず、Y8が細胞外環境でウイルスを中和したという可能性が排除された。従って、Y8 mAbは、酸性のエンドソーム区画でウイルス粒子と遭遇している間、ウイルス複製を妨害した。Y8 mAbをWTマウスおよびFcRn-KOマウスに投与して、Y8 mAbがPR8ウイルス複製を阻害し、肺の炎症を低減する能力をさらに試験した。WTマウスにおいて、Y8 mAbは、致死性に対する強力な保護を提供し、体重減少を阻止し、肺におけるウイルス力価を有意に低減させ、肺におけるウイルス誘発炎症を大きく低減させた。しかし、Y8が、FcRn-KOマウスにおいて、感染後の死亡および体重減少からのいくらかの（著しく少ないが）保護を与えたことには留意する必要がある。このFcRn非依存性の効果は、

40

50

インビボにおける細胞中への Y 8 m A b の液相取り込みおよびエンドソーム侵入の結果である。まとめると、これらの結果は、F c R n が、極性上皮細胞において、抗インフルエンザ I g G 抗体をエンドソーム中和部位へ細胞内輸送すること媒介するという機序を示している。

【 0 1 5 5 】

酸性 p H は、F c R n が Y 8 に結合し、Y 8 が H A と相互作用するのに役立つ。Y 8 m A b は、内部移行したウイルスに結合するが、細胞表面に吸収されたウイルスには結合しないことが示された。この発見は、Y 8 がエンドソーム内部で生じるような低 p H により引き起こされる立体構造変化の後にのみ H A に結合できるという事実と一致する。従って、Y 8 は、インフルエンザ H A の融合に参与する領域とエンドソーム膜との間の相互作用を立体的に阻止している。従って、F c R n は、ウイルス H A との相互作用を促進する配向で、エンドソーム中に I g G を組織する。あるいは、F c R n は、単に、ウイルスの融合をより効率的に阻止するレベルにまで、エンドソームの I g G 濃度を増加させる。

10

【 0 1 5 6 】

I g G の F c R n 介在性輸送はいくつかのステップ、すなわち：側底側膜から側底側リサイクリングエンドソームへの I g G ピノサイトーシス、側底側初期エンドソームから頂端側リサイクリングエンドソーム (A R E) への移行、そして、A R E と頂端側細胞膜との間の I g G 再循環に分けることができる。従って、経細胞輸送は、A R E に F c R n / Y 8 m A b の蓄積をもたらす。細胞内中和は、Y 8 m A b を含有する経細胞輸送小胞と、エンドサイトーシスされたウイルス粒子を含有する小胞との融合により生じ、このことは、Y 8 m A b が、細胞質および核の中への v R N P の侵入に必要とされる、ウイルス膜とエンドソーム膜との酸性誘導性融合を阻止することを示している。本明細書での開示において、Y 8 I g G により中和されたウイルス由来の N P 抗原が、非中和ウイルスのそれとは異なり、核に蓄積せず、代わりに、リソソーム中に濃縮されたという事実によって、上記融合プロセスの阻害が強く示された。内皮細胞の生細胞画像解析により、F c R n がそのリガンドをリソソームに輸送するという有力な証拠が得られる。I g G - 細菌免疫複合体による F c y R I および F c y R I I I 結合は、F c R 細胞内シグナル伝達に参与するタンパク質キナーゼに厳密に依存するプロセスによって、細胞内細菌を分解のためのマクロファージ内リソソームへと標的指向化する。これらの機構は内皮細胞またはマクロファージで見られるが、同様の細胞内シグナル伝達および輸送経路が極性上皮細胞でも作動して、抗体で被覆されたウイルスをリソソームに標的指向化するかどうかを決定することは興味深いことである。さらに、高度に p H 依存性である m A b を用いて細胞内中和を示したが、融合に必要な立体構造変化を阻止する位置で H A と結合する p H 非依存性 I g G は、細胞外中和、および、エンドソーム内部でウイルスと遭遇した場合における細胞内中和の両方において機能する。

20

30

【 0 1 5 7 】

Y 8 m A b が、インフルエンザ H A の、球状領域には結合するが、軸領域の融合ドメインには結合しないことは、興味深い。インフルエンザ H A が介在する膜融合は、少なくとも H A 三量体の協調した作用を必要とする。低 p H 誘導性単量体 H A 分子に結合することにより、Y 8 m A b は、融合に必要な H A の構造変化を阻止する。従って、Y 8 m A b は、融合とエンドソームからの放出とを阻止して、それによってウイルス粒子を破壊のためにリソソームに輸送するため、細胞内で中和を提供する。より広い作用範囲を有する、または融合ドメインを含有する H A の軸領域を対象とする他の I g G 抗体は、粘膜表面における F c R n 依存性細胞内中和機構によって、同様に作用するか、またはさらにより効率的に作用する。例えば、抗体は、インフルエンザ H A の軸領域内の高度に保存されたインフルエンザウイルスエピトープを広く認識することができ；保存された H A 軸ドメインに基づくワクチンは、死亡からの完全な保護および致死的なウイルス暴露後の疾患に対する部分的な保護を与えた。従って、異型免疫はいくつかの異なる免疫学的経路を含み、本明細書における結果は、F c R n 介在性 I g G 経細胞輸送が細胞内中和機構に寄与することを説明している。

