明　細　書

発明の名称 ：

血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体

技術分野

[0001] 本発明は、血管内皮リパーゼ（Endothelial Lipase。以下、ＥＬと略すこともある。））の活性を阻害するモノクローナル抗体およびこれを含有する医薬組成物に関する。具体的には、本発明はＥＬの酵素活性を選択的に阻害するモノクローナル抗体もしくはその一部またはこれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ＥＬは、Triglyceride lipase（以下、ＴＧとする。）ファミリーに属するPhospholipaseである（非特許文献１）。ヒトＥＬは５００残基（ＮＣＢＩ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ． ＮＰ＿００６０２４．１、配列番号：１）のアミノ酸からなる。ヒト以外の哺乳動物のＥＬとしては、例えば、ウサギＥＬ（ＮＣＢＩ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ． ＮＰ＿００１１８２５６７．１）、カニクイザルＥＬ（ＮＣＢＩ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ． ＥＨＨ６１８０５．１）、ヒヒＥＬ（ＮＣＢＩ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ． ＸＰ＿００３９１４４２０．１）、マウスＥＬ（ＮＣＢＩ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ． ＮＰ＿０３４８５０．３）などが知られている。ＴＧファミリーには、Lipoprotein lipase（以下、ＬＰＬとする。）やHepatic lipase（以下、ＨＬとする。）が含まれる。

[0003] ＥＬは、その強いPhospholipase活性によりＨＤＬコレステロール（以下、ＨＤＬ－ｃとする。）の代謝に関与することがそのノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの解析から明らかとなり、血中ＨＤＬ－ｃ量を規定する因子として注目されている（非特許文献２）。冠動脈疾患(以下、ＣＡＤとする。)と血中ＨＤＬ－ｃ量に負の相関関係が成立することは古くから知られている。ＨＤＬ－ｃは抗酸化作用・抗炎症作用・コレステロール逆転送作

用などを介して抗動脈硬化作用を示すとされ、低ＨＤＬ－ｃ血症はＣＡＤのリスクファクターの一つと認識されている。したがって、ＥＬ阻害剤はＨＤＬ－ｃの上昇を介してＣＡＤ治療薬となり、実際にＥＬをノックアウトした病態マウスではＨＤＬ－ｃ上昇と動脈硬化病変部位の減少が報告されている（非特許文献３）。

これらの知見は、ＥＬの選択的阻害剤は脂質代謝異常症や動脈硬化症における治療薬としての有用性を示している。

[0004] ＥＬを選択的に阻害することが、脂質代謝異常症や動脈硬化症における治療薬として有用であるため、ＥＬの酵素活性を阻害するＥＬに対する抗体の作製は重要なアプローチの１つとなる。これまでに、ウサギから得たＥＬの酵素活性を阻害するポリクローナルの抗体を作製し、マウスにこの抗体を投与することで、血中ＨＤＬ－ｃ濃度が上昇したことが報告されている（非特許文献４）。

[0005] しかし、ＥＬの多様な部位を認識するポリクローナル抗体では、ＥＬに対する阻害の選択性は高くない。また、ＥＬが関与する脂質代謝異常症や動脈硬化症のような慢性疾患の治療薬は、長期間に渡って投薬する必要があるので、ヒトに対して抗原性の高いウサギポリクローナル抗体を医薬品として使用することは不可能である。しかも、抗原性を改善しようにも、ポリクローナル抗体ではそのようなことは困難である。

これらの事情により、ＥＬの酵素活性を選択的に阻害するモノクローナル抗体の作製が求められていた。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、１９９９年、第２１巻、４２４ページ

非特許文献2：ＴＣＭ、第１４巻、第５号、２００４年、ｐ．２０２－２０６

非特許文献3：Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｖｏｌ．２７９，　Ｎｏ．４３，　２２，　４５０８５－

４５０９２，　２００４

非特許文献4：Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ、２００３年、第１１１巻第３号、３５７ページ

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007]　本発明が解決しようとする課題は、ＥＬの酵素活性を選択的に阻害するモノクローナル抗体もしくはその抗体断片またはこれを含有する医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008]　本発明者らは、鋭意研究の結果、ＥＬの酵素活性を選択的に阻害するモノクローナル抗体を見出すことによって本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち本発明は、

（１）配列番号１で示されるアミノ酸配列の１位から１５７位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（２）配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位から１００位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（１）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（３）配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位のアルギニン、６０位のグルタミン酸、６１位のヒスチジン、６５位のチロシン、１００位のアスパラギンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（１）または（２）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（４）配列番号１で示されるアミノ酸配列の６５位のチロシンを少なくとも認識する、前記（１）または（２）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（５）配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位のアルギニン、５２位のアスパラギン、５４位のアルギニン、５８位のアスパラギン酸、６０位のグルタミン酸、６１位のヒスチジン、６３位のグリシン、１００位のアスパラ

ギンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（４）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（６）配列番号１で示されるアミノ酸配列の２０２位から３０５位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（７）配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位から２７３位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（６）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（８）配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２２２位のチロシン、２２３位のトレオニン、２２４位のアルギニン、２２６位のフェニルアラニン、２２７位のグリシン、２３１位のグリシン、２３２位のイソロイシン、２３３位のグルタミン、２３４位のメチオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシン、２５４位のロイシン、２５８位のロイシン、２６３位のチロシン、２６９位のバリン、２７３位のグルタミン酸の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（６）または（７）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（９）配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、前記（６）または（７）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（１０）配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシンの全てのアミノ酸

を認識する、前記（６）または（７）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（１１）血管内皮リパーゼを、１０ｎＭ以下のＩＣ５０で阻害する、前記（１）から（１０）いずれかに記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（１２）血管内皮リパーゼを、５ｎＭ以下のＩＣ５０で阻害する、前記（１１）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（１３）血管内皮リパーゼを、２ｎＭ以下のＩＣ５０で阻害する、前記（１１）に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、

（１４）１）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
５）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
６）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
７）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

８）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

９）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１０）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１１）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１２）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１３）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１４）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１５）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１６）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１７）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１８）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
１９）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２０）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２１）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２２）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２３）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２４）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２５）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２６）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２７）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２８）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２９）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３０）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３１）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３２）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３３）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３４）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３５）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３６）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３７）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３８）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３９）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４０）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４１）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４２）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４３）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４４）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４５）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４６）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４７）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、および

４８）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
からなる群より選ばれる抗体またはその抗体断片。

（１５）１）配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号１３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２）配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号１３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
３）配列番号９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号１３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４）配列番号９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号１３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
５）配列番号１７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル

抗体またはその抗体断片、

６）配列番号１７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号２１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

７）配列番号１７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

８）配列番号１７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号２１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

９）配列番号２５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１０）配列番号２５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号２９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１１）配列番号２５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１２）配列番号２５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号２９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置

換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１３）配列番号３３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号３７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１４）配列番号３３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号３７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１５）配列番号３３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号３７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１６）配列番号３３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号３７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１７）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号４５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１８）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号４５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１９）配列番号４１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号４５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパー

ゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２０）配列番号４１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号４５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２１）配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号５３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２２）配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号５３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２３）配列番号４９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号５３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２４）配列番号４９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号５３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２５）配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２６）配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパ

ーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２７）配列番号５７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２８）配列番号５７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２９）配列番号６５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号６９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３０）配列番号６５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号６９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３１）配列番号６５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３２）配列番号６５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３３）配列番号７３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号７７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル

抗体またはその抗体断片、

３４）配列番号７３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号７７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３５）配列番号７３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号７７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３６）配列番号７３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号７７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３７）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号８５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３８）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号８５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３９）配列番号８１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号８５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４０）配列番号８１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号８５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置

換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４１）配列番号８９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号９３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４２）配列番号８９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４３）配列番号８９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４４）配列番号８９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４５）配列番号９９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号１０３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４６）配列番号９９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号１０３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４７）配列番号９９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号１０３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパ

ーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、および４８）配列番号９９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号１０３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
からなる群より選ばれる抗体またはその抗体断片、
（１６）前記（１）から（１５）のいずれかに記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を含有する、血管内皮リパーゼが関連する疾患の治療または予防のための医薬組成物、
（１７）血管内皮リパーゼが関連する疾患が脂質代謝異常症である、（１６）記載の医薬組成物。
（１８）血管内皮リパーゼが関連する疾患の治療または予防のための、前記（１）～（１５）のいずれかに記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、
（１９）血管内皮リパーゼが関連する疾患が脂質代謝異常症である（１８）記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、
（２０）前記（１）～（１５）のいずれかに記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を投与することを特徴とする、血管内皮リパーゼが関連する疾患の予防または治療方法、
（２１）血管内皮リパーゼが関連する疾患が脂質代謝異常症である（２０）記載の方法、
に関する。

発明の効果

[0010] 本発明のモノクローナル抗体は、ＥＬの酵素活性を選択的に阻害する活性を有するので、本発明のモノクローナル抗体を含む医薬組成物は、医薬品、特に、脂質代謝異常症、高脂血症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、肥満および／またはシ

ンドロームＸの治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1A]図１Ａは、５５Ａ１抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1B]図１Ｂは、７Ｄ４抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1C]図１Ｃは、１４Ａ１抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1D]図１Ｄは、２Ｄ５抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1E]図１Ｅは、５３Ａ１１抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1F]図１Ｆは、１３Ｂ３抗体のカニクイザル、ヒヒ、ウサギ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1G]図１Ｇは、２３Ｈ８抗体のカニクイザル、ヒヒ、ウサギおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1H]図１Ｈは、１６Ｂ３抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬおよびヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1I]図１Ｉは、１６Ｅ７抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬおよびヒト（１－３０５）マウスキ

メラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1J]図１Ｊは、１４Ｅ１抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬおよびヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図1K]図１Ｋは、１９Ｅ７抗体のカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬおよびヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2A]図２Ａは、５５Ａ１抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2B]図２Ｂは、７Ｄ４抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2C]図２Ｃは、１４Ａ１抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2D]図２Ｄは、２Ｄ５抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2E]図２Ｅは、５３Ａ１１抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2F]図２Ｆは、１３Ｂ３抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2G]図２Ｇは、２３Ｈ８抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2H]図２Ｈは、１６Ｂ３抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2I]図２Ｉは、１６Ｅ７抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2J]図２Ｊは、１４Ｅ１抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2K]図２Ｋは、１９Ｅ７抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素

活性阻害能を測定した結果を示す。

[図2L]図２Ｌは、１６Ｆ６抗体の、ヒトＨＬおよびヒトＬＰＬに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図3A]図３Ａは、５５Ａ１抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3B]図３Ｂは、７Ｄ４抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3C]図３Ｃは、１４Ａ１抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3D]図３Ｄは、２Ｄ５抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3E]図３Ｅは、５３Ａ１１抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3F]図３Ｆは、１３Ｂ３抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3G]図３Ｇは、２３Ｈ８抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3H]図３Ｈは、１６Ｂ３抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3I]図３Ｉは、１６Ｅ７抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3J]図３Ｊは、１４Ｅ１抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3K]図３Ｋは、１９Ｅ７抗体の、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3L]図３Ｌは、１６Ｆ６抗体の、ヒヒＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（１８７－５００）マウスキメラＥＬに対する結合性を測定した結果を示す。

[図4A]図４Ａは、５５Ａ１抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4B]図４Ｂは、７Ｄ４抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4C]図４Ｃは、１４Ａ１抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4D]図４Ｄは、２Ｄ５抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4E]図４Ｅは、５３Ａ１１抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4F]図４Ｆは、１３Ｂ３抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4G]図４Ｇは、２３Ｈ８抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4H]図４Ｈは、１６Ｂ３抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4I]図４Ｉは、１６Ｅ７抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4J]図４Ｊは、１４Ｅ１抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4K]図４Ｋは、１９Ｅ７抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4L]図４Ｌは、１６Ｆ６抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図5A]図５Ａは、５５Ａ１抗体、７Ｄ４抗体、１４Ａ１抗体および２Ｄ５抗

体の重鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図5B]図５Ｂは、５５Ａ１抗体、７Ｄ４抗体、１４Ａ１抗体および２Ｄ５抗体の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図5C]図５Ｃは、５３Ａ１１抗体、１３Ｂ３抗体および２３Ｈ８抗体の重鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図5D]図５Ｄは、５３Ａ１１抗体、１３Ｂ３抗体および２３Ｈ８抗体の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図6A]図６Ａは、１６Ｂ３抗体および１６Ｅ７抗体の重鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図6B]図６Ｂは、１６Ｂ３抗体および１６Ｅ７抗体の軽鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図6C]図６Ｃは、１４Ｅ１抗体および１９Ｅ１抗体の重鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図6D]図６Ｄは、１４Ｅ１抗体および１９Ｅ１抗体の重鎖の可変領域のアミノ酸配列のアライメントを示す。

[図7A]図７Ａは、変異を導入したヒヒＥＬに対する５５Ａ１抗体の結合性を示す。

[図7B]図７Ｂは、変異を導入したヒヒＥＬに対する７Ｄ４抗体の結合性を示す。

[図7C]図７Ｃは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１４Ａ１抗体の結合性を示す。

[図7D]図７Ｄは、変異を導入したヒヒＥＬに対する２Ｄ５抗体の結合性を示す。

[図7E]図７Ｅは、変異を導入したヒヒＥＬに対する５３Ａ１１抗体の結合性を示す。

[図7F]図７Ｆは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１３Ｂ３抗体の結合性を示す。

[図7G]図７Ｇは、変異を導入したヒヒＥＬに対する２３Ｈ８抗体の結合性を

示す。

[図7H]図７Ｈは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１６Ｂ３抗体の結合性を示す。

[図7I]図７Ｉは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１６Ｅ７抗体の結合性を示す。

[図7J]図７Ｊは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１４Ｅ１抗体の結合性を示す。

[図7K]図７Ｋは、変異を導入したヒヒＥＬに対する１９Ｅ７抗体の結合性を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、血管内皮リパーゼの酵素活性を選択的に阻害することを特徴とするモノクローナル抗体を提供する。本発明の抗体は、血管内皮リパーゼの酵素活性を選択的に阻害する活性を有するので、動脈硬化やメタボリックシンドロームの予防・治療薬として有用である。

[0013] 本発明のモノクローナル抗体を調製するために使用される抗原としては、配列番号１の１位から１５７位または２０２位から３０５位のアミノ酸配列を含む連続したアミノ酸残基を有するものであることが重要である。長さは特に限定されないが、免疫原性を有する長さである６残基以上であることが望ましい。このような抗原の具体例として、天然に、あるいは人工的に高発現する細胞株、その膜画分、あるいはその精製物、その他のタンパク質またはペプチド（例えば、ＦＬＡＧ－ｔａｇ、ＨＩＳ－ｔａｇ、ＧＳＴ－ｔａｇ、Ｃ２タグなどのタグタンパク質、ＧＦＰ、ＥＧＦＰなどの蛍光タンパク質など）との融合タンパク質、または化学的に合成されたペプチドなど何れのものも使用することができる（以下、これらを単に本発明の抗原と称することもある。）。なお、これら免疫原の調製法はいずれも当業者にとって公知である。

[0014] 本発明のモノクローナル抗体は、既知の一般的な製造方法によって調製することができる。具体的には、本発明の抗原を、必要に応じてフロイントア

ジュバントとともに、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、ハムスター、モルモットまたはウサギの皮下内、筋肉内、静脈内、フッドパッド内あるいは腹腔内に１乃至数回注射することにより免疫感作を施す。通常、初回免疫から約１～２１日毎に１～４回免疫を行って、最終免疫より約１～１０日後に免疫感作された哺乳動物から抗体産生細胞を取得することができる。免疫を施す回数及び時間的インターバルは、使用する免疫原の性質などにより、適宜変更することができる。

[0015] モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマの調製は、ケーラー及びミルシュタインらの方法（Ｎａｔｕｒｅ、１９７５、ｖｏｌ．２５６、ｐ４９５～４９７）及びそれに準じた方法に従って行うことができる。即ち、前述の如く免疫感作された哺乳動物から取得される脾臓、リンパ節、骨髄あるいは扁桃等、好ましくは脾臓に含まれる抗体産生細胞と、好ましくはマウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギまたはヒト等の哺乳動物、より好ましくはマウス、ラットまたはヒト由来の自己抗体産生能のないミエローマ細胞を細胞融合させることによってハイブリドーマを調製することができる。

