

【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25年12月5日 (2013.12.5)

【公開番号】特開2013-220104(P2013-220104A)

【公開日】平成25年10月28日 (2013.10.28)

【年通号数】公開・登録公報2013-059

【出願番号】特願2013-97951(P2013-97951)

【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 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (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 1 0 1

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 11/00

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25年9月18日(2013.9.18)

## 【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】

第一リジン結合が第二リジン結合と異なる場合に、第一リジン結合を含む第一ポリユビキチンを特異的に結合し、第二リジン結合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 - 結合性ポリユビキチン、リジン 1 1 - 結合性ポリユビキチン、リジン 2 7 - 結合性ポリユビキチン、リジン 2 9 - 結合性ポリユビキチン、リジン 3 3 - 結合性ポリユビキチン、リジン 4 8 - 結合性ポリユビキチン、又はリジン 6 3 - 結合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 4 8 - 結合性である、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 6 3 - 結合性である、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 6 3 - 結合性である、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 4 8 - 結合性である、請求項 5に記載の抗体。

## 【請求項 7】

第一リジン結合を含む第一ポリユビキチンと第二リジン結合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、該第一リジン結合が第二リジン結合と異なり、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 4 8 - 結合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 - 2 5、1 5 1 - 1 7 5、2 6 5 - 2 7 9、3 9 2 - 4 5 9 及び 6 9 5 - 7 0 4；配列番号：2 7 - 5 1、1 7 7 - 2 0 1、2 8 1 - 2 9 5、4 6 1 - 5 2 8 および 7 0 6 - 7 1 5；配列番号：5 3 - 7 7、2 0 3 - 2 2 7、2 9 7 - 3 1 1、5 3 0 - 5 9 7 および 7 1 7 - 7 2 6；及び配列番号：3 1 3 - 3 2 7 および 7 2 8 - 7 3 7 のいずれかの H V R - H 1、H V R - H 2、H V R - H 3 及び H V R - L 3 から選択される少なくとも一の高頻度可変(H V R)配列を含んでなる、請求項 8に記載の抗体。

## 【請求項 10】

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 2 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 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' (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 H V R - H 3 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酸から選択され、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 11】

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：827) 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 がアスパラギン酸であり、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 H V R - H 2 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：828) 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 H V R - H 3 がアミノ酸配列 b' c' d' e' f' g' h' i' j' k' (配列番号：829) 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 12】

アミノ酸配列 m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' (配列番号：830) を含む H V R - L 3 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 のクローン 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 のクローン 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 のクローン 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 のクローン 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】

リジン 63-結合性ポリユビキチンとリジン 48 結合性ポリユビキチンの双方に特異的に結合し、モノユビキチンに特異的に結合せず、リジン 63 結合性ポリユビキチンに対する抗体の結合親和性と比較して、実質的に低減された結合親和性でリジン 48 結合性ポリユビキチンと結合する、単離された抗体。

【請求項 19】

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 18 に記載の抗体。

【請求項 20】

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-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' (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-H 3 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 18 に記載の抗体。

【請求項 21】

HVR-H 1、HVR-H 2、HVR-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 HVR-H 1 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-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：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 18 に記載の抗体。

【請求項 22】

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 18 に記載の抗体。

【請求項 23】

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 18 に記載の抗体。

【請求項 24】

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 20 に記載の抗体。

【請求項 25】

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 21 に記載の抗体。

【請求項 26】

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 22 に記載の抗体。

【請求項 27】

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 23 に記載の抗体。

【請求項 28】

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：835)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：836)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18に記載の抗体。

【請求項29】

図23Aおよび23Bのクローンapu3.01、apu3.02、apu3.03、apu3.04、apu3.05、apu3.06、apu3.07、apu3.08、apu3.09、apu3.10および3.11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28に記載の抗体。

【請求項30】

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配列に対応するHVR-L3配列を含んでなる、請求項28又は請求項29に記載の抗体。

