

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 5 月 13 日 (2021.5.13)

【公表番号】特表 2020-512388 (P2020-512388A)

【公表日】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【年通号数】公開・登録公報 2020-016

【出願番号】特願 2019-554037 (P2019-554037)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 18 日 (2020.12.18)

【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】

白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体であって、

a) S E Q I D N O : 1 - 3 の何れかに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ;

b) S E Q I D N O : 9 又は S E Q I D N O : 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) S E Q I D N O : 1 5 又は S E Q I D N O : 1 6 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) S E Q I D N O : 2 1 又は S E Q I D N O : 2 2 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) S E Q I D N O : 2 5 又は S E Q I D N O : 2 6 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) S E Q I D N O : 2 9 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3)

を含み、ここで、組換え抗体は L I F に特異的に結合する、組換え抗体。

【請求項 2】

組換抗体はグリコシル化した L I F に結合する、請求項 1 に記載の組換抗体。

【請求項 3】

組換抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載の組換抗体。

【請求項 4】

組換抗体はヒト化される、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 5】

組換抗体は脱免疫化される、請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 6】

組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 7】

組換抗体は、F a b、F (a b)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (s c F v)、又はナノボディを含む、請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 8】

組換抗体は、約 2 0 0 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 9】

組換抗体は、約 1 0 0 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 0】

V H - C D R 1 は S E Q I D N O : 1 (G F T F S H A W M H) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、V H - C D R 2 は S E Q I D N O : 9 (Q I K A K S D D Y A T Y Y A E S V K G) に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 3 は S E Q I D N O : 1 5 (T C W E W D L D F) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 1 は S E Q I D N O : 2 1 (R S S Q S L L D S D G H T Y L N) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は S E Q I D N O : 2 5 (S V S N L E S) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は S E Q I D N O : 2 9 (M Q A T H A P P Y T) に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 1】

S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である V H 配列；及び S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である V L 配列を含む、請求項 1 乃至 1 0 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 2】

S E Q I D N O : 7 2 に記載される V H 配列；及び S E Q I D N O : 7 6 に記載される V L 配列を含む、請求項 1 1 に記載の組換抗体。

【請求項 1 3】

S E Q I D N O : 8 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖配列；及び、S E Q I D N O : 9 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖配列を含む、請求項 1 乃至 1 2 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 4】

S E Q I D N O : 8 8 に記載される重鎖配列；及び、S E Q I D N O : 9 2 に記載される軽鎖配列を含む、請求項 1 3 に記載の組換抗体。

【請求項 1 5】

組換抗体は、I g G 抗体である、請求項 1 乃至 1 4 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 6】

ヒト g p 1 3 0 へのヒト L I F の結合を遮断する、請求項 1 乃至 1 5 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

【請求項 1 7】

請求項 1 乃至 1 6 の何れか 1 つに記載の組換え抗体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 2】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、公開特許、及び他の文書は、あたかも個々の刊行物、特許出願、公開特許、又は他の文書がその全体において参照により組み込まれるよう具体的且つ個々に示されるかのように、参照によって本明細書に組み込まれる。参照によって組み込まれたテキストに含まれる定義は、それらが本開示における定義と矛盾する程度まで除外される。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

[実施形態 1] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体であって、

a) S E Q I D N O : 1 - 7 又は 3 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ;

b) S E Q I D N O : 9 - 1 3 又は 3 5 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) S E Q I D N O : 1 5 - 1 9 又は 3 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) S E Q I D N O : 2 1 - 2 3 又は 3 9 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) S E Q I D N O : 2 5 - 2 7 又は 4 1 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) S E Q I D N O : 2 9 、 3 0 、 又は 4 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3)

を含み、ここで、組換え抗体は L I F に特異的に結合する、組換え抗体。

[実施形態 2] 組換え抗体はグリコシル化した L I F に結合する、実施形態 1 に記載の組換え抗体。

[実施形態 3] 組換え抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、実施形態 1 又は 2 に記載の組換え抗体。

[実施形態 4] 組換え抗体はヒト化される、実施形態 1 乃至 3 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 5] 組換え抗体は脱免疫化される、実施形態 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 6] 組換え抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 7] 組換え抗体は、F a b、F (a b)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (s c F v)、又はナノボディを含む、実施形態 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 8] 組換え抗体は、約 2 0 0 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 1 乃至 7 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 9] 組換え抗体は、約 1 0 0 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 1 乃至 7 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 1 0] V H - C D R 1 は S E Q I D N O : 4 (G F T F S N A W M H) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、V H - C D R 2 は S E Q I D N O : 1 1 (Q I K D K S D N Y A T Y Y A E S V K G) に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 3 は S E Q I D N O : 1 5 (T C W E W Y L D F) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 1 は S E Q I D N O : 2 1 (R S S Q S L L D S D G H T Y L N

）に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR2はSEQ ID NO: 25 (SVSNLES)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR3はSEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態1乃至9の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態11] VH - CDR1はSEQ ID NO: 7 (SKFMY)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR2はSEQ ID NO: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR3はSEQ ID NO: 19 (RDYHSSSHFAY)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR1はSEQ ID NO: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR2はSEQ ID NO: 27 (QVSNRFS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR3はSEQ ID NO: 30 (GQGTYPTYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態1乃至9の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態12] VH - CDR1はSEQ ID NO: 33 (TAGMQ)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR2はSEQ ID NO: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR3はSEQ ID NO: 37 (WALYSEYDVMDY)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR1はSEQ ID NO: 39 (KASENVDSYVS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR2はSEQ ID NO: 41 (GASNRYT)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR3はSEQ ID NO: 43 (GQSYRYPPT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態1乃至9の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態13] VH - CDR1はSEQ ID NO: 1 (GFTFSHAWMH)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR2はSEQ ID NO: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR3はSEQ ID NO: 15 (TCWEWDLDF)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR1はSEQ ID NO: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR2はSEQ ID NO: 25 (SVSNLES)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR3はSEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態1乃至9の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態14] 組換抗体は、SEQ ID NO: 44 - 47の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の重鎖フレームワーク領域1 (VH - FR1) アミノ酸配列、SEQ ID NO: 48 - 49の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の重鎖フレームワーク領域2 (VH - FR2) アミノ酸配列、SEQ ID NO: 50 - 52の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の重鎖フレームワーク領域3 (VH - FR3) アミノ酸配列、及びSEQ ID NO: 53 - 55の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の重鎖フレームワーク領域4 (VH - FR4) アミノ酸配列の1つ以上を含む、実施形態1乃至13の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態15] 組換抗体は、SEQ ID NO: 56 - 59の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の軽鎖フレームワーク領域1 (VL - FR1) アミノ酸配列、SEQ ID NO: 60 - 63の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の軽鎖フレームワーク領域2 (VL - FR2) アミノ酸配列、SEQ ID NO: 64 - 67の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の軽鎖フレームワーク領域3 (VL - FR3) アミノ酸配列、及びSEQ ID NO: 68 - 70の何れか1つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一の軽鎖フレームワーク領域4 (VL - FR4) アミノ酸配列の1つ以上を含む、実施形態1乃至14の何れか1つに記載の組換抗体。

