(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-516300
(P2020-516300A)
(43)公表日　令和2年6月11日(2020.6.11)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C12N 15/13 | (2006.01) | C12N | 15/13 | | 4B064 |
| C07K 16/28 | (2006.01) | C07K | 16/28 | ZNA | 4B065 |
| C12N 15/63 | (2006.01) | C12N | 15/63 | Z | 4C085 |
| C12N 1/15 | (2006.01) | C12N | 1/15 | | 4C087 |
| C12N 1/19 | (2006.01) | C12N | 1/19 | | 4H045 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 200 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-556200 (P2019-556200)
(86)(22)出願日　平成30年4月13日 (2018.4.13)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月26日 (2019.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/NL2018/050234
(87)国際公開番号　WO2018/190719
(87)国際公開日　平成30年10月18日 (2018.10.18)
(31)優先権主張番号　2018708
(32)優先日　平成29年4月13日 (2017.4.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オランダ(NL)
(31)優先権主張番号　2019166
(32)優先日　平成29年7月3日 (2017.7.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オランダ(NL)

(71)出願人　512333423
アデュロ・バイオテック・ホールディングス・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
ＡＤＵＲＯ　ＢＩＯＴＥＣＨ　ＨＯＬＤＩＮＧＳ，　ＥＵＲＯＰＥ　Ｂ．Ｖ．
オランダ、エン・エル－５３４９　アー・ベー　オス、クローステルストラート、９、エル・イクス・１１０１
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＳＩＲＰアルファ抗体

(57)【要約】
本発明は、抗ＳＩＲＰα抗体に関し、そして癌および感染性疾患などの疾患の処置におけるこれらの抗体の使用に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｍ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｎ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｏ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｐ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｑ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
および
ｒ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
のうちの１つまたは複数、そして場合によりそれぞれを含むか、あるいは
ｓ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｔ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｕ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｖ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｗ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、および
ｘ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
のうちの１つまたは複数、そして場合によりそれぞれを含む、
ヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項２】
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１と異なるアミノ酸配列と、
を含む重鎖配列のそれぞれ；および／または
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４と異なるアミノ酸配列と、
を含む軽鎖配列のそれぞれを含むか、あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列と、
を含む重鎖配列のそれぞれ、および／または

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列と、
を含む軽鎖配列のそれぞれを含む、請求項１に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項３】
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
の一方または両方を含むか、あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
の一方または両方を含む、
請求項２に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４】

以下の特徴：
１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合すること；
１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合すること；
５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２への前記抗体の$EC_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、より好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しないこと；
１０．０ｎＭ未満、より好ましくは５．０ｎＭ未満、より好ましくは２．５ｎＭ未満、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下の$IC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害すること；および
少なくとも７９、より好ましくは８５のＴ２０「ヒト性（ｈｕｍａｎｎｅｓｓ）」スコアを示すこと、
を有する、請求項３に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５】

以下の重鎖配列／軽鎖配列の組み合わせ：
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のもの、
のうちの１つを含む、請求項１に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項６】

前記抗体が、インタクトＩｇＧである、請求項１～５の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項７】

前記抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む、請求項１～６の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項８】

前記抗体が、突然変異型ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む、請求項１～６の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項９】

前記抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、請求項１～６の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１０】

請求項５に記載の抗体と同じヒトＳＩＲＰαのエピトープに、抗体として結合する抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１１】

ヒト化されている、請求項１～１０のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１２】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１３】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１４】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１５】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１６】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１７】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１８】

哺乳動物細胞による発現に特徴的なグリコシル化パターンを含み、場合によりＣＨＯ細胞からの発現によりグリコシル化される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１９】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、７、１０、１２、１４、１６、１８、３０、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２の任意の１つのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、を含む単離されたポリペプチド。

【請求項２０】

請求項１～１８に記載の抗体もしくは抗原結合断片の任意の１つ、または請求項１９に記載のポリペプチドの任意の１つをコードする単離された核酸。

【請求項２１】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７

％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、および／あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
を含む、請求項２０に記載の単離された核酸。

【請求項２２】
請求項２０または２１に記載の単離された核酸を含む発現ベクター。

【請求項２３】
抗ＳＩＲＰα抗体の重鎖配列および軽鎖配列の両方をコードし、以下の
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のもの、
からなる群から選択される第一の核酸配列／第二の核酸配列を含む、請求項２２に記載の発現ベクター。

【請求項２４】
請求項２２または２３に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項２５】
全長抗ＳＩＲＰα抗体を産生する、請求項２４に記載の宿主細胞。

【請求項２６】
細菌細胞、ヒト細胞、哺乳動物細胞、ピチア細胞、植物細胞、ＨＥＫ２９３細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣細胞である、請求項２４または２５の１項に記載の宿主細胞。

【請求項２７】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片と、医薬的に許容できる担体または希釈剤と、を含む組成物。

【請求項２８】
ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する第二の抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、本発明の前記抗体または抗原結合断片が前記第二の抗体により前記抗体を介した細胞破壊を増進する、請求項２７に記載の組成物。

【請求項２９】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２ｂ、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、　ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジヌツキシマブ（Ｄｉｎｉｔｕｘｉｍａｂ）、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、（ＣＤ２０）２ｘＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレムツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツモマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ（ｏｔｌｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、Ｐａｎｋｏｍａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポルツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）からなる群から選択される、請求項２９に記載の組成物。
【請求項３１】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＤＣＰを誘導する、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３２】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、ファルレツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、およびＭＯＲ－２０８からなる群から選択される、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３３】
抗ＣＤ２７抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＡＰＲＩＬ抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＣＳ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＩＬＴ１抗体、抗ＩＬＴ２抗体、抗ＩＬＴ３抗体、抗ＩＬＴ４抗体、抗ＩＬＴ５抗体、抗ＩＬＴ６抗体、抗ＩＬＴ７抗体、抗ＩＬＴ８抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＩＣＯＳ、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体、抗ＮＫＧ２Ａ抗体、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＴＳＬＰ抗体、抗ＩＬ－１０抗体、ＩＬ－１０　ＰＥＧ化ＩＬ－１０、ＴＮＦ受容体タンパク質のアゴニスト（例えば、作動性抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合物）、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグ

ナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭ　タンパク質）、活性化ＮＫ細胞受容体、Ｔｏｌｌ様受容体、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、Ｂ７－Ｈ３、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＬＩＧＨＴ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＳＬＡＭ７、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤ４７の阻害剤、ＰＤ－１の阻害剤、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、ＰＤ－Ｌ２の阻害剤、ＣＴＬＡ４の阻害剤、ＴＩＭ３の阻害剤、ＬＡＧ３の阻害剤、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５）の阻害剤、ＶＩＳＴＡの阻害剤、ＢＴＬＡの阻害剤、ＴＩＧＩＴの阻害剤、ＬＡＩＲ１の阻害剤、ＩＤＯの阻害剤、ＴＤＯの阻害剤、ＣＤ１６０の阻害剤、ＴＧＦＲベータの阻害剤および環状ジヌクレオチドまたは他のＳＴＩＮＧ経路アゴニストからなる群から選択される１つまたは複数の薬剤をさらに含む、請求項２７に記載の組成物。

【請求項３４】

請求項１～１８に記載の抗体または抗原結合断片の任意の１つの重鎖および／または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、前記ポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で培養すること；ならびに場合により前記宿主細胞および／または培地から前記抗体または抗原結合断片を回収すること、

を含む、抗体または抗原結合断片を生成する方法。

【請求項３５】

試料中のＳＩＲＰαペプチドまたはその断片の存在を検出するための方法であって、前記試料を、請求項１～１８のいずれかに記載の抗体または断片と接触させること、および前記抗体または断片と前記ペプチドとの複合体の存在を検出し、前記複合体の検出が前記ＳＩＲＰαペプチドの存在を示すこと、を含む、方法。

【請求項３６】

癌または感染性疾患の処置のための、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項２７～３３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３７】

ヒト対象におけるＳＩＲＰα／ＣＤ４７シグナル伝達を低減するための、請求項１～１８に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項２７～３３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３８】

ヒト対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項２２もしくは２３の１項に記載の発現ベクター、または請求項２４～２６の１項に記載の宿主細胞、または請求項２７～３３の１項に記載の組成物の有効量を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項３９】

ヒト対象における癌を処置する方法であって、

（ｉ）ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する抗体または抗原結合断片と、

（ｉｉ）場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携した、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項２２もしくは２３の１項に記載の発現ベクター、または請求項２４～２６の１項に記載の宿主細胞、または請求項２７～３３の１項に記載の組成物と、
の有効量を前記対象に投与することを含み、
前記（ｉｉ）の投与が、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する前記抗体またはその抗原結合断片により細胞の抗体を介した破壊を増進する、方法。
【請求項４０】
ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する前記抗体またはその抗原結合断片が、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、　ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する前記抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジヌツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、（ＣＤ２０）２ｘＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレムツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツモマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポルツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）からなる群から選択される、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＤＣＰを誘導する、請求項３９または４０に記載の方法。
【請求項４３】
前記第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、ファルレツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、およびＭＯＲ－２０８からなる群から選択される、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
ヒト対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項２２もしくは２３の１項に記載の発現ベクター、または請求

項２４～２６の１項に記載の宿主細胞、または請求項２７～３３の１項に記載の組成物の有効量を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項４５】

以下の特徴：

１ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$でＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示し、好ましくは細胞ＥＬＩＳＡにより測定された場合に、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示すこと；

１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下のＥＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合すること；

１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下のＥＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合すること；

５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２への前記抗体のＥＣ$_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、より好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しないこと；

１０．０ｎＭ未満、より好ましくは５．０ｎＭ未満、より好ましくは２．５ｎＭ未満、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害すること；および

少なくとも７９、より好ましくは８５のＴ２０「ヒト性」スコアを示すこと、

のうちの１つまたは複数を有する抗体。

【請求項４６】

ＥＣ$_{50}$＜１ｎＭでＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質についても少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示す、請求項４５に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項４７】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４８】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４９】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５０】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％

もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５１】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５２】

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、請求項４５または４６に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５３】

前記抗体が、インタクトＩｇＧである、請求項４５～５２の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５４】

前記抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む、請求項４５～５２の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５５】

前記抗体が、突然変異型ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む、請求項４５～５２の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５６】

前記抗体が、突然変異型ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、請求項４５～５２の１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５７】

請求項４５～５２の１つによる抗体と同じヒトＳＩＲＰαのエピトープに、抗体として結合する抗体またはその抗原結合断片。

【請求項５８】

ヒト化されている、請求項４５～５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５９】

請求項４５～５２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片と、医薬的に許容できる担体または希釈剤と、を含む、組成物。

【請求項６０】

癌または感染性疾患の処置のための、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項５９に記載の組成物。

【請求項６１】

ヒト対象におけるＳＩＲＰα／ＣＤ４７シグナル伝達を低減するための、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項５９に記載の組成物。

【請求項６２】

ヒト対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の抗体もしくは抗原結合断片、または請求項５９に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項６３】

ヒト対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の抗体もしく

は抗原結合断片、または請求項５９に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０１７年４月１３日出願のオランダ特許出願第２０１８７０８号および２０１７年７月３日出願のオランダ特許出願第２０１９１６６号の利益を主張するものであり、それらの特許出願のそれぞれは、全ての表、図および特許請求の範囲を含む全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【０００２】

発明の分野

本発明は、抗ＳＩＲＰα抗体、および疾患の処置におけるこれらの抗体の使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

発明の背景

シグナル調節タンパク質アルファ（ＳＩＲＰα）は、ＳＩＲＰファミリーの膜糖タンパク質である。ＳＩＲＰファミリーのメンバーは、特定の共通構造モチーフを共有する。これらは、膜貫通セグメントと、３対のジスルフィド結合により連結された３つのＩｇ様ループを含むＮ末端細胞外ドメインと、を含む。しかし、Ｃ末端細胞内ドメインは、ＳＩＲＰファミリー膜の間で異なる。ＳＩＲＰαは、２つの免疫受容体チロシン依存性抑制モチーフ（ＩＴＩＭ）を形成する４つのチロシン残基を含む伸長した細胞内ドメインを有するが、ＳＩＲＰβ１は、膜貫通ドメイン内にリシン残基と、それに続いてＤＡＰ１２の受容体として働くＩＴＩＭが欠如した短い細胞内テールを含む。８つのＳＩＲＰα単一ヌクレオチド多形が同定されており、最も多く占めるのは、ＳＩＲＰαＶ１およびＳＩＲＰαＶ２であった（Ｔａｋｅｎａｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００７，８：１３１３－２３）。

【０００４】

「イートミー」シグナル（即ち、修飾自己）は、アポトーシス細胞により特異的に産生され、該細胞の表面で提示されるが、健常細胞ではそのように産生および提示されない細胞外プレイヤーであり、食細胞受容体を、そして次にシグナル伝達カスケードを活性化することにより、食作用の開始にとって重要となる。イートミーシグナルは、アポトーシス細胞上で提示されるために、細胞外トラフィッキングを必要とする。イートミーシグナルの特定のカテゴリーは、ホスファチジルセリン（ＰｔｄＳｅｒ）およびカルレチキュリン（ＣＲＴ）などの膜結合タンパク質により提供される。外在化ＰｔｄＳｅｒは、食細胞上の受容体と結合して、アポトーシス細胞のクリアランスを容易にする（エフェロサイトーシスとしても知られるプロセス）。同様にＣＲＴは、アポトーシス細胞の表面で上方制御され、食細胞上のＬＤＬ受容体関連タンパク質１（ＬＲＰ１）に結合し、それにより貪食を媒介する。

【０００５】

ＳＩＲＰαは、食細胞（例えば、マクロファージ、顆粒球、および樹状細胞）上で広範囲に発現され、膜貫通タンパク質ＣＤ４７との相互作用を通して阻害性受容体として作用する。この相互作用は、「ドント・イートミー」シグナルと称される応答を媒介する。この相互作用は、宿主細胞の食作用などの自然免疫細胞のエフェクター機能を負に調節する。ＣＤ４７は多くの場合、腫瘍細胞上に存在するため、この「ドント・イートミー」シグナルは、食細胞依存性クリアランスに対する腫瘍の抵抗性に寄与すると考えられる。ＳＩＲＰαとＳＩＲＰβ１の細胞外ドメインの類似性にもかかわらず、ＳＩＲＰファミリーのメンバーには、機能的な差が存在する。例えばＳＩＲＰβ１は、検出可能なレベルでＣＤ４７に結合せず、そのため「ドント・イートミー」シグナルを媒介しない。代わりに、ＳＩＲＰβ１は、骨髄細胞の活性化に関与する。

【０００６】
伝えられるところによれば、ＣＤ４７－ＳＩＲＰαシグナル伝達の破壊（例えば、ＣＤ４７またはＳＩＲＰαのいずれかに結合する拮抗性モノクローナル抗体による）は、インビトロでの神経膠芽腫細胞の食作用増加およびインビボでの有意な抗腫瘍活性など、固形および造血系の両方の腫瘍細胞の食作用増進をもたらす。
【発明の概要】
【０００７】
発明の概要
第一の態様において、本発明は、以下に指定された構造的および機能的特色を含む抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片を提供する。
【０００８】
様々な実施形態において、本発明は、（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）、つまり（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、のうちの１つ、２つまたは３つ全てを含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。
【０００９】
様々な他の実施形態において、本発明は、（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）、つまり（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、のうちの１つ、２つまたは３つ全てを含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。
【００１０】
特定の実施形態において、該抗体またはその抗原結合断片は、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００１１】

様々な実施形態において、本発明はまた、（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）、つまり（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、のうちの１つ、２つまたは３つ全てを含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００１２】

様々な他の実施形態において、本発明はまた、（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）、つまり（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、のうちの１つ、２つまたは３つ全てを含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００１３】

特定の実施形態において、該抗体またはその抗原結合断片は、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８

％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００１４】

様々な実施形態において、本発明は、
（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３；ならびに
（ｉｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｖｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
を含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００１５】

様々な他の実施形態において、本発明は、
（ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｉｉｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３；ならびに
（ｉｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１；（ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２；および／あるいは（ｖｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、３もしくはより多くの保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
を含むヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００１６】
さらに別の実施形態において、本発明は、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
を含む、ヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。
【００１７】
さらに別の実施形態において、本発明は、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８

％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
を含む、ヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。

【００１８】
本明細書の文脈において、「配列類似性」は、保存的変換の程度に結びつけた同一性の程度に基づく。「配列類似性」のパーセンテージは、同一または保存的変換のいずれかであるアミノ酸またはヌクレオチドのパーセンテージ、即ち、「配列類似性」＝配列同一性％＋保存的変換％である。したがって、本発明の目的では、「保存的変換」および「同一性」は、より広範囲の用語「類似性」の種類であると見なされる。したがって、配列「類似性」という用語が用いられる場合には必ず、それは、配列「同一性」および「保存的変換」を包含する。特定の実施形態によれば、保存的変換は、軽視され、配列類似性％は、配列同一性％をさす。特定の実施形態において、参照される配列同一性％により許容される配列における変換は、全て、またはほぼ全ての保存的変換であり、即ち、配列が、９０％同一であれば、残りの１０％は、全てまたはほぼ全て保存的変換である。本明細書の文脈における用語「ほぼ全て」は、許容された配列変換の少なくとも７５％、より好ましくは少なくとも８５％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５％が保存的変換であることを指す。抗体重鎖および／軽鎖の特定の実施形態において、許容された配列変換は、フレームワーク領域内であり、ＣＤＲ内ではない。

【００１９】
好ましくは該抗体は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７に従った重鎖を有する。さらに好ましくは該抗体は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８に従った軽鎖を有する。より好ましくは該重鎖は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、１２、１４、１６、１８または３０のいずれかから選択される。より好ましくは該軽鎖は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、２２、２４、２６、２８または３２のいずれかから選択される。

【００２０】
あるいは該抗体は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５に従った重鎖を有する。さらに好ましくは該抗体は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６に従った軽鎖を有する。より好ましくは該重鎖は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、８０、８２、８４、８６、８８または１０２のいずれかから選択される。より好ましくは該軽鎖は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、９２、９４、９６、９８、１００または１０４のいずれかから選択される。

【００２１】
上記実施形態のいずれかにおいて、該抗体またはその抗原結合断片は、その用語が本明細書で定義される通り、単離されていてもよい。

【００２２】
上記実施形態のいずれかにおいて、該抗体またはその抗原結合断片は、その用語が本明細書で定義される通り、組換え抗体である。
【００２３】
上記実施形態のいずれかにおいて、該抗体またはその抗原結合断片は、その用語が本明細書で定義される通り、全長抗体である。
【００２４】
本発明の抗体または抗原結合断片は、多様な種から得られてもよい。例えば本発明の抗体は、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ニワトリ、ヤギ、ヒツジ、ロバ、ヒト、ラマもしくはラクダの配列、またはそれらの配列の組み合わせ（いわゆるキメラ抗体）である免疫グロブリン配列を含んでいてもよい。最も好ましくは該抗体または抗原結合断片は、ヒトの、またはヒト化された抗体または抗原結合断片である。
【００２５】
抗体という用語は、抗原結合部分、即ち（ｉ）$V_L$、$V_H$、$C_L$および$C_H$１ドメインからなる一価断片であるＦａｂ断片；（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋によってつながった２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ’）２断片；（ｉｉｉ）$V_H$および$C_H$１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の１つのアームの$V_L$および$V_H$ドメインからなるＦｖ断片；（ｖ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；および（ｖｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）、をはじめとする抗原に結合する能力を保持する「抗原結合部位」（例えば、断片、部分配列、相補性決定領域（ＣＤＲ））を包含する。一本鎖抗体もまた、用語「抗体」の参照により包含される。好ましい治療性抗体は、インタクトＩｇＧ抗体である。本明細書で用いられる用語「インタクトＩｇＧ」は、認識された免疫グロブリンガンマ遺伝子により実質的にコードされた抗体のクラスに属するポリペプチドを意味する。ヒトでは、このクラスは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む。マウスではこのクラスは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、およびＩｇＧ３を含む。抗体のＩｇＧクラスにおける公知のＩｇドメインは、$V_H$、Ｃγ１、Ｃγ２、Ｃγ３、$V_L$、および$C_L$である。
【００２６】
上記実施形態のいずれかにおいて、該抗体またはその抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒトまたはヒト化抗体である。一実施形態において、該抗体は、ＩｇＧである。好ましい実施形態において、抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４、好ましくはヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４である。
【００２７】
上記実施形態のいずれかにおいて、本発明の該抗体またはその抗原結合断片は、上記の軽鎖可変領域、ヒトカッパまたはラムダ軽鎖定常ドメイン、およびＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４重鎖定常ドメインのいずれかを含み得る。本発明により用いられ得る模範的な軽鎖（カッパ）および重鎖（ＩｇＧ２およびＩｇＧ４）定常領域配列は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６３、６５、６７（それぞれヌクレオチド配列）、６４、６６、および６８（それぞれポリペプチド配列）に列挙される。
【００２８】
例に過ぎないが、様々な実施形態においてそのような抗体またはその抗原結合断片は、以下の重鎖配列／軽鎖可変領域配列の組み合わせ：
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

５０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

４０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

４０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ６と称される）
または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のもののうちの１つを含む。

【００２９】
幾つかの好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３０】
他の好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３１】
さらに他の好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３２】
幾つかの好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３３】
幾つかの好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、

最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３４】

幾つかの好ましい実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のものを含み、最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３５】

一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体は、先に列挙された２つの軽鎖および２つの重鎖を有する全長抗体構造を含み、各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１定常領域を含む。

【００３６】

一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体は、先に列挙された２つの軽鎖および２つの重鎖を有する全長抗体構造を含み、各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ２定常領域を含む。

【００３７】

一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体は、先に列挙された２つの軽鎖および２つの重鎖を有する全長抗体構造を含み、各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ４定常領域を含む。

【００３８】

特定の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合断片は、以下の機能的特徴の１つ、２つ、３つ、４つまたはより多くを有し、好ましくはそれぞれを有する：

$EC_{50}$＜１ｎＭでＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高い$EC_{50}$を示し；場合によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質についても少なくとも１００倍高い$EC_{50}$を示す（各例において、低下した$EC_{50}$は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質についての$EC_{50}$に対してであり、そして各例において好ましくは、本明細書の以後に記載される細胞ＥＬＩＳＡ（ＣＥＬＩＳＡ）により測定された場合である）；

＜１０ｎＭ、好ましくは＜５ｎＭ、より好ましくは＜１．５ｎＭ、さらに好ましくは＜１．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜０．５ｎＭ、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$でヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合する；

＜１０ｎＭ、好ましくは＜５ｎＭ、より好ましくは＜１．５ｎＭ、さらに好ましくは＜１．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜０．５ｎＭ、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$でヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合する；

５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２の抗体$EC_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、さらにより好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しない；

＜１０．０ｎＭ、より好ましくは＜５．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜２．５ｎＭ、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下の$IC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７との結合を阻害する；そして

少なくとも７９、より好ましくは８５のＴ２０「ヒト性（ｈｕｍａｎｎｅｓｓ）」スコアを示す。

【００３９】

好ましくは本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片は、ＥＣ５０＜１０ｎＭでヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合しながら、１００ｎＭの抗体濃度で、

あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２の抗体ＥＣ$_{50}$よりも２００倍大きい抗体濃度で、ＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）およびＳＩＲＰβ１タンパク質の一方または両方に感知できるほど結合しない。最も好ましくは各軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、各重鎖は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４定常領域を含む。

【００４０】

特定の実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、少なくとも１種の治療薬にコンジュゲートさせることができる。一実施形態において、該治療薬は、第二の抗体もしくはその断片、免疫調整剤、ホルモン、細胞傷害剤、酵素、放射性核種、または少なくとも１種の免疫調整剤、酵素、放射性標識、ホルモン、アンチセンスオリゴヌクレオチドもしくは細胞傷害剤にコンジュゲートされた第二の抗体、あるいはそれらの組み合わせである。

【００４１】

本発明はまた、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、７、１０、１２、１４、１６、１８、３０、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２、もしくは任意の該配列の断片のうちの任意の１つのアミノ酸配列、またはそれらと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％、もしくは９９％同一であるアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。

【００４２】

本発明はまた、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片の任意の１つをコードする単離された核酸を提供する。

【００４３】

一実施形態において、本発明は、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする単離された核酸を提供する。

【００４４】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００４５】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００４６】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００４７】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００４８】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００４９】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５０】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５１】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５２】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５３】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４のアミノ酸配列、またはそれと少

なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５４】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５５】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５６】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５７】

一実施形態において、本発明は、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、および

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列、

からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする単離された核酸を提供する。

【００５８】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００５９】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６０】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６１】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６２】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６３】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６４】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６５】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６６】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。

【００６７】

特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、

９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。
【００６８】
特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。
【００６９】
特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。
【００７０】
特定の実施形態において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％類似もしくは同一のアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列によりコードされる。
【００７１】
特定の実施形態において、本発明の単離された核酸は、場合によりリーダー配列を含み得る。
【００７２】
そのような核酸は、以下の核酸配列のうちの１つまたは複数を含み得る：
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９

７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、および／あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列。

【００７３】
特定の実施形態において、該核酸は、ヒトまたはヒト化抗体をコードすることができ、重鎖および軽鎖の両方の核酸配列を含む。一実施形態において、該抗体は、ＩｇＧである。好ましい実施形態において、抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４であり、好ましくはヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４である。特定の実施形態において、該軽鎖配列は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメイン配列を含み、各重鎖配列は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４定常領域配列を含む。

【００７４】
好ましくはそのような核酸は、以下の重鎖および軽鎖の可変領域核酸配列の組み合わせ：
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

５０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

４０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

４０Ａ．Ｈ６Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ６と称される）
または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００７５】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００７６】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００７７】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００７８】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００７９】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００８０】
幾つかの好ましい実施形態において、該核酸は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５を含むか、または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００８１】
本発明はまた、本発明の１つまたは複数の核酸を含む発現ベクターを提供する。発現ベクターは、宿主細胞内での標的核酸の転写に必要となる調節エレメントを含むＤＮＡ分子である。典型的には該標的核酸は、構成型または誘導型プロモーター、組織特異的調節エレメント、およびエンハンサーエレメントを含む特定の調節エレメントの制御下で配置される。そのような標的核酸は、該調節エレメントが遺伝子の発現を制御する場合、調節エレメント「に動作可能に連結」されていると言われる。

【００８２】
これらの単離された核酸およびそれらを含む発現ベクターは、組換え宿主細胞内で本発明の抗体またはその抗原結合断片を発現するために用いられてもよい。したがって本発明はまた、本発明の発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。

【００８３】
そのような発現ベクターは、調節エレメントに動作可能に連結された以下の核酸配列のうちの１つまたは複数を含み得る：
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７

％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、および／あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列。

【００８４】

特定の実施形態において、該発現ベクターは、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体の重鎖配列および軽鎖配列の両方をコードする核酸配列を含む。好ましくはそのような発現ベクターは

、以下の重鎖および軽鎖可変領域核酸配列の組み合わせ：
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

５０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ３Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ４Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．

４０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ５Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ６Ｌ６と称される）
または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含む。

【００８５】
上記実施形態のいずれかにおいて、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードすることができ、重鎖および軽鎖の両方の核酸配列を含む。一実施形態において、該抗体は、ＩｇＧである。好ましい実施形態において、抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４であり、好ましくはヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４である。特定の実施形態において、該軽鎖配列は、ヒトカッパ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖定常ドメイン配列を含み、各重鎖配列は、ヒトＩｇＧ４定常領域配列を含む。

【００８６】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。

【００８７】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。

【００８８】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。

【００８９】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。
【００９０】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。
【００９１】
幾つかの好ましい実施形態において、該発現ベクターは、発現のためにヒトまたはヒト化抗体をコードし、該重鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９を含み、該軽鎖核酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５を含むか、または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のものを含み、最も好ましくはＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４アイソタイプである。
【００９２】
一実施形態において、該宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞である。一実施形態において、該宿主細胞は、哺乳動物細胞（例えば、ＨＥＫ２９３細胞などのヒト細胞、ＣＨＯ細胞などのハムスター細胞など）、細菌細胞（例えば、大腸菌細胞）、酵母細胞（例えば、ピチア・パストリス細胞など）、植物細胞（例えば、ニコチアナ・ベンサミアナ細胞）などである。哺乳動物細胞は、最も好適であるグリコシル化パターンにより好ましい。
【００９３】
本発明はまた、本発明の抗体または抗原結合断片と、医薬的に許容できる担体または希釈剤と、を含む医薬組成物を提供する。
【００９４】
一実施形態において、該組成物は、１種または複数のさらなる治療薬を含む。一実施形態において、該さらなる治療薬は、抗ＣＤ２７抗体またはその抗原結合断片；抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＡＰＲＩＬ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＧＩＴ抗体またはその抗原結合断片；抗ＶＩＳＴＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＢＴＬＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＨＶＥＭ抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ７０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片；抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＣＯＳ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合断片；抗４－１ＢＢ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＳＬＰ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬ－１０抗体またはその抗原結合断片；ＩＬ－１０またはＰＥＧ化ＩＬ－１０；ＴＮＦ受容体タンパク質のアゴニスト（例えば、作動性抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合体）；免疫グロブリン様タンパク質；サイトカイン受容体；インテグリン；シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）；活性化ＮＫ細胞受容体；Ｔｏｌｌ様受容体；ＯＸ４０；ＣＤ２；ＣＤ７；ＣＤ２７；ＣＤ２８；ＣＤ３０；ＣＤ４０；ＩＣＡＭ－１；ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）；４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）；Ｂ７－Ｈ３；ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）；ＧＩＴＲ；ＢＡ

ＦＦＲ；ＬＩＧＨＴ；ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）；ＫＩＲＤＳ２；ＳＬＡＭＦ７；ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）；ＮＫｐ４４；ＮＫｐ３０；ＮＫｐ４６；ＣＤ１９；ＣＤ４；ＣＤ８アルファ；ＣＤ８ベータ；ＩＬ２Ｒベータ；ＩＬ２Ｒガンマ；ＩＬ７Ｒアルファ；ＩＴＧＡ４；ＶＬＡ１；ＣＤ４９ａ；ＩＴＧＡ４；ＩＡ４；ＣＤ４９Ｄ；ＩＴＧＡ６；ＶＬＡ－６；ＣＤ４９ｆ；ＩＴＧＡＤ；ＣＤ１１ｄ；ＩＴＧＡＥ；ＣＤ１０３；ＩＴＧＡＬ；ＩＴＧＡＭ；ＣＤ１１ｂ；ＩＴＧＡＸ；ＣＤ１１ｃ；ＩＴＧＢ１；ＣＤ２９；ＩＴＧＢ２；ＣＤ１８；ＩＴＧＢ７；ＮＫＧ２Ｄ；ＮＫＧ２Ｃ；ＴＮＦＲ２；ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ；ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）；ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４；２Ｂ４）；ＣＤ８４；ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）；ＣＥＡＣＡＭｌ；ＣＲＴＡＭ；Ｌｙ９（ＣＤ２２９）；ＣＤ１６０（ＢＹ５５）；ＰＳＧＬ１；ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）；ＣＤ６９；ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ；Ｌｙｌ０８）；ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）；ＳＬＡＭ７；ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）；ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）；ＬＴＢＲ；ＬＡＴ；ＧＡＤＳ；ＰＡＧ／Ｃｂｐ；ＣＤ１９ａ；ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド；ＣＤ４７、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤；ＰＤ－Ｌ２；ＣＴＬＡ４；ＴＩＭ３；ＬＡＧ３；ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５）；ＶＩＳＴＡ；ＢＴＬＡ；ＴＩＧＩＴ； ＬＡＩＲｌ；ＩＤＯ；ＴＤＯ；ＣＤ１６０；ＴＧＦＲベータ；および環状ジヌクレオチドまたは他のＳＴＩＮＧ経路アゴニストからなる群から選択される。

【００９５】

本発明はまた、本発明の抗体または抗原結合断片と、ＡＤＣＣを誘導する第二の抗体と、を含む組み合わせを含み、本発明の該抗体または抗原結合断片は、該第二の抗体により細胞の抗体介在性破壊を増進する。抗体依存性細胞介在細胞傷害（ＡＤＣＣ）は、膜表面抗原が特異的抗体により結合された標的細胞を免疫系のエフェクター細胞が能動的に溶解する、細胞介在免疫防御のメカニズムである。ＡＤＣＣは多くの場合、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞により媒介されると考えられるが、樹状細胞、マクロファージ、単球および顆粒球もまた、ＡＤＣＣを媒介することができる。

【００９６】

本発明はまた、本発明の抗体または抗原結合断片と、ＡＤＣＰを誘導する第二の抗体と、を含む組み合わせを含み、本発明の該抗体または抗原結合断片は、該第二の抗体により細胞の抗体介在食作用を増進する。抗体依存性細胞介在食作用（ＡＤＣＰ）は、顆粒球、単球、樹状細胞、またはマクロファージ介在食作用を介して標的細胞を殺傷する、細胞介在免疫防御のメカニズムである。

【００９７】

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞は、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）による腫瘍抗原標的化を含む癌免疫療法において主要な役割を担う。細胞を標的化する状況において、ＮＫ細胞は、細胞表面で発現される特定のＦｃ受容体を通して「特異的に活性化」され得る。ＮＫ細胞は、免疫グロブリンのＦｃ部分に結合してＮＫ細胞内で活性化シグナルを伝達することが可能なＦｃγＲＩＩＩＡおよび／またはＦｃγＲＩＩＣを発現し得る。ＮＫ細胞は、標的細胞に結合された抗体によりＦｃ受容体を通して活性化されたら、プライミングせずに標的細胞を溶解し、インターフェロンガンマのようなサイトカインを分泌して適応免疫細胞を動員することができる。同様に腫瘍関連マクロファージ（ＴＡＭ）は、抗体のＦｃ断片に結合する表面受容体を発現して、該抗体をＡｂ依存性細胞傷害／食作用（ＡＤＣＣ／ＡＤＣＰ）に従事させる。ＳＩＲＰα／ＣＤ４７シグナル伝達は、ＡＤＣＣ／ＡＤＣＰを低減する「ドント・イートミー」応答を誘導するため、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片によるこのシグナル伝達の遮断は、治療性抗体が向けられる抗原決定基を含む腫瘍細胞のＡＤＣＣを増進し得る。

【００９８】

作用機序としてのこのＡＤＣＣ／ＡＤＣＰは、様々な癌および感染性疾患の処置に用いられてもよい。本発明の抗体または抗原結合断片と組み合わせられ得るＡＤＣＣ／ＡＤＣＰ誘導性抗体および抗体コンジュゲートの模範的リストとしては、リツキシマブ、ウブリ

ツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジヌツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、$(CD20)_2$ｘＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレムツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツモマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ（ｏｔｌｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポルツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）が挙げられるが、これらに限定されない。そのようなＡＤＣＣ／ＡＤＣＰ誘導性抗体のための標的抗原の模範的リストとしては、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２ｂ、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９９】

特定の実施形態において、第二の抗体またはその抗原結合断片は、ＡＤＣＰを誘導する。例に過ぎないが、そのような抗体は、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、ファルレツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、およびＭＯＲ－２０８からなる群から選択されてもよい。

【０１００】

本発明の抗体または抗原結合断片が１種または複数のＡＤＣＣ／ＡＤＣＰ誘導性抗体および抗体コンジュゲートと組み合わされる実施形態において、そのような組み合わせは、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、用いられてもよい。一実施形態において、該さらなる治療薬は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＡＰＲＩＬ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＧＩＴ抗体またはその抗原結合断片；抗ＶＩＳＴＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＢＴＬＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＨＶＥＭ抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ７０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片；抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＣＯＳ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合断片；抗４－１ＢＢ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＳＬＰ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬ－

１０抗体またはその抗原結合断片；およびＩＬ－１０またはＰＥＧ化ＩＬ－１０からなる群から選択される。

【０１０１】

本発明はまた、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片の任意の１つを含む容器または注射デバイスを提供する。

【０１０２】

本発明はまた、本発明の抗体（またはその抗原結合断片）の重鎖および／または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、該ポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で培養すること；ならびに場合により該宿主細胞および／または培地から該抗体または抗原結合断片を回収すること、を含む、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片を生成する方法を提供する。一実施形態において、該重鎖をコードするポリヌクレオチドおよび該軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、１つのベクター内にある。別の実施形態において、該重鎖をコードするポリヌクレオチドおよび該軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、異なるベクター内にある。

【０１０３】

本発明はまた、必要とする対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順に関連する、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片の有効量を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１０４】

一実施形態において、処置される対象は、ヒト対象である。一実施形態において、該さらなる治療薬は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＡＰＲＩＬ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＧＩＴ抗体またはその抗原結合断片；抗ＶＩＳＴＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＢＴＬＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＨＶＥＭ抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ７０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片；抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＣＯＳ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合断片；抗４－１ＢＢ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＳＬＰ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬ－１０抗体またはその抗原結合断片；およびＩＬ－１０またはＰＥＧ化ＩＬ－１０からなる群から選択される。

【０１０５】

本発明はまた、対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順に関連する、本発明の抗体または抗原結合断片の有効量を、該対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、処置される対象は、ヒト対象である。

【０１０６】

一実施形態において、該さらなる治療薬は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＡＰＲＩＬ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＧＩＴ抗体またはその抗原結合断片；抗ＶＩＳＴＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＢＴＬＡ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＨＶＥＭ抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ７０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片；抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合断片；抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ１抗体またはその抗原結合断片；抗ＰＤＬ２抗体またはその抗原結合断片；抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＣＯＳ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ２抗体またはその

抗原結合断片；抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合断片；抗４－１ＢＢ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合断片；抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合断片；抗ＴＳＬＰ抗体またはその抗原結合断片；抗ＩＬ－１０抗体またはその抗原結合断片；およびＩＬ－１０またはＰＥＧ化ＩＬ－１０からなる群から選択される。

【０１０７】

本発明はまた、試料中のＳＩＲＰαペプチドまたはその断片の存在を検出するための方法であって、該試料を本発明の抗体またはその抗原結合断片と接触させること、および該抗体または断片と該ペプチドとの複合体の存在を検出し、該複合体の検出が該ＳＩＲＰαペプチドの存在を示すこと、を含む、方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【０１０８】

【図１】市販の抗ｈＳＩＲＰα抗体の、ｈＳＩＲＰβ１との交差反応、ならびにｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２への対立遺伝子特異性結合を表す。

【図２】ＫＷＡＲ２３抗体の、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＳＩＲＰγとの反応性を表す。

【図３】様々なｈＳＩＲＰα対立遺伝子についての抗体クローンｈＳＩＲＰα．５０Ａの反応性を表す。

【図４】細胞表面で発現されるｈＳＩＲＰαへの組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質結合を遮断するｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の能力を表す。

【図５Ａ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。

【図５Ｂ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。

【図５Ｃ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＣＤ４７の結合を遮断するｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の能力を表す。

【図５Ｄ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＣＤ４７の結合を遮断するｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の能力を表す。

【図６Ａ】初代ヒト顆粒球へのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。

【図６Ｂ】リツキシマブ＋または－ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下での初代ヒト顆粒球による腫瘍細胞の食作用を表す。

【図６Ｃ】ダラツムマブ＋または－ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下での初代ヒト顆粒球による腫瘍細胞の食作用を表す。

【図６Ｄ】アレムツズマブ＋または－ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下での初代ヒト顆粒球による腫瘍細胞の食作用を表す。

【図６Ｅ】セツキシマブ＋または－ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下での初代ヒト顆粒球による腫瘍細胞の食作用を表す。

【図７】示された抗体（リツキシマブまたはダラツムマブ）＋または－ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下でのヒトマクロファージによる腫瘍細胞の食作用を表す。

【図８】ｈＳＩＲＰαへのマウスｈＳＩＲＰα．５０Ａおよびヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体によるｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用の遮断を表す。

【図９】ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１αＣ２α、ｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１βＣ２α、およびｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１αＣ２βへのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体結合を表す。

【図１０Ａ】ｈＳＩＲＰαおよびｈＳＩＲＰβ１　ＩｇＶドメインアミノ酸配列のアライメントを表す。

【図１０Ｂ】ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）へのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体結合の損失を表す。

【図１１】ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγへのｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ ＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。

【図１２】ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰαＶ３、ｈＳＩＲＰαＶ４、ｈＳＩＲＰαＶ５、ｈＳＩＲＰαＶ６、ｈＳＩＲＰαＶ８、およびｈＳＩＲＰαＶ９へのｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。
【図１３】細胞表面で発現されるｈＳＩＲＰαへの組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質結合を遮断するｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体の能力を表す。
【図１４Ａ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の結合を表す。
【図１４Ｂ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の結合を表す。
【図１４Ｃ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＣＤ４７の結合を遮断するｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の能力を表す。
【図１４Ｄ】初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球へのｈＣＤ４７の結合を遮断するｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の能力を表す。
【図１５Ａ】初代ヒト顆粒球へのｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。
【図１５Ｂ】リツキシマブ＋または－ｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下での初代ヒト顆粒球によるラモス細胞の食作用を表す。
【図１６】ｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体によるリツキシマブ誘導性ラージ細胞食作用の増進を表す。
【図１７】ｈＳＩＲＰαへのマウスｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の結合を表す。
【図１８】ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体の存在下でのｈＳＩＲＰαへのｈＣＤ４７結合の遮断を表す。
【図１９】ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰ－ＶγＣ１βＣ２β、ｈＳＩＲＰ－ＶβＣ１γＣ２β、およびｈＳＩＲＰ－ＶβＣ１βＣ２γへのｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合を表す。
【図２０】ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）へのｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ抗体結合の損失を表す。
【図２１】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすキメラｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体の能力を表す。
【図２２】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体の能力を表す。
【図２３Ａ】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすマウスｈＳＩＲＰα．５０Ａおよびキメラｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ２およびｈＩｇＧ４抗体変異体の能力を表す。
【図２３Ｂ】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすキメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ２およびｈＩｇＧ４抗体変異体の能力を表す。
【図２３Ｃ】ダラツムマブ介在性食作用に影響を及ぼすキメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ２およびｈＩｇＧ４抗体変異体の能力を表す。
【図２３Ｄ】顆粒球におけるリツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすマウスｈＳＩＲＰα．５０Ａおよびキメラｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ２抗体変異体の能力を表す。
【図２４Ａ】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすマウスｈＳＩＲＰα．５０Ａおよびキメラｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ１．Ｎ２９７Ｑ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ４．Ｎ２９７ＱまたはｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体変異体の能力を表す。
【図２４Ｂ】ダラツムマブ介在性食作用に影響を及ぼすマウスｈＳＩＲＰα．５０Ａおよびキメラｈ Ｓ ＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ１．Ｎ２９７Ｑ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ４．Ｎ２９７ＱまたはｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体変異体の能力を表す。
【図２５】リツキシマブ介在性食作用に影響を及ぼすキメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ１．Ｎ２９７Ｑ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ１．Ｌ２３４Ａ．Ｌ２３５Ａ．Ｐ３２９Ｇ、およびｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ２またはｈＩｇＧ４抗体変異体の能力を表す。
【発明を実施するための形態】
【０１０９】