【請求項31】

請求項1から30のいずれかの抗体と同じポリユ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32】

ポリユビキチンへの結合について請求項1から30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33】

前記抗体がポリユ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30のいずれか一に記載の抗体。

【請求項34】

前記抗体がポリユビキチン化されたタンパク質の分解を阻害する、請求項33に記載の抗体。

【請求項35】

前記抗体が少なくとも一のポリユ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33に記載の抗体。

**【請求項 36】**

前記抗体が少なくとも一のポリユ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 33に記載の抗体。

**【請求項 37】**

前記抗体が少なくとも一のポリユ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 33に記載の抗体。

**【請求項 38】**

請求項 1 から 30 のいずれかに記載の抗体をコードする核酸分子。

**【請求項 39】**

請求項 38に記載の核酸を含んでなるベクター。

**【請求項 40】**

請求項 39に記載のベクターを含んでなる宿主細胞。

**【請求項 41】**

請求項 1 から 30 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 42】**

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 30 のいずれかに記載の抗体の産生方法。

**【請求項 43】**

請求項 1 から 30 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 44】**

試料を請求項 1 から 30 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、試料中のポリユビキチン又はポリユ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 45】**

請求項 1 から 30 のいずれか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に関連する疾患又は症状の治療のための方法。

**【請求項 46】**

前記患者が哺乳類の患者である、請求項 45に記載の方法。

**【請求項 47】**

前記患者がヒトである、請求項 46に記載の方法。

**【請求項 48】**

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 45に記載の方法。

**【請求項 49】**

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、嚢胞性線維症、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 48に記載の方法。

**【請求項 50】**

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 30 のいずれか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 51】**

試料を請求項 1 から 30 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 2】**

細胞を請求項 1 から 3 0 のいずれか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 5 3】**

試料を請求項 1 から 3 0 のいずれか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 5 4】**

ユビキチン分子の第一アミノ酸位の第一リジン残基への少なくとも一のイソペプチド結合を含む第一ポリユビキチンに特異的に結合し、該抗体がユビキチン分子の第二アミノ酸位の第二リジン残基への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、単離された抗体。

**【請求項 5 5】**

前記抗体がリジン-63 結合性ポリユビキチンのエピトープに結合する、請求項 1 8 に記載の単離された抗体。

**【請求項 5 6】**

前記エピトープは、リジン-63 結合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 5 5 に記載の単離された抗体。

**【請求項 5 7】**

前記エピトープが、G l u - 1 8、P r o - 1 9、S e r - 2 0、A s p - 2 1、T h r - 5 5、L e u - 5 6、S e r - 5 7、A s p - 5 8、A s n - 6 0、I l e - 6 1、及び G l n - 6 2 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 5 6 に記載の単離された抗体。

**【請求項 5 8】**

前記エピトープが、L e u - 8、T h r - 9、G l u - 3 4、G l y - 3 5、I l e - 3 6、P r o - 3 7、A s p - 3 9、G l n - 4 0、L e u - 7 1、A r g - 7 2、L e u - 7 3、A r g - 7 4、G l y - 7 5 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 5 6 に記載の単離された抗体。

**【請求項 5 9】**

前記エピトープが、G l u - 1 8、P r o - 1 9、S e r - 2 0、A s p - 2 1、T h r - 5 5、L e u - 5 6、S e r - 5 7、A s p - 5 8、A s n - 6 0、I l e - 6 1、及び G l n - 6 2 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、L e u - 8、T h r - 9、G l u - 3 4、G l y - 3 5、I l e - 3 6、P r o - 3 7、A s p - 3 9、G l n - 4 0、L e u - 7 1、A r g - 7 2、L e u - 7 3、A r g - 7 4、及び G l y - 7 5 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 5 6 に記載の単離された抗体。

**【請求項 6 0】**

請求項 1 から 3 0 及び 5 5 から 5 9 のいずれかに記載の抗体の抗原結合断片。