[実施形態16] 組換抗体は、SEQ ID NO: 45に記載されるアミノ酸配列と少

なくとも約 90 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 1 乃至 15 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 17] 組換抗体は、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 1 乃至 16 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 18] 組換抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 1 乃至 17 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 19] 癌の処置に使用するための、実施形態 1 乃至 18 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 20] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 19 に記載の組換抗体。

[実施形態 21] 実施形態 1 乃至 18 の何れか 1 つに記載の組換抗体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[実施形態 22] 静脈内投与のために製剤される、実施形態 21 に記載の医薬組成物。

[実施形態 23] 脳内投与のために製剤される、実施形態 21 に記載の医薬組成物

[実施形態 24] 癌の処置に使用するための、実施形態 21 乃至 23 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

[実施形態 25] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 24 に記載の医薬組成物。

[実施形態 26] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体であって、

a) S E Q I D N O : 71、72、又は 74 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) 配列；及び

b) S E Q I D N O : 75 - 78 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) 配列を含む、組換抗体。

[実施形態 27] V H 配列は、S E Q I D N O : 72 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一であり；及び V L 配列は S E Q I D N O : 76 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一である、実施形態 26 に記載の組換抗体。

[実施形態 28] 癌を患う個体を処置する方法であって、該方法は、

a) S E Q I D N O : 1 - 7 又は 33 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ；

b) SEQ ID NO: 9 - 13 又は 35 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (VH - CDR 2) ;

c) SEQ ID NO: 15 - 19 又は 37 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (VH - CDR 3) ;

d) SEQ ID NO: 21 - 23 又は 39 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ;

e) SEQ ID NO: 25 - 27 又は 41 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び

f) SEQ ID NO: 29、30、又は 43 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3)

を含む白血病抑制因子 (LIF) に特異的に結合する組換え抗体を個体に投与する工程を含み;

ここで、組換え抗体は LIF に特異的に結合する、方法。

[実施形態 29] 組換え抗体はグリコシル化した LIF に結合する、実施形態 28 に記載の方法。

[実施形態 30] 組換え抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、実施形態 28 又は 29 に記載の方法。

[実施形態 31] 組換え抗体はヒト化される、実施形態 28 乃至 30 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 32] 組換え抗体は脱免疫化される、実施形態 28 乃至 31 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 33] 組換え抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 28 乃至 32 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 34] 組換え抗体は、Fab、F(ab)₂、単ドメイン、単鎖可変フラグメント (scFv)、又はナノボディである、実施形態 28 乃至 32 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 35] 組換え抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で LIF に特異的に結合する、実施形態 28 乃至 34 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 36] 組換え抗体は、約 100 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で LIF に特異的に結合する、実施形態 28 乃至 34 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 37] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 4 (GFTFSNAWMH) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO: 17 (TCWEWYLDLF) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO: 25 (SVSNLES) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 28 乃至 36 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 38] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 7 (SKFMY) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO: 19 (RDYHSSHFA Y) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO: 27 (QVSNRFS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO: 30 (GQG TQYPYT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 28 乃至 36 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 39] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 33 (TAGMQ) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 35 (WINT

Q S G E P Q Y V D D F R G) に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 3 は S E Q I D N O : 3 7 (W A L Y S E Y D V M D Y) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 1 は S E Q I D N O : 3 9 (K A S E N V D S Y V S) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は S E Q I D N O : 4 1 (G A S N R Y T) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は S E Q I D N O : 4 3 (G Q S Y R Y P P T) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 乃至 3 6 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 0] V H - C D R 1 は S E Q I D N O : 1 (G F T F S H A W M H) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、V H - C D R 2 は S E Q I D N O : 9 (Q I K A K S D D Y A T Y Y A E S V K G) に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 3 は S E Q I D N O : 1 5 (T C W E W D L D F) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 1 は S E Q I D N O : 2 1 (R S S Q S L L D S D G H T Y L N) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は S E Q I D N O : 2 5 (S V S N L E S) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は S E Q I D N O : 2 9 (M Q A T H A P P Y T) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 乃至 3 6 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 1] 組換抗体は、S E Q I D N O : 4 4 - 4 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の重鎖フレームワーク領域 1 (V H - F R 1) アミノ酸配列、S E Q I D N O : 4 8 - 4 9 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の重鎖フレームワーク領域 2 (V H - F R 2) アミノ酸配列、S E Q I D N O : 5 0 - 5 2 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の重鎖フレームワーク領域 3 (V H - F R 3) アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 5 3 - 5 5 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の重鎖フレームワーク領域 4 (V H - F R 4) アミノ酸配列の 1 つ以上を含む、実施形態 2 8 乃至 4 0 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 2] 組換抗体は、S E Q I D N O : 5 6 - 5 9 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 1 (V L - F R 1) アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 0 - 6 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 2 (V L - F R 2) アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 4 - 6 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 3 (V L - F R 3) アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 6 8 - 7 0 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 4 (V L - F R 4) アミノ酸配列の 1 つ以上を含む、実施形態 2 8 乃至 4 1 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 3] 組換抗体は、S E Q I D N O : 4 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 4 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 5 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 5 4 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 乃至 4 2 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 4] 組換抗体は、S E Q I D N O : 5 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V L - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 6 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 乃至 4 3 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 4 5] 組換抗体は、S E Q I D N O : 4 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 4 9 に記載さ

れるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 28 乃至 44 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 46] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 28 乃至 45 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 47] 組換抗体は静脈内投与される、実施形態 28 乃至 46 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 48] 組換抗体は脳内投与される、実施形態 28 乃至 46 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 49] 癌を患う個体を処置する方法であって、該方法は、

a) S E Q I D N O : 71、72、又は 74 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) 配列；及び

b) S E Q I D N O : 75 - 78 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) 配列を含む白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体を個体に投与する工程を含む、方法。

[実施形態 50] V H 配列は、S E Q I D N O : 72 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一であり；及び V L 配列は S E Q I D N O : 76 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一である、実施形態 49 に記載の方法。

[実施形態 51] 癌を患う被験体を処置するための癌処置薬を調製するための方法であって、該方法は、薬学的に許容可能な担体、及び、

a) S E Q I D N O : 1 - 7 又は 33 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ；

b) S E Q I D N O : 9 - 13 又は 35 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ；

c) S E Q I D N O : 15 - 19 又は 37 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ；

d) S E Q I D N O : 21 - 23 又は 39 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ；

e) S E Q I D N O : 25 - 27 又は 41 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ；及び

f) S E Q I D N O : 29、30、又は 43 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3) ；

を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) を含む白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体を混合する工程を含み；

ここで、組換抗体は L I F に特異的に結合する、方法。

[実施形態 52] 組換抗体はグリコシル化した L I F に結合する、実施形態 51 に記載の方法。

[実施形態 53] 組換抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、実施形態 51 又は 52 に記載の方法。