40

50

【0158】

抗体媒介性粘膜免疫の現在のパラダイムは、多量体 I g A 受容体が媒介する、二量体 I g A の経細胞輸送が、タンパク質切断によって、分泌性 I g A を粘膜分泌物中に放出するというものである。この輸送プロセスは、分泌性 I g A が、細胞表面上においてウイルスが侵入用受容体へ結合することを阻止すること、および、細胞内ウイルスを中和することを可能にする。F c R n 介在性 I g G 経細胞輸送が、上皮の完全性を損なうことなく、細胞内病原体を排除するための機構を提供することが、本明細書で開示される(図3)。この保護機構は、I g G の F c R n 介在性輸送によって可能となる I g G およびウイルスタンパク質間の細胞内相互作用によって、特定のウイルス成分に対する I g G の特異性によって、並びに粘膜上皮細胞内でのウイルスの生活環によって、決定される。同様の細胞内中和機構は、H I V および細菌にも適用可能である。近年、細胞質 I g G 受容体である三部分モチーフ含有 21 (tripartite motif-containing 21) が、その E 3 ユビキチンリガーゼ活性を介して、入ってきた抗体-ウイルス複合体と結合し、プロテアソームへと標的化した。F c R n は I g G を細胞内小胞に効率的に送達する。従って、この細胞質受容体にアクセスするためのエンドソーム経路が提供される。

10

【0159】

6. 実施例 6 : インフルエンザ P R 8 特異的 Y 8 m A b の特徴付け。

マウス I g G 2 a Y 8 m A b は、H A の球状ドメインに結合する。その同族 (cognate) エピトープは、隣接サブユニットの境界面に位置する。この理由により、Y 8 m A b は、インフルエンザウイルス P R 8 H A 単量体と結合できるが、天然の三量体とは結合できない。Y 8 m A b を、H A 天然三量体と結合することができる別の H A 特異的中和 m A b である H 3 6 - 4 と比較して、さらに特徴付けした。コンフルエントな M D C K 細胞にインフルエンザウイルスを 4 で 1 . 5 時間感染させて、ウイルスを細胞表面に付着させ、その後、37 で 30 分間、ウイルスをエンドサイトーシスさせた。単層を、細胞の透過処理有りまたは無しで、Y 8 または H 3 6 - 4 m A b で染色した。H 3 6 - 4 m A b とのインキュベーションにより、顆粒状に見える蛍光染色がもたらされ; 対照的に、抗体 Y 8 は、細胞表面に吸着されたウイルス粒子とは非反応性のままであった。H 3 6 - 4 は表面のウイルスと反応できるが、Y 8 m A b は反応できない。感染細胞が染色前に 37 で 30 分間温められた場合、細胞質内の分散した蛍光スポットの存在によって示されるように、H 3 6 - 4 および Y 8 m A b の両方が透過処理細胞においてウイルス粒子と反応したが、このことは、Y 8 m A b が細胞内 H A のみを認識することを示している。Y 8 および H 3 6 - 4 m A b の間の結合活性の違いをさらに評価するために、インフルエンザウイルス P R 8 を p H 5 . 0 または p H 7 . 4 の緩衝液中で Y 8 または H 3 6 - 4 m A b と一緒にインキュベートし、再び p H 7 . 4 に調整し、その後、H I アッセイを行った。p H 5 . 0 での精製インフルエンザウイルスの処理は、H A タンパク質において不可逆的な高次構造変化をもたらす。H 3 6 - 4 m A b は酸性 p H および中性 p H においてタンパク質 H I 活性を有していたが; Y 8 m A b は酸性 p H でのみ H I 活性を有していた。これらの結果は、H 3 6 - 4 m A b と異なり、Y 8 m A b は酸性 p H により誘導される高次構造変化をした P R 8 H A のみを検出できることを示している。従って、Y 8 m A b の p H 感受性は、上皮細胞においてウイルス感染を阻止するための F c R n 介在性 I g G 輸送の可能性を調査するための、独特な手段を提供する。

20

30

40

【0160】

7. 実施例 7 : Y 8 m A b によるインフルエンザ P R 8 ウイルスの中和は、I g G 経細胞輸送依存的である。

微小管重合の可逆的な阻害剤であるノコダゾールは、I g G 経細胞輸送を効率的に阻止することが示されている。M D C K - F c R n 単層の 33 μ m のノコダゾールとのプレインキュベーションは、経細胞輸送アッセイにおいて、Y 8 I g G の頂端側に向けられた輸送を消失させた。

【0161】

同様に、ノコダゾールで前処理した M D C K - F c R n / I g G 細胞におけるウイルス

50

力価は、未処理 M D C K - ベクター細胞において観察されたウイルス力価と同等のレベルに達した。直接試験されたわけではないが、M D C K 細胞は、ノコダゾールを除去した後に正常細胞の状態に戻るため、2時間のノコダゾール前処理は、その後の24時間のインキュベーションの間の通常のウイルス複製に有意な影響を与えない。

