

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ヒト化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。）の活性を阻害するヒト化モノクローナル抗体又はその抗体断片に関する。具体的には、本発明はELの酵素活性を選択的に阻害するヒト化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ヒト化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ヒト化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。

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位を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するヒト化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位を認識する、前記(1)に記載のヒト化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、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位のカチジン、63位のグリシン、65位のプロリンまたは100位のアスパラギンを認識する、前記(1)または(2)に記載のヒト化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50位のアルギニン、60位のグルタミン酸、61位のカチジン、65位のプロリンまたは100位のアスパラギンを認識する、前記(1)または(2)に記載のヒト化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65位のプロリンを認識する、前記(1)または(2)に記載のヒト化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位を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するヒト化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位を認識する、前記(6)に記載のヒト化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位のバリンまたは273位のグルタミン酸を認識する、前記(6)または(7)に記載のヒト化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位のプロリンまたは251位のグリシンを認識する、前記(6)または(7)に記載のヒト化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位のプロリンおよび251位を認識する、前記(6)または(7)に記載のヒト化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、10 nM以下のIC₅₀で阻害する、前記(

1) から (10) いずれかに記載のヒト化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、5 nM以下のIC₅₀で阻害する、前記(11)に記載のヒト化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、2 nM以下のIC₅₀で阻害する、前記(11)に記載のヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

(14) 1) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

4) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可

変領域、ならびに、

配列番号5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

10) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

11) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

12) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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 5、配列番号 6 および配列番号 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 4) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 5) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 6) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

17) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

18) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

19) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

20) 配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 10 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 5、配列番号 6 および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 1) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 2) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 3) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 4) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

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

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

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

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

27) 配列番号 11、配列番号 12 および配列番号 10 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

28) 配列番号 11、配列番号 12 および配列番号 10 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

29) 配列番号 13、配列番号 14 および配列番号 15 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

30) 配列番号 13、配列番号 14 および配列番号 15 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

31) 配列番号 13、配列番号 14 および配列番号 15 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

32) 配列番号 13、配列番号 14 および配列番号 15 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

33) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

34) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

35) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

36) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

37) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

38) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

39) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

40) 配列番号 19、配列番号 14 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 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

41) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

42) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

43) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

44) 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

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

45) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

46) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

47) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

48) 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

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

49) 配列番号 25、配列番号 106 および配列番号 24 のアミノ酸配列を有する 3 つの CDR を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

50) 配列番号 25、配列番号 106 および配列番号 24 のアミノ酸配列を有する 3 つの CDR を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

51) 配列番号 25、配列番号 106 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

52) 配列番号 25、配列番号 106 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

含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

53) 配列番号 25、配列番号 106 および配列番号 24 のアミノ酸配列を有する 3 つの CDR を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

54) 配列番号 25、配列番号 106 および配列番号 24 のアミノ酸配列を有する 3 つの CDR を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

55) 配列番号 25、配列番号 106 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 21 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

56) 配列番号 25、配列番号 106 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

含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 1 6、配列番号 1 7 および配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 7) 配列番号 2 6、配列番号 2 7 および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 2 9、配列番号 3 0 および配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 8) 配列番号 2 6、配列番号 2 7 および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 2 9、配列番号 3 0 および配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 9) 配列番号 2 6、配列番号 2 7 および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 2 9、配列番号 3 0 および配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 0) 配列番号 2 6、配列番号 2 7 および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 29、配列番号 30 および配列番号 31 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

61) 配列番号 32、配列番号 33 および配列番号 34 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 35、配列番号 36 および配列番号 37 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

62) 配列番号 32、配列番号 33 および配列番号 34 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 35、配列番号 36 および配列番号 37 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

63) 配列番号 32、配列番号 33 および配列番号 34 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 35、配列番号 36 および配列番号 37 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

64) 配列番号 32、配列番号 33 および配列番号 34 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 35、配列番号 36 および配列番号 37 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

65) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 41、配列番号 42 および配列番号 43 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

66) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 41、配列番号 42 および配列番号 43 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

67) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 41、配列番号 42 および配列番号 43 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

68) 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

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 1、配列番号 4 2 および配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 9) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 0) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 1) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 2) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 3) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 4) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 5) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 6) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 0 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 7) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 8) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7 9) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8 0) 配列番号 4 4、配列番号 4 5 および配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8 1) 配列番号 5 2、配列番号 4 5 および配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8 2) 配列番号 5 2、配列番号 4 5 および配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8 3) 配列番号 5 2、配列番号 4 5 および配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 4 7、配列番号 4 8 および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8 4) 配列番号 5 2、配列番号 4 5 および配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの C D R のうち 1 つ以上の C D R 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 C D R を含

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 47、配列番号 48 および配列番号 49 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

85) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 57、配列番号 58 および配列番号 59 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

86) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 57、配列番号 58 および配列番号 59 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

87) 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 を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 57、配列番号 58 および配列番号 59 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

88) 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

む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号 57、配列番号 58 および配列番号 59 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

(15) 1) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

4) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5) 配列番号 62 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6) 配列番号 62 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9) 配列番号63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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

10) 配列番号63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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

11) 配列番号63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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

12) 配列番号63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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

13) 配列番号63のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 4) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 5) 配列番号 6 3 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 6) 配列番号 6 3 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 7) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 8) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 9) 配列番号 6 5 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 0) 配列番号 6 5 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 1) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 2) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 3) 配列番号 6 5 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 4) 配列番号 6 5 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 5) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 6) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 7) 配列番号 6 6 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 8) 配列番号 6 6 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2 9) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3 0) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3 1) 配列番号 6 6 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3 2) 配列番号 6 6 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3 3) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3 4) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 6 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

35) 配列番号62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67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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

36) 配列番号62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67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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

37) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号68のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

38) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

39) 配列番号62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68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

40) 配列番号62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68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

41) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

42) 配列番号 62 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

43) 配列番号 62 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

44) 配列番号 62 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

45) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 71 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

46) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 71 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

47) 配列番号 70 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 71 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

48) 配列番号 70 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 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

4 9) 配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 0) 配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 1) 配列番号 7 2 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 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 2) 配列番号 7 2 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 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 3) 配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 4) 配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 5) 配列番号 7 2 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 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 6) 配列番号 7 2 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 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 7) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 8) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5 9) 配列番号 7 4 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 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 0) 配列番号 7 4 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 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 1) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 2) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

63) 配列番号74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73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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

64) 配列番号74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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

65) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

66) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

67) 配列番号75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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

68) 配列番号75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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

69) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 73 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

70) 配列番号 75 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

71) 配列番号 75 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 73 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

72) 配列番号 75 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 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

73) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 76 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

74) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 76 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

75) 配列番号 70 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 76 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

76) 配列番号 70 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 76 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

77) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 78 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

78) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号 78 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

79) 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重鎖可変領域、および
配列番号 78 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

80) 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重鎖可変領域、および
配列番号 78 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

81) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

82) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号 79 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

83) 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重鎖可変領域、および

配列番号 79 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

84) 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重鎖可変領域、および

配列番号 79 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

85) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

86) 配列番号 77 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 80 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

87) 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重鎖可変領域、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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

88) 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重鎖可変領域、および

配列番号 80 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

89) 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 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

90) 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 79 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 1) 配列番号 8 1 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 7 9 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 2) 配列番号 8 1 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 7 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 3) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 4) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 7 8 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 5) 配列番号 8 1 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 7 8 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 6) 配列番号 8 1 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 7 8 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9 7) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 83 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

98) 配列番号 82 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 83 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

99) 配列番号 82 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 83 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

100) 配列番号 82 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 83 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

101) 配列番号 82 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 84 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

102) 配列番号 82 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 84 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

103) 配列番号 82 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 84 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

104) 配列番号 82 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 84 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
105) 配列番号 82 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

106) 配列番号 82 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
107) 配列番号 82 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

108) 配列番号 82 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

109) 配列番号 86 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

110) 配列番号 86 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

111) 配列番号 86 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

112) 配列番号 86 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

113) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 88 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

114) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 88 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

115) 配列番号 87 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 88 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

116) 配列番号 87 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 88 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

117) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 89 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

118) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

119) 配列番号87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89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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

