

【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2月17日(2011.2.17)

【公表番号】特表2009-519716(P2009-519716A)

【公表日】平成21年5月21日(2009.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2009-020

【出願番号】特願2008-545980(P2008-545980)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月8日(2009.12.8)

【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】

第一リジン連鎖が第二リジン連鎖と異なる場合に、第一リジン連鎖を含む第一ポリユビキチンを特異的に結合し、第二リジン連鎖を含む第二ポリユビキチンを特異的に結合しない単離された抗体。

【請求項2】

リジン6-連鎖性ポリユビキチン、リジン11-連鎖性ポリユビキチン、リジン27-連鎖性ポリユビキチン、リジン29-連鎖性ポリユビキチン、リジン33-連鎖性ポリユビキチン、リジン48-連鎖性ポリユビキチン、又はリジン63-連鎖性ポリユビキチンを特異的に結合する、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

前記第一ポリユビキチンがリジン48-連鎖性である、請求項1に記載の抗体。

【請求項4】

前記第二ポリユビキチンがリジン63-連鎖性である、請求項3に記載の抗体。

【請求項5】

前記第一ポリユビキチンがリジン63-連鎖性である、請求項1に記載の抗体。

【請求項6】

前記第二ポリユビキチンがリジン48-連鎖性である、請求項5に記載の抗体。

【請求項7】

第一リジン連鎖を含む第一ポリユビキチンと第二リジン連鎖を含む第二ポリユビキチンをともに特異的に結合する単離された抗体であって、該第一リジン連鎖が第二リジン連鎖と異なり、該抗体はモノユビキチンを特異的に結合せず、該抗体は、第一ポリユビキチンに対する抗体の結合親和性と比較して、実質的に減少した結合親和性で第二ポリユビキチンを結合する、抗体。

【請求項8】

リジン48-連鎖性ポリユビキチンを特異的に結合し、モノユビキチンを特異的に結合しない単離された抗体。

【請求項9】

それぞれ配列番号：1-25、151-175、265-279、392-459及び695-704；配列番号：27-51、177-201、281-295、461-528および706-715；配列番号：53-77、203-227、297-311、530-597および717-726；及び配列番号：313-327および728-737のいずれかのHVR-H1、HVR-H2、HVR-H3及びHVR-L3から選択される少なくとも一の高頻度可変(HVR)配列を含んでなる、請求項8に記載の抗体。

【請求項10】

HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3から選択される少なくとも一の配列を含んでなり、該HVR-H1がアミノ酸配列a b c d e f g h i j(配列番号：825)を含み、このときアミノ酸aがグリシンであり、アミノ酸bがフェニルアラニンであり、アミノ酸cがアスパラギンであり、アミノ酸dがバリン、フェニルアラニン、ロイシンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸eがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸fがチロシンであり、アミノ酸gがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸hがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸iがイソロイシンおよびメチオニンから選択され、そして、アミノ酸jがヒスチジンであり、該HVR-H2がアミノ酸配列k 1 m n o p q r s t u v w x y z a'(配列番号：826)を含み、このときアミノ酸kがセリンであり、アミノ酸lがイソロイシンであり、アミノ酸mがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸nがプロリンおよびセリンから選択され、アミノ酸oがチロシンであり、アミノ酸pがチロシンであり、アミノ酸qがセリンおよびグリシ

ンから選択され、アミノ酸 r がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 s はスレオニンであり、アミノ酸 t はセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 u がチロシンであり、アミノ酸 v がアラニンであり、アミノ酸 w がアスパラギン酸であり、アミノ酸 x がセリンであり、アミノ酸 y がバリンであり、アミノ酸 z がリジンであり、そして、アミノ酸 a' がグリシンであり、該 HVR-H3 がアミノ酸配列 b' c' d' e' f' g' h' i' j' k' l' を含み、このときアミノ酸 b' がグルタミン酸、セリン、グリシンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 c' がグリシン、チロシン、セリンおよびアスパラギンから選択され、アミノ酸 d' がチロシン、セリン、リジン、フェニルアラニンおよびグルタミン酸から選択され、アミノ酸 e' がセリン、チロシン、グリシンおよびトリプトファンから選択され、アミノ酸 f' がグルタミン、チロシン、セリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 g' がグリシン、セリン、チロシン、メチオニンおよびアラニンから選択され、アミノ酸 h' がグリシン、アラニン、プロリンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸 i' がフェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、アラニンおよびロイシンから選択されるか又は存在せず、アミノ酸 j' がフェニルアラニンであるかまたは存在せず、アミノ酸 k' がアスパラギン酸であり、そして、アミノ酸 l' がチロシンである、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 1 1】

HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3 から選択される少なくとも一の配列を含んでなり、該 HVR-H1 がアミノ酸配列 a b c d e f g h i j (配列番号 : 8 2 7) を含み、このときアミノ酸 a がグリシンであり、アミノ酸 b がフェニルアラニンであり、アミノ酸 c がアスパラギンであり、アミノ酸 d がイソロイシンであり、アミノ酸 e がセリンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸 f がチロシンであり、アミノ酸 g がセリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 h がセリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 i がイソロイシンおよびメチオニンから選択され、そして、アミノ酸 j がヒスチジンであり、該 HVR-H2 はアミノ酸配列 k l m n o p q r s t u v w x y z a' (配列番号 : 8 2 8) を含み、このときアミノ酸 k はセリンであり、アミノ酸 l がイソロイシンであり、アミノ酸 m がチロシンであり、アミノ酸 n がセリンであり、アミノ酸 o がチロシンであり、アミノ酸 p がチロシンであり、アミノ酸 q がセリンであり、アミノ酸 r がチロシンであり、アミノ酸 s はスレオニンであり、アミノ酸 t はセリンであり、アミノ酸 u がチロシンであり、アミノ酸 v がアラニンであり、アミノ酸 w がアスパラギン酸であり、アミノ酸 x がセリンであり、アミノ酸 y がバリンであり、アミノ酸 z がリジンであり、そしてアミノ酸 a' がグリシンであり、該 HVR-H3 がアミノ酸配列 b' c' d' e' f' g' h' i' j' k' (配列番号 : 8 2 9) を含み、このときアミノ酸 b' がセリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 c' がチロシンであり、アミノ酸 d' がセリンであり、アミノ酸 e' がチロシンおよびトリプトファンから選択され、アミノ酸 f' がセリン、チロシン、アルギニン、フェニルアラニンおよびヒスチジンから選択され、アミノ酸 g がグルタミン酸、セリン、ロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギンおよびバリンから選択され、アミノ酸 h' がアラニンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 i' がロイシン、メチオニン、フェニルアラニンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸 j' がアスパラギン酸であり、そして、アミノ酸 k' がチロシンである、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 1 2】

アミノ酸配列 m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' (配列番号 : 8 3 0) を含む HVR-L3 配列を含んでなり、このときアミノ酸 m' がグルタミンであり、アミノ酸 n' がグルタミンであり、アミノ酸 o' がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 p' がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 q' がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 r' がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 s' がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 t' がロイシン、セリン、プロリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 u' がプロリンであるかまたは存在せず、アミノ酸 v' がフェニルアラニン、イソロイシン、バリンおよびロイシンから選択され、そして、アミノ酸 w' がスレオニン。

ンである、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 13】

配列番号：728 のアミノ酸配列を含む HVR-L3 配列を含んでなる、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 14】

図 10A および 10B のクローナー apu01、apu02、apu03、apu04、apu05、apu06、apu07、apu08、apu09、apu10、apu11、apu12、apu13、apu14 又は apu15 に記載のものに対応する HVR-H1、HVR-H2 および HVR-H3 配列を含んでなる、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 15】

図 16A のクローナー apu2.01、apu2.02、apu2.03、apu2.04、apu2.05、apu2.06、apu2.07、apu2.08、apu2.09 又は apu2.10 に記載のものに対応する HVR-H1、HVR-H2 および HVR-H3 配列を含んでなる、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 16】