[実施形態 54] 組換抗体はヒト化される、実施形態 51 乃至 53 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 55] 組換抗体は脱免疫化される、実施形態 51 乃至 54 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 56] 組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 51 乃至 55 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 57] 組換抗体は、Fab、F(ab)₂、単ドメイン、単鎖可変フラグメント(scFv)、又はナノボディである、実施形態 51 乃至 55 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 58] 組換抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数(K_D)でLIFに特異的に結合する、実施形態 51 乃至 57 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 59] 組換抗体は、約 100 ピコモル未満の解離定数(K_D)でLIFに特異的に結合する、実施形態 51 乃至 57 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 60] VH-CDR1はSEQ ID NO: 4 (GFTFSNAWMH)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH-CDR2はSEQ ID NO: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3はSEQ ID NO: 17 (TCWEWYLDLF)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1はSEQ ID NO: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2はSEQ ID NO: 25 (SVSNLES)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3はSEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 51 乃至 59 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 61] VH-CDR1はSEQ ID NO: 7 (SKFMY)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH-CDR2はSEQ ID NO: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3はSEQ ID NO: 19 (RDYHSSHFAFY)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1はSEQ ID NO: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2はSEQ ID NO: 27 (QVSNRFS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3はSEQ ID NO: 30 (GQGTTQYPYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 51 乃至 59 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 62] VH-CDR1はSEQ ID NO: 33 (TAGMQ)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH-CDR2はSEQ ID NO: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3はSEQ ID NO: 37 (WALYSEYDVM DY)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1はSEQ ID NO: 39 (KASENVDSYVS)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2はSEQ ID NO: 41 (GASNRYT)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3はSEQ ID NO: 43 (GQSYRYPPT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 51 乃至 59 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 63] VH-CDR1はSEQ ID NO: 1 (GFTFSHAWMH)に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH-CDR2はSEQ ID NO: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG)に記載されるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3はSEQ ID NO: 15 (TCWEWDLDF)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1はSEQ ID NO: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2はSEQ ID NO: 25 (SVSNLES)に記載されるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3はSEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT)に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 51 乃至 59 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 64] 組換抗体は、SEQ ID NO: 44 - 47 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖フレームワーク領域 1 (VH-FR1) アミノ酸配列、SEQ ID NO: 48 - 49 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列

と少なくとも約 90 % 同一の重鎖フレームワーク領域 2 (V H - F R 2) アミノ酸配列、
 S E Q I D N O : 5 0 - 5 2 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約
 90 % 同一の重鎖フレームワーク領域 3 (V H - F R 3) アミノ酸配列、及び S E Q I
 D N O : 5 3 - 5 5 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一
 の重鎖フレームワーク領域 4 (V H - F R 4) アミノ酸配列の 1 つ以上を含む、実施形態
 5 1 乃至 6 3 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 6 5] 組換抗体は、S E Q I D N O : 5 6 - 5 9 の何れか 1 つに記載され
 るアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 1 (V L - F R 1)
 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 0 - 6 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列
 と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 2 (V L - F R 2) アミノ酸配列、
 S E Q I D N O : 6 4 - 6 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約
 90 % 同一の軽鎖フレームワーク領域 3 (V L - F R 3) アミノ酸配列、及び S E Q I
 D N O : 6 8 - 7 0 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一
 の軽鎖フレームワーク領域 4 (V L - F R 4) アミノ酸配列の 1 つ以上を含む、実施形態
 5 1 乃至 6 4 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 6 6] 組換抗体は、S E Q I D N O : 4 5 に記載されるアミノ酸配列と少
 なくとも約 90 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 4 9 に記載さ
 れるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D
 N O : 5 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 3 アミノ
 酸配列、及び S E Q I D N O : 5 4 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 %
 同一の V H - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 5 1 乃至 6 5 の何れか 1 つに記載の方
 法。

[実施形態 6 7] 組換抗体は、S E Q I D N O : 5 7 に記載されるアミノ酸配列と少
 なくとも約 90 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 1 に記載さ
 れるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D
 N O : 6 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 3 アミノ
 酸配列、及び S E Q I D N O : 6 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 %
 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 5 1 乃至 6 6 の何れか 1 つに記載の方
 法。

[実施形態 6 8] 組換抗体は、S E Q I D N O : 4 5 に記載されるアミノ酸配列と少
 なくとも約 90 % 同一の V H - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 4 9 に記載さ
 れるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D
 N O : 5 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V H - F R 3 アミノ
 酸配列、S E Q I D N O : 5 4 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一
 の V H - F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 5 7 に記載されるアミノ酸配列と少
 なくとも約 90 % 同一の V L - F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 6 1 に記載さ
 れるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D
 N O : 6 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の V L - F R 3 アミノ
 酸配列、及び S E Q I D N O : 6 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 %
 同一の V L - F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 5 1 乃至 6 7 の何れか 1 つに記載の方
 法。

[実施形態 6 9] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、
 実施形態 5 1 乃至 6 8 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 7 0] 癌を患う被験体を処置するための癌処置薬を調製するための方法であっ
 て、該方法は、薬学的に許容可能な担体、及び、

a) S E Q I D N O : 7 1、7 2、又は 7 4 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列
 と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) 配
 列；及び

b) S E Q I D N O : 7 5 - 7 8 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくと
 も約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) 配列

を含むVH - CDR 1を含む白血病抑制因子 (LIF) に特異的に結合する組換え抗体を混合する工程を含む、方法。

[実施形態71] VH配列は、SEQ ID NO: 72に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一であり；及びVL配列はSEQ ID NO: 76に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約90%同一である、実施形態70に記載の方法。

[実施形態72] ラット由来の少なくとも1つの相補性決定領域 (CDR) 及びヒト由来の少なくとも1つの免疫グロブリンフレームワーク領域 (FR) を含む白血病抑制因子 (LIF) に特異的に結合する組換え抗体であって、ラット由来の少なくとも1つのCDRはLIFに特異的に結合する、組換え抗体。

[実施形態73] 組換え抗体はグリコシル化したLIFに結合する、実施形態72に記載の組換え抗体。

[実施形態74] 組換え抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも1つのフレームワーク領域を含む、実施形態72又は73に記載の組換え抗体。

[実施形態75] 組換え抗体はヒト化される、実施形態72乃至74の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態76] 組換え抗体は脱免疫化される、実施形態72乃至75の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態77] 組換え抗体は2つの免疫グロブリン重鎖と2つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態72乃至76の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態78] 組換え抗体は、Fab、F(ab)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (scFv)、又はナノボディである、実施形態72又は77に記載の組換え抗体。

