

【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26年6月26日(2014.6.26)

【公表番号】特表2013-527762(P2013-527762A)

【公表日】平成25年7月4日(2013.7.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-035

【出願番号】特願2013-508501(P2013-508501)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 07 K 16/18 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 07 K 16/18

A 61 P 35/00

A 61 K 39/395 E

A 61 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月7日(2014.5.7)

【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】

非ブロック化(unblocked) L R P 6 結合タンパク質の存在下で、1つまたはそれ以上の L R P 6 受容体をクラスター化することにより W n t シグナルを増強する、低密度リポタンパク質関連タンパク質 6 (L R P 6) に対する単離された二価抗体またはその二価断片。

【請求項2】

抗体が、プロペラ1およびプロペラ3からなる群から選択されるプロペラ領域に結合することにより、1つまたはそれ以上の L R P 6 受容体をクラスター化する、請求項2に記載の単離された二価抗体またはそれらの断片。

【請求項3】

L R P 6 結合タンパク質が、W n t 1、W n t 3 およびW n t 3 a からなる群から選択される W n t 結合タンパク質である、請求項2に記載の単離された二価抗体またはそれらの断片。

【請求項4】

非ブロック化 L R P 6 結合タンパク質の存在下で、1つまたはそれ以上の L R P 6 受容体をクラスター化することにより W n t シグナルの増強を回避する、低密度リポタンパク質関連タンパク質 6 (L R P 6) に対する単離された一価抗体またはその一価断片。

【請求項5】

少なくとも $1 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1}$ 、 10^{-8} M^{-1} 、 10^{-9} M^{-1} 、 10^{-10} M^{-1} 、 10^{-1} M^{-1} 、 10^{-12} M^{-1} 、 10^{-13} M^{-1} の解離 (K_D) を有する低密度リポタンパク質関連タンパク質 6 (L R P 6) タンパク質に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 6】

抗体またはそれらの断片が、ヒト L R P 6へのインビトロ結合において溶液平衡滴定アッセイにおいて $0.001 \text{ nM} - 1 \mu\text{M}$ の K_D にて測定される場合の、古典的(canonical) W n t 経路を阻害する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である請求項 5 に記載の抗体またはそれらの断片。

【請求項 7】

W n t リガンド誘導リン酸化アッセイにより評価される場合、L R P 6 のリン酸化を阻害する低密度リポタンパク質関連タンパク質 6 (L R P 6) タンパク質に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 8】

ヒト L R P 6へのインビトロ結合において溶液平衡滴定 (SET) アッセイにおいて $300 \mu\text{M}$ 以下の $E C_{50}$ にて測定される場合の、古典的 W n t 経路を阻害する低密度リポタンパク質関連タンパク質 6 (L R P 6) タンパク質に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 9】

表 1 に記載されている抗体と交差競合する L R P 6 タンパク質に対する抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 10】

表 1 に記載されている抗体と同じエピトープに結合する抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 11】

モノクローナル抗体である、請求項 1、4、9 または 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

ヒト、ヒト化またはキメラ抗体である、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 13】

ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域を含む、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 14】

一本鎖抗体、Fab断片または一本鎖Fv(scFv)である、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 15】

ヒト L R P 6 およびカニクイザル L R P 6 の両方に結合する、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 16】

IgG アイソタイプである、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 17】

アミノ酸が、それぞれのヒト V H または V L 生殖細胞系列配列由来の抗体フレームワークにおいて置換されているフレームワークを含む、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 18】

表 1 におけるいずれかの抗体の 1、2、3、4、5 または 6 個の C D R を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 19】

配列番号 : 3、配列番号 : 25 および配列番号 : 43 からなる群から選択される重鎖 C D R 3 を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 20】

配列番号 : 14、配列番号 : 34、配列番号 : 36、配列番号 : 44、配列番号 : 60 および配列番号 : 62 からなる群から選択される V H、ならびに配列番号 : 13、配列番号 : 33、配列番号 : 35、配列番号 : 43、配列番号 : 59 および配列番号 : 61 からなる群から選択される V L を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 1】

配列番号：1 4 を含む V H および配列番号：1 3 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 2】

配列番号：3 4 を含む V H および配列番号：3 3 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 3】

配列番号：3 6 を含む V H および配列番号：3 5 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 4】

配列番号：4 4 を含む V H および配列番号：4 3 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 5】

配列番号：3 6 を含む V H および配列番号：3 5 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 6】

配列番号：6 0 を含む V H および配列番号：5 9 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 7】

配列番号：6 1 を含む V H および配列番号：6 2 を含む V L またはそれらと少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 8】

配列番号：1、2、3、2 1、2 2、2 3、4 7、4 8 または 4 9 と同一である、または配列番号：1、2、3、2 1、2 2、2 3、4 7、4 8 または 4 9 に対して少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列である、少なくとも 1 つの重鎖 C D R 配列を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、該抗体はヒト L R P 6 タンパク質に結合する、抗体またはそれらの断片。