細胞融合に用いられるミエローマ細胞としては、一般的にはマウスから得られた株化細胞、例えばＰ３－Ｕ１、ＮＳ－１、ＳＰ－２、６５３、Ｘ６３、ＡＰ－１などを使用することができる。

[0016] モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマクローンのスクリーニングは、ハイブリドーマを、例えばマイクロタイタープレート中で培養し、増殖の見られたウェルの培養上清の、前述のマウス免疫感作で用いた本発明の抗原に対する反応性を、ＲＩＡ、ＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳ等の測定法によって測定し、当該抗原あるいはハプテンに対して特異的結合を示すモノクローナル抗体を産生するクローンを選択することによって行う。そして、通常は抗原を固相化しそこに結合する培養上清中の抗体を、放射性物質、蛍光物質、酵素などで標識した二次抗体で検出する方法が用いられる。また、抗原の発現細胞を用いる場合には、該細胞にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に蛍

光で標識した二次抗体を反応させた後、フローサイトメーター等の蛍光検出装置で該細胞の蛍光強度を測定することにより、該細胞膜上の本発明の抗原に結合できるモノクローナル抗体を検出することができる。

[0017] 選択したハイブリドーマからのモノクローナル抗体の製造は、ハイブリドーマをインビトロで培養するか、またはマウス、ラット、モルモット、ハムスターまたはウサギ等、好ましくはマウスまたはラット、より好ましくはマウスの腹水中等で培養し、得られた培養上清、または哺乳動物の腹水から単離することにより行うことができる。インビトロで培養する場合には、培養する細胞種の特性、試験研究の目的及び培養方法等の種々条件に合わせて、ハイブリドーマを増殖、維持及び保存させ、培養上清中にモノクローナル抗体を産生させるために用いられるような既知栄養培地あるいは既知の基本培地から誘導調製されるあらゆる栄養培地を用いて実施することが可能である。

[0018] 基本培地としては、例えば、Ｈａｍ’Ｆ１２培地、ＭＣＤＢ１５３培地あるいは低カルシウムＭＥＭ培地等の低カルシウム培地及びＭＣＤＢ１０４培地、ＭＥＭ培地、Ｄ－ＭＥＭ培地、ＲＰＭＩ１６４０培地、ＡＳＦ１０４培地あるいはＲＤ培地等の高カルシウム培地等が挙げられ、該基本培地は、目的に応じて、例えば血清、ホルモン、サイトカイン及び／または種々無機あるいは有機物質等を含有することができる。

[0019] モノクローナル抗体の単離、精製は、上述の培養上清あるいは腹水を、飽和硫酸アンモニウム、イオン交換クロマトグラフィー（ＤＥＡＥまたはＤＥ５２等）、抗イムノグロブリンカラムあるいはプロテインＡカラム等のアフィニティカラムクロマトグラフィーに供すること等により行うことができる。

[0020] また、本発明のモノクローナル抗体として、抗体遺伝子を抗体産生細胞、例えばハイブリドーマからクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し、遺伝子組換え技術を用いて産生させた組換え型抗体を用いることができる（例えば、Ｃａｒｌら、ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣ ＭＯＮ

ＯＣＬＯＮＡＬ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ、１９９０年発行）。

[0021] 具体的には、目的とする抗体を産生するハイブリドーマや抗体を産生する免疫細胞、例えば感作リンパ球等を癌遺伝子等により不死化させた細胞から、抗体の可変領域（Ｖ領域）をコードするｍＲＮＡを単離する。ｍＲＮＡの単離は、公知の方法、例えばグアニジン超遠心法（Ｃｈｉｒｇｗｉｎ、Ｊ．Ｍ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ(１９７９）１８、５２９４-５２９９)等により全ＲＮＡを調製し、ｍＲＮＡ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ(ファルマシア製）等を使用してｍＲＮＡを調製する。

[0022] 得られたｍＲＮＡから逆転写酵素を用いて抗体Ｖ領域のｃＤＮＡを合成する。ｃＤＮＡの合成は、ＡＭＶ　Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔａｓｅ　Ｆｉｒｓｔ－ｓｔｒａｎｄ　ｃＤＮＡ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｋｉｔ等を用いて行うことができる。また、ｃＤＮＡの合成および増幅を行うには５’－Ａｍｐｌｉ　ＦＩＮＤＥＲ　ＲＡＣＥＫｉｔ（クローンテック製）およびＰＣＲを用いた５’－ＲＡＣＥ法（Ｆｒｏｈｍａｎ，Ｍ．Ａ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９８８年、第８５巻、８９９８ページなど)を使用することができる。得られたＰＣＲ産物から目的とするＤＮＡ断片を精製し、ベクターＤＮＡと連結する。さらに、これより組換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組換えベクターを調製する。目的とするＤＮＡの塩基配列を公知の方法、例えば、デオキシ法により確認する。

[0023] 目的とする抗体のＶ領域をコードするＤＮＡが得られれば、これを所望の抗体定常領域（Ｃ領域）をコードするＤＮＡと連結し、これを発現ベクターへ組み込む。または、抗体のＶ領域をコードするＤＮＡを、抗体Ｃ領域のＤＮＡを含む発現ベクターへ組み込んでもよい。本発明で使用される抗体を製造するには、抗体遺伝子を発現制御領域、例えば、エンハンサー／プロモーターの制御のもとで発現するよう発現ベクターに組み込む。次に、この発現ベクターにより宿主細胞を形質転換し、抗体を発現させることができる。

[0024] 抗体遺伝子の発現は、抗体の重鎖（Ｈ鎖）または軽鎖（Ｌ鎖）を別々に発

現ベクターに組み込んで宿主を同時形質転換させてもよいし、あるいはＨ鎖およびＬ鎖をコードするＤＮＡを単一の発現ベクターに組み込んで宿主を形質転換させてもよい（ＷＯ９４／１１５２３参照）。

[0025] 上記以外の本発明のモノクローナル抗体の作製方法には、いわゆるファージディスプレイ技術（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３，１１０５（２００５））も用いることができる。具体的には、例えばヒトや動物（例えば、ウサギ、マウス、ラット、ハムスターなど）のＢリンパ球を材料として公知の方法により作製された抗体遺伝子ライブラリー、もしくはヒトや動物のＧｅｒｍ Ｌｉｎｅ配列から選別、および改変して完全合成した抗体遺伝子ライブラリーを、バクテリオファージ、大腸菌、酵母、動物細胞等の細胞表面やリボソーム上等に提示させる。このとき、細胞表面に提示させる抗体の形態としてはＩｇＧ分子、ＩｇＭ分子、Ｆａｂフラグメント、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）フラグメント等が挙げられる。

[0026] こうして得たモノクローナル抗体フラグメント遺伝子は公知の方法によりＩｇＧ抗体遺伝子の対応領域と組替えることにより、抗体遺伝子を得ることができる。そして、このようにして得られた遺伝子を適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し、遺伝子組換え技術を用いて抗体を産生することができる（例えば、Ｃａｒｌら、ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣ ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ、１９９０年発行）。

[0027] 本発明のモノクローナル抗体は、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害することが特徴である。以下、ＥＬの酵素活性阻害能の測定手順の一例を記す。

[0028] ＥＬをコードするＤＮＡをクローニングしたｐｃＤＮＡ３．１(インビトロジェン社製)をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ＨＥＫ２９３Ｆ細胞にトランスフェクションし、３７℃、８％ ＣＯ２で２日間培養する。培養液を遠心し、細胞を回収して、２０U/mLのヘパリンを含むＰＢＳにて懸濁し、３７℃で４５分間インキュベーションし、その後、遠心により細胞を除去して得た上清をＥＬ酵素溶液として、阻害活性測定に使用する。２０mM トリス塩酸緩衝液(ｐＨ７．５)、０．５％ウシ血清アルブミン、４mM 塩化カルシウム、１５０mM 塩