配列番号：79 の HVR-L1 配列、配列番号：80 の HVR-L2 配列、および図 10C のクローナー apu01、apu02、apu03、apu04、apu05、apu06、apu07、apu08、apu09、apu10、apu11、apu12、apu13、apu14 又は apu15 に記載の HVR-L3 配列に対応する HVR-L3 配列を含んでなる、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 17】

配列番号：79 の HVR-L1 配列、配列番号：80 の HVR-L2 配列、および図 16B のクローナー apu2.01、apu2.02、apu2.03、apu2.04、apu2.05、apu2.06、apu2.07、apu2.08、apu2.09 又は apu2.10 に記載の HVR-L3 配列に対応する HVR-L3 配列を含んでなる、請求項 13 に記載の抗体。

【請求項 18】

配列番号：269 の HVR-H1 配列、配列番号：285 の HVR-H2 配列、配列番号：301 の HVR-H3 配列、配列番号：79 の HVR-L1 配列、配列番号：80 の HVR-L2 配列、および配列番号：317 の HVR-L3 配列を含んでなる、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 19】

配列番号：701 の HVR-H1 配列、配列番号：712 の HVR-H2 配列、配列番号：723 の HVR-H3 配列、配列番号：79 の HVR-L1 配列、配列番号：80 の HVR-L2 配列、および配列番号：734 の HVR-L3 配列を含んでなる、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 20】

リジン 63-連鎖性ポリユビキチンに特異的に結合し、モノユビキチンに特異的に結合しない単離された抗体。

【請求項 21】

それぞれ配列番号：81-89、229-239、329-336、599-629、739-748 および 789-799；配列番号：91-99、241-251；338-345、631-661、750-759 および 801-811；配列番号：101-109、253-263、347-354、663-693、761-770 および 813-823；及び配列番号：356-363 および 772-781 のいずれかの HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3 および HVR-L3 から選択される少なくとも一の高頻度可変性(HVR)配列を含んでなる、請求項 20 に記載の抗体。

【請求項 22】

HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3 から選択される少なくとも一の配列を含んでなり、該 HVR-H1 がアミノ酸配列 a b c d e f g h i j (配列番号：831)

を含み、このときアミノ酸 a がグリシンであり、アミノ酸 b がフェニルアラニンであり、アミノ酸 c がアスパラギンであり、アミノ酸 d がバリン、イソロイシンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸 e がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 f がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 g がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 h がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 i がイソロイシンおよびメチオニンから選択され、そして、アミノ酸 j がヒスチジンであり、該 HVR-H2 がアミノ酸配列 k l m n o p q r s t u v w x y z' (配列番号：832) を含み、このときアミノ酸 k はセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 l がイソロイシンであり、アミノ酸 m がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 n がプロリンおよびセリンから選択され、アミノ酸 o がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 p がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 q がセリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 r がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 s はスレオニンであり、アミノ酸 t はセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 u がチロシンであり、アミノ酸 v がアラニンであり、アミノ酸 w がアスパラギン酸であり、アミノ酸 x がセリンであり、アミノ酸 y がバリンであり、アミノ酸 z がリジンであり、そして、アミノ酸 a' がグリシンであり、該 HVR-H3 がアミノ酸配列 b' c' d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' を含み、このときアミノ酸 b' がセリン、グルタミン酸、グリシンおよびトリプトファンから選択され、アミノ酸 c' がグリシン、チロシン、イソロイシン、グルタミンおよびセリンから選択され、アミノ酸 d' がチロシン、メチオニン、グリシンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸 e' がチロシン、アルギニン、フェニルアラニン、トリプトファン、アラニンおよびプロリンから選択され、アミノ酸 f' がチロシン、トリプトファン、セリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 g' がグルタミン、チロシン、セリン、フェニルアラニンおよびバリンから選択され、アミノ酸 h' がグリシン、スレオニン、トリプトファン、リジンおよびプロリンから選択され、アミノ酸 i' がチロシン、アラニン、トリプトファン、グルタミン酸、プロリンおよびセリンから選択され、アミノ酸 j' がトリプトファン、イソロイシン、チロシンおよびアラニンから選択され、アミノ酸 k' がトリプトファン、チロシン、グリシンおよびアスパラギン酸から選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 l' がチロシン、セリン、フェニルアラニンおよびトリプトファンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 m' がチロシン、アスパラギン酸およびセリンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 n' がチロシンおよびアラニンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 o' がスレオニン、セリン、バリン、グリシンおよびチロシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 p' がグリシン、アスパラギン酸、セリン、メチオニンおよびチロシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 q' がチロシン、アラニンおよびグリシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 r' がチロシン、ロイシンおよびグリシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 s' がグリシンであるかまたは存在せず、アミノ酸 t' がメチオニンおよびロイシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸 u' がアスパラギン酸であり、そしてアミノ酸 v' がチロシンである、請求項 20 に記載の抗体。