120) 配列番号87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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

121) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号90のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

122) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号90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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

123) 配列番号87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90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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

124) 配列番号87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90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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

125) 配列番号91のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 2 6) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 2 7) 配列番号 9 1 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 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 2 8) 配列番号 9 1 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 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 2 9) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 0) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 1) 配列番号 9 3 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 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 2) 配列番号 9 3 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 9 2 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
1 3 3) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 4) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号 9 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
1 3 5) 配列番号 9 1 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 9 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 6) 配列番号 9 1 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 9 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 7) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 8) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および
配列番号 9 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3 9) 配列番号 9 3 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 94 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

140) 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重鎖可変領域、および

配列番号 94 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

141) 配列番号 95 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

142) 配列番号 95 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

143) 配列番号 95 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

144) 配列番号 95 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

145) 配列番号 97 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

146) 配列番号 97 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

147) 配列番号97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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

148) 配列番号97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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

149) 配列番号98のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号96のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

150) 配列番号98のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

151) 配列番号98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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

152) 配列番号98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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

153) 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 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

154) 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

155) 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

156) 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

157) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 101 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

158) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 101 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

159) 配列番号 100 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 101 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

160) 配列番号 100 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 101 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

161) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 102 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

162) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 102 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

163) 配列番号 100 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 102 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

164) 配列番号 100 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 102 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

165) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

166) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

167) 配列番号100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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

168) 配列番号100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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

169) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号104のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

170) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号104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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

171) 配列番号100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104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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

172) 配列番号100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104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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

173) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号105のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

174) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号105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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

175) 配列番号100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105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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

176) 配列番号100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105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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

(16) 1) 配列番号60のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号64のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号60のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

- 3) 配列番号 60 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 4) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 5) 配列番号 62 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 64 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 6) 配列番号 63 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 7) 配列番号 63 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 8) 配列番号 63 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 9) 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 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 10) 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 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 11) 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 12) 配列番号 66 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

13) 配列番号 66 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

14) 配列番号 66 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

15) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 73 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

16) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 78 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

17) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

18) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

19) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 76 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

20) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 78 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

21) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクロー

ーナル抗体またはその抗体断片、

22) 配列番号72のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

23) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

24) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

25) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

26) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

27) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

28) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

29) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

30) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

- 31) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 32) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号73のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 33) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 34) 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71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 35) 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73のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 36) 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76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化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80のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 38) 配列番号86のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号83のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 39) 配列番号86のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号84のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

(17) 前記(1)から(16)のいずれかに記載のヒト化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、

(18) 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、(17)記載の医薬組成物。

(19) 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)～(16)のいずれかに記載のヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

(20) 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(19)記載のヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

(21) 前記(1)～(16)のいずれかに記載のヒト化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(21)記載の方法、
に関する。

発明の効果

[0009] 本発明のヒト化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、本発明のヒト化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

[0010] [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

ー 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。
。

[図 1C] 図 1 C は、1 4 A 1 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L およびヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1D] 図 1 D は、2 D 5 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L およびヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。
。

[図 1E] 図 1 E は、5 3 A 1 1 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L およびヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1F] 図 1 F は、1 3 B 3 抗体のカニクイザル、ヒヒ、ウサギ、ヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1G] 図 1 G は、2 3 H 8 抗体のカニクイザル、ヒヒ、ウサギおよびヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1H] 図 1 H は、1 6 B 3 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L、ウサギ E L、ヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L およびヒト (1 - 3 0 5) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1I] 図 1 I は、1 6 E 7 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L、ウサギ E L、ヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L およびヒト (1 - 3 0 5) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1J] 図 1 J は、1 4 E 1 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L、ウサギ E L、ヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L およびヒト (1 - 3 0 5) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

[図 1K] 図 1 K は、1 9 E 7 抗体のカニクイザル E L、ヒヒ E L、ウサギ E L、ヒト (1 - 1 5 7) マウスキメラ E L およびヒト (1 - 3 0 5) マウスキメラ E L に対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[図2K]図2 Kは、19E7抗体の、ヒトHLおよびヒトPLに対する酵素活性阻害能を測定した結果を示す。

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

[図3A]図3 A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)マウスメラELに対する結合性を測定した結果を示す。

[図3B]図3 B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

る結合性を測定した結果を示す。

[図3K]図3 Kは、19E7抗体の、カニクイザルEL、ヒビ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3 Lは、16F6抗体の、ヒビ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4 Aは、55A1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4B]図4 Bは、7D4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4C]図4 Cは、14A1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4D]図4 Dは、2D5抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4E]図4 Eは、53A11抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4F]図4 Fは、13B3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4G]図4 Gは、23H8抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4H]図4 Hは、16B3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4I]図4 Iは、16E7抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4J]図4 Jは、14E1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4K]図4 Kは、19E7抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図4L]図4 Lは、16F6抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図5A]図5 A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5 B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5 C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5 D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 6 A は、1 6 B 3 抗体および 1 6 E 7 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 6 B は、1 6 B 3 抗体および 1 6 E 7 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 6 C は、1 4 E 1 抗体および 1 9 E 1 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 6 D は、1 4 E 1 抗体および 1 9 E 1 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 7 A は、変異を導入したヒヒ E L に対する 5 5 A 1 抗体の結合性を示す。

[図7B]図 7 B は、変異を導入したヒヒ E L に対する 7 D 4 抗体の結合性を示す。

[図7C]図 7 C は、変異を導入したヒヒ E L に対する 1 4 A 1 抗体の結合性を示す。

[図7D]図 7 D は、変異を導入したヒヒ E L に対する 2 D 5 抗体の結合性を示す。

[図7E]図 7 E は、変異を導入したヒヒ E L に対する 5 3 A 1 1 抗体の結合性を示す。

[図7F]図 7 F は、変異を導入したヒヒ E L に対する 1 3 B 3 抗体の結合性を示す。

[図7G]図 7 G は、変異を導入したヒヒ E L に対する 2 3 H 8 抗体の結合性を示す。

[図7H]図 7 H は、変異を導入したヒヒ E L に対する 1 6 B 3 抗体の結合性を示す。

[図7I]図 7 I は、変異を導入したヒヒ E L に対する 1 6 E 7 抗体の結合性を示す。

[図7J]図 7 J は、変異を導入したヒヒ E L に対する 1 4 E 1 抗体の結合性を示す。

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

[図7L]図7Lは、変異を導入したヒビELに対する16F6抗体の結合性を示す。

[図8A]図8Aは、h16B3-S1～S7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8B]図8Bは、h16B3-S1～S7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8C]図8Cは、h16B3-F1～F3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8D]図8Cは、h16B3-F1～F3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9A]図9Aは、h55A1-S1～S7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9B]図9Bは、h55A1-S1～S7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9C]図9Cは、h55A1-F1～F6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9D]図9Dは、h55A1-F1～F6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10A]図10Aは、h53A11-S1～S4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10B]図10Bは、h53A11-S1～S4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11A]図11Aは、h23H8-S1～S3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11B]図11Bは、h23H8-S1～S3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12A]図12Aは、h13B3-S1～S4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12B]図12Bは、h13B3-S1～S4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13A]図13Aは、h12B10-S1～S4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13B]図13Bは、h12B10-S1～S4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14A]図14Aは、h16F6-S1～S5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14B]図14Bは、h16F6-S1～S5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15A]図15Aは、h16B3-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15B]図15Bは、h16B3-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15C]図15Cは、h16B3-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15D]図15Dは、h16B3-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15E]図15Eは、h16B3-S5抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15F]図15Fは、h16B3-S6抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15G]図15Gは、h16B3-S7抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15H]図15Hは、h16B3-S8抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15I]図15Iは、h16B3-F1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15J]図15Jは、h16B3-F2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図15K]図15Kは、h16B3-F3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16A]図16Aは、h55A1-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16B]図16Bは、h55A1-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16C]図16Cは、h55A1-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16D]図16Dは、h55A1-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16E]図16Eは、h55A1-S5抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16F]図16Fは、h55A1-S6抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16G]図16Gは、h55A1-S7抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16H]図16Hは、h55A1-F1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16I]図16Iは、h55A1-F2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16J]図16Jは、h55A1-F3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16K]図16Kは、h55A1-F4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16L]図16Lは、h55A1-F5抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図16M]図16Mは、h55A1-F6抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図17A]図17Aは、h53A11-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図17B]図17Bは、h53A11-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図17C]図17Cは、h53A11-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図17D]図17Dは、h53A11-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図18A]図18Aは、h23H8-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図18B]図18Bは、h23H8-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図18C]図18Cは、h23H8-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図19A]図19Aは、h13B3-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図19B]図19Bは、h13B3-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図19C]図19Cは、h13B3-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図19D]図19Dは、h13B3-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。
。