詳細な記載

略語

本発明の詳細な記載および実施例全体で、以下の略語が用いられる：

ＡＤＣＣ　抗体依存性細胞傷害
ＡＤＣＰ　抗体依存性細胞食作用
ＣＤＣ　補体依存性細胞傷害
ＣＤＲ　Ｋａｂａｔナンバリングシステムを用いて定義された免疫グロブリン可変領域内の相補性決定領域
ＣＨＯ　チャイニーズハムスター卵巣
ＥＣ５０　全結合シグナルの５０％が観察された濃度
ＥＬＩＳＡ　酵素免疫測定法
ＦＲ　抗体フレームワーク領域：ＣＤＲ領域を除く免疫グロブリン可変領域
ＨＲＰ　西洋ワサビペルオキシダーゼ
ＩＦＮ　インターフェロン
ＩＣ５０　５０％阻害をもたらす濃度
ＩｇＧ　免疫グロブリンＧ
Ｋａｂａｔ　Ｅｌｖｉｎ Ａ．Ｋａｂａｔ（（１９９１） Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ, ５ｔｈ Ｅｄ. Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ, Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ, Ｂｅｔｈｅｓｄａ, Ｍｄ．）により開発された免疫グロブリンアライメントおよびナンバリングシステム
ｍＡｂまたはＭａｂまたはＭＡｂ　モノクローナル抗体
ＳＥＢ　スタフィロコッカスエンテロトキシンＢ
ＴＴ　破傷風トキソイド
Ｖ領域　異なる抗体の間で配列が可変的であるＩｇ鎖のセグメント。軽鎖のＫａｂａｔ残基１０９および重鎖の１１３に及ぶ。
ＶＨ　免疫グロブリン重鎖可変領域
ＶＫ　免疫グロブリンカッパ軽鎖可変領域
ＶＬ　免疫グロブリン軽鎖可変領域

【０１１０】

定義

本発明が、より即座に理解され得るように、特定の技術的および科学的用語を以下に具体的に定義する。本文書内の他の箇所に具体的に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての他の技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者により共通して理解される意味を有する。

【０１１１】

添付の特許請求の範囲をはじめとする本明細書で用いられる通り、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」などの言語の単数形は、文脈上他に明確に示されない限り、対応する複数の対象を包含する。

【０１１２】

動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、臓器、または生体液に適用される「投与」および「処置」は、該動物、ヒト、対象、細胞、組織、臓器、または生体液への外因性医薬、治療薬、診断薬または組成物の接触を指す。細胞の処置は、細胞への試薬の接触、および細胞と接触した流体への試薬の接触を包含する。「投与」および「処置」はまた、例えば、試薬、診断薬、結合化合物、または別の細胞による細胞の、インビトロおよびエクスビボ処置を意味する。

【０１１３】

「処置する」または「処置すること」は、本発明の抗体または抗原結合断片のいずれかを含有する組成物などの治療薬を、該治療薬が治療活性を有する１つまたは複数の疾患症状を有する対象もしくは患者に、または疾患を有する疑いがある対象もしくは患者に、体

内または体外から投与することを意味する。典型的には該薬剤は、任意の臨床的に測定可能な程度により、そのような症状（複数可）の回復を誘導すること、または進行を阻害すること、のいずれに関わらず、処置対象または集団における１つまたは複数の疾患症状を改善するのに効果的な量で投与される。任意の特定の疾患症状を改善するのに効果的である治療薬の量は、疾患の状況、患者の年齢および体重、対象における所望の応答を誘起する薬物の能力などの因子に応じて変動してもよい。疾患症状が改善された否かは、典型的にはその症状の重症度または進行状況を評定する医師または他の熟練のヘルスケア提供者により用いられる任意の臨床尺度により評定することができる。

【０１１４】

タンパク質の「組換え発現」は、本明細書で「組換えタンパク質」と称されるタンパク質を作製するための宿主生物体内での外来遺伝子の転写および翻訳を意味する。

【０１１５】

ＳＩＲＰαおよび関連タンパク質

ＳＩＲＰαは、類似の細胞外領域と、逆のシグナル伝達能力（活性化または阻害）を有する異なる膜貫通および／または細胞質領域と、を有するタンパク質（例えば、ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１、およびＳＩＲＰγ）をコードする複数の遺伝子を含む「ペア型受容体」として知られる膜タンパク質のクラスに属する。ＳＩＲＰαと同様に、ＳＩＲＰおよびＣＤ２００受容体ファミリーをはじめとするＮＫ細胞上に数例のペア型受容体が、そして一部は骨髄細胞上に存在する（Ｈａｔｈｅｒｌｅｙ ｅｔ ａｌ．, Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．２００８；３１：２６６－２７７）。

【０１１６】

ＳＩＲＰαは、Ｉｇ様（免疫グロブリン様）Ｖ型（ＩｇＶ）、Ｉｇ様Ｃ１型（ＩｇＣ１）、およびＩｇ様Ｃ２型（ＩｇＣ２）ドメインという３種の別のドメインに細分され得る細胞外領域を含む。ＩｇＶドメインは、ＳＩＲＰαのリガンド結合Ｎ末端ドメインとしても知られる。ＳＩＲＰαと同様に、関連タンパク質ＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγは、ＩｇＶ、ＩｇＣ１およびＩｇＣ２ドメインに細分され得る細胞外領域を含む。しかしＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγは、異なる細胞質領域を有する。ＳＩＲＰβ１は、アミノ酸が６のみの非常に短い細胞質領域を有し、ホスファターゼとの会合のためのシグナル伝達モチーフが欠如する。代わりに、このタンパク質は、ＳＩＲＰβ１の膜貫通領域内でアミノ酸を塩基性側鎖と結合させる二量体アダプタータンパク質であるＤＮＡＸ活性化タンパク質１２（ＤＡＰ１２）と会合し、免疫受容チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を通して活性化シグナルを伝達することができる。ＳＩＲＰγもまた、アミノ酸４つの短い細胞質領域を有するが、膜貫通領域内に荷電アミノ酸側鎖が欠如し、それゆえＤＡＰ１２と会合しない。このためＳＩＲＰγは、非シグナル伝達タンパク質という注釈が付く（Ｂａｒｃｌａｙ, Ａ．Ｎ．ａｎｄ Ｂｒｏｗｎ, Ｍ．Ｈ．, Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００６；６：４５７－４６４）。

【０１１７】

ＳＩＲＰαの主要なリガンドは、ＣＤ４７であり、それは１つの細胞外ＩｇＶドメインと、５倍の膜貫通ドメインと、短い細胞質テールと、からなる。ＣＤ４７は、ＳＩＲＰαのＮＨ２末端ＩｇＶドメインを介した結合を有する細胞リガンドとして機能する。ＣＤ４７が自己の認識に寄与するとする証拠は、ＣＤ４７発現マウス由来の脾臓マクロファージがＣＤ４７$^{-/-}$マウスから輸注された血液細胞を取り除くという観察から得られる（Ｏｌｄｅｎｂｏｒｇ ｅｔ ａｌ．, Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０００；２８８：２０５１－２０５４）。

【０１１８】

ＣＤ４７に加えて、界面活性プロテインＡおよびＤ（Ｓｐ－ＡおよびＳｐ－Ｄ）としても知られる２つの他のＳＩＲＰαリガンドが報告されており、それらは両者とも、コレクチンファミリーに属する。Ｓｐ－Ｄは、カルシウム依存的および糖依存的にＳＩＲＰαの膜近位ＩｇＣ２ドメインに結合することが報告されている。Ｓｐ－ＡおよびＳｐ－Ｄは、肺胞マクロファージ上のＳＩＲＰαを刺激することにより肺内の抗炎症性環境を維持する

と考えられている（Ｇａｒｄａｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｅｌｌ．　２００３；　１１５：　１３－２３）。

【０１１９】

８種のヒトＳＩＲＰα変異体のアミノ酸配列が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４、３６、４４、４６、４８、５０、５２、および５４に列挙され；これらの変異体をコードする模範的な核酸配列が、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３、３５、４３、４５、４７、４９、５１、および５３に列挙される。

【０１２０】

比較のために、ヒトＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγのアミノ酸配列が、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８および４０に列挙され、模範的な核酸配列が、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７および３９に列挙される。

【０１２１】

ヒトＣＤ４７のアミノ酸配列が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４２に列挙され、模範的な核酸配列が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４１に列挙される。

【０１２２】

本明細書の以後に議論される修飾ＳＩＲＰαポリペプチドｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１αＣ２α、ｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１βＣ２α、ｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１αＣ２β、およびｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６、５８、６０、および６２に列挙され；これらの変異体をコードする模範的な核酸配列が、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５、５７、５９、および６１に列挙される。

【０１２３】

抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片

本発明は、ヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片、およびそのような抗体または断片の使用を提供する。幾つかの実施形態において、該抗ＳＩＲＰα抗体が、単離される。

【０１２４】

抗体がポリペプチド配列（例えば、ヒトＳＩＲＰα、ｈＳＩＲＰβ１など）に特異的に結合するか否かは、当該技術分野で知られる任意のアッセイを利用して決定され得る。結合親和性を計測するための当該技術分野で知られるアッセイの例としては、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ）または類似の技術（例えば、ＫｉｎＥｘａまたはＯＣＴＥＴ）が挙げられる。

【０１２５】

本明細書で用いられる用語「抗体」は、所望の生物活性を示す抗体の任意の形態を指す。抗体という用語は、抗原結合部分、即ち、（ｉ）$V_L$、$V_H$、$C_L$および$C_H$１ドメインからなる一価断片であるＦａｂ断片；（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋によってつながった２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ’）２断片；（ｉｉｉ）$V_H$および$C_H$１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の１つのアームの$V_L$および$V_H$ドメインからなるＦｖ断片；（ｖ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，　（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ　３４１：５４４－５４６）；および（ｖｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）、をはじめとする抗原に結合する能力を保持する「抗原結合部位」（例えば、断片、部分配列、相補性決定領域（ＣＤＲ））を包含する。一本鎖抗体もまた、用語「抗体」の参照により包含される。好ましい治療性抗体は、インタクトＩｇＧ抗体である。本明細書で用いられる用語「インタクトＩｇＧ」は、認識された免疫グロブリンガンマ遺伝子により実質的にコードされた抗体のクラスに属するポリペプチドを意味する。ヒトでは、このクラスは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む。マウスではこのクラスは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、およびＩｇＧ３を含む。抗体のＩｇＧクラスにおける公知のＩｇドメインは、$V_H$、Ｃγ１、Ｃγ２、Ｃγ３、$V_L$、および$C_L$である。

【０１２６】

本発明は、抗ＳＩＲＰα抗原結合断片、およびそれの使用方法を包含する。

【０１２７】
本明細書で用いられる「全長抗体」は、ＩｇＧの例では、２つの重鎖および２つの軽鎖を含む二価分子である。各重鎖は、$V_H$ドメインと、それに続く定常ドメイン（$C_{H1}$）、ヒンジ領域、およびさらに２つの定常（$C_{H2}$および$C_{H3}$）ドメインを含むが；各軽鎖は、１つの$V_L$ドメインおよび１つの定常（$C_L$）ドメインを含む。ＩｇＭの場合の全長抗体は、５または６個つながった免疫グロブリンを含む１０価または１２価分子であり、その免疫グロブリンでは、各モノマーが重鎖および軽鎖を形成する２つの抗原結合部位を有する。
【０１２８】
本明細書で用いられる通り、他に示されない限り「抗体断片」または「抗原結合断片」は、抗体の抗原結合断片、即ち、全長抗体により結合された抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片、例えば、１つまたは複数のＣＤＲ領域を保持する断片を指す。抗原結合断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、およびＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；一本鎖抗体分子、例えばｓｃ－Ｆｖ；ナノボディ；抗体断片から形成されたナノボディおよび多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２９】
本発明は、抗ＳＩＲＰα　Ｆａｂ断片、およびそれの使用方法を包含する。「Ｆａｂ断片」は、１つの軽鎖と、１つの重鎖の$C_H1$および可変領域と、で構成される。Ｆａｂ分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。「Ｆａｂ断片」は、抗体のパパイン切断の産物であり得る。
【０１３０】
本発明は、Ｆｃ領域を含む抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片、ならびにその使用方法を包含する。「Ｆｃ」領域は、抗体の$C_H3$および$C_H2$ドメインを含む２つの重鎖断片を含む。該２つの重鎖断片は、２つ以上のジスルフィド結合により、そして$C_H3$ドメインの疎水性相互作用によりまとめられている。
【０１３１】
本発明は、抗ＳＩＲＰα　Ｆａｂ’断片、およびその使用方法を包含する。「Ｆａｂ’断片」は、１つの軽鎖と、$V_H$ドメインおよび$C_H1$ドメインを含む１つの重鎖の部分または断片と、$C_H1$と$C_H2$ドメインの間の領域と、を含むため、鎖間ジスルフィド結合が、２つのＦａｂ’断片の２つの重鎖の間に形成されて、$F(ab')_2$分子を形成し得る。
【０１３２】
本発明は、抗ＳＩＲＰα　$F(ab')_2$断片、およびその使用方法を包含する。「$F(ab')_2$断片」は、２つの軽鎖と、$C_{H1}$ドメインと$C_{H2}$ドメインの間に定常領域の一部を含む２つの重鎖と、を含むため、鎖間ジスルフィド結合が、２つの重鎖の間に形成される。こうして$F(ab')_2$断片は、２つの重鎖の間のジスルフィド結合によりまとめられた２つのＦａｂ’断片で構成される。「$F(ab')_2$断片」は、抗体のペプシン切断の産物であり得る。
【０１３３】
本発明は、抗ＳＩＲＰα　Ｆｖ断片、およびその使用方法を包含する。「Ｆｖ領域」は、重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域が欠如する。
【０１３４】
本発明は、抗ＳＩＲＰα　ｓｃＦｖ断片、およびその使用方法を包含する。用語「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体は、抗体の$V_H$および$V_L$ドメインを含む抗体断片を指し、これらのドメインは、一本のポリペプチド鎖の中に存在する。一般にＦｖポリペプチドは、抗原結合に望ましい構造をｓｃＦｖに形成させる$V_H$ドメインと$V_L$ドメインの間のポリペプチドリンカーをさらに含む。ｓｃＦｖの評論については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ（１９９４）ＴＨＥ ＰＨＡＲＭＡＣＯＬＯＧＹ ＯＦ ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９

－３１５を参照されたい。同じく、国際特許出願公告第ＷＯ８８／０１６４９号、ならびに米国特許第４，９４６，７７８号および同第５，２６０，２０３号を参照されたい。

【０１３５】

本発明は、抗ＳＩＲＰαドメイン抗体、およびその使用方法を包含する。「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域または軽鎖の可変領域のみを含む免疫学的機能性の免疫グロブリン断片である。幾つかの例において、２つ以上の$V_H$領域が、ペプチドリンカーにより共有結合で接合されて、２価ドメイン抗体を生成する。２価ドメイン抗体の２つの$V_H$領域は、同一または異なる抗原を標的化してもよい。

【０１３６】

本発明は、抗ＳＩＲＰα２価抗体およびその使用方法を包含する。「２価抗体」は、２つの抗原結合部位を含む。幾つかの例において、該２つの結合部位は、同じ抗原特異性を有する。しかし２価抗体は、二重特異性であってもよい（以下参照）。

【０１３７】

本発明は、抗ＳＩＲＰαダイアボディおよびその使用方法を包含する。本明細書で用いられる用語「ダイアボディ」は、同じポリペプチド鎖（$V_H$－$V_L$または$V_L$－$V_H$）内の軽鎖可変ドメイン（$V_L$）に連結された重鎖可変ドメイン（$V_H$）を含む、２つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片を指す。同じ鎖上の２つのドメイン間の対合を可能にするには過度に短いリンカーを使用することにより、ドメインは別の鎖の相補性ドメインとの対合および２つの抗原結合部位の作製が促される。ダイアボディは、例えばＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；およびＨｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８の中により完全に記載される。デュオボディは、Ｌａｂｒｉｊｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １１０（１３）：５１４５－５１５０に記載されている。操作された抗体変異体の評論については、一般にＨｏｌｌｉｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ（２００５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１２６－１１３６を参照されたい。

【０１３８】

典型的には、幾つかの方法で修飾された本発明の抗体または抗原結合断片は、結合活性がモルベースで発現された場合に、該活性の少なくとも１０％（親抗体に比較して）を保持する。好ましくは、本発明の抗体または抗原結合断片は、親抗体としてのＳＩＲＰα結合親和性の少なくとも２０％、５０％、７０％、８０％、９０％、９５％もしくは１００％、またはより多くを保持する。本発明の抗体または抗原結合断片は、生物活性を実質的に改変しない保存的または非保存的アミノ酸置換（抗体の「保存的変異体」または「機能保存性変異体」）を含み得ることも意図される。

【０１３９】

本発明は、単離された抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片、ならびにそれらの使用方法を包含する。本明細書において用語「単離された」は、そのような生体分子の完全な非存在、または水、緩衝液もしくは塩の非存在、または該抗体もしくは断片を含む医薬配合物の成分を指さないものとする。「単離された」抗体、抗原結合断片、核酸などは、同定されていて、自然環境の１つまたは複数の成分から分離および／または回収されたものである。好ましい実施形態において、該抗体、抗原結合断片、核酸などは、７５重量％以上、より好ましくは９０重量％以上、さらにより好ましくは９５重量％以上、さらにより好ましくは９８重量％以上に精製される。したがって「単離された」生体分子は、生成される細胞または細胞培養物からの他の生体分子を少なくとも部分的に含まない。そのような生体分子としては、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または細胞片および生育培地などの他の材料が挙げられる。単離された抗体または抗原結合断片は、さらに、宿主細胞からの、またはそれの生育培地中の生体分子などの発現系の成分を少なくとも部分的に含まなくてもよい。

【０１４０】

本発明は、抗ＳＩＲＰαキメラ抗体（例えば、ヒト定常ドメイン／マウス可変ドメイン

）およびその使用方法を包含する。本明細書で用いられる「キメラ抗体」は、第一の抗体からの可変ドメインと、第二の抗体からの定常ドメインと、を有し、該第一および第二の抗体が異なる種のものである、抗体である（米国特許第４，８１６，５６７号；およびＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：６８５１－６８５５）。典型的には該可変ドメインは、げっ歯類などの実験動物の抗体（「親抗体」）から得られ、該定常ドメイン配列は、ヒト抗体から得られるため、得られたキメラ抗体は、親（例えば、マウス）抗体以外のヒト対象において有害な免疫応答を誘発する可能性が低いであろう。

【０１４１】

本発明は、抗ＳＩＲＰαヒト化抗体およびその抗原結合断片（例えば、ヒト化されたラットまたはマウス抗体）、ならびにそれらの使用方法を包含する。本明細書で用いられる用語「ヒト化抗体」は、ヒトおよび非ヒト（例えば、マウスまたはラット）抗体の両方からの配列を含む抗体の形態を指す。一般に該ヒト化抗体は、実質的には少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインで構成され、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（ＦＲ）領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のものである。該ヒト化抗体は、場合によりヒト免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部を含んでいてもよい。ヒト化抗体についてのさらなる詳細は、例えばＪｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２９（１９８８）；Ｐｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，２：５９３－５９６（１９９２）；およびＣｌａｒｋ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ２１：３９７－４０２（２０００）を参照されたい。

【０１４２】

一般には塩基性抗体の構造単位は、テトラマーを含む。各テトラマーは、ポリペプチド鎖の２つの同一の対を含み、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う約１００～１１０またはより多くのアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を画定し得る。典型的にはヒト軽鎖は、カッパおよびラムダ軽鎖として分類される。さらにヒト重鎖は、典型的にはミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、またはイプシロンとして分類され、それぞれ抗体のアイソタイプをＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥと定義する。軽鎖および重鎖内では、可変領域と定常領域が、約１２アミノ酸以上の「Ｊ」領域により接合され、重鎖はまた約１０アミノ酸以上の「Ｄ」領域を含む。一般に、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．，ｅｄ．，２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）を参照されたい。

【０１４３】

各軽／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。したがって一般に、インタクト抗体は、２つの結合部位を有する。二機能性または二重特異性抗体以外では、該２つの結合部位は、一般に同一である。

【０１４４】

典型的には重鎖および軽鎖の両方の可変ドメインは、相対的に保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）内に位置する相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれる３つの超可変領域を含む。該ＣＤＲは通常、フレームワーク領域によりアライメントされて、特異的エピトープへの結合を可能にする。一般に、Ｎ末端からＣ末端までに、軽鎖および重鎖の両方の可変ドメインは、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り付けは、一般に、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ；５$^{th}$ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－

３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７、またはＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３の定義に従う。

【０１４５】

本明細書で用いられる用語「超可変領域」は、抗原結合を担う抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸残基を指す。該超可変領域は、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」（即ち、軽鎖可変ドメインのＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３、ならびに重鎖可変ドメインのＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３）からのアミノ酸残基を含む。Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（配列により抗体のＣＤＲ領域を定義）を参照されたい；同じくＣｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（構造により抗体のＣＤＲ領域を定義）を参照されたい。本明細書で用いられる用語「フレームワーク」または「ＦＲ」残基は、ＣＤＲ残基として本明細書で定義される超可変領域残基以外のそれらの可変ドメインを指す。

【０１４６】

「単離された核酸分子」または「単離されたポリヌクレオチド」は、ポリヌクレオチドの全てまたは一部と会合していないゲノムＤＮＡもしくはＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、またはそれらの合成起源もしくは幾つかの組み合わせを意味し、該単離されたポリヌクレオチドは、天然に見出されるか、または天然ではつながっていないポリヌクレオチドにつながっている。本開示の目的では、特別なヌクレオチド配列を「含む核酸分子」は、インタクト染色体を包含しないことを理解されたい。指定された核酸配列を「含む」単離された核酸分子は、指定された配列に加えて、最大１０または最大２０またはより多くの他のタンパク質、またはその一部もしくは断片のコード配列を含んでいてもよく、あるいは列挙された核酸配列のコード領域の発現を制御する動作可能に連結された調節配列を含んでいてもよく、そして／あるいはベクター配列を含んでいてもよい。

【０１４７】

語句「制御配列」は、特別な宿主生物体内で動作可能に連結されたコード配列の発現に必要となるＤＮＡ配列を指す。例えば原核生物に適した制御配列としては、プロモーター、場合によりオペレータ配列、およびリボソーム結合部位が挙げられる。真核細胞は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、およびエンハンサーを利用することが知られている。

【０１４８】

核酸またはポリヌクレオチドは、別の核酸配列との機能的関連性を考慮すると、「動作可能に連結されている」。例えば前駆配列または分泌性リーダーのためのＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に参画する前駆タンパク質として発現される場合には該ポリペプチドのためのＤＮＡに動作可能に連結され；プロモーターまたはエンハンサーは、コード配列の転写に影響を及ぼす場合には該配列に動作可能に連結され、またはリボソーム結合部位は、翻訳を容易にするように配置される場合にはコード配列に動作可能に連結される。必ずではないが一般に、「動作可能に連結された」は、連結されたＤＮＡ配列が隣接しており、分泌性リーダーの場合には、隣接していてリーディング相（ｒｅａｄｉｎｇ ｐｈａｓｅ）内にあることを意味する。しかし、エンハンサーは、隣接している必要はない。連結は、簡便な制御部位でのライゲーションにより完遂される。そのような部位が、存在しない場合、合成のオリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが、従来の実践に従って用いられる。

【０１４９】
本明細書で用いられる発現「細胞」、「細胞株」および「細胞培養物」は、互換的に用いられ、そのような呼称は全て、子孫を含む。したがって言語「トランスフォーマント」および「形質転換細胞」は、導入数にかかわらず、初代対象細胞およびそれに由来する培養物を包含する。同じく、子孫の全てが計画的な、または意図しない突然変異のために正確に同一のＤＮＡ量を有するわけでないことが、理解されよう。元々に形質転換されている細胞でスクリーニングされたものと同じ機能および生物活性を有する突然変異体子孫が、含まれる。異なる呼称が意図される場合には、文脈から明白になろう。
【０１５０】
本明細書で用いられる「生殖系配列」は、再配置されていない免疫グロブリンＤＮＡ配列のうちの一配列を指す。再配置されてない免疫グロブリン配列の任意の適切な供給源が、用いられてもよい。ヒト生殖系配列が、例えば米国国立衛生研究所の国立関節炎・骨格筋・皮膚病研究所のウェブサイトにあるＪＯＩＮＳＯＬＶＥＲ生殖系データベースから得ることができる。マウス生殖系配列は、例えばＧｉｕｄｉｃｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．（２００５） Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ． ３３： Ｄ２５６－Ｄ２６１に記載された通り得ることができる。
【０１５１】
模範的抗ＳＩＲＰα抗体の物理的および機能的特性
本発明は、指定された構造的および機能的特色を有する抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片、ならびに疾患（例えば、癌または感染性疾患）の処置または予防における該抗体またはその抗原結合断片の使用方法を提供する。
【０１５２】
先に述べられた通り、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片のいずれかと同じエピトープに結合する抗体および断片もまた、本発明の一部を形成する。一実施形態において、本発明は、以下の重鎖配列／軽鎖配列の組み合わせ（またはアミノ酸配列の場合には、それと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一のもの）のうちの１つを含む抗体と同じヒトＳＩＲＰαエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する：
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１４／ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ１と称される）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．５０Ａ．Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ１Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα．４０Ａ．Ｈ２Ｌ５と称される）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ２Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ３Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ４Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ５Ｌ６と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ１と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ２と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ３と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ４と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ５と称される）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００（本明細書ではｈＳＩＲＰα.４０Ａ.Ｈ６Ｌ６と称される）。

【０１５３】
Ｈ／Ｄ－Ｅｘ質量分析法、架橋と連結させた質量分析、Ｘ線結晶学、Ｐｅｐｓｃａｎ分析および部位特異的突然変異誘発をはじめとする、標的抗原上の抗原エピトープをマッピングするのに利用可能な複数の方法が存在する。例えば、タンパク質分解および質量分析と連結させたＨＤＸ（水素・重水素交換）を利用して、特異的抗原Ｙ上の抗体のエピトープを決定することができる。ＨＤＸ－ＭＳは、様々な時間間隔で単独で、そして抗体の存在下で、$D_2O$中でインキュベートした場合の抗原による重水素取り込みの度合いの正確な測定および比較に依存する。重水素は、暴露されたエリア内のタンパク質のアミドバックボーン上の水素と交換されるが、抗体に結合された抗原の領域は保護されて、タンパク質分解断片のＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる分析の後には交換をほとんどまたは全く示さないであろう。架橋に連結された質量分析は、該抗体および抗原を質量標識された（ｍａｓｓ　ｌａｂｅｌｅｄ）化学的架橋剤と結合させることにより開始する。次に、複合体の存在が、高質量（ｈｉｇｈ　ｍａｓｓ）ＭＡＬＤＩ検出を利用して確認される。架橋の化学作用の後はＡｂ／Ａｇ複合体が極めて安定しているため、多くの様々な酵素および消化条件を該複合体に適用して、多くの異なるオーバーラッピングペプチドを提供することができる。これらのペプチドの同定は、高分解能質量分析およびＭＳ／ＭＳ技術を利用して実施される。架橋ペプチドの同定は、架橋試薬につなげられた質量タグを利用して決定される。ＭＳ／ＭＳ断片化およびデータ解析の後、エピトープおよびパラトープの両方が、同じ実験で決定される。

【０１５４】
本発明の範囲はまた、本明細書に示された免疫グロブリン鎖の変異体を含む単離された抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片（例えば、ヒト化抗体）を包含し、該変異体は、以下の特性の１つまたは複数を示す：
$EC_{50}$＜１ｎＭでＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高い$EC_{50}$を示し；場合によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質についても少なくとも１００倍高い$EC_{50}$を示す（各例において、低下した$EC_{50}$は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質についての$EC_{50}$に対してであり、そして各例において好ましくは、本明細書の以後に記載される細胞ＥＬＩＳＡ（ＣＥＬＩＳＡ）により測定された場合である）；
＜１０ｎＭ、好ましくは＜５ｎＭ、より好ましくは＜１．５ｎＭ、さらに好ましくは＜１．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜０．５ｎＭ、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$でヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合する；
＜１０ｎＭ、好ましくは＜５ｎＭ、より好ましくは＜１．５ｎＭ、さらに好ましくは＜１．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜０．５ｎＭ、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$でヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合する；
５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２の抗体$EC_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、さらにより好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しない；
＜１０．０ｎＭ、より好ましくは＜５．０ｎＭ、さらにより好ましくは＜２．５ｎＭ、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下の$IC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７との結合を阻害する；そして
少なくとも７９、より好ましくは８５％のＴ２０「ヒト性」を示す。

【０１５５】
他の実施形態において、本発明は、ヒトＳＩＲＰα（例えば、ヒト化抗体）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と少なくとも９０％の

配列同一性を有するV$_H$ドメインおよびV$_L$ドメインを有する、抗体またはその抗原結合断片を提供する。他の実施形態において、本発明は、ヒトＳＩＲＰα（例えば、ヒト化抗体）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と少なくとも９５％の配列同一性を有するV$_H$ドメインおよびV$_L$ドメインを有する、抗体またはその抗原結合断片を提供する。他の実施形態において、本発明は、ヒトＳＩＲＰα（例えば、ヒト化抗体）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と少なくとも９７％の配列同一性を有するV$_H$ドメインおよびV$_L$ドメインを有する、抗体またはその抗原結合断片を提供する。他の実施形態において、本発明は、ヒトＳＩＲＰα（例えば、ヒト化抗体）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と少なくとも９８％の配列同一性を有するV$_H$ドメインおよびV$_L$ドメインを有する、抗体またはその抗原結合断片を提供する。他の実施形態において、本発明は、ヒトＳＩＲＰα（例えば、ヒト化抗体）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と少なくとも９９％の配列同一性を有するV$_H$ドメインおよびV$_L$ドメインを有する、抗体またはその抗原結合断片を提供する。好ましくは各例において、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびに７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２と該変異体との配列差は、保存的置換からなり、最も好ましくはフレームワーク残基内の置換に限定される。

【０１５６】

以下の参照は、配列解析に用いられることの多いＢＬＡＳＴアルゴリズムに関する：ＢＬＡＳＴ　ＡＬＧＯＲＩＴＨＭＳ：Ｃａｍａｃｈｏ，　Ｃ．　ｅｔ　ａｌ．　（２００９）：　ＢＭＣ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　１０：４２１；　Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．　（２００５）　ＦＥＢＳ　Ｊ．　２７２（２０）：　５１０１－５１０９；　Ａｌｔｓｃｈｕｌ，　Ｓ．Ｆ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９０）　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　２１５：４０３－４１０；　Ｇｉｓｈ，　Ｗ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９３）　Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔ．　３：２６６－２７２；　Ｍａｄｄｅｎ，　Ｔ．Ｌ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９６）　Ｍｅｔｈ．　Ｅｎｚｙｍｏｌ．　２６６：１３１－１４１；　Ａｌｔｓｃｈｕｌ，　Ｓ．Ｆ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９７）　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．　２５：３３８９－３４０２；　Ｚｈａｎｇ，　Ｊ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９７）　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．　７：６４９－６５６；　Ｗｏｏｔｔｏｎ，　Ｊ．Ｃ．，　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９３）　Ｃｏｍｐｕｔ．　Ｃｈｅｍ．　１７：１４９－１６３；　Ｈａｎｃｏｃｋ，　Ｊ．Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．，　（１９９４）　Ｃｏｍｐｕｔ．　Ａｐｐｌ．　Ｂｉｏｓｃｉ．　１０：６７－７０；ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ　ＳＣＯＲＩＮＧ　ＳＹＳＴＥＭＳ：　Ａｔｌａｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，　（１９７８）　ｖｏｌ．　５，　ｓｕｐｐｌ．　３．　Ｍ．Ｏ．　Ｄａｙｈｏｆｆ　（ｅｄ．），　ｐｐ．　３４５－３５２，　Ｎａｔｌ．　Ｂｉｏｍｅｄ．　Ｒｅｓ．　Ｆｏｕｎｄ．，　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，　ＤＣ内のＤａｙｈｏｆｆ，　Ｍ．Ｏ．，　ｅｔ　ａｌ．，　“Ａ　ｍｏｄｅｌ　ｏｆ　ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ　ｃｈａｎｇｅ　ｉｎ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ．”；　Ａｔｌａｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，　（１９７８）　ｖｏｌ．　５，　ｓｕｐｐｌ．　３．　Ｍ．Ｏ．　Ｄａｙｈｏｆｆ　（ｅｄ．），

pp. 353－358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC内のSchwartz, R.M., et al., “Matrices for detecting distant relationships.”; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219：555－565; States, D.J., et al., (1991) Methods 3：66－70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89：10915－10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36：290－300；ALIGNMENT STATISTICS：Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87：2264－2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90：5873－5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22：2022－2039; およびTheoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1－14, Plenum, New York内のAltschul, S.F. “Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.”。本出願において、％同一性比較は、好ましくはＢＬＡＳＴアルゴリズムにより実施され、アルゴリズムのパラメータは、各参照配列の全長にわたり各配列間の最大マッチを与えるように選択される（例えば、予測閾値：１０；言語サイズ：６；クエリ範囲内の最大マッチ：０；ＢＬＯＳＵＭ ６２マトリックス；ギャップコスト：エクステンス１１、エクステンション１； コンディショナル・コンポジショナル・スコア・マトリックス・アジャストメント（conditional compositional score matrix adjustment））。

【０１５７】

「保存的に修飾された変異体」または「保存的置換」は、類似の特徴（例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性／親水性、バックボーンのコンフォメーションおよび剛性など）を有する他のアミノ酸による、タンパク質内のアミノ酸の置換を指し、それにより該変換は多くの場合、タンパク質の生物活性を改変せずに行われ得る。当業者は、一般にポリペプチドの非本質的領域内の単一アミノ酸置換が生物活性を実質的に改変しないことを認識している（例えば、Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin／Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.）参照）。加えて、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物活性を破壊する可能性が低い。模範的な保存的置換を、以下の表１に示す。

【表１】

表１．模範的な保存的アミノ酸置換

| 元の残基 | 保存的置換 |
|---|---|
| Ala (A) | Gly; Ser |
| Arg (R) | Lys; His |
| Asn (N) | Gln; His |
| Asp (D) | Glu; Asn |
| Cys (C) | Ser; Ala |
| Gln (Q) | Asn |
| Glu (E) | Asp; Gln |
| Gly (G) | Ala |
| His (H) | Asn; Gln |
| Ile (I) | Leu; Val |
| Leu (L) | Ile; Val |
| Lys (K) | Arg; His |
| Met (M) | Leu; Ile; Tyr |
| Phe (F) | Tyr; Met; Leu |
| Pro (P) | Ala |
| Ser (S) | Thr |
| Thr (T) | Ser |
| Trp (W) | Tyr; Phe |
| Tyr (Y) | Trp; Phe |
| Val (V) | Ile; Leu |

【０１５８】

本発明の抗体の機能保存性変異体もまた、本発明により企図される。本明細書で用いられる「機能保存性変異体」は、抗原親和性および／または特異性などの所望の特性を改変せずに１つまたは複数のアミノ酸残基が変換された抗体または断片を指す。そのような変異体としては、表１の保存的アミノ酸置換など、あるアミノ酸と類似の特性を有するアミノ酸との交換が挙げられるが、これに限定されない。同じく提供されるのは、最大０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはより多くのアミノ酸置換、好ましくは保存的置換を有する本発明の抗ＳＩＲＰα抗体の$V_L$ドメイン（例えば、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２）を含む単離されたポリペプチド、および本発明の抗ＳＩＲＰα抗体の$V_H$ドメイン（例えば、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０）を含む単離されたポリペプチドである。

【０１５９】

本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片のポリペプチドまたは免疫グロブリン鎖のいずれかをコードするポリヌクレオチドをさらに含む。例えば本発明は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、１０２、７、１０、１２、１４、１６、１８、および３０；ならびにＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０４、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２の任意の１つに記載されたアミノ酸をコードするポリヌクレオチドを包含する。

【０１６０】

一実施形態において、本明細書に示された単離された抗体または抗原結合断片のポリペプチド鎖をコードする単離されたポリヌクレオチド、例えばＤＮＡが、提供される。一実施形態において、該単離されたポリヌクレオチドは、本発明による少なくとも１種の成熟免疫グロブリン軽鎖可変（ＶＬ）ドメインおよび／または本発明による少なくとも１種の

成熟免疫グロブリン重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含む抗体またはその抗原結合断片をコードする。幾つかの実施形態において、該単離されたポリペプチドは、単一ポリヌクレオチド分子上で軽鎖および重鎖の両方をコードし、他の実施形態において、該軽鎖および重鎖は、別個のポリヌクレオチド分子上でコードされる。別の実施形態において、該ポリヌクレオチドは、シグナル配列をさらにコードする。

【０１６１】

本発明はまた、宿主細胞がベクターでトランスフェクトされると、宿主細胞により認識される制御配列に動作可能に連結された、本発明の単離されたポリヌクレオチドを含むプラスミドなどのベクター、例えば発現ベクターを提供する。同じく提供されるのは、本発明のベクターを含む宿主細胞、ならびに本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片またはポリペプチドを生成するための方法であって、該抗体またはその抗原結合断片の免疫グロブリン鎖をコードする発現ベクターまたは核酸を宿す宿主細胞を培地中で培養すること、および該宿主細胞または培地から該抗原またはその抗原結合断片を単離すること、を含む、方法である。

【０１６２】

結合親和性

限定ではなく例として、本明細書に開示された抗体および抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ）または類似の技術（例えば、ＫｉｎＥｘａまたはバイオレイヤー干渉計（ＯＣＴＥＴ））による計測で、ヒトＳＩＲＰαに$10\times10^{-9}$Ｍ以下の$K_D$値で二価的に結合し得る。一実施形態において、本明細書に開示された抗体および抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ）または類似の技術（例えば、ＫｉｎＥｘａまたはＯＣＴＥＴ）による計測で約５～$10\times10^{-9}$Ｍの$K_D$値でヒトＳＩＲＰαに、または二価的に結合し得る。親和性は、$K_D=K_{off}/k_{on}$（$k_{off}$は、解離速度常数であり、$K_{on}$は、結合速度定数であり、$K_D$は、平衡定数である）として計算される。親和性は、様々な濃度（ｃ）の標識されたリガンドの結合の割合（ｒ）を測定することにより平衡で計測され得る。該データは、スキャッチャード式：ｒ／ｃ＝Ｋ（ｎ－ｒ）（式中、ｒ＝平衡での結合リガンドモル数／受容体モル数；ｃ＝平衡での遊離リガンド濃度；Ｋ＝平衡結合定数；ｎ＝受容体分子あたりのリガンド結合部位数）を用いてグラフ化される。グラフの解析により、Ｘ軸上のｒに対してｒ／ｃをＹ軸上にプロットし、それによりスキャッチャードプロットを作成する。スキャッチャード解析による抗体親和性測定は、当該技術分野で周知である。例えば、ｖａｎ Ｅｒｐ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ １２：４２５－４３，１９９１；Ｎｅｌｓｏｎ ａｎｄ Ｇｒｉｓｗｏｌｄ，Ｃｏｍｐｕｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｐｒｏｇｒａｍｓ Ｂｉｏｍｅｄ．２７：６５－８，１９８８を参照されたい。

【０１６３】

ヒト性

本文書の目的では、「ヒト性」は、Ｔ２０スコアアナライザーを用いて測定され、Ｇａｏ ＳＨ，Ｈｕａｎｇ Ｋ，Ｔｕ Ｈ，Ａｄｌｅｒ ＡＳ．Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｈｕｍａｎｎｅｓｓ ｓｃｏｒｅ ａｎｄ ｉｔｓ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ．ＢＭＣ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２０１３：１３：５５．ｄｏｉ：１０．１１８６／１４７２－６７５０－１３－５５）に記載される通りモノクローナル抗体の可変領域のヒト性を定量する。

【０１６４】

ウェブに基づくツールを提供して、Ｔ２０ Ｃｕｔｏｆｆ Ｈｕｍａｎ Ｄａｔａｂａｓｅｓ：ｈｔｔｐ：／／ａｂＡｎａｌｙｚｅｒ．ｌａｋｅｐｈａｒｍａ．ｃｏｍを用いて抗体配列のＴ２０スコアを計算する。Ｔ２０スコアを算出する際に、入力されたＶＨ、ＶＫまたはＶＬ可変領域のタンパク質配列が最初に、Ｋａｂａｔナンバリングを割り付けられ、ＣＤＲ残基が、同定される。全長配列またはフレームワークのみの配列（ＣＤＲ残基が除去された）が、ｂｌａｓｔｐ ｐｒｏｔｅｉｎ－ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＬＡＳＴアルゴリズムを用いて各抗体データベース内のそれぞれの配列と比較される。各ペアワイズ比

較の間の配列同一性が、単離され、データベース内の各配列が解析された後、該配列が、入力配列への配列同一性に基づいて高から低に分類される。上位２０のマッチする配列の％同一性を平均して、Ｔ２０スコアを得る。