化ナトリウム、２mg/mLヒトＨＤＬ(Ａｔｈｅｎｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製）で構成される反応溶液にモノクローナル抗体を添加した後に、ＥＬ酵素溶液を添加する。３７℃で２時間反応後、ＥＬ酵素によってＨＤＬから生成される遊離脂肪酸(ＮＥＦＡ)をＮＥＦＡ　Ｃ－テストワコー(和光純薬工業社製)で測定し、そのＮＥＦＡ量を酵素活性指標とする。抗体を添加しない時の酵素活性をコントロール値とし、抗体の各濃度でのコントロール値に対する比活性を算出、その阻害曲線より抗体の５０％阻害濃度(ＩＣ５０値)を求めることができる。

[0029] ＥＬ酵素の阻害活性の阻害率が５０％を示す抗体の有効濃度（ＩＣ５０）は、しばしばＥＬ阻害活性を示す指標の一つとして用いられている。

[0030] 本発明において、血管内皮リパーゼを、１０ｎＭ以下のＩＣで阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片とは、前記[００２７]から[００２９]の方法で測定したＩＣ５０が１０ｎＭ以下であるモノクローナル抗体またはその断片を意味する。測定で使用するＥＬは、哺乳動物由来のＥＬであれば、特に種は問わず、いずれかの種のＥＬを用いた場合に１０ｎＭ以下であれば、血管内皮リパーゼを、１０ｎＭ以下のＩＣで阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片に該当する。

[0031] また、本発明のモノクローナル抗体は、ＥＬ酵素を選択的に阻害することが特徴である。以下、ＥＬ酵素を選択的に阻害すること、言い換えれば、ＬＰＬおよびＨＬの酵素活性を阻害しないことの確認手順の一例を示す。

[0032] ＨＬをコードするＤＮＡをクローニングしたｐｃＤＮＡ３．１(インビトロジェン社製)をＦｒｅｅＳｔａｌｅ　ＨＥＫ２９３Ｆ細胞にトランスフェクションし、３７℃、８％ＣＯ２で２日間培養する。培養液を遠心し、細胞を回収して、２０U/mLのヘパリンを含むＰＢＳにて懸濁し、３７℃で４５分間インキュベーションし、その後、遠心により細胞を除去して得た上清をＨＬ酵素溶液とする。同様の操作により、ＬＰＬ酵素溶液を調製する。２０mM　トリス塩酸緩衝液(ｐＨ７．５)、０．５％ウシ血清アルブミン、４mM　塩化カルシウム、１５０mM　塩化ナトリウム、０．５mg/mLヒトＶＬＤＬ(ＩＮＴＲＡ

ＣＥＬ社製）で構成される反応溶液に、モノクローナル抗体を添加した後に、ＨＬまたはＬＰＬ酵素溶液を添加する。３７℃で２時間反応後、ＨＬまたはＬＰＬ酵素によって、ＶＬＤＬから生成される遊離脂肪酸(ＮＥＦＡ)をＮＥＦＡ　Ｃ－テストワコー(和光純薬工業社製)で測定し、そのＮＥＦＡ量を酵素活性指標として、モノクローナル抗体を添加しない時の酵素活性をコントロール値とし、コントロール値に対する比活性を算出する。

[0033] ＥＬ酵素に対して選択的な阻害活性を有するとは、ＥＬに対するＩＣ５０に相当する量のモノクローナル抗体を入れた際において、ＬＰＬおよびＨＬの酵素活性を３パーセント以上阻害しない場合を意味する。本発明のモノクローナル抗体は、ＬＰＬおよびＨＬの酵素活性を阻害せず、ＥＬ酵素を選択的に阻害することが特徴なので、エピトープ部位は、ＥＬがＬＰＬやＨＬと相同性を有しない領域であることが好ましい。

[0034] 本発明のモノクローナル抗体には、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型モノクローナル抗体、例えば、キメラモノクローナル抗体、ヒト型化モノクローナル抗体や、ヒトモノクローナル抗体が含まれる。

[0035] 本発明のモノクローナル抗体は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、放射性物質、トキシン等の各種分子と結合したコンジュゲート抗体でもよい。このようなコンジュゲート抗体は、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。なお、抗体の修飾方法はこの分野においてすでに確立されている。本発明におけるモノクローナル抗体にはこれらのコンジュゲート抗体も包含される。

[0036] また本発明のモノクローナル抗体は、そのＮ末端あるいはＣ末端に他のタンパク質を融合してもよい（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，　２００４，　１０，　１２７４－１２８１）。融合するタンパク質は当業者が適宜選択することができる。

[0037] 本発明において「モノクローナル抗体断片」とは、前述する本発明のモノクローナル抗体の一部であって、当該モノクローナル抗体と同様に血管内皮

リパーゼに特異的な結合性を有する断片、または当該モノクローナル抗体と同様に血管内皮リパーゼに特異的な結合性を有し、かつ血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害する作用を有する断片を意味する。血管内皮リパーゼに対して特異的結合性を有する断片とは、具体的には、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ')$_2$、Ｆａｂ'、一本鎖抗体　(ｓｃＦｖ)、ジスルフィド安定化抗体(ｄｓＦｖ)、２量化体Ｖ領域断片（Ｄｉａｂｏｄｙ)、ＣＤＲを含むペプチド等を挙げることができる（エキスパート・オピニオン・オン・テラピューティック・パテンツ、第６巻、第５号、第４４１～４５６頁、１９９６年）。

[0038] 本発明のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、医薬組成物として有用である。したがって本発明のモノクローナル抗体およびその抗体断片を含む医薬組成物は、経口的または非経口的に全身あるいは局所的に投与することができる。非経口的投与としては、例えば、点滴などの静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、鼻腔内投与、吸入などを選択することができる。

また、本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片は、血管内皮リパーゼに対して特異的結合性を有するので、脂質代謝異常症、高脂血症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、肥満および／またはシンドロームＸの診断にも応用可能である。

[0039] 本発明のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、配列番号１で示されるアミノ酸配列の１位から１５７位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識するか、配列番号１で示されるアミノ酸配列の２０２位から３０５位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識するかのいずれかを特徴とする。配列番号１で示されるアミノ酸配列の１位から１５７位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識するとは、この領域内のいずれか１つのアミノ酸を少なくとも認識することを意味する。

[0040] 本発明の医薬組成物の対象患者は動脈硬化やメタボリックシンドロームであることが想定される。有効投与量は、一回につき体重１kgあたり０．０１mgから１００mgの範囲から選ばれる。あるいは、患者あたり５～５０００mg、

好ましくは１０～５００mgの投与量を選ぶことができる。しかしながら、本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片を含む医薬組成物はこれらの投与量に制限されるものではない。また、投与期間は、患者の年齢、症状により適宜選択することができる。本発明の医薬組成物は、投与経路次第で医薬的に許容される担体や添加物を共に含むものであってもよい。このような担体および添加物の例として、水、医薬的に許容される有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、カゼイン、ジグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、医薬添加物として許容される界面活性剤などが挙げられる。使用される添加物は、剤型に応じて上記の中から適宜あるいは組合せて選択されるが、これらに限定されるものではない。

[0041] 以下、実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。なお、抗体作製手法として、特に断らない限り、Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｉｎ Ｐｒａｃｔｉｃｅ（Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉａｔｉｏｎｓ）に記載されている方法を用いた。また、遺伝子操作的手法として、特に断らない限り、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）に記載されている方法を用いた。

実施例 1

[0042] ヒヒＥＬ発現アデノウイルス調製

ｐＳｈｕｔｔｌｅベクター（クロンテック社製）に、ＰＣＲ法、制限酵素を用いた手法により、Ｃ２タグを付加したヒヒＥＬｃＤＮＡ配列をクローニングした。このサブクローンベクターと、アデノウイルス骨格遺伝子を有するベクターを、ＰＩ－ＳｃｅＩおよびＩ－ＣｅｕＩ酵素により消化した（Ａｄｅｎｏ－ｘ Ａｃｃｅｓｓｏｒｙ Ｋｉｔ，クロンテック社製）。消化断