[図20A]図20Aは、h12B10-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図20B]図20Bは、h12B10-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図20C]図20Cは、h12B10-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図20D]図20Dは、h12B10-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図21A]図21Aは、h16F6-S1抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図21B]図21Bは、h16F6-S2抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図21C]図21Cは、h16F6-S3抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図21D]図21Dは、h16F6-S4抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

[図21E]図21Eは、h16F6-S5抗体の可変領域のアミノ酸配列を示す。

発明を実施するための形態

[0011] 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ヒト化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。

[0012] 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。

[0013] 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、フット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。

[0014] 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。

[0015] 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、R I A、E L I S A、F A C S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。

[0016] 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。

[0017] 基本培地としては、例えば、H a m' F 1 2 培地、M C D B 1 5 3 培地あるいは低カルシウムM E M 培地等の低カルシウム培地及びM C D B 1 0 4 培地、M E M 培地、D - M E M 培地、R P M I 1 6 4 0 培地、A S F 1 0 4 培地あるいはR D 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。

[0018] 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（D E A E または D E

52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。

[0019] 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、Carllら、THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES、1990年発行）。

[0020] 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。

[0021] 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'-AmplifINDER 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。

[0022] 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。本発明で使用す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。

[0023] 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（WO 94 / 1 1 5 2 3 参照）。

[0024] 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。

[0025] 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、Carllら、THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES、1990年発行）。

[0026] 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。

[0027] 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(pH 7.5)、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。

[0028] 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。

[0029] 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[0028]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。

[0030] 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。

[0031] 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FreeStable 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(INTRACEL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。

[0032] 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。

[0033] 本発明のヒト化モノクローナル抗体は、上述した特徴を有するモノクローナル抗体のヒト化版である。ヒト化モノクローナル抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えばマウス抗体の相補性決定領域(CDR; complementarity determining region)をヒト抗体のフレームワーク領域(FR; framework region)へ移植したものである。したがって、ヒト化モノクローナル抗体のFRは、ヒト由来のものである。適当なFRは、Kabat E. A.らの文献を参照すれば選択できる。この場合のFRとしては、CDRが良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成したヒト化抗体のCDRが適切な抗原

結合部位を形成するように抗体の可変領域のFRのアミノ酸を置換してもよい（Sato, K. ら, Cancer Res. 1993年、第53巻、851ページ）。置換されるFRのアミノ酸の割合は、全FR領域の0～15%、好ましくは0～5%である。

[0034] ヒト化モノクローナル抗体の一般的な製造方法も知られている（例えば、WO95/14041号公報、WO96/02576号公報参照）。具体的には、まずマウス抗体のCDRとヒト抗体のFRを連結するように設計した可変領域をコードするDNA配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドからPCR法により合成する（WO98/13388号公報参照）。得られたDNAを、ヒト抗体の定常領域をコードするDNAと連結し、次いで発現ベクターに組み込む。または、抗体の可変領域をコードするDNAを、抗体の定常領域のDNAを含む発現ベクターへ組み込んでよい。本発明で使用す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。宿主細胞としては例えば、COS細胞やCHO細胞などの脊椎動物細胞、原核細胞、酵母などが挙げられる。

[0035] 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）。

[0036] 上記で得られる所望の形質転換体は、当業者に周知の方法に従って培養することができ、該培養により、形質転換体細胞内または細胞外にELのヒト化モノクローナル抗体が産生される。該培養に用いられる培地としては、採用した宿主細胞に応じて慣用される各種のものを適宜選択でき、例えば上記COS細胞の場合、RPMI-1640培地やダルベッコ修正イーグル最小必須培地（DMEM）などの培地に、必要に応じウシ胎児血清（FBS）な

どの血清成分を添加したものを使用できる。該形質転換体の培養の際の培養温度は、細胞内のタンパク質合成能を著しく低下せしめない温度であればいずれでもよいが、好適には32～42℃、最も好適には37℃で培養することが好ましい。また必要に応じて、1～10%（v/v）の炭酸ガスを含む空气中で培養することができる。

[0037] 上記により形質転換体の細胞内または細胞外に生産される本発明のELのヒト化モノクローナル抗体を含む画分は、該タンパク質の物理的性質や化学的性質等を利用した各種公知の分離操作法により、分離・精製することができる。かかる方法としては、具体的には例えば通常のタンパク質沈澱剤による処理、限外濾過、分子ふるいクロマトグラフィー（ゲル濾過）、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の各種クロマトグラフィー、透析法、およびこれらの組み合わせ等を採用できる。

[0038] 上記方法により、容易に高収率、高純度で所望のELのヒト化モノクローナル抗体を製造できる。このようにして、マウスモノクローナル抗体（16B3、55A1、53A11、23H8、13B3、12B10および16F6）をヒト化するために決定されたCDR配列全体およびFR配列の一部のアミノ酸残基を、ヒト抗体へ移植することによって最適化された抗体の可変領域のアミノ酸配列を図15～図21に示す。

[0039] これらのヒト化抗体は、ハイブリドーマにより産生されるマウス抗体（16B3、55A1、53A11、23H8、13B3、12B10および16F6）と比較すると、同等の強いELの酵素阻害活性を有していた。抗体のヒト化において、通常、由来となった抗体の活性を維持したままヒト化を行うことは困難であるが、本発明においては、由来となったマウス抗体と同等の活性を有するヒト化抗体の取得に成功した。ヒト化抗体はヒト体内における抗原性が低下しているため、治療目的などでヒトに投与する場合に有用である。

[0040] 本発明のヒト化モノクローナル抗体には、ヒト抗体の定常領域が使用され

る。好ましいヒト抗体の定常領域としては、重鎖としてはC γ が挙げられ、例えば、C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4を、軽鎖としてはC κ 、C λ を使用することができる。また、抗体またはその産生の安定性を改善するために、ヒト抗体のC領域を修飾してもよい。ヒト化の際に用いられるヒト抗体は、IgG、IgM、IgA、IgE、IgDなどいかなるアイソタイプのヒト抗体でもよいが、本発明においてはIgGを用いることが好ましく、さらにIgG1又はIgG4が好ましい。

[0041] 本発明のヒト化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。本発明におけるヒト化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。

[0042] また本発明のヒト化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。

[0043] 本発明において「モノクローナル抗体の抗体断片」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。

[0044] 具体的には、前述するヒトELに対して特異的結合性を有するFab（fragment of antigen binding）、F(ab')₂、Fab'、一本鎖抗体（single chain Fv；以下、scFvと表記する）、ジスルフィド安定化抗体（disulfide stabilized Fv；以下、dsFvと表記する）、2量体V領域断片（以下、Dibodyと表記する）、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）。

[0045] Fabは、IgGのヒンジ領域で2本のH鎖を架橋している2つのジスルフィド結合（S-S結合）の上部のペプチド部分を酵素パパイニンで分解して得られる、H鎖のN末端側約半分とL鎖全体で構成される、分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用されるFabは、上記本発明のモノクローナル抗体をパパイニン処理して得ることができる。または、上記本発明のモノクローナル抗体のFabをコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを細胞へ導入することにより発現させることによってもFabを製造することができる。

[0046] F(ab')₂は、IgGのヒンジ領域の2個のS-S結合の下部を酵素ペプシンで分解して得られる、2つのFab'領域がヒンジ部分で結合して構成される、分子量約10万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用するF(ab')₂は、上記本発明のモノクローナル抗体をペプシン処理して得ることができる。または、当該モノクローナル抗体のF(ab')₂をコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入することにより発現させることによってもF(ab')₂を製造することができる。