[実施形態79] 組換え抗体は、約200ピコモル未満の解離定数 (K_D) でLIFに特異的に結合する、実施形態72乃至78の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態80] 組換え抗体は、約100ピコモル未満の解離定数 (K_D) でLIFに特異的に結合する、実施形態72乃至78の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態81] ラット由来の少なくとも1つのCDRは、SEQ ID NO: 1 - 3、9、10、15、16、21、22、25、26、又は29の何れか1つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態72乃至80の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態82] ラット由来の少なくとも1つのCDRは、SEQ ID NO: 1、9、15、21、25、及び29の何れか1つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態72乃至81の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態83] ヒト由来の少なくとも1つの免疫グロブリンフレームワーク領域は、SEQ ID NO: 44 - 70の何れか1つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態72乃至82の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態84] 組換え抗体は、SEQ ID NO: 1に記載される重鎖CDR 1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 9に記載される重鎖CDR 2アミノ酸配列、及びSEQ ID NO: 15に記載される重鎖CDR 3アミノ酸配列を含む、実施形態72乃至83の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態85] 組換え抗体は、SEQ ID NO: 21に記載される軽鎖CDR 1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 25に記載される軽鎖CDR 2アミノ酸配列、及びSEQ ID NO: 29に記載される軽鎖CDR 3アミノ酸配列を含む、実施形態72乃至84の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態86] 組換え抗体は、SEQ ID NO: 1に記載される重鎖CDR 1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 9に記載される重鎖CDR 2アミノ酸配列、SEQ ID NO: 15に記載される重鎖CDR 3アミノ酸配列、SEQ ID NO: 21に記載される軽鎖CDR 1アミノ酸配列、SEQ ID NO: 25に記載される軽鎖CDR 2アミノ酸配列、及びSEQ ID NO: 29に記載される軽鎖CDR 3アミノ酸配列を含む、実施形態72乃至85の何れか1つに記載の組換え抗体。

[実施形態87] 組換え抗体は、SEQ ID NO: 45に記載されるアミノ酸配列と少

なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 72 乃至 86 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 88] 組換抗体は、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 72 乃至 87 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 89] 組換抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 72 乃至 88 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 90] 薬学的に許容可能な担体を更に含む、実施形態 72 乃至 89 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 91] 静脈内投与のために製剤される、実施形態 72 乃至 90 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 92] 脳内投与のために製剤される、実施形態 72 乃至 90 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 93] 癌の処置に使用するための、実施形態 72 乃至 92 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 94] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 93 に記載の組換抗体。

[実施形態 95] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体であって、S E Q I D N O : 71、72、又は 74 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖配列；及び S E Q I D N O : 75 - 78 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖配列を含む、組換抗体。

[実施形態 96] 免疫グロブリン重鎖配列は、S E Q I D N O : 72 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一であり；及び免疫グロブリン軽鎖配列は S E Q I D N O : 76 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一である、実施形態 95 に記載の組換抗体。

[実施形態 97] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体を個体に投与する工程を含む、癌を患う被験体を処置する方法であって、ここで、L I F に特異的に結合する組換抗体は、ラット由来の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) 及びヒト由来の少なくとも 1 つの免疫グロブリンフレームワーク領域 (F R) を含み、ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は L I F に特異的に結合する、方法。

[実施形態 98] 組換抗体はグリコシル化した L I F に結合する、実施形態 97 に記載の方法。

[実施形態 99] 組換抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、実施形態 97 又は 98 に記載の方法。

[実施形態 100] 組換抗体はヒト化される、実施形態 97 乃至 99 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 101] 組換抗体は脱免疫化される、実施形態 97 乃至 100 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 102] 組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 97 乃至 101 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 103] 組換抗体は、F a b、F (a b)₂、単ドメイン、単鎖可変フラグメント (s c F v)、又はナノボディである、実施形態 97 乃至 102 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 104] 組換抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 97 乃至 103 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 105] 組換抗体は、約 100 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 97 乃至 103 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 106] ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は、S E Q I D N O : 1 - 3、9、10、15、16、21、22、25、26、又は 29 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 105 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 107] ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は、S E Q I D N O : 1、7、11、15、17、及び 19 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 106 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 108] ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は、S E Q I D N O : 1、9、15、21、25、及び 29 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 107 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 109] ヒト由来の少なくとも 1 つの免疫グロブリンフレームワーク領域は、S E Q I D N O : 44 - 70 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 108 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 110] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 15 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 109 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 111] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 21 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 25 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 29 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 110 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 112] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 15 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 21 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 25 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 29 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 111 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 113] 組換抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 112 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 114] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列

と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 112 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 115] L I F に特異的に結合する組換え抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 97 乃至 114 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 116] 組換え抗体は静脈内投与される、実施形態 97 乃至 115 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 117] 組換え抗体は脳内投与される、実施形態 97 乃至 115 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 118] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 97 乃至 117 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 119] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体を個体に投与する工程を含む、癌を患う被験体を処置する方法であって、L I F に特異的に結合する組換え抗体は、S E Q I D N O : 71、72、又は 74 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖配列；及び S E Q I D N O : 75 - 78 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖配列を含む、方法。

[実施形態 120] 免疫グロブリン重鎖配列は、S E Q I D N O : 72 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一であり；及び免疫グロブリン軽鎖配列は S E Q I D N O : 76 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一である、実施形態 119 に記載の方法。

[実施形態 121] 薬学的に許容可能な担体、及び白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体を混合する工程を含む、癌を患う被験体を処置するための癌処置薬を調製する方法であって、L I F に特異的に結合する組換え抗体は、ラット由来の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) 及びヒト由来の少なくとも 1 つの免疫グロブリンフレームワーク領域 (F R) を含み、ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は L I F に特異的に結合する、方法。

[実施形態 122] 組換え抗体はグリコシル化した L I F に結合する、実施形態 121 に記載の方法。

[実施形態 123] 組換え抗体は、ヒト抗体フレームワーク領域由来の少なくとも 1 つのフレームワーク領域を含む、実施形態 121 又は 122 に記載の方法。

[実施形態 124] 組換え抗体はヒト化される、実施形態 121 乃至 123 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 125] 組換え抗体は脱免疫化される、実施形態 121 乃至 124 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 126] 組換え抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 121 乃至 125 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 127] 組換え抗体は、F a b、F (a b)₂、単ドメイン、単鎖可変フラグメント (s c F v)、又はナノボディである、実施形態 121 又は 125 に記載の方法。

[実施形態 128] 組換え抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 121 乃至 127 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 129] 組換抗体は、約 100 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 121 乃至 128 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 130] ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は、S E Q I D N O : 1 - 3、9、10、15、16、21、22、25、26、又は 29 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 129 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 131] ラット由来の少なくとも 1 つの C D R は、S E Q I D N O : 1、9、15、21、25、及び 29 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 130 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 132] ヒト由来の少なくとも 1 つの免疫グロブリンフレームワーク領域は、S E Q I D N O : 44 - 70 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 131 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 133] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 15 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 132 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 134] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 21 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 25 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 29 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 133 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 135] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 15 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 21 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 25 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 29 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 134 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 136] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 135 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 137] 組換抗体は、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 121 乃至 135 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 138] L I F に特異的に結合する組換抗体は、S E Q I D N O : 45 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 49 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 50 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 54 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 57 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 61 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、S E Q I D N O : 65 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90 % 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 68 に記載されるアミノ酸配列と少なく