【0162】

8. 実施例8: インビボにおける Y 8 m A b の 経細胞輸送。

ウエスタンブロット解析によると、F c R n は呼吸器上皮細胞において高発現されている。引き続き、マウス F c R n が、気道粘膜障壁を縦断する I g G 輸送を媒介できるかどうかを、W T マウスと F c R n - K O マウスとの比較において試験した。ビオチン - I g G を、W T (1 0 0 μ g) マウスまたは F c R n - K O (2 0 0 μ g) マウスに腹腔内投与した。2倍多くの I g G を F c R n - K O マウスに注射することの理論的根拠は、これらのマウスにおいては内因性 I g G も注射された I g G も速いクリアランスを示し、同等の暴露レベルを得るためには F c R n - K O マウスにおいてはより多くの I g G が必要となるからである。また、特異性の対照として、200 μ g のニワトリ I g Y - ビオチンを W T マウスに注射した。肺気管支肺胞洗浄 (B A L) 試料を、各注射の24時間後に採取し、アビジンブロット解析にかけた。W T マウスの B A L 中に I g G を検出した。F c R n K O マウスにおいて I g G を検出できないこと、および、W T マウスにおいてニワトリ I g Y を検出できないことは、インビボにおいて F c R n により I g G が肺胞組織を縦断して特異的に輸送されることと一致している。

10

20

【0163】

9. 実施例9: マウス気道組織における F c R n および p I g R の発現。

I g A および I g G は共に F c 受容体によって経細胞輸送されるが、I g G がヒト気管支肺胞液において検出される主な I g アイソタイプである。F c R n と、極性上皮細胞を通過して I g A を経細胞輸送する p I g R との差次的発現レベルによって、B A L におけるこの相違が説明される。成体マウスの肺および気管におけるマウス F c R n およびマウス p I g R の発現レベルを、蛍光免疫染色およびウエスタンブロット解析により調べた。肝臓および腸を対照として使用した。気管および肺両方の上皮細胞において、F c R n が検出された。

【0164】

しかし、p I g R は、気管支および気管の上皮細胞において検出されたものの、肺胞上皮細胞においてはほとんど検出されなかった。p I g R は、肝臓および小腸の上皮細胞において豊富であった。しかし、マウス F c R n は肝臓でのみ検出された。これらの結果から、大量の I g G が B A L 中に現れるが、I g A は現れないことの原因が説明される。この観察は、肺組織における呼吸器感染に対する抗体媒介性免疫の生物学的意義を有するものである。

30

【0165】

10. 方法

a) 細胞、抗体、およびマウス。

メイディン・ダービー・イヌ腎臓 (M D C K) I I 型細胞株は、Keith Mostov から贈与されたものである。細胞を、10 mM の H e p e s 、 1 0 % F C S 、 1 % L - グルタミン、可欠アミノ酸 (インビトロジェン社) 、 および 1 % ペニシリン / ストレプトマイシン (インビトロジェン・ライフテクノロジーズ社) を添加した D M E M 完全培地中で増殖させた。必要な場合、培地には 4 0 0 μ g / m L の G 4 1 8 (インビトロジェン社) も添加した。細胞は 5 % C O ₂ 、 3 7 ° C で増殖させた。抗 E E A 1 m A b は、B D バイオサイエンス社から入手した。ヤギ抗マウス多量体 I g A 受容体 (p I g R) は、R & D システムズ社から入手した。マウス抗イヌ L A M P - 2 は、A b D セロテック社 (A b D S e r o t e c) から入手し、抗 p - チューブリン抗体は、国立小児保健発育研究所の援助の下に開発されアイオワ大学により管理されている、Developmental Studies Hybridoma Bank から入手した。Z O - 1 特異的抗体は、インビトロジェン社から入手した。A l e x a F l u o r 4 8 8 結合型、A l e x

40

50

a) Fluor 555 結合型、および Alexa Fluor 633 結合型のヤギ抗マウス抗体または抗ウサギ抗体は、モレキュラープロブス社から購入した。

【0166】

抗マウス FcRn として、アフィニティ精製したウサギ IgG を使用した。HRP 結合型ロバ抗ウサギ抗体またはウサギ抗マウス抗体はピアス・バイオテクノロジー社から購入し、アフィニティ精製したマウス IgG およびニワトリ IgY はロックランド・イムノケミカルズ社 (Rockland Immunochemicals) から入手した。スルホ-NHS-LC-ビオチンは、ピアス社から入手した。

【0167】

b) ウイルスおよび mAb。

インフルエンザ A ウイルス (A 型 / プエルトリコ / 8 / 1934 H1N1) は、Peter Palese (マウントサイナイ医科大学、ニューヨーク州ニューヨーク) から贈与されたものである。インフルエンザ PR8 ウイルスを、10 ~ 11 日齢の有胚ニワトリ卵において増殖させた。ウイルスの精製は、分画遠心法およびスクロース勾配による沈降によって行った。PR8 HA 特異的ハイブリドーマ Y8 (IgG2a) および H36-4 (IgG2a) は、コリエル医学研究所 (Coriell Institute for Medical Research) から入手し、NP 特異的ハイブリドーマ HB-65 (IgG2a) は、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関から入手した。細胞培地からの mAb の精製は、タンパク質 A (ピアス社) を用いるアフィニティークロマトグラフィーによって行い、PBS 溶液で透析し、PBS 溶液中に -80 で保存した。150 μ のスルホ-NHS-SS-ビオチン (ピアス社) を用いて、製造業者の説明書に従って、インフルエンザウイルス (2 mg/mL) をビオチン化し、脱塩カラム (desalting column) (ピアス社) によって遊離ビオチンを完全に除去した。