[0047] Fab'は、上記F(ab')₂のヒンジ間のS-S結合を切断した分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用するFab'は、上記本発明のモノクローナル抗体のF(ab')₂を還元剤ジチオスレイトール処理して得ることができる。または、当該モノクローナル抗体のFab'をコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入することにより発現させることによってもFab'を製造することができる。

[0048] scFvは、一本のVHと一本のVLとを適当なペプチドリンカー（以下、Pと表記する）を用いて連結した、VH-P-VLないしはVL-P-VHポリペプチドであり、抗原活性を有する抗体断片である。本発明で 사용되는scFvに含まれるVHおよびVLは、上記本発明のモノクローナル抗

体のものであればよい。本発明で使用される s c F v は、本発明のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマより V H および V L をコードする c D N A を取得し、s c F v 発現ベクターを構築し、大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入することにより発現させ製造することができる。

[0049] d s F v は、V H および V L 中のそれぞれ 1 アミノ酸残基をシステイン残基に置換したポリペプチドを S - S 結合を介して結合させたものをいう。システイン残基に置換するアミノ酸残基は R e i t e r らにより示された方法 (P r o t e i n E n g i n e e r i n g 、 7 、 6 9 7 (1 9 9 4)) に従って、抗体の立体構造予測に基づいて選択することができる。本発明で使用される d s F v に含まれる V H あるいは V L は、本発明のモノクローナル抗体のものであればよい。本発明で使用される d s F v は、本発明のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマより V H および V L をコードする c D N A を取得し、適当な発現ベクターに挿入して d s F v 発現ベクターを構築し、該発現ベクターを大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入し、発現させることにより製造することができる。

[0050] D i a b o d y は、抗原結合特異性が同じ、または異なる s c F v が 2 量体を形成した抗体断片であり、同じ抗原に対する 2 価の抗原結合活性、または異なる抗原に対する 2 種類の特異的な抗原結合活性を有する抗体断片である。例えば、本発明のモノクローナル抗体に特異的に反応する 2 価の D i a b o d y は、本発明のモノクローナル抗体の V H および V L をコードする c D N A を取得し、3 ~ 1 0 残基のペプチドリinkerを有する s c F v をコードする D N A を構築し、該 D N A を細胞用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入することにより D i a b o d y を発現させることにより、製造することができる。

[0051] C D R を含むペプチドは、V H または V L の C D R の少なくとも 1 領域以上を含んで構成される。複数の C D R は、直接または適当なペプチドリinkerを介して結合させることができる。本発明で使用される C D R を含むペプチドは、本発明のモノクローナル抗体の V H および V L をコードする c D N

Aを取得した後、CDRをコードするDNAを構築し、該DNAを動物細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母、あるいは動物細胞へ導入することにより発現させることにより、製造することができる。また、CDRを含むペプチドは、Fmoc法（フルオレニルメチルオキシカルボニル法）、tBoc法（t-ブチルオキシカルボニル法）等の化学合成法によって製造することもできる。

[0052] 本発明のモノクローナル抗体又はその一部は、本発明に好適に使用され得るかぎり、その修飾物であってよい。修飾物として、ポリエチレングリコール（PEG）等の各種分子と結合した抗体を使用することができる。抗体になされる修飾とは、化学的結合を導入することによる修飾であってもよいし、抗体のアミノ酸配列になされる修飾であってもよい。本発明のモノクローナル抗体又はその一部にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこの分野においてすでに確立されている。

[0053] 別の観点においては、本発明は、本発明のヒト化モノクローナル抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを提供する。また、該ポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつ本発明の抗体と同等の活性を有する抗体をコードするポリヌクレオチドも本発明の範囲内である。

[0054] 本発明のポリヌクレオチドは、本発明の抗体をコードする限り、特に限定されず、複数のデオキシリボ核酸（DNA）またはリボ核酸（RNA）等のヌクレオチドからなる重合体である。天然以外の塩基を含んでいてよい。本発明のポリヌクレオチドは、抗体を遺伝子工学的な手法により製造するために使用することができる。また本発明の抗体と同等な機能を有する抗体をスクリーニングするために、プローブとして用いることもできる。即ち本発明の抗体をコードするポリヌクレオチド、またはその一部をプローブとして用い、ハイブリダイゼーション、遺伝子増幅技術（例えばPCR）等の技術により、該ポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズし

、かつ本発明の抗体と同等の活性を有する抗体をコードするDNAを得ることができる。このようなDNAも本発明のポリヌクレオチドに含まれる。

[0055] ハイブリダイゼーション技術 (Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press, 1989) は当業者によく知られた技術である。ハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、低ストリンジेंटな条件が挙げられる。低ストリンジेंटな条件とは、ハイブリダイゼーション後の洗浄において、例えば42℃、0.1×SSC、0.1%SDSの条件であり、好ましくは50℃、0.1×SSC、0.1%SDSの条件である。より好ましいハイブリダイゼーションの条件としては、高ストリンジेंटな条件が挙げられる。高ストリンジेंटな条件とは、例えば65℃、5×SSCおよび0.1%SDSの条件である。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有するポリヌクレオチドが効率的に得られることが期待できる。但し、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーに影響する要素としては温度や塩濃度など複数の要素が考えられ、当業者であればこれら要素を適宜選択することで同様のストリンジエンシーを実現することが可能である。

[0056] これらハイブリダイゼーション技術や遺伝子増幅技術により得られるポリヌクレオチドがコードする、本発明の抗体と機能的に同等な抗体は、通常、これら抗体とアミノ酸配列において高い相同性を有する。本発明の抗体には、本発明の抗体と機能的に同等であり、かつ該抗体のアミノ酸配列と高い相同性を有する抗体も含まれる。高い相同性とは、アミノ酸レベルにおいて、通常、少なくとも50%以上の同一性、好ましくは75%以上の同一性、さらに好ましくは85%以上の同一性、さらに好ましくは95%以上の同一性を指す。ポリペプチドの相同性を決定するには、文献 (Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730) に記載のアルゴリズムにしたがえばよい。

[0057] 本発明のヒト化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位を認識するとは、抗体がこの領域内にあるアミノ酸を認識することを意味する。

[0058] 本発明のヒト化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ヒト化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、本発明のヒト化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。

[0059] 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。

(参考例1)

[0060] ヒビ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タグを付加したヒビ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、P1-SceIおよび1-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（Me

rock-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、1.25 g/cm³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35000 rpm, 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。

(参考例2)

[0061] 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2×10⁹ 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。

(参考例3)

[0062] 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、東京腫瘍研究所)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。

(参考例4)

[0063] 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ELISA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0.35 μ g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35 μ l加えて4℃、16時間固定した。これらのウェルを90 μ l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100 μ l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90 μ lの洗浄液で1回洗浄した後、15 μ l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90 μ lの洗浄液で3回洗浄した後、15 μ lのヒヒELへ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90 μ lの洗浄液で3回洗浄した後、15 μ l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90 μ lの洗浄液で3回洗浄した後に、15 μ l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、15 μ l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、1

6 B 3、1 6 E 7、1 4 E 1 および 1 9 E 7 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、5 5 A 1 抗体が I g G 2 a、7 D 4 抗体が I g G 1、1 4 A 1 抗体が I g G 1、2 D 5 抗体が I g G 2 a、5 3 A 1 1 抗体が I g G 2 a、1 3 B 3 抗体が I g G 2 a、2 3 H 8 抗体が I g G 2 a、1 6 B 3 抗体が I g G 2 a、1 6 E 7 抗体が I g G 1、1 4 E 1 抗体が I g G 1、1 9 E 7 抗体が I g G 2 a であった。

(参考例 5)

[0064] 各 E L 抗体の E L 酵素活性阻害能の測定

5 5 A 1、7 D 4、1 4 A 1、2 D 5、5 3 A 1 1、1 3 B 3、2 3 H 8、1 6 B 3、1 6 E 7、1 4 E 1 および 1 9 E 7 の各抗体について、ヒヒ E L、カニクイザル E L、ヒト (1-1 5 7) マウスキメラ E L、ヒト (1-5 3) マウスキメラ E L、ヒト (6 1-1 1 1) マウスキメラ E L、ウサギ E L、マウス E L、ヒト (1-3 0 5) マウスキメラ E L または ヒト (2 0 2-5 0 0) マウスキメラ E L に対する E L 活性阻害能を測定した。具体的な方法を以下に示す。