片のライゲーション反応を１６℃、３時間行い（ｌｉｇａｔｉｏｎ　ｈｉｇｈ，東洋紡社製）、ライゲーション産物を大腸菌株(ワンショットＳｔｂｌ３ケミカルコンピテントセル，インビトロジェン社製)にトランスフォームした。アンピシリン選択後、得られたクローンよりプラスミドを精製し（ＱＩＡｐｒｅｐ　ｓｐｉｎ　Ｍｉｎｉｐｒｅｐ　Ｋｉｔ，ＱＩＡＧＥＮ社製）、次いでＰａｃＩ酵素（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ社製）処理による大腸菌生育領域の切り出しを行った。以上により、アデノウイルスベクター作製のためのプラスミドＤＮＡを得た。得られたプラスミドＤＮＡをＨＥＫ２９３細胞（ＡＴＣＣより入手）にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００(インビトロジェン社製）を用いてトランスフェクションし、１０％ウシ血清含有ＤＭＥＭ培地中、３７℃、５％ ＣＯ２下で培養した。トランスフェクション後は５日おきに培地交換を行い、細胞変性効果（ＣＰＥ）が確認されるまで培養を継続した。ＣＰＥの確認後、培養上清および細胞を回収した。回収した細胞は、ドライアイス・メタノール浴と温水浴を用い凍結融解を５回程度繰り返した後、３０００ｒｐｍにて１５分遠心して得られた上清を、細胞抽出液として回収した。この細胞抽出液と、培養上清を混合し、ウイルスベクター含有液とした。このウイルスベクター含有液をＨＥＫ２９３細胞に添加し、同様の操作を繰り返すことにより、ウイルスベクターの増幅を行った。増幅後、最終的に得られた細胞抽出液を、Ｂｅｎｚｏｎａｓｅ（Ｍｅｒｃｋ－Ｎｏｖａｇｅｎ社製）で３７℃、３０分間処理後遠心し、得られた上清を、以下の密度勾配遠心によるウイルスベクター精製に用いた。１．５、１．３５、１．２５ｇ／ｃｍ^{3}の塩化セシウムを含むＰＢＳ(Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒｅｄ　ｓａｌｉｎｅ)を遠心管内に重層し、次いで上記上清を重層した。これを３５０００ｒｐｍ，１６℃で１時間遠心し、目視によって得られたウイルスベクターを回収した。回収したウイルスベクターは、１０％グリセロール含有ＰＢＳに対して透析を行い、精製アデノウイルスベクターとした。ウイルスベクターは一部をタイター測定（Ａｄｅｎｏ－Ｘ　ｒａｐｉｄ　ｔｉｔｅｒ　ｋｉｔ，クロンテック社製）および自己増殖能

獲得型出現判定に用い、異常のないもののみを以下の免疫に使用した。

Ｃ２タグが付されたヒヒＥＬのアミノ酸配列は、配列番号２に記載した。

実施例 2

[0043] ＥＬヘパリン抽出液の調製

Ｃ２タグが付されたヒヒＥＬをコードするＤＮＡをクローニングしたｐｃＤＮＡ３．１(インビトロジェン社製)をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　ＨＥＫ２９３Ｆ細胞にトランスフェクションし、３７℃、８％ ＣＯ２で３日間培養した。培養液を遠心し、細胞を回収して、２０U/mLのヘパリンを含むＰＢＳにて懸濁し、３７℃で４５分間インキュベーションした。その後、遠心により細胞を除去して得た上清をヒヒＥＬヘパリン抽出液とした。

同様の方法で、Ｃ２タグが付された、カニクイザルＥＬ、ヒト（1-１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（1-５３）マウスキメラＥＬ、ヒト（６１-１１１）マウスキメラＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬのヘパリン抽出液を調製した。

Ｃ２タグが付された、カニクイザルＥＬ、ヒト（1-１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（1-５３）マウスキメラＥＬ、ヒト（６１-１１１）マウスキメラＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬのアミノ酸配列は、それぞれ配列番号２、３、４、５、６、７、９６、９７に記載した。

実施例 3

[0044] ヒヒＥＬ発現アデノウイルスベクター免疫

精製したヒヒＥＬ発現アデノウイルスベクター２×１０^{9}ｉ．ｆ．ｕ．相当を、６週齢の雌マウス（Ａ／Ｊ　Ｊｍｓ　Ｓｌｃ種、日本エスエルシーより入手）の静脈内、皮下、または後肢筋肉内に投与した。投与後は、７日毎に尾静脈より血液を採取し、これより調製した血清を用いて抗体価の測定を行った。また、初回のアデノウイルスベクター投与に加えて、追加免疫として同量のアデノウイルスベクターを静脈内、皮下、又は後肢筋肉内に、投与した

。抗体価の上昇を認めたマウスについて、最終免疫として、尾静脈よりブースター免疫を実施した。

実施例 4

[0045] 抗体産出ハイブリドーマの作製

最終免疫の３日後に、ヒヒＥＬに対する抗体価の上昇が認められた個体について開腹し、脾臓を摘出し、脾臓細胞を回収した。脾臓細胞とマウスミエローマ細胞（ｐ３×６３－Ａｇ８．Ｕ１、東京腫瘤研究所）を５０％のポリエチレングリコール４０００を用いて融合させ、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジンを含む培地で選択した。

実施例 5

[0046] ヒヒＥＬに結合する抗体を産出するハイブリドーマの選定

細胞融合１０日後に特異抗体産生細胞のスクリーニングを行った。スクリーニングに用いたＥＬＳＩＡは以下の通りである。３８４穴マイクロタイタープレート（ヌンク社製）の各ウェルに０．３５μgの抗マウスＩｇＧ－Ｆｃ抗体(Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ社製）を含むトリス緩衝液（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．５）を３５μｌ加えて４℃、１６時間固定した。これらのウェルを９０μｌの洗浄液（０．０１％ Ｔｗｅｅｎ２０を含む生理食塩水）で１回洗浄した後、ブロックエース（大日本製薬社製）を１００μｌ加えて室温で２時間放置して、ブロッキングを行った（抗マウスＩｇＧ－Ｆｃ抗体固相化プレート）。各ウェルを９０μｌの洗浄液で１回洗浄した後、１５μｌのハイブリドーマ培養上清を加えて２時間放置した。これらのウェルを９０μｌの洗浄液で３回洗浄した後、１５μｌのヒヒＥＬヘパリン抽出液を含むアッセイバッファー(４％ブロックエース、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０、１５０ｍＭ ＮａＣｌを含む５０ｍＭトリス緩衝液ｐＨ７．４)を加えて、４℃で１６時間放置した。これらのウェルを９０μｌの洗浄液で３回洗浄した後、１５μｌのビオチン標識抗Ｃ２タグ抗体(Ｆａｂ)とＨＲＰ標識ストレプトアビジン(Ｔｈｅｒｍｏ ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製)を含むアッセイバッファーを加え、室温で１時間放置した。これら

のウェルを９０μｌの洗浄液で３回洗浄した後に、１５μｌのＴＭＢ＋－Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ－Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（ＤＡＫＯ社製）を添加して室温で３０分間発色させた後に、１５μｌの０．０５Ｍの硫酸を添加し反応を停止し、４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。

スクリーニングの結果、ヒヒＥＬと結合したハイブリドーマのクローンを１１個（５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３、２３Ｈ８、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７）得た。５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３、２３Ｈ８、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７のクローンが産出する抗体を、それぞれ５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３、２３Ｈ８、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体と命名した。マウスモノクローナル抗体アイソタイピングキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を用いて、抗体のサブクラスを決定した。

抗体のサブクラスは、５５Ａ１抗体がＩｇＧ２ａ、７Ｄ４抗体がＩｇＧ１、１４Ａ１抗体がＩｇＧ１、２Ｄ５抗体がＩｇＧ２ａ、５３Ａ１１抗体がＩｇＧ２ａ、１３Ｂ３抗体がＩｇＧ２ａ、２３Ｈ８抗体がＩｇＧ２ａ、１６Ｂ３抗体がＩｇＧ２ａ、１６Ｅ７抗体がＩｇＧ１、１４Ｅ１抗体がＩｇＧ１、１９Ｅ７抗体がＩｇＧ２ａであった。