【０１６５】

「全てのヒトデータベース」内の各鎖の型（ＶＨ、ＶＫ、ＶＬ）および配列長（全長またはフレームワークのみ）について、各抗体配列を、Ｔ２０スコアアナライザーを用いて各データベースでスコア付けした。入力配列そのものを除外した後、Ｔ２０スコアを、上位２０のマッチされた配列について得た（配列１は常に入力抗体そのものであったため、配列２～２１の％同一性を平均した）。各群のＴ２０スコアを、高から低に分類した。スコアの低下は、配列のほとんどでおおむね直線性があったが、抗体の下から約１５％のＴ２０スコアが、急に低下し始めた。それゆえ、配列の下から１５％を除去して、残りの配列でＴ２０　Ｃｕｔｏｆｆ　Ｈｕｍａｎ　Ｄａｔａｂａｓｅｓを形成させた（ここで、Ｔ２０スコアのカットオフは、新しいデータベース内の配列の最低Ｔ２０スコアを示す）。

【０１６６】

本明細書で用いられる「ヒト」抗体は、少なくとも７９％、より好ましくは少なくとも８５％のＴ２０ヒト性スコアを有するものである。

【０１６７】

ＣＤ４７への結合を遮断する抗ｈＳＩＲＰα抗体の能力

幾つかの実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、ヒトＣＤ４７へのヒトＳＩＲＰαの結合を遮断することができる。ヒトＣＤ４７へのヒトＳＩＲＰαの結合を遮断する能力は、当該技術分野で知られる任意の方法を利用して計測することができる。一実施形態において、ヒトＣＤ４７へのヒトＳＩＲＰαの結合を遮断する抗体の能力は、ＥＬＩＳＡアッセイを用いて計測される。

【０１６８】

抗体およびその抗原結合断片を作製する方法

したがって本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片を作製するための方法であって、そのような発現に好適な条件下で該抗体または断片を発現するハイブリドーマ細胞を培養すること、および場合により該ハイブリドーマおよび／または生育培地（例えば、細胞培地）から該抗体または断片を単離すること、を含む、方法を包含する。

【０１６９】

本明細書に開示された抗ＳＩＲＰα抗体はまた、組換えにより生成されてもよい（例えば、大腸菌／Ｔ７発現系、哺乳動物細胞発現系、または下等真核生物発現系において）。この実施形態において、本発明の抗体免疫グロブリン分子をコードする核酸（例えば、$V_H$または$V_L$）を、ｐＥＴに基づくプラスミドに挿入して、大腸菌／Ｔ７系において発現させてもよい。例えば本発明は、Ｔ７プロモーターに動作可能に連結された免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドも含む細胞においてＴ７　ＲＮＡポリメラーゼを発現させること、を含む宿主細胞（例えば、ＢＬ２１またはＢＬ２１ＤＥ３などの大腸菌などの細菌宿主細胞）において抗体またはその抗原結合断片またはその免疫グロブリン鎖を発現させるための方法を包含する。例えば、本発明の一実施形態において、大腸菌などの細菌宿主細胞は、ｌａｃプロモーターに動作可能に連結されたＴ７　ＲＮＡポリメラーゼ遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含み、該ポリメラーゼおよび該鎖の発現は、宿主細胞をＩＰＴＧ（イソプロピル－ベーター－Ｄ－チオガラクトピラノシド）とのインキュベーションにより誘導される。

【０１７０】

当該技術分野で知られる組換え抗体を作製する複数の方法が存在する。抗体の組換え生成のための方法の一例が、米国特許第４，８１６，５６７号に開示される。

【０１７１】

形質転換は、ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入するための任意の公知方法によるものであり得る。異種性ポリヌクレオチドを哺乳動物細胞に導入するための方法は、当該技術

分野で周知であり、デキストランを介したトランスフェクション、リン酸カルシウム沈降法、ポリブレンを介したトランスフェクション、プロトプラスト融合、電気穿孔、リポソーム内のポリヌクレオチド（複数可）のカプセル化、核内へのＤＮＡのバイオリスティック注射および直接マイクロインジェクションが挙げられる。加えて、核酸分子は、ウイルスベクターにより哺乳動物細胞に導入され得る。細胞を形質転換する方法は、当該技術分野で周知である。例えば米国特許第４，３９９，２１６号；同第４，９１２，０４０号；同第４，７４０，４６１号および同第４，９５９，４５５号を参照されたい。

【０１７２】

したがって本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体もしくはその抗原結合断片、またはその免疫グロブリン鎖を作製するための組換え法であって、該抗体または断片の１つまたは複数の免疫グロブリン鎖（例えば、重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン鎖）をコードするポリヌクレオチドを導入すること；そのような発現に好適な条件下で宿主細胞（例えば、ＣＨＯまたはピチアまたはピチア・パストリス）を培養すること、ならびに場合により宿主細胞および／または該宿主細胞を生育させた培地から抗体または断片または鎖を単離すること、を含む、組換え法を包含する。

【０１７３】

抗ＳＩＲＰα抗体はまた、米国特許第６，３３１，４１５号に示された方法のいずれかにより合成することもできる。

【０１７４】

本明細書に開示された抗体または断片または免疫グロブリン鎖の発現のための宿主としての哺乳動物細胞をはじめとする真核および原核宿主細胞は、当該技術分野で周知であり、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から入手可能な多くの不死化細胞株を包含する。これらには、特に、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＮＳＯ、ＳＰ２細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、ＨｅｐＧ２）、Ａ５４９細胞、３Ｔ３細胞、ＨＥＫ－２９３細胞および複数の他の細胞株がある。哺乳動物宿主細胞としては、ヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマおよびハムスター細胞が挙げられる。特に好ましい細胞株は、どの細胞株が高い発現レベルを有するかを決定することにより選択される。用いられ得る他の細胞株は、Ｓｆ９細胞などの昆虫細胞株、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞および真菌細胞である。真菌細胞としては、例えば、ピチア・パストリス、ピチア・フィンランディカ、ピチア・トレハロフィラ、ピチア・コクラメ、ピチア・メンブラネファシエンス、ピチア・ミヌタ（オガタエア・ミヌタ、ピチア・リンドネリ）、ピチア・オプンチエ、ピチア・サーモトレランス、ピチア・サリクタリア、ピチア・グエルクウム、ピチア・ピエペリ、ピチア・スチピチス、ピチア・メタノリカ、ピチアｓｐ．、サッカロミセス・セレビシエ、サッカロミセスｓｐ．、ハンゼヌラ・ポリモルファ、クルイベロミセスｓｐ．、クルイベロミセス・ラクチス、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ニジュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・オリゼ、トリコデルマ・レーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、フザリウムｓｐ．、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、フィスコミトレラ・パテンスおよびニューロスポラ・クラッサ、ピチアｓｐ．、任意のサッカロミセスｓｐ．、ハンゼヌラ・ポリモルファ、任意のクライベロミセスｓｐ．、カンジダ・アルビカンス、任意のアスペルギルスｓｐ．、トリコデルマ・レーゼイ、クリソスポリウム・ルクノウェンス、任意のフザリウムｓｐ．ヤロウィア・リポリティカ、およびニューロスポラ・クラッサをはじめとする酵母および糸状真菌細胞が挙げられる。重鎖またはその抗原結合部分もしくは断片、および／あるいは軽鎖またはその抗原結合断片をコードする組換え発現ベクターが、哺乳動物宿主細胞に導入されると、該抗体が、宿主細胞中の該抗体もしくは断片もしくは鎖の発現、または該宿主細胞が生育された培地への分泌を可能にするのに充分な時間、宿主細胞を培養することにより生成される。

【０１７５】

抗体およびその抗原結合断片および免疫グロブリン鎖は、標準のタンパク質精製法を利

用して培地から回収することができる。さらに、生成細胞株からの本発明の抗体およびその抗原結合断片および免疫グロブリン鎖（またはそれの他の部分）の発現は、複数の公知技術を利用して増進することができる。たとえばグルタミンシンセターゼ遺伝子発現系（ＧＳ系）は、特定の条件下で発現を増進するための一般的アプローチである。該ＧＳ系は、全体または一部が欧州特許第０２１６８４６号、同第０２５６０５５号、および同第０３２３９９７、および同第０３３８８４１号に関連して議論されている。したがって本発明の一実施形態において、該哺乳動物宿主細胞（例えば、ＣＨＯ）は、グルタミンシンセターゼ遺伝子が欠如し、培地中でグルタミンの非存在下で生育されるが、免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドは、宿主細胞中の遺伝子の欠如を補足するグルタミンシンセターゼ遺伝子を含む。

【０１７６】

本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片を精製するための方法であって、該抗体または断片を含む試料を精製培地（例えば、カチオン交換培地、アニオン交換培地、疎水性交換培地、アフィニティー精製培地（例えば、プロテイン－Ａ、プロテイン－Ｇ、プロテイン－Ａ／Ｇ、プロテイン－Ｌ））に導入すること、および培地に結合しない該試料のフロースルー画分から精製された抗体または断片を回収すること、または該フロースルー画分を廃棄して、該培地から結合した抗体または断片を溶出し、該溶離液を回収すること、のいずれかを含む、方法を包含する。本発明の一実施形態において、該培地は、試料がアプライされるカラムの中に存在する。本発明の一実施形態において、該精製法は、宿主細胞中の抗体または断片の組換え発現に続いて実施され、例えば該宿主細胞は、最初に溶解され、場合により該溶解物は、培地での精製の前に不溶性材料から精製される。

【０１７７】

一般に、個々の細胞株またはトランスジェニック動物中で生成される糖タンパク質は、細胞株またはトランスジェニック動物中で生成される糖タンパク質に特徴的なグリコシル化パターンを有する。それゆえ、抗体の特別なグリコシル化パターンは、抗体を生成するのに用いられる個々の細胞株またはトランスジェニック動物に依存するであろう。しかし本明細書で提供される核酸分子によりコードされた抗体、または本明細書に提供されたアミノ酸配列を含む抗体は全て、該抗体が有し得るグリコシル化パターンと独立して、本発明を含む。同様に特別な実施形態において、非フコシル化Ｎ－グリカンのみを含むグリコシル化パターンの抗体は、典型的にはインビトロおよびインビボの両方でフコシル化同等物よりも強力な効能を呈することが示されているため、これらの抗体は有利になり得る（例えば、Ｓｈｉｎｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：３４６６－３４７３（２００３）；米国特許第６，９４６，２９２号および同第７，２１４，７７５号参照）。非フコシル化Ｎ－グリカンを有するこれらの抗体は、それらの炭水化物構造がヒト血清ＩｇＧ中に存在する集団の通常の成分であるため、免疫原性の可能性は低い。

【０１７８】

本発明は、ＳＩＲＰαおよび別の抗原、例えばＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２４、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ４４、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７０、ＣＤ９６、ＣＤ９７、ＣＤ９９、ＣＤ１１７、ＣＤ１２３、ｃ－Ｍｅｔ、ＣＥＡ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＰＳＭＡ、ＰＴＨＲ２、メソテリン、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＭ３への結合特異性を有する二重特異性および二機能性抗体および抗原結合断片、ならびにそれらの使用方法を包含する。二重特異性または二機能性抗体は、２種の異なる重／軽鎖対と、２種の異なる結合部位と、を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’断片の連結をはじめとする種々の方法により生成され得る。例えば、Ｓｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３を参照されたい。加えて、二重特異性抗体は、「ダイアボディ」

として（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ，ｅｔａｌ．，（１９９３）ＰＮＡＳＵＳＡ９０：６４４４－６４４８）または「ヤヌシン（Ｊａｎｕｓｉｎｓ）」（Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔａｌ．，（１９９１）ＥＭＢＯＪ．１０：３６５５－３６５９ａｎｄＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔａｌ．，（１９９２）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｐｐｌ．７：５１－５２）として形成され得てもよい。正常なＩｇＧ構造を有する二重特異性抗体である「Ｄｕｏｂｏｄｙ」が含まれる（Ｌａｂｒｉｊｎ ｅｔａｌ．，２０１３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ１１０（１３）：５１４５－５１５０）。

【０１７９】

本発明は、本明細書に開示された抗ＳＩＲＰα抗体の抗ＳＩＲＰα抗原結合断片をさらに包含する。該抗体断片は、例えばペプシンによる、ＩｇＧの酵素分解により生成され得るＦ（ａｂ）$_2$断片を包含する。Ｆａｂ断片は、例えばジチオトレイトールまたはメルカプトエチルアミンでのＦ（ａｂ）$_2$の還元により、生成されてもよい。

【０１８０】

免疫グロブリンは、重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて異なるクラスに割り付けられ得る。幾つかの実施形態において、異なる定常ドメインは、本明細書で提供されたＣＤＲに由来するヒト化Ｖ$_L$およびＶ$_H$領域に付加されてもよい。免疫グロブリンの少なくとも５種の主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭが存在し、これらの幾つかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４；ＩｇＡ１およびＩｇＡ２にさらに分別され得る。本発明は、抗体のこれらのクラスまたはサブクラスのいずれかの抗体および抗原結合断片を含む。

【０１８１】

一実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、γ１、γ２、γ３もしくはγ４ヒト重鎖定常領域またはそれらの変異体などの重鎖定常領域、例えばヒト定常領域を含む。別の実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、ラムダもしくはカッパヒト軽鎖領域またはそれらの変異体などの軽鎖定常領域、例えばヒト軽鎖定常領域を含む。限定ではなく例として、該ヒト重鎖定常領域は、γ４であり得、ヒト軽鎖定常領域は、カッパであり得る。代わりの実施形態において、該抗体のＦｃ領域は、Ｓｅｒ２２８Ｐｒｏ突然変異を有するγ４である（Ｓｃｈｕｕｒｍａｎ，Ｊｅｔ．ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３８：１－８，２００１）。

【０１８２】

一実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、ＩｇＧ１サブタイプの重鎖定常領域を含む。一実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、ＩｇＧ２サブタイプの重鎖定常領域を含む。一実施形態において、該抗体または抗原結合断片は、ＩｇＧ４サブタイプの重鎖定常領域を含む。

【０１８３】

抗体の操作

さらに含まれるのが、抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片が、例えば抗体または断片の特性を改善するための、抗体の可変ドメイン内のフレームワーク領域への修飾を含む操作された抗体である実施形態である。典型的にはそのようなフレームワーク修飾は、該抗体または断片の免疫原性を低下させるためになされる。これは通常、親（例えば、げっ歯類）抗体または断片の可変ドメイン（即ち、フレームワーク残基）内の非ＣＤＲ残基を、抗体が用いられるべき種の免疫レパートリーにある類似の残基、例えばヒトの治療薬の場合にはヒト残基と交換することにより遂行される。そのような抗体または断片は、「ヒト化」抗体または断片と称される。幾つかの例において、操作された（例えば、ヒト化された）抗体の親和性を増大すること、または特異性を改変することが望ましい。一アプローチは、１つまたは複数のフレームワーク残基を突然変異させて対応する生殖系配列にすることである。より具体的には、体細胞突然変異を受けた抗体または断片は、抗体が得られた生殖系配列と異なるフレームワーク残基を含み得る。そのような残基は、該抗体または断片のフレームワーク配列を該抗体または断片が得られた生殖系配列に比較すること

により、同定することができる。別のアプローチは、操作された（例えば、ヒト化）抗体の１つまたは複数の位置にある元の親（例えば、げっ歯類）残基に戻すこと、例えばフレームワーク残基を交換する工程で損失され得る結合親和性を回復させることである（例えば、米国特許第５，６９３，７６２号、同第５，５８５，０８９号および同第５，５３０，１０１号参照）。

【０１８４】

特定の実施形態において、該抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片を、特性を改善するようなフレームワークおよび／またはＣＤＲ内の修飾を含むように操作（例えば、ヒト化）する。そのような操作された変化は、分子モデリングに基づく得る。親（非ヒト）抗体配列の可変領域のための分子モデルを、抗体の構造的特色を理解するために構築することができ、抗原と相互作用し得る抗体上の潜在的領域を同定するために用いることができる。従来のＣＤＲは、免疫グロブリン配列のアライメントおよび可変領域の同定に基づく。Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ；５ｔｈ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６。Ｃｈｏｔｈｉａおよび共同研究者は、抗体の結晶構造におけるループのコンフォメーションを注意深く検査して、超可変ループを提案した。Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７またはＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３。「ＣＤＲ」および「超可変ループ」として分類された領域の間には変動がある。後の試験（Ｒａｇｈｕｎａｔｈａｎ ｅｔ ａｌ，（２０１２）Ｊ．Ｍｏｌ Ｒｅｃｏｇ．２５，３，１０３－１１３）で、複数の抗体－抗原結晶複合体が分析され、抗体内の抗原結合領域が必ずしも「ＣＤＲ」残基または「超可変」ループに厳密に従わないことが観察された。非ヒト抗体の可変領域のための分子モデルを用いて、抗原に潜在的に結合し得る領域の選択を案内することができる。実際に、該モデルに基づく潜在的な抗原結合領域は、従来の「ＣＤＲ」または「超可変」ループと異なる。Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｔｕｄｉｏ（ＢＩＯＶＩＡ，Ｄａｓｓａｕｌｔ Ｓｙｓｔｅｍｓ））などの商業的な科学的ソフトウエアを、分子モデリングに用いることができる。ヒトフレームワークは、フレームワークおよびＣＤＲの両方の中の非ヒト配列とのベストマッチに基づいて選択され得る。ＶＨにおけるＦＲ４（フレームワーク４）の場合、ヒト生殖系のＶＪ領域を、対応する非ヒト領域と比較する。ＶＬにおけるＦＲ４（フレームワーク４）の場合、ヒト生殖系配列のＪ－カッパおよびＪ－ラムダ領域を、対応する非ヒト領域と比較する。適切なヒトフレームワークが同定されたら、ＣＤＲを選択されたヒトフレームワークに移植する。幾つかの例において、ＶＬ－ＶＨ境界内の特定の残基が、非ヒト（親）配列と同様に保持され得る。ＣＤＲコンフォメーションを潜在的に改変し得る残基を同定し、それにより抗原に結合させるために、分子モデルを利用することもできる。幾つかの例において、これらの残基は、非ヒト（親）配列と同様に保持される。分子モデルを利用して、グリコシル化、脱アミド化、および酸化などの望まない影響をもたらし得る溶媒暴露のアミノ酸を同定することもできる。開発性のフィルターを設計段階の早期に導入して、これらの潜在的問題を排除する／最小限にすることができる。

【０１８５】

別のタイプのフレームワーク改変は、フレームワーク領域内の、または１つもしくは複数のＣＤＲ領域内の、１つもしくは複数の残基を突然変異させて、Ｔ細胞エピトープを除去し、それにより抗体の潜在的免疫原性を低減することを含む。このアプローチは、「脱免疫化」とも称され、米国特許第７，１２５，６８９号にさらに詳細に記載されている。

【０１８６】

特別な実施形態において、脱アミド化または異性化を回避するために、最終的な抗体の

、より高い化学的安定性を提供するために、露出側鎖を含有する特定のアミノ酸を別のアミノ酸残基に交換することが望ましいであろう。アスパラギンの脱アミド化は、ＮＧ、ＤＧ、ＮＧ、ＮＳ、ＮＡ、ＮＴ、ＱＧまたはＱＳ配列上で生じて、イソアスパラギン酸残基の生成をもたらす可能性があり、該残基はポリペプチド鎖内にキンクを導入し、その安定性を低下させる（イソアスパラギン酸効果）。ＤＧ、ＤＳ、ＤＡまたはＤＴ配列において異性化が生じ得る。特定の実施形態において、本開示の抗体は、脱アミド化またはアスパラギン異性部位を含有しない。

【０１８７】

例えば、特にＣＤＲ内で、アスパラギン（Ａｓｎ）残基をＧｌｎまたはＡｌａに変換して、任意のＡｓｎ－Ｇｌｙ配列におけるイソアスパルタートの形成の可能性を低減してもよい。類似の問題が、Ａｓｐ－Ｇｌｙ配列においても生じ得る。ＲｅｉｓｓｎｅｒおよびＡｓｗａｄ（２００３）Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．６０：１２８１。イソアスパルタート形成により、標的抗原への抗体の結合を減弱しても、または完全に阻止してもよい。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１，ｐ．７３４を参照されたい。一実施形態において、該アスパラギンは、グルタミン（Ｇｌｎ）に変換される。小さなアミノ酸が、アスパラギンまたはグルタミンに隣接して存在する場合には、より高い割合で生じる脱アミド化の可能性を低減するために、アスパラギン（Ａｓｎ）またはグルタミン（Ｇｌｎ）残基に隣接したアミノ酸を改変することが望ましい場合もある。Ｂｉｓｃｈｏｆｆ ＆ Ｋｏｌｂｅ（１９９４）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇ．６６２：２６１を参照されたい。加えて、抗原結合親和性を低減して、最終抗体調製物における分子不均一性にも寄与することが可能なメチオニン硫黄の酸化の可能性を低減するために、ＣＤＲ内の任意のメチオニン残基（典型的には溶媒暴露のＭｅｔ）が、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ａｌａもしくは Ｐｈｅまたは他のアミノ酸に変換されてもよい（同誌）。加えて、Ａｓｎ－Ｐｒｏペプチド結合の潜在的な切断を防止または最小化するために、ＣＤＲにおいて見出される任意のＡｓｎ－Ｐｒｏの組合せをＧｌｎ－Ｐｒｏ、Ａｌａ－ＰｒｏまたはＡｓｎ－Ａｌａに改変することが望ましい場合がある。次に、そのような置換を有する抗体をスクリーニングして、該置換がＳＩＲＰαに対する抗体の親和性もしくは特異性または他の所望の生物活性を、許容し得ないレベルまで低減しないことを確認する。

【表２】

表２．ＣＤＲ変異体の模範的安定化

| CDR 残基 | 変異体配列の安定化 |
|---|---|
| Asn-Gly<br>(N-G) | Gln-Gly、Ala-Gly、または Asn-Ala<br>(Q-G)、(A-G)、または(N-A) |
| Asp-Gly<br>(D-G) | Glu-Gly、Ala-Gly または Asp-Ala<br>(E-G)、(A-G)または(D-A) |
| Met<br>(M) | Lys、Leu、Ala、または Phe<br>(K)、(L)、(A)、または(F) |
| Asn<br>(N) | Gln または Ala<br>(Q) または(A) |
| Asn-Pro<br>(N-P) | Gln-Pro、Ala-Pro、または Asn-Ala<br>(Q-P)、(A-P)、または(N-A) |

【０１８８】

別のタイプのフレームワーク修飾は、フレームワーク領域内の１つまたは複数の残基を突然変異させて、凝集を予防することを含む。抗体が凝集するリスクを、空間的凝集傾向を利用して評定することができる。Ｃｈｅｎｎａｍｓｅｔｔｙ，Ｎｅｔ ａｌ（２０１０）Ｊ．Ｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．１１４，６６１４－６６２４を参照されたい。該方法は、各原子の溶媒露出面積（ＳＡＡ）の計算を必要とする。該分子凝集スコアをその後、全ての原子スコアの合計として計算する。分子の所与の半径およびサイズの場合

、これは、全体的凝集傾向の近似的指標である。高い凝集スコアを有する残基は、低いスコアの残基（例えば、より親水性のアミノ酸）により交換される。

【０１８９】

Ｆｃ領域の抗体操作

本明細書に開示された抗体（例えば、ヒト化抗体）およびその抗原結合断片はまた、Ｆｃ領域内に修飾を含むように、典型的には該抗体の１つまたは複数の特性、例えば血清半減期、補体固定、Ｆｃ受容体結合および／またはエフェクター機能（例えば、抗原依存性細胞傷害）を改変するように操作され得る。さらに、本明細書に開示された抗体およびその抗原結合断片は、化学修飾することができ（例えば、１つまたは複数の化学的部分を抗体に結合可能である）、または再び該抗体もしくは断片の１つまたは複数の特性を改変するために、そのグリコシル化を改変するように修飾することができる。これらの実施形態のそれぞれは、以下にさらに詳細に記載される。Ｆｃ領域内の残基のナンバリングは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのものである。

【０１９０】

本明細書に開示された抗体およびその抗原結合断片はまた、改変されたエフェクター機能を提供するための、修飾（または遮断）されたＦｃ領域を有する抗体および断片を含む。例えば、米国特許第５，６２４，８２１号；ＷＯ２００３／０８６３１０；ＷＯ２００５／１２０５７１；ＷＯ２００６／００５７７０２を参照されたい。そのような修飾を用いて、診断および治療における可能な有益効果を伴って、免疫系の様々な反応を増強または抑制することができる。Ｆｃ領域の改変としては、アミノ酸の変換（置換、欠失および挿入）、グリコシル化または脱グリコシル化、および複数のＦｃ領域の付加が挙げられる。Ｆｃに対する変換はまた、治療性抗体における抗体の半減期を改変することが可能であり、あまり頻回でない投与、そしてそれによる利便性の向上および材料使用の減少を可能にする。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１，ｐ．７３４－３５を参照されたい。

【０１９１】

一実施形態において、本発明の抗体または抗原結合断片は、重鎖定常領域のヒンジ領域内の２２８位に対応する位置におけるセリンからプロリンへの突然変異（Ｓ２２８Ｐ；ＥＵインデックス；ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６６）を含むＩｇＧ４アイソタイプ抗体または断片である。この突然変異は、ヒンジ領域内の重鎖間ジスルフィド架橋の不均一性を排除することが報告されている（Ａｎｇａｌ ｅｔ ａｌ （１９９３）．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３０：１０５－１０８；２４１位はＫａｂａｔナンバリングシステムに基づく）。

【０１９２】

本発明の一実施形態において、ＣＨ１のヒンジ領域は、該ヒンジ領域内のシステイン残基の数が増加または減少するように修飾される。このアプローチは、米国特許第５，６７７，４２５号にさらに詳細に記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば軽鎖および重鎖の組立てを容易にするように、または抗体の安定性を増強もしくは低減するように、改変される。

【０１９３】

別の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合断片のＦｃヒンジ領域は、該抗体または断片の生物学的半減期を減少させるように突然変異される。より詳細には、該抗体または断片が、ネイティブＦｃヒンジドメインＳｐＡ結合と比べて低減したスタフィロコッカスプロテインＡ（ＳｐＡ）結合を有するように、１つまたは複数のアミノ酸突然変異が、Ｆｃ－ヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン境界領域内に導入される。このアプローチは、米国特許第６，１６５，７４５号にさらに詳細に記載されている。

【０１９４】

別の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合断片は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。様々なアプローチが、可能である。例えば、米国特許６，２７７，３７５号に記載される通り、以下の突然変異の１つまたは複数が、導入され得る：

Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆ。あるいは、米国特許第５，８６９，０４６号および同第６，１２１，０２２号に記載される通り、生物学的半減期を増加させるために、該抗体は、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含有するようにＣＨ１またはＣＬ領域内で改変され得る。

【０１９５】

さらに別の実施形態において、該抗体または抗原結合断片のエフェクター機能（複数可）を改変するように、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基と交換することにより、Ｆｃ領域を改変する。例えば、該抗体がエフェクターリガンドへの改変された親和性を有し、親抗体の抗原結合能を保有するように、アミノ酸残基２３４、２３５、２３６、２３７、２９７、３１８、３２０および３２２から選択される１つまたは複数のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基と交換され得る。親和性が改変されるエフェクターリガンドは、例えばＦｃ受容体または補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、米国特許第５，６２４，８２１号および同第５，６４８，２６０号にさらに詳細に記載されている。

【０１９６】

別の例において、該抗体がＣ１ｑ結合の変化および／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の低減もしくは消失を有するように、アミノ酸残基３２９、３３１および３２２から選択される１つまたは複数のアミノ酸が、別のアミノ酸残基と交換され得る。このアプローチは、米国特許第６，１９４，５５１号にさらに詳細に記載されている。

【０１９７】

別の例において、アミノ酸２３１位および２３９位における１つまたは複数のアミノ酸残基を改変し、それにより補体を固定する抗体の能力を改変する。このアプローチは、さらにＰＣＴ公開ＷＯ９４／２９３５１に記載されている。

【０１９８】

好ましくは抗体、最も好ましくはＩｇＧ抗体またはその断片である本発明のタンパク質が、改変された（例えば、未修飾の抗体に比べて）ＦｃγＲ結合特性を有していてもよく（結合特性の例としては、結合特異性、平衡解離定数（$K_D$）、解離および結合速度（それぞれ$k_{off}$および$k_{on}$）、結合親和性および／またはアビディティが挙げられるが、これらに限定されない）、特定の改変が、多少にかかわらず望ましい。平衡解離定数（$K_D$）が$k_{off}$／$k_{on}$として定義され、$K_a$が$K_D$の逆数であることは、当該技術分野で知られている。

【０１９９】

リガンドのためのＦｃ領域の親和性および結合特性は、Ｆｃ－ＦｃγＲ相互作用、即ち、非限定的に平衡法（例えば、酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）または放射免疫測定法（ＲＩＡ））、または速度論（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）、Ｏｃｔｅｔ（登録商標）、またはＫｉｎＥｘａ（登録商標）分析）をはじめとするＦｃγＲへのＦｃ領域の特異的結合、ならびに間接的な結合アッセイ、拮抗阻害アッセイ、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）、ゲル電気泳動およびクロマトグラフィー（例えば、ゲル濾過）などの他の方法を計測するために当該技術分野で知られる種々のインビトロアッセイ法（生化学または免疫学に基づくアッセイ）により計測され得る。これらおよび他の方法は、検査される成分の１つもしくは複数への標識を利用してもよく、そして／または非限定的に発色、蛍光、発光、もしくは同位体標識をはじめとする種々の検出法を利用してもよい。

【０２００】

特定の実施形態において、本発明のタンパク質は、野生型ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１９）Ｆｃ領域または野生型ヒトＩｇＧ４重鎖定常ドメイン（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６）Ｆｃ領域を有する同等のタンパク質よりも少なくとも１０倍、好ましくは少なくとも３０倍、より好ましくは少なくとも１００倍低い親和性で、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＢ、ＦｃγＲＩＩＣ、ＦｃγＲＩＩＩＡ－Ｆ１５８、およびＦｃγＲＩＩＩＡ－Ｖ１５８からなる群から選択される１つまたは複数のヒトＦｃγＲに結合する。

【０２０１】
様々な実施形態において、本発明のタンパク質は、免疫グロブリンＣ２領域と、免疫グロブリンＣ３領域と、免疫グロブリンヒンジ領域と、を含む免疫グロブリンＦｃ領域を含む。例として、該免疫グロブリンＦｃ領域は、ＩｇＧ　Ｆｃ領域、ＩｇＥ　Ｆｃ領域、またはＩｇＡ　Ｆｃ領域であってもよい。特定の好ましい実施形態において、該タンパク質は、２つの免疫グロブリンＦｃ領域を含み、各免疫グロブリンＦｃ領域は、免疫グロブリンＣ２領域と、免疫グロブリンＣ３領域と、免疫グロブリンヒンジ領域と、を含み、該免疫グロブリンＦｃ領域の１つの該ヒンジ領域は、他の免疫グロブリンＦｃ領域のヒンジ領域に結合されていて、二量体Ｆｃ構造を形成している。最も好ましくはそのようなタンパク質は、ヒトまたはヒト化ＩｇＧタンパク質である。

【０２０２】
特定の実施形態において、本発明のタンパク質は、突然変異体ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含み、好ましくは該タンパク質は、２つの突然変異体ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含んで二量体Ｆｃ構造を形成しているＩｇＧである。例として、突然変異体ＩｇＧ４　Ｆｃ領域は、表３に列挙された、該突然変異の１つまたは突然変異の組み合わせを含んでいてもよい。この表で参照される定常領域のナンバリングシステムは、Ｋａｂａｔらに示されたＥＵインデックスのものである（１９９１，　ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　９１－３２４２，　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，　Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，　ＶＡ）。この表では、最初の文字および数字が、未修飾のアミノ酸およびその位置を表し、２番目の文字が、該位置の置換されたアミノ酸を表す。１つより多くの突然変異の組み合わせを含むそれらの記入の場合、該組合せの各突然変異が、「／」で分けられている。

【表３】
表３：

| | | |
|---|---|---|
| N297Q | L235E | N297Q/L235E |
| F234A | Q268A | F234A/L235A/G237A/P238A |
| F234A/L235A/ΔG236 /G237A/P238A | F234A/L235A/G237A /P238A/Q268A | F234A/L235A/ΔG236/G237A /P238A/Q268A |
| F234A/L235A | L235E/P329G | L235A/G237A/E318A |
| F234A/L235A/G237A /P238S | F234A/L235A/ΔG236 /G237A/P238S | F234A/L235A/G237A /P238S/Q268A |
| F234A/L235A/ΔG236 /G237A/P238S/Q268A | | |

【０２０３】
特定の実施形態において、本発明のタンパク質は、突然変異体ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含み、好ましくは該タンパク質は、２つの突然変異体ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含んで二量体Ｆｃ構造を形成しているＩｇＧである。例として、突然変異体ＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、表４に列挙された、該突然変異の１つを含んでいてもよい。この表で参照される定常領域のナンバリングシステムは、Ｋａｂａｔらに示されたＥＵインデックスのものである（１９９１，　ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　９１－３２４２，　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，　Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，　ＶＡ）。この表では、最初の文字および数字が、未修飾のアミノ酸およびその位置を表し、２番目の文字が、該位置の置換されたアミノ酸を表す。

【表４】

表４：

| | | |
|---|---|---|
| K222Y | P232K | A231K |
| E233N | E233Q | E233R |
| E233S | E233T | E233H |
| E233A | E233V | E233L |
| E233F | E233M | E233Y |
| E233W | E233G | L234D |
| L234E | L234N | L234Q |
| L234T | L234H | L234F |
| L234K | L234R | L234S |
| L234A | L234M | L234V |
| L235E | L235T | L235F |
| L235K | L235R | L235A |
| L235M | L235W | L235N |
| L235Q | L235H | L235V |
| G236A | G236N | G236R |
| G236H | G236L | G236F |
| G236P | G237A | G237E |
| G237N | G237Q | G237K |
| G237R | G237S | G237T |
| G237H | G237L | G237I |
| G237F | G237M | G237Y |
| G237P | P238K | P238N |
| P238R | P238S | P238T |
| P238Y | P238G | P238A |
| S239A | S239N | S239F |
| S239K | S239R | S239V |
| S239W | S239P | S239H |
| S239Y | D249H | V240A |
| F241W | F241L | F243W |
| F243L | F243E | P244H |
| P245A | P247V | P247G |
| V253I | V263I | V263T |
| V263M | V264D | V264E |
| V264K | V264F | V264M |
| V264H | V264W | V264G |
| V264Q | V264A | V264L |
| D265A | D265E | D265Q |
| D265S | D265H | D265V |
| D265L | D265F | D265M |
| D265Y | D265N | D265G |
| V266T | V266M | V266A |
| S267G | S267H | S267N |
| S267P | S267R | S267T |
| S267F | S267W | E269A |
| E269K | E269S | E269V |

| | | |
|---|---|---|
| E269F | E269I | E269M |
| E269W | E269H | E269T |
| E269L | E269N | E269Y |
| E269R | E269P | E269G |
| D270A | D270N | D270E |
| D270Q | D270T | D270H |
| D270R | D270S | D270L |
| D270I | D270F | D270W |
| D270P | D270G | P271H |
| P271Q | P271K | P271R |
| P271S | P271V | P271F |
| P271W | D280L | D280W |
| D280P | E293F | E294A |
| E293Y | E294K | E294R |
| E294S | E294V | E294L |
| E294F | Q295A | Q295W |
| Q295P | Q295G | Y296E |
| Y296Q | Y296D | Y296N |
| Y296S | Y296T | Y296L |
| Y296I | Y296A | Y296V |
| Y296M | N297S | N297D |
| N297Q | N297A | S298T |
| S298N | S298K | S298R |
| T299A | T299H | T299D |
| T299E | T299N | T299Q |
| T299K | T299R | T299I |
| T299F | T299M | T299Y |
| T299W | T299S | T299V |
| T299P | T299G | Y300E |
| Y300K | Y300R | Y300S |
| Y300P | Y300W | V303A |
| V303D | W313F | E318A |
| E318V | E318Q | E318H |
| E318L | E318Y | K320A |
| K322A | K322E | N325A |
| N325V | N325H | N325K |
| N325Y | N325W | N325P |
| N325G | N325Q | N325D |
| N325E | N325L | N325I |
| A327Q | A327E | A327N |
| A327L | A327I | A327F |
| A327W | L328N | L328F |
| L328H | L328R | L328T |
| L328V | L328I | L328P |
| L328M | L328E | L328A |
| P329A | P329F | P329D |
| P329N | P329Q | P329K |

| | | |
|---|---|---|
| P329S | P329T | P329H |
| P329V | P329L | P329M |
| P329Y | P329W | P329G |
| P329R | A330L | A330R |
| A330P | A330T | A330V |
| A330F | A330H | P331A |
| P331S | P331N | P331E |
| I332K | I332N | I332Q |
| I332T | I332H | I332Y |
| I332A | I332R | E333N |
| E333R | I336E | I336Y |
| S337H | | |

【０２０４】

特定の実施形態において、突然変異体ＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、表５に列挙された、該突然変異の組み合わせの１つを含んでいてもよい。この表で参照される定常領域のナンバリングシステムは、Ｋａｂａｔらに示されたＥＵインデックスのものである（１９９１，ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　９１－３２４２，　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，　Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，　ＶＡ）。この表では、最初の文字および数字が、未修飾のアミノ酸およびその位置を表し、２番目の文字が、該位置の置換されたアミノ酸を表す。１つより多くの突然変異の組み合わせのそれぞれでは、該組合せの各突然変異が、「／」によって分離され、欠失は、「△」により示されている。

【表５】

表５：

| | | |
|---|---|---|
| C220S/C226S/C229S/P238S | C226S/C229S/E233P/L234V/L235A | E233P/L234V/L235A |
| E233P/L234V/L235A/ΔG236 | E233P/L234V/L235A/ΔG236/A327G/A330S/P331S | L234A/L235A |
| L235A/G237A | L235A/G237A/E318S/K320S/K322S | L235A/G237A/P331A |
| L234F/L235E | L234F/L235E/D265A | L234F/L235E/D265A/N297Q/P331S |
| L234F/L235E/N297Q | L234F/L235E/P329G | L234F/L235A/K322Q/M252Y/S254T/T256E |
| L234F/L235Q/K322Q/M252Y/S254T/T256E | L234F/L235Q/P331G/M252Y/S254T/T256E | G236R/L328R |
| S239D/D265I/N297D/I332E | S239D/D265L/N297D/I332E | S239D/D265F/N297D/I332E |
| S239D/D265Y/N297D/I332E | S239D/D265T/N297D/I332E | S239D/N297D/A330Y/I332E |
| S239D/F241S/F243H/V262T/V264T/N297D/K326E/I332E | V264E/N297D/I332E | D265A/P331S |
| D265A/N297Q | N297D/D265Y/T299L/I332E | N297D/D265Y/I332E |
| N297D/I332E/Y296D | N297D/I332E | N297D/I332E/Y296E |
| N297D/I332E/Y296N | N297D/I332E/Y296Q | N297D/I332E/Y296H |
| N297D/I332E/Y296T | N297D/I332E/T299V | N297D/I332E/T299I |
| N297D/I332E/T299L | N297D/I332E/T299F | N297D/I332E/T299H |
| N297D/I332E/T299E | N297D/I332E/A330Y | N297D/I332E/S298A/A330Y |
| N297E/D265F/I332E | N297E/I332E | F241E/F243R/V262E/V264R |
| F241E/F243Q/V262T/V264E | F241L/F243L/V262I/V264I | F241W/F243W |
| F241W/F243W/V262A/V264A | F241L/V262I | F243L/V262I/V264W |
| F241Y/F243Y/V262T/V264T | F241E/F243R/V262E/V264R | F241E/F243Q/V262T/V264E |
| F241R/F243Q/V262T/V264R | F241E/F243Y/V262T/V264R | P244H/P245A/P247V |
| F241E/F243R/V262E/V264R/I332E | F241E/F243Y/V262T/V264R | F241E/F243Y/V262T/V264R/I332E |
| S239E/D265G | S239E/D265N | S239E/D265Q |
| M252Y/S254T/T256E | S267Q/A327S | S267L/A327S |
| N297S/I332E | S239N/I332N | S239N/I332Q |
| S239Q/I332N | S239Q/I332Q | S298N/Y300S |
| S298N/T299A/Y300S | N297Q/S298N/Y300S | E318S/K320S/K322S |

| | | |
|---|---|---|
| E318S/K320S/K322S/P311A | L328E/I332E | L328N/I332E |
| L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S | L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S | L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S |
| L328Q/I332E | L328H/I332E | |

【０２０５】

特定の実施形態において、本発明のタンパク質は、野生型または突然変異体ＩｇＧ２Ｆｃ領域を含み、好ましくは該タンパク質は、２つの野生型または突然変異体ＩｇＧ２Ｆｃ領域を含んで二量体Ｆｃ構造を形成しているＩｇＧである。突然変異体ＩｇＧ２　Ｆｃ領域は、表６に列挙された、該突然変異の１つまたは突然変異の組み合わせを含んでいてもよい。この表で参照される定常領域のナンバリングシステムは、Ｋａｂａｔらに示されたＥＵインデックスのものである（１９９１，　ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　９１－３２４２，　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，　Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，　ＶＡ）。この表では、最初の文字および数字が、未修飾のアミノ酸およびその位置を表し、２番目の文字が、該位置の置換されたアミノ酸を表す。１つより多くの突然変異の組み合わせを含むそれらの記入の場合、該組合せの各突然変異が、「／」で分けられている。

【表６】

表６：

| | | |
|---|---|---|
| V234A | G237A | A235E/G237A |
| V234A/A235E/G237A | V234A/G237A | V234A/G237A/P238S |
| H268Q/V309L/A330S/P331S | V234A/G237A/H268A/V309L/A330S/P331S | V234A/G237A/H268Q/V309L/A330S/P331S |
| V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S | P233S/V234A/G237A/P238S | P233S/V234A/G237A/H268A/V309L/A330S/P331S |
| P233S/V234A/G237A/H268Q/V309L/A330S/P331S | P233S/V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S | |

【０２０６】

修飾されたグリコシル化を有する抗体の生成

さらに別の実施形態において、本発明の抗体または抗原結合断片は、特別なグリコシル化パターンを含む。例えば、アフコシル化またはアグリコシル化抗体または断片を作製することができる（即ち、該抗体は、それぞれフコースまたはグリコシル化が欠如する）。抗体または断片のグリコシル化パターンは、例えばＳＩＲＰα抗原に対する抗体または断片の親和性またはアビディティを増強するように、改変され得る。そのような修飾は、例えば、該抗体または断片配列内のグリコシル化部位の１つまたは複数を改変することにより、遂行され得る。例えば、可変領域フレームワークグリコシル化部位の１つまたは複数の除去をもたらし、それによりその部位におけるグリコシル化を排除する１つまたは複数のアミノ酸置換が施され得る。そのような脱グリコシル化は、抗原に対する該抗体または断片の親和性またはアビディティを増強し得る。例えば、米国特許第５，７１４，３５０号および同第６，３５０，８６１号を参照されたい。