【請求項 2 9】

配列番号：4、5、6、2 4、2 5、2 6、5 0、5 1 または 5 2 と同一である、または配列番号：4、5、6、2 4、2 5、2 6、5 0、5 1 または 5 2 に対して少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する配列である、少なくとも 1 つの軽鎖 C D R 配列を含む単離された一価モノクローナル抗体またはそれらの断片であって、該抗体はヒト L R P 6 タンパク質に結合する、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 3 0】

配列番号：1 の重鎖可変領域 C D R 1；配列番号：2 の重鎖可変領域 C D R 2；配列番号：3 の重鎖可変領域 C D R 3；配列番号：4 の軽鎖可変領域 C D R 1；配列番号：5 の軽鎖可変領域 C D R 2；および配列番号：6 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 3 1】

配列番号：2 1 の重鎖可変領域 C D R 1；配列番号：2 2 の重鎖可変領域 C D R 2；配列番号：2 3 の重鎖可変領域 C D R 3；配列番号：2 4 の軻鎖可変領域 C D R 1；配列番号：2 5 の軻鎖可変領域 C D R 2；および配列番号：2 6 の軻鎖可変領域 C D R 3 を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの

断片。

【請求項 3 2】

配列番号：4 7 の重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号：4 8 の重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号：4 9 の重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号：5 0 の軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号：5 1 の軽鎖可変領域 C D R 2 ；および配列番号：5 2 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 3 3】

L R P 6 に結合し、F a b、F (a b ₂)'、F (a b)₂'、S c F V、V H H、V H、V L、d A b s からなる群から選択される、請求項 1 - 3 2 のいずれかに記載の抗体の断片であって、一価または二価である断片。

【請求項 3 4】

請求項 1 - 3 2 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価である、医薬組成物。

【請求項 3 5】

配列番号：1 4 、 3 4 、 3 6 、 4 4 、 6 0 または 6 2 と同一である、または配列番号：1 4 、 3 4 、 3 6 、 4 4 、 6 0 または 6 2 と少なくとも 9 8 % 配列同一性を有する、重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 3 6】

配列番号：1 3 、 3 3 、 3 5 、 4 3 、 5 9 または 6 1 と同一である、または配列番号：1 3 、 3 3 、 3 5 、 4 3 、 5 9 および 6 1 と少なくとも 9 8 % 配列同一性を有する、軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 3 7】

請求項 3 5 - 3 6 のいずれかの核酸を含むベクター。

【請求項 3 8】

配列番号：6 9 、 配列番号：9 3 および配列番号：1 1 5 からなる群から選択される C D R 1 を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 3 9】

配列番号：6 9 、 配列番号：9 3 および配列番号：1 1 5 からなる群から選択される重鎖 C D R 1 ；配列番号：7 0 、 配列番号：9 4 および配列番号：1 1 6 からなる群から選択される C D R 2 ；ならびに配列番号：7 1 、 配列番号：9 5 および配列番号：1 1 7 からなる群から選択される C D R 3 を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 0】

配列番号：7 2 、 配列番号：9 6 および配列番号：1 1 8 からなる群から選択される軽鎖 C D R 1 ；配列番号：7 3 、 配列番号：9 7 および配列番号：1 1 9 からなる群から選択される C D R 2 ；ならびに配列番号：7 4 、 配列番号：9 8 および配列番号：1 2 0 からなる群から選択される C D R 3 を含む L R P 6 に対する単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 1】

配列番号：8 2 、 配列番号：8 9 、 配列番号：1 0 6 、 配列番号：1 0 8 、 配列番号：1 2 8 、 配列番号：1 3 0 および配列番号：1 3 8 からなる群から選択される V H ；ならびに配列番号：8 1 、 配列番号：9 0 、 配列番号：1 0 5 、 配列番号：1 0 7 、 配列番号：1 2 7 、 配列番号：1 2 9 および配列番号：1 3 7 からなる群から選択される V L を含む L R P 6 に対する単離された抗体、またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 2】

(i) 配列番号：8 2 を含む V H および配列番号：8 1 を含む V L 、 (i i) 配列番号

: 9 0 を含む V H および配列番号 : 8 9 を含む V L 、 (i i i) 配列番号 : 1 0 6 を含む V H および配列番号 : 1 0 5 を含む V L 、 (i v) 配列番号 : 1 0 8 を含む V H および配列番号 : 1 0 7 を含む V L 、 (v) 配列番号 : 1 2 8 を含む V H および配列番号 : 1 2 7 を含む V L 、 (v i) 配列番号 : 1 3 0 を含む V H および配列番号 : 1 2 9 を含む V L 、または (v i i) 配列番号 : 1 3 8 を含む V H および配列番号 : 1 3 7 を含む V L 、または、規定されている配列に対して少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する V H および V L を含む L R P 6 に対する单離された抗体、またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 3】