【0168】

c) SDS / PAGE、ウエスタンブロット、およびアビジンブロット。

タンパク質濃度を Bradford アッセイ (バイオラッド・ラボラトリーズ社) により決定した。次に、タンパク質またはビオチン標識タンパク質を還元条件下の 12% SDS / PAGE ゲル上で分離した。タンパク質をニトロセルロースメンブレン (シュライチャー・シューエル社 (Schleicher and Schuell)) に転写した。メンブレンを 5% 脱脂粉乳でブロッキングし、抗 FcRn 抗体、抗 pIgR 抗体、または抗 チューブリン抗体で 1 時間別々にプローブし、その後、それぞれ HRP 結合型ウサギ抗マウス IgG、HRP 結合型ロバ抗ウサギ IgG または HRP-アビジンと一緒にインキュベートした。全てのブロッキング、インキュベーション、および洗浄は、0.05% Tween 20 含有 PBS 溶液で行った。タンパク質を ECL 法 (ピアス社) により可視化した。

【0169】

d) TCID₅₀ アッセイおよび血球凝集抑制アッセイ。

TCID₅₀ を MDCK 細胞において決定した。試料を Opti-MEM I (インビトロジェン社) 中で 10 倍ずつ段階希釈した。MDCK 細胞を 96 ウェルプレートに播種し、1 日後に PR8 感染させた。次に、MDCK コンフルエント単層に、希釈したウイルスを 37 で 1 時間感染させた。次に、感染細胞を洗浄し、1 μg/mL の TPCK-trypsin (シグマ社) を添加した新鮮な培地と共に、72 時間インキュベートした。上清を集め、血球凝集アッセイによってエンドポイントのウイルス力価を決定した。PR8 HA 特異的 mAb の抗ウイルス活性を、微細な変更をした標準的な血球凝集阻害 (HI) アッセイによって測定した。PR8 ウイルスの約 4 血球凝集単位を、pH 5.0 または pH 7.4 の Opti-MEM において、4 で 2 時間、インキュベートした。スピン脱塩カラムを用いて、緩衝液を中性 pH (7.4) に換えた。Y8 mAb または H36 mAb を V 字底 96 ウェルプレート内で 10 倍ずつ段階希釈し、様々な pH 値で処理されたウイルスと一緒に、室温で 1 時間インキュベートした。次に、1% ニワトリ赤血球を添加し、室温で 30 分間インキュベートした。血球凝集を阻害した最も高い血清希釈率を mAb の HI 抗体価とした。

10

20

30

40

50

【0170】

e) インビトロおよびインビボにおける経細胞輸送。

MDC K単層におけるIgG経細胞輸送を測定した。ラットFcRnまたはFcRn-GFPを発現するMDC K細胞、およびMDC K-ベクター対照を、0.4 μmポアサイズtrans-wellフィルターインサート(コーニング・コースター社(Corning Costar))上に増殖させ、経上皮電気抵抗(300 Ω/cm²)を示す単層を形成させた。平面電極を備えた電圧抵抗計(ワールド・プレジジョン・インストルメンツ社(World Precision Instruments))を用いて経上皮電気抵抗を測定した。単層をハックス液で平衡化した。IgG、IgG-ビオチン、またはIgY-ビオチン(400 μg/mL)を、10 mMのHepes、10 mMのピルビン酸ナトリウム、1% L-グルタミン、1%可欠アミノ酸、および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを添加したpH 7.4の無血清DMEM(インビトロジェン社)に含ませて、側底側区画に添加し、37 °Cで2時間インキュベートした。輸送されたタンパク質を頂端側チャンバからサンプリングし、還元条件下のSDS/PAGEにより分析した。タンパク質をウエスタンブロット-ECLまたはアビジンブロット-ECL分析により可視化した。インビボにおけるIgGまたはIgY輸送については、100 μLのPBS溶液中の200 μgのビオチン化マウスIgGまたはニワトリIgYを、マウスに腹腔内注射した。肺洗浄液を24時間後に収集した。輸送されたIgG-ビオチン抗体またはIgY-ビオチン抗体を、SDS/PAGEおよびウエスタンブロット-ECLまたはアビジンブロット-ECL分析(ピアス社)によって分析した。

10

20

【0171】

f) Y8 mAbによるPR8ウイルスの細胞内中和。

MDC K-FcRn細胞またはMDC K-ベクター細胞の単層がインサートフィルター上で極性化したら、Y8 IgG(400 μg/mL)または無関係のマウスIgG2a抗体を下区画に添加した。細胞をIgG抗体と一緒に37 °Cで2時間インキュベートした。次に、PR8ウイルス(100 pfu/細胞)を、頂端側チャンバ中に4 °Cで1.5時間播種し、次に、細胞をさらに45分間に渡って37 °Cで温めて、感染させた。インサートを完全に洗浄して、残りの抗体またはウイルスを除去した。細胞を37 °Cでさらに24時間インキュベートし、インキュベート後に頂端側の上清を取り出した。頂端側の上清を、TCID₅₀により、ウイルス力価について試験した。