実施例 6

[0047] 各ＥＬ抗体のＥＬ酵素活性阻害能の測定

５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３、２３Ｈ８、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７の各抗体について、実施例２で調製したヒヒＥＬ、カニクイザルＥＬ、ヒト（1-１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（1-５３）マウスキメラＥＬ、ヒト（６１-１１１）マウスキメラＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬまたはヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに対するＥＬ活性阻害能を測定した。具体的な方法を以下に示す。

２０ｍＭ　トリス塩酸緩衝液(ｐＨ７．５)、０．５％ウシ血清アルブミン、４ｍ

M 塩化カルシウム、１５０mM 塩化ナトリウム、2mg/mLヒトＨＤＬ(Ａｔｈｅｎｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製）で構成される反応溶液にＥＬ抗体を添加した後に、ＥＬ酵素溶液を添加した(全量で１０μｌ）。３７℃で９０分の反応後、ＥＬ酵素によってＨＤＬから生成される遊離脂肪酸(ＮＥＦＡ)をＮＥＦＡ Ｃ－テストワコー(和光純薬工業社製)で測定し、そのＮＥＦＡ量を酵素活性指標とした。ＥＬ抗体を添加しない時の酵素活性をコントロール値とし、抗体の各濃度でのコントロール値に対する比活性を算出してプロットした（図１Ａ～図１Ｋ）。図１Ａ～図１Ｋの阻害曲線より、各抗体の５０%阻害濃度(ＩＣ５０値)を求めた。

実施例 7

[0048] 各ＥＬ抗体のＨＬおよびＬＰＬ酵素活性阻害能の測定

ヒトＨＬをコードするＤＮＡをクローニングしたｐｃＤＮＡ３．１(インビトロジェン社製)をＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ＨＥＫ２９３Ｆ細胞にトランスフェクションし、３７℃、８%ＣＯ２で２日間培養した。培養液を遠心し、細胞を回収して、２０U/mLのヘパリンを含むＰＢＳにて懸濁し、３７℃で４５分間インキュベーションした。その後、遠心により細胞を除去して得た上清をヒトＨＬ酵素溶液とした。同様の操作により、ヒトＬＰＬ酵素溶液を調製した。２０mM トリス塩酸緩衝液(ｐＨ７．５)、０．５%ウシ血清アルブミン、４mM 塩化カルシウム、１５０mM 塩化ナトリウム、０．５mg/mLヒトＶＬＤＬ(ＩＮＴＲＡＣＥＬ社製）で構成される反応溶液にＥＬ抗体溶液を添加した後、ヒトＨＬ、またはヒトＬＰＬ酵素溶液を添加した(全量で１０μl)。３７℃で２時間反応後、ＨＬもしくはＬＰＬ酵素によって、ＶＬＤＬから生成される遊離脂肪酸(ＮＥＦＡ)をＮＥＦＡ Ｃ－テストワコー(和光純薬工業社製)で測定し、そのＮＥＦＡ量を酵素活性指標とした。ＥＬ抗体を添加しない時の酵素活性をコントロール値とし、コントロール値に対する比活性を算出した。比較のため、結果をカニクイザルＥＬの阻害曲線と並べて記載した（図２Ａ～図２Ｋ)。

その結果、５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３

、２３Ｈ８、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体全てが、ＨＬとＬＰＬの酵素活性を阻害しないことがわかった。

実施例 8

[0049] 各ＥＬ抗体とＥＬとの結合能測定

抗マウスＩｇＧ－Ｆｃ抗体固相化プレートに、１５μＩのＥＬ抗体(１μg/mLから３倍希釈系列)を含むアッセイバッファー加えて２時間放置した。これらのウェルを９０μＩの洗浄液で３回洗浄した後、１５μＩのカニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ウサギＥＬ、マウスＥＬ、ヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬまたはヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬヘパリン抽出液を含むアッセイバッファーを加えて、４℃で１６時間放置した。これらのウェルを９０μＩの洗浄液で３回洗浄した後、１５μＩのビオチン標識抗Ｃ２タグ抗体(Ｆａｂ)とＨＲＰ標識ストレプトアビジンを含むアッセイバッファーを加え、室温で１時間放置した。これらのウェルを９０μＩの洗浄液で３回洗浄した後に、１５μＩのＴＭＢ＋－Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ－Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（ＤＡＫＯ社製）を添加して室温で３０分間発色させた後に、１５μＩの０．０５Ｍの硫酸を添加し反応を停止し、４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。測定結果を、図３Ａ～図３Ｋに示した。

５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体は、カニクイザル、ヒヒ、ヒト（1-１５７）マウスキメラＥＬに結合するが、マウスＥＬには結合しないことが示された。また、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体はウサギＥＬに結合するが、５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５および５３Ａ１１抗体はウサギＥＬに結合しないことが示された（図３Ａ～図３Ｇ)。

一方、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体は、カニクイザルＥＬ、ヒヒＥＬ、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬおよびヒト（２０２－５００）マウスキメラＥＬに結合するが、マウスＥＬおよびヒト（１－１５７）マウスキメラＥＬに結合しないことが示された。また、１６Ｂ３、

１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体は、ウサギＥＬに結合するが、１６Ｅ７抗体はウサギＥＬに結合しないことが示された（図３Ｈ～図３Ｋ）。

実施例 9

[0050] 各ＥＬ抗体の結合親和性測定

各ＥＬ抗体の結合親和性をＢｉａｃｏｒｅを用いて測定した。抗Ｃ２タグ抗体をＳｅｎｓｏｒ ｃｈｉｐ ＣＭ５（ＧＥ ＨｅａｌｔｈＣａｒｅ社製）にアミンカップリング法により固定化し、ＨＢＳ－Ｐ（ＧＥ ＨｅａｌｔｈＣａｒｅ社製）で希釈したヒヒＥＬヘパリン抽出液、カニクイザルＥＬ、もしくは、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬヘパリン抽出液を添加し、Ｓｅｎｓｏｒ ＣｈｉｐにＥＬをトラップした。その後、ＨＢＳ－Ｐで希釈したＥＬ抗体を添加し、ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｓｏｆｔｗａｒｅを用いて、Ｂｉｖａｌｅｎｔ ｆｉｔｔｉｎｇにより結合親和性を算出した。各抗体のヒヒＥＬに対する結合親和性を表１に示し、カニクイザルＥＬに対する結合親和性を表２に示し、ヒト（１－３０５）マウスキメラＥＬに対する結合親和性を表３に示した。

[表1]

Affinity for Baboon EL				
No.	クローン	ka[1/Ms]	kd[1/s]	K_D [nM]
1	55A1	3.5×10^{5}	4.2×10^{-4}	1.2×10^{-9}
2	7D4	7.8×10^{4}	3.5×10^{-4}	4.5×10^{-9}
3	14A1	1.9×10^{5}	6.2×10^{-4}	3.3×10^{-9}
4	2D5	7.7×10^{5}	1.7×10^{-4}	2.2×10^{-9}
5	53A11	1.7×10^{5}	2.6×10^{-4}	1.6×10^{-9}
6	13B3	6.1×10^{4}	3.1×10^{-4}	5.1×10^{-9}
7	23H8	1.5×10^{5}	4.4×10^{-4}	2.9×10^{-9}
8	16B3	3.1×10^{4}	9.8×10^{-5}	3.2×10^{-9}
9	16E7	5.3×10^{4}	2.5×10^{-4}	4.7×10^{-9}
10	14E1	1.5×10^{5}	8.5×10^{-4}	5.8×10^{-9}
11	19E7	6.7×10^{4}	8.3×10^{-4}	1.2×10^{-9}

[表2]

Affinity for Cynomolgus EL				
No.	クローン	ka[1/Ms]	kd[1/s]	K_D [nM]
1	55A1	2.5×10^{5}	4.4×10^{-4}	1.7×10^{-9}
2	7D4	1.2×10^{5}	2.3×10^{-4}	1.9×10^{-9}
3	14A1	2.1×10^{5}	8.1×10^{-4}	3.9×10^{-9}
4	2D5	7.4×10^{5}	2.8×10^{-4}	3.8×10^{-9}
5	53A11	9.1×10^{5}	3.8×10^{-4}	4.2×10^{-9}
6	13B3	4.7×10^{4}	4.1×10^{-4}	8.7×10^{-9}
7	23H8	1.2×10^{5}	7.5×10^{-4}	6.1×10^{-9}
8	16B3	4.2×10^{5}	8.9×10^{-5}	2.1×10^{-9}
9	16E7	8.5×10^{4}	3.2×10^{-4}	3.7×10^{-9}
10	14E1	1.2×10^{5}	6.9×10^{-4}	5.9×10^{-9}
11	19E7	5.5×10^{4}	1.8×10^{-4}	3.3×10^{-9}