【０２０７】

本明細書に開示される抗体および抗原結合性断片は、哺乳動物様またはヒト様グリコシル化パターンを有する糖タンパク質を産生するように遺伝子操作された下等真核宿主細胞、特に真菌宿主細胞、例えば酵母および糸状真菌において産生されるものをさらに含む（例えば、Ｃｈｏｉ　ｅｔ　ａｌ，（２００３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１００：５０２２－５０２７；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ，（２００３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０１：１２４４－１２４６；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ，（２００６）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３１３：１４４１－１４４３；Ｎｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ，Ｙｅａｓｔ　２８（３）：２３７－５２（２０１１）；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１８（５）：３８７－９２（２００７）参照）。現在使用されている哺乳動物細胞株を超えるこれらの遺伝子修飾宿主細胞の特別な利点は、該細胞内で産生される糖タンパク質のグリコシル化プロファイルを制御するその能力であり、それにより特別なＮ－グリカン構造が優勢な糖タンパク質の組成物が生成され得る（例えば、米国特許第７，０２９，８７２号および同第７，４４９，３０８号参照）。これらの遺伝子修飾宿主細胞は、特別なＮ－グリカン構造を主に有する抗体を製造するために使用されてきた（例えば、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，（２００６）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２４

：２１０－２１５参照）。

【０２０８】

特定の実施形態において、本明細書で開示される抗体およびその抗原結合性断片は、下等真核宿主細胞において産生されるものをさらに含み、非限定的にＧｌｃＮＡｃ（１－４）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；Ｇａｌ（１－４）ＧｌｃＮＡｃ（１－４）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＮＡＮＡ（１－４）Ｇａｌ（１－４）ＧｌｃＮＡｃ（１－４）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$などのＮ－グリカンをはじめとする二分岐および多アンテナ（ｍｕｌｔｉａｎｔｅｎｎａｒｙ）種を含むフコシル化および非フコシル化ハイブリッドおよび複合Ｎ－グリカンを含む。

【０２０９】

特別な実施形態において、本明細書で提供される抗体およびその抗原結合断片は、ＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；　ＧａｌＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；およびＮＡＮＡＧａｌＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択される少なくとも１つのハイブリッドＮ－グリカンを有する抗体または断片を含んでいてもよい。特別な態様において、該ハイブリッドＮ－グリカンは、該組成物中の優勢なＮ－グリカン種である。

【０２１０】

特別な実施形態において、本明細書で提供される抗体およびその抗原結合断片は、ＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＧａｌＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＮＡＮＡＧａｌＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＧａｌＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；ＮＡＮＡＧａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$；およびＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択される少なくとも１つの複合Ｎ－グリカンを有する抗体および断片を含む。特別な態様において、該複合Ｎ－グリカンは、該組成物中の優勢なＮ－グリカン種である。さらなる態様において、該複合Ｎ－グリカンは、該組成物中の該複合Ｎ－グリカンの約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％を構成する特別なＮ－グリカン種である。一実施形態において、本明細書で提供される抗体およびその抗原結合断片は、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％が構造ＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$を含み、そのような構造がアフコシル化されている、複合Ｎ－グリカンを含む。そのような構造は、例えば操作されたピチア・パストリス宿主細胞内で、産生され得る。

【０２１１】

特別な実施形態において、該Ｎ－グリカンは、フコシル化されている。一般に該フコースは、Ｎ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，３－結合、Ｎ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，６－結合、Ｎ－グリカンの非還元末端のＧａｌとのα１，２－結合、Ｎ－グリカンの非還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，３－結合、またはＮ－グリカンの非還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，４－結合の中にある。

【０２１２】

それゆえ上記糖たんぱく質組成物の特別な態様において、該グリコフォームは、Ｍａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、ＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、ＧｌｃＮＡｃＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、ＧａｌＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、ＮＡＮＡＧａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、およびＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）からなる群から選択されるグリコフォームを生成するα１，３－結合もしくはα１，６－結合の中；ＧｌｃＮＡｃ（Ｆｕｃ）Ｍａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧｌｃＮＡｃ（Ｆｕｃ）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧａｌＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍ

ａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ１－２）Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２、ＮＡＮＡＧａｌ２ＧｌｃＮＡｃ２（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、およびＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択されるグリコフォームを生成するα１，３－結合もしくはα１，４－結合の中；またはＧａｌ（Ｆｕｃ）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｇａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＮＡＮＡＧａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、およびＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択されるグリコフォームを生成するα１，２－結合フコースの中にある。

【０２１３】

さらなる態様において、該抗体（例えば、ヒト化抗体）またはその抗原結合断片は、非限定的にＭａｎ$_8$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_7$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_6$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_4$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、またはＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$ Ｎ－グリカン構造からなるＮ－グリカンをはじめとする高マンノース型Ｎ－グリカンを含む。

【０２１４】

上記のさらなる態様において、該複合Ｎ－グリカンは、フコシル化および非フコシル化された二分岐および多アンテナ種をさらに含む。

【０２１５】

本明細書で用いられる用語「Ｎ－グリカン」および「グリコフォーム」は、互換的に用いられ、Ｎ－結合オリゴ糖、例えば、アスパラギン－Ｎ－アセチルグルコサミン結合によりポリペプチドのアスパラギン残基に結合しているＮ－結合オリゴ糖を指す。Ｎ－結合糖タンパク質は、タンパク質中のアスパラギン残基のアミド窒素に結合したＮ－アセチルグルコサミン残基を含有する。糖タンパク質上で見出される主な糖は、グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）およびシアル酸（例えば、Ｎ－アセチル－ノイラミン酸（ＮＡＮＡ））である。糖基のプロセシングは、翻訳と同時にＥＲの内腔において行われ、続いて翻訳後にＮ－結合糖タンパク質のためにゴルジ装置において行われる。

【０２１６】

Ｎ－グリカンは、Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$の共通する五糖コアを有する（「Ｍａｎ」はマンノースを指し、「Ｇｌｃ」はグルコースを指し、「ＮＡｃ」はＮ－アセチルを指し、ＧｌｃＮＡｃはＮ－アセチルグルコサミンを指す）。通常、Ｎ－グリカン構造は、非還元末端を左側に、そして還元末端を右側にして表される。Ｎ－グリカンの還元末端は、該タンパク質上のグリコシル化部位を含むＡｓｎ残基に結合された末端である。Ｎ－グリカンは、「トリマンノースコア」、「五糖コア」または「パウチマンノースコア」とも称されるＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（「Ｍａｎ３」）コア構造に付加される周辺糖（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｓｕｇａｒｓ）（例えば、ＧｌｃＮＡｃ、ガラクトース、フコースおよびシアル酸）を含む分岐（アンテナ）の数に関して異なる。Ｎ－グリカンは、その分枝の構成成分（例えば、高マンノース、複合またはハイブリッド）に従い分類される。「高マンノース」型Ｎ－グリカンは、５個以上のマンノース残基を有する。「複合」型Ｎ－グリカンは、典型的には「トリマンノース」コアの１，３マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃと、１，６マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃとを有する。複合Ｎ－グリカンは、シアル酸または誘導体（例えば、「ＮＡＮＡ」または「ＮｅｕＡｃ」であり、ここで「Ｎｅｕ」はノイラミン酸を指し、「Ａｃ」はアセチルを指す）で場合により修飾されたガラクトース（「Ｇａｌ」）またはＮ－アセチルガラクトサミン（「ＧａｌＮＡｃ」）残基も有していてもよい。複合Ｎ－グリカンはまた、「二分岐」ＧｌｃＮＡｃおよびコアフコース（「Ｆｕｃ」）を含む鎖内置換を有していてもよい。複合Ｎ－グリカンはまた、「トリマンノースコア」上に複数のアンテナを有していてもよく、それは「多アンテナ型グリカン」と称されることが多い。「ハイブリッド」型Ｎ－グリカンは、トリマンノースコアの１，３マンノースアームの末端における少なくとも１

つのＧｌｃＮＡｃと、トリマンノースコアの１，６マンノースアーム上の０個またはより多くのマンノースとを有する。該様々なＮ－グリカンは、「グリコフォーム」とも称される。

【０２１７】

複合Ｎ－グリカンに関して、用語「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」、および「Ａ２」は、以下の事柄を意味する。「Ｇ－２」は、$Man_3GlcNAc_2$と特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ｇ－１」は、ＧｌｃＮＡｃ$Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ｇ０」は、$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ｇ１」は、$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ｇ２」は、$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ａ１」は、ＮＡＮＡ$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指し；用語「Ａ２」は、$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられ得るＮ－グリカン構造を指す。他に示されない限り、用語「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」、および「Ａ２」は、Ｎ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃ残基に結合されたフコースが欠如するＮ－グリカン種を指す。該用語が、「Ｆ」を含む場合、「Ｆ」は、Ｎ－グリカン種がＮ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃ残基上のフコース残基を含有することを示す。例えば、Ｇ０Ｆ、Ｇ１Ｆ、Ｇ２Ｆ、Ａ１Ｆ、およびＡ２Ｆは全て、Ｎ－グリカンがＮ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃ残基に結合されたフコースをさらに含むことを示す。酵母および糸状真菌などの下等真核生物は、通常、フコースを生成するＮ－グリカンを産生しない。

【０２１８】

多アンテナ型Ｎ－グリカンに関して、用語「多アンテナ型Ｎ－グリカン」は、Ｎ－グリカンの１，６アームもしくは１，３アームの非還元末端を含むマンノース残基のＧｌｃＮＡｃ残基、またはＮ－グリカンの１，６アームおよび１，３アームの非還元末端を含むマンノース残基のそれぞれのＧｌｃＮＡｃ残基をさらに含むＮ－グリカンを指す。したがって多アンテナ型Ｎ－グリカンは、式$GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$、$Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$、または$NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$を特徴とし得る。用語「１～４」は、１、２、３、または４個の残基を指す。

【０２１９】

二分岐型Ｎ－グリカンに関して、用語「二分岐型Ｎ－グリカン」は、ＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの還元末端のマンノース残基に結合されたＮ－グリカンを指す。二分岐型Ｎ－グリカンは、各マンノース残基がＧｌｃＮＡｃ残基の非還元末端に結合された式Ｇｌｃ$NAc3Man_3GlcNAc_2$を特徴とし得る。対照的に、多アンテナ型Ｎ－グリカンが、$GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$を特徴とする場合、該式は、２つのＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの２つのアームの一方の非還元末端のマンノース残基に結合されており、１つのＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの他のアームの非還元末端のマンノース残基に結合されていることを示す。

【０２２０】

特定の実施形態において、本発明のタンパク質は、アグリコシル化Ｆｃ領域を含む。例として、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域は、残基Ｎ２９７を欠失または置換することによりアグリコシル化されてもよい。

【０２２１】

抗体の物理的特性

本明細書に開示された抗体およびその抗原結合断片は、軽鎖または重鎖のいずれかの免疫グロブリン可変領域内に１つまたは複数のグリコシル化部位をさらに含んでいてもよい。そのようなグリコシル化部位は、該抗体もしくは断片の免疫原性の増強、または抗原結合の改変による該抗体のｐＫの変化をもたらし得る（Ｍａｒｓｈａｌｌ　ｅｔ　ａｌ（１

９７２）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ４１：６７３－７０２；ＧａｌａおよびＭｏｒｒｉｓｏｎ（２００４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７２：５４８９－９４；Ｗａｌｌｉｃｋ ｅｔ ａｌ（１９８８）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １６８：１０９９－１０９；Ｓｐｉｒｏ（２００２）Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ １２：４３Ｒ－５６Ｒ；Ｐａｒｅｋｈ ｅｔ ａｌ（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１６：４５２－７；Ｍｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ（２０００）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３７：６９７－７０６）。グリコシル化は、Ｎ－Ｘ－Ｓ／Ｔ配列を含有するモチーフで起こることが公知である。

【０２２２】

各抗体または抗原結合断片は、一般には６～９．５の間のｐＨ範囲内である特有の等電点（ｐＩ）を有するであろう。ＩｇＧ１抗体のｐＩは、典型的には７～９．５のｐＨ範囲内であり、ＩｇＧ４抗体のｐＩは、典型的には６～８のｐＨ範囲内である。

【０２２３】

各抗体または抗原結合断片は、特徴的な融解温度を有し、より高い融解温度は、より大きな全体的インビボ安定性を示す（Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｈｙ Ｒ ａｎｄ Ｍａｎｎｉｎｇ ＭＣ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ３：３６１－７１）。一般に、$T_{M1}$（初期アンフォールディングの温度）は、６０℃より高く、６５℃より高く、または７０℃より高くなり得る。抗体または断片の融点は、示差走査熱量測定（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ（２００３）Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ ２０：１９５２－６０；Ｇｈｉｒｌａｎｄｏ ｅｔ ａｌ（１９９９）Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ ６８：４７－５２）または円偏光二色性（Ｍｕｒｒａｙ ｅｔ ａｌ（２００２）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ Ｓｃｉ ４０：３４３－９）を用いて測定され得る。

【０２２４】

さらなる実施形態において、急速には分解しない抗体およびその抗原結合断片が、選択される。抗体または断片の分解は、キャピラリー電気泳動（ＣＥ）およびＭＡＬＤＩ－ＭＳ（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ ＡＪ ａｎｄ Ｈｕｇｈｅｓ ＤＥ（１９９５）Ａｎａｌ Ｃｈｅｍ ６７：３６２６－３２）を用いて測定され得る。

【０２２５】

さらなる実施形態において、望まない免疫応答の惹起および／または改変されたもしくは非好適の薬物動態特性を招き得る凝集作用が最小限である抗体およびその抗原結合断片が、選択される。一般に、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下または５％以下の凝集を示す抗体および断片が、許容される。凝集は、サイズ排除カラム（ＳＥＣ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）および光散乱をはじめとする複数の技術により測定され得る。

【０２２６】

抗体コンジュゲート

本明細書に開示された抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片は、化学的部分にコンジュゲートされてもよい。該化学的部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種、細胞傷害性因子であってもよい。特別な実施形態において、該化学的部分は、対象の体内の該抗体または断片の半減期を増加させるポリマーである。適切なポリマーとしては、非限定的にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａまたは４０ｋＤａの分子量を有するＰＥＧ）、デキストランおよびモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）をはじめとする親水性ポリマーが挙げられるが、これらに限定されい。Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ（１９９９）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１０：９７３－９８１）は、ＰＥＧコンジュゲート化一本鎖抗体を開示している。Ｗｅｎ ｅｔ ａｌ（２００１）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１２：５４５－５５３）は、放射性金属キレート剤（ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ））に結合されたＰＥＧに対して抗体をコンジュゲートすることを開示している。

【０２２７】

本明細書に開示された抗体およびその抗原結合断片はまた、例えば$^{99}$Ｔｃ、$^{90}$Ｙ、$^{111}$Ｉｎ、$^{32}$Ｐ、$^{14}$Ｃ、$^{125}$Ｉ、$^{3}$Ｈ、$^{131}$Ｉ、$^{11}$Ｃ、$^{15}$Ｏ、$^{13}$Ｎ、$^{1}$

$^{8}$Ｆ、$^{35}$Ｓ、$^{51}$Ｃｒ、$^{57}$Ｔｏ、$^{226}$Ｒａ、$^{60}$Ｃｏ、$^{59}$Ｆｅ、$^{57}$Ｓｅ、$^{152}$Ｅｕ、$^{67}$ＣＵ、$^{217}$Ｃｉ、$^{211}$Ａｔ、$^{212}$Ｐｂ、$^{47}$Ｓｃ、$^{109}$Ｐｄ、$^{234}$ＴｈおよびK、$^{157}$Ｇｄ、$^{55}$Ｍｎ、$^{52}$ＴｒおよびＦｅなどの標識にコンジュゲートされていてもよい。

【０２２８】

本明細書に開示された抗体および抗原結合断片はまた、例えば、その生物学的（例えば、血清）半減期を増加させるために、ＰＥＧ化されていてもよい。抗体または断片をＰＥＧ化するためには、典型的には該抗体または断片を、１つまたは複数のＰＥＧ基が該抗体または抗体断片に結合する条件下、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）の反応性形態、例えば、ＰＥＧの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体と反応させる。特別な実施形態において、ＰＥＧ化は、反応性ＰＥＧ分子（または類似の反応性水溶性ポリマー）でのアシル化反応またはアルキル化反応を介して実施される。本明細書で用いられる用語「ポリエチレングリコール」は、他のタンパク質を誘導体化するために使用されてきたＰＥＧの形態のいずれか、例えばモノ（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ－またはアリールオキシ－ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール－マレイミドを包含するものとする。特定の実施形態において、ＰＥＧ化される抗体または断片は、アグリコシル化抗体または断片である。タンパク質をＰＥＧ化するための方法は、当該技術分野で公知であり、本発明の抗体に適用され得る。例えば、ＥＰ０１５４３１６およびＥＰ０４０１３８４を参照されたい。

【０２２９】

本明細書に開示された抗体および抗原結合断片はまた、希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアナート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、フルオレスカミン、$^{152}$Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナール標識、イソルミナール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジミウム塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピン標識および安定フリーラジカルなどのフルオロフォアをはじめとする蛍光または化学発光標識でコンジュゲートされていてもよい。

【０２３０】

本発明の抗体およびその抗原結合断片はまた、ジフテリア毒素、シュードモナス・エルギノーサ外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、アレウリテス・フォルディタンパク質および化合物（例えば、脂肪酸）、ジアンチンタンパク質、フィトイアッカ・アメリカナタンパク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩおよびＰＡＰ－Ｓ、モモルディカ・カランチアインヒビター、クルシン、クロチン、サポナリア・オフィシナリスインヒビター、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシンおよびエノマイシンなどの細胞傷害性因子にコンジュゲートされていてもよい。

【０２３１】

Ｈｕｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９６２）Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５；Ｄａｖｉｄ ｅｔ ａｌ．，（１９７４）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４；Ｐａｉｎ ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９；およびＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．（１９８２）Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７に記載された方法をはじめとする、本発明の抗体およびその抗原結合断片を様々な部分にコンジュゲートするための当該技術分野で知られる任意の方法を、利用してもよい。抗体および断片をコンジュゲートするための方法は、従来通りであり、当該技術分野において非常に周知である。

【０２３２】

抗ＳＩＲＰα抗体の治療的使用

さらに提供されるのは、本明細書に開示された単離された抗体またはその抗原結合断片での処置を必要とするヒト対象などの対象を処置するための方法である。本発明の一実施形態において、そのような対象は、感染または感染性疾患に罹患している。

【０２３３】
本発明の別の実施形態において、そのような対象は、癌に罹患している。一実施形態において、該癌は、例えば、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、胃癌、大腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、メラノーマ、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌または肝臓癌、乳癌または胃癌である。本発明の一実施形態において、該癌は、例えば先に記載された種々のものの、転移癌である。
【０２３４】
本発明の抗体または抗原結合断片、組成物および方法により処置され得る癌としては、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、胞巣状（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸直腸；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルム腫瘍［腎芽腫］、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、悪性奇形腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーマ（肝細胞癌）、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントーマ、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上衣細胞腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形性グリア芽腫、希突起グリオーマ、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性腺癌、粘液性腺癌、未分類癌］、顆粒膜－髄膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋腫）、ファロピウス管（癌）、乳房；血液学：血液（骨髄性白血病［急性および慢性］、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫［悪性リンパ腫］；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫が挙げられるが、これらに限定されない。したがって本明細書で提供される用語「癌細胞」は、先に同定された状態の任意の１つに見舞われた細胞を包含する。
【０２３５】
一実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片、本発明の組成物および方法により処置され得る癌としては、乳癌、胃癌、食道癌、胃食道接合部癌、大腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、神経芽細胞腫、膀胱癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、肺癌、扁平上皮癌、メラノーマ、膵臓癌、前立腺癌、小細胞肺癌、腎臓癌、腎細胞癌、甲状腺癌、多形膠芽腫、卵管癌、腹膜癌、血管肉腫、肝細胞癌、絨毛癌、軟組織肉腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リン

パ腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄球性白血病、Ｔ細胞リンパ腫、ナチュラルキラー細胞リンパ腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、急性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３６】

一実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片が、感染および感染性疾患の処置に用いられてもよい。本明細書で用いられる用語「感染」は、感染性物質に感染された生物体（例えば、対象）の少なくとも１つの細胞における任意の状態を指す（例えば、対象は、細胞内病原感染、例えば慢性細胞内病原感染を有する）。本明細書で用いられる用語「感染性物質」は、感染された生物体の少なくとも１つの細胞においてＣＤ４７発現（例えば、ＣＤ４７発現の増加）を誘導する外来生物体（即ち、病原体）を指す。例えば感染性物質としては、細菌、ウイルス、原生動物、および真菌が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３７】

細胞内病原は、特に該当する。感染性疾患は、感染性物質により誘発される障害である。幾つかの感染性物質は、特定の条件下で認識し得ない症候群または疾患を誘発し、条件の変化で症候群または疾患を誘発する可能性を有する。本発明の方法は、非限定的にウイルス感染、例えばレトロウイルス、レンチウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ヒトパピローマウイルスなど；細胞内細菌感染、例えばマイコバクテリウム、クラミドフィラ、エルリチア、リケッチア、ブルセラ、レジオネラ、フランシセラ、リステリア、コキシエラ、ネイセリア、サルモネラ、エルシニアｓｐ、ヘルコバクター・ピロリなど；および細胞内原生生物病原、例えばプラスモジウムｓｐ、トリパノソマｓｐ、ギアルジアｓｐ、トキソプラズマｓｐ、リーシュマニアｓｐなどをはじめとする慢性病原感染の処置に用いられ得る。

【０２３８】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合性断片を用いて対象を処置するための方法であって、該対象がウイルス感染に罹患している、方法を提供する。一実施形態において、該ウイルス感染は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、肝炎ウイルス（Ａ、ＢまたはＣ）、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－ＩＩおよびＣＭＶ、エプスタイン・バーウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルスまたはアルボウイルス性脳炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスによる感染である。

【０２３９】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合性断片を用いて対象を処置するための方法であって、該対象が細菌感染に罹患している、方法を提供する。一実施形態において、該細菌感染は、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、コリネバクテリウム・ジフテリエ、サルモネラ、桿菌、ビブリオ・コレレ、クロストリジウム・テタン、クロストリジウム・ボツリヌム、バシラス・アンスリシス、エルシニア・ペスチス、マイコバクテリウム・レプレ、マイコバクテリウム・レプロマトシスおよびボリエラからなる群から選択される細菌による感染である。

【０２４０】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合性断片を用いて対象を処置するための方法であって、該対象が真菌感染に罹患している、方法を提供する。一実施形態において、該真菌感染は、カンジダ（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、アスペルギルス

（フミガタス、ニガーなど）、ムコラーレス属（ムコール、アブシジア、リゾプス）、スポロスリクス・シェンキイ、ブラストマイセス・デルマチチディス、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス、コクシジオイデス・イミティスおよびヒストプラスマ・カプスラツムからなる群から選択される真菌による感染である。

【０２４１】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合性断片を用いて対象を処置するための方法であって、該対象が寄生虫感染に罹患している、方法を提供する。一実施形態において、該寄生虫感染は、エンタモエバ・ヒストリティカ、バランチジウム・コリ、ネグレリア・フォウレリ、アカンタモエバ、ジアルジア・ランビア、クリプトスポリジウム、ニューモシスチス・カリニ、プラスモジウム・ビバックス、バベシア・ミクロッティ、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・ドノバニ、トキソプラスマ・ゴンディおよびニッポストロンジルス・ブラシリエンシスからなる群から選択される寄生虫による感染である。

【０２４２】

「対象」は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、サル（例えば、カニクイザル、例えば、マカカ・ファシクラリス）またはウサギなどの哺乳動物であってもよい。本発明の好ましい実施形態において、該対象は、ヒト対象である。

【０２４３】

用語「と連携して」は、本発明の方法において投与される成分（例えば、抗癌剤を伴う抗ＳＩＲＰα抗体（例えば、ヒト化抗体）またはその抗原結合性断片）が、同時送達のために単一組成物に配合され得ること、また２つ以上の組成物（例えば、キット）に別々に配合され得ることを示す。各成分は、他の成分が投与される時点と異なる時点で対象に投与され得、例えば各投与は、所与の期間にわたり、複数の間隔をあけて非同時（例えば、別々または連続的）に行われてもよい。さらに該別の成分は、同じ経路または異なる経路により対象に投与されてもよい。

【０２４４】

特別な実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、そのような処置または予防を必要とする対象において、例えば本明細書に議論された、癌などの任意の疾患を処置または予防するために、単独で、または他のさらなる治療薬および／もしくは治療手順と連携して用いられてもよい。さらなる治療薬に関連してそのような抗体および断片を含む組成物、例えば医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物もまた、本発明の一部である。

【０２４５】

それゆえ本発明は、ヒト対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、本明細書に開示された抗体または抗原結合断片の有効量を該対象に投与することを含む、方法を提供する。本発明はまた、ヒト対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、本明細書に開示された抗体または抗原結合断片の有効量を該対象に投与することを含む、方法を提供する。本発明はまた、免疫細胞の活性を上昇させる方法であって、本明細書に開示された抗体または抗原結合断片の有効量を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、該方法は、癌の処置、感染もしくは感染性疾患の処置に、またはワクチンアジュバントとして用いられる。

【０２４６】

特別な実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、単独で、または腫瘍ワクチンと連携して用いられてもよい。腫瘍ワクチンの例としては、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）、Ｇａｒｄｉｓｉｌ９（登録商標）、およびＣｅｒｖａｒｉｘ（登録商標）などのヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染のためのワクチン；Ｅｎｇｅｒｉｘ－Ｂ（登録商標）およびＲｅｃｏｍｂｉｖａｘ　ＨＢ（登録商標）などのＢ型肝炎ウイルスが誘発した肝臓癌を予防するワクチン；Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標）などの免疫応答を惹起する腫瘍溶解性ウイルス療法；Ｓｙｎｃｈｏｔｒｏｐｅ　ＭＡ２Ｍプラスミド

ＤＮＡワクチンおよびＺＹＣ１０１などのＤＮＡワクチン；マンマグロビン－ａ　ＤＮＡワクチン（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　２０１４　２０（２３）：５９６４－７５参照）；ＰＳＡ－ＴＲＩＣＯＭ（ｐｒｏｓｔｖａｃ）、ＰＡＮＶＡＣ－ＶＦなどのベクターを基にしたワクチン；リステリア・モノサイトゲネスを基にしたワクチン（例えば、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｖａｃｃｉｎｅｓ，２０１４，　２（５）１３７－１４８参照）、リステリアを基にしたワクチン（リステリア・メソテリン（例えば、ＣＲＳ－２０７）、ＡＤＸＳ－ＨＰＶ、アクサリモジーン・フィロリスバック、リステリア－ＨＥＲ２／Ｎｅｕ、リステリア－ＥＧＦＲｖＩＩＩなどの１種または複数の癌ワクチンを発現するリステリア）；アデノ－ＣＥＡ；ＧＶＡＸ、ＢＬＰ－２５（抗アンカラムチン１）、ベラゲンプマツセル－Ｌ、ＴＧ４０１０、ＣＩＭＡｖａｘ上皮成長因子ワクチン、ＮＹ－ＥＳＯ、ＧＭ．ＣＤ４０Ｌ－ＣＣＬ２１などの同種異系のワクチン；Ａｄｅｎｏ－ＣＤ４０Ｌ、ＢＣＧ、ＩＮＧＮ－２２５などの自家ワクチン；Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（登録商標）（シプロイセル－Ｔ）、ｒＦ－ＣＥＡ－ＭＵＣ１－ＴＲＩＣＯＭ（Ｐａｎｖａｃ－ＤＣ）などの樹状細胞ワクチン；ＭＵＣ－１（Ｓｔｉｍｕｖａｘ）、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＧＰ－１００、ＭＡＧＥ－Ａ３（メラノーマ抗原をコードする遺伝子Ａ３）、ＩＮＧＮ－２２５（Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　＆　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　１５３（２０１５）１－９参照）などの抗原ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４７】

イートミーシグナルは、非限定的に、アントラサイクリン系（ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン）、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド、ブレオマイシン、ボリノスタット、パクリタキセル、５－フルオロウラシル、シタラビン、プレドニゾロン、ドセタキセル、マイトマイシンＣ、トポテカン／カンプトテシン、エトポシド、ゾレドロン酸、メトトレキサート、イブルチニブ、アフリベルセプト、ベバシズマブ、トレミフェン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イデラリシブ、メルカプトプリン、サチドマイド、ソラフェニブをはじめとする放射線療法および化学療法剤のような細胞傷害性療法により上昇され得る。したがって特定の実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、化学療法剤と連携する、放射線療法と連携するなどで用いられてもよい。特別な実施形態において、本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、単独で、または標的化療法と連携して用いられてもよい。標的化療法の例としては、ホルモン療法、シグナル伝達阻害剤（例えば、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）およびエルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）などのＥＧＦＲ阻害剤）；ＣＤ２０阻害剤（例えば、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ）およびアファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ））；ＣＤ３８阻害剤（例えば、ダラツムマブ（ＤＡＲＺＡＬＥＸ））；　ＣＤ５２阻害剤（例えば、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ））；ＨＥＲ２阻害剤（例えば、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ）およびペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ））；ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤（イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ）およびダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ）など）；ＡＬＫ阻害剤（クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ）およびセリチニブ（Ｚｙｋａｄｉａ）など）；ＢＲＡＦ阻害剤（ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ）およびダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒ）など）、遺伝子発現調整物質（例えば、デシタビン（Ｄａｃｏｇｅｎ）およびボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ））、アポトーシス誘導剤（例えば、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ）およびカルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ））、血管新生阻害剤（例えば、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ）およびラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ））、免疫調整イミド剤（例えば、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、およびアプレミラスト）、毒素に結合させたモノクローナル抗体（例えば、ブレンツキシマブ・ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ））が挙げられる。

【０２４８】

本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、好ましくは抗体を利用してＡＤＣＣ／ＡＤＣＰを媒介する標的化療法に関連した用途を見出してもよい。機能的バイオア

ッセイは、抗体薬の作用機序を分析するため、そして作用機序としてのＡＤＣＰをＡＤＣＣと識別するために利用可能である。例として、抗体依存性細胞介在細胞傷害（ＡＤＣＣ）アッセイは、典型的には正常なヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）またはそれから単離されたエフェクター細胞を利用する。アッセイの変動性は、定義されたＦｃγ受容体ＩＩａ（ＦｃγＲＩＩａ／ＣＤ３２ａ）、ＩＩＩａ（ＦｃγＲＩＩＩａ／ＣＤ１６ａ）もしくはＩＩＩｂ（ＦｃγＲＩＩＩｂ／ＣＤ１６ｂ）遺伝子コピー数多型（ＣＮＶ）、またはＶ／ＦもしくはＦ／Ｆに対するＦｃγＲＩＩＩａ－１５８　Ｖ／Ｖ、Ｈ／ＲもしくはＲ／Ｒに対するＦｃγＲＩＩＩａ－１３１　Ｈ／Ｈ、ならびにＦｃγＲＩＩＩｂ－ＮＡ１および－ＮＡ２多型変異（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ　ｖａｒｉａｎｔｓ）などの遺伝子型を含む選択的ドナープールを利用することにより低減され得る。あるいはＰＢＭＣ、ＰＢＭＣ由来ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、顆粒球、単球、単球由来マクロファージ、または樹状細胞（ＤＣ）などのエフェクター細胞は、ＦｃγＲＩＩＩａ発現細胞株（例えば、操作されたＮＫ９２）と交換され得る。標的細胞の殺傷は、$^{51}$クロム（Ｃｒ$^{51}$）または蛍光色素、例えばカルセイン－アセトキシメチル（カルセイン－ＡＭ）、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）、２’，７’－ビス－（２－カルボキシエチル）－５－（および－６）－カルボキシフルオレセイン（ＢＣＥＣＦ）、ユーロピウム（Ｅｕ）もしくはヨウ化プロピジウム（ＰＩ）を用いて予備標識標的細胞からの特異的プローブの遊離を測定することにより、または乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）などのサイトゾル酵素の遊離もしくはヌクレオシド三リン酸（ＡＴＰ）の遊離を測定することにより、評定され得る。

【０２４９】

対照的に、抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）は、顆粒球、単球、樹状細胞またはマクロファージ介在性食作用を介して標的細胞の破壊を測定することにより評定されてもよい。ＡＤＣＰアッセイは、マクロファージまたは顆粒球に分化されるＨＬ－６０、ＴＨＰ－１、およびＵ９３７細胞などのＰＢＭＣ由来細胞または骨髄細胞株を利用する。単球細胞株においてマクロファージ分化を誘導するのに一般に用いられる刺激としては、フォルボール－１２－ミリスタート－１３－アセタート（ＰＭＡ）、１，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３（ＶＤ３）、およびレチノイン酸（ＲＡ）が挙げられる。ＲＡはまた、例えばＨＬ－６０細胞の終末顆粒球分化を誘導することが知られている。標的細胞の食作用は、細胞増殖色素ｅＦｌｕｏｒ４５０、ＣＦＳＥなどの蛍光色素、ならびにｐＨｒｏｄｏおよびＣｙｐＨｅｒ５ＥをはじめとするｐＨ感受性色素で予備標識された標的細胞からの特異的プローブの内在化についてエフェクター細胞をモニタリングすることにより評定され得る。食作用は、フローサイトメトリーまたは蛍光顕微鏡測定を利用して蛍光標識されたエフェクター細胞の増加により測定される。「レポーター遺伝子」アッセイもまた、ＡＤＣＰを評定するために利用可能である。レポーター遺伝子アッセイにおいてＡＤＣＰ機能を測定するために、標的細胞を、最初、一定力価の該当する抗体と共にインキュベートする。抗体が標的細胞表面にある同族の標的に結合したら、操作されたＪｕｒｋａｔエフェクター細胞を添加する。ＡＤＣＰ経路の活性化が結果的に生じたら、Ｊｕｒｋａｔ細胞が、レポーター遺伝子ＮＦＡＴ－ＲＥ－ｌｕｃ２の発現によりルシフェラーゼ産物を生成する。その後、ルシフェラーゼアッセイ試薬の添加後に、ルシフェラーゼ活性を、４～２４時間の誘導期間に続いて測定する。マイクロタイタープレートに基づくアッセイにおける用量依存的応答を利用し、治療性抗体の相対的生物活性を適切な参照物質の用量依存的曲線に比較して定量することができる。

【０２５０】

特別な実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片が、抗癌治療薬または免疫調整受容体阻害剤などの免疫調整薬、例えば受容体に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて用いられてもよい。

【０２５１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合は、

ＴＮＦ受容体タンパク質のアゴニスト（例えば、作動性抗体もしくはその抗原結合断片

、または可溶性融合体）、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）、活性化ＮＫ細胞受容体、Ｔｏｌｌ様受容体、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、Ｂ７－Ｈ３、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＬＩＧＨＴ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＳＬＡＭ７、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンド；または

ＣＤ４７、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲｌ、ＩＤＯ、ＴＤＯ、ＣＤ１６０および／もしくはＴＧＦＲベータの阻害剤、

のうちの１つまたは複数と連携される。

【０２５２】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、１種もしくは複数の環状ジヌクレオチド（ｄｉｎｃｕｌｅｏｔｉｄｅｓ）または他のＳＴＩＮＧ経路アゴニストと連携される。ＳＴＩＮＧ（ＴＭＥＭ１７３、ＭＩＴＡ、ＥＲＩＳ、およびＭＰＹＳとしても知られるインターフェロン遺伝子の刺激物質）は、環状ジヌクレオチド（ＣＤＮ）の直接の結合に応答してコンフォメーション変化を受けてＴＢＫ１活性化、ＩＲＦ－３リン酸化、ならびにＩＦＮ－βおよび他のサイトカインの産生を含む下流のシグナル伝達カスケードをもたらす、ＥＲに局在化された膜貫通タンパク質である。腫瘍常在型宿主抗原提示ｃ３ｅｌｌｓにおけるＳＴＩＮＧ経路は、腫瘍由来抗原に対する自然なＣＤ８＋　Ｔ細胞応答の誘導に関与する。この経路の活性化と、続くＩＦＮ－βの産生はまた、伝えられるところによれば、放射能の抗腫瘍効果に寄与する。ＳＴＩＮＧアゴニストおよびその使用は、例えばＵＳ２００６００４０８８７、ＵＳ２００８０２８６２９６、ＵＳ２０１２００４１０５７、ＵＳ２０１４０２０５６５３、ＷＯ２０１４１７９３３５、ＷＯ２０１４１７９７６０、ＵＳ２０１５００５６２２４、ＷＯ２０１５１８５５６５、ＷＯ２０１６０９６１７４、ＷＯ２０１６１４５１０２、ＷＯ２０１７０１１４４４、ＷＯ２０１７０２７６４５、ＷＯ２０１７０２７６４６、ＷＯ２０１７１２３６５７、ＷＯ２０１７１２３６６９、ＷＯ２０１７１７５１４７、ＷＯ２０１７１７５１５６、ＷＯ２０１８０４５２０４、ＷＯ２０１８００９６４８、ＷＯ２０１８０００６６５２、ＷＯ２０１８０１３８８７、ＷＯ２０１８０１３９０８、ＵＳ２０１８０００２３６９、ＵＳ２０１８００９２９３７、およびＵＳ２０１８００９３９６４に記載されている。

【０２５３】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ４７抗体、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗ＰＤＬ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＡＰＲＩＬ抗体、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＣＳ１抗体（例えば、エロツズマブ）、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体（例えば、リリルマブ）、抗ＣＤ１３７抗体（例えば、ウレルマブ）、抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、ＴＲＸ５１８）、抗ＰＤ－Ｌ

１抗体（例えば、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８ＣまたはＭＰＤＬ３２８０Ａ）、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＩＬＴ１抗体、抗ＩＬＴ２抗体、抗ＩＬＴ３抗体、抗ＩＬＴ４抗体、抗ＩＬＴ５抗体、抗ＩＬＴ６抗体、抗ＩＬＴ７抗体、抗ＩＬＴ８抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＩＣＯＳ、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体、抗ＮＫＧ２Ａ抗体、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体、抗４－１ＢＢ抗体（例えば、ＰＦ－０５０８２５６６）、抗ＴＳＬＰ抗体、抗ＩＬ－１０抗体、ＩＬ－１０もしくはＰＥＧ化ＩＬ－１０、またはそのような標的の任意の小さな有機分子阻害剤のうちの１つまたは複数と連携される。

【０２５４】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、ウブリツキシマブ、ベルツズマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、トシツモマブ、ＢＶＸ－２０、ＳＣＴ－４００またはＰＲＯ１３１９２１）と連携される。

【０２５５】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ３８抗体（例えば、ダラツムマブ、イサツキシマブまたはＭＯＲ２０２）と連携される。

【０２５６】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＥＧＦＲ抗体（例えば、セツキシマブ、ＣｅｔｕＧＥＸ、パニツムマブ、ニモツズマブ、デパツキシズマブまたはＡＦＭ－２１）と連携される。

【０２５７】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＨＥＲ２抗体（例えば、トラスツズマブ、ＴｒａｓＧＥＸ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブまたはＡＤＣＴ－５０２）と連携される。

【０２５８】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＨＥＲ３抗体（例えば、ルムレツズマブ、パトリツマブまたはＬＪＭ７１６）と連携される。

【０２５９】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ１９抗体（例えば、イネビリズマブ、ブリナツモマブ、ＤＩ－Ｂ４、ＭＤＸ－１３４２、ＭＥＤＩ－５５１、ＭＯＲ２０８または４－Ｇ７ＳＤＩＥ）と連携される。

【０２６０】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ５２抗体（例えば、アレムウツズマブ）と連携される。

【０２６１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＥｐＣＡＭ抗体（例えば、アデカツムマブ、カツマクソマブ、エドレコロマブまたはＩＮＧ－１）と連携される。

【０２６２】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＳＬＡＭＦ７抗体（例えば、エロツズマブまたはＡＢＢＶ－８３８）と連携される。

【０２６３】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ニボルマブまたはペムブロリズマブ）と連携される。

【０２６４】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８ＣまたはＭＰＤＬ３２８０Ａ）と連携される。

【０２６５】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＴＬＡ４抗体（例えば、イピリムマブまたはトレメリムマブ）と連携される。

【０２６６】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ１３７抗体（例えば、ウレルマブ）と連携される。

【０２６７】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、ＴＲＸ５１８またはＦＰＡ１５４）と連携される。

【０２６８】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＯＸＲ０９１６またはＩＮＣＡＧＮ１９４９）と連携される。

【０２６９】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ４０抗体（例えば、ルカツムマブ、ダセツズマブ、ＡＰＸ００５Ｍ、ＣｈｉＬｏｂ７／４、ＣＰ－８７０，８９３またはＪＮＪ－６４４５７１０７）と連携される。本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＳ１抗体と連携される。

【０２７０】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体と連携される。

【０２７１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ１３７（例えば、ウレルマブ）抗体と連携される。

【０２７２】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＧＩＴＲ（例えば、ＴＲＸ５１８）抗体と連携される。