【請求項 23】

HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3 から選択される少なくとも一の配列を含んでおり、該 HVR-H1 がアミノ酸配列 a b c d e f g h i j (配列番号：833) を含み、このときアミノ酸 a がグリシンであり、アミノ酸 b がフェニルアラニンであり、アミノ酸 c がアスパラギンであり、アミノ酸 d がイソロイシン、バリンおよびロイシンから選択され、アミノ酸 e がセリン、リジンおよびバリンから選択され、アミノ酸 f がセリン、トリプトファン、グリシンおよびスレオニンから選択され、アミノ酸 g がセリン、アスパラギンおよびグリシンから選択され、アミノ酸 h がチロシン、イソロイシン、ロイシンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸 i がイソロイシンおよびメチオニンから選択され、そしてアミノ酸 j がヒスチジンであり、該 HVR-H2 がアミノ酸配列 k l m n o p q r s t u v w x y z a' b' (配列番号：834) を含み、このときアミノ酸 k がアラニンであり、アミノ酸 l がチロシン、フェニルアラニン、アス

パラギン酸、ヒスチジンおよびアラニンから選択され、アミノ酸mがイソロイシンであり、アミノ酸nがセリン、アラニンおよびグルタミンから選択され、アミノ酸oがプロリンであり、アミノ酸pがチロシンであり、アミノ酸qがロイシン、チロシンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸rがセリンおよびグリシンから選択され、アミノ酸sがセリン、スレオニンおよびトリプトファンから選択され、アミノ酸tはスレオニンであり、アミノ酸uはセリン、アスパラギン、リジンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸vがチロシンであり、アミノ酸wがアラニンであり、アミノ酸xがアスパラギン酸であり、アミノ酸yがセリンであり、アミノ酸zがバリンであり、アミノ酸a'がリジンであり、そしてアミノ酸b'がグリシンであり、該HVR-H3がアミノ酸配列c'd'e'f'g'h'i'j'k'l'm'n'o'(配列番号:837)を含み、このときアミノ酸c'がセリンであり、アミノ酸d'がアルギニンであり、アミノ酸e'がグルタミン酸であり、アミノ酸f'がチロシンであり、アミノ酸g'がチロシンであり、アミノ酸h'がアルギニンであり、アミノ酸i'がトリプトファンであり、アミノ酸j'がチロシンであり、アミノ酸k'がスレオニンであり、アミノ酸l'がアラニンであり、アミノ酸m'がイソロイシンであり、アミノ酸n'がアスパラギン酸であり、そしてアミノ酸o'がチロシンである、請求項20に記載の抗体。

【請求項24】

アミノ酸配列w'x'y'z'A B C D E F Gを含むHVR-L3配列を含んでなり、このときアミノ酸w'がグルタミンであり、アミノ酸x'がグルタミンであり、アミノ酸y'がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸z'がセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸Aがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸Bがセリンおよびチロシンから選択され、アミノ酸Cがプロリン、セリンおよびロイシンから選択され、アミノ酸Dがセリン、プロリンおよびチロシンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸Eがロイシンおよびフェニルアラニンから選択されるかまたは存在せず、アミノ酸Fがフェニルアラニン、バリン、スレオニンおよびイソロイシンから選択され、そして、アミノ酸Gがアルギニン、スレオニンおよびフェニルアラニンから選択される、請求項20に記載の抗体。