とも約 90% 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、実施形態 1 2 1 乃至 1 3 7 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 1 3 9] 薬学的に許容可能な担体は静脈内投与に適している、実施形態 1 2 1 乃至 1 3 8 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 1 4 0] 薬学的に許容可能な担体は脳内投与に適している、実施形態 1 2 1 乃至 1 3 8 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 1 4 1] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 1 2 1 乃至 1 4 0 の何れか 1 つに記載の方法。

[実施形態 1 4 2] 薬学的に許容可能な担体、及び白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体を混合する工程を含む、癌処置薬を調製する方法であって、L I F に特異的に結合する組換え抗体は、S E Q I D N O : 7 1、7 2、又は 7 4 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン重鎖配列；及び S E Q I D N O : 7 5 - 7 8 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一のアミノ酸配列を持つ免疫グロブリン軽鎖配列を含む、方法。

[実施形態 1 4 3] 免疫グロブリン重鎖配列は、S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一であり；及び免疫グロブリン軽鎖配列は S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一である、実施形態 1 4 2 に記載の方法。

[実施形態 1 4 4] L I F に結合する組換え抗体であって、該組換え抗体は、S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 1 5 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 4 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の重鎖 F R 1 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 4 9 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の重鎖 F R 2 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 5 0 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の重鎖 F R 3 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 5 4 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の重鎖 F R 4 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 2 1 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 2 5 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 2 9 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 5 7 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の軽鎖 F R 1 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 6 1 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の軽鎖 F R 2 アミノ酸配列、

S E Q I D N O : 6 5 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の軽鎖 F R 3 アミノ酸配列、及び

S E Q I D N O : 6 8 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一の軽鎖 F R 4 アミノ酸配列を含む、組換え抗体。

[実施形態 1 4 5] L I F に特異的に結合する組換え抗体であって、該組換え抗体は、S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、98%、又は 99% 同一のヒト化重鎖可変領域、及び S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、98%、又は 99% 同一のヒト化軽鎖可変領域を含む、組換え抗体。

[実施形態 1 4 6] L I F に特異的に結合する組換え抗体であって、該組換え抗体は、

a) S E Q I D N O : 1 - 7 又は 3 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1；

b) S E Q I D N O : 9 - 1 3 又は 3 5 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含

む重鎖 C D R 2 ; 及び

c) S E Q I D N O : 1 5 - 1 9 又は 3 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 を含み、ここで、組換抗体は L I F に特異的に結合する、組換抗体。

[実施形態 1 4 7] L I F に特異的に結合する組換抗体であって、該組換抗体は、

a) S E Q I D N O : 2 1 - 2 3 又は 3 9 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

b) S E Q I D N O : 2 5 - 2 7 又は 4 1 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

c) S E Q I D N O : 2 9 、 3 0 、 又は 4 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3) を含み、ここで、組換抗体は L I F に特異的に結合する、組換抗体。

[実施形態 1 4 8] L I F に結合する組換抗体であって、該組換抗体は、 S E Q I D N O : 1 に記載される重鎖 C D R 1 アミノ酸配列、 S E Q I D N O : 9 に記載される重鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 1 5 に記載される重鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、並びに、 S E Q I D N O : 2 1 に記載される軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列、 S E Q I D N O : 2 5 に記載される軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列、及び S E Q I D N O : 2 9 に記載される軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、組換抗体。

[実施形態 1 4 9] 組換抗体は、 S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、実施形態 1 4 8 に記載の組換抗体。

[実施形態 1 5 0] 組換抗体は、 S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 1 4 8 に記載の組換抗体。

[実施形態 1 5 1] 抗体は、 S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 1 4 8 に記載の組換抗体。

[実施形態 1 5 2] L I F に特異的に結合する組換抗体であって、該組換抗体は、 a) S E Q I D N O : 9 1 - 9 4 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 又は 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖；及び b) S E Q I D N O : 8 7 - 9 0 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 又は 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含み、ここで、組換抗体は L I F に特異的に結合する、組換抗体。

[実施形態 1 5 3] 軽鎖は S E Q I D N O : 9 1 - 9 4 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を有し；重鎖は S E Q I D N O : 8 7 - 9 0 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を有する、実施形態 1 5 2 に記載の組換抗体。

[実施形態 1 5 4] 軽鎖は S E Q I D N O : 9 2 に記載されるアミノ酸配列を有し；重鎖は S E Q I D N O : 8 8 に記載されるアミノ酸配列を有する、実施形態 1 5 2 に記載の組換抗体。

[実施形態 1 5 5] L I F に結合する組換抗体であって、該組換抗体は、

S E Q I D N O : 1 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 1 、
S E Q I D N O : 9 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 、
S E Q I D N O : 1 5 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3

、
S E Q I D N O : 2 1 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1

、
S E Q I D N O : 2 5 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2
、 及び

S E Q I D N O : 2 9 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3
を含む、組換抗体。

[実施形態 1 5 6] L I F に結合する組換抗体であって、該組換抗体は、

S E Q I D N O : 1 と比較してわずか 3 、 2 、 又は 1 つのアミノ酸置換、欠失、又は

挿入しか含まないアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、
SEQ ID NO: 9と比較してわずか3、2、又は1つのアミノ酸置換、欠失、又は
挿入しか含まないアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、
SEQ ID NO: 15と比較してわずか3、2、又は1つのアミノ酸置換、欠失、又
は挿入しか含まないアミノ酸配列を有する重鎖CDR3、
SEQ ID NO: 21と比較してわずか3、2、又は1つのアミノ酸置換、欠失、又
は挿入しか含まないアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、
SEQ ID NO: 25と比較してわずか3、2、又は1つのアミノ酸置換、欠失、又
は挿入しか含まないアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、及び
SEQ ID NO: 29と比較してわずか3、2、又は1つのアミノ酸置換、欠失、又
は挿入しか含まないアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3を含む、組換抗体。
[実施形態157] LIFに結合し、且つ、SEQ ID NO: 1に記載されるアミノ
酸配列を有する重鎖CDR1、SEQ ID NO: 9に記載されるアミノ酸配列を有す
る重鎖CDR2、SEQ ID NO: 15に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖CD
R3、SEQ ID NO: 21に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、SE
Q ID NO: 25に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、及びSEQ I
D NO: 29に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3により定められる抗体と
競合する、組換抗体。
[実施形態158] 組換抗体はヒト化される、実施形態155乃至157の何れか1つに
記載の組換抗体。
[実施形態159] 実施形態1乃至158の何れか1つに記載の組換抗体を含む医薬組成
物。
[実施形態160] ヒトLIFに結合すると、SEQ ID NO: 98の残基: A13
、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32
、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135
、H138の少なくとも1つに結合する、単離されたモノクローナル抗体。
[実施形態161] 少なくともA13に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態162] 少なくともI14に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態163] 少なくともR15に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態164] 少なくともH16に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態165] 少なくともP17に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態166] 少なくともC18に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態167] 少なくともH19に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態168] 少なくともN20に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態169] 少なくともQ25に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態170] 少なくともQ29に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態171] 少なくともQ32に結合する、実施形態160に記載の単離されたモ
ノクローナル抗体。
[実施形態172] 少なくともD120に結合する、実施形態160に記載の単離された
モノクローナル抗体。