2 0 mM トリス塩酸緩衝液 (p H 7. 5)、0. 5 % ウシ血清アルブミン、4 m M 塩化カルシウム、1 5 0 mM 塩化ナトリウム、2 mg/mL ヒト H D L (A t h e n s R e s e a r c h & T e c h n o l o g y 社製) で構成される反応溶液に E L 抗体を添加した後に、E L 酵素溶液を添加した (全量で 1 0 μ l)。3 7 °C で 9 0 分の反応後、E L 酵素によって H D L から生成される遊離脂肪酸 (N E F A) を N E F A C-テストワコー (和光純薬工業社製) で測定し、その N E F A 量を酵素活性指標とした。E L 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 1 A ~ 図 1 K)。図 1 A ~ 図 1 K の阻害曲線より、各抗体の 5 0 % 阻害濃度 (I C 5 0 値) を求めた。

(参考例 6)

[0065] 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p cDNA 3.1 (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。

(参考例7)

[0066] 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、15μl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90 μ lの洗浄液で3回洗浄した後、15 μ lのビオチン標識抗C2タグ抗体(Fab)とHRP標識ストربت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90 μ lの洗浄液で3回洗浄した後に、15 μ l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、15 μ l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)。

(参考例8)

[0067] 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	k_a [1/Ms]	k_d [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}

[0068] 参考例 5 ～ 8 で判明した各 E L 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

(参考例 9)

[0069] ヒト E L およびマウス E L に結合する抗体作製

参考例 1 と同様の方法でマウス E L を発現するアデノウイルスを調製し、E L ノックアウトマウスに参考例 2 と同様の方法で免疫した。実施例 3 および 4 と同様の方法でヒトおよびマウス E L 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}

(参考例10)

[0070] 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、19E7および16F6抗体に対する相対的な結合活性を図7H-Lに示した。

[0071] 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。

[0072] 図7 H-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。

(参考例11)

[0073] 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-4Lに示した。

[0074] 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 Publications)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

[0075] マウスモノクローナル抗体のヒト化

上記のように作製した16B3、55A1、53A11、23H8、13B3および16F6のマウスモノクローナル抗体ならびにWO2013/054830に記載されている12B10のマウスモノクローナル抗体の合計7個のモノクローナル抗体を基にして、ヒト化抗体の作製を行った。

具体的には、各マウスモノクローナル抗体のCDR残基をヒト抗体フレームワークに導入したヒト化可変領域をヒト κ 定常ドメインおよびヒト γ 1定常ドメインを含有するp c DNAをもとにしたプラスミド誘導体に挿入することにより、ヒト化を行った。

上記の方法により、16B3抗体を基にして、h16B3-S1、h16B3-S2、h16B3-S3、h16B3-S4、h16B3-S5、h16B3-S6、h16B3-S7、h16B3-S8、h16B3-F1、h16B3-F2およびh16B3-F3の合計11種類のヒト化抗体を作製した。これら11種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図8A、図8B、図8Cおよび図8Dに示した。

上記の方法により、55A1抗体を基にして、h55A1-S1、h55A1-S2、h55A1-S3、h55A1-S4、h55A1-S5、h55A1-S6、h55A1-S7、h55A1-F1、h55A1-F2、h55A1-F3、h55A1-F4、h55A1-F5およびh55A1-F6の合計13種類のヒト化抗体を作製した。これら13種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図9A、図9B、図9Cおよび図9Dに示した。

上記の方法により、53A11抗体を基にして、h53A11-S1、h53A11-S2、h53A11-S3およびh53A11-S4の合計4種類のヒト化抗体を作製した。4種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図10Aおよび図10Bに示した。

上記の方法により、23H8抗体を基にして、h23H8-S1、h23H8-S2およびh23H8-S3の合計3種類のヒト化抗体を作製した。これら3種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図11Aおよび図11Bに示した。

上記の方法により、13B3抗体を基にして、h13B3-S1、h13B3-S2、h13B3-S3およびh13B3-S4の合計4種類のヒト化抗体を作製した。これら4種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを

図 1 2 A および図 1 2 B に示した。

上記の方法により、1 2 B 1 0 抗体を基にして、h 1 2 B 1 0 - S 1、h 1 2 B 1 0 - S 2、h 1 2 B 1 0 - S 3 および h 1 2 B 1 0 - S 4 の合計 4 種類のヒト化抗体を作製した。これら 4 種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図 1 3 A および図 1 3 B に示した。

上記の方法により、1 6 F 6 抗体を基にして、h 1 6 F 6 - S 1、h 1 6 F 6 - S 2、h 1 6 F 6 - S 3、h 1 6 F 6 - S 4 および h 1 6 F 6 - S 5 の合計 5 種類のヒト化抗体を作製した。これら 5 種類のヒト化抗体の可変領域のアライメントを図 1 4 A および図 1 4 B に示した。

これらの 4 4 種類のヒト化抗体の可変領域のアミノ酸配列の概要を表 7 - 1 および 7 - 2 にまとめ、これらのヒト化抗体の可変領域のアミノ酸配列を図 1 5 ~ 図 2 1 に示した。

[表7-1]

mAb	Heavy chain			Light chain		
	VH	JH	Mutation	VK	JK	Mutation
h16B3-S1	3-23*04	6*01		4-1*01	2*01	
h16B3-S2	3-23*04	6*01	K94R	4-1*01	2*01	
h16B3-S3	3-23*04	6*01	K94R, R98K, Y100BF	4-1*01	2*01	
h16B3-S4	3-23*04	6*01	K94R, R98K, Y100BF	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-S5	3-23*04	6*01	K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	
h16B3-S6	3-23*04	6*01	K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-S7	3-23*04	6*01	G31A, E50D, K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	
h16B3-S8	3-23*04	6*01	G31A, E50D, K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-F1	3-23*04	6*01	K94R	1-39*01	2*01	
h16B3-F2	3-23*04	6*01	K94R	3-15*01	2*01	
h16B3-F3	3-23*04	6*01	K94R	3-20*01	2*01	
h55A1-S1	7-4-1*01	6*03		7-3*01	4*02	
h55A1-S2	7-4-1*01	6*03	M34L, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S3	7-4-1*01	6*03	M34L, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-S4	7-4-1*01	6*03	G33A, P57G, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S5	7-4-1*01	6*03	G33A, P57G, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-S6	7-4-1*01	6*03	G33A, M34L, P57G, D62E, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S7	7-4-1*01	6*03	G33A, M34L, P57G, D62E, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-F1	7-4-1*01	6*03		1-33*01	4*02	
h55A1-F2	1-18*01	6*03		3-15*01	4*02	

[表7-2]

h55A1-F3	1-18*01	6*03		1-39*01	4*02	
h55A1-F4	1-18*01	6*03		3-20*01	4*02	
h55A1-F5	1-46*01	6*03		1-39*01	4*02	
h55A1-F6	1-46*01	6*03		3-15*01	4*02	
h53A11-S1	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	P8L, Y49K
h53A11-S2	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	P8L
h53A11-S3	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	Y49K
h53A11-S4	1-3*01	6*02		3-15*01	2*01	Y49K
h23H8-S1	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	
h23H8-S2	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	Y49S, P80R
h23H8-S3	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	Y49S
h13B3-S1	1-46*03	6*01		3-20*01	4*01	
h13B3-S2	1-2*01	6*01		3-20*01	4*01	
h13B3-S3	1-46*03	6*01		3-11*01	4*01	
h13B3-S4	1-2*01	6*01		3-11*01	4*01	
h12B10-S1	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99Y, P100Y, P101D, S102V	1-33*01	2*04	
h12B10-S2	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99F, P100Y, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h12B10-S3	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99F, P100F, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h12B10-S4	3-33*01	5*01	T31S, S95D, Y96H, D97L, G98V, S99F, P100F, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h16F6-S1	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S
h16F6-S2	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S67A
h16F6-S3	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S63T, S 67A
h16F6-S4	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S63T, S 67A, L73F
h16F6-S5	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	T20S, A43S, S 63T, S67A, L7 3F