[表3]

Affinity for Human[1-305]mouse chimeric EL				
No.	クローン	中和活性_IC50 [nM]		
		ka[1/Ms]	kd[1/s]	K_D [nM]
1	55A1	1.9×10^{5}	1.4×10^{-4}	7.3×10^{-10}
2	7D4	1.1×10^{5}	1.1×10^{-4}	9.7×10^{-10}
3	14A1	2.1×10^{5}	1.0×10^{-4}	5.0×10^{-10}
4	2D5	8.5×10^{4}	9.3×10^{-5}	1.1×10^{-9}
5	53A11	1.8×10^{5}	1.1×10^{-4}	6.3×10^{-10}
6	13B3	1.5×10^{5}	1.4×10^{-4}	9.1×10^{-10}
7	23H8	1.2×10^{5}	1.1×10^{-4}	8.7×10^{-10}
8	16B3	5.1×10^{4}	1.9×10^{-4}	3.7×10^{-9}
9	16E7	9.5×10^{5}	1.0×10^{-4}	1.1×10^{-9}
10	14E1	4.2×10^{4}	2.3×10^{-4}	5.4×10^{-9}

[0051] 実施例６～９で判明した各ＥＬ抗体の特徴を下記の表４にまとめた。

[表4]

No.	クローン	サブクラス	中和活性_IC50 [nM]				結合に重要な領域
			ヒヒ	ヒト-マウスキメラ	カニクイザル	ウサギ	
1	55A1	IgG2a	2.0	1.1	1.5	N.T.	1-157
2	7D4	IgG1	2.6	3.7	2.1	N.T.	1-157
3	14A1	IgG1	2.7	5.8	3.1	N.T.	1-157
4	2D5	IgG2a	2.9	2.7	3.0	N.T.	1-157
5	53A11	IgG2a	2.4	2.3	1.9	N.T.	1-157
6	13B3	IgG2a	2.6	4.1	1.7	13	1-157
7	23H8	IgG2a	3.2	1.7	2.7	67	1-157
8	16B3	IgG2a	3.0	1.3	1.9	6.3	202-305
9	16E7	IgG1	2.1	1.1	2.5	>40	202-305
10	14E1	IgG1	3.3	1.4	2.4	5.9	202-305
11	19E7	IgG2a	2.0	2.4	1.7	5.7	202-305

実施例 10

[0052] ヒトＥＬおよびマウスＥＬに結合する抗体作製

[0053] 実施例１と同様の方法でマウスＥＬを発現するアデノウイルスを調製し、ＥＬノックアウトマウスに実施例３と同様の方法で免疫した。実施例４および５と同様の方法でヒトおよびマウスＥＬに結合する抗体(１６Ｆ６)を獲得した。マウスモノクローナル抗体アイソタイピングキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を用いて、抗体のサブクラスを決定し、１６Ｆ６のサブクラスはＩｇＧ１であった。１６Ｆ６の中和活性と結合親和性を測定し、その結果を表５および６に示した。

[表5]

クローン	EL	中和活性_IC50 [nM]
		ヒヒ
16F6	ヒヒEL	2.8
	ヒト-マウスキメラEL	4.0
	マウスEL	2.5
	ウサギEL	2.3

[表6]

クローン	抗原	結合親和性		
		ka[1/Ms]	kd[1/s]	K_D [M]
16F6	ヒト-マウスキメラEL	3.3×10^{5}	4.0×10^{-3}	1.4×10^{-8}
	マウスEL	2.2×10^{5}	1.5×10^{-4}	6.8×10^{-10}
	ヒヒEL	2.4×10^{5}	1.0×10^{-4}	4.2×10^{-10}

実施例 11

[0054] ヒヒＥＬの変異体を利用したＥＬ抗体の結合に寄与する部位のマッピング

ＥＬ抗体の結合に重要なＥＬのアミノ酸残基を決定するために、ヒヒＥＬのアミノ酸残基に変異を加え、ＥＬ抗体の結合をＥＬＩＳＡにて調べた。具体的には、Ｑｕｉｋｃｈａｎｇｅ　Ｓｉｔｅ－Ｄｉｒｅｃｔｅｄ　Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔ（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いてヒヒＥＬのｃＤＮＡに変異を加え、アラニンに置換した。ただし、ヒヒＥＬとマウスＥＬでアミノ酸残基が異なる場合は、マウスＥＬのアミノ酸残基に置換した。変異を導入したヒヒＥＬを発現するプラスミドＤＮＡを用いて、実施例２と同様の方法でヘパリン抽出液を調製し、実施例８と同様のＥＬＩＳＡ

法で抗体との結合を調べた。ヒヒＥＬのアミノ酸残基の相対的な寄与率を評価するために、相対的な結合活性（［Ａ４５０が１．０となる抗体濃度＿変異型ＥＬ］／［Ａ４５０が１．０となる抗体濃度＿野生型ＥＬ］）を算出した。変異を導入したヒヒＥＬの、５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体に対する相対的な結合活性を図７Ａ－Ｇに示した。また、変異を導入したヒヒＥＬの、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７に対する相対的な結合活性を図７Ｈ－Ｌに示した。

[0055] 図７Ａ－Ｇを比較した結果、５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体のＥＬとの結合に重要なアミノ酸は、配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位のアルギニン、６０位のグルタミン酸、６１位のヒスチジン、６５位のチロシン、１００位のアスパラギンであることが判明した。

[0056] 図７Ｈ－Ｋを比較した結果、１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体の、ＥＬとの結合に重要なアミノ酸は、配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２２２位のチロシン、２２３位のトレオニン、２２４位のアルギニン、２２６位のフェニルアラニン、２２７位のグリシン、２３１位のグリシン、２３２位のイソロイシン、２３３位のグルタミン、２３４位のメチオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシン、２５４位のロイシン、２５８位のロイシン、２６３位のチロシン、２６９位のバリン、２７３位のグルタミン酸であることが判明した。

実施例 12

[0057] 各抗体の可変領域のアミノ酸配列決定

ＥＬ抗体について、常法を用いて可変領域の配列を決定し、図４Ａ～図４Ｌに示した。

実施例 13

[0058] ５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ

８抗体の可変領域のアミノ酸配列のアライメント

５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１、２Ｄ５、５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を遺伝子解析ソフトＧＥＮＥＴＹＸを使用してアライメントした（図５Ａから図５Ｄ）。

アライメントの結果、５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１および２Ｄ５抗体の重鎖および軽鎖の各ＣＤＲのアミノ酸配列が類似しており、残りの５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体の重鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２のアミノ酸配列が類似していることを見出した。

[0059] ５５Ａ１、７Ｄ４、１４Ａ１および２Ｄ５抗体の重鎖および軽鎖の各ＣＤＲのアミノ酸配列は、以下で述べるとおり類似していた。

重鎖のＣＤＲ１は、ＮＹＧＭＮの５アミノ酸配列からなっていた。

重鎖のＣＤＲ２は、ＷＩＮＴＹＳＧＶＰＴＹ（ＡorＴ）（ＧorＤ）ＤＦＫＧの１７アミノ酸からなっていた。

重鎖のＣＤＲ３は、（ＲorＦ）（ＧorＳ）ＹＹＧＲ（ＲorＨ）ＹＦＤ（ＶorＹ）の１１アミノ酸配列からなっていた。

軽鎖のＣＤＲ１は、ＫＡＳＱＳＶＤＹＤ（ＶorＧ）ＤＳＹＭ（ＨorＮ）の１５アミノ酸配列からなっていた。

軽鎖のＣＤＲ２は、ＡＡＳＮＬＸＳの７アミノ酸配列からなっていた。Ｘは任意のアミノ酸を意味している。

軽鎖のＣＤＲ３は、（ＨorＱ）Ｑ（ＴorＳ）（ＩorＴorＮ）（ＥorＤ）ＤＰＰ（－ orＷ）Ｔの９または１０アミノ酸配列からなっていた。－はアミノ酸が欠失していることを意味している。