【０２７３】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＰＤ－Ｌ２抗体と連携される。

【０２７４】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ１抗体と連携される。

【０２７５】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ２抗体と連携される。

【０２７６】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ３抗体と連携される。

【０２７７】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ４抗体と連携される。

【０２７８】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ５抗体と連携される。

【０２７９】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ６抗体と連携される。

【０２８０】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ７抗体と連携される。

【０２８１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＴＬ８抗体と連携される。

【０２８２】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＣＤ４０抗体と連携される。

【０２８３】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＯＸ４０抗体と連携される。

【０２８４】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体と連携される。

【０２８５】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体と連携される。

【０２８６】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体と連携される。

【０２８７】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体と連携される。

【０２８８】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体と連携される。

【０２８９】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体と連携される。

【０２９０】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体と連携される。

【０２９１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体と連携される。

【０２９２】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＮＫＧ２Ａ抗体と連携される。

【０２９３】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体と連携される。

【０２９４】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＣＯＳ抗体と連携される。

【０２９５】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗４－１ＢＢ抗体と連携される。

【０２９６】
本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＬ－１０抗体と連携される。
【０２９７】
本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＴＳＬＰ抗体と連携される。
【０２９８】
本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗ＩＬ－１０またはＰＥＧ化ＩＬ－１０抗体と連携される。
【０２９９】
本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、ＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳動物ターゲット）阻害剤、細胞傷害剤、白金剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、微小管安定化剤、タキサン、ＣＤ２０阻害剤、ＣＤ５２阻害剤、ＣＤ３０阻害剤、ＲＡＮＫ（核内因子カッパ－Ｂの受容体活性化剤）阻害剤、ＲＡＮＫＬ（核内因子カッパ－Ｂリガンドの受容体活性化剤）阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＨＥＲ１阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＨＥＲ３阻害剤、ＨＥＲ４阻害剤、Ｂｃｌ２阻害剤、ＣＤ２２阻害剤、ＣＤ７９ｂ阻害剤、ＥｒｂＢ２阻害剤、またはファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤などの阻害剤（例えば、有機小分子もしくは抗体またはそれらの抗原結合断片）のうちの１つまたは複数と連携される。
【０３００】
本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、１３－シス－レチノイン酸、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、４－ヒドロキシタモキシフェン、５－デオオキシウリジン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、５－フルオロウラシル、６－メカプトプリン（ｍｅｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、７－ヒドロキシスタウロスポリン、Ａ－４４３６５４、酢酸アビラテロン、Ａｂｒａｘａｎｅ、ＡＢＴ－５７８、アコルビフェン、ＡＤＳ－１００３８０、ＡＬＴ－１１０、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンジオスタチン、ＡＰ－２３５７３、ＡＲＱ－１９７、アルゾキシフェン、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０５２４０、アスパラギナーゼ、ＡＴ－９２６３、アトラセンタン、アキシチニブ、ＡＺＤ１１５２、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）ワクチン、バタブリン、ＢＣ－２１０、ベソドトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）、ベバシズマブ、ビカルタミド、Ｂｉｏ１１１、ＢＩＯ１４０、ブレオマイシン、ＢＭＳ－２１４６６２、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－２７５２９１、ＢＭＳ－３１０７０５、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カルシトリオール、カンプトテシン、カネルチニブ、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、ＣＣ８４９０、セジラニブ、ＣＧ－１５２１、ＣＧ－７８１、クラミドシン、クロラムブシル、クロロトキシン、シレンジタイド、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、ＣＯＬ－３、ＣＰ－７２４７１４、シクロホスファミド、シプロテロン、酢酸シプロテロン、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダカルバジン、ダシノスタット、ダクチノマイシン、ダロツズマブ、ダヌセルチブ、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ダウノルビシン、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、デグエリン、デニロイキン、デオキシコホルマイシン、デプシペプチド、ジアリルプロピオニトリル、ジエチルスチルベストロール、ジフチトクス、ドセタキセル、ドビチニブ、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、エドテカリン、イットリウム－９０標識エドトレオチド、エドトレオチド、ＥＫＢ－５６９、ＥＭＤ１２１９７４、エンドスタチン、エンザルタミド、エンザスタウリン、エピルビシン、エピチロンＢ（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ　Ｂ）、ＥＲＡ－９２３、Ｅｒｂｉｔｕｘ、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィクラツズマブ、フィナステリド、フラボピリドール、フロクスウリジン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロ

ン、フルタミド、ＦＯＬＦＯＸレジメン、フルベストラント、ガレテロン、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ジャイマテカン、ゴセレリン、酢酸ゴセレリン、ゴシポール、ＧＳＫ４６１３６４、ＧＳＫ６９０６９３、ＨＭＲ－３３３９、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシウレア、ＩＣ８７１１４、イダルビシン、イドキシフェン、イホスファミド、ＩＭ８６２、イマチニブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＩＮＣＢ２４３６０、ＩＮＯ１００１、インターフェロン、インターロイキン－１２、イピリムマブ、イリノテカン、ＪＮＪ－１６２４１１９９、ケトコナゾール、ＫＲＸ－０４０２、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、アプレミラスト、ラパチニブ、ラソフォキシフェン、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、酢酸リュープロリド、レバミソール、リポソーム内包パクリタキセル、ロムスチン、ロナファルニブ、ルカントン、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６４６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３１７６１５、マリマスタット、メクロレタミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、トザセルチブ、ＭＬＮ８０５４、ネオバスタット、ネラチニブ、ニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ニロチニブ、ニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）、ノラトレキセド、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、オブリメルセン、オクトレオチド、オファツムマブ、オレゴボマブ、オルテロネル、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パミドロネート、パニツムマブ、パゾパニブ、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４３５２、ＰＥＧ－インターフェロン、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペリホシン、フェニルアラニンマスタード、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ、ＰＩＫ－７５、ピペンドキシフェン、ＰＫＩ－１６６、プリカマイシン、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、プロゲスチン類、ＰＸ－８６６、Ｒ－７６３、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、リダフォロリムス、リツキシマブ、ロミデプシン、ＲＴＡ７４４、ルビテカン、スクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）、Ｓｄｘ１０２、セリシクリブ、セルメチニブ、セマクサニブ、ＳＦ１１２６、シロリムス、ＳＮ３６０９３、ソラフェニブ、スピロノラクトン、スクワラミン、ＳＲ１３６６８、ストレプトゾシン、ＳＵ６６６８、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、スニチニブ、合成エストロゲン、タランパネル、タリモジーン・ラハーパレプベック、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テスミリフェン、テストステロン、テトランドリン、ＴＧＸ－２２１、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレメリムマブ、チピファルニブ、チボザニブ、ＴＫＩ－２５８、ＴＬＫ２８６、トポテカン、クエン酸トレミフェン、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレチノイン、トリコスタチンＡ、リン酸トリシリビン一水和物、パモ酸トリプトレリン、ＴＳＥ－４２４、ウラシルマスタード、バルプロ酸、バルルビシン、バンデタニブ、バタラニブ、ＶＥＧＦトラップ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビタキシン、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、ボリノスタット、ＶＸ－７４５、ワートマニン、Ｘｒ３１１、ザノリムマブ、ＺＫ１８６６１９、ＺＫ－３０４７０９、ＺＭ３３６３７２、ＺＳＴＫ４７４のうちの１つまたは複数と連携される。

【０３０１】

本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて用いられる適切な抗癌剤の非限定的例としては、癌および腫瘍疾患に対する細胞分裂阻害剤、免疫調整イミド薬、細胞傷害剤、標的治療薬（小分子、生物製剤、ｓｉＲＮＡおよびマイクロＲＮＡ）、

１）代謝拮抗薬（メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、フルダラビン、カペシタビンなど）、

２）アルキル化剤、例えばテモゾロミド、シクロホスファミド、

３）ＤＮＡ相互作用およびＤＮＡ損傷剤、例えばシスプラチン、オキサリプラチン、ドキソルビシン、

４）電離放射線、例えば放射線療法、

５）トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えばエトポシド、ドキソルビシン、

６）トポイソメラーゼＩ阻害剤、例えばイリノテカン、トポテカン、

７）チューブリン相互作用剤、例えばパクリタキセル、ドセタキセル、Ａｂｒａｘａｎｅ、エポチロン、
８）キネシン紡錘体タンパク質阻害剤、
９）紡錘体チェックポイント阻害剤、
１０）ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、例えばオラパリブ、ＭＫ－４８２７およびベリパリブ、
１１）マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）阻害剤、
１２）プロテアーゼ阻害剤、例えばカテプシンＤおよびカテプシンＫ阻害剤、
１３）プロテオソームまたはユビキチン化阻害剤、例えばボルテゾミブ、
１４）野生型ｐ５３活性を回復させる突然変異体ｐ５３の活性化因子、
１５）アデノビラル－ｐ５３、
１６）Ｂｃｌ－２阻害剤、例えばＡＢＴ－２６３、
１７）ヒートショックプロテイン（ＨＳＰ）調整物質、例えばゲルダナマイシンおよび１７－ＡＡＧ、
１８）ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、例えばボリノスタット（ＳＡＨＡ）、
１９）性ホルモン調整剤、
ａ．抗エストロゲン、例えば、タモキシフェン、フルベストラント、
ｂ．選択的エストロゲン受容体調整物質（ＳＥＲＭ）、例えばラロキシフェン、
ｃ．抗アンドロゲン、例えばビカルタミド、フルタミド、
ｄ．ＬＨＲＨアゴニスト、例えばロイプロリド、
ｅ．５α－リダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリド、
ｆ．チトクロムＰ４５０　Ｃ１７リアーゼ（ＣＹＰ４５０ｃ１７、１７αＣとも呼ばれる）、
ｇ．アロマターゼ阻害剤、例えばレトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、
２０）ＥＧＦＲキナーゼ阻害剤、例えばゲフチニブ、エルロチニブ、ラプチニブ、
２１）デュアルｅｒｂＢ１およびｅｒｂＢ２阻害剤、例えばラパチニブ、
２２）マルチターゲット型キナーゼ（セリン／トレオニンおよび／またはチロシンキナーゼ）阻害剤、
ａ．ＡＢＬキナーゼ阻害剤、イマチニブおよびニロチニブ、ダサチニブ、
ｂ．ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲ、ＫＤＲ、ＦＬＴ、ｃ－Ｋｉｔ、Ｔｉｅ２、Ｒａｆ、ＭＥＫおよびＥＲＫ阻害剤、例えばスニチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、ＰＬＸ－４０３２、アキシチニブ、ＰＴＫ７８７、ＧＳＫ－１１２０２１２、
ｃ．Ｐｏｌｏ様キナーゼ阻害剤、
ｄ．オーロラキナーゼ阻害剤、
ｅ．ＪＡＫ阻害剤、
ｆ．ｃ－ＭＥＴキナーゼ阻害剤、
ｇ．サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えばＣＤＫ１およびＣＤＫ２阻害剤ジナシクリブＳＣＨ７２７９６５（Ｐａｒｒｙ　ｅｔ　ａｌ，　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　９（８）：２３４４－５３（２０１０）参照）およびＣＤＫ４／６阻害剤、例えばリボシクリブ、パルボシクリブ、アベマシクリブおよびトリラシクリブ、
ｈ．ＰＩ３ＫおよびｍＴＯＲ阻害剤、例えばＧＤＣ－０９４１、ＢＥＺ－２３５、ＢＫＭ－１２０およびＡＺＤ－８０５５、
ｉ．ラパマイシンおよびその類似体、例えばテムシロリムス、エベロリムスおよびデフォロリムス、
２３）ならびに他の抗癌剤（抗腫瘍薬としても知られる）、例えば非限定的に、アラ－Ｃ、アドリアマイシン、サイトキサン、カルボプラチン、ウラシルマスタード、クロルメ

チン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスフォラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、テニポシド、シタラビン、ペメトレキセド、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、テニポシド、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、フルタミド、酢酸メドロキシプロゲステロン、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ドロロキサフィン（Ｄｒｏｌｌｏｘａｆｉｎｅ）、ヘキサメチルメラミン、Ｂｅｘｘａｒ、Ｚｅｖａｌｉｎ、Ｔｒｉｓｅｎｏｘ、プロフィマー（Ｐｒｏｆｉｍｅｒ）、チオテパ、アルトレタミン、Ｄｏｘｉｌ、Ｏｎｔａｋ、Ｄｅｐｏｃｙｔ、Ａｒａｎｅｓｐ、Ｎｅｕｐｏｇｅｎ、Ｎｅｕｌａｓｔａ、Ｋｅｐｉｖａｎｃｅ、

２４）ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤、例えばＳＡＲＡＳＡＲ（商標）（４－（２－（４－（（１１Ｒ）－３，１０－ジブロモ－８－クロロ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［５，６］シクロヘプタ［１，２－ｂ］ピリジン－１１－イル－］－１－ピペリジニル］－２－オキソエチル］－ピペリジンカルボキサミド）、チピファルニブ、

２５）インターフェロン、例えばＩｎｔｒｏｎ　Ａ、Ｐｅｇ－Ｉｎｔｒｏｎ、

２６）抗ｅｒｂＢ１抗体、例えばセツキシマブ、パニツムマブ、

２７）抗ｅｒｂＢ２抗体、例えばトラスツズマブ、

２８）抗ＣＤ５２抗体、例えばアレムツズマブ、

２９）抗ＣＤ２０抗体、例えばリツキシマブ、

３０）抗ＣＤ３３抗体、例えばゲムツズマブ・オゾガマイシン、

３１）抗ＶＥＧＦ抗体、例えばＡｖａｓｔｉｎ、

３２）ＴＲＩＡＬリガンド、例えばレクサツムマブ、マパツムマブ、およびＡＭＧ－６５５、

３３）抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えばイピリムマブ、

３４）ＣＴＡ１、ＣＥＡ、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ４４、ＣＤ４４Ｖ６、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＥｐＣＡＭ、ＦＡＰ、ＭＨＣＩＩ、ＨＧＦ、ＩＬ－６、ＭＵＣ１、ＰＳＭＡ、ＴＡＬ６、ＴＡＧ－７２、ＴＲＡＩＬＲ、ＶＥＧＦＲ、ＩＧＦ－２、ＦＧＦに対する抗体、

３５）抗ＩＧＦ－１Ｒ抗体、例えばダロツズマブ（ＭＫ－０６４６）およびロバツムマブ（ＳＣＨ７１７４５４）、

が挙げられる。

【０３０２】

「エストロゲン受容体調整物質」は、メカニズムに関係なく、受容体へのエストロゲン結合と相互作用する、またはそれを阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体調整物質の例としては、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、ＬＹ３５３３８１、ＬＹ１１７０８１、トレミフェン、フルベストラント、４－［７－（２，２－ジメチル－１－オキソプロポキシ－４－メチル－２－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フェニル－２，２－ジメチルプロパノアート、４，４’－ジヒドロキシベンゾフェノン－２，４－ジニトロフェニル－ヒドラゾンおよびＳＨ６４６が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０３】

「アンドロゲン受容体調整物質」は、メカニズムに関係なく、受容体へのアンドロゲン結合と相互作用する、またはそれを阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体調整物質の例としては、フィナステリドおよびその他の５α－レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アビラテロンが挙げられる。

【０３０４】

「レチノイド受容体調整物質」は、メカニズムに関係なく、受容体へのレチノイド結合と相互作用する、またはそれを阻害する化合物を指す。そのようなレチノイド状態調整物質の例としては、ベキサロテン、トレチノイン、１３－シス－レチノイン酸、９－シス－レチノイン酸、α－ジフルオロメチルオルニチン、ＩＬＸ２３－７５５３、トランス－Ｎ－（４’－ヒドロキシフェニル）レチンアミドおよびＮ－４－カルボキシフェニルレチンアミドが挙げられる。

【０３０５】

「細胞傷害／細胞分裂阻害剤」は、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素活性化化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤、増殖因子およびサイトカインシグナル伝達経路に関与するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗薬、生物応答調節剤、ホルモン／抗ホルモン治療薬、造血成長因子、モノクローナル抗体標的化治療薬、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤、およびオーロラキナーゼ阻害剤をはじめとする、主として細胞の機能化を直接妨害すること、または細胞有糸分裂を阻害もしくは妨害することにより、細胞死を誘発する、または細胞増殖を阻害する化合物を指す。

【０３０６】

細胞傷害性／細胞分裂阻害剤の例としては、白金配位化合物、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモズルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロフォスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド、シス－アミンジクロロ（２－メチルピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、ＧＰＸ１００、四塩化（トランス，トランス，トランス）ビス－ミュー－（ヘキサン－１，６－ジアミン）－ミュー－［ジアミン白金（ＩＩ）］ビス［ジアミン（クロロ）白金（ＩＩ）］、ジアリジジニルスペルミン、三酸化ヒ素、１－（１１－ドデシルアミノ－１０－ヒドロキシウンデシル）－３，７－ジメチルキサンチン、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビサントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アムルビシン、アンチネオプラストン、３’－デアミノ－３’－モルホリノ－１３－デオキソ－１０－ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、ＭＥＮ１０７５５、４－デメトキシ－３－デアミノ－３－アジリジニル－４－メチルスルホニル－ダウノルビシン（ＷＯ００／５００３２参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０７】

低酸素活性化化合物の例は、チラパザミンである。

【０３０８】

プロテオソーム阻害剤の例としては、ラクタシスチンおよびＭＬＮ－３４１（Ｖｅｌｃａｄｅ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０９】

微小管阻害剤／微小管安定化剤の例としては、一般にタキサン系が挙げられる。具体的化合物としては、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、硫酸ビンデシン、３’，４’－ジデヒドロ－４’－デオキシ－８’－ノルビンカロイコブラスチン、ドセタキソール（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、リゾキシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、ＲＰＲ１０９８８１、ＢＭＳ１８４４７６、ビンフ

ルニン、クリプトフィシン、２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、無水ビンブラスチン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｌ－バリル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｌ－プロリル－Ｌ－プロリン－ｔ－ブチルアミド、ＴＤＸ２５８、エポチロン（例えば、米国特許第６，２８４，７８１号および同第６，２８８，２３７号参照）およびＢＭＳ１８８７９７が挙げられる。

【０３１０】

トポイソメラーゼ阻害剤の幾つかの例は、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、６－エトキシプロピオニル－３’，４’－Ｏ－エキソベンジリデン－カルトロイシン、９－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－ニトロピラゾロ［３，４，５－ｋｌ］アクリジン－２－（６Ｈ）プロパンアミン、１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：ｂ，７］－インドリジノ［１，２ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）ジオン、ルルトテカン、７－［２－（Ｎ－イソプロピルアミノ）エチル］－（２０Ｓ）カンプトテシン、ＢＮＰ１３５０、ＢＮＰＩ１１００、ＢＮ８０９１５、ＢＮ８０９４２、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、２’－ジメチルアミノ－２’－デオキシエトポシド、ＧＬ３３１、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－９－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－６Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］カルバゾール－１－カルボキサミド、アスラクリン、（５ａ，５ａＢ，８ａａ，９ｂ）－９－［２－［Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－５－［４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシフェニル］－５，５ａ，６，８，８ａ，９－ヘキソヒドロフロ（３’，４’：６，７）ナフト（２，３－ｄ）－１，３－ジオキソール－６－オン、２，３－（メチレンジオキシ）－５－メチル－７－ヒドロキシ－８－メトキシベンゾ［ｃ］－フェナントリジニウム、６，９－ビス［（２－アミノエチル）アミノ］ベンゾ［ｇ］イソキノリン－５，１０－ジオン、５－（３－アミノプロピルアミノ）－７，１０－ジヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシエチルアミノメチル）－６Ｈ－ピラゾロ［４，５，１－ｄｅ］アクリジン－６－オン、Ｎ－［１－［２（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－７－メトキシ－９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテン－４－イルメチル］ホルムアミド、Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アクリジン－４－カルボキサミド、６－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－ヒドロキシ－７Ｈ－インデノ［２，１－ｃ］キノリン－７－オンおよびジメスナである。

【０３１１】

有糸分裂キネシンの阻害剤、詳細にはヒト有糸分裂キネシンＫＳＰの阻害剤の例は、公告ＷＯ０３／０３９４６０、ＷＯ０３／０５００６４、ＷＯ０３／０５０１２２、ＷＯ０３／０４９５２７、ＷＯ０３／０４９６７９、ＷＯ０３／０４９６７８、ＷＯ０４／０３９７７４、ＷＯ０３／０７９９７３、ＷＯ０３／０９９２１１、ＷＯ０３／１０５８５５、ＷＯ０３／１０６４１７、ＷＯ０４／０３７１７１、ＷＯ０４／０５８１４８、ＷＯ０４／０５８７００、ＷＯ０４／１２６６９９、ＷＯ０５／０１８６３８、ＷＯ０５／０１９２０６、ＷＯ０５／０１９２０５、ＷＯ０５／０１８５４７、ＷＯ０５／０１７１９０、ＵＳ２００５／０１７６７７６に記載される。一実施形態において、有糸分裂キネシンの阻害剤としては、ＫＳＰの阻害剤、ＭＫＬＰ１の阻害剤、ＣＥＮＰ－Ｅの阻害剤、ＭＣＡＫの阻害剤、およびＲａｂ６－ＫＩＦＬの阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１２】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」の例としては、ＳＡＨＡ、ＴＳＡ、オキサムフラチン、ＰＸＤ１０１、ＭＧ９８およびスクリプタイドが挙げられるが、これらに限定されない。他のヒストンデアセチラーゼ阻害剤のさらなる参照は、以下の原稿に見出され得る：Ｍｉｌｌｅｒ，Ｔ．Ａ．ｅｔａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４６（２４）：５０９７－５１１６（２００３）。

【０３１３】

「有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤」としては、オーロラキナーゼの阻害剤

、Ｐｏｌｏ様キナーゼ（ＰＬＫ）の阻害剤、詳細にはＰＬＫ－１の阻害剤、ｂｕｂ－１の阻害剤およびｂｕｂ－Ｒ１の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。「オーロラキナーゼ阻害剤」の例は、ＶＸ－６８０である。

【０３１４】

「抗増殖剤」としては、アンチセンスＲＮＡおよびＤＮＡオリゴヌクレオチド、例えばＧ３１３９、ＯＤＮ６９８、ＲＶＡＳＫＲＡＳ、ＧＥＭ２３１およびＩＮＸ３００１など、ならびに代謝拮抗薬、例えばエノシタビン、カルモフール、テガフール、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビン・オクホスファート、ホステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフール、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、２’－デオキシ－２’－メチリデンシチジン、２’－フルオロメチレン－２’－デオキシシチジン、Ｎ－［５－（２，３－ジヒドロベンゾフリル）スルホニル］－Ｎ’－（３，４－ジクロロフェニル）尿素、Ｎ６－［４－デオキシ－４－［Ｎ２－［２（Ｅ），４（Ｅ）－テトラデカジエノイル］グリシルアミノ］－Ｌ－グリセロ－Ｂ－Ｌ－マンノヘプトピラノシル］アデニン、アプリジン、エクテイナシジン、トロキサシタビン、４－［２－アミノ－４－オキソ－４，６，７，８－テトラヒドロ－３Ｈ－ピリミジノ［５，４－ｂ］［１，４］－チアジン－６－イル－（Ｓ）－エチル］－２，５－チエノイル－Ｌ－グルタミン酸、アミノプテリン、５－フルオロウラシル、アラノシン、１１－アセチル－８－（カルバモイルオキシメチル）－４－ホルミル－６－メトキシ－１４－オキサ－１，１１－ジアザテトラシクロ（７．４．１．０．０）－テトラデカ－２，４，６－トリエン－９－イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、２’－シアノ－２’－デオキシ－Ｎ４－パルミトイル－１－Ｂ－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンおよびトラスツズマブが挙げられる。

【０３１５】

モノクローナル抗体を標的とする治療薬の例としては、癌細胞に特異的な、または標的細胞に特異的なモノクローナル抗体に結合された細胞傷害剤または放射性同位体を有するそれらの治療薬が挙げられる。例としては、Ｂｅｘｘａｒが挙げられる。

【０３１６】

「プレニルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ（ＦＰＴａｓｅ）、ゲラニルゲラニルプロテイントランスフェラーゼＩ型（ＧＧＰＴａｓｅ－Ｉ）、およびゲラニルゲラニルプロテイントランスフェラーゼＩＩ型（ＧＧＰＴａｓｅ－ＩＩ；Ｒａｂ　ＧＧＰＴａｓｅとも呼ばれる）をはじめとするプレニルプロテイントランスフェラーゼ酵素の任意の１つ、または任意の組み合わせを阻害する化合物を指す。

【０３１７】

プレニルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の公告および特許に見出され得る：ＷＯ９６／３０３４３、ＷＯ９７／１８８１３、ＷＯ９７／２１７０１、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／３８６６５、ＷＯ９８／２８９８０、ＷＯ９８／２９１１９、ＷＯ９５／３２９８７、米国特許第５，４２０，２４５号、同第５，５２３，４３０号、同第５，５３２，３５９号、同第５，５１０，５１０号、同第５，５８９，４８５号、同第５，６０２，０９８号、欧州特許公開第０６１８２２１号、同第０６７５１１２号、同第０６０４１８１号、同第０６９６５９３、ＷＯ９４／１９３５７、ＷＯ９５／０８５４２、ＷＯ９５／１１９１７、ＷＯ９５／１２６１２、ＷＯ９５／１２５７２、ＷＯ９５／１０５１４、米国特許第５，６６１，１５２号、ＷＯ９５／１０５１５、ＷＯ９５／１０５１６、ＷＯ９５／２４６１２、ＷＯ９５／３４５３５、ＷＯ９５／２５０８６、ＷＯ９６／０５５２９、ＷＯ９６／０６１３８、ＷＯ９６／０６１９３、ＷＯ９６／１６４４３、ＷＯ９６／２１７０１、ＷＯ９６／２１４５６、ＷＯ９６／２２２７８、ＷＯ９６／２４６１１、ＷＯ９６／２４６１２、ＷＯ９６／０５１６８、ＷＯ９６／０５１６９、ＷＯ９６／００７３６、米国特許第５，５７１，７９２号、ＷＯ９６／１７８６１、ＷＯ９

６／３３１５９、ＷＯ９６／３４８５０、ＷＯ９６／３４８５１、ＷＯ９６／３００１７、ＷＯ９６／３００１８、ＷＯ９６／３０３６２、ＷＯ９６／３０３６３、ＷＯ９６／３１１１１、ＷＯ９６／３１４７７、ＷＯ９６／３１４７８、ＷＯ９６／３１５０１、ＷＯ９７／００２５２、ＷＯ９７／０３０４７、ＷＯ９７／０３０５０、ＷＯ９７／０４７８５、ＷＯ９７／０２９２０、ＷＯ９７／１７０７０、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／２６２４６、ＷＯ９７／３００５３、ＷＯ９７／４４３５０、ＷＯ９８／０２４３６、および米国特許第５，５３２，３５９号。血管新生におけるプレニルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤の役割の例については、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｖｏｌ．３５，Ｎｏ．９，ｐｐ．１３９４－１４０１（１９９９）を参照されたい。

【０３１８】

「血管新生阻害剤」は、メカニズムにかかわらず、新たな血管の形成を阻害する化合物を指す。血管新生阻害剤の例としては、チロシンキナーゼ阻害剤、例えばチロシンキナーゼ受容体Ｆｌｔ－１（ＶＥＧＦＲ１）およびＦｌｋ－１／ＫＤＲ（ＶＥＧＦＲ２）の阻害剤、上皮由来、線維芽細胞由来、または血小板由来の成長因子の阻害剤、ＭＭＰ（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、ペントサン多硫酸塩、アスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、ならびにセレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤をはじめとするシクロオキシゲナーゼ阻害剤、（ＰＮＡＳ，Ｖｏｌ．８９，ｐ．７３８４（１９９２）；ＪＮＣＩ，Ｖｏｌ．６９，ｐ．４７５（１９８２）；Ａｒｃｈ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．，Ｖｏｌ．１０８，ｐ．５７３（１９９０）；Ａｎａｔ．Ｒｅｃ．，Ｖｏｌ．２３８，ｐ．６８（１９９４）；ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．３７２，ｐ．８３（１９９５）；Ｃｌｉｎ，Ｏｒｔｈｏｐ．Ｖｏｌ．３１３，ｐ．７６（１９９５）；Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．，Ｖｏｌ．１６，ｐ．１０７（１９９６）；Ｊｐｎ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，Ｖｏｌ．７５，ｐ．１０５（１９９７）；Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，Ｖｏｌ．５７，ｐ．１６２５（１９９７）；Ｃｅｌｌ，Ｖｏｌ．９３，ｐ．７０５（１９９８）；Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，Ｖｏｌ．２，ｐ．７１５（１９９８）；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ．２７４，ｐ．９１１６（１９９９））、ステロイド系抗炎症剤（コルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾンなど）、カルボキサミドトリアゾール、コンブレタスタチンＡ－４、スクアラミン、６－Ｏ－クロロアセチル－カルボニル）－フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１、アンギオテンシンＩＩアンタゴニスト（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１０５：１４１－１４５（１９８５）参照）、およびＶＥＧＦに対する抗体（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．１７，ｐｐ．９６３－９６８（Ｏｃｔｏｂｅｒ １９９９）；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３６２，８４１－８４４（１９９３）；ＷＯ００／４４７７；およびＷＯ００／６１１８６参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１９】

血管新生阻害剤の他の例としては、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、ＩＭ８６２、５－メトキシ－４－［２－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）オキシラニル］－１－オキサスピロ［２，５］オクト－６－イル（クロロアセチル）カルバメート、アセチルジナナリン（ａｃｅｔｙｌｄｉｎａｎａｌｉｎｅ）、５－アミノ－１－［［３，５－ジクロロ－４－（４－クロロベンゾイル）フェニル］メチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、ＣＭ１０１、スクワラミン、コンブレタスタチン、ＲＰＩ４６１０、ＮＸ３１８３８、硫酸化マンノペンタオースホスファート、７，７－（カルボニル－ビス［イミノ－Ｎ－メチル－４，２－ピロロカルボニルイミノ［Ｎ－メチル－４，２－ピロール］－カルボニルイミノ］－ビス－（１，３－ナフタレンジスルホ

ナート）、および３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチレン］－２－インドリノン（ＳＵ５４１６）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２０】

血管新生を調整または阻害し、本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る他の治療剤としては、凝固および線溶系を調整または阻害する薬剤が挙げられる（Ｃｌｉｎ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌａ．　Ｍｅｄ．　３８：６７９－６９２　（２０００）の評論を参照）。凝固および線溶経路を調整または阻害するそのような薬剤の例としては、ヘパリン（Ｔｈｒｏｍｂ．　Ｈａｅｍｏｓｔ．　８０：１０－２３（１９９８））、低分子量ヘパリン、およびカルボキシペプチダーゼU阻害剤（活性型のトロンビン活性化線溶抑制因子［ＴＡＦＩａ］の阻害剤としても公知）（Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ　Ｒｅｓ．　１０１：３２９－３５４（２００１）参照）が挙げられるが、これらに限定されない。ＴＡＦＩａ阻害剤は、米国特許出願第６０／３１０，９２７号（２００１年８月８日出願）、および同第６０／３４９，９２５号（２００２年１月１８日出願）に記載されている。

【０３２１】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達するプロテインキナーゼを阻害し、それにより癌細胞をＤＮＡ損傷剤に感知させる化合物を指す。そのような薬剤は、ＡＴＲ、ＡＴＭ、ＣＨＫ１１およびＣＨＫ１２キナーゼの阻害剤、ならびにｃｄｋおよびｃｄｃキナーゼ阻害剤を包含し、具体的には７－ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、ＣＹＣ２０２（Ｃｙｃｌａｃｅｌ）、およびＢＭＳ－３８７０３２によって例示される。

【０３２２】

「受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）を妨害する薬剤」は、ＲＴＫを阻害し、それにより発癌性および腫瘍進行に関与するメカニズムを阻害する化合物を指す。そのような薬剤としては、ｃ－Ｋｉｔ、Ｅｐｈ、ＰＤＧＦ、Ｆｌｔ３およびｃ－Ｍｅｔの阻害剤が挙げられる。さらなる薬剤としては、Ｂｕｍｅ－Ｊｅｎｓｅｎ　ａｎｄ　Ｈｕｎｔｅｒ，　Ｎａｔｕｒｅ，　４１１：３５５－３６５，　２００１により記載されたＲＴＫの阻害剤が挙げられる。

【０３２３】

「細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤」は、細胞表面受容体の下流のシグナル伝達カスケードを阻害する薬剤を指す。そのような薬剤としては、セリン／トレオニンキナーゼ（非限定的に、Ａｋｔの阻害剤、例えばＷＯ０２／０８３０６４、ＷＯ０２／０８３１３９、ＷＯ０２／０８３１４０、ＵＳ２００４－０１１６４３２、ＷＯ０２／０８３１３８、ＵＳ　２００４－０１０２３６０、ＷＯ０３／０８６４０４、ＷＯ０３／０８６２７９、ＷＯ０３／０８６３９４、ＷＯ０３／０８４４７３、ＷＯ０３／０８６４０３、ＷＯ２００４／０４１１６２、ＷＯ２００４／０９６１３１、ＷＯ２００４／０９６１２９、ＷＯ２００４／０９６１３５、ＷＯ２００４／０９６１３０、ＷＯ２００５／１００３５６、ＷＯ２００５／１００３４４、ＵＳ２００５／０２９９４１、ＵＳ２００５／４４２９４、ＵＳ２００５／４３３６１、６０／７３４１８８、６０／６５２７３７、６０／６７０４６９に開示されたものなど）、Ｒａｆキナーゼの阻害剤（例えばＰＬＸ－４０３２）、ＭＥＫの阻害剤（例えば、Ａｒｒｙ－１６２、ＲＯ－４９８７６５５およびＧＳＫ－１１２０２１２）、ｍＴＯＲの阻害剤（例えばＡＺＤ－８０５５、ＢＥＺ－２３５、およびエベロリムス）およびＰＩ３Ｋの阻害剤（例えば、ＧＤＣ－０９４１、ＢＫＭ－１２０）が挙げられる。

【０３２４】

先に使用された「インテグリン遮断薬」は、$\alpha_v\beta_3$インテグリンへの生理学的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物、ααｖβ５インテグリンへの生理学的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物、$\alpha_v\beta_3$インテグリンおよび$\alpha_v\beta_5$インテグリンの両方への生理学的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物、ならびに毛細管内皮細胞上で発現される特別なインテグリン（複数可）の活性を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物を指す。該用語はまた、$\alpha_v\beta_6$、

$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、および$\alpha_6\beta_4$インテグリンのアンタゴニストを指す。該用語はまた、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、および$\alpha_6\beta_4$インテグリンの任意の組み合わせのアンタゴニストを指す。

【０３２５】

チロシンキナーゼ阻害剤の幾つかの具体的例としては、Ｎ－（トリフルオロメチルフェニル）－５－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド、３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチリデニル］インドリン－２－オン、１７－（アリルアミノ）－１７－デメトキシゲルダナマイシン、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－７－メトキシ－６－［３－（４－モルホリニル）プロポキシル］キナゾリン、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミン、ＢＩＢＸ１３８２、２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－（ヒドロキシメチル）－１０－ヒドロキシ－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン、ＳＨ２６８、ゲニステイン、ＳＴＩ５７１、ＣＥＰ２５６３、４－（３－クロロフェニルアミノ）－５，６－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンメタンスルホナート、４－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、４－（４’－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、ＳＵ６６６８、ＳＴＩ５７１Ａ、Ｎ－４－クロロフェニル－４－（４－ピリジルメチル）－１－フタラジンアミン、およびＥＭＤ１２１９７４が挙げられる。

【０３２６】

本明細書で請求された抗体または抗原結合断片と、ＰＰＡＲ－γ（即ち、ＰＰＡＲ－ガンマ）アゴニストおよびＰＰＡＲ－δ（即ち、ＰＰＡＲ－デルタ）アゴニストとの組み合わせは、特定の悪性疾患の処置において有用になり得る。ＰＰＡＲ－γおよびＰＰＡＲ－δは、核のペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体γおよびδである。内皮細胞上でのＰＰＡＲ－γの発現、およびその血管新生における関与は、文献に報告されている（Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９８；３１：９０９－９１３；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９９；２７４：９１１６－９１２１；Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．２０００；４１：２３０９－２３１７参照）。より近年になり、ＰＰＡＲ－γアゴニストが、ＶＥＧＦに対する血管新生応答をインビトロで阻害することが示されており；トログリタゾンおよびマレイン酸ロシグリタゾンの両方は、マウスにおいて網膜血管新生の発生を阻害する（Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｍｏｌ．２００１；１１９：７０９－７１７）。ＰＰＡＲ－γアゴニストおよびＰＰＡＲ－γ／αアゴニストの例としては、Ｌｙｎｐａｒｚａ（登録商標）、Ｒｕｃａｐａｒｉｂ（登録商標）、Ｔａｌａｚｏｐａｒｉｂ（登録商標）、ニラパリブ、Ｖｅｌｉｐａｒｉｂ（登録商標）、チアゾリジンジオン（ＤＲＦ２７２５、ＣＳ－０１１、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾンなど）、フェノフィブラート、ゲンフィブロジル、クロフィブラート、ＧＷ２５７０、ＳＢ２１９９９４、ＡＲ－Ｈ０３９２４２、ＪＴＴ－５０１、ＭＣＣ－５５５、ＧＷ２３３１、ＧＷ４０９５４４、ＮＮ２３４４、ＫＲＰ２９７、ＮＰ０１１０、ＤＲＦ４１５８、ＮＮ６２２、ＧＩ２６２５７０、ＰＮＵ１８２７１６、ＤＲＦ５５２９２６、２－［（５，７－ジプロピル－３－トリフルオロメチル－１，２－ベンゾイソオキサゾール－６－イル）オキシ］－２－メチルプロピオン酸、および２（Ｒ）－７－（３－（２－クロロ－４－（４－フルオロフェノキシ）フェノキシ）プロポキシ）－２－エチルクロマン－２－カルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２７】

本発明の抗体または抗原結合断片はまた、アロマターゼ阻害剤と組み合わせて乳癌を処置または予防するのに有用になり得る。アロマターゼ阻害剤の例としては、アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２８】

本発明の抗体または抗原結合断片はまた、癌を以下の化学療法薬と組み合わせて癌を処置するのに有用になり得る：アバレリックス（Ｐｌｅｎａｘｉｓ ｄｅｐｏｔ（登録商標））；アルデスロイキン（Ｐｒｏｋｉｎｅ（登録商標））；アルデスロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標））；アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））；アリトレチノイン（Ｐａｎｒｅｔｉｎ（登録商標））；アロプリノール（Ｚｙｌｏｐｒｉｍ（登録商標））；アルトレタミン（Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））；アミホスチン（Ｅｔｈｙｏｌ（登録商標））；アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））；三酸化ヒ素（Ｔｒｉｓｅｎｏｘ（登録商標））；アスパラギナーゼ（Ｅｌｓｐａｒ（登録商標））；アザシチジン（Ｖｉｄａｚａ（登録商標））；ベンダムスチン塩酸塩（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））；ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））；ベキサロテン・カプセル（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））；ベキサロテン・ゲル（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））；ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））；ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））；ブレフェルジンＡ；ブスルファン静注用（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））；ブスルファン経口用（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））；カルステロン（Ｍｅｔｈｏｓａｒｂ（登録商標））；カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））；カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））；カルムスチン（ＢＣＮＵ（登録商標）、ＢｉＣＮＵ（登録商標））；カルムスチン（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））；インプラント型ポリフェプロサン２０カルムスチン（Ｇｌｉａｄｅｌ Ｗａｆｅｒ（登録商標））；セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標））；セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））；クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））；シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））；クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標）、２－ＣｄＡ（登録商標））；クロファラビン（Ｃｌｏｌａｒ（登録商標））；シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標））；シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））；シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ Ｔａｂｌｅｔ（登録商標））；シタラビン（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））；リポソーム化シタラビン（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））；ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシンＤ（Ｃｏｓｍｅｇｅｎ（登録商標））；ダルテパリンナトリウム注射（Ｆｒａｇｍｉｎ（登録商標））；ダラツムマブ（ＤＡＲＺＡＬＥＸ（登録商標））；ダルベポエチンアルファ（Ａｒａｎｅｓｐ（登録商標））；ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ（登録商標））；リポソーム化ダウノルビシン（ＤａｎｕｏＸｏｍｅ（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Ｃｅｒｂｉｄｉｎｅ（登録商標））；デガレリクス（Ｆｉｒｍａｇｏｎ（登録商標））；デニロイキン・ディフィトックス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））；デクスラゾキサン（Ｚｉｎｅｃａｒｄ（登録商標））；塩酸デクスラゾキサン（Ｔｏｔｅｃｔ（登録商標））；ジデムニンＢ；１７－ＤＭＡＧ；ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））；ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ ＰＦＳ（登録商標））；ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））；ドキソルビシン（アドリアマイシンＰＦＳ注射薬（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ ＰＦＳ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）（登録商標））；リポソーム化ドキソルビシン（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン（Ｄｒｏｍｏｓｔａｎｏｌｏｎｅ（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタノロン（Ｍａｓｔｅｒｏｎｅ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））；エクリズマブ注射（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標））エリオットのＢ溶液（Ｅｌｌｉｏｔｔ’ｓ Ｂ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（登録商標））；エルトロンボパグ（Ｐｒｏｍａｃｔａ（登録商標））；エピルビシン（Ｅｌｌｅｎｃｅ（登録商標））；エポエチンアルファ（ｅｐｏｇｅｎ（登録商標））；エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））；エストラムスチン（Ｅｍｃｙｔ（登録商標））；エチニルエストラジオール；エトポシドリン酸塩（Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ（登録商標））；エトポシド、ＶＰ－１６（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））；エベロリムス錠剤（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標））；エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ（登録商標））；フェルモキシトール（Ｆｅｒａｈｅｍｅ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））；フィルグラスチム（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ（