配列番号 : 6 9 、 7 0 、 7 1 、 9 3 、 9 4 、 9 5 、 1 1 5 、 1 1 6 および 1 1 7 と同一である、または配列番号 : 6 9 、 7 0 、 7 1 、 9 3 、 9 4 、 9 5 、 1 1 5 、 1 1 6 および 1 1 7 と少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する、少なくとも 1 つの重鎖 C D R 配列を含む单離された抗体またはそれらの断片であって、該抗体はヒト L R P 6 タンパク質に結合する、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 4】

配列番号 : 7 2 、 7 3 、 7 4 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、 1 1 8 、 1 1 9 および 1 2 0 と同一である、または配列番号 : 7 2 、 7 3 、 7 4 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、 1 1 8 、 1 1 9 および 1 2 0 と少なくとも 9 5 % 配列同一性を有する、少なくとも 1 つの軽鎖 C D R 配列を含む单離された抗体またはそれらの断片であって、該抗体はヒト L R P 6 タンパク質に結合する、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 5】

配列番号 : 6 9 の重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 7 0 の重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 : 7 1 の重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 : 7 2 の軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 7 3 の軽鎖可変領域 C D R 2 ；および配列番号 : 7 4 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む单離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 6】

配列番号 : 9 3 の重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 9 4 の重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 : 9 5 の重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 : 9 6 の軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 9 7 の軽鎖可変領域 C D R 2 ；および配列番号 : 9 8 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む单離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 7】

配列番号 : 1 1 5 の重鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 1 1 6 の重鎖可変領域 C D R 2 ；配列番号 : 1 1 7 の重鎖可変領域 C D R 3 ；配列番号 : 1 1 8 の軽鎖可変領域 C D R 1 ；配列番号 : 1 1 9 の軽鎖可変領域 C D R 2 ；および配列番号 : 1 2 0 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む单離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 4 8】

請求項 3 0 - 3 2 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片と請求項 4 5 - 4 7 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片の組合せであって、該抗体またはそれらの断片が一価である、組合せ。

【請求項 4 9】

請求項 3 0 - 3 2 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片と請求項 4 5 - 4 7 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片の組合せであって、該抗体またはそれらの断片が二価である、組合せ。

【請求項 5 0】

L R P 6 に結合し、 F a b 、 F (a b ₂) ' 、 F (a b) ₂ ' 、 S c F V 、 V H H 、 V H 、 V L 、 d A b s からなる群から選択される、請求項 1 - 4 7 のいずれかに記載の抗体の断片であって、一価または二価である断片。

【請求項 5 1】

請求項 1 - 4 7 のいずれかに記載の抗体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、該抗体は一価または二価である医薬組成物。

【請求項 5 2】

配列番号 : 8 2、 8 9、 1 0 6、 1 0 8、 1 2 8、 1 3 0 および 1 3 8 からなる群から選択される、または配列番号 : 8 2、 8 9、 1 0 6、 1 0 8、 1 2 8、 1 3 0 または 1 3 8 と少なくとも 9 8 % 配列同一性を有する、重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 5 3】

配列番号 : 8 1、 9 0、 1 0 5、 1 0 7、 1 2 7、 1 2 9 および 1 3 7 からなる群から選択される、または配列番号 : 8 1、 9 0、 1 0 5、 1 0 7、 1 2 7、 1 2 9 または 1 3 7 と少なくとも 9 8 % 配列同一性を有する、軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 5 4】

請求項 5 2 - 5 3 のいずれかに記載の核酸を含むベクター。

【請求項 5 5】

L R P 6 を発現する癌を有する対象における処置において使用するための、請求項 1 - 3 3 および 3 8 - 4 9 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価である、抗体またはそれらの断片。

【請求項 5 6】

対象がヒトである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

L R P 6 を発現する癌を有する対象における古典的 W n t シグナル伝達経路が介在する癌の処置において使用するための、請求項 1 - 3 3 および 3 8 - 4 9 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価であり、該癌は、乳癌、肺癌、多発性骨髄腫、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、前立腺癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨肉腫、扁平上皮癌および黒色腫からなる群から選択される、抗体またはそれらの断片。

【請求項 5 8】

L R P 6 を発現する癌を有する対象における癌の処置において使用するための、L R P 6 のプロペラ 1 領域に結合する抗体またはそれらの断片と、L R P 6 のプロペラ 3 領域に結合する抗体またはそれらの断片を共に含む組成物であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価である、組成物。