【請求項25】

アミノ酸配列Q-Q-Y-S-S-Y-S-S-L-F-T(配列番号:772)を含むHVR-L3配列を含んでなる、請求項20に記載の抗体。

【請求項26】

図11Aおよび11Bのクローンapu17、apu18、apu19、apu20、apu21、apu22、apu23およびapu24に記載のものに対応するHVR-H1、HVR-H2およびHVR-H3配列を含んでなる、請求項22に記載の抗体。

【請求項27】

図17Aのクローンapu2.11、apu2.12、apu2.13、apu2.14、apu2.15、apu2.16、apu2.17、apu2.18、apu2.19およびapu2.20に記載のものに対応するHVR-H1、HVR-H2およびHVR-H3配列を含んでなる、請求項23に記載の抗体。

【請求項28】

配列番号:79のHVR-L1配列、配列番号:80のHVR-L2配列、及び図11Cのクローンapu17、apu18、apu19、apu20、apu21、apu22、apu23およびapu24に記載のHVR-L3配列に対応するHVR-L3配列を含んでなる、請求項24に記載の抗体。

【請求項29】

配列番号:79のHVR-L1配列、配列番号:80のHVR-L2配列、及び図17Bのクローンapu2.11、apu2.12、apu2.13、apu2.14、apu2.15、apu2.16、apu2.17、apu2.18、apu2.19およびapu2.20に記載のHVR-L3配列に対応するHVR-L3配列を含んでなる、請求項25に記載の抗体。

【請求項 3 0】

配列番号：3 3 0 の H V R - H 1 配列、配列番号：3 3 9 の H V R - H 2 配列、配列番号：3 4 8 の H V R - H 3 配列、配列番号：7 9 の H V R - L 1 配列、配列番号：8 0 の H V R - L 2 配列、および配列番号：3 5 7 の H V R - L 3 配列を含んでなる、請求項 2 0 に記載の抗体。

【請求項 3 1】

配列番号：7 3 9 の H V R - H 1 配列、配列番号：7 5 0 の H V R - H 2 配列、配列番号：7 6 1 の H V R - H 3 配列、配列番号：7 9 の H V R - L 1 配列、配列番号：8 0 の H V R - L 2 配列、および配列番号：7 7 2 の H V R - L 3 配列を含んでなる、請求項 2 0 に記載の抗体。

【請求項 3 2】

配列番号：7 4 0 の H V R - H 1 配列、配列番号：7 5 1 の H V R - H 2 配列、配列番号：7 6 2 の H V R - H 3 配列、配列番号：7 9 の H V R - L 1 配列、配列番号：8 0 の H V R - L 2 配列、および配列番号：7 7 3 の H V R - L 3 配列を含んでなる、請求項 2 0 に記載の抗体。