[0060] ５３Ａ１１、１３Ｂ３および２３Ｈ８抗体の重鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２のアミノ酸は、以下で述べるとおり類似していた。

重鎖のＣＤＲ１は、（ＤorＥ）（ＹorＮ）Ｔ（ＭorＩ）Ｈの５アミノ酸配列からなっていた。

重鎖のＣＤＲ２は、ＸＩＮＰＹＹＧＧＴＸ（ＹorＮ）ＮＥＫＦＫＤの１７アミノ酸からなっていた。Ｘは任意のアミノ酸配列を意味している。

重鎖のＣＤＲ３および軽鎖の各ＣＤＲには、アミノ酸配列の共通性が認められなかった。

実施例 14

[0061] １６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体の可変領域のアミノ酸配列のアライメント

１６Ｂ３、１６Ｅ７、１４Ｅ１および１９Ｅ７抗体の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を遺伝子解析ソフトＧＥＮＥＴＹＸを使用してアライメントした（図６Ａから図６Ｄ）。

アライメントの結果、１６Ｂ３と１６Ｅ７抗体の重鎖および軽鎖の各ＣＤＲのアミノ酸配列が類似していることを見出した。

[0062] １６Ｂ３および１６Ｅ７抗体の重鎖および軽鎖の各ＣＤＲのアミノ酸配列は、以下で述べるとおり類似していた。

重鎖のＣＤＲ１は、（ＧorＳ）ＹＴＭＳの５アミノ酸配列からなっていた。

重鎖のＣＤＲ２は、ＥＩＳＦ（ＡorＴ）Ｒ（ＤorＳ）ＲＡＦＹＰＤＴＶＫＧの１７アミノ酸からなっていた。

重鎖のＣＤＲ３は、ＬＧＧ（ＲorＮ）Ｎ（ＨorＹ）ＤＹＷＹＦＤＶの１３アミノ酸配列からなっていた。

軽鎖のＣＤＲ１は、ＲＡＳＥＳＶＥＹＹＧＴＳＬＭＱの１５アミノ酸配列からなっていた。

軽鎖のＣＤＲ２は、ＡＡＳＮＶＥＳの７アミノ酸配列からなっていた。

軽鎖のＣＤＲ３は、ＱＱＳＷＫＶＰＦＴの９アミノ酸配列からなっていた。

産業上の利用可能性

[0063] 本発明の血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害する抗体は、血管内皮リパーゼに対して選択的な阻害活性を有しているので、脂質代謝異常症、高脂血症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、肥満および／またはシンドロームＸの治療および／また

は予防のための医薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の１位から１５７位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項2] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位から１００位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項１に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項3] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位のアルギニン、６０位のグルタミン酸、６１位のヒスチジン、６５位のチロシン、１００位のアスパラギンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項１または２に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項4] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の６５位のチロシンを少なくとも認識する、請求項１または２に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項5] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の５０位のアルギニン、５２位のアスパラギン、５４位のアルギニン、５８位のアスパラギン酸、６０位のグルタミン酸、６１位のヒスチジン、６３位のグリシン、１００位のアスパラギンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項４に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項6] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の２０２位から３０５位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項7] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位から２７３位の中の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項６に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項8] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２２２位のチロシン、２２３位のトレオニン、２２４位のアルギニン、２２６位のフェニルアラニン、２２７位のグリシ

ン、２３１位のグリシン、２３２位のイソロイシン、２３３位のグルタミン、２３４位のメチオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシン、２５４位のロイシン、２５８位のロイシン、２６３位のチロシン、２６９位のバリン、２７３位のグルタミン酸の少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項６または請求項７に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項9] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシンの少なくとも１つのアミノ酸を認識する、請求項６または請求項７に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項10] 配列番号１で示されるアミノ酸配列の２２０位のヒスチジン、２２１位のトレオニン、２４０位のアスパラギン酸、２４２位のチロシン、２４３位のプロリン、２４４位のアスパラギン、２４６位のグリシン、２４９位のグルタミン、２５０位のプロリン、２５１位のグリシンの全てのアミノ酸を認識する、請求項６または請求項７に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項11] １）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、
配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４）配列番号１０、配列番号１１および配列番号１２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１４、配列番号１５および配列番号１６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

５）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

６）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

７）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

８）配列番号１８、配列番号１９および配列番号２０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号２２、配列番号２３および配列番号２４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

９）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１０）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１１）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１２）配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３０、配列番号３１および配列番号３２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１３）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１４）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１５）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１６）配列番号３４、配列番号３５および配列番号３６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号３８、配列番号３９および配列番号４０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１７）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１８）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１９）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２０）配列番号４２、配列番号４３および配列番号４４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号４６、配列番号４７および配列番号４８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２１）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２２）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２３）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２４）配列番号５０、配列番号５１および配列番号５２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号５４、配列番号５５および配列番号５６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２５）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２６）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２７）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２８）配列番号５８、配列番号５９および配列番号６０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号６２、配列番号６３および配列番号６４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２９）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３０）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３１）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３２）配列番号６６、配列番号６７および配列番号６８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３３）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３４）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３５）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３６）配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号７８、配列番号７９および配列番号８０のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３７）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３８）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３９）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４０）配列番号８２、配列番号８３および配列番号８４のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号８６、配列番号８７および配列番号８８のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４１）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４２）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有

する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４３）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４４）配列番号９０、配列番号９１および配列番号９２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号９４、配列番号９５および配列番号９６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４５）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４６）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配

列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４７）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４８）配列番号１００、配列番号１０１および配列番号１０２のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号１０４、配列番号１０５および配列番号１０６のアミノ酸配列を有する３つのＣＤＲのうち１つ以上のＣＤＲにおいて１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群より選ばれる抗体またはその抗体断片。

[請求項12] １）配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号１３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２）配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号１３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはそ

の抗体断片、

３）配列番号９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号１３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４）配列番号９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号１３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

５）配列番号１７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

６）配列番号１７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号２１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

７）配列番号１７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号２１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

８）配列番号１７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号２１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

９）配列番号２５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１０）配列番号２５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号２９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１１）配列番号２５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号２９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１２）配列番号２５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号２９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１３）配列番号３３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号３７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１４）配列番号３３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号３７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１５）配列番号３３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号３７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１６）配列番号３３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号３７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１７）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号４５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

１８）配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号４５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはそ

の抗体断片、

１９）配列番号４１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号４５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２０）配列番号４１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号４５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２１）配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号５３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２２）配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号５３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２３）配列番号４９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号５３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２４）配列番号４９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号５３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２５）配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２６）配列番号５７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２７）配列番号５７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
２８）配列番号５７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号６１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

２９）配列番号６５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号６９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３０）配列番号６５のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号６９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３１）配列番号６５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号６９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３２）配列番号６５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号６９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３３）配列番号７３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号７７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３４）配列番号７３のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号７７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはそ

の抗体断片、

３５）配列番号７３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号７７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３６）配列番号７３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号７７のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３７）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号８５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３８）配列番号８１のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号８５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

３９）配列番号８１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号８５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４０）配列番号８１のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号８５のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４１）配列番号８９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号９３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４２）配列番号８９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４３）配列番号８９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、
４４）配列番号８９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および
配列番号９３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４５）配列番号９９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号１０３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４６）配列番号９９のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号１０３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４７）配列番号９９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号１０３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

４８）配列番号９９のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する重鎖可変領域、および

配列番号１０３のアミノ酸配列において１若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸を有する軽鎖可変領域を有し、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するモノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群より選ばれる抗体またはその抗体断片。

[請求項13] 請求項１から１２のいずれかに記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を含有する、血管内皮リパーゼが関連する疾患の治療または予防のための医薬組成物。

[請求項14] 血管内皮リパーゼが関連する疾患が脂質代謝異常症である、請求項１３記載の医薬組成物。