[実施形態 173] 少なくとも R 123 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 174] 少なくとも S 127 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 175] 少なくとも N 128 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 176] 少なくとも L 130 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 177] 少なくとも C 131 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 178] 少なくとも C 134 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 179] 少なくとも S 135 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 180] 少なくとも H 138 に結合する、実施形態 160 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 181] 単離されたモノクローナル抗体はヒト L I F の 2 つの異なる ヘリックスに結合し、2 つの異なる ヘリックスは複数のアミノ酸により分離される、実施形態 160 乃至 180 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 182] ヒト g p 130 へのヒト L I F の結合を遮断する、実施形態 160 乃至 181 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 183] 細胞培養モデルにおけるヒト L I F の生物活性を遮断する、実施形態 160 乃至 181 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 184] 生物活性は、L I F で誘導された S T A T 3 リン酸化である、実施形態 183 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 185] 抗体は、キメラであり、ヒト化され、又はヒトである、実施形態 160 乃至 184 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 186] 実施形態 160 乃至 185 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、更に薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

[実施形態 187] 静脈内注射のために製剤される、実施形態 186 に記載の医薬組成物。

[実施形態 188] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 160 乃至 185 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 186 又は 187 に記載の医薬組成物。

[実施形態 189] 癌を抱えると診断された又はその疑いのある個体を処置する方法であって、実施形態 160 乃至 185 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 186 又は 187 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、方法。

[実施形態 190] ヒト L I F に結合すると、S E Q I D N O : 98 の残基 : A 13、I 14、R 15、H 16、P 17、C 18、H 19、N 20、Q 25、Q 29、Q 32、D 120、R 123、S 127、N 128、L 130、C 131、C 134、S 135、H 138 の少なくとも 2 つに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 191] S E Q I D N O : 98 の残基 : A 13、I 14、R 15、H 16、P 17、C 18、H 19、N 20、Q 25、Q 29、Q 32、D 120、R 123、S 127、N 128、L 130、C 131、C 134、S 135、H 138 の少なくとも 3 つに結合する、実施形態 190 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 192] S E Q I D N O : 98 の残基 : A 13、I 14、R 15、H 16、P 17、C 18、H 19、N 20、Q 25、Q 29、Q 32、D 120、R 123、S 127、N 128、L 130、C 131、C 134、S 135、H 138 の少なくとも 5 つに結合する、実施形態 190 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 193] SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の少なくとも 10 に結合する、実施形態 190 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 194] SEQ ID NO: 98 の残基: 13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の全てに結合する、実施形態 190 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 195] 単離されたモノクローナル抗体はヒト LIF の 2 つの異なる ヘリックスに結合し、2 つの異なる ヘリックスは複数のアミノ酸により分離される、実施形態 190 乃至 194 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 196] ヒト gp130 へのヒト LIF の結合を遮断する、実施形態 190 乃至 195 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 197] 細胞培養モデルにおけるヒト LIF の生物活性を遮断する、実施形態 190 乃至 196 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 198] 生物活性は、LIF で誘導された STAT3 リン酸化である、実施形態 197 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 199] 抗体は、キメラであり、ヒト化され、又はヒトである、実施形態 190 乃至 198 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 200] 実施形態 190 乃至 199 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、更に薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

[実施形態 201] 静脈内注射のために製剤される、実施形態 200 に記載の医薬組成物。

[実施形態 202] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 190 乃至 199 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 200 又は 201 に記載の医薬組成物。

[実施形態 203] 癌を抱えると診断された又はその疑いのある個体を処置する方法であって、実施形態 190 乃至 199 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 200 又は 201 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、方法。

[実施形態 204] 単離されたモノクローナル抗体であって、ここで、VH-CDR1 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 1 に記載されるもの (GFTFSHAWMH) とは異なるアミノ酸配列を含み、VH-CDR2 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 9 に記載されるもの (QIKAKSDDYATYYAESVKG) とは異なるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 15 に記載されるもの (TCWEWDLDF) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 21 に記載されるもの (RSSQSLLDS DGHTYLN) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 25 に記載されるもの (SVSNLES) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 29 に記載されるもの (MQATHAPPYT) とは異なるアミノ酸配列を含み、及び、モノクローナル抗体は、SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の少なくとも 1 つに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 205] SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の少なくとも 2

つに結合する、実施形態 204 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 206] SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の 5 つに結合する、実施形態 204 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 207] SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138 の 10 に結合する、実施形態 204 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 208] SEQ ID NO: 98 の残基: の全てに結合する、実施形態 204 に記載の単離されたモノクローナル抗体。A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138。

[実施形態 209] 単離されたモノクローナル抗体はヒト LIF の 2 つの異なる ヘリックスに結合し、2 つの異なる ヘリックスは複数のアミノ酸により分離される、実施形態 204 乃至 208 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 210] ヒト gp130 へのヒト LIF の結合を遮断する、実施形態 204 乃至 209 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 211] 細胞培養モデルにおけるヒト LIF の生物活性を遮断する、実施形態 204 乃至 210 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 212] 生物活性は、LIF で誘導された STAT3 リン酸化である、実施形態 211 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 213] 抗体は、キメラであり、ヒト化され、又はヒトである、実施形態 204 乃至 212 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態 214] 実施形態 204 乃至 213 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、更に薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

[実施形態 215] 静脈内注射のために製剤される、実施形態 214 に記載の医薬組成物。

[実施形態 216] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 204 乃至 213 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 214 又は 215 に記載の医薬組成物。

[実施形態 217] 癌を抱えると診断された又はその疑いのある個体を処置する方法であって、実施形態 204 乃至 216 の何れか 1 つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態 214 又は 215 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、方法。

[実施形態 218] 単離されたモノクローナル抗体であって、ここで、VH-CDR1 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 1 に記載されるもの (GFTFSHAWMH) とは異なるアミノ酸配列を含み、VH-CDR2 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 9 に記載されるもの (QIKAKSDDYATYYAESVKG) とは異なるアミノ酸配列を含み、VH-CDR3 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 95 に記載されるもの (TSWEWDLDLF) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR1 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 21 に記載されるもの (RSSQSLLDSDGHTYLN) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR2 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 25 に記載されるもの (SVSNLES) とは異なるアミノ酸配列を含み、VL-CDR3 は、0、1、2、3、又は 4 つのアミノ酸残基により SEQ ID NO: 29 に記載されるもの (MQATHAPPYT) とは異なるアミノ酸配列を含み、及び、モノクローナル抗体は、SEQ ID NO: 98 の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N1