【請求項 3 3】

H V R - H 1 、 H V R - H 2 、 H V R - H 3 から選択される少なくとも一の配列を含んでなり、該 H V R - H 1 がアミノ酸配列 a b c d e f g h i j (配列番号：8 3 5) を含み、このときアミノ酸 a がグリシンであり、アミノ酸 b がフェニルアラニンであり、アミノ酸 c がアスパラギンであり、アミノ酸 d がイソロイシン、バリンおよびロイシンから選択され、アミノ酸 e がリジンおよびメチオニンから選択され、アミノ酸 f がスレオニン、メチオニン、アスパラギン、アルギニンおよびイソロイシンから選択され、アミノ酸 g がグリシン、バリンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸 h がチロシン、イソロイシン、ロイシンおよびフェニルアラニンから選択され、アミノ酸 i がイソロイシンおよびメチオニンから選択され、そしてアミノ酸 j がヒスチジンであり、該 H V R - H 2 がアミノ酸配列 k l m n o p q r s t u v w x y z a' b' (配列番号：8 3 6) を含み、このときアミノ酸 k がアラニンであり、アミノ酸 l がチロシンであり、アミノ酸 m がイソロイシンであり、アミノ酸 n がセリン、イソロイシンおよびスレオニンから選択され、アミノ酸 o がプロリンであり、アミノ酸 p がチロシンであり、アミノ酸 q がロイシン、チロシン、アスパラギン酸、セリンおよびトリプトファンから選択され、アミノ酸 r がグリシンであり、アミノ酸 s がトリプトファン、バリン、セリン、アスパラギン、アルギニンおよびチロシンから選択され、アミノ酸 t はスレオニンである、アミノ酸 u はアルギニン、アスパラギン、バリン、スレオニン、セリンおよびリジンから選択され、アミノ酸 v がチロシンであり、アミノ酸 w がアラニンであり、アミノ酸 x がアスパラギン酸であり、アミノ酸 y がセリンであり、アミノ酸 z がバリンであり、アミノ酸 a' がリジンであり、そしてアミノ酸 b' がグリシンであり、該 H V R - H 3 がアミノ酸配列 c' d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' (配列番号：8 3 7) を含み、このときアミノ酸 c' がセリンであり、アミノ酸 d' がアルギニンであり、アミノ酸 e' がグルタミン酸であり、アミノ酸 f' がチロシンであり、アミノ酸 g' がチロシンであり、アミノ酸 h' がアルギニンであり、アミノ酸 i' がトリプトファンであり、アミノ酸 j' がチロシンであり、アミノ酸 k' がスレオニンであり、アミノ酸 l' がアラニンであり、アミノ酸 m' がイソロイシンであり、アミノ酸 n' がアスパラギン酸であり、そしてアミノ酸 o' がチロシンである、請求項 2 0 に記載の抗体。

【請求項 3 4】

図 2 3 A および 2 3 B のクローナ p u 3 . 0 1 、 p u 3 . 0 2 、 p u 3 . 0 3 、 a p u 3 . 0 4 、 a p u 3 . 0 5 、 a p u 3 . 0 6 、 a p u 3 . 0 7 、 a p u 3 . 0 8 、 a p u 3 . 0 9 、 a p u 3 . 1 0 および 3 . 1 1 に記載のものに対応する H V R - H 1 、 H V R - H 2 および H V R - H 3 配列を含んでなる、請求項 3 3 に記載の抗体。

【請求項 3 5】

配列番号：7 9 の H V R - L 1 配列、配列番号：8 0 の H V R - L 2 配列、および配列番

号：777のHVR-L3配列に対応するHVR-L3配列を含んでなる、請求項33又は請求項34に記載の抗体。

【請求項36】

配列番号：744のHVR-H1配列、配列番号：755のHVR-H2配列、配列番号：766のHVR-H3配列、配列番号：79のHVR-L1配列、配列番号：80のHVR-L2配列、および配列番号：777のHVR-L3配列を含んでなる、請求項20に記載の抗体。

【請求項37】

配列番号：795のHVR-H1配列、配列番号：807のHVR-H2配列、配列番号：819のHVR-H3配列、配列番号：79のHVR-L1配列、配列番号：80のHVR-L2配列、および配列番号：777のHVR-L3配列を含んでなる、請求項20に記載の抗体。