30

【0172】

g) ノコダゾール処理。

MDC K形質移入体(1 × 10⁵)をtranswellに播種し、極性化させた。細胞をノコダゾール(33 μm)有りまたは無しで2時間プレインキュベートし、その後、ノコダゾールをチャンバから除去した。次に、Y8 mAb(400 μg/mL)を側底側チャンバに添加して、2時間輸送させた。PR8ウイルスを頂端側チャンバに45分間添加して感染させた。細胞を完全に洗浄してIgGまたはウイルスを除去し、37 °Cでさらに24時間インキュベートした。頂端側培地中のPR8ウイルスの量をTCID₅₀アッセイによって分析した。

40

【0173】

h) RT-PCR分析。

全RNA抽出のために、細胞をペレット化し、TRIzol試薬(インビトロジェン・ライフテクノロジーズ社)中に再懸濁させた。インフルエンザPR8 NP遺伝子を、One-Step RT-PCRキット(キアゲン社)を用いて、プライマー(5'-ATCATGGCGTCTCAAGGCAC-3'(配列番号1)、5'-TCCCTGTATATAGGTC-CTC-3'(配列番号2))によって増幅した。GAPDH特異的プライマー(5'-GGAG-AAAGCTGCCAAATATG-3'(配列番号3)、5'-TACCAGGA AATGAGCT-TGAC-3'(配列番号4))を用いて内部標準としてもRNAを増幅して、RNA精製およびcDNA合成の質を監視した。PCR産物を1.5%アガロースゲル電気泳動によって分析し、エチジウムブロマイドで染

50

色した。

【0174】

i) 免疫蛍光法および共焦点顕微鏡。

細胞または凍結組織切片の蛍光免疫染色を行った。簡潔には、細胞をカバーガラス上で24時間培養し、その後、Y8と一緒に37で2時間インキュベートした。次に、抗体処理細胞をビオチン標識ウイルスと一緒に30分間インキュベートした。細胞をPBS溶液中でリンスし、PBS溶液中3.7%パラホルムアルデヒド(シグマ社)で4にて30分間固定し、10%グリシンで10分間クエンチした。PBS溶液で2回洗浄した後、カバーガラスを、0.2%Triton X-100含有PBS溶液中で20分間透過処理した。凍結組織を最適切片化温度の媒体に包埋し、連続切片にし、アセトン中で-20
10
で5分間固定し、30分間風乾した。細胞および組織切片の両方を10%正常ヤギ血清で30分間ブロッキングし、0.05%Tween 20および3%BSAを含有するPBS溶液中のアフィニティ精製一次抗体で1時間、続いて、ブロッキング緩衝液中の対応する種のAlexa Fluor 555結合型抗IgG抗体またはAlexa Fluor 488結合型抗IgG抗体によって、染色した。ビオチン化されたウイルスは、Alexa Fluor 488標識ストレプトアビジン結合体(モレキュラープロース社)を用いて検出した。それぞれのステップの後、細胞を0.05%Tween-20含有PBS溶液で少なくとも3回洗浄した。カバーガラスを、ProLong antifade試薬(モレキュラープロース社)と共に、スライドに載せ、Zeiss LSM 510共焦点蛍光顕微鏡を用いて調べた。LSM Image Examinerソフト
20
ウェア(ツァイス社(Zeiss))を用いて画像を処理した。Zeiss LSM 510 Examinerソフトウェアを用いて定量的共局在測定を行った。2つのチャンネル間の強度分布の共局在相関を説明するために、ピアソン相関係数を算出した。

【0175】

j) Y8 mAb存在下または非存在下における、PR8感染後の核タンパク質の細胞内分布の解析。

MDCK-FcRn細胞をカバーガラス上で24時間培養した。細胞を400μg/mLのY8 mAbまたはアイソタイプ一致IgGで1時間処理した。細胞にPR8ウイルスを、100pfu/細胞の感染効率で、4で1.5時間感染させた。細胞を、氷冷PBS溶液で3回洗浄した後、培地中で37に変化させ、10、30、45、60、12
30
0、または240分の時点で収集した。細胞を抗EEA1、LMAP-2、および抗NP一次mAbを用いて染色した。他の染色手順は、免疫蛍光法および共焦点顕微鏡法における記載と同じである。Zeiss LSM 510 Examinerソフトウェアを用いて定量的共局在測定を行った。2つのチャンネル間の強度分布の共局在相関を説明するために、ピアソン相関係数を算出した。MDCK-FcRn細胞を用いた定量実験において、1視野あたり10個の細胞を分析した。P<0.05を有意と見なした。

【0176】

k) mAbによる、PR8ウイルスに対するWTマウスおよびFcRn KOマウスの受動保護。

5匹のマウスから成る群に、暴露の4時間前に、100μgのY8またはマウスIgGを含有する100μLのPBS溶液を腹腔内注射して、抗体を全ての組織に分散および平衡化させ、その後、ウイルスを接種した。5匹のマウスから成る1群に、PBS溶液で偽の免疫化をし、その後は同じスケジュールを受けさせた。マウスに、100μLの40mg/mLトリプロモエタノール(Avertin;シグマ社)で誘導される麻酔下で、500pfuのPR8ウイルスを鼻腔内接種した。仰向けのマウスを麻酔の影響下のまま45分間維持して、感染させた。疾患および死亡についてマウスを10日間モニターした。体重変化を毎日記録した。肺でのウイルス力価測定において、ウイルスをMDCK細胞に接種し、3日間培養し、TCID₅₀値を測定した。