实施例 2

[0076] ヒト化EL抗体のEL酵素阻害活性の測定

実施例1で作製したプラスミドを用いて、ヒト化抗体のタンパク質を発現させて、Protein Aを用いて抗体を精製した。ヒト化抗体によるEL酵素阻害活性は、以下の方法で実施した。

具体的には、20mM トリス塩酸緩衝液(pH 7.5)、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EL抗体を添加した後に、EL酵素溶液を添加した(全量で10 μ l)。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、ヒトEL、ヒト(1-305)マウスキメラEL、ヒト(331-459)マウスキメラEL、カニクイザルELまたはマウスELに対する各抗体の50%阻害濃度(IC50値)を表8-11に示した。

16B3抗体については、h16B3-S1、h16B3-S2、h16B3-S3、h16B3-S4、h16B3-S5、h16B3-S6、h16B3-S7、h16B3-S8、16B3-F1、16B3-F2および16B3-F3のヒト化抗体は、基の16B3抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。この結果から、重鎖94番のアミノ酸はKまたはRが許容され则认为られ、重鎖の31番のアミノ酸はGまたはAが許容され则认为られ、重鎖の50番のアミノ酸はEまたはDが許容され则认为られ、重鎖98番のアミノ酸はRまたはKが許容され则认为られ、重鎖100番のアミノ酸はHまたはRが許容され则认为られ、重鎖100B番のアミノ酸はYまたはFが許容され则认为られ、重鎖102番のアミノ酸はVまたはLが許容され则认为られ、軽鎖93番のアミノ酸はKまたはRが許容され则认为られる。また、ヒト化抗体に用いられるgermline配列は軽鎖可変領域がIGKV4-1*01、IGKV1-39*01、I

G K V 3 - 1 5 * 0 1 または I G K V 3 - 2 0 * 0 1 が許容されると考えられる。

5 5 A 1 抗体については、h 5 5 A 1 - S 1、h 5 5 A 1 - S 2、h 5 5 A 1 - S 3、h 5 5 A 1 - S 4、h 5 5 A 1 - S 5、h 5 5 A 1 - S 6、h 5 5 A 1 - S 7、h 5 5 A 1 - F 1、h 5 5 A 1 - F 2、h 5 5 A 1 - F 3、h 5 5 A 1 - F 4、h 5 5 A 1 - F 5 および h 5 5 A 1 - F 6 のヒト化抗体は、基の 5 5 A 1 抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。この結果から、重鎖 3 3 番のアミノ酸は G または A が許容されと考えられ、重鎖 3 4 番のアミノ酸は M または L が許容されと考えられ、重鎖 5 7 番目のアミノ酸は P または G が許容されと考えられ、重鎖 6 2 番のアミノ酸は D または E が許容されと考えられ、重鎖 9 7 番のアミノ酸は Y または F が許容されと考えられ、重鎖 1 0 0 B 番のアミノ酸は Y または F が許容されと考えられ、軽鎖 9 0 番のアミノ酸は Q または N が許容されと考えられる。また、ヒト化抗体に用いられる g e r m l i n e 配列は重鎖可変領域が I G H V 7 - 4 - 1 * 0 2、I G H V 1 - 1 8 * 0 1 または I G H V 1 - 4 6 * 0 1 が許容されと考えられ、軽鎖可変領域が I G K V 7 - 3 * 0 1、I G K V 1 - 3 3 * 0 1、I G K V 1 - 3 9 * 0 1、I G K V 3 - 1 5 * 0 1 または I G K V 3 - 2 0 * 0 1 が許容されと考えられる。

5 3 A 1 1 抗体については、h 5 3 A 1 1 - S 4 のヒト化抗体は、中和活性が減弱した。しかし、h 5 3 A 1 1 - S 1、h 5 3 A 1 1 - S 2 および h 5 3 A 1 1 - S 3 のヒト化抗体は、基の 5 3 A 1 1 抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。この結果から、重鎖 R 9 4 K および軽鎖 P 8 L の変異の組み合わせ、もしくは、重鎖の R 9 4 K と軽鎖 Y 4 9 K の変異の組み合わせは、ヒト化抗体の中和活性に望ましいと考えられる

2 3 H 8 抗体については、h 2 3 H 8 - S 1 のヒト化抗体は中和活性が減弱した。しかし、h 2 3 H 8 - S 2 および h 2 3 H 8 - S 3 のヒト化抗体は、基の 2 3 H 8 抗体とほぼ同等もしくは増強された中和活性を示した。この結果から、軽鎖の Y 4 9 S、P 8 0 R の変異は、ヒト化抗体の中和活性に望

ましいと考えられる。

13B3抗体については、h13B3-S1、h13B3-S2、h13B3-S3およびh13B3-S4のヒト化抗体は、基の13B3抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。

12B10抗体については、h12B10-S1、h12B10-S2、h12B10-S3およびh12B10-S4のヒト化抗体は、基の12B10抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。

16F6抗体については、h16F6-S1、h16F6-S2、h16F6-S3、h16F6-S4およびh16F6-S5のヒト化抗体は、基の16F6抗体とほぼ同等もしくは増強した中和活性を示した。この結果から、重鎖R94Vの変異、および軽鎖A43Sの変異はヒト化抗体の中和活性に望ましいと考えられ、軽鎖20番目のアミノ酸はTまたはSが許容され则认为られ、軽鎖63番目のアミノ酸はSまたはTが許容され则认为られ、軽鎖67番目のアミノ酸はSまたはAが許容され则认为られ、軽鎖73番目のアミノ酸はLまたはFが許容され则认为られる。

[表8]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Human EL
h16B3-S2	4.6
h55A1-S1	3.9
h53A11-S1	9.7
h23H8-S2	4.5
h13B3-S1	2.3

[表9-1]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Chimeric EL
16B3 (mouse mAb)	1.3
h16B3-S1	2.7
h16B3-S2	5.3
h16B3-S3	1.9
h16B3-S4	1.7
h16B3-S5	1.2
h16B3-S6	1.0
h16B3-S7	1.4
h16B3-S8	1.4
h16B3-F1	2.3
h16B3-F2	2.4
h16B3-F3	2.0
55A1 (mouse mAb)	1.1
h55A1-S1	2.2
h55A1-S2	1.1
h55A1-S3	1.2
h55A1-S4	1.1
h55A1-S5	1.3
h55A1-S6	1.2
h55A1-S7	1.0
h55A1-F1	1.9
h55A1-F2	2.1
h55A1-F3	1.1
h55A1-F4	2.4
h55A1-F5	1.3

[表9-2]

h55A1-F6	2.3
53A11 (mouse mAb)	2.6
h53A11-S1	2.1
h53A11-S2	2.7
h53A11-S3	1.8
23H8 (mouse mAb)	1.7
h23H8-S2	1.7
h23H8-S3	2.0
13B3 (mouse mAb)	4.1
h13B3-S1	3.0
h13B3-S2	9.0
h13B3-S3	2.1
h13B3-S4	2.6
12B10 (mouse mAb)	15
h12B10-S1	6.0
h12B10-S2	5.4
h12B10-S3	4.9
h12B10-S4	6.2

[表10]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Cynomolgus monkey EL
16B3 (mouse mAb)	1.8
h16B3-S1	3.6
h16B3-S2	1.9
55A1 (mouse mAb)	1.3
h55A1-S1	1.6
53A11 (mouse mAb)	2.7
h53A11-S1	1.7
h53A11-S2	1.8
h53A11-S3	1.2
h53A11-S4	12
23H8 (mouse mAb)	1.4
h23H8-S1	26
h23H8-S2	1.7
h23H8-S3	1.8
13B3 (mouse mAb)	3.1
h13B3-S1	2.4
h13B3-S2	3.6
h13B3-S3	4.1
h13B3-S4	2.9

[表11]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]	
	Baboon EL	Mouse
h16F6-S1	2.6	3.1
h16F6-S2	3.3	3.0
h16F6-S3	3.1	3.3
h16F6-S4	2.6	2.0
h16F6-S5	2.0	2.1

実施例 3

[0077] ヒト化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p cDNA 3.1 (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、各抗体の50%阻害濃度(IC50値)を表12に示した。

