

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成23年5月6日 (2011.5.6)

【公表番号】特表2009-529920(P2009-529920A)

【公表日】平成21年8月27日 (2009.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2009-034

【出願番号】特願2009-501725(P2009-501725)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/42 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/42 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月23日 (2010.3.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

R A G E に特異的に結合する抗体であって、

(a) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体と R A G E への結合を競合するか、

(b) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体によって結合される R A G E のエピトープに結合するか、

(c) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖または重鎖の 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含むか、

(d) (a)、(b)、または (c) の抗体の R A G E 結合フラグメントである、抗体。

【請求項 2】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域の少なくとも 2 つの C D R を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域の 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の重鎖可変領域の少なくとも 2 つの C D R を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域の 3 つの C D R を含む重鎖可変領域を含む、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域の 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域、および X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の重鎖可変領域の 3 つの C D R を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 7】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域の 3 つの C D R および重鎖可変領域の 3 つの C D R をそれぞれ含む軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 8】

前記抗体が、ヒト R A G E と少なくとも約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ ~ 約 $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ の範囲の解離定数 (K d) で結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 9】

前記抗体がヒト R A G E の V ドメインに結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が、*in vitro* で R A G E 発現細胞に特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 11】

前記抗体が、*in vivo* で R A G E 発現細胞に特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 12】

前記抗体が R A G E に結合して、R A G E への R A G E 結合パートナー (R A G E - B

P) の結合を阻害する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

R A G E に特異的に結合する抗体であって、

(a)

【化 1】

XT-H1_VL (配列番号 19), XT-H2_VL (配列番号 22), XT-H3_VL (配列番号 25), XT-H5_VL (配列番号 23), XT-H7_VL (配列番号 27), および XT-M4_VL (配列番号 17)

からなる群から選択される軽鎖可変領域を含むか、

(b) 配列番号 19、配列番号 22、配列番号 25、配列番号 23、配列番号 27、および配列番号 17 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含むか、

(c) (a) または (b) の抗体の R A G E 結合フラグメントである、抗体。

【請求項 1 4】

R A G E に特異的に結合する抗体であって、

(a)

【化 2】

IXT-H1_VH (配列番号 18), XT-H2_VH (配列番号 21), XT-H3_VH (配列番号 24), XT-H5_VH (配列番号 20), XT-H7_VH (配列番号 26), および XT-M4_VH (配列番号 16)

からなる群から選択される重鎖可変領域を含むか、

(b) 配列番号 18、配列番号 21、配列番号 24、配列番号 20、配列番号 26、および配列番号 16 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含むか、

(c) (a) または (b) の抗体の R A G E 結合フラグメントである、抗体。

【請求項 1 5】

(a)

【化 3】

XT-H1_VH (配列番号 18), XT-H2_VH (配列番号 21), XT-H3_VH (配列番号 24), XT-H5_VH (配列番号 20), XT-H7_VH (配列番号 26), および XT-M4_VH (配列番号 16)

からなる群から選択される重鎖可変領域をさらに含むか、

(b) 配列番号 18、配列番号 21、配列番号 24、配列番号 20、配列番号 26、および配列番号 16 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域をさらに含むか、

(c) (a) または (b) の抗体の R A G E 結合フラグメントである、請求項 1 3 に記載の抗体。

【請求項 1 6】

X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖可変領域および重鎖可変領域のアミノ酸配列をそれぞれ有する軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 7】

キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、単鎖抗体、四量体抗体、四価抗体、多重特異性抗体、ドメイン特異的抗体、ドメイン欠損抗体、融合タンパク質、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメント、S c F v フラグメント、F d フラグメント、単ドメイン抗体、d A b フラグメントからなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 18】

軽鎖可変領域または重鎖可変領域中にグリコシル化部位を除去する少なくとも 1 つのアミノ酸変異を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 19】

キメラ抗体またはその R A G E 結合フラグメントであって、X T - M 4 軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号 17）と少なくとも 90 % 同一の軽鎖可変領域のアミノ酸配列、および X T - M 4 重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号 16）と少なくとも 90 % 同一の重鎖可変領域のアミノ酸配列を含み、ヒト定常領域由来の定常領域をさらに含む、キメラ抗体またはその R A G E 結合フラグメント。

【請求項 20】

キメラ抗体またはその R A G E 結合フラグメントであって、

X T - M 4 軽鎖可変領域（配列番号 17）のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、

X T - M 4 重鎖可変領域配列（配列番号 16）のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域