【0177】

I) 病態。

10

20

30

40

50

P R 8 ウイルス感染後の肺炎症を評価するため、肺を実験マウスから採取し、生検後に肉眼的病態変化を調べた。また、肺を即座に 10% 中性緩衝ホルマリン中に浸し、アメリカン・ヒストラボ社 (American HistoLabs) に送達し、そこで、肺をパラフィン包埋し、H & E 染色して、細胞の炎症を可視化した。スライドに符号を付け、「盲検方式」で調べた。

【 0 1 7 8 】

G . 参考文献

- Bachi T, Gerhard W, Yewdell JW (1985) Monoclonal antibodies detect different forms of influenza virus hemagglutinin during viral penetration and biosynthesis. *J Virol* 55:307-313. 10
- Baker K, et al. (2009) Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor, FcRn. *Semin Immunopathol* 31:223-236.
- Barbey-Martin C, et al. (2002) An antibody that prevents the hemagglutinin low pH fusogenic transition. *Virology* 294:70-74.
- Bomsel M, et al. (1998) Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 9:277-287.
- Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, Greenberg HB (1996) Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science* 272:104-107. 20
- Casadevall A (1998) Antibody-mediated protection against intracellular pathogens. *Trends Microbiol* 6:102-107.
- Corthesy B, Kraehenbuhl J-P (1999) Antibody-mediated protection of mucosal surfaces. *Curr Top Microbiol Immunol* 236:93-111.
- Danieli T, Pelletier SL, Henis YI, White JM (1996) Membrane fusion mediated by the influenza virus hemagglutinin requires the concerted action of at least three hemagglutinin trimers. *J Cell Biol* 133:559-569.
- Ekiert DC, et al. (2009) Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope. *Science* 324:246-251.
- Florese RH, et al. (2006) Evaluation of passively transferred, nonneutralizing antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating IgG in protection of neonatal rhesus macaques against oral SIVmac251 challenge. *J Immunol* 177:4028-4036. 30
- Formal DN, Moog C (2009) Fc receptor-mediated antiviral antibodies. *Curr Opin HIV AIDS* 4:388-393.
- Gan Z, Ram S, Vaccaro C, Ober RJ, Ward ES (2009) Analyses of the recycling receptor, FcRn, in live cells reveal novel pathways for lysosomal delivery. *Traffic* 10:600-614.
- Israel EJ, Wilsker DF, Hayes KC, Schoenfeld D, Simister NE (1996) Increased clearance of IgG in mice that lack beta 2-microglobulin: Possible protective role of FcRn. *Immunology* 89:573-578. 40
- Jerdeva GV, et al. (2010) Comparison of FcRn- and pIgR-mediated transport in MDC K cells by fluorescence confocal microscopy. *Traffic* 11:1205-1220.
- Joller N, et al. (2010) Antibodies protect against intracellular bacteria by Fc receptor-mediated lysosomal targeting. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:20441-20446.
- Kaetzel CS, Robinson JK, Chintalacheruvu KR, Vaerman JP, Lamm ME (1991) The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: A local defense function for IgA. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8796-8800.
- Li Z, et al. (2011) Transfer of IgG in the female genital tract by MHC class I-related neonatal Fc receptor (FcRn) confers protective immunity to vaginal infect 50

ion. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:4388-4393.

Mallery DL, et al. (2010) Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21). *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 19985-19990.

Mazanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME, Fletcher D, Nedrud JG (1992) Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6901-6905.

Momose F, Kikuchi Y, Komase K, Morikawa Y (2007) Visualization of microtubule-mediated transport of influenza viral progeny ribonucleoprotein. *Microbes Infect* 9:1422-1433.

Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, Air GM, Peiris JS (2008) Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends Microbiol* 16: 149-157. 10

Ober RJ, Martinez C, Vaccaro C, Zhou J, Ward ES (2004) Visualizing the site and dynamics of IgG salvage by the MHC class I-related receptor, FcRn. *J Immunol* 172:2021-2029.

Raghavan M, Bonagura VR, Morrison SL, Bjorkman PJ (1995) Analysis of the pH dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants. *Biochemistry* 34:14649-14657.

Renegar KB, Small PA, Jr., Boykins LG, Wright PF (2004) Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. *J Immunol* 173:1978-1986. 20

Reuman PD, Paganini CM, Ayoub EM, Small PA, Jr. (1983) Maternal-infant transfer of influenza-specific immunity in the mouse. *J Immunol* 130:932-936.

Reynolds HY (1987) Identification and role of immunoglobulins in respiratory secretions. *Eur J Respir Dis Suppl* 153: 103-116.

Rojas R, Apodaca G (2002) Immunoglobulin transport across polarized epithelial cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:944-955.

Roopenian DC, Akilesh S (2007) FcRn: The neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 7:715-725.

Roopenian DC, et al. (2003) The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs. *J Immunol* 170:3528-3533. 30

Rust MJ, Lakadamyali M, Zhang F, Zhuang X (2004) Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. *Nat Struct Mol Biol*: 11:5670573.

Simmons CP, et al. (2007) Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Med* 4:e178.

Spiekermann GM, et al. (2002) Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life: Functional expression of FcRn in the mammalian lung. *J Exp Med* 196:303-310.

Steel J, et al. (2010) Influenza virus vaccine based on the conserved hemagglutinin stalk domain. *mBio* 1:pii:e00018-10. 40

Sui J, et al. (2009) Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses. *Nat Struct Mol Biol* 16:265-273.

Tesar DB, Tiangco NE, Bjorkman PJ (2006) Ligand valency affects transcytosis, recycling and intracellular trafficking mediated by the neonatal Fc receptor. *Traffic* 7:1127-1142.

Tucker SP, Compans RW (1993) Virus infection of polarized epithelial cells. *Adv Virus Res* 42:187-247.

Ward ES, Ober RJ (2009) Chapter 4: Multitasking by exploitation of intracellular transport functions the many faces of FcRn. *Adv Immunol* 103:77-115. 50

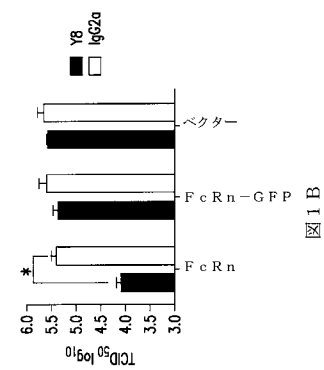
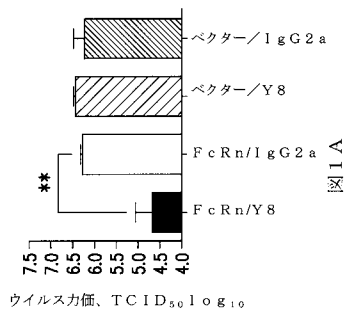
White JM, Wilson IA (1987) Anti-peptide antibodies detect steps in a protein conformational change: Low-pH activation of the influenza virus hemagglutinin. J Cell Biol 105:2887-2896.

Ye L, et al. (2008) The MHC class II-associated invariant chain interacts with the neonatal Fc gamma receptor and modulates its trafficking to endosomal/lysosomal compartments. J Immunol 181:2572 - 2585.

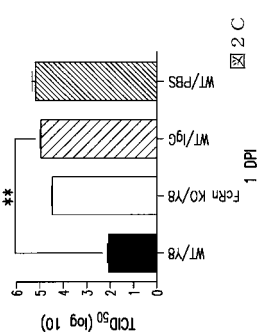
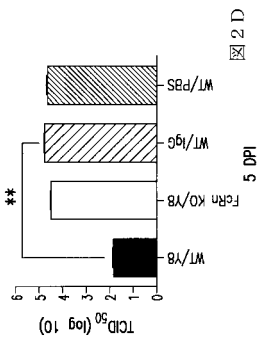
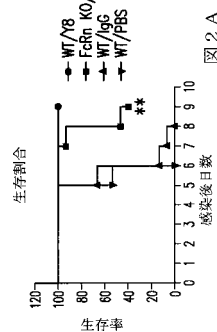
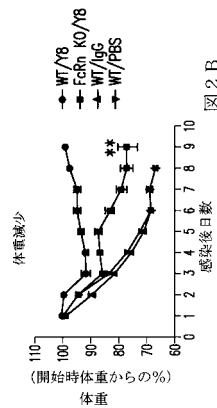
Yewdell JW, Gerhard W, Bachi T (1983) Monoclonal anti-hemagglutinin antibodies detect irreversible antigenic alterations that coincide with the acid activation of influenza virus A/PR/834-mediated hemolysis. J Virol 48:239-248.

Yoshida M, et al. (2006) Neonatal Fc receptor for IgG regulates mucosal immune responses to luminal bacteria. J Clin Invest 116:2142-2151.

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

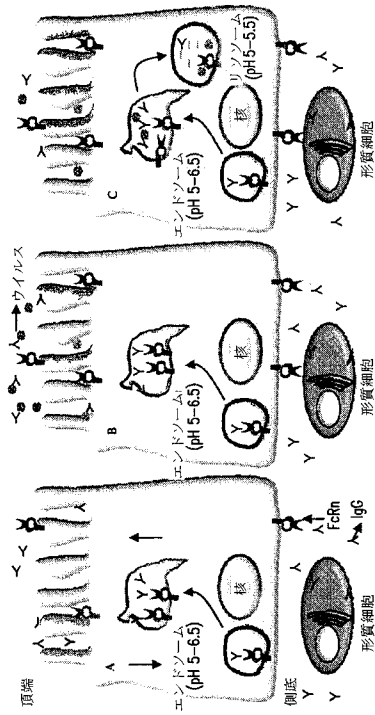


図 3

【 配列表 】

[2014533242000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/62498
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/00; C12P 21/08; C07K 16/00 (2013.01) USPC - 424/134.1 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 39/00; C12P 21/08; C07K 16/00 (2013.01) USPC - 424/134.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 530/387.7, 530/387.9, 530/388.1 (text search, term below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Science Direct, GoogleScholar Search terms: Antibody, non-surface expressed antigen, HIV, virus, neutralizing, mucosal, IgG isotype, gag, gp160, gp120, composition, T cell determinant, extracellular		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 95/03832 A1 (DUAN et al.) 9 February 1995 (09.02.1995) pg 5, ln 6-8, ln 12-21, pg 6, ln 1-14, pg 8, ln 8-29, pg 22, ln 28-31, Fig 13	1-3, 5-7, 18-20, 22-24 4, 21, 35-38
Y	WO 2011/065923 A1 (ZENG et al.) 3 June 2011 (03.06.2011) pg 3, ln 1-3, ln 8-10, 19-23, pg 5, ln 14-17, pg 78, ln 19-22	4, 21, 35-36
Y	SHIRAI et al., Helper-cytotoxic T lymphocyte (CTL) determinant linkage required for priming of anti-HIV CD8+ CTL in vivo with peptide vaccine constructs. The Journal of Immunology, 15 January 1994, Vol 152, No 2, pg 549-556. Especially Abstract, pg 550, col 1, para 2	37-38
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 8 March 2013 (08.03.2013)		Date of mailing of the international search report 10 APR 2013
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/62498

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-----CONTINUED FROM PRIOR PAGE-----	
A	Steers et al. Liposome-encapsulated HIV-1 Gag p24 containing lipid A Induces effector CD4+ T-cells, memory CD8+ T-cells, and pro-inflammatory cytokines. Vaccine 27 (2009) 693976949 Abstract	1-7, 18-24 and 35-38
A	US 2003/0235850 A1 (CATTANEO et al) 25 December 2003 (25.12.2003) para[0021]-para[0031]	1-7, 18-24 and 35-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/62498

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:
- Please see extra sheet for Observations where unity of invention is lacking -

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.:
1-38 restricted to viral antigen (1-7, 18-24 and 35-38)

- 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 12/62498

Continuation of:

Box NO III. Observations where unity of invention is lacking (210)

Group I+: claims 1-38, drawn to an antibody specific for a non-surface expressed antigen or an antigenic determinant that is only accessible to an antibody through a conformational change of the antigen. The first invention is restricted to the viral antigen (Claims 1-7, 18-24 and 35-38). Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional antigen(s) to be searched. The exact claims searched will depend on Applicant's election.

Group II+: claims 39-84, drawn to a method of treating an a disease or condition comprising administering to a subject one or more antibodies, wherein each antibody separately specific for a non-surface expressed antigen or an antigenic determinant that is only accessible to an antibody through a conformational change of the antigen. The first invention is restricted to the viral antigen (Claims 39-44, 54-55, 61-67, 77-78, and 84). Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional antigen(s) to be searched. The exact claims searched will depend on Applicant's election.

Group III: claims 85-121, drawn to a method of diagnosing a disease or condition in a subject comprising obtaining a tissue sample from the subject and contacting the tissue with one or more antibodies, wherein each antibody separately specific for a non-surface expressed antigen or an antigenic determinant that is only accessible to an antibody through a conformational change of the antigen, wherein the one or more antibodies comprise a detectable label, wherein detection of the one or more antibodies indicates the subject has the disease or condition.

The inventions listed as Groups I+ through III 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:

The inventions of Groups I+-II+ do not include the inventive concept of diagnosing a disease or condition in a subject, as required by Group III.

The inventions of Group I+ do not include the inventive concept of treating an a disease or condition, as required by Group II+.

The inventions of Groups I+-III share the technical feature of an antibody specific for a non-surface expressed antigen or an antigenic determinant that is only accessible to an antibody through a conformational change of the antigen. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being anticipated by WO 2011/065923 A1 to Zeng et al. (hereinafter 'Zeng'). Zeng discloses an antibody specific for a non-surface expressed antigen (pg 2, ln 15 to pg 3, ln 3, pg 3, ln 8-10, ln 19-23, the antibody may be capable of binding to an intracellular oncoprotein, preferably by being capable of crossing the plasma membrane of a cell). Zeng further a method of treating an a disease or condition comprising administering to a subject one or more antibodies, wherein each antibody separately specific for a non-surface expressed antigen (pg 2, ln 15 to pg 3, ln 3, pg 3, ln 8-10, ln 19-23, pg 5, ln 4-8). As said technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Another special technical feature of the inventions listed as Groups I+ and III+ is the specific viral, bacterial, parasitic, fungal, cancer, and allergen antigen recited therein. The inventions do not share a special technical feature, because Zheng teaches an intracellular antibody specific to viral antigen (pg 3, ln 1-3). Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+ through III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	R
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 33/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
G 0 1 N 33/569 (2006.01)	A 6 1 P 33/12	
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	A 6 1 P 33/04	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 37/08	
	G 0 1 N 33/569	G
	G 0 1 N 33/569	B
	G 0 1 N 33/574	A
	C 1 2 Q 1/02	
	C 1 2 P 21/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, N I, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 チュー、 シャオピン

アメリカ合衆国 2 1 0 2 9 メリーランド州 クラークスヴィル クリークサイド ロード 6
8 5 5

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA14 BA51 CA02 CA09 DA06 EA03 FA20 HA12
4B063 QA19 QQ02 QQ10 QR48 QS33 QX01
4B064 AG27 CA02 CA19 CC24 DA01 DA15
4C085 AA13 AA14 AA33 BB01 BB03 BB11 BB17 BB22 BB36 CC03
CC05 CC07 CC08 CC21 CC22 EE01 EE03
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA29 FA74