その結果、h16B3-S2、h55A1-S1、h53A11-S1、h23H8-S2およびh13B3-S1のヒト化抗体が、HLとLPLの酵素活性を阻害しないことがわかった。

[表12]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]	
	Human HL	Human LPL
h16B3-S2	>400	>400
h55A1-S1	>1800	>1800
h53A11-S1	>400	>400
h23H8-S2	>400	>400
h13B3-S1	>400	>400

実施例 4

[0078] ヒト化EL抗体の結合親和性測定

各ヒト化EL抗体の結合親和性をB i a c o r eを用いて測定した。抗C2タグ抗体をS e n s o r c h i p C M 5 (G E H e a l t h C a r e社製)にアミンカップリング法により固定化し、H B S - P (G E H e a l t h C a r e社製)で希釈したヒト(1-305)マウスキメラEL、ヒト(331-459)マウスキメラEL、カニクイザルELまたはマウスELへパリン抽出液を添加し、S e n s o r C h i pにELをトラップした。その後、H B S - Pで希釈したEL抗体を添加し、B I A e v a l u a t i o n s o f t w a r eを用いて、B i v a l e n t f i t t i n gにより結合親和性を算出した。各抗体のヒト(1-305)マウスキメラEL、ヒト(331-459)マウスキメラEL、カニクイザルELまたはマウスELに対する結合親和性を表13-1、表13-2、表14および表15に示した。

[表13-1]

mAb	Affinity for human-mouse chimeric EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16B3-S2	2.4×10^4	2.2×10^{-4}	9.3×10^{-9}
h16B3-S3	3.0×10^4	1.3×10^{-4}	4.5×10^{-9}
h16B3-S4	6.1×10^4	1.8×10^{-4}	3.0×10^{-9}
h16B3-S5	5.4×10^4	5.7×10^{-5}	1.0×10^{-9}
h16B3-S6	6.0×10^4	5.8×10^{-5}	1.0×10^{-9}
h16B3-S7	5.0×10^4	5.9×10^{-5}	1.2×10^{-9}
h16B3-S8	5.2×10^4	4.0×10^{-5}	7.8×10^{-10}
h16B3-F1	3.8×10^4	2.0×10^{-4}	5.2×10^{-9}
h16B3-F2	2.9×10^4	1.1×10^{-4}	3.8×10^{-9}
h16B3-F3	1.9×10^4	2.0×10^{-4}	1.0×10^{-8}
h55A1-S1	2.7×10^4	8.6×10^{-4}	3.1×10^{-8}
h55A1-S2	3.5×10^4	3.7×10^{-4}	1.1×10^{-8}
h55A1-S3	1.2×10^5	5.1×10^{-4}	4.2×10^{-9}
h55A1-S4	8.0×10^4	2.4×10^{-4}	3.0×10^{-9}
h55A1-S5	2.7×10^4	3.3×10^{-4}	1.2×10^{-8}
h55A1-S6	4.7×10^4	6.3×10^{-5}	1.4×10^{-9}
h55A1-S7	1.1×10^5	5.5×10^{-4}	5.1×10^{-9}

[表13-2]

h55A1-F1	2.0×10^5	1.7×10^{-5}	8.4×10^{-11}
h55A1-F2	1.6×10^5	2.6×10^{-5}	1.7×10^{-10}
h55A1-F3	1.1×10^5	3.3×10^{-5}	2.9×10^{-10}
h55A1-F4	1.4×10^5	3.0×10^{-5}	2.2×10^{-10}
h55A1-F5	1.4×10^5	1.6×10^{-5}	1.1×10^{-10}
h55A1-F6	1.6×10^5	4.8×10^{-6}	3.0×10^{-10}
h12B10-S1	1.9×10^5	3.5×10^{-4}	1.9×10^{-9}
h12B10-S2	2.4×10^5	3.3×10^{-5}	1.4×10^{-10}
h12B10-S3	1.5×10^5	1.7×10^{-5}	1.1×10^{-10}
h12B10-S4	5.5×10^5	3.9×10^{-5}	7.2×10^{-10}

[表14]

mAb	Affinity for Cynomolgus monkey EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16B3-S1	9.4×10^4	1.0×10^{-3}	1.1×10^{-8}
h16B3-S2	5.1×10^4	1.0×10^{-4}	2.0×10^{-9}
h55A1-S1	4.4×10^5	2.6×10^{-4}	5.9×10^{-10}
h53A11-S1	1.3×10^5	3.0×10^{-4}	2.3×10^{-9}
h53A11-S2	1.5×10^5	6.5×10^{-4}	4.3×10^{-9}
h53A11-S3	1.2×10^5	7.0×10^{-4}	5.8×10^{-9}
h23H8-S1	1.0×10^5	3.6×10^{-3}	3.6×10^{-8}
h23H8-S2	2.3×10^5	9.9×10^{-4}	4.3×10^{-9}
h23H8-S3	3.7×10^5	1.5×10^{-4}	4.1×10^{-10}
h13B3-S1	7.6×10^4	4.3×10^{-4}	5.7×10^{-9}
h13B3-S2	4.5×10^4	1.4×10^{-4}	3.1×10^{-9}
h13B3-S3	6.6×10^4	8.5×10^{-4}	1.3×10^{-8}
h13B3-S4	1.1×10^5	3.8×10^{-4}	3.5×10^{-9}

[表15]

mAb	Affinity for Baboon EL			Affinity for Mouse EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16F6-S1	1.3×10^6	7.4×10^{-4}	5.7×10^{-10}	1.2×10^6	1.9×10^{-4}	1.6×10^{-10}

産業上の利用可能性

[0079] 本発明の血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するヒト化抗体は、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位を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するヒト化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位を認識する、請求項1に記載のヒト化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、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位のカイロシン、63位のグリシン、65位のチロシンまたは100位のアスパラギンを認識する、請求項1または2に記載のヒト化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50位のアルギニン、60位のグルタミン酸、61位のカイロシン、65位のチロシンまたは100位のアスパラギンを認識する、請求項1または2に記載のヒト化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65位のチロシンを認識する、請求項1または請求項2に記載のヒト化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位を認識する、血管内皮リパーゼの酵素活性を阻害するヒト化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位を認識する、請求項6に記載のヒト化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位のカイロシン、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位のバリンまたは273位のグルタミン酸を認識する、請求項6または7に記載のヒト化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位のプロリンまたは251位のグリシンを認識する、請求項6または7に記載のヒト化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位のプロリンおよび251位を認識する、請求項6または7に記載のヒト化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2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

4) 配列番号2、配列番号3および配列番号4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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

10) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 1) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 2) 配列番号2、配列番号3および配列番号8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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 4) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

15) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

16) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

17) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

18) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

19) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

20) 配列番号2、配列番号3および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

21) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

22) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

23) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

24) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号7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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

25) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

26) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

27) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

28) 配列番号11、配列番号12および配列番号10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5、配列番号6および配列番号9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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

29) 配列番号13、配列番号14および配列番号15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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

30) 配列番号13、配列番号14および配列番号15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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

31) 配列番号13、配列番号14および配列番号15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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

32) 配列番号13、配列番号14および配列番号15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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

33) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

34) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

35) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

36) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

37) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

38) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

39) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

40) 配列番号19、配列番号14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16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

41) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

42) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

43) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

44) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

45) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

46) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

47) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

48) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

49) 配列番号25、配列番号106および配列番号24のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

50) 配列番号25、配列番号106および配列番号24のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

51) 配列番号25、配列番号106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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

52) 配列番号25、配列番号106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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号18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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

53) 配列番号25、配列番号106および配列番号24のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

54) 配列番号25、配列番号106および配列番号24のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

55) 配列番号25、配列番号106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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

56) 配列番号25、配列番号106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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号16、配列番号17および配列番号21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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

57) 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29、配列番号30および配列番号31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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

58) 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29、配列番号30および配列番号31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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

59) 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29、配列番号30および配列番号31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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

60) 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29、配列番号30および配列番号31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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

61) 配列番号32、配列番号33および配列番号34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35、配列番号36および配列番号37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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

62) 配列番号32、配列番号33および配列番号34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35、配列番号36および配列番号37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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