、
ヒト κ 軽鎖定常領域およびヒト I g G 1 重鎖定常領域を含む、キメラ抗体またはその R A G E 結合フラグメント。

【請求項 21】

ヒト化抗体またはその R A G E 結合フラグメントであって、

【化 4】

XT-H2_hVL_V2.0 (配列番号 32), XT-H2_hVL_V3.0 (配列番号 33),
XT-H2_hVL_V4.0 (配列番号 34), XT-H2_hVL_V4.1 (配列番号 35),
XT-M4_hVL_V2.4 (配列番号 39), XT-M4_hVL_V2.5 (配列番号 40),
XT-M4_hVL_V2.6 (配列番号 41), XT-M4_hVL_V2.7 (配列番号 42),
XT-M4_hVL_V2.8 (配列番号 43), XT-M4_hVL_V2.9 (配列番号 44),
XT-M4_hVL_V2.10 (配列番号 45), XT-M4_hVL_V2.11 (配列番号 46),
XT-M4_hVL_V2.12 (配列番号 47), XT-M4_hVL_V2.13 (配列番号 48), および
XT-M4_hVL_V2.14 (配列番号 49).

からなる群から選択されるヒト化軽鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも 90 % 同一の少なくとも 1 つのヒト化軽鎖可変領域を含む、ヒト化抗体またはその R A G E 結合フラグメント。

【請求項 22】

ヒト化抗体またはその R A G E 結合フラグメントであって、

【化 5】

XT-H2_hVH_V2.0 (配列番号 28), XT-H2_hVH_V2.7 (配列番号 29),
XT-H2_hVH_V4 (配列番号 30), XT-H2_hVH_V4.1 (配列番号 31),
XT-M4_hVH_V1.0 (配列番号 36), XT-M4_hVH_V1.1 (配列番号 37), および
XT-M4_hVH_V2.0 (配列番号 38).

からなる群から選択されるヒト化重鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも 90 % 同一のヒト化重鎖可変領域を含む、ヒト化抗体またはその R A G E 結合フラグメント。

【請求項 23】

【化 6】

XT-H2_hVH_V2.0 (配列番号 28), XT-H2_hVH_V2.7 (配列番号 29),
 XT-H2_hVH_V4 (配列番号 30), XT-H2_hVH_V4.1 (配列番号 31),
 XT-M4_hVH_V1.0 (配列番号 36), XT-M4_hVH_V1.1 (配列番号 37), および
 XT-M4_hVH_V2.0 (配列番号 38).

からなる群から選択されるヒト化重鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のヒト化重鎖可変領域をさらに含む、請求項 21 に記載のヒト化抗体またはそのフラグメント。

【請求項 24】

抗体がヒト化 XT-M4 抗体である、RAGE に特異的に結合するヒト化抗体またはその RAGE 結合フラグメント。

【請求項 25】

抗体がヒト化 XT-H2 抗体である、RAGE に特異的に結合するヒト化抗体またはその RAGE 結合フラグメント。

【請求項 26】

RAGE に特異的に結合して、RAGE 体パートナーの結合を遮断する抗体であって、該抗体が、少なくとも 8 つの以下の特徴：

- a. VH CDR1 中のアミノ酸配列 Y - X - M (Y32 ; X33 ; M34) (式中、X は、優先的に W または N である)、
- b. VH CDR2 中のアミノ酸配列 I - N - X - S (I51 ; N52 ; X53 、および S54) (式中、X は、P または N である)、
- c. VH の CDR2 中のアミノ酸 58 位がトレオニンであること、
- d. VH の CDR2 中のアミノ酸 60 位がチロシンであること、
- e. VH の CDR3 中のアミノ酸 103 位がトレオニンであること、
- f. VH の CDR3 中の 1 つまたは複数のチロシン残基、
- g. VL の CDR1 中の 24 位の正電荷残基 (Arg または Lys)、
- h. VL の CDR1 中の 26 位の親水性残基 (Thr または Ser)、
- i. VL の CDR1 中の 25 位の小残基 Ser または Ala、
- j. VL の CDR1 中の 33 位の負電荷残基 (Asp または Glu)、
- k. VL の CDR1 中の 37 位の芳香族残基 (Phe、Tyr、または Trp)、
- l. VL の CDR2 中の 57 位の親水性残基 (Ser または Thr)、
- m. VL の CDR3 の末端の P - X - T 配列 (式中、X は疎水性残基 Leu または Trp であり得る)

を有する CDR を有し、

ここで、該アミノ酸位は、それぞれ配列番号 22 および配列番号 16 中の軽鎖および重鎖アミノ酸配列に示す通りである、抗体。

【請求項 27】

【化 7】

XT-H1_VL (配列番号 19), XT-H2_VL (配列番号 22), XT-H3_VL (配列番号 25), XT-H5_VL (配列番号 23), XT-H7_VL (配列番号 27), XT-M4_VL (配列番号 17), XT-H1_VH (配列番号 18), XT-H2_VH (配列番号 21), XT-H3_VH (配列番号 24), XT-H5_VH (配列番号 20), XT-H7_VH (配列番号 26), および XT-M4_VH (配列番号 16).