28、L130、C131、C134、S135、H138の少なくとも1つに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態219] SEQ ID NO: 98の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138の少なくとも2つに結合する、実施形態218に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態220] SEQ ID NO: 98の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138の少なくとも5つに結合する、実施形態218に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態221] SEQ ID NO: 98の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138の少なくとも10に結合する、実施形態218に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態222] SEQ ID NO: 98の残基: A13、I14、R15、H16、P17、C18、H19、N20、Q25、Q29、Q32、D120、R123、S127、N128、L130、C131、C134、S135、H138の全てに結合する、実施形態218に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態223] 単離されたモノクローナル抗体はヒトLIFの2つの異なるヘリックスに結合し、2つの異なるヘリックスは複数のアミノ酸により分離される、実施形態218乃至222の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態224] ヒトgp130へのヒトLIFの結合を遮断する、実施形態218乃至223の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態225] 細胞培養モデルにおけるヒトLIFの生物活性を遮断する、実施形態218乃至224の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態226] 生物活性は、LIFで誘導されたSTAT3リン酸化である、実施形態225に記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態227] 抗体は、キメラであり、ヒト化され、又はヒトである、実施形態218乃至226の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体。

[実施形態228] 実施形態218乃至227の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体、更に薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

[実施形態229] 静脈内注射のために製剤される、実施形態228に記載の医薬組成物。

[実施形態230] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態218乃至227の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態228又は229に記載の医薬組成物。

[実施形態231] 癌を抱えると診断された又はその疑いのある個体を処置する方法であって、実施形態218乃至227の何れか1つに記載の単離されたモノクローナル抗体、或いは実施形態228又は229に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、方法。

[実施形態232] 白血病抑制因子(LIF)に特異的に結合する組換え抗体であって、SEQ ID NO: 2に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1(VH-CDR1); SEQ ID NO: 10に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2(VH-CDR2); SEQ ID NO: 15に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3(VH-CDR3); SEQ ID NO: 22に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1(VL-CDR1); SEQ ID NO: 26に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2(VL-CDR2); 及びSEQ ID NO: 29に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3(VL-CDR3)を含む、組換え抗体。

[実施形態233] 白血病抑制因子(LIF)に特異的に結合する組換え抗体であって、S

SEQ ID NO : 3 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (VH - CDR 1) ; SEQ ID NO : 9 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (VH - CDR 2) ; SEQ ID NO : 16 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (VH - CDR 3) ; SEQ ID NO : 21 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ; SEQ ID NO : 25 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び SEQ ID NO : 29 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3) を含む、組換抗体。

[実施形態 234] 白血病抑制因子 (LIF) に特異的に結合する組換抗体であって、 SEQ ID NO : 3 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (VH - CDR 1) ; SEQ ID NO : 10 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (VH - CDR 2) ; SEQ ID NO : 16 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (VH - CDR 3) ; SEQ ID NO : 22 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ; SEQ ID NO : 26 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び SEQ ID NO : 29 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3) を含む、組換抗体。

[実施形態 235] 白血病抑制因子 (LIF) に特異的に結合する組換抗体であって、 a) SEQ ID NO : 3 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (VH - CDR 1) ; b) SEQ ID NO : 10 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (VH - CDR 2) ; c) SEQ ID NO : 16 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (VH - CDR 3) ; d) SEQ ID NO : 22 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ; e) SEQ ID NO : 26 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び f) SEQ ID NO : 29 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3) を含む、ここで、組換抗体は LIF に特異的に結合する、組換抗体。

[実施形態 236] 組換抗体はグリコシル化した LIF に結合する、実施形態 235 に記載の組換抗体。

[実施形態 237] 組換抗体はヒト化される、実施形態 235 又は 236 に記載の組換抗体。

[実施形態 238] 組換抗体は脱免疫化される、実施形態 235 乃至 237 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 239] 組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 235 乃至 238 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 240] 組換抗体は、 Fab、F (ab)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (scFv)、又はナノボディを含む、実施形態 235 乃至 238 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 241] 組換抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で LIF に特異的に結合する、実施形態 235 乃至 240 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 242] 組換抗体は、約 100 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で LIF に特異的に結合する、実施形態 235 乃至 240 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 243] VH - CDR 1 は SEQ ID NO : 1 (GFTFSHAWMH) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO : 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO : 15 (TCWEWDLDF) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO : 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO : 25 (SVNLES) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO : 29 (MQATHAPPYT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 235 乃至 2

4 2 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 4] V H - C D R 1 は S E Q I D N O : 1 (G F T F S H A W M H) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、V H - C D R 2 は S E Q I D N O : 9 (Q I K A K S D D Y A T Y Y A E S V K G) に記載されるアミノ酸配列を含み、V H - C D R 3 は S E Q I D N O : 9 5 (T S W E W D L D F) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 1 は S E Q I D N O : 2 1 (R S S Q S L L D S D G H T Y L N) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 2 は S E Q I D N O : 2 5 (S V S N L E S) に記載されるアミノ酸配列を含み、V L - C D R 3 は S E Q I D N O : 2 9 (M Q A T H A P P Y T) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 2 3 5 乃至 2 4 2 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 5] S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 8 0 % 同一の V H 配列；及び S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 8 0 % 同一の V L 配列を含む、実施形態 2 3 5 乃至 2 4 4 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 6] S E Q I D N O : 7 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V H 配列；及び S E Q I D N O : 7 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一の V L 配列を含む、実施形態 2 4 5 に記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 7] ヒト g p 1 3 0 へのヒト L I F の結合を遮断する、実施形態 2 3 5 乃至 2 4 6 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 8] L I F に結合すると、S E Q I D N O : 9 8 の残基：A 1 3、I 1 4、R 1 5、H 1 6、P 1 7、C 1 8、H 1 9、N 2 0、Q 2 5、Q 2 9、Q 3 2、D 1 2 0、R 1 2 3、S 1 2 7、N 1 2 8、L 1 3 0、C 1 3 1、C 1 3 4、S 1 3 5、H 1 3 8 の少なくとも 1 つに結合する、実施形態 2 3 5 乃至 2 4 7 の何れか 1 つに記載の組換え抗体。

[実施形態 2 4 9] L I F に結合すると、S E Q I D N O : 9 8 の残基：A 1 3、I 1 4、R 1 5、H 1 6、P 1 7、C 1 8、H 1 9、N 2 0、Q 2 5、Q 2 9、Q 3 2、D 1 2 0、R 1 2 3、S 1 2 7、N 1 2 8、L 1 3 0、C 1 3 1、C 1 3 4、S 1 3 5、H 1 3 8 の全てに結合する、実施形態 2 4 8 に記載の組換え抗体。