【請求項38】

請求項1から37のいずれかの抗体と同じポリュビキチン上の抗原決定基に結合し、モノユビキチンに特異的に結合しない単離された抗体。

【請求項39】

ポリュビキチンへの結合について請求項1から37のいずれかの抗体と競合し、モノユビキチンに特異的に結合しない単離された抗体。

【請求項40】

前記抗体がポリュビキチン化されたタンパク質に特異的に結合する、請求項1から37のいずれかに記載の抗体。

【請求項41】

前記抗体がポリュビキチン化されたタンパク質の分解を阻害する、請求項40に記載の抗体。

【請求項42】

前記抗体が少なくとも一のポリュビキチンが媒介するシグナル伝達経路を調節する、請求項40に記載の抗体。

【請求項43】

前記抗体が少なくとも一のポリュビキチンが媒介するシグナル伝達経路を阻害する、請求項40に記載の抗体。

【請求項44】

前記抗体が少なくとも一のポリュビキチンが媒介するシグナル伝達経路を刺激する、請求項40に記載の抗体。

【請求項45】

請求項1から37のいずれかに記載の抗体をコードする核酸分子。

【請求項46】

請求項45に記載の核酸を含んでなるベクター。

【請求項47】

請求項46に記載のベクターを含んでなる宿主細胞。

【請求項48】

請求項1から37のいずれかに記載の抗体を産生することができる細胞株。

【請求項49】

抗体が産生される条件下で抗体をコードする核酸分子を含んでなる宿主細胞を培養することを含んでなる、請求項1から37のいずれかに記載の抗体の産生方法。

【請求項50】

請求項1から37のいずれかに記載の抗体の有効量と薬学的に受容可能な担体とを含有してなる組成物。

【請求項51】

試料を請求項1から37のいずれかに記載の少なくとも一の抗体と接触させることを含んでなる、試料中のポリュビキチン又はポリュビキチン化されたタンパク質の存在を同

定する方法。

【請求項 5 2】

請求項 1 から 3 7 のいずれか一に記載の少なくとも一の抗体の有効量を患者に投与することを含んでなる、患者のポリユビキチンの調節不全が関連する疾患又は症状の治療のための方法。

【請求項 5 3】

前記患者が哺乳類の患者である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記患者がヒトである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記疾患が、癌、筋疾患、ユビキチン経路関連の遺伝的疾患、免疫性 / 炎症性の疾患および神経学的疾患から選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記疾患が、上皮癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、筋ジストロフィー、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、囊胞性線維症、アンジェルマン症候群、リデル症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病およびパジェット病から選択される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

ポリユビキチン又はポリユビキチン化タンパク質を含有すると思われる試料中のポリユビキチン又はポリユビキチン化タンパク質の存在を決定する方法であって、該試料を請求項 1 から 3 7 のいずれか一に記載の少なくとも一の抗体に曝し、そして、試料中のポリユビキチン又はポリユビキチン化タンパク質への少なくとも一の抗体の結合を決定することを含んでなる方法。

【請求項 5 8】

試料を請求項 1 から 3 7 のいずれか一に記載の少なくとも一の抗体と接触させることを含んでなる、試料中の非ポリユビキチン化タンパク質からポリユビキチン化タンパク質を分離する方法。

【請求項 5 9】

細胞を請求項 1 から 3 7 のいずれか一に記載の少なくとも一の抗体と接触させ、そして、細胞に対する該接触工程の効果を評価することを含んでなる、細胞でのポリユビキチンの機能及び / 又は活性を決定する方法。

【請求項 6 0】

試料を請求項 1 から 3 7 のいずれか一に記載の少なくとも一の抗体と接触させ、そして、細胞に対する該接触工程の効果を評価することを含んでなる、試料でのポリユビキチンの機能及び / 又は活性を決定する方法。

【請求項 6 1】

ユビキチン分子の第一アミノ酸位の第一リジン残基に結合した少なくとも一のイソペプチドを含む第一ポリユビキチンに特異的に結合する単離された抗体であって、該抗体はユビキチン分子の第二アミノ酸位の第二リジン残基に結合した少なくとも一のイソペプチド結合を含む第二ポリユビキチンに特異的に結合せず、このとき該第一および該第二のアミノ酸位が異なる、抗体。

【請求項 6 2】

前記抗体がリジン-63 連鎖性ポリユビキチンのエピトープに結合する、請求項 2 0 に記載の単離された抗体。

【請求項 6 3】

前記エピトープは、リジン-63 連鎖性ポリユビキチンの第二ユビキチンサブユニットと第一ユビキチンサブユニットの両方に残基を含む、請求項 6 2 に記載の単離された抗体。

【請求項 6 4】

前記エピトープが、Glu-18、Pro-19、Ser-20、Asp-21、Thr-

55、Leu-56、Ser-57、Asp-58、Asn-60、Ile-61、及びGln-62から選択される第一ユビキチンサブユニットに少なくとも一の残基を含む、請求項63に記載の単離された抗体。