【請求項 5 9】

L R P 6 に結合する抗体またはそれらの断片が、L R P 6 による W n t 1 シグナル伝達を阻害し、L R P 6 に結合する抗体またはそれらの断片が、L R P 6 による W n t 3 シグナル伝達を阻害する請求項 5 8 に記載の使用であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価である、使用。

【請求項 6 0】

乳癌、肺癌、多発性骨髄腫、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、前立腺癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨肉腫、扁平上皮癌および黒色腫からなる群から選択される古典的 W n t シグナル伝達経路が介在する癌の処置のための医薬の製造における、請求項 1 - 3 3 および 3 8 - 4 9 のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片の使用であって、該抗体またはそれらの断片は一価または二価である、使用。

【請求項 6 1】

古典的 W n t シグナル伝達経路が介在する癌の処置における使用のための配列番号 : 1 4 の V H および配列番号 : 1 3 の V L を含む抗体であって、一価または二価である抗体。

【請求項 6 2】

古典的 W n t シグナル伝達経路が介在する癌の処置における使用のための配列番号 : 3 4 の V H および配列番号 : 3 6 の V L 、配列番号 : 3 6 の V H および配列番号 : 3 5 の V

L、配列番号：44のVHおよび配列番号：43のVL、配列番号：60のVHおよび配列番号：59のVL、配列番号：62のVHおよび配列番号：61のVL、配列番号：82のVHおよび配列番号：81のVL、配列番号：90のVHおよび配列番号：89のVL、配列番号：106のVHおよび配列番号：105のVL、配列番号：108のVHおよび配列番号：107のVL、配列番号：128のVHおよび配列番号：127のVL、配列番号：130のVHおよび配列番号：129のVL、または、配列番号：138のVHおよび配列番号：137のVLから選択されるVHおよびVLを含む抗体であって、一価または二価である抗体。

【請求項63】

薬物としての使用のための、配列番号：14のVHおよび配列番号：13のVLを含む抗体であって、一価または二価である抗体。

【請求項64】

薬物としての使用のための、配列番号：34のVHおよび配列番号：33のVL、配列番号：36のVHおよび配列番号：35のVL、配列番号：44のVHおよび配列番号：43のVL、配列番号：60のVHおよび配列番号：59のVL、配列番号：62のVHおよび配列番号：61のVL、配列番号：82のVHおよび配列番号：81のVL、配列番号：90のVHおよび配列番号：89のVL、配列番号：106のVHおよび配列番号：105のVL、配列番号：108のVHおよび配列番号：107のVL、配列番号：128のVHおよび配列番号：127のVL、配列番号：130のVHおよび配列番号：137のVLから選択されるVHおよびVLを含む抗体であって、一価または二価である抗体。

【請求項65】

医薬としての使用のための、請求項1-33および38-49のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片。

【請求項66】

L RP6を発現する癌の処置のための医薬としての使用のための、請求項1-33および38-49のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片。

【請求項67】

L RP6を発現する癌の処置のための医薬としての使用のための抗体またはそれらの断片であって、該癌は、乳癌、肺癌、多発性骨髄腫、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、前立腺癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨肉腫、扁平上皮癌および黒色腫からなる群から選択される、請求項1-33および38-49のいずれかに記載の抗体またはそれらの断片。

【請求項68】

配列番号：7の重鎖可変領域CDR1；配列番号：8の重鎖可変領域CDR2；配列番号：9の重鎖可変領域CDR3；配列番号：10の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：11の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：12の軽鎖可変領域CDR3を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項69】

配列番号：27の重鎖可変領域CDR1；配列番号：28の重鎖可変領域CDR2；配列番号：29の重鎖可変領域CDR3；配列番号：30の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：31の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：32の軽鎖可変領域CDR3を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項70】

配列番号：75の重鎖可変領域CDR1；配列番号：76の重鎖可変領域CDR2；配列番号：77の重鎖可変領域CDR3；配列番号：78の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：79の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号：80の軽鎖可変領域CDR3を含む単離された抗体またはそれらの断片であって、一価または二価である抗体またはそれらの断片。

【請求項 7 1】

L R P 6 受容体のプロペラ 1 ドメインに結合する第 1 の可変領域および L R P 6 受容体のプロペラ 1 ドメインに結合する第 2 の可変領域を含む、請求項 1 に記載の単離された二価抗体またはその二価断片であって、該抗体またはそれらの断片は W n t 3 a シグナルを増強することができ、W n t 1 シグナルを阻害することができる、抗体またはそれらの断片。

【請求項 7 2】

L R P 6 受容体のプロペラ 3 ドメインに結合する第 1 の可変領域および L R P 6 受容体のプロペラ 3 ドメインに結合する第 2 の可変領域を含む、請求項 1 に記載の単離された二価抗体またはその二価断片であって、該抗体またはそれらの断片は W n t 1 シグナルを増強することができ、W n t 3 a シグナルを阻害することができる、抗体またはそれらの断片。