[実施形態 2 5 0] 実施形態 2 3 5 乃至 2 4 9 の何れか 1 つに記載の組換え抗体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[実施形態 2 5 1] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 2 3 5 乃至 2 4 9 の何れか 1 つに記載の組換え抗体、或いは実施形態 2 5 0 に記載の医薬組成物。

[実施形態 2 5 2] 実施形態 2 3 5 乃至 2 4 9 の何れか 1 つに記載の組換え抗体、或いは実施形態 2 5 0 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、個体の癌を処置する方法。

[実施形態 2 5 3] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 5 2 に記載の方法。

[実施形態 2 5 4] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 5 3 に記載の方法。

[実施形態 2 5 5] 癌を抱える被験体を処置するための癌処置薬を調製する方法であって、薬学的に許容可能な担体及び実施形態 2 3 5 乃至 2 4 9 の何れか 1 つに記載の組換え抗体を混合する工程を含む、方法。

[実施形態 2 5 6] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換え抗体であって、g) S E Q I D N O : 4 - 7 又は 3 3 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ；

h) S E Q I D N O : 1 1 - 1 3 又は 3 5 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ；

i) S E Q I D N O : 1 7 - 1 9 又は 3 7 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ；

j) S E Q I D N O : 2 1 - 2 3 又は 3 9 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を

含む軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ;

k) SEQ ID NO: 25 - 27 又は 41 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び

l) SEQ ID NO: 29、30、又は 43 の何れか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3) を含み;

ここで、組換抗体は LIF に特異的に結合する、組換抗体。

[実施形態 257] 組換抗体はグリコシル化した LIF に結合する、実施形態 256 に記載の組換抗体。

[実施形態 258] 組換抗体はヒト化される、実施形態 256 又は 257 に記載の組換抗体。

[実施形態 259] 組換抗体は脱免疫化される、実施形態 256 乃至 258 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 260] 組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 256 乃至 259 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 261] 組換抗体は、Fab、F(ab)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (scFv)、又はナノボディである、実施形態 256 乃至 259 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 262] 組換抗体は、約 200 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で LIF に特異的に結合する、実施形態 256 乃至 261 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 263] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 6 (NAWMH) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 12 (IKDKSDNYAT) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO: 18 (WEWYLDLF) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO: 22 (QSLLDSDGHTY) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO: 26 (SVS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO: 29 (MQATHAPPYT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 256 乃至 262 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 264] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 7 (SKFMY) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 13 (WIYPGDGDEYNQKFSE) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO: 19 (RDYHSSHFA Y) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO: 27 (QVSNRFS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO: 30 (GGGTQYPYT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 256 乃至 263 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 265] VH - CDR 1 は SEQ ID NO: 33 (TAGMQ) に記載されるアミノ酸配列を含み、ここで、VH - CDR 2 は SEQ ID NO: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG) に記載されるアミノ酸配列を含み、VH - CDR 3 は SEQ ID NO: 37 (WALYSEYDVMDY) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 1 は SEQ ID NO: 39 (KASENVDSYVS) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 2 は SEQ ID NO: 41 (GASNRYT) に記載されるアミノ酸配列を含み、VL - CDR 3 は SEQ ID NO: 43 (GQSYRYPPT) に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態 256 乃至 264 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 266] ヒト gp130 へのヒト LIF の結合を遮断する、実施形態 256 乃至 265 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 267] 実施形態 256 乃至 266 の何れか 1 つに記載の組換抗体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[実施形態 268] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 256 乃至 266 の何

れか 1 つに記載の組換抗体、或いは実施形態 2 6 7 に記載の医薬組成物。

[実施形態 2 6 9] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 6 8 に記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 0] 実施形態 2 5 6 乃至 2 6 6 の何れか 1 つに記載の組換抗体、或いは実施形態 2 6 7 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、個体の癌を処置する方法。

[実施形態 2 7 1] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 7 0 に記載の方法。

[実施形態 2 7 2] 癌を抱える被験体を処置するための癌処置薬を調製する方法であって、薬学的に許容可能な担体及び実施形態 2 5 6 乃至 2 6 6 の何れか 1 つに記載の組換抗体を混合する工程を含む、方法。

[実施形態 2 7 3] 白血病抑制因子 (L I F) に特異的に結合する組換抗体であって、

a) S E Q I D N O : 1 (G F T F S H A W M H) に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ;

b) S E Q I D N O : 9 (Q I K A K S D D Y A T Y Y A E S V K G) に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ;

c) S E Q I D N O : 1 5 (T C W E W D L D F) に記載されるアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ;

d) S E Q I D N O : 2 1 (R S S Q S L L D S D G H T Y L N) に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ;

e) S E Q I D N O : 2 5 (S V S N L E S) に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; 及び

f) S E Q I D N O : 2 9 (M Q A T H A P P Y T) に記載されるアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含み ;

S E Q I D N O : 1 5 のシステイン残基は、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、リジン、又はアルギニンを除くあらゆるアミノ酸である、組換抗体。

[実施形態 2 7 4] 組換抗体はグリコシル化した L I F に結合する、実施形態 2 7 3 に記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 5] 組換抗体はヒト化される、実施形態 2 7 3 又は 2 7 4 に記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 6] 組換抗体は脱免疫化される、実施形態 2 7 3 乃至 2 7 5 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 7] 組換抗体は 2 つの免疫グロブリン重鎖と 2 つの免疫グロブリン軽鎖を含む、実施形態 2 7 3 乃至 2 7 6 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 8] 組換抗体は、F a b、F (a b)₂、単ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント (s c F v)、又はナノボディである、実施形態 2 7 3 乃至 2 7 6 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 2 7 9] 組換抗体は、約 2 0 0 ピコモル未満の解離定数 (K_D) で L I F に特異的に結合する、実施形態 2 7 3 乃至 2 7 8 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 2 8 0] ヒト g p 1 3 0 へのヒト L I F の結合を遮断する、実施形態 2 7 3 乃至 2 7 9 の何れか 1 つに記載の組換抗体。

[実施形態 2 8 1] 実施形態 2 7 3 乃至 2 8 0 の何れか 1 つに記載の組換抗体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[実施形態 2 8 2] 癌を処置する方法に使用するための、実施形態 2 7 3 乃至 2 8 0 の何れか 1 つに記載の組換抗体、或いは実施形態 2 8 1 に記載の医薬組成物。

[実施形態 2 8 3] 実施形態 2 7 3 乃至 2 8 0 の何れか 1 つに記載の組換抗体、或いは実施形態 2 8 1 に記載の医薬組成物を個体に投与する工程を含む、個体の癌を処置する方法。

。

[実施形態 2 8 4] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 8 2 に記載の医薬組成物。

[実施形態 2 8 5] 癌は、膠芽腫、膵臓癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、又は肺癌を含む、実施形態 2 8 3 に記載の方法。

[実施形態 2 8 6] 癌を抱える被験体を処置するための癌処置薬を調製する方法であって、薬学的に許容可能な担体及び実施形態 2 7 3 乃至 2 8 0 の何れか 1 つに記載の組換え抗体を混合する工程を含む、方法。