【請求項65】

前記エピトープが、Leu-8、Thr-9、Glu-34、Gly-35、Ile-36、Pro-37、Asp-39、Gln-40、Leu-71、Arg-72、Leu-73、Arg-74、Gly-75から選択される第二ユビキチンサブユニットに少なくとも一の残基を含む、請求項63に記載の単離された抗体。

【請求項66】

前記エピトープが、Glu-18、Pro-19、Ser-20、Asp-21、Thr-55、Leu-56、Ser-57、Asp-58、Asn-60、Ile-61、及びGln-62から選択される第一ユビキチンサブユニットに少なくとも一の残基と、Leu-8、Thr-9、Glu-34、Gly-35、Ile-36、Pro-37、Asp-39、Gln-40、Leu-71、Arg-72、Leu-73、Arg-74、及びGly-75から選択される第二ユビキチンサブユニットに少なくとも一の残基を含む、請求項63に記載の単離された抗体。

【請求項67】

請求項1から37及び62から66のいずれか一に記載の抗体の抗原結合断片。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0172

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0172】

抗体-メイタンシノイドコンジュゲートは、抗体又はメイタンシノイド分子のいずれの生物学的活性もほとんど低減することなく、メイタンシノイド分子に抗体を化学的に結合させることにより調製される。例えば、米国特許第5208020号(この開示内容は出典明記により特別に組み込まれる)を参照。1分子の毒素/抗体は、裸抗体の使用において細胞障害性を高めることができると予期されているが、抗体分子当たり、平均3-4のメイタンシノイド分子が結合したものは、抗体の機能又は溶解性に悪影響を与えることなく、標的細胞に対する細胞障害性を向上させるといった効力を示す。メイタンシノイドは当該技術分野でよく知られており、公知の技術で合成することも、天然源から単離することもできる。適切なメイタンシノイドは、例えば米国特許第5208020号、及び他の特許、及び上述の非特許文献に開示されている。メイタンシノイドは、限定するものではないが、メイタンシノール、及び種々のメイタンシノールエステル等の、メイタンシノール分子の芳香環又は他の位置が修飾されたメイタンシノール類似体を含む。

例えば、米国特許第5208020号又は欧州特許第0425235号B1、Charri等、Cancer Research, 52: 127-131(1992)、及び2004年10月8日に出願の米国特許出願番号10/960602(2005年8月4日に発行の米国公開2005/0169933)(これらの開示内容は出典明記により特別に組み込まれる)に開示されているもの等を含め、抗体-メイタンシノイドコンジュゲートを作製するために、当該技術で公知の多くの結合基がある。リンカー成分SMCCを含んでなる抗体-メイタンシノイドコンジュゲートは、2004年10月8日に出願の米国公開特許第10/960602号に開示されるように調製されうる。結合基には、上述した特許に開示されているようなジスルフィド基、チオエーテル基、酸不安定性基、光不安定性基、ペプチターゼ不安定性基、又はエステラーゼ不安定性基が含まれる。更なる結合基を本願明細書中に記載し、例示する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0174】

アウリスタチン類及びドラスタチン類

いくつかの実施態様では、イムノコンジュゲートは、ドラスタチン又はドロスタチンペプチジル類似体及び誘導体、アウリスタチン(auristatin) (米国特許第5635483号；同第5780588号)にコンジュゲートした本発明の抗体を含んでなる。ドラスタチン及びアウリスタチンは、微小管動態、GTP加水分解及び核と細胞の分割を妨げ(Woyke等 (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584)、抗癌活性(米国特許第5663149号)及び抗真菌性活性(Pettit等 (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965)を有することが示されている。ドラスタチン又はアウリスタチン薬剤成分は、ペプチジル薬剤分子のN(アミノ)末端又はC(カルボキシル)末端により抗体に接着しうる(国際公開第02/088172号)。

例示的なアウリスタチンの実施態様は、N末端連結モノメチルアウリスタチン薬剤成分D E及びD Fを含み、"Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligand"、2004年11月5日に出願の米国特許第10/983340号(2005年10月27日に発行の米国公開2005/0238649)に開示される。この開示内容は出典明記によってその全体が特別に組み込まれる。