からなる群から選択される抗 RAGE 抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

【請求項 28】

ストリンジェントなハイブリッド形成条件下で、

【化 8】

XT-H1_VL (配列番号 19), XT-H2_VL (配列番号 22), XT-H3_VL (配列番号 25), XT-H5_VL (配列番号 23), XT-H7_VL (配列番号 27), XT-M4_VL (配列番号 17), XT-H1_VH (配列番号 18), XT-H2_VH (配列番号 21), XT-H3_VH (配列番号 24), XT-H5_VH (配列番号 20), XT-H7_VH (配列番号 26), および XT-M4_VH (配列番号 16)

からなる群から選択される抗 R A G E 抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列の相補物であるヌクレオチド配列を有する核酸と特異的にハイブリッド形成する単離核酸。

【請求項 29】

【化 9】

XT-H2_hVL_V2.0 (配列番号 32), XT-H2_hVL_V3.0 (配列番号 33),
XT-H2_hVL_V4.0 (配列番号 34), XT-H2_hVL_V4.1 (配列番号 35),
XT-M4_hVL_V2.4 (配列番号 39), XT-M4_hVL_V2.5 (配列番号 40),
XT-M4_hVL_V2.6 (配列番号 41), XT-M4_hVL_V2.7 (配列番号 42),
XT-M4_hVL_V2.8 (配列番号 43), XT-M4_hVL_V2.9 (配列番号 44),
XT-M4_hVL_V2.10 (配列番号 45), XT-M4_hVL_V2.11 (配列番号 46),
XT-M4_hVL_V2.12 (配列番号 47), XT-M4_hVL_V2.13 (配列番号 48), および
XT-M4_hVL_V2.14 (配列番号 49), XT-H2_hVH_V2.0 (配列番号 28),
XT-H2_hVH_V2.7 (配列番号 29), XT-H2_hVH_V4 (配列番号 30),
XT-H2_hVH_V4.1 (配列番号 31), XT-M4_hVH_V1.0 (配列番号 36),
XT-M4_hVH_V1.1 (配列番号 37), および XT-M4_hVH_V2.0 (配列番号 38)

からなる群から選択される抗 R A G E 抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

【請求項 30】

ストリンジェントなハイブリッド形成条件下で、

【化 10】

XT-H2_hVL_V2.0 (配列番号 32), XT-H2_hVL_V3.0 (配列番号 33),
XT-H2_hVL_V4.0 (配列番号 34), XT-H2_hVL_V4.1 (配列番号 35),
XT-M4_hVL_V2.4 (配列番号 39), XT-M4_hVL_V2.5 (配列番号 40),
XT-M4_hVL_V2.6 (配列番号 41), XT-M4_hVL_V2.7 (配列番号 42),
XT-M4_hVL_V2.8 (配列番号 43), XT-M4_hVL_V2.9 (配列番号 44),
XT-M4_hVL_V2.10 (配列番号 45), XT-M4_hVL_V2.11 (配列番号 46),
XT-M4_hVL_V2.12 (配列番号 47), XT-M4_hVL_V2.13 (配列番号 48), および
XT-M4_hVL_V2.14 (配列番号 49), XT-H2_hVH_V2.0 (配列番号 28),
XT-H2_hVH_V2.7 (配列番号 29), XT-H2_hVH_V4 (配列番号 30),
XT-H2_hVH_V4.1 (配列番号 31), XT-M4_hVH_V1.0 (配列番号 36),
XT-M4_hVH_V1.1 (配列番号 37), および XT-M4_hVH_V2.0 (配列番号 38),

からなる群から選択される抗 R A G E 抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列の相補物であるヌクレオチド配列を有する核酸と特異的にハイブリッド形成する単離核酸。

【請求項 3 1】

単離核酸であって、

(a) 配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、および配列番号 13 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するヒヒ、サルまたはウサギの R A G E をコードするヌクレオチド配列、