63) 配列番号32、配列番号33および配列番号34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35、配列番号36および配列番号37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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

64) 配列番号32、配列番号33および配列番号34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35、配列番号36および配列番号37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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

65) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号41、配列番号42および配列番号43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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

66) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号41、配列番号42および配列番号43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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

67) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号41、配列番号42および配列番号43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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

68) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号41、配列番号42および配列番号43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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

69) 配列番号44、配列番号45および配列番号46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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

70) 配列番号44、配列番号45および配列番号46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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

71) 配列番号44、配列番号45および配列番号46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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

72) 配列番号44、配列番号45および配列番号46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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

73) 配列番号44、配列番号45および配列番号50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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

74) 配列番号44、配列番号45および配列番号50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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

75) 配列番号44、配列番号45および配列番号50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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

76) 配列番号44、配列番号45および配列番号50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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

77) 配列番号44、配列番号45および配列番号51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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

78) 配列番号44、配列番号45および配列番号51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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

79) 配列番号44、配列番号45および配列番号51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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

80) 配列番号44、配列番号45および配列番号51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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

81) 配列番号52、配列番号45および配列番号53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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

82) 配列番号52、配列番号45および配列番号53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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

83) 配列番号52、配列番号45および配列番号53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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

84) 配列番号52、配列番号45および配列番号53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47、配列番号48および配列番号49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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

85) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号57、配列番号58および配列番号59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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

86) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号57、配列番号58および配列番号59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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

87) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号57、配列番号58および配列番号59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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

88) 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を含む重鎖可変領域、ならびに、

配列番号57、配列番号58および配列番号59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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項12]

1) 配列番号60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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号60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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

3) 配列番号60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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

4) 配列番号60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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

5) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

7) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

8) 配列番号 6 2 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

9) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

10) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

11) 配列番号 6 3 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

12) 配列番号 6 3 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 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 3) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 4) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 5) 配列番号 6 3 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 6) 配列番号 6 3 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 6 4 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 7) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

1 8) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 6 1 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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

19) 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

20) 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

21) 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64のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

22) 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64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

23) 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64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

24) 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64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

25) 配列番号66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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

26) 配列番号66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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

27) 配列番号66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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

28) 配列番号66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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

29) 配列番号66のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号64のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

30) 配列番号66のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

31) 配列番号66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64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

32) 配列番号66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64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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

33) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

34) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号67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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

35) 配列番号62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67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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

36) 配列番号62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67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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

37) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号68のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

38) 配列番号62のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

39) 配列番号62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68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

40) 配列番号62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68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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

41) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

42) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

43) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

44) 配列番号62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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

45) 配列番号70のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

46) 配列番号70のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

47) 配列番号70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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

48) 配列番号70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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

49) 配列番号72のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

50) 配列番号72のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号71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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

５１）配列番号７２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７１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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

５２）配列番号７２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７１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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

５３）配列番号７２のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号７３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

５４）配列番号７２のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

５５）配列番号７２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７３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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

56) 配列番号72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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

57) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

58) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

59) 配列番号74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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

60) 配列番号74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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 1) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 2) 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 3) 配列番号 7 4 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 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 4) 配列番号 7 4 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 7 3 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 5) 配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

6 6) 配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 7 1 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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

67) 配列番号75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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

68) 配列番号75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71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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

69) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号73のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

70) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

71) 配列番号75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73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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

72) 配列番号75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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

73) 配列番号70のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

74) 配列番号70のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号76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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

75) 配列番号70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76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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

76) 配列番号70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76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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

77) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

78) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

79) 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重鎖可変領域、および

配列番号78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

80) 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重鎖可変領域、および

配列番号78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

81) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

82) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号79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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

８３）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重鎖可変領域、および

配列番号７９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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８４）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重鎖可変領域、および

配列番号７９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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８５）配列番号７７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８６）配列番号７７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号８０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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８７）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重鎖可変領域、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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８８）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重鎖可変領域、および

配列番号８０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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

８９）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７９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

９０）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７９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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

９１）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７９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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

９２）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７９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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

93) 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78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

94) 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78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

95) 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78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

96) 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78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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

97) 配列番号82のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号83のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

98) 配列番号82のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号83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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

99) 配列番号82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83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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

100) 配列番号82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83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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

101) 配列番号82のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号84のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

102) 配列番号82のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号84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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

103) 配列番号82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84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ヒト化モノクローナル抗体またはその

抗体断片、

104) 配列番号82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84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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

105) 配列番号82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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

106) 配列番号82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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

107) 配列番号82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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

108) 配列番号82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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

109) 配列番号86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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

110) 配列番号86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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

111) 配列番号86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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

112) 配列番号86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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

113) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号88のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

114) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号88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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

115) 配列番号87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88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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

116) 配列番号87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88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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

117) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号89のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

118) 配列番号87のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

119) 配列番号87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 89 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

120) 配列番号 87 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 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

121) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 90 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

122) 配列番号 87 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 90 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

123) 配列番号 87 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 90 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

124) 配列番号 87 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 90 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

125) 配列番号 91 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 92 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

126) 配列番号 91 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 92 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

127) 配列番号 91 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 92 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

128) 配列番号 91 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 92 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

129) 配列番号93のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号92のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

130) 配列番号93のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号92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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

131) 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重鎖可変領域、および

配列番号92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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

132) 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重鎖可変領域、および

配列番号92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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

133) 配列番号91のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号94のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

134) 配列番号91のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号94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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

135) 配列番号91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94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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

136) 配列番号91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94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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

137) 配列番号93のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号94のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

138) 配列番号93のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号94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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

139) 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重鎖可変領域、および

配列番号 94 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

140) 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重鎖可変領域、および

配列番号 94 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

141) 配列番号 95 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

142) 配列番号 95 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

143) 配列番号 95 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 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

144) 配列番号 95 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 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

145) 配列番号 97 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

146) 配列番号 97 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

147) 配列番号 97 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 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

148) 配列番号 97 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 96 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ヒトモノクローナル抗体またはその抗体断片、

149) 配列番号 98 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

150) 配列番号 98 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および配列番号 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

151) 配列番号 98 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

152) 配列番号 98 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

153) 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 96 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

154) 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 96 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ヒト化モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、

155) 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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

156) 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96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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

157) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号101のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

158) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号101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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

159) 配列番号100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101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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

160) 配列番号100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101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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

161) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号102のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

162) 配列番号100のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号102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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

163) 配列番号100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102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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

164) 配列番号100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 102 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

165) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

166) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

167) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

168) 配列番号 100 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

169) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

び、

配列番号 104 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

170) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 104 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

171) 配列番号 100 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 104 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

172) 配列番号 100 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 104 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

173) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 105 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

174) 配列番号 100 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および

配列番号 105 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

175) 配列番号 100 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 105 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

176) 配列番号 100 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 105 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項13]

1) 配列番号 60 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 64 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

2) 配列番号 60 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

3) 配列番号 60 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

- 4) 配列番号 60 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 5) 配列番号 62 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 64 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 6) 配列番号 63 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 7) 配列番号 63 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 8) 配列番号 63 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 9) 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 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 10) 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 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 11) 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 12) 配列番号 66 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号 67 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、
- 13) 配列番号 66 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、

配列番号 68 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

14) 配列番号 66 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ヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

15) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 73 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

16) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 78 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

17) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

18) 配列番号 70 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

19) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 76 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

20) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 78 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

21) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号 79 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

22) 配列番号 72 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

ノクローナル抗体またはその抗体断片、

23) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

24) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

25) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

26) 配列番号74のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

27) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

28) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号78のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

29) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号79のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

30) 配列番号75のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、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するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

31) 配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、
配列番号71のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

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

３３）配列番号７７のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号７６のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

３４）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７１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

３５）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７３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

３６）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７６のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化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８０のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

３８）配列番号８６のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号８３のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

３９）配列番号８６のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、および、配列番号８４のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を有するヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片、

からなる群から選ばれるヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項14] 請求項１～１３のいずれかに記載のヒト化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15] 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 1 4 記載の医薬組成物。
- [請求項16] 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、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載のヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項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請求項 1 6 記載のヒト化モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項18] 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載のヒト化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。
- [請求項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、請求項 1 8 記載の方法。