登録商標））；フロクスウリジン（動脈内）（ＦＵＤＲ（登録商標））；フルダラビン（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））；フルオロウラシル、５－ＦＵ（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標））；フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））；ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））；ゲルダナマイシン；ゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ（登録商標））；ゲムツズマブ・オゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標））；ゴセレリン酢酸塩（Ｚｏｌａｄｅｘ　Ｉｍｐｌａｎｔ（登録商標））；ゴセレリン酢酸塩（Ｚｏｌａｄｅｘ（登録商標））；ヒストレリン酢酸塩（Ｈｉｓｔｒｅｌｉｎ　ｉｍｐｌａｎｔ（登録商標））；ヒドロキシウレア（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））；イブリツモマブ・チウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））；イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））；イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））；イマチニブメシル酸塩（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））；インターフェロンアルファ２ａ（Ｒｏｆｅｒｏｎ　Ａ（登録商標））；インターフェロンアルファ－２ｂ（Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ（登録商標））；イオベングアンＩ　１２３注射（ＡｄｒｅＶｉｅｗ（登録商標））；イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））；イキサベピロン（Ｉｘｅｍｐｒａ（登録商標））；ラパチニブ錠剤（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））；レナリドマイド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））；レトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））；ロイコボリン（Ｗｅｌｌｃｏｖｏｒｉｎ（登録商標）、Ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ（登録商標））；酢酸ロイプロリド（Ｅｌｉｇａｒｄ（登録商標））；レバミソール（Ｅｒｇａｍｉｓｏｌ（登録商標））；ロムスチン、ＣＣＮＵ（ＣｅｅＢＵ（登録商標））；メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード（Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））；酢酸メゲストロール（Ｍｅｇａｃｅ（登録商標））；メルファラン、Ｌ－ＰＡＭ（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））；メルカプトプリン、６－ＭＰ（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））；メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ（登録商標））；メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ　ｔａｂｓ（登録商標））；メトトレキサート（Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ（登録商標））；メトキサレン（Ｕｖａｄｅｘ（登録商標））；８－メトキシプソラレン；マイトマイシンＣ（Ｍｕｔａｍｙｃｉｎ（登録商標））；ミトタン（Ｌｙｓｏｄｒｅｎ（登録商標））；ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））；ミトラマイシン；フェンプロピオン酸ナンドロロン（Ｄｕｒａｂｏｌｉｎ－５０（登録商標））；ネララビン（Ａｒｒａｎｏｎ（登録商標））；ニロチニブ（Ｔａｓｉｇｎａ（登録商標））；ノフェツモマブ（Ｖｅｒｌｕｍａ（登録商標））；オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））；オプレルベキン（Ｎｅｕｍｅｇａ（登録商標））；オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標））；パクリタキセル（Ｐａｘｅｎｅ（登録商標））；パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））；パクリタキセル・タンパク質結合粒子（Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））；パリフェルミン（Ｋｅｐｉｖａｎｃｅ（登録商標））；パミドロネート（Ａｒｅｄｉａ（登録商標））；パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））；パゾパニブ錠剤（Ｖｏｔｒｉｅｎｔｔｍ（登録商標））；ペグアデマーゼ（Ａｄａｇｅｎ（ウシ・ペグアデマーゼ）（登録商標））；ペグアスパラガーゼ（Ｏｎｃａｓｐａｒ（登録商標））；ペグフィルグラスチム（Ｎｅｕｌａｓｔａ（登録商標））；ペメトレキセド二ナトリウム（Ａｌｉｍｔａ（登録商標））；ペントスタチン（Ｎｉｐｅｎｔ（登録商標））；ピポブロマン（Ｖｅｒｃｙｔｅ（登録商標））；プレリキサフォル（Ｍｏｚｏｂｉｌ（登録商標））；プリカマイシン、ミトラマイシン（Ｍｉｔｈｒａｃｉｎ（登録商標））；ポルフィマー・ナトリウム（Ｐｈｏｔｏｆｒｉｎ（登録商標））；プララトレキサート注射（Ｆｏｌｏｔｙｎ（登録商標））；プロカルバジン（Ｍａｔｕｌａｎｅ（登録商標））；キナクリン（Ａｔａｂｒｉｎｅ（登録商標））；ラパマイシン；ラスブリカーゼ（Ｅｌｉｔｅｋ（登録商標））；ラロキシフェン塩酸塩（Ｅｖｉｓｔａ（登録商標））；リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））；ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標））；ロミプロスチム（Ｎｐｌａｔｅ（登録商標））；サルグラモスチン（Ｌｅｕｋｉｎｅ（登録商標））；サルグラモスチン（Ｐｒｏｋｉｎｅ（登録商標））；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））；スニチニブ・マレイン酸塩（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））；タルク（Ｓｃｌｅｒｏｓｏｌ（登録商標））；タモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））；テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｒ（

登録商標））；テムシロリムス（Ｔｏｒｉｓｅｌ（登録商標））；テニポシド、ＶＭ－２６（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））；テストラクトン（Ｔｅｓｌａｃ（登録商標））；チオグアニン、６－ＴＧ（Ｔｈｉｏｇｕａｎｉｎｅ（登録商標））；チオプリン；チオテパ（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））；トポテカン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ（登録商標））；トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））；トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））；トシツモマブ／Ｉ－１３１　トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））；トランス型レチノイン酸；トラツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））；トレチノイン、ＡＴＲＡ（Ｖｅｓａｎｏｉｄ（登録商標））；トリエチレンメラミン；ウラシルマスタード（Ｕｒａｃｉｌ　Ｍｕｓｔａｒｄ　Ｃａｐｓｕｌｅｓ（登録商標））；バルルビシン（Ｖａｌｓｔａｒ（登録商標））；ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））；ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））；ビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））；ボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））；ウォルトマンニン；およびゾレドロネート（Ｚｏｍｅｔａ（登録商標））。

【０３２９】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、非限定的に、カソピタント（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ネツピタント（ＭＧＩ－Ｈｅｌｓｉｎｎ）および他のＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン（ＡｌｏｘｉとしてＭＧＩ　Ｐｈａｒｍａによって販売）、アプレピタント（ＥｍｅｎｄとしてＭｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって販売）、ジフェンヒドラミン（Ｂｅｎａｄｒｙｌ（登録商標）としてＰｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって販売）、ヒドロキシジン（Ａｔａｒａｘ（登録商標）としてＰｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって販売）、メトクロプラミド（Ｒｅｇｌａｎ（登録商標）としてＡＨ　Ｒｏｂｉｎｓ　Ｃｏ，；Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡによって販売）、ロラゼパム（Ａｔｉｖａｎ（登録商標）としてＷｙｅｔｈ；Ｍａｄｉｓｏｎ，ＮＪによって販売）、アルプラゾラム（Ｘａｎａｘ（登録商標）としてＰｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって販売）、ハロペリドール（Ｈａｌｄｏｌ（登録商標）としてＯｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪによって販売）、ドロペリドール（Ｉｎａｐｓｉｎｅ（登録商標））、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）としてＳｏｌｖａｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．；Ｍａｒｉｅｔｔａ，ＧＡによって販売）、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標）としてＭｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって販売）、メチルプレドニゾロン（Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）としてＰｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって販売）、プロクロルペラジン（Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標）としてＧｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによって販売）、グラニセトロン（Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標）としてＨｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ　Ｒｏｃｈｅ　Ｉｎｃ．；Ｎｕｔｌｅｙ，ＮＪによって販売）、オンダンセトロン（Ｚｏｆｒａｎ（登録商標）としてＧｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによって販売）、ドラセトロン（Ａｎｚｅｍｅｔ（登録商標）としてＳａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって販売）、トロピセトロン（Ｎａｖｏｂａｎ（登録商標）としてＮｏｖａｒｔｉｓ；Ｅａｓｔ　Ｈａｎｏｖｅｒ，ＮＪによって販売）をはじめとする１種または複数の制吐剤と連携される。

【０３３０】

癌処置の他の副作用としては、赤血球および白血球細胞の欠損が挙げられる。したがって本発明の一実施形態において、抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、例えばフィルグラスム、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファまたはダルベポエチンアルファなど、そのような欠損を処置または予防する薬剤と連携される。

【０３３１】

本発明の一実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、抗癌放射線療法と連携して投与される。例えば本発明の一実施形態において、該放射線療法は、体外照射療法（ＥＢＴ）という高エネルギーＸ線の光線を腫瘍の場所に送達するた

めの方法である。該光線は、患者の体外で発生し（例えば、線形加速器による）、腫瘍部位を標的とする。これらのＸ線は、癌細胞を破壊することができ、注意深い処置計画により、周辺の正常な組織の破壊を免れることができる。放射線源は、患者の体内に配置されない。本発明の一実施形態において、該放射線療法は、陽子線療法という、Ｘ線の代わりに陽子を疾患組織に浴びせる原体照射のタイプである。本発明の一実施形態において、該放射線療法は、原体体外照射療法（ｃｏｎｆｏｒｍａｌ　ｅｘｔｅｒｎａｌ　ｂｅａｍ　ｒａｄｉａｔｉｏｎ　ｔｈｅｒａｐｙ）という、放射線療法を個々の身体構造向けにあつらえる先進の技術を利用した手順である。本発明の一実施形態において、該放射線療法は、近接照射療法という、通常はあるエリアに過剰線量または多量の放射線を与えるために用いられる、体内での放射線材料の一時的配置である。

【０３３２】

本発明の一実施形態において、外科的腫瘍摘出である外科的手順が、抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片に連携して施される。

【０３３３】

実験的および診断的使用

本明細書に開示された抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片は、アフィニティー精製剤として用いられてもよい。この工程では、該抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片は、当該技術分野で周知の方法を利用して、Ｓｅｐｈａｄｅｘ、ガラスまたはアガロース樹脂または濾紙などの固相に固定される。固定された抗体または断片を、精製される該ＳＩＲＰαタンパク質を含有する試料と接触され、その後、担体を適切な溶媒で洗浄して、固定された抗体または断片に結合されたＳＩＲＰαタンパク質以外の試料中の材料の実質的に全てを除去する。最後に、該担体は、結合されたＳＩＲＰα（例えば、プロテインＡ）を溶出する溶媒で洗浄される。そのような固定された抗体および断片は、本発明の一部を形成する。

【０３３４】

さらに提供されるのは、例えば、ウェスタンブロットおよび本明細書で議論される他のイムノアッセイを実施するために、有用である二次抗体を作製するための抗原である。

【０３３５】

抗ＳＩＲＰα抗体（例えば、ヒト化抗体）およびその抗原結合断片は、ＳＩＲＰαタンパク質のための診断アッセイ、例えば特異的細胞、組織または血清、例えば単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球および樹状細胞などの骨髄細胞における発現の検出にも有用になり得る。そのような診断法は、様々な疾患診断において有用になり得る。

【０３３６】

本発明は、本明細書に開示された抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片の使用を組み入れたＥＬＩＳＡアッセイ（酵素免疫測定法）を包含する。

【０３３７】

例えば、そのような方法は、以下のステップを含む：

（ａ）基板（例えば、マイクロタイタープレートのウェル、例えばプラスチックプレート、の表面）を抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片でコーティングするステップ；

（ｂ）ＳＩＲＰαの存在についてテストされる試料を該基板に塗布するステップ；

（ｃ）プレートを洗浄して、該試料中の未結合材料を除去するステップ；

（ｄ）同じく該ＳＩＲＰα抗原に特異的な、検出可能に標識された抗体（例えば、酵素に結合する抗体）を塗布するステップ；

（ｅ）該基板を洗浄して、該未結合の標識抗体を除去するステップ；

（ｆ）該標識抗体が、酵素に結合されたら、化学薬品を塗布して、それを酵素により蛍光シグナルに変換するステップ；ならびに

（ｇ）該標識抗体の存在を検出するステップ。

【０３３８】

基板と会合した標識の検出は、該ＳＩＲＰαタンパク質存在を示す。

【０３３９】

さらなる実施形態において、該標識抗体またはその抗原結合断片をペルオキシダーゼで標識し、ＡＢＴＳ（例えば、２，２’－アジノ－ビス（３－エチルベンゾチアゾリン－６－スルホン酸））または３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジンと反応させて、検出可能な色の変化を生成する。あるいは該標識抗体または断片を、検出可能な放射性同位体（例えば、$^{3}$Ｈ）で標識すると、シンチラントの存在下でシンチレーションカウンターにより検出可能である。

【０３４０】

本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、ウェスタンブロットまたは免疫－タンパク質ブロット手順で用いられてもよい。そのような手順は、本発明の一部を形成し、例えば、

（１）場合により、当該技術分野で知られる方法（例えば、セミドライブロッティングまたはタンクブロッティング）を利用して、ＳＩＲＰαの存在についてテストされる試料からの（例えば、試料中のタンパク質のＰＡＧＥまたはＳＤＳ－ＰＡＧＥ電気泳動分離からの）タンパク質を、膜または他の固体担体に移動させ；結合されたＳＩＲＰαまたはその断片の存在についてテストされる膜または他の固体基板を、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片と接触させること、

（２）該膜を１回または複数回洗浄して、未結合の抗ＳＩＲＰα抗体または断片および他の未結合の物質を除去すること、ならびに

（３）結合された抗ＳＩＲＰα抗体または断片を検出すること、

を含む。

【０３４１】

そのような膜は、非変性ＰＡＧＥ（ポリアクリルアミドゲル電気泳動）ゲルまたはＳＤＳ－ＰＡＧＥ（ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動）ゲル中のＳＩＲＰαの存在についてテストされるたんぱく質が移動された（例えば、ゲル中の電気泳動分離の後に）ニトロセルロースまたはビニルを基にした（例えば、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ））膜の形態であってもよい。該膜を抗ＳＩＲＰα抗体または断片と接触させる前に、例えば膜上の非特異的タンパク質結合部位に結合する脱脂粉乳などにより、該膜が場合により遮断される。

【０３４２】

該結合抗体または断片の検出は、該ＳＩＲＰαタンパク質が膜または基板上および試料中に存在することを示す。該結合抗体または断片の検出は、該抗体または断片を検出可能に標識された二次抗体（抗免疫グロブリン抗体）と結合させ、その後、該二次抗体の存在を検出することによってもよい。

【０３４３】

本明細書で開示された抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片は、免疫組織化学的測定に用いられてもよい。そのような方法は、本発明の一部を形成し、例えば

（１）ＳＩＲＰαタンパク質の存在についてテストされる細胞（例えば、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球および樹状細胞などの骨髄細胞を含有する試料）を本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片と接触させること、および

（２）該細胞上または該細胞中の該抗体または断片を検出すること、

を含む。

【０３４４】

該抗体またはその断片が、検出可能に標識されていれば、それは、直接検出することができる。あるいは、該抗体または断片は、検出される検出可能に標識された二次抗体により結合されてもよい。

【０３４５】

本明細書で開示された特定の抗ＳＩＲＰα抗体およびその抗原結合断片は、インビボ腫瘍造影に用いられてもよい。そのような方法は、放射線標識された抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片を、ＳＩＲＰα発現に関連する（例えば、ＳＩＲＰαを、例えば腫瘍細胞表面で、発現する）腫瘍の存在についてテストされる患者の体内に注射し、その後、

患者の身体の核造影を行い、例えば腫瘍に結合する該抗体または断片を高濃度で含む場所の、該標識抗体または断片の存在を検出することを含んでいてもよい。その場所の検出は、ＳＩＲＰα$^{+}$腫瘍および腫瘍細胞の存在を示す。

【０３４６】

造影技術としては、ＳＰＥＣＴ造影（単一光子放射断層撮影）またはＰＥＴ造影（陽電子放出断層撮影）が挙げられる。標識としては、例えばＳＰＥＣＴ造影と合わせた、例えばヨウ素－１２３（$^{123}$Ｉ）およびテクネチウム－９９ｍ（$^{99m}$Ｔｃ）、または例えばＰＥＴ造影もしくはインジウム－１１１と合わせた$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｎ、$^{15}$Ｏもしくは$^{18}$Ｆが挙げられる（例えば、Ｇｏｒｄｏｎ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．６７：３８５－４４０参照）。

【０３４７】

医薬組成物および投与

本発明の抗ＳＩＲＰα抗体および抗原結合断片の医薬または滅菌組成物を調製するために、該抗体またはその抗原結合断片が、医薬的に許容できる担体または賦形剤と混和される。例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８４）を参照されたい。

【０３４８】

治療および診断薬の配合物は、許容できる担体、賦形剤、または安定化剤を例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水性溶液または懸濁液の形態で混合することにより調製されてもよい（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００）Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ａｖｉｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｗｅｉｎｅｒ ａｎｄ Ｋｏｔｋｏｓｋｉｅ（２０００）Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ参照）。

【０３４９】

単独で、または別の治療薬と組み合わせて投与される本発明の抗体の毒性および治療有効性は、例えば$LD_{50}$（集団の５０％が致死的になる用量）および$ED_{50}$（集団の５０％が治療有効性になる用量）を計測するために、細胞培養物または実験動物において標準的医薬手順により決定され得る。毒性作用と治療効果の間の用量比が、治療指数（$LD_{50}$／$ED_{50}$）である。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための投与量の範囲を配合するために用いられてもよい。そのような化合物の投与量は、好ましくは$ED_{50}$を含む循環濃度の範囲内に含まれ、ほとんどまたは全く毒性を有さない。該投与量は、用いられる投与剤形および投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。

【０３５０】

さらなる実施形態において、さらなる治療薬が、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ

ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖｅｍｂｅｒ １，２００２））に従って、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片と連携して対象に投与される。

【０３５１】

投与様式は、様々であり得る。投与経路としては、経口、直腸、経粘膜、腸内、非経口、筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接心室内、静脈内、腹腔内、鼻内、眼内、吸入、吹送法、外用、皮膚、経皮、または動脈内が挙げられる。

【０３５２】

特別な実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、注射などの侵襲経路により投与され得る。本発明のさらなる実施形態において、抗ＳＩＲＰα抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの医薬組成物が、静脈内、皮下、筋肉内、動脈内、腫瘍内に、または吸入、エアロゾル送達により投与される。非侵襲経路（例えば、経口、例えば丸薬、カプセルまたは錠剤中で）による投与もまた、本発明の範囲内である。

【０３５３】

本発明は、本発明の抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの医薬組成物のいずれかを含む容器（例えば、プラスチックもしくはガラスバイアル、例えばキャップ付き、またはクロマトグラフィーカラム、中空の針もしくは円筒シリンジを含む）を提供する。本発明はまた、本発明の抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの医薬組成物のいずれかを含む注射デバイスを提供する。注射デバイスは、非経口経路を介して、例えば筋肉内、皮下、または静脈内経路で、患者の体内に物質を導入するデバイスである。例えば注射デバイスは、例えば注射される流体（例えば、抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの医薬組成物）を保持するための注射筒またはバレルと、該流体の注射のための皮膚および／または血管を穿刺する針と、注射筒から針の穴を通して流体を押し出すためのプランジャーと、を含む、シリンジ（例えば、オートインジェクターなどの医薬組成物が予め充填された）であってもよい。本発明の一実施形態において、本発明の抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれらの医薬組成物を含む注射デバイスは、静脈内（ＩＶ）注射デバイスである。そのようなデバイスは、管に付着され得るカニューレまたは外套針／針の中に該抗体もしくは断片、またはそれらの医薬組成物を含み、該管が、該カニューレまたは外套針／針を通して患者の体内に導入される流体（例えば、生理食塩水、または$NaCl$、乳酸ナトリウム、$KCl$、$CaCl_2$を含み、場合によりグルコースを含む乳酸化リンゲル液）を保持するためのバッグまたはリザーバーに付着され得る。該抗体もしくは断片、またはそれらの医薬組成物は、本発明の一実施形態において、該外套針およびカニューレが対象の静脈に挿入されると、該デバイスに導入されて、該外套針が挿入されたカニューレから除去されてもよい。該ＩＶデバイスは、例えば末梢静脈内に（例えば、手または腕の中の）；上大静脈もしくは下大静脈、または右心房内に（例えば、中心静脈内）；または鎖骨下、内頸静脈、もしくは大腿静脈の中に挿入されて、上大静脈または右心房（例えば、中心静脈線）に達するまで心臓に向かって進めてもよい。本発明の一実施形態において、注射デバイスは、オートインジェクター、ジェットインジェクターまたは体外輸液ポンプである。ジェットインジェクターは、液体の高圧狭小噴射（ｈｉｇｈ－ｐｒｅｓｓｕｒｅ ｎａｒｒｏｗ ｊｅｔ）を利用し、表皮を透過して該抗体もしくは断片、またはそれらの医薬組成物を患者の身体に導入する。体外輸液ポンプは、該抗体もしくは断片、またはそれらの医薬組成物を患者の身体に制御された量で送達する医療デバイスである。体外輸液ポンプは、電気的または機械的な作動してもよい。異なるポンプは、異なる方法で動作し、例えばシリンジポンプが、シリンジのリザーバーに流体を保持し、移動可能なピストンが、流体送達を制御し、エラストマーポンプが、伸縮性バルーンリザーバーに流体を保持し、バルーンの弾性壁からの圧力が、流体送達を駆動する。蠕動ポンプでは、一組のローラーが、可撓性管構造の長さに沿って締め付けて、流体を前方に押し出す。マルチチャンネルポンプでは、流体が、複数のリザーバーから複数の速度で送達され得る。

【０３５４】

本明細書に開示された医薬組成物はまた、米国特許第６，６２０，１３５号；同第６，０９６，００２号；同第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号または同第４，５９６，５５６号に開示されたデバイスなどの無針式皮下注射デバイスで投与されてもよい。該医薬組成物を含むそのような無針式デバイスもまた、本発明の一部である。本明細書に開示された医薬組成物はまた、輸液により投与されてもよい。該医薬組成物を投与するための周知インプラントおよびモジュールの例としては、薬剤を制御された速度で分配するための埋込み式マイクロインヒュージョンポンプを開示する米国特許第４，４８７，６０３号；薬剤を精密な輸液速度で送達するための薬剤輸液ポンプを開示する米国特許第４，４４７，２３３号；連続薬物送達のための可変流量の埋込み式輸液装置を開示する米国特許第４，４４７，２２４号；マルチチャンバーコンパートメントを有する浸透圧薬物送達システムを開示する４，４３９，１９６号に開示されたものが挙げられる。多くの他のそのようなインプラント、送達システム、およびモジュールは、当業者に周知であり、本発明の医薬組成物を含むものは、本発明の範囲内である。

【０３５５】

あるいは、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片を、例えば該抗体または断片を腫瘍に直接注射することにより、全身的手法ではなくむしろ局所に投与してもよい。さらに、標的化された薬物送達システム中で、例えば組織特異性抗体でコーティングされていて、例えば腫瘍を標的とする、リポソーム中で、該抗体または断片を投与してもよい。該リポソームは、選択的に罹患した組織を標的とし、かつそこに取り込まれるであろう。そのような方法およびリポソームは、本発明の一部である。

【０３５６】

投与レジメンは、該治療抗体または抗原結合断片の血清または組織ターンオーバー速度、症状のレベル、該治療抗体の免疫原性、および生体マトリック中の標的組織のアクセシビリティをはじめとする複数の因子に依存する。好ましくは投与レジメンは、標的疾患状態の改善を実行するのに充分な治療抗体または断片を送達し同時に望ましくない副作用を最小限に抑える。したがって、送達される生物学的薬剤の量は、個々の治療抗体および処置される病気の重症度に部分的に依存する。治療抗体または断片の適当な用量を選択する上でのガイドラインは、入手可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（ｅｄ．）（１９９１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｃｈ（ｅｄ．）（１９９３）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｅｒｔ，ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２参照）。

【０３５７】

該適当な用量の決定は、例えば処置に影響を及ぼすことが当該技術分野で知られる、または考えられるパラメータまたは因子を利用して、医師により行われる。一般に用量は、最適用量よりも若干少ない量で開始して、それ以後、任意の負の副作用に比べて所望の、または最適な作用が実現されるまで、少量ずつ増加される。重要な診断尺度としては、例えば炎症の、症状の尺度、または生じた炎症性サイトカインのレベルが挙げられる。一般

に、用いられる生物学的薬剤が処置の標的となる動物と同じ種に由来し、それにより試薬への免疫応答を最小限に抑えることが、望ましい。ヒト対象の場合、ヒト化抗体および完全にヒトの抗体が、望ましくなり得る。

【０３５８】

本明細書に開示された抗体またはその抗原結合断片は、連続輸液により、または投与された用量により、例えば１日１回、週１～７回、週１回、週２回、月１回、月２回、年４回、半年ごと、年１回など、で提供されてもよい。用量は、例えば静脈内、皮下に、外用で、経口、鼻内、直腸、筋肉内、脳内、脊髄内に、または吸入により、提供されてもよい。週あたりの総用量は、一般に少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重、より一般には少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、０．５μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、またはより多い（例えば、Ｙａｎｇ，ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：４２７－４３４；Ｈｅｒｏｌｄ，ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４６：１６９２－１６９８；Ｌｉｕ，ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈ．６７：４５１－４５６；Ｐｏｒｔｉｅｌｊｉ，ｅｔ ａｌ．（２０００３）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：１５１－１４４参照）。用量は、０．１、０．３、１、３、１０、３０、１００、３００μｇ／ｍＬまたはより多いなど、対象の血清中の抗ＳＩＲＰα抗体の所定の標的濃度を実現するように提供されてもよい。他の実施形態において、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体が、１０、２０、５０、８０、１００、２００、５００、１０００または２５００ｍｇ／対象で、例えば皮下または静脈内に、週１回、週２回、「４週ごとに」、月１回、月２回、または年４回ベースで投与される。

【０３５９】

本明細書で用いられる用語「有効量」は、単独で、または追加の治療薬と組み合わせて、細胞、組織もしくは対象に投与された場合に、疾患の１つもしくは複数の症状、例えば癌または癌の進行において、測定可能な改善を誘発するのに効果的である、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片の量を指す。有効用量は、さらに、症状の少なくとも部分的改善、例えば腫瘍の退縮または排除、腫瘍成長の欠如、生存時間の増加をもたらすのに充分な抗体または断片の量を指す。単独で投与された個々の有効成分に適用される場合、有効用量は、単独でのその成分を指す。組み合わせて適用される場合、有効用量は。組み合わせ、連続または同時に投与されるかにかかわらず、治療効果をもたらす有効成分の組み合わせでの量を指す。治療薬の有効量は、少なくとも１０％、通常は少なくとも２０％、好ましくは少なくとも約３０％、より好ましくは少なくとも４０％、最も好ましくは少なくとも５０％の、診断尺度またはパラメータの改善をもたらすであろう。有効量はまた、主観的尺度を用いて疾患重症度を評定した場合に主観的尺度の改善をもたらし得る。

【０３６０】

キット

さらに提供されるのは、非限定的に本明細書で議論される医薬的に許容できる担体および／または治療薬をはじめとする１種または複数の追加の成分と連携して、非限定的に本明細書に議論される抗ＳＩＲＰα抗体または抗原結合断片をはじめとする１種または複数の成分を含むキットである。該抗体もしくは断片、および／または該治療薬を、純粋な組成物として、または医薬組成物中で医薬的に許容できる担体と組み合わせて、配合し得る。

【０３６１】

一実施形態において、該キットは、１つのコンテナ（例えば、滅菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内の本発明の抗ＳＩＲＰα抗体もしくはその抗原結合断片、または医薬組成物、ならびに／あるいは別のコンテナ（例えば、滅菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内の治療薬およびその医薬組成物を含む。

【０３６２】
別の実施形態において、該キットは、場合により１つの共通のコンテナ内の医薬組成物中に、場合により一緒に配合された１種または複数の治療薬と組み合わせて、医薬的に許容できる担体と共に本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片を含む、本発明の組み合わせを含む。
【０３６３】
該キットが、対象への非経口投与用の医薬組成物を含む場合、該キットは、そのような投与を実施するためのデバイスを含み得る。例えば該キットは、先に議論された１種または複数の皮下無針式または他の注射デバイスを含み得る。
【０３６４】
該キットは、キット内に医薬組成物および投与剤形に関する情報を含む添付文書を含み得る。一般にそのような情報は、封入された医薬組成物および投与剤形を効果的かつ安全に使用することにおいて患者および医師を支援する。例えば、本発明の組み合わせに関する以下の情報が、添付文書内で提供されてもよい：薬物動態性、薬力学的性質、臨床試験、有効性パラメータ、効能および使用法、禁忌、警告、用法注意、有害反応、過量投与、適切な投与量および投与、提供方法、適切な貯蔵条件、参照、製造業者／販売業者の情報および特許情報。
【０３６５】
該キットはまた、第二の治療薬、例えば、抗ＣＤ４７抗体、抗ＡＰＲＩＬ抗体、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ）、抗ＰＤＬ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＣＳ１抗体（例えば、エロツズマブ）、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体（例えば、リリルマブ）、抗ＣＤ１３７抗体（例えば、ウレルマブ）、抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、ＴＲＸ５１８）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８ＣまたはＭＰＤＬ３２８０Ａ）、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＩＬＴ１抗体、抗ＩＬＴ２抗体、抗ＩＬＴ３抗体、抗ＩＬＴ４抗体、抗ＩＬＴ５抗体、抗ＩＬＴ６抗体、抗ＩＬＴ７抗体、抗ＩＬＴ８抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＩＣＯＳ、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体、抗ＮＫＧ２Ａ抗体、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体、抗４－１ＢＢ抗体（例えば、ＰＦ－０５０８２５６６）、抗ＴＳＬＰ抗体、抗ＩＬ－１０抗体、ＩＬ－１０もしくはＰＥＧ化ＩＬ－１０、またはそのようなターゲットの任意の有機小分子阻害剤のうちの１つまたは複数を含むことができ；抗体またはその抗原結合断片は、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２ｂ、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡからなる群から選択される抗原；リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジニツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、および（ＣＤ２０）$_{2}$$_{x}$ＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツムマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、Ｐａｎｋｏ

Ｍａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）；非限定的にアントラサイクリン系（ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン）、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド、ブレオマイシン、ボリノスタット、パクリタキセル、５－フルオロウラシル、シタラビン、プレドニゾロン、ドセタキセル、マイトマイシンＣ、トポテカン／カンプトテシン、エトポシド、ゾレドロン酸、メトトレキサート、イブルチニブ、アフリベルセプト、ベバシズマブ、トレミフェン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イデラリシブ、メルカプトプリン、サリドマイド、ソラフェニブをはじめとする放射線療法または化学療法薬；環状ジヌクレオチドまたは他のＳＴＩＮＧ経路アゴニストなどに結合する。

【０３６６】

検出キットおよび治療キット

便宜上、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体またはその抗原結合断片は、キット内で、即ち所定量の試薬の包装された組み合わせを、診断または検出アッセイを実施するための使用説明書と共に提供され得る。該抗体または断片が、酵素で標識される場合、該キットは、酵素により必要とされる基質および補因子（例えば、検出可能なクロモフォまたはフルオロフォアを提供する基質前駆体）を含むであろう。加えて、安定化剤、緩衝剤（例えば、遮断緩衝剤または溶解緩衝剤）などの他の添加剤が、含まれてもよい。様々な試薬の相対的量は、アッセイの感受性を実質的に最適化する試薬の溶液中濃度を提供するために広く変動してもよい。特に該試薬は、溶解されると適当な濃度を有する試薬溶液を提供する賦形剤をはじめとする、通常は凍結乾燥された、乾燥粉末として提供されてもよい。

【０３６７】

同じく提供されるのは、例えばＥＬＩＳＡ（サンドイッチ型または拮抗型）などの免疫アッセイなど、種々の検出アッセイにおける使用のための診断または検出試薬、および１種または複数のそのような試薬を含むキットである。該キットの成分は、固体担体に予め付着されてもよく、またはキットが用いられる時に固体担体の表面に塗布されてもよい。本発明の幾つかの実施形態において、該シグナル発生手段は、使用前に、本発明の抗体もしくは断片と予め会合されるようになっていてもよく、または１種もしくは複数の成分、例えば緩衝剤、抗体－酵素コンジュゲート、酵素基質などとの組み合わせを必要としてもよい。キットはまた、追加の試薬、例えば固相表面への非特異的結合を低減するための遮断試薬、洗浄試薬、酵素基質などを含んでいてもよい。該固相表面は、タンパク質、ペプチド、またはポリペプチドを固定するのに適した管、ビーズ、マイクロタイタープレート、マイクロスフェア、または他の材料の形態であってもよい。特別な態様において、化学発光もしくは発色生成物の形成、または化学発光もしくは発色基質の還元を触媒する酵素が、シグナル発生手段の成分である。そのような酵素は、当該技術分野で周知である。キットは、本明細書に記載された捕捉剤および検出試薬のいずれかを含んでいてもよい。場合により該キットはまた、本発明の方法を実行するための使用説明書を含んでいてもよい。

【０３６８】

同じく提供されるのは、バイアルまたは瓶などのコンテナに包装された抗ＳＩＲＰα抗体（例えば、ヒト化抗体）またはその抗原結合断片を含み、さらに該コンテナに付着または包装されたラベルを含むキットであり、該ラベルは、該コンテナの内容物を記載しており、本明細書に記載された１つまたは複数の疾患状態を処置するための該コンテナの内容物の使用に関する指示および／または使用説明を提供する。

【０３６９】

一態様において、該キットは、癌を処置するためのものであり、抗ＳＩＲＰα抗体（例えば、ヒト化抗体）またはその抗原結合断片と、さらなる治療薬またはワクチンと、を含む。該キットは、場合により、非経口、例えば静脈内投与のためのシリンジをさらに含ん

でいてもよい。別の態様において、該キットは、抗ＳＩＲＰα抗体（例えば、ヒト化抗体）またはその抗原結合断片と、コンテナに付着またはコンテナと共に包装されていて、該抗体または断片とワクチンまたはさらなる治療薬との使用を記載したラベルと、を含む。さらに別の態様において、該キットは、ワクチンまたはさらなる治療薬と、該コンテナに付着または包装されていて、該ワクチンまたはさらなる治療薬と抗ＳＩＲＰα抗体または断片との使用を記載したラベルと、を含む。特定の実施形態において、抗ＳＩＲＰα抗体およびワクチンまたはさらなる治療薬は、別のバイアル中に存在するか、または同じ医薬組成物中に一緒に混和されている。

【０３７０】

併用療法の節で先に議論された通り、２種の治療薬の同時投与では、薬剤が治療効果を発揮する期間に重複が存在する限り、薬剤を同じ時間にまたは同じ経路で投与する必要はない。異なる日または週での投与と同様に、同時または連続投与が企図される。

【０３７１】

本明細書に開示された抗体、ペプチド、抗原結合断片またはポリヌクレオチドのうちの少なくとも１つと、該組成物を検出試薬または治療薬として使用するための使用説明書と、を含む、本明細書に開示された治療および検出キットもまた調製されてよい。そのようなキットにおける使用のためのコンテナは、典型的には少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジまたは他の適切なコンテナを含んでいてもよく、その内部に検出および／または治療組成物（複数可）のうちの１つまたは複数が配置され、好ましくは適宜分配されてもよい。第二の治療薬もまた、提供される場合、該キットはまた、該第二の検出および／または治療組成物が配置され得る第二の分離したコンテナを含んでいてもよい。あるいは複数の化合物が、単一医薬組成物中で調製されてもよく、またはバイアル、フラスコ、シリンジ、瓶または他の適切な単一コンテナなどの単一コンテナ手段の中に包装されていてもよい。本明細書に開示されたキットはまた、典型的には、市販のために密閉されたバイアル（複数可）を含むための手段、例えば所望のバイアル（複数可）が保持される射出またはブロー成形されたプラスチックコンテナなどを含む。放射性標識、発色、蛍光発色、または他のタイプの検出可能な標識もしくは検出手段が、該キットに含まれる場合、該標識剤が、単独の検出もしくは治療組成物と同じコンテナ内で提供されても、あるいは第二の組成物が配置されて、適宜分配され得る第二の分離したコンテナ手段に配置されていてもよい。あるいは該検出試薬および標識は、単一コンテナ手段中で調製されてもよく、ほとんどの例では、該キットはまた、典型的には市販のため、ならびに／または簡便な包装および送達のための密閉されたバイアル（複数可）を含有する手段を含むであろう。

【０３７２】

本明細書に記載された検出またはモニタリング方法を実行するためのデバイスまたは装置もまた、提供される。そのような装置は、試料が投入され得るチャンバーまたは管と、該デバイスを通して試料の流れを方向付ける弁またはポンプを場合により含む流体取り扱いシステムと、場合により血液から血漿または血清を分離するフィルターと、捕捉剤または検出試薬の添加のための混合チャンバーと、場合により該捕捉剤の免疫複合体に結合された検出可能な標識の量を検出するための検出デバイスと、を含んでいてもよい。試料の流れは、受動的（例えば、試料が適用されたら該デバイスのさらなる操作を必要としない毛細管、静水圧、または他の力により）、または能動的（例えば、機械的ポンプ、電気浸透性ポンプ、遠心力、または高い空気圧を通して発生した力の適用により）、または能動的な力と受動的な力の組み合わせによるものでもよい。

【０３７３】

さらなる実施形態において、同じく提供されるのは、本明細書に記載された方法のいずれかを実施するための、プロセッサと、コンピュータ可読メモリーと、該コンピュータ可読メモリーに保存されて該プロセッサで実行されるように適合された機械操作と、である。適切なコンピュータシステム、環境、および／または形態の例としては、パーソナルコンピュータ、サーバーコンピュータ、ハンドヘルドもしくはラップトップデバイス、マル

チプロセッサシステム、マイクロプロセッサに基づくシステム、セットトップボックス、プログラム可能な家庭用電気製品、ネットワークＰＣ、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、上記システムもしくはデバイスのいずれかを含む分配されたコンピューティング環境、または当該技術分野で知られる任意の他のシステムが挙げられる。

【０３７４】

好ましい実施形態

実施形態１．

ａ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、

ｂ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、

ｃ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｄ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、

ｅ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、および

ｆ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

のうちの１つまたは複数、そして場合によりそれぞれを含むか、あるいは

ｇ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、

ｈ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、

ｉ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｊ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、

ｋ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、および

ｌ．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

のうちの１つまたは複数、そして場合によりそれぞれを含む、

ヒトＳＩＲＰαに結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３７５】

実施形態２．

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６９と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１と異なるアミノ酸配列と、

を含む重鎖配列のそれぞれ；および／または

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７２と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４と異なるアミノ酸配列と、

を含む軽鎖配列のそれぞれを含むか、あるいは

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３と異なるアミノ酸配列と、
を含む重鎖配列のそれぞれ、および／または
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５と異なるアミノ酸配列と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３個の保存的置換によりＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６と異なるアミノ酸配列と、
を含む軽鎖配列のそれぞれを含む、実施形態１の抗体または抗原結合断片。

【０３７６】

実施形態３．

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
の一方または両方を含むか、あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％も

しくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一であるアミノ酸配列、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、
の一方または両方を含む、
実施形態２の抗体または抗原結合断片。

【０３７７】

実施形態４．以下の特徴：
１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合すること；
１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下の$EC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合すること；
５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２への該抗体の$EC_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、より好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しないこと；
１０．０ｎＭ未満、より好ましくは５．０ｎＭ未満、より好ましくは２．５ｎＭ未満、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下の$IC_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害すること；および
少なくとも７９、より好ましくは８５のＴ２０「ヒト性」スコアを示すこと、
を有する、実施形態３の抗体または抗原結合断片。

【０３７８】

実施形態５．以下の重鎖配列／軽鎖配列の組み合わせ：

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１００
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８
または各例において各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のもの、
のうちの１つを含む、実施形態１の抗体または抗原結合断片。

【０３７９】

実施形態６．該抗体が、インタクトＩｇＧである、実施形態１～５の１つの抗体または抗原結合断片。

【０３８０】

実施形態７．該抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む、実施形態１～６の１つの抗体または抗原結合断片。

【０３８１】

実施形態８．該抗体が、突然変異型ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む、実施形態１～６の１つの抗体または抗原結合断片。

【０３８２】

実施形態９．該抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、実施形態１～６の１つの抗体または抗原結合断片。

【０３８３】

実施形態１０．実施形態５の抗体と同じヒトＳＩＲＰαのエピトープに、抗体として結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３８４】

実施形態１１．ヒト化されている、実施形態１～１０のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３８５】

実施形態１２．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３８６】

実施形態１３．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３８７】

実施形態１４．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３８８】

実施形態１５．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３８９】

実施形態１６．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ

ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３９０】

実施形態１７．２つの重鎖および２つの軽鎖を含むヒト化抗体であり、各重鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０を含み、各軽鎖がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５を含む、実施形態１～１１のいずれかの抗体または抗原結合断片。

【０３９１】

実施形態１８．哺乳動物細胞による発現に特徴的なグリコシル化パターンを含み、場合によりＣＨＯ細胞からの発現によりグリコシル化される、実施形態１～１７の任意の１つの抗体または抗原結合断片。

【０３９２】

実施形態１９．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５、７８、８０、８２、８４、８６、８８、７６、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、７、１０、１２、１４、１６、１８、３０、８、２０、２２、２４、２６、２８、および３２の任意の１つのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のアミノ酸配列、を含む単離されたポリペプチド。

【０３９３】

実施形態２０．実施形態１～１８の抗体もしくは抗原結合断片の任意の１つ、または実施形態１９のポリペプチドの任意の１つをコードする単離された核酸。

【０３９４】

実施形態２１．

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、

９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、および／あるいは
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１の核酸配列、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の核酸配列、
を含む、実施形態２０の単離された核酸。

【０３９５】

実施形態２２．実施形態２０または２１の単離された核酸を含む発現ベクター。

【０３９６】

実施形態２３．抗ＳＩＲＰα抗体の重鎖配列および軽鎖配列の両方をコードし、以下の
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３、
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５、および
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７、
または各例において、各ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一のもの、
からなる群から選択される第一の核酸配列／第二の核酸配列を含む、実施形態２２の発現ベクター。

【０３９７】

実施形態２４．実施形態２２または２３の発現ベクターを含む宿主細胞。

【０３９８】

実施形態２５．全長抗ＳＩＲＰα抗体を産生する、実施形態２４の宿主細胞。

【０３９９】

実施形態２６．細菌細胞、ヒト細胞、哺乳動物細胞、ピチア細胞、植物細胞、ＨＥＫ２９３細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣細胞である、実施形態２４または２５の１

つの宿主細胞。
【０４００】
実施形態２７．実施形態１～１８の任意の１つの抗体または抗原結合断片と、医薬的に許容できる担体または希釈剤と、を含む組成物。
【０４０１】
実施形態２８．ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する第二の抗体またはその抗原結合断片をさらに含み、本発明の該抗体または抗原結合断片が、該第二の抗体により該抗体を介した細胞破壊を増進する、実施形態２７の組成物。
【０４０２】
実施形態２９．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２ｂ、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、　ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、実施形態２８による組成物。
【０４０３】
実施形態３０．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジヌツキシマブ（Ｄｉｎｉｔｕｘｉｍａｂ）、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、（ＣＤ２０）２ｘＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレムツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツモマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ（ｏｔｌｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、Ｐａｎｋｏｍａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポルツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）からなる群から選択される、実施形態２９による組成物。
【０４０４】
実施形態３１．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＤＣＰを誘導する、実施形態２８による組成物。
【０４０５】
実施形態３２．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、ファルレツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、およびＭＯＲ－２０８からなる群から選択される、実施形態３１による組成物。
【０４０６】
実施形態３３．抗ＣＤ２７抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＡＰＲＩＬ抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＣＳ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＩＬＴ

１抗体、抗ＩＬＴ２抗体、抗ＩＬＴ３抗体、抗ＩＬＴ４抗体、抗ＩＬＴ５抗体、抗ＩＬＴ６抗体、抗ＩＬＴ７抗体、抗ＩＬＴ８抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＩＣＯＳ、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体、抗ＮＫＧ２Ａ抗体、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＴＳＬＰ抗体、抗ＩＬ－１０抗体、ＩＬ－１０　ＰＥＧ化ＩＬ－１０、ＴＮＦ受容体タンパク質のアゴニスト（例えば、作動性抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合物）、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭ　タンパク質）、活性化ＮＫ細胞受容体、Ｔｏｌｌ様受容体、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、Ｂ７－Ｈ３、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＬＩＧＨＴ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭｌ、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙｌ０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＳＬＡＭ７、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤ４７の阻害剤、ＰＤ－１の阻害剤、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、ＰＤ－Ｌ２の阻害剤、ＣＴＬＡ４の阻害剤、ＴＩＭ３の阻害剤、ＬＡＧ３の阻害剤、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５）の阻害剤、ＶＩＳＴＡの阻害剤、ＢＴＬＡの阻害剤、ＴＩＧＩＴの阻害剤、ＬＡＩＲ１の阻害剤、ＩＤＯの阻害剤、ＴＤＯの阻害剤、ＣＤ１６０の阻害剤、ＴＧＦＲベータの阻害剤および環状ジヌクレオチドまたは他のＳＴＩＮＧ経路アゴニストからなる群から選択される１つまたは複数の薬剤をさらに含む、実施形態２７の組成物。

【０４０７】

実施形態３４．実施形態１～１８の抗体または抗原結合断片の任意の１つの重鎖および／または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、該ポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で培養すること；ならびに場合により該宿主細胞および／または培地から該抗体または抗原結合断片を回収すること、
を含む、抗体または抗原結合断片を生成する方法。

【０４０８】

実施形態３５．試料中のＳＩＲＰαペプチドまたはその断片の存在を検出するための方法であって、該試料を、実施形態１～１８のいずれかの抗体または断片と接触させること、および該抗体または断片と該ペプチドとの複合体の存在を検出し、該複合体の検出が該ＳＩＲＰαペプチドの存在を示すこと、を含む、方法。

【０４０９】

実施形態３６．癌または感染性疾患の処置のための、実施形態１～１８の任意の１つによる抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態２１～２５の任意の１つによる組成物。

【０４１０】

実施形態３７．ヒト対象におけるＳＩＲＰα／ＣＤ４７シグナル伝達を低減するための、実施形態１～１８の抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態２７～３３の任意の１つによる組成物。

【０４１１】

実施形態３８．ヒト対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、実施形態１～１８の任意の１つの抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態２２もしくは２３の一方による発現ベクター、または実施形態２４～２６のうちの１つによる宿主細胞、または実施形態２７～３３のうちの１つによる組成物の有効量を、該対象に投与することを含む、方法。

【０４１２】

実施形態３９．ヒト対象における癌を処置する方法であって、

（ｉ）ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する抗体または抗原結合断片と、

（ｉｉ）場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携した、実施形態１～１８の任意の１つの抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態２２もしくは２３の一方による発現ベクター、または実施形態２４～２６のうちの１つによる宿主細胞、または実施形態２７～３３のうちの１つによる組成物と、

の有効量を該対象に投与することを含み、

（ｉｉ）の投与が、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する該抗体またはその抗原結合断片により細胞の抗体を介した破壊を増進する、方法。

【０４１３】

実施形態４０．ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する該抗体またはその抗原結合断片が、ＡＭＨＲ２、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＡ　ＩＸ、ＣＤ４、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ９８、ＣＳＦ１Ｒ、ＧＤ２、ＣＣＲ４、ＣＳ１、ＥｐＣａｍ、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、エンドグリン、ＥＰＨＡ２、ＥｐｈＡ３、ＦＧＦＲ２ｂ、葉酸受容体アルファ、フコシル－ＧＭ１、　ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＬ１ＲＡＰ、カッパ骨髄腫抗原、ＭＳ４Ａ１、プロラクチン受容体、ＴＡ－ＭＵＣ１、およびＰＳＭＡからなる群から選択される抗原に結合する、実施形態３９による方法。

【０４１４】

実施形態４１．ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを誘導する該抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＡＤＣＴ－５０２、Ｈｕｌ４．１８Ｋ３２２Ａ、Ｈｕ３Ｆ８、ジヌツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ－ＲＬＩ、ｃ．６０Ｃ３－ＲＬＩ、Ｈｕｌ４．１８－ＩＬ２、ＫＭ２８１２、ＡＦＭ１３、（ＣＤ２０）２ｘＣＤ１６、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ダラツムマブ、アレムツズマブ、ペルツズマブ、ブレンツキシマブ、エロツズマブ、イブリツモマブ、イファボツズマブ、ファルレツズマブ、オトレルツズマブ、カロツキシマブ、エプラツズマブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＡＦＭ２１、ＡＦＭ２２、ＬＹ－３０２２８５５、ＳＮＤＸ－６３５２、ＡＦＭ－１３、ＢＩ－８３６８２６、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ロイコツキシマブ、イサツキシマブ、ＤＳ－８８９５、ＦＰＡ１４４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＩＧＮ５２３、ＩＴ１２０８、ＡＤＣ－１０１３、ＣＡＮ－０４、ＸＯＭＡ－２１３、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＩＧＮ００３、ＩＧＮ００４、ＩＧＮ００５、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、ＭＯＲ－２０８、オポルツズマブ、エンシツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ）、イブリツモマブ・チウキセタン、ＡＢＢＶ－８３８、ＨｕＭａｘ－ＡＸＬ－ＡＤＣ、およびアドトラスツズマブ・エムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ）からなる群から選択される、実施形態４０による方法。

【０４１５】

実施形態４２．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、ＡＤＣＰを誘導する、実施形態３９または４０による方法。

【０４１６】

実施形態４３．該第二の抗体またはその抗原結合断片が、リツキシマブ、ウブリツキシマブ、マルゲツキシマブ、ＩＭＧＮ－５２９、ＳＣＴ４００、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、ファルレツズ

マブ、イネビリズマブ、ルムレツズマブ、４Ｇ７ＳＤＩＥ、ＢＭＳ－９８６０１２、ＢＶＸ－２０、モガムリズマブ、ＣｈｉＬｏｂ－７／４、ＧＭ１０２、ＧＳＫ－２８５７９１６、ＰａｎｋｏＭａｂ－ＧＥＸ、ｃｈＫＭ－４９２７、ＭＤＸ－１０９７、ＭＯＲ２０２、およびＭＯＲ－２０８からなる群から選択される、実施形態４２による方法。

【０４１７】

実施形態４４．ヒト対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、実施形態１～１８の任意の１つの抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態２２もしくは２３の一方による発現ベクター、または実施形態２４～２６のうちの１つによる宿主細胞、または実施形態２７～３３のうちの１つによる組成物の有効量を、該対象に投与することを含む、方法。

【０４１８】

実施形態４５．以下の特徴：

１ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$でＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示し、好ましくは細胞ＥＬＩＳＡにより測定された場合に、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示すこと；

１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下のＥＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質を発現する細胞に結合すること；

１０ｎＭ未満、好ましくは５ｎＭ未満、より好ましくは１．５ｎＭ未満、より好ましくは１．０ｎＭ未満、より好ましくは０．５ｎＭ未満、最も好ましくは約０．３ｎＭ以下のＥＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαＶ２タンパク質を発現する細胞に結合すること；

５０ｎＭ、好ましくは６７ｎＭ、より好ましくは１００ｎＭの抗体濃度で、あるいはＳＩＲＰαＶ１またはＳＩＲＰαＶ２への該抗体のＥＣ$_{50}$よりも１０倍大きい、好ましくは５０倍大きい、より好ましくは１００倍大きい、より好ましくは２００倍大きい濃度で、ＳＩＲＰβ１タンパク質に感知できるほど結合しないこと；

１０．０ｎＭ未満、より好ましくは５．０ｎＭ未満、より好ましくは２．５ｎＭ未満、最も好ましくは約１．０ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で、ヒトＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害すること；および

少なくとも７９、より好ましくは８５のＴ２０「ヒト性」スコアを示すこと、

のうちの１つまたは複数を有する抗体。

【０４１９】

実施形態４６．ＥＣ$_{50}$＜１ｎＭでＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４の配列を有するヒトＳＩＲＰαＶ１タンパク質に結合し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２の配列を有するＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）について少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示し；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８の配列を有するヒトＳＩＲＰβ１タンパク質についても少なくとも１００倍高いＥＣ$_{50}$を示す、実施形態４５の抗体またはその抗原結合断片。

【０４２０】

実施形態４７．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。

【０４２１】

実施形態４８．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。

【０４２２】
実施形態４９．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。
【０４２３】
実施形態５０．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。
【０４２４】
実施形態５１．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９２、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。
【０４２５】
実施形態５２．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９６、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの軽鎖と、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０、またはそれと少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％もしくは９９％同一の配列を含む１つまたは２つの重鎖と、を含む、実施形態４５または４６の抗体または抗原結合断片。
【０４２６】
実施形態５３．該抗体が、インタクトＩｇＧである、実施形態４５～５２の１つの抗体または抗原結合断片。
【０４２７】
実施形態５４．該抗体が、野生型または突然変異型ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む、実施形態４５～５２の１つの抗体または抗原結合断片。
【０４２８】
実施形態５５．該抗体が、突然変異型ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む、実施形態４５～５２の１つの抗体または抗原結合断片。
【０４２９】
実施形態５６．該抗体が、突然変異型ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、実施形態４５～５２の１つの抗体または抗原結合断片。
【０４３０】
実施形態５７．実施形態４５～５２の１つによる抗体と同じヒトＳＩＲＰαのエピトープに、抗体として結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０４３１】
実施形態５８．ヒト化されている、実施形態４５～５２のいずれかの抗体または抗原結合断片。
【０４３２】
実施形態５９．実施形態４５～５２の任意の１つの抗体または抗原結合断片と、医薬的に許容できる担体または希釈剤と、を含む組成物。
【０４３３】
実施形態６０．癌または感染性疾患の処置のための、実施形態４５～５２の任意の１つによる抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態５９による組成物。
【０４３４】
実施形態６１．ヒト対象におけるＳＩＲＰα／ＣＤ４７シグナル伝達を低減するための

、実施形態４５～５２の任意の１つによる抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態５９による組成物。

【０４３５】

実施形態６２．ヒト対象における癌を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、実施形態４５～５２の任意の１つによる抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態５９による組成物の有効量を該対象に投与することを含む、方法。

【０４３６】

実施形態６３．ヒト対象における感染または感染性疾患を処置する方法であって、場合によりさらなる治療薬または治療手順と連携して、実施形態４５～５２の任意の１つによる抗体もしくは抗原結合断片、または実施形態５９による組成物の有効量を該対象に投与することを含む、方法。

【０４３７】

一般的方法

分子生物の標準法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ ａｎｄ Ｍａｎｉａｔｉｓ（１９８２ & １９８９ 2nd Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００１ 3rd Ｅｄｉｔｉｏｎ）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，3rd ed.，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；Ｗｕ（１９９３）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ，Ｖｏｌ．２１７，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）に記載されている。標準法はまた、細菌細胞におけるクローニングおよびＤＮＡ突然変異誘発（Ｖｏｌ．１）、哺乳動物細胞および酵母におけるクローニング（Ｖｏｌ．２）、グリココンジュゲートおよびタンパク質発現（Ｖｏｌ．３）、ならびにバイオインフォマティクス（Ｖｏｌ．４）を記載しているＡｕｓｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｓ．１－４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹに見出される。

【０４３８】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離、および結晶化をはじめとするタンパク質精製のための方法は、記載されている（Ｃｏｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｖｏｌ．１，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の生成、タンパク質のグリコシル化は、記載されている（例えば、Ｃｏｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｖｏｌ．２，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．３，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，ＮＹ，ｐｐ．１６．０．５－１６．２２．１７；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｃｏ．（２００１）Ｐｒｏｄｕｃｔｓ ｆｏｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ；ｐｐ．４５－８９；Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ（２００１）ＢｉｏＤｉｒｅｃｔｏｒｙ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．，ｐｐ．３８４－３９１参照）。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の生成、精製および断片化は、記載されている（Ｃｏｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．１，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ

York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane、上掲)。リガンド/受容体相互作用を特徴づけるための標準的技術は、入手可能である(例えば、Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York参照)。

【0439】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体およびヒト化抗体は、調製することができる(例えば、Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499;米国特許第6,329,511号参照)。

【0440】

ヒト化の代替法は、ファージ上に提示されたヒト抗体ライブラリーまたはトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリーを使用することである(Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399)。

【0441】

一本鎖抗体およびダイアボディは、記載されている(例えば、Malecki et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:213-218; Conrath et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:7346-7350; Desmyter et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:26285-26290; Hudson and Kortt (1999) J. Immunol. Methods 231:177-189;および米国特許第4,946,778参照)。二機能性抗体は、提供される(例えば、Mack, et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:7021-7025; Carter

（２００１） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：７－１５； Ｖｏｌｋｅｌ，ｅｔ ａｌ．（２００１） Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ １４：８１５－８２３； Ｓｅｇａｌ，ｅｔ ａｌ．（２００１） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：１－６； Ｂｒｅｎｎａｎ，ｅｔ ａｌ．（１９８５） Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：８１－８３； Ｒａｓｏ，ｅｔ ａｌ．（１９９７） Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：２７６２３； Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（１９８５） Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２－１２０７； Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．（１９９１） ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５－３６５９；ならびに米国特許第５，９３２，４４８号、同第５，５３２，２１０号、同第６，１２９，９１４号参照）。

【０４４２】

二重特異性抗体もまた、提供される（例えば、Ａｚｚｏｎｉ ｅｔ ａｌ．（１９９８） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６１：３４９３； Ｋｉｔａ ｅｔ ａｌ．（１９９９） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：６９０１； Ｍｅｒｃｈａｎｔ ｅｔ ａｌ．（２０００） Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．７４：９１１５； Ｐａｎｄｅｙ ｅｔ ａｌ．（２０００） Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：３８６３３； Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．（２００１） Ｊ．Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７６：１２９９９； Ｐｒｏｐｓｔ ｅｔ ａｌ．（２０００） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６５：２２１４； Ｌｏｎｇ（１９９９） Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７：８７５参照）。抗原の精製は、抗体の作製に必須ではない。動物を、該当する抗原を担う細胞で免疫化することができる。その後、脾臓細胞を該免疫化動物から単離することができ、該脾臓細胞を骨髄腫細胞株と誘導してハイブリドーマを生成することができる（例えば、Ｍｅｙａａｒｄ ｅｔ ａｌ．（１９９７） Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ７：２８３－２９０； Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．（２０００） Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：２３３－２４２； Ｐｒｅｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，上掲；Ｋａｉｔｈａｍａｎａ ｅｔ ａｌ．（１９９９） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６３：５１５７－５１６４参照）。

【０４４３】

抗体は、例えば薬物小分子、酵素、リポソーム、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）に、コンジュゲートすることができる。抗体は、治療、診断、キット、または他の目的に有用であり、色素、放射性同位体、酵素、または金属、例えば金コロイドに、カップリングされた抗体を包含する（例えば、Ｌｅ Ｄｏｕｓｓａｌ ｅｔ ａｌ．（１９９１） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４６：１６９－１７５； Ｇｉｂｅｌｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．（１９９８） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６０：３８９１－３８９８； Ｈｓｉｎｇ ａｎｄ Ｂｉｓｈｏｐ（１９９９） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：２８０４－２８１１； Ｅｖｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．（２００２） Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：８８３－８８９参照）。

【０４４４】

蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）をはじめとするフローサイトメトリーのための方法は、入手可能である（例えば、Ｏｗｅｎｓ，ｅｔ ａｌ．（１９９４） Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｆｏｒ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪ； Ｇｉｖａｎ（２００１） Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ，２ｎｄ ｅｄ．； Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪ； Ｓｈａｐｉｒｏ（２００３） Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪ参照）。例えば診断試薬としての、使用のための、核酸プライマーおよびプローブ、ポリペプチド、ならびに抗体をはじめとする核酸を修飾するのに適した蛍光試薬は、入手可能である（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ（２００３） Ｃａｔａｌｏｇｕｅ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ； Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（２０

０３）Ｃａｔａｌｏｇｕｅ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）。

【０４４５】

免疫系の組織学的検査の標準法は、記載されている（例えば、Ｍｕｌｌｅｒ－Ｈａｒｍｅｌｉｎｋ（ｅｄ．）（１９８６）Ｈｕｍａｎ Ｔｈｙｍｕｓ：Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｈｉａｔｔ，ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｃｏｌｏｒ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ，ＰＡ；Ｌｏｕｉｓ，ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｂａｓｉｃ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ：Ｔｅｘｔ ａｎｄ Ａｔｌａｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ参照）。

【０４４６】

例えば、抗原断片、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能性ドメイン、グリコシル化部位、および配列アライメントを決定するためのソフトウエアパッケージおよびデータベースは、入手可能である（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ，Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩ（登録商標）Ｓｕｉｔｅ（Ｉｎｆｏｒｍａｘ，Ｉｎｃ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）；ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｐａｃｋａｇｅ（Ａｃｃｅｌｒｙｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）；ＤｅＣｙｐｈｅｒ（登録商標）（ＴｉｍｅＬｏｇｉｃ Ｃｏｒｐ．，Ｃｒｙｓｔａｌ Ｂａｙ，Ｎｅｖａｄａ）；Ｍｅｎｎｅ，ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １６：７４１－７４２；Ｍｅｎｎｅ，ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｎｏｔｅ １６：７４１－７４２；Ｗｒｅｎ，ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｃｏｍｐｕｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｐｒｏｇｒａｍｓ Ｂｉｏｍｅｄ．６８：１７７－１８１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８３）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１３３：１７－２１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８６）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１４：４６８３－４６９０参照）。

【０４４７】

実施例

以下の実施例は、本発明を例示するためのものである。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

【０４４８】

実施例１：市販のｈＳＩＲＰα抗体の特異性

ｈＳＩＲＰα変異体１（ｈＳＩＲＰαＶ１；ＧｅｎＢａｎｋアクセション：ＮＭ＿００１０４００２２．１）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３４）、ｈＳＩＲＰα変異体２（ｈＳＩＲＰαＶ２；ＧｅｎＢａｎｋアクセション：Ｄ８６０４３．１）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３６）、ｈＳＩＲＰβ１（ＧｅｎＢａｎｋアクセション：ＮＭ＿００６０６５．４）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３８）、ｈＳＩＲＰβ１転写産物変異体３／ｈＳＩＲＰβＬ（ＮＣＢＩアクセション：ＮＭ＿００１１３５８４４．３）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１７）、およびｈＳＩＲＰγ（ＮＣＢＩアクセション：ＮＭ＿０１８５５６．３）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４０）に結合するための様々な市販のモノクローナル抗ｈＳＩＲＰα抗体（表７）の特異性を、細胞ＥＬＩＳＡ（ＣＥＬＩＳＡ）により評価した。ｐＣＩ－ｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン所在）にサブクローニングされたｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγの全長オープンリーディングフレームをコードするｃＤＮＡと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を用いて一過性にトランスフェクトされたＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＡＴＣＣ ＣＣＬ－６１）を用いて、反応性を確認した。ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβＬ、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰγ細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種し、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２４時間インキュベートした。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα

抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物を使用）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγに対する免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を用いて計算した。

【表７】

表７：本明細書で作製された抗体との比較に用いられた市販のｈＳＩＲＰα抗体

| 標的 | クローン | カタログ番号 | 会社 | 動物種 | 反応性 | アイソタイプ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| hSIRPα | SE5A5 | 323802 | Biolegend | マウス | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | 7B3 | LS-C340387 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | 1B5 | LS-C338479 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | 1C6 | LS-C338477 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | 27 | sc-136067 | Santa Cruz Biotechnology | マウス | ヒト、マウス、ラット | IgG1 |
| hSIRPα | SE7C2 | sc-23863 | Santa Cruz Biotechnology | マウス | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | P3C4 | LS-C179629-100 | CliniSciences | マウス | ヒト | IgG2a |
| hSIRPα | 2A4A5 | W172-3 | MBL International | マウス | ヒト | IgG2a |
| hSIRPα | 15-414 | LS-C58098 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG2a |
| hSIRPα | 1H1 | LS-C338476 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG2a |
| hSIRPα | C-7 | sc-376884 | Santa Cruz Biotechnology | マウス | ヒト | IgG2a |
| hSIRPα | 03 | 11612-MM03-100 | Sino Biological Inc. | マウス | ヒト | IgG2b |
| hSIRPα | 5E10 | LS C83566 | LifeSpan Biosciences | マウス | ヒト | IgG2b |
| hSIRPα | 602411 | MAB4546 | R&D | マウス | ヒト | IgG2b |
| hSIRPα | EPR16264 | ab191419 | Abcam | ウサギ | ヒト、マウス、ラット | IgG |
| hSIRPα | D6I3M | 13379S | Cell Signaling Technology | ウサギ | ヒト、マウス、ラット、サル | IgG |
| hSIRPα | 001 | 50956-R001_100ug | Sino Biological Inc. | ウサギ | マウス、ヒト | IgG |
| hSIRPα | REA144 | 130-099-768 | Miltenyi Biotec | ヒト | ヒト | IgG1 |
| hSIRPα | KWAR23 | TAB-453CT | Creative Biolabs | ヒト | ヒト | IgG4 |

【０４４９】

図１および以下の表８に示される通り、市販のｈＳＩＲＰα抗体は、少なくともｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、もしくはｈＳＩＲＰγと交差反応するか、またはｈＳＩＲＰαＶ２に対立遺伝子特異性の結合を示す。ＫＷＡＲ２３抗体は、テストされたＳＩＲＰ受容体ファミリーの全てのメンバーと交差反応し、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγに結合する。

【表８】

表８：

| 抗体 | hSIRPαV1 結合 EC50（nM） | hSIRPαV2 結合 EC50（nM） | hSIRPβ1 結合 EC50（nM） | hSIRPγ 結合 EC50（nM） | hSIRPβL 結合 EC50（nM） |
|---|---|---|---|---|---|
| hSIRPα.50A | 1.626 | 1.627 | nd | 1.475 | 0.639 |
| 抗hSIRPα（クローンSE5A5） | 0.372 | 0.186 | 0.185 | 0.200 | 0.122 |
| 抗hSIRPα（クローン7B3） | 0.187 | 0.300 | 0.255 | nd | 0.206 |
| 抗hSIRPα（クローン1B5） | nd | 0.122 | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン1C6） | 0.739 | 0.167 | 2.965 | 15.589 | 2.008 |
| 抗hSIRPα（クローン27） | nd | nd | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンSE7C2） | 1.269* | 0.300 | nd | 1.525 | 26.818* |
| 抗hSIRPα（クローンP3C4） | 0.288 | 2.154 | 0.383 | 0.365 | 0.136 |
| 抗hSIRPα（クローン2A4A5） | nd | 1.005 | 8.633 | nd | 12.156* |
| 抗hSIRPα（クローン15-414） | nd | nd | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン1H1） | nd | 0.204 | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンC-7） | nd | nd | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン03） | 96.016* | 15.059* | 16.043* | 17.303* | 9.109* |
| 抗hSIRPα（クローン5E10） | nd | nd | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン602411） | 0.068 | nd | 0.081 | 3.622 | 0.060 |
| 抗hSIRPα（クローンEPR16264） | nd | 2.450* | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンD6I3M） | 18.690* | 8.762* | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン001） | 18.081* | nd | nd | 0.494 | 6.253* |
| 抗hSIRPα（クローンREA144） | 5.243* | 3.274* | 4.534* | 3.212* | 2.147* |
| KWAR23 | 0.067 | 0.062 | 0.140 | 0.043 | 0.097 |

*が示された値は、外挿されており；ｎｄは、検出不能である。

【０４５０】

実施例２：抗ｈＳＩＲＰα抗体の免疫化および選択

公知のＳＩＲＰα対立遺伝子の全てに結合するがＳＩＲＰβ１には結合しないＳＩＲＰα抗体を作製するために、マウスを、ｈＳＩＲＰα　Ｖ１およびｈＳＩＲＰα　Ｖ２をコードするｐＣＩ－ｎｅｏ発現構築物で免疫化した。マウスを、Ｈｅｌｉｏｓ遺伝子銃（ＢｉｏＲａｄ、カリフォルニア州ハーキュリーズ所在）およびＤＮＡがコーティングされたゴールドバレット（ＢｉｏＲａｄ）を用い、製造業者の使用説明書に従って遺伝子銃免疫化により免疫化した。手短に述べると、１μｍ金粒子に、ｐＣＩ－ｎｅｏ－ｈＳＩＲＰαＶ１またはｐＣＩ－ｎｅｏ－ｈＳＩＲＰαＶ２　ｃＤＮＡ、ならびにマウスＦｌｔ３ＬおよびマウスＧＭ－ＣＳＦのための市販の発現ベクター（両者ともＡｌｄｅｖｒｏｎ、ノースダコタ州ファーゴ所在）を、２：１：１比でコーティングした。総量１μｇのプラスミドＤＮＡを用いて、金粒子５００μｇをコーティングした。具体的には、７～８週齢雌ＢＡＬＢ／Ｃマウス（Ｈａｒｌａｎ）が、遺伝子銃で免疫化され、両耳に３回の投与サイクルを受けた。

【０４５１】

陽性および陰性Ｂ細胞選択ならびにＣＥＬＩＳＡ目的のために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、それぞれｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＣＤ４７（ＮＣＢＩアクセション：ＮＭ＿００１７７７．３）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４２）の全長オープンリーディングフレームをコードしたｐＣＩ－ｎｅｏベクターでトランスフェクトす

ることにより、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、および　ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＣＤ４７安定細胞株を作製した。安定したクローンが、希釈を限定することにより得られた。

【０４５２】

抗体力価を、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２安定細胞株を用いて、ＣＥＬＩＳＡにより評定した。これらのｈＳＩＲＰα発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞株を、１０％ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）および８０Ｕ　Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ）で維持した。細胞を９６ウェル平底組織培養プレートに$8\times10^{4}$細胞／ウェルで播種し、細胞層がコンフルエントになるまで、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。細胞を、希釈されたマウス血清の各試料と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）／０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０（ＰＢＳ－Ｔ）で洗浄し、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、抗ｈＳＩＲＰα免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。抗ｈＳＩＲＰα力価は、２回のＤＮＡ免疫化の後に検出では個々のマウス血清試料中で１：２，５００よりも高かった。ｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２に対する反応性を実証したマウスは全て、最後の三回目に免疫化されて、１４日後に殺処分された。赤血球枯渇脾臓およびリンパ節細胞集団を、過去に記載された通り調製し（Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．１５２：６９－７７；Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐ．１９：１２５－１３４）、－１８０℃で凍結した。

【０４５３】

抗ｈＳＩＲＰα抗体産生Ｂ細胞を選択するために、ｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２に結合する抗体を発現するＢ細胞に優先的に結合する選択方策を、設計および開発した。脾臓細胞およびリンパ節を、ｈＳＩＲＰαＶ１／Ｖ２免疫化マウスから採取して、単離された細胞をＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１と共にインキュベートして、Ｔ２５培養フラスコに播種し、３０Ｇｒａｙで照射した。１時間後に、未結合の細胞を、フラスコを前後に動かすことにより穏やかに剥離させた。未結合の細胞を含有する培地を、その後、照射されたＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１細胞を含む新しいＴ２５フラスコに移し替えた。この手順を、ｈＳＩＲＰβ１反応性Ｂ細胞を負に選択するために、氷上で合計３回行った。次に、未結合のＢ細胞を含む培地を、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２細胞と共にインキュベートして、３，０００Ｇｒａｙで照射した。氷上で１．５時間インキュベートした後、未結合の細胞を、培地を用いた複数回の洗浄ステップで除去した。次に、Ｔ２５フラスコに含まれるＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２細胞と結合したリンパ球を、トリプシンＥＤＴＡ（Ｓｉｇｍａ）で採取した。結合したＢ細胞を、Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐ．１９：１２５－１３４に記載された通り培養した。手短に述べると、選択されたＢ細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の最終容量２００μｌの培地中の１０％（ｖ／ｖ）Ｔ細胞上清および５０，０００個の照射（２５Ｇｒａｙ）されたＥＬ－４　Ｂ５フィーダー細胞と混合した。８日目に、上清を、以下に記載される通りＣＥＬＩＳＡによりｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２反応性についてスクリーニングした。

【０４５４】

ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１を、培地（１０％ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）および８０Ｕ　Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種し、細胞層がコンフルエントになるまで、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養し

た。次に、培地を除去して、細胞を、Ｂ細胞培養からの上清と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。続いて、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、抗ｈＳＩＲＰαＶ１、抗ｈＳＩＲＰαＶ２および抗ｈＳＩＲＰβ１の免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。

【０４５５】

ヒトＳＩＲＰγへの免疫反応性を、組換えｈＳＩＲＰγ／Ｆｃタンパク質（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｃａｔ．＃　４４８６－ＳＢ－０５０；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０８）をコーティングされた９６ウェルＭａｘｉＳｏｒｐ平底プレートを用いてＥＬＩＳＡにより評定した。タンパク質をコーティングされた９６ウェルプレートを、ＰＢＳ／１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）中、室温（ＲＴ）で１時間遮断した。ＰＢＳ／１％ＢＳＡを除去して、プレートを、Ｂ細胞培養からの上清と共にＲＴで１時間インキュベートした。次に、プレートをＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共にＲＴで１時間インキュベートした。続いて、ウェルをＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、抗ｈＳＩＲＰγの免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。

【０４５６】

ｈＳＩＲＰβ１に対して反応性がない、または最小限に反応性がある、ｈＳＩＲＰα反応性の上清からのＢ細胞クローンを、幾つかのわずかな変動を含みながら（例えば、プロナーゼ反応を省略して）公開された手順（Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．１５２：６９－７７；Ｓｔｅｅｎｂａｋｋｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐ．１９：１２５－３４）に従ってミニ電気融合（ｍｉｎｉ－ｅｌｅｃｔｒｏｆｕｓｉｏｎ）により不死化した。手短に述べると、Ｂ細胞を、Ｅｌｅｃｔｒｏｆｕｓｉｏｎ　Ｉｓｏｍｏｌａｒ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）中の$10^6$　Ｓｐ２／０－Ａｇ１４ネズミ骨髄腫細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５８１）と混合した。電気融合は、５０μＬ融合チャンバーで、１５ｓ、１ＭＨｚ、２３Ｖｒｍｓ　ＡＣの交流電場、続いて１０μｓ、１８０ボルトＤＣの方形波高電界ＤＣパルス、そして再度、１５ｓ、１ＭＨｚ、２３Ｖｒｍｓ　ＡＣの交流電場により実施した。チャンバーの内容物を、ハイブリドーマ選択培地に移して、限定希釈条件の下、９６ウェルプレートで培養した。１０日目の電気融合に続いて、先に記載された通り、ハイブリドーマの上清をＣＥＬＩＳＡおよびＥＬＩＳＡによりｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＳＩＲＰγ結合活性についてスクリーニングした。ｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２に特異的に結合した上清中の抗体を分泌したハイブリドーマを、両者とも－１８０℃で凍結し（－１バッチ）、限定希釈によりサブクローニングして、それらの完全性および安定性を保護した。安定したハイブリドーマを、細胞層がコンフルエントになるまで－１８０℃で凍結した（－ＬＤ１バッチ）。

【０４５７】

ｈＳＩＲＰαＶ１／ｈＣＤ４７相互作用の遮断能力をＣＥＬＩＳＡ形式で評定することにより、ハイブリドーマのさらなる選択を実施した。ｈＣＤ４７の遮断を評定するために、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＣＤ４７細胞を３８４ウェル平底組織培養プレートに播種し、培地中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％でインキュベートした。組換えｈＳＩＲＰα／Ｆｃタンパク質（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ．＃　４５４６－ＳＡ－０５０；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０７）を、ｈＳＩＲＰα反応性抗体および対照抗体を含有するハイブリドーマ上清の希釈系列（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で３０分間プレインキュベートした。コンフルエントのＣＨＯ－Ｋ１．ｈ

ＣＤ４７細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ｈＳＩＲＰα反応性抗体および組換えｈＳＩＲＰα／Ｆｃタンパク質を含有する混合物と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄した後、ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）を細胞に添加して、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。続いて、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、ｈＳＩＲＰα／Ｆｃタンパク質の結合を、ＴＭＢ Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を０．５Ｍ $H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。

【０４５８】

選択された安定したハイブリドーマを、無血清培地中で７日間培養し；上清を採取して、抗体を、ＭａｂＳｅｌｅｃｔ Ｓｕｒｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａ樹脂を用い、製造業者の使用説明書（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に従って精製した。抗体濃度を、分光光度法を利用して定量した。ハイブリドーマ培養物の上清を用いて、ハイブリドーマをアイソタイプに分別した。簡単に述べると、アイソタイプ分別は、一般的なマウスアイソタイプおよび軽鎖のそれぞれに対する固定されたヤギ抗マウス抗体バンドを含むディップスティックに基づくマウスモノクローナル抗体アイソタイピングキット（Ｂｉｏｒａｄ）を使用して実施した。回収された抗体は全て、マウスＩｇＧ１として同定された。抗体配列は、以下の方法を利用して、ＬａｋｅＰｈａｒｍａで実施されたマウスＩｇＧ１ハイブリドーマ材料の可変領域の配列決定により明確にした：ハイブリドーマ細胞の総ＲＮＡを抽出して、ｃＤＮＡ合成を可能にした。ｃＤＮＡ末端の迅速増幅（ＲＡＣＥ）を実施して、ＴＯＰＯ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）ベクター中の陽性断片のクローニングを可能にした。ＴＯＰＯクローンを配列決定して、ＶＢＡＳＥ２を用いてアノテートした（Ｒｅｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．, ＶＢＡＳＥ２, ａｎ ｉｎｔｅｇｒａｔｉｖｅ Ｖ ｇｅｎｅ ｄａｔａｂａｓｅ. Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ. ２００５ Ｊａｎ １；３３（Ｄａｔａｂａｓｅ ｉｓｓｕｅ）：Ｄ６７１－４）。

【０４５９】

実施例３：ｈＳＩＲＰα抗体の特徴づけ

ｈＳＩＲＰαへのｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合特異性を、ＣＥＬＩＳＡ形式でＫＷＡＲ２３抗体（カナダ特許第２９３９２９３　Ａ１号）と比較した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＳＩＲＰγ（ＧｅｎＢａｎｋアクセション：ＮＭ＿０１８５５６．３）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３９）ｃＤＮＡで一過性にトランスフェクトした。次にｈＳＩＲＰαの結合を、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰγ細胞を用い、ＣＥＬＩＳＡにより評定した。結合した抗体の検出は、ｈＳＩＲＰα．５０Ａを含むマウス抗体および対照抗体についてはヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）を用い、あるいはＫＷＡＲ２３抗体についてはヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）を用いて実施した。ＫＷＡＲ２３（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１３０；ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１３１）は、ＣＨＯ細胞中のキメラヒトＩｇＧ４カッパ抗体として発現された。図２および以下の表９に示される通り、ＫＷＡＲ２３抗体は、テストされたＳＩＲＰ受容体ファミリーの全てのメンバーと交差反応し、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＳＩＲＰγに結合する。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表９】
表９：

| 抗体 | hSIRPαV1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPαV2 結合 EC50 (nM) | |
|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD |
| KWAR23 | 0,081 | 0,001 | 0,051 | 0,004 |
| hSIRPα.50A | 1,365 | 0,164 | 1,296 | 0,186 |
| 抗 hSIRPα (クローン SE5A5) | 0,304 | | 0,200 | |
| 抗 hSIRPγ (クローン LSB2.20) | nd | | nd | |
| 抗体 | hSIRPβ1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPγ 結合 EC50 (nM) | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD |
| KWAR23 | 0,161 | 0,007 | 0,040 | 0,002 |
| hSIRPα.50A | nd | nd | 1,249 | 0,179 |
| 抗 hSIRPα (クローン SE5A5) | 0,192 | | 0,168 | |
| 抗 hSIRPγ (クローン LSB2.20) | nd | | 0,265 | |

未記入の枠はｎ＝１測定を示す。ｎｄは検出不能。

【０４６０】
加えて、ｈＳＩＲＰα対立遺伝子（Ｔａｋｅｎａｋａ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：１３１３－１３２３により記載された対立遺伝子変異体）について知られた全てのｈＳＩＲＰα．５０Ａの特異性を、上記と同じ方策を利用してＣＥＬＩＳＡによりさらに検討した。この目的のために、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ結合を、全長ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰαＶ３（ＮＡ０７０５６＿Ｖ３）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４３）、ｈＳＩＲＰαＶ４（ＮＡ１１８３２＿Ｖ４）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４５）、ｈＳＩＲＰαＶ５（ＮＡ１８５０２＿Ｖ５）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４７）、ｈＳＩＲＰαＶ６（ＮＡ１８５０７＿Ｖ６）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９）、ｈＳＩＲＰαＶ８（ＮＡ１８５７０＿Ｖ８）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５１）、およびｈＳＩＲＰαＶ９（ＮＡ１８９４３＿Ｖ９）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５３）をコードするｃＤＮＡで一過性にトランスフェクトされたＣＨＯ－Ｋ１細胞を用いて評定した。図３および以下の表１０は、これらのｈＳＩＲＰα対立遺伝子それぞれについての抗体クローンｈＳＩＲＰα．５０Ａの反応性を実証している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表１０】
表１０：

| | | 抗体 | |
|---|---|---|---|
| | | hSIRPα.50A | 抗 hSIRPα (クローン SE5A5) |
| hSIRPαV1 | EC50 (nM) | 0,936 | 0,327 |
| | SD | 0,285 | 0,107 |
| hSIRPαV2 | EC50 (nM) | 0,665 | 0,200 |
| | SD | 0,106 | 0,046 |
| hSIRPαV3 | EC50 (nM) | 0,688 | 0,226 |
| | SD | 0,097 | 0,052 |
| hSIRPαV4 | EC50 (nM) | 0,824 | 0,256 |
| | SD | 0,280 | 0,085 |
| hSIRPαV5 | EC50 (nM) | 0,765 | 0,276 |
| | SD | 0,210 | 0,086 |
| hSIRPαV6 | EC50 (nM) | 0,954 | 0,098 |
| | SD | 0,437 | 0,050 |
| hSIRPαV8 | EC50 (nM) | 0,644 | 0,300 |
| | SD | 0,066 | 0,061 |
| hSIRPαV9 | EC50 (nM) | 0,733 | 0,260 |
| | SD | 0,205 | 0,079 |

【０４６１】
実施例４：ｈＳＩＲＰα．５０ＡのｈＣＤ４７遮断能力
ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体を、細胞表面で発現されたｈＳＩＲＰαに結合する組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ．＃　４６７０－ＣＤ－０５０；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０９）を遮断する能力についてフローサイトメトリーにより分析した。この目的のために、ＴＨＰ－１（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ－２０２）およびＵ－９３７（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５９３．２）単球細胞株を、アッセイのｈＳＩＲＰα供給源として用いた。ＴＨＰ－１およびＵ－９３７細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）およびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体（２００μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、ＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。
【０４６２】
図４および以下の表１１に示される通り、ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインに融合された組換えｈＣＤ４７の結合を、増加量のｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の存在下でモニタリングした。抗体ｈＳＩＲＰα．５０Ａは、先に記載されたフローサイトメトリーに基づく方法を利用して、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断した。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半分が観察された濃度を表す。

【表１１】
表１１：

| 抗体 | THP-1 IC50 (nM) | U-937 IC50 (nM) |
|---|---|---|
| hSIRPα.50A | 4,605 | 7,164 |

【０４６３】
次に、初代ヒトＣＤ１４$^{+}$単球で発現されたｈＳＩＲＰαへのｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合を検討した。加えて、ｈＳＩＲＰαと組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質との相互作用を遮断するｈＳＩＲＰα．５０Ａの能力を評定した。この目的で、ＣＤ１４＋単球を、ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐヒト単球濃縮カクテル（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を用いて、Ｆｉｃｏｌｌ精製されたヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から単離した。濃縮後に存在する単球のパーセンテージを、ＡＰＣ－Ｃｙ７コンジュゲート化マウス抗ヒトＣＤ１４検出抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いたＣＤ１４染色に基づき、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより計測した。次に、ＣＤ１４＋濃縮ＰＢＭＣを、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体（２５μｇ／ｍＬおよびその希釈物）含有ＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ）と共に４０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦＩＴＣ標識ヤギ抗マウスＩｇ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）検出抗体と共に４℃で４０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４６４】
図５ＡおよびＢ、ならびに以下の表１２は、ｈＳＩＲＰα．５０Ａが、初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球に結合することを示している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す。ｈＳＩＲＰα．５０Ａの遮断能力を評定するために、ＣＤ１４＋濃縮単球細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ）およびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体（２００μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、１０μｇ／ｍＬ ＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で４５分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。図５ＣおよびＤ、ならびに以下の表１２は、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断するｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の能力を実証している。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半分が観察された濃度を表す。

【表１２】
表１２：

| 抗体 | ドナー１ EC50 (nM) | ドナー１ IC50 (nM) | ドナー２ EC50 (nM) | ドナー２ IC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|
| hSIRPα.50A | 7,381 | 4,618 | 3,081 | 1,035 |

【０４６５】
実施例５：ヒト顆粒球食作用アッセイにおけるｈＳＩＲＰα．５０Ａ ｍＡｂの機能性
初代免疫細胞におけるｈＳＩＲＰα．５０Ａの機能性を確認するために、顆粒球（例え

ば、エフェクター細胞）を、健常なヒトドナーＥＤＴＡ血から単離した。最初に、各ドナーのＥＤＴＡ血をプールして、３００ｇおよび２０℃で６分間遠心分離した。次に、血漿をアスピレーションにより除去して、残留する血液細胞を穏やかに再懸濁させた。細胞を、赤血球細胞（ＲＢＣ）溶解緩衝液（１５５ｍＭ　ＮＨ４Ｃｌ；１０ｍＭ　ＫＨＣＯ３）中に回収して、氷上で１０分間インキュベートした。次に、細胞を３００ｇで７分間遠心分離した。溶解されたＲＢＣを含有する上清をアスピレーションにより除去して、残留する血液細胞をＲＢＣ溶解緩衝液に穏やかに再懸濁させて、氷上で１分間保持した。アッセイ培地（１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＩＭＤＭ（Ｇｉｂｃｏ））を添加することにより、ＲＢＣ溶解物を中和した。血液細胞を３００ｇで６分間遠心分離し、上清をアスピレーションにより除去して、残留するＲＢＣを可能な限り除去した。次に、赤血球溶解血液細胞を、１０ｎｇ／ｍＬ　ＩＦＮγを含有するアッセイ培地に再懸濁させて、細胞を３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。組織培養プレートをアッセイ培地で軽く洗浄することにより、ヒト顆粒球を含有する非接着細胞を回収した（プラスチック表面への接着により、単球が枯渇する）。細胞懸濁液中に存在する顆粒球のパーセンテージを、高い前方散乱（ＦＳＣ）および側方散乱（ＳＳＣ）を基にしたＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより計測した。該細胞を、１０％自家血清を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡ（ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清）中のｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体（２５μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４℃で３０分間インキュベートすることにより、ヒト顆粒球へのｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合を評定した。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清で３回洗浄し、ＦＩＴＣ標識ヤギ抗マウスＩｇ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）検出抗体と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清に再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。図６Ａは、ｈＳＩＲＰα．５０Ａが初代ヒト顆粒球に結合することを示している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す。

【０４６６】

次に標的細胞を、Ｒａｊｉ（ＥＣＡＣＣ　８５０１１４２９）、Ｄａｕｄｉ（ＥＣＡＣＣ　８５０１１４３７）、Ｒａｍｏｓ（ＥＣＡＣＣ　８５０３０８０２）、およびＢＪＡＢ（ＤＳＭＺ　ＡＣＣ－７５７）リンパ腫細胞の場合には細胞増殖色素ｅＦｌｕｏｒ４５０（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で、あるいはＦａＤｕ細胞の場合にはＶｙｂｒａｎｔ　ＤｉＤ細胞標識溶液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）のいずれかで蛍光標識した。標識は、製造業者の使用説明書に従って実施した。標識された標的細胞を、０．１μｇ／ｍＬリツキシマブ（抗ｈＣＤ２０）の存在下、１：１比の単離された初代ヒト顆粒球（９６ウェル丸底組織培養プレートのウェルあたり各標的およびエフェクターを７．５×$10^4$個）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２～３時間共培養した。加えて、細胞を、１０μｇ／ｍＬ　ｈＳＩＲＰα．５０Ａの存在下で０．１μｇ／ｍＬリツキシマブと共培養した。ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーを用いてｅＦｌｕｏｒ４５０（またはＤＩＤ）に陽性の顆粒球のパーセンテージを計測することにより、食作用をアッセイした。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４６７】

マウスＩｇＧ１アイソタイプ対照に比較して、ｈＳＩＲＰα．５０Ａは、リツキシマブで誘導された腫瘍細胞食作用を強力に増進する（図６Ｂ）。同じ手順を、他の既存の治療抗体、例えば０．０５μｇ／ｍＬダラツムマブ（抗ｈＣＤ３８）、０．１μｇ／ｍＬアレムツズマブ（抗ｈＣＤ５２）、および０．１μｇ／ｍＬセツキシマブ（抗ｈＥＧＦＲ）で実施した（図６Ｃ～Ｅ）。これらのデータから、ｈＳＩＲＰα．５０Ａがヒト顆粒球による抗体介在性腫瘍細胞食作用を増進することが実証される。

【０４６８】

実施例６：ヒトマクロファージ食作用アッセイにおけるｈＳＩＲＰα．５０Ａ ｍＡｂの機能性

ｈＳＩＲＰα．５０ＡによるＣＤ４７の遮断は、ヒトマクロファージによるヒトリンパ腫細胞の腫瘍細胞の食作用を増進する。最初に、ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐヒト単球濃縮カクテル（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を用いて、Ｆｉｃｏｌｌ精製されたヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からＣＤ１４＋単球を濃縮することにより、ヒトマクロファージを作製した。単球を、ＣｅｌｌＣａｒｒｉｅｒ ９６ウェル平底マイクロプレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）に播種し、５０ｎｇ／ｍＬヒト単球コロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）を含有するマクロファージ培地（８．５％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＩＭＤＭ（Ｇｉｂｃｏ））中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で７日間培養して、マクロファージへの分化を促進した。これらの単球由来マクロファージ（ＭＤＭ）は、接着するようになり、他の細胞を洗い流すことができた。ヒトＲａｊｉ、Ｄａｕｄｉ、Ｒａｍｏｓ、およびＢＪＡＢリンパ腫細胞をカウントして、細胞増殖色素ｅＦｌｕｏｒ４５０（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で、製造業者の使用説明書に従って標識した。標識した後、リンパ腫細胞を、１０μｇ／ｍＬ抗ｈＳＩＲＰα抗体、各アイソタイプ対照および０．１μｇ／ｍＬリツキシマブ（抗ｈＣＤ２０）または０．０５μｇ／ｍＬダラツムマブ（抗ｈＣＤ３８）のいずれかを含有するアッセイ培地（１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ））と混合した。その後、該リンパ腫細胞を、食細胞あたり腫瘍細胞２．５：１比のＭＤＭを含有する個々のウェルに添加し、混合して、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２時間インキュベートした。インキュベーションの後、ウェルをＰＢＳで洗浄し、非貪食腫瘍細胞のほとんどを除去し、細胞を２％ホルムアルデヒドによりＲＴで１０分間固定した。その後、ウェルを洗浄して、暗所内で４℃のＰＢＳ／３％ＢＳＡ中に一晩保持した。ウェル中に存在するリンパ腫細胞を、ビオチンコンジュゲート化抗ヒトＣＤ１９クローンＨＩＢ１９（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）によりＲＴで１時間染色し、次にＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８コンジュゲート化ストレプトアビジン（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によりＲＴで１時間対比染色した。次に核を、ＤＲＡＱ５（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によりＲＴで１０分間染色し、混合物を除去して、ＰＢＳを各ウェルに添加した。細胞を、Ｏｐｅｒｅｔｔａ自動蛍光顕微鏡（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で分析した。データは、Ｃｏｌｕｍｂｕｓ Ｖ２．６ソフトウエアで処理および解析した。

【０４６９】

図７に示される通り、ｈＳＩＲＰα．５０Ａは、リツキシマブおよびダラツムマブ介在性食作用を増進する。試料あたり少なくとも２００個のマクロファージをカウントして、ヒトリンパ腫細胞の食作用を、以下の通り食作用指数を利用して定量した（マクロファージ中の腫瘍細胞数／マクロファージの数）×１００。

【０４７０】

実施例７：ヒト化抗体の設計およびＣＤＲグラフティング

マウスｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体を、ＣＤＲグラフティング技術を利用してヒト化した（例えば、米国特許第５，２２５，５３９号およびＷｉｌｌｉａｍｓ，Ｄ．Ｇ． ｅｔ ａｌ．， ２０１０， Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ， ｖｏｌｕｍｅ １， Ｃｈａｐｔｅｒ ２１参照）。

【０４７１】

最初に、ヒト生殖系配列を、ＩｇＢＬＡＳＴ（Ｙｅ Ｊ． ｅｔ ａｌ．， ２０１３， Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ． ４１：Ｗ３４－４０）を用いて同定した。ｈＳＩＲＰα．５０Ａ ＶＨヒト生殖系配列については、Ｖ－遺伝子ＩＧＨＶ１／ＯＲ１５－２＊０２を同定し（７５．２％同一性）、ＶＬヒト生殖系配列については、ＩＧＫＶ１－２７＊０１を同定した（７４．０％同一性）。これらの２種の生殖系配列を用いて、マウスＣＤＲを直接グラフトして、以下の２種のｃＤＮＡ構築物を得た：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１７（ＶＨ）およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２５（ＶＬ）。

【０４７２】
次に、ＩＭＧＴデータベース中で利用可能なヒト配列の全てを含むデータベースを構築して（Ｌｅｆｒａｎｃ，　Ｍ．－Ｐ．　ｅｔ　ａｌ．，　１９９９，　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．　２７：２０９－２１２）、８５，８４８の各配列を同定した。これらの配列を、ＴＢＬＡＳＴＮ（２．２．３１＋）　を利用してクエリにして、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ＶＨおよびＶＬ配列のフレームワークへの最大同一性を実証するテンプレート配列を同定した。７５％以上の類似性スコアを実証し、それぞれｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ＶＨ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、およびＶＬ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３と類似の、好ましくは同一のＣＤＲ長を示す、３種のＶＨおよびＶＬ配列を同定した。

【０４７３】
重鎖については、ＧｅｎＢａｎｋ（Ｂｅｎｓｏｎ，Ｄ．Ａ．　ｅｔ　ａｌ．，　２０１３，　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．　４１（Ｄ１）：　Ｄ３６－４２）アクセション番号ＡＢ０６６９４８、ＡＢ０６７２３５、およびＵ８４１６８によりコードされたフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ＶＨ　ＣＤＲのストレートグラフティングのためのテンプレートとして選択して、それぞれ以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９、１１および１３を得た。軽鎖については、ＧｅｎＢａｎｋアクセション番号ＪＦ８９４２８８、ＡＢ３６３３２１、およびＬ１２１０１によりコードされたフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ＶＬ　ＣＤＲのストレートグラフティングのためのテンプレートとして選択して、以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９、２１および２３を得た。フレームワークおよびＣＤＲの定義は、Ｋａｂａｔら（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ”，　Ｋａｂａｔ，Ｅ．，　ｅｔ　ａｌ．，　ＵＳ　Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，（１９８３））により記載されたものであった。

【０４７４】
Ｆｖの構造に及ぼすヒト化フレームワーク残基の影響を理解するために、マウスｈＳＩＲＰα．５０Ａ　Ｆｖの相同性モデルを、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｔｕｄｉｏ　４．５内の「Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｍｏｄｅｌｉｎｇ　Ｃａｓｃａｄｅ」（デフォルトパラメータ）を利用して作製した。該相同性モデルは、軽鎖およびＦｖではＰＤＢ　ＩＤ　１ＣＩＣに、そして重鎖ではＰＤＢ　ＩＤ　４Ｑ０Ｘに基づいて構築した。ＣＤＲをコンピュータでグラフトして、バーニヤ残基と称される、ＣＤＲのいずれかに近くループコンフォメーションに影響及ぼし得る残基を試験した。ループコンフォメーションに影響を及ぼし得て、ＣＤＲ表面まで５Å未満である残基を同定して、この位置でマウスアミノ酸と置換した。Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｔｕｄｉｏ　４．５を用いて、得られたテンプレートを翻訳後修飾（ＰＴＭ）モチーフの存在について確認し、可能な限り（即ち、非ＣＤＲ、非バーニヤ残基）変換して、ＰＴＭを予防した。重鎖の場合、予測された配列のＰＴＭモチーフを除去し、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ＶＨ内の構造を考慮して（即ち、バックボーンの剛性）、１つの追加的構築物：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５を設計した。軽鎖の場合、ＰＴＭを除去して、以下の構築物：ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７を得た。

【０４７５】
ＣＤＲを同定されたテンプレートそれぞれにグラフトして、ｐｃＤＮＡ３．１（＋）ベクター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）内に、そして一過性トランスフェクトではＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３－Ｆヒト胚性腎細胞（ＨＥＫ２９３Ｔ／１７、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１１２６８）内にクローニングされたヒトＩｇＧ４（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５）、カッパ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３）抗体として発現させた。各例では、セリン２２８がプロリンに変換された安定化Ａｄａｉｒ突然変異（Ａｎｇａｌ　Ｓ．　ｅｔ　ａｌ．，　１９９３，　Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　３０：　１０５－１０８）を担うＩｇＧ４バージョンを用いた。

【０４７６】
実施例８：ヒト化構築物の合成、発現および精製

重鎖および軽鎖構築物をコードするプラスミドを、１：１比で混合し（総量３０μｇ）、２９３ｆｅｃｔｉｎトランスフェクション試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用い、製造業者の使用説明書に従って、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３－Ｆ細胞へのトランスフェクションにより一過性に発現させた。上清（３０ｍｌ）を７日後に採取して、抗体をＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕｒｅプロテインＡ樹脂を用い、製造業者の使用説明書（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に従って精製した。緩衝液を、Ｚｅｂａ脱塩カラム（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて、１０ｍＭヒスチジン、１００ｍＭ　ＮａＣｌ　ｐＨ５．５緩衝液に交換した。精製された抗体の濃度を、ＯＤ２８０（Ｎａｎｏｄｒｏｐ　ＮＤ－１０００）に基づいて計測した。エンドトキシンレベルを、ＬＡＬテストにより、製造業者の使用説明書（Ｌｏｎｚａ）に従って計測した。

【０４７７】

実施例９：ヒト化ＳＩＲＰα抗体の結合

ｈＳＩＲＰαへのヒト化抗体の結合を、ＣＥＬＩＳＡ形式で試験した。ヒトＳＩＲＰαＶ１、ＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、およびｈＳＩＲＰγへのｈＳＩＲＰα抗体の結合を、ｐＣＩ－ｎｅｏベクターにサブクローニングされたこれらの各ターゲットのそれぞれの全長オープンリーティングフレームをコードするｃＤＮＡを一過性にトランスフェクトされたＣＨＯ－Ｋ１細胞を用いて確認した。ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰγ細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２）に播種して、細胞層がコンフルエントになるまで、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％でインキュベートした。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）またはヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、抗ｈＳＩＲＰα免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した。表１３において、ヒト化ｈＳＩＲＰα抗体のＥＣ５０値を示している。

【０４７８】

表１３：ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰγ細胞へのヒト化および親ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表１３】

表１３：

| 抗体 | hSIRPαV1結合EC50（nM） | | hSIRPαV2結合EC50（nM） | | hSIRPβ1結合EC50（nM） | | hSIRPγ結合EC50（nM） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| hSIRPα.50H1L1 | 0.883 | 0.212 | 0.864 | 0.109 | nd | nd | 1.485* | 0.120 |
| hSIRPα.50H1L2 | 0.781 | 0.104 | 0.816 | 0.161 | nd | nd | 1.259* | 0.155 |
| hSIRPα.50H1L3 | 1.094 | 0.112 | 1.107 | 0.238 | nd | nd | 2.579* | 0.672 |
| hSIRPα.50H1L4 | 1.488 | 0.259 | 1.621 | 0.320 | nd | nd | 7.435* | 0.208 |
| hSIRPα.50H1L5 | 0.962 | 0.235 | 0.848 | 0.239 | nd | nd | 1.013* | 0.115 |
| hSIRPα.50H3L1 | 1.097 | 0.286 | 1.056 | 0.303 | nd | nd | 1.424* | 0.080 |
| hSIRPα.50H3L2 | 1.055 | 0.347 | 0.999 | 0.450 | nd | nd | 1.502* | 0.305 |
| hSIRPα.50H3L3 | 1.159 | 0.417 | 1.160 | 0.429 | nd | nd | 2.471* | 0.530 |
| hSIRPα.50H3L4 | 1.261 | 0.317 | 1.520 | 0.333 | nd | nd | 5.175* | 0.210 |
| hSIRPα.50H3L5 | 0.878 | 0.097 | 0.868 | 0.190 | nd | nd | 1.199* | 0.120 |
| hSIRPα.50H4L1 | 0.683 | 0.027 | 0.681 | 0.156 | nd | nd | 0.950* | 0.171 |
| hSIRPα.50H4L2 | 0.737 | 0.110 | 0.651 | 0.147 | nd | nd | 0.871* | 0.062 |
| hSIRPα.50H4L3 | 0.933 | 0.078 | 0.898 | 0.133 | nd | nd | 1.596* | 0.144 |
| hSIRPα.50H4L4 | 1.197 | 0.175 | 1.240 | 0.238 | nd | nd | 1.980* | 0.681 |
| hSIRPα.50H4L5 | 0.701 | 0.136 | 0.661 | 0.161 | nd | nd | 0.808* | 0.038 |
| hSIRPα.50H5L1 | 0.731 | 0.039 | 0.709 | 0.063 | nd | nd | 1.028* | 0.087 |
| hSIRPα.50H5L2 | 0.675 | 0.086 | 0.572 | 0.023 | nd | nd | 0.822* | 0.046 |
| hSIRPα.50H5L3 | 1.029 | 0.084 | 0.796 | 0.004 | nd | nd | 1.612* | 0.247 |
| hSIRPα.50H5L4 | 1.169 | 0.197 | 1.115 | 0.060 | nd | nd | 4.028* | 0.342 |
| hSIRPα.50H5L5 | 0.681 | 0.066 | 0.611 | 0.030 | nd | nd | 0.868* | 0.028 |
| hSIRPα.50A | 1.365 | 0.164 | 1.296 | 0.186 | nd | nd | 1.249* | 0.179 |

Ｈ２重鎖を有する変異体がＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３－Ｆ細胞内で発現され得なかったことに注意；*が示された値は、外挿されており、ｎｄは、検出不能である。

【０４７９】

ｈＳＩＲＰγへの親およびヒト化ｈＳＩＲＰα抗体の結合を、ＮＫ９２細胞株由来のインターロイキン－２（ＩＬ－２）非依存性ナチュラルキラー細胞株であるＮＫ－９２ＭＩ細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２４０８）を用いて評定した。ＮＫ－９２ＭＩ細胞を９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体変異体（１００μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に３０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ中でＦＩＴＣ標識マウス抗ヒトＩｇＧ４（Ａｂｃａｍ）またはロバ抗マウスＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）検出抗体と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡで再懸濁させて、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４８０】

実施例１０：ヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体によるｈＳＩＲＰαへのｈＣＤ４７結合の遮断

ｈＣＤ４７遮断を、ヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の全パネルについてフローサイトメトリーにより評定した。この目的のために、ＨＥＫ２９３細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５７３）を、ヒトＳＩＲＰαＶ１の全長オープンリーディングフレームをコードするｐＣＩ－ｎｅｏベクターと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ

）を用いて一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、コンフルエントになるまで培地（１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を含むＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。次に、細胞を解離させて、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体変異体（１００μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に３０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質（ＭｏｄｉＱｕｅｓｔ；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４２）と共に４℃で３０分間インキュベートした。この後、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、マウス抗ヒトＩｇＧ１　Ｈｉｎｇｅ－ＦＩＴＣ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）検出抗体と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡで再懸濁させて、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析して、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いてプロットした（図８）。

【０４８１】

図８に示された通り、ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインに融合された組換えｈＣＤ４７の結合を、増加量のヒト化ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体変異体の存在下でモニタリングした。抗体変異体は全て、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断した。

【０４８２】

実施例１１：ｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合ドメイン

ｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合領域を同定するために、複数のＳＩＲＰα交換突然変異体を、ヒトＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰβ１アミノ酸配列に基づいて設計した。ＳＩＲＰαのフォールディングに基づいて、細胞外領域を３つの別のドメイン：Ｉｇ様（免疫グロブリン様）Ｖ型（ＩｇＶ）、Ｉｇ様Ｃ１型（ＩｇＣ１）、およびＩｇ様Ｃ２型（ＩｇＣ２）ドメインに細分することができる。ＩｇＶドメインは、ＳＩＲＰαのリガンド結合Ｎ末端ドメイン（ＣＤ４７に結合する）としても公知である。ヒトＳＩＲＰαＶ１／β１突然変異体を、全長ｈＳＩＲＰαＶ１配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３）に基づいて設計し、個々のＩｇ様ドメインをヒトＳＩＲＰβ１（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７）の同等のドメインで置換した。該構築物をコードするｃＤＮＡであるｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１αＣ２α（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５）、ｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１βＣ２α（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７）、およびｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１αＣ２β（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５９）を合成して（ＧｅｎｅＡｒｔ）、ｐＣＩ－ｎｅｏベクターにサブクローニングした。交換突然変異体へのｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合を、ＣＥＬＩＳＡを利用してテストした。この目的のために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、それぞれｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１αＣ２α、ｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１βＣ２α、およびｈＳＩＲＰα－ＶαＣ１αＣ２βをコードするｐＣＩ－ｎｅｏベクターと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を用いて一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、コンフルエントになるまで培地（５％新生仔ウシ血清（Ｂｉｏｗｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）と含むＤＭＥＭ－Ｆ１２）中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。次に、細胞をトリプシン処理して、９６ウェル平底組織培養プレートに播種し、コンフルエントになるまで３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。その後、培地を除去して、細胞をｈＳＩＲＰα．５０Ａおよび抗ｈＳＩＲＰαクローンＳＥ５Ａ５抗体と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄して、抗ｈＳＩＲＰα免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。

【０４８３】

本発明の抗体は、ｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１αＣ２α突然変異体への結合の損失を実証し、ｈＳＩＲＰα．５０ＡがｈＳＩＲＰαのＩｇＶドメインに結合することを示した（図９、表１４）。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表１４】

表１４：

| | | 抗体 | |
|---|---|---|---|
| | | hSIRPα.50A | 抗 hSIRPα (クローンSE5A5) |
| hSIRPαV1 | EC50 (nM) | 0,321 | 0,117 |
| | SD | 0,018 | 0,001 |
| hSIRPαV2 | EC50 (nM) | 0,215 | 0,084 |
| | SD | 0,012 | 0,012 |
| hSIRPβ1 | EC50 (nM) | nd | 0,180 |
| | SD | nd | 0,025 |
| hSIRPα-VβC1αC2α | EC50 (nM) | nd | 0,121 |
| | SD | nd | 0,003 |
| hSIRPα-VαC1βC2α | EC50 (nM) | 0,345 | 0,135 |
| | SD | 0,008 | 0,013 |
| hSIRPα-VαC1αC2β | EC50 (nM) | 0,408 | 0,127 |
| | SD | 0,039 | 0,028 |

【０４８４】

ｈＳＩＲＰα．５０ＡとＩｇＶドメインとの相互作用のためのアミノ酸を正確に定めるために、ｈＳＩＲＰαＶ１の複数の点突然変異体を、ｈＳＩＲＰαＶ１／Ｖ２とｈＳＩＲＰβ１との単一アミノ酸の差に基づいて作製した。図１０Ａは、ｈＳＩＲＰαとｈＳＩＲＰβ１のＩｇＶドメインのアライメントを示している。ｈＳＩＲＰβ１において改変されているｈＳＩＲＰα　ＩｇＶドメイン内のアミノ酸を、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ　ＩＩ　部位特異的突然変異誘発キット（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）およびドナーｃＤＮＡとしての全長ｈＳＩＲＰαＶ１配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３）を用いて突然変異させた。ｈＳＩＲＰαＶ１点突然変異体へのｈＳＩＲＰα．５０Ａの結合を、ＣＥＬＩＳＡを用いてテストした。この目的のために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｐＣＩ－ｎｅｏベクターにサブクローニングされたｈＳＩＲＰαＶ１およびその突然変異体ならびにｈＳＩＲＰβ１の全長オープンリーディングフレームをコードするｃＤＮＡと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を用いて一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種して、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２４時間培養した。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物で使用）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄して、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１突然変異体およびｈＳＩＲＰβ１に対する免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ

，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。図１０Ｂおよび以下の表１５に示される通り、７４位のプロリン（Ｐ７４）は、ｈＳＩＲＰαＶ１へのｈＳＩＲＰα．５０Ａの特異的結合にとって不可欠なアミノ酸を構成している。ＣＨＯ－Ｋ１細胞上のＰ７４がアラニンに変換されたｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１）の発現は、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体結合の損失をもたらす。このプロリンは、ｈＳＩＲＰβ１のＩｇＶドメイン配列内に存在しない。

【表１５】

表１５：

| | hSIRPαV1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPβ1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPαV1(P74A) 結合 EC50 (nM) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗体 | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| hSIRPα.50A | 0,535 | 0,152 | nd | nd | nd | nd |
| 抗 -hSIRPα (クローン SE5A5) | 0,164 | 0,008 | 0,156 | 0,009 | 0,150 | 0,013 |

【０４８５】

実施例１２：ｈＳＩＲＰα．４０ＡおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の特徴づけ

ｈＳＩＲＰαに対するｈＳＩＲＰα．４０ＡおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体の結合特異性を、ＣＥＬＩＳＡ形式で比較した。簡単に説明すると、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγｃＤＮＡで一過性にトランスフェクトした。次に、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβＬ、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰγ細胞を用いたＣＥＬＩＳＡにより、ｈＳＩＲＰα結合を評定した。結合抗体の検出を、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）で実施した。図１１および以下の表１６に示される通り、ｈＳＩＲＰα．４０ＡおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体は、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβＬ、およびｈＳＩＲＰγに結合するが、検出可能なｈＳＩＲＰβ１結合を示さない。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表１６】

表１６：

| | hSIRPαV1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPαV2 結合 EC50 (nM) | | hSIRPβ1 結合 EC50 (nM) | | hSIRPγ 結合 EC50 (nM) | | hSIRPβL 結合 EC50 (nM) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗体 | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| hSIRPα.40A | 0.109 | 0.036 | 0.088 | 0.002 | nd | nd | 0.099 | 0.055 | 0.141 | 0.078 |
| hSIRPα.50A | 1.428 | 0.371 | 1.156 | 0.127 | nd | nd | 1.990 | 0.827 | 0.632 | 0.277 |

ｎｄは検出不能である

【０４８６】

加えて、ｈＳＩＲＰα対立遺伝子（Ｔａｋｅｎａｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　８：１３１３－１３２３　（２００７）により記載された対立遺伝子変異体）について知られた全てのｈＳＩＲＰα．４０Ａの特異性を、上記と同じ方策を利用してＣＥＬＩＳＡによりさらに検討した。この目的のために、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ結合を、全長ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰαＶ３（ＮＡ０７０５６＿Ｖ３）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４４）、ｈＳＩＲＰαＶ４（ＮＡ１１８３２＿Ｖ４）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６）、ｈＳＩＲＰαＶ５（ＮＡ１８５０２＿Ｖ５）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８）、ｈＳＩＲＰαＶ６（ＮＡ１８５０７＿Ｖ６）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０）、ｈＳＩＲＰαＶ８（ＮＡ１８５７０＿Ｖ８）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２）、およびｈＳＩＲＰαＶ９（ＮＡ１８９４３＿Ｖ９）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４）をコードするｃＤＮＡで一過性にトランスフェクトされたＣＨＯ－Ｋ１を用いて評定した。図１２および以下の表１７は、これらのｈＳＩＲＰα対立遺伝子それぞれについての抗体クローンｈＳＩＲＰα．４０Ａの反応性を実証している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観

察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表１７】

表１７：

| | | 抗体 | |
|---|---|---|---|
| | | hSIRPα.40A | hSIRPα.50A |
| hSIRPαV1 | EC50 (nM) | 0.134 | 1.690 |
| hSIRPαV2 | EC50 (nM) | 0.089 | 1.066 |
| hSIRPαV3 | EC50 (nM) | 0.107 | 1.767 |
| hSIRPαV4 | EC50 (nM) | 0.100 | 1.297 |
| hSIRPαV5 | EC50 (nM) | 0.115 | 1.260 |
| hSIRPαV6 | EC50 (nM) | 0.136 | 2.219 |
| hSIRPαV8 | EC50 (nM) | 0.089 | 1.508 |
| hSIRPαV9 | EC50 (nM) | 0.115 | 1.367 |

【０４８７】

実施例１３：ｈＳＩＲＰα．４０ＡのｈＣＤ４７遮断能力

ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体を、細胞表面で発現されたｈＳＩＲＰαに結合する組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ．＃　４６７０－ＣＤ－０５０；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０９）を遮断する能力についてフローサイトメトリーにより分析した。この目的で、ＴＨＰ－１（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ－２０２）およびＵ－９３７（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５９３．２）単球細胞株を、アッセイのｈＳＩＲＰα供給源として用いた。ＴＨＰ－１およびＵ－９３７細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）およびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体（１００μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、ＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４８８】

図１３および以下の表１８に示される通り、ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインに融合された組換えｈＣＤ４７の結合を、増加量のｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の存在下でモニタリングした。抗体ｈＳＩＲＰα．４０Ａは、先に記載されたフローサイトメトリーに基づく方法を利用して、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断した。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半分が観察された濃度を表す。

【表１８】

表１８：

| 抗体 | THP-1 | U-937 |
|---|---|---|
| | IC50 (nM) | IC50 (nM) |
| hSIRPα.40A | 0.646 | 1.344 |
| hSIRPα.50A | 7.833 | 19.501 |

【０４８９】

次に、初代ヒトＣＤ１４$^{+}$単球で発現されたｈＳＩＲＰαへのｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合を検討した。加えて、ｈＳＩＲＰαと組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質との相互作用を遮断するｈＳＩＲＰα．４０Ａの能力を評定した。この目的で、ＣＤ１４＋単球を、ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐヒト単球濃縮カクテル（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を用いて、Ｆｉｃｏｌ

ｌ精製されたヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）から単離した。濃縮後に存在する単球のパーセンテージを、ＡＰＣ－Ｃｙ７コンジュゲート化マウス抗ヒトＣＤ１４検出抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いてＣＤ１４染色に基づきＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより計測した。次に、ＣＤ１４＋濃縮ＰＢＭＣを、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）含有ＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）と共に４０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで3回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７標識ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）検出抗体と共に４℃で４０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を2回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４９０】

図１４ＡおよびＢは、ｈＳＩＲＰα．４０Ａが、初代ヒトＣＤ１４＋濃縮単球に結合することを示している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す。ｈＳＩＲＰα．４０Ａの遮断能力を評定するために、ＣＤ１４＋濃縮単球細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）およびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで3回洗浄し、１０μｇ／ｍＬ　ＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で４５分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を2回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。図１４ＣおよびＤは、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断するｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の能力を実証している。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半分が観察された濃度を表す。

【０４９１】

実施例１４：ヒト顆粒球食作用アッセイにおけるｈＳＩＲＰα．４０Ａ　ｍＡｂの機能性

初代免疫細胞におけるｈＳＩＲＰα．４０Ａの機能性を確認するために、顆粒球（例えば、エフェクター細胞）を、健常なヒトドナーＥＤＴＡ血から単離した。最初に、各ドナーのＥＤＴＡ血をプールして、２０℃で６分間、３００ｇで遠心分離した。次に、血漿をアスピレーションにより除去して、残留する血液細胞を穏やかに再懸濁させた。細胞を、赤血球細胞（ＲＢＣ）溶解緩衝液（１５５ｍＭ　ＮＨ４Ｃｌ；１０ｍＭ　ＫＨＣＯ３）中に回収して、氷上で１０分間インキュベートした。次に、細胞を３００ｇで7分間遠心分離した。溶解されたＲＢＣを含有する上清をアスピレーションにより除去して、残留する血液細胞をＲＢＣ溶解緩衝液に穏やかに再懸濁させて、氷上で1分間保持した。アッセイ培地（１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＩＭＤＭ（Ｇｉｂｃｏ））を添加することにより、ＲＢＣ溶解物を中和した。血液細胞を３００ｇで6分間遠心分離し、上清をアスピレーションにより除去して、残留するＲＢＣを可能な限り除去した。次に、赤血球溶解血液細胞を、１０ｎｇ／ｍＬ　ＩＦＮγを含有するアッセイ培地に再懸濁させて、細胞を３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で1時間インキュベートした。組織培養プレートをアッセイ培地で軽く洗浄することにより、ヒト顆粒球を含有する非接着細胞を回収した（プラスチック表面への接着により、単球が枯渇する）。細胞懸濁液中に存在する顆粒球のパーセンテージを、高い前方散乱（ＦＳＣ）および側方散乱（ＳＳＣ）を基にしたＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより計測した。該細胞を、１０％自家血清

を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡ（ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清）中のｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体（２５μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４℃で３０分間インキュベートすることにより、ヒト顆粒球へのｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合を評定した。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清で3回洗浄し、ＦＩＴＣ標識ヤギ抗マウスＩｇ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）検出抗体と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を2回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ／１０％血清に再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。図１５Ａおよび以下の表１９は、ｈＳＩＲＰα．４０Ａが初代ヒト顆粒球に結合することを示している。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す。

【表１９】

表１９：

| | ドナー1 |
|---|---|
| 抗体 | EC50（nM） |
| hSIRPα.40A | 1.227 |
| hSIRPα.50A | 4.298 |

【０４９２】

次に、Ｒａｍｏｓ（ＥＣＡＣＣ　８５０３０８０２）標的細胞を、細胞増殖色素ｅＦｌｕｏｒ４５０（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で蛍光標識した。標識は、製造業者の使用説明書に従って実施した。標識された標的細胞を、０．１μｇ／ｍＬリツキシマブ（抗ｈＣＤ２０）の存在下、１：１比の単離された初代ヒト顆粒球（９６ウェル丸底組織培養プレートのウェルあたり各標的およびエフェクターを７．５×$10^4$個）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２～３時間共培養した。加えて、細胞を、１０μｇ／ｍＬ　ｈＳＩＲＰα．４０Ａの存在下で０．１μｇ／ｍＬリツキシマブと共培養した。ＦＡＣＳＣａｎｔｏ　ＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーを用いたｅＦｌｕｏｒ４５０に陽性の顆粒球のパーセンテージを計測することにより、食作用をアッセイした。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。

【０４９３】

マウスＩｇＧ１アイソタイプ対照に比較して、ｈＳＩＲＰα．４０Ａは、リツキシマブで誘導された腫瘍細胞食作用を強力に増進する（図１５Ｂ）。

【０４９４】

実施例１５：ヒトマクロファージ食作用アッセイにおけるｈＳＩＲＰα．４０Ａ　ｍＡｂの機能性

ｈＳＩＲＰα．４０ＡによるＣＤ４７の遮断は、ヒトマクロファージによるヒトリンパ腫細胞の腫瘍細胞の食作用を増進する。最初に、ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐヒト単球濃縮カクテル（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を用いて、Ｆｉｃｏｌｌ精製されたヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からＣＤ１４＋単球を濃縮することにより、ヒトマクロファージを作製した。単球を、ＣｅｌｌＣａｒｒｉｅｒ　９６ウェル平底マイクロプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）に播種し、５０ｎｇ／ｍＬヒト単球コロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）を含有するマクロファージ培地（８．５％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＩＭＤＭ（Ｇｉｂｃｏ））中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で７日間培養して、マクロファージへの分化を促進した。これらの単球由来マクロファージ（ＭＤＭ）は、接着するようになり、他の細胞を洗い流すことができた。ヒトＲａｊｉリンパ腫細胞をカウントして、細胞増殖色素ｅＦｌｕｏｒ４５０（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で、製造業者の使用説明書に従って標識した。標識した後、リンパ腫細胞を、１００μｇ／ｍＬ抗ｈＳＩＲＰα抗体およびその希釈物、各アイソタイプ対照抗体および１μｇ／ｍＬリツキシマブ（抗ｈＣＤ２０）を含有するアッセイ培地（１０％ウシ胎児血清

（Ｇｉｂｃｏ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ））と混合した。その後、該リンパ腫細胞を、食細胞あたり腫瘍細胞２．５：１比のＭＤＭを含有する個々のウェルに添加し、混合して、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２時間インキュベートした。インキュベーションの後、ウェルをＰＢＳで洗浄し、非貪食腫瘍細胞のほとんどを除去し、細胞を２％ホルムアルデヒドによりＲＴで１０分間固定した。その後、ウェルを洗浄して、暗所内のＰＢＳ／３％ＢＳＡ中に４℃で一晩保持した。ウェル中に存在するリンパ腫細胞を、ビオチンコンジュゲート化抗ヒトＣＤ１９クローンＨＩＢ１９（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）によりＲＴで１時間染色し、次にＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８コンジュゲート化ストレプトアビジン（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によりＲＴで１時間対比染色した。次に核を、ＤＲＡＱ５（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によりＲＴで１０分間染色し、混合物を除去して、ＰＢＳを各ウェルに添加した。細胞を、Ｏｐｅｒｅｔｔａ自動蛍光顕微鏡（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で分析した。データは、Ｃｏｌｕｍｂｕｓ Ｖ２．６ソフトウエアで処理および解析した。

【０４９５】

図１６に示される通り、ｈＳＩＲＰα．４０Ａは、リツキシマブ介在性食作用を増進する。試料あたり少なくとも２００個のマクロファージをカウントして、ヒトリンパ腫細胞の食作用を、以下の通り食作用指数を利用して定量した（マクロファージ中の腫瘍細胞数／マクロファージの数）×１００。

【０４９６】

実施例１６：ヒト化抗体の設計およびＣＤＲグラフティング

マウスｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体を、ＣＤＲグラフティング技術を利用してヒト化した（例えば、米国特許第５，２２５，５３９号およびＷｉｌｌｉａｍｓ，Ｄ．Ｇ．ｅｔａｌ．，２０１０，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，ｖｏｌｕｍｅ １，Ｃｈａｐｔｅｒ ２１参照）。最初に、ヒト生殖系配列を、ＩｇＢＬＡＳＴ（Ｙｅ Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４１：Ｗ３４－４０（２０１３））を用いて同定した。ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨヒト生殖系配列については、Ｖ－遺伝子ＩＧＨＶ１－４６＊０１を同定し（６２．２％同一性）、ＶＬヒト生殖系配列については、ＩＧＫＶ１－３９＊０１を同定した（６８．４％同一性）。これらの２種の生殖系配列をテンプレートとして用いて、マウスＣＤＲをグラフトして、以下の２種のｃＤＮＡ構築物を得た：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８７（ＶＨ）およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：９９（ＶＬ）。

【０４９７】

次に、ＩＭＧＴデータベース中で利用可能なヒト配列の全てを含むデータベースを構築して（Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．２７：２０９－２１２（１９９９））、８５，８４８の各配列を同定した。これらの配列を、ＴＢＬＡＳＴＮ（２．２．３１＋） を利用してクエリにして、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨおよびＶＬ配列のフレームワークへの最大同一性を実証するテンプレート配列を同定した。８０％以上の類似性スコアを実証し、それぞれｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨ ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、およびＶＬ ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３と類似の、好ましくは同一のＣＤＲ長を示す、４種のＶＨおよび４種のＶＬ配列を同定した。

【０４９８】

重鎖については、ＧｅｎＢａｎｋ（Ｂｅｎｓｏｎ，Ｄ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４１（Ｄ１）：Ｄ３６－４２（２０１３））アクセション番号Ｌ３９１３０、ＤＪ０３１９２５、ＤＪ３２６８４０、およびＥＦ１７７９６８によりコードされたフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨ ＣＤＲのグラフティングのためのテンプレートとして選択して、それぞれ以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：７７、７９、８１および８３を得た。軽鎖については、ＧｅｎＢａｎｋアクセション番号ＡＹ７３１０３１、ＤＱ８４０９９３、ＡＹ９４２００２およびＤＱ５３５

１７１によりコードされたフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＬ ＣＤＲのストレートグラフティングのためのテンプレートとして選択して、以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８９、９１、９３および９５を得た。加えて、パブリックドメインで入手可能な全てのヒト化抗体配列を含むデータベースを構築して、３００の配列を同定した。これらの配列を、ＢＬＡＳＴＰ（２．２．３１＋）を用いてクエリにして、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨおよびＶＬ配列のフレームワークと最大同一性を実証するテンプレート配列を同定した。重鎖の場合、ゲムツズマブのフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＨ ＣＤＲのグラフティング用のテンプレートとして選択して、以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８５を得た。軽鎖の場合、アラシズマブのフレームワークを、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ ＶＬ ＣＤＲのグラフティング用のテンプレートとして選択して、以下のｃＤＮＡ構築物：ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：９７を得た。

【０４９９】

フレームワークおよびＣＤＲの定義は、Ｋａｂａｔら（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ”, Ｋａｂａｔ，Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，（１９８３））により記載されたものであった。

【０５００】

Ｆｖの構造に及ぼすヒト化フレームワーク残基の影響を試験するために、マウスｈＳＩＲＰα．４０Ａ Ｆｖの相同性モデルを、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｔｕｄｉｏ ４．５内の「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｍｏｄｅｌｉｎｇ Ｃａｓｃａｄｅ」（デフォルトパラメータ）を利用して作製した。該相同性モデルは、軽鎖ではＰＤＢ ＩＤ ３ＵＭＴに、重鎖ではＰＤＢ ＩＤ １ＥＨＬに、そしてＦｖではＰＤＢ ＩＤ ３ＢＧＦに基づいて構築した。ＣＤＲをコンピュータでグラフトして、バーニヤ残基と称される、ＣＤＲのいずれかに近くループコンフォメーションに影響及ぼし得る残基を試験した。ループコンフォメーションに影響を及ぼし得て、ＣＤＲ表面まで５Å未満である残基を同定して、この位置でマウスアミノ酸と置換した。Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｔｕｄｉｏ ４．５を用いて、得られたテンプレートを翻訳後修飾（ＰＴＭ）モチーフの存在について確認し、可能な限り（即ち、非ＣＤＲ、非バーニヤ残基）変換して、ＰＴＭを予防した。ＶＨ ＣＤＲ２は、アスパラギンからセリンへになることにより除去されたグリコシル化部位を含んでいた。

【０５０１】

ＣＤＲを同定されたテンプレートそれぞれにグラフトして、ｐｃＤＮＡ３．１（＋）ベクター（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）内に、そして一過性トランスフェクトではＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３－Ｆヒト胚性腎細胞（ＨＥＫ２９３Ｔ／１７、ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１１２６８）内にクローニングされたヒトＩｇＧ２（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６８）、カッパ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６４）抗体として発現させた。

【０５０２】

実施例１７：キメラおよびヒト化構築物の合成、発現および精製

重鎖および軽鎖ヒト化構築物をコードするプラスミドを、１：１比で混合し（総量３０μｇ）、２９３ｆｅｃｔｉｎトランスフェクション試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用い、製造業者の使用説明書に従ってＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３－Ｆ細胞へのトランスフェクションにより一過性に発現させた。上清（３０ｍｌ）を７日後に採取して、０．２２μｍフィルターで濾過し、抗体をＭａｂＳｅｌｅｃｔ ＳｕｒｅプロテインＡ樹脂を用い、製造業者の使用説明書（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に従って精製した。緩衝液を、