(b) (a) の相補物と特異的にハイブリッド形成する核酸、または

(c) クエリー範囲 (query coverage) が 100% である場合、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、および配列番号 12 からなる群から選択されるヒヒ、サル、またはウサギの R A G E をコードするヌクレオチド配列と 95% 同一のヌクレオチド配列

を含む、単離核酸。

【請求項 3 2】

R A G E 関連疾患または障害を有する被験体を治療するための組成物であって、

(a) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体と R A G E への結合を競合するか、

(b) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体によって結合される R A G E のエピトープに結合するか、

(c) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖または重鎖の 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含むか、

(d) (a)、(b)、または (c) の抗体の R A G E 結合フラグメントである、治療有効量の抗体を含む、組成物。

【請求項 3 3】

前記 R A G E 関連疾患または障害が、敗血症、敗血症性ショック、リステリア症、炎症性疾患、癌、関節炎、クローン病、慢性急性炎症性疾患、心血管疾患、勃起障害、糖尿病、糖尿病の合併症、脈管炎、腎症、網膜症、およびニューロパシーからなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が、治療すべき R A G E 関連疾患または障害の治療で有用な 1 つまたは複数の薬剤とともに投与されることで特徴付けられる、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記薬剤が、抗炎症薬、抗酸化剤、β 遮断薬、抗血小板薬、A C E インヒビター、脂質低下薬、抗血管新生薬、および化学療法薬からなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

ヒト被験体の敗血症または敗血症性ショックを治療するための組成物であって、ヒト定常領域由来の定常領域を含み、以下：

(a) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体と R A G E への結合を競合するか、

(b) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体によって結合される R A G E のエピトープに結合するか、

(c) X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖または重鎖の 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含むか、

(d) (a)、(b)、または (c) の抗体の R A G E 結合フラグメントである治療有効量のキメラまたはヒト化抗 R A G E 抗体を含む、組成物。

【請求項 3 7】

ヒト被験体の敗血症または敗血症性ショックを治療するための組成物であって、

X T - M 4 軽鎖可変領域（配列番号 1 7）のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、
X T - M 4 重鎖可変領域配列（配列番号 1 6）のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域

、

ヒト κ 軽鎖定常領域およびヒト I g G 1 重鎖定常領域
を含む治療有効量のキメラ抗 R A G E 抗体またはその R A G E 結合フラグメントを含む、
組成物。

【請求項 3 8】

ヒト被験体の全身性リステリア症を治療するための組成物であって、ヒト定常領域由来の定常領域を含み、以下：

（a）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体と R A G E への結合を競合するか、

（b）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体によって結合される R A G E のエピトープに結合するか、

（c）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖または重鎖の 1 つまたは複数の相補性決定領域（C D R）を含むか、

（d）（a）、（b）、または（c）の抗体の R A G E 結合フラグメントである治療有効量のキメラまたはヒト化抗 R A G E 抗体を含む、組成物。

【請求項 3 9】

ヒト被験体のリステリア症を治療するための組成物であって、

X T - M 4 軽鎖可変領域（配列番号 1 7）のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、

X T - M 4 重鎖可変領域配列（配列番号 1 6）のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域

、

ヒト κ 軽鎖定常領域およびヒト I g G 1 重鎖定常領域
を含む治療有効量のキメラ抗 R A G E 抗体またはその R A G E 結合フラグメントを含む、
組成物。

【請求項 4 0】

哺乳動物被験体における R A G E への R A G E 結合パートナー（R A G E - B P）の結合を阻害するための組成物であって、ヒト定常領域由来の定常領域を含み、以下：

（a）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体と R A G E への結合を競合するか、

（b）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体によって結合される R A G E のエピトープに結合するか、

（c）X T - H 1、X T - H 2、X T - H 3、X T - H 5、X T - H 7、および X T - M 4 からなる群から選択される抗体の軽鎖または重鎖の 1 つまたは複数の相補性決定領域（C D R）を含むか、

（d）（a）、（b）、または（c）の抗体の R A G E 結合フラグメントである阻害量のキメラまたはヒト化抗 R A G E 抗体を含む、組成物。

【請求項 4 1】

前記抗体が可溶性 R A G E（s R A G E）に特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4 2】

マウス s R A G E およびヒト s R A G E からなる群から選択される s R A G E に特異的に結合する、請求項 4 1 に記載の抗体。

【請求項 4 3】

前記抗体が、s R A G E と約 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ ~ 約 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ の範囲の解離定数（K d）で特異的に結合する、請求項 4 2 に記載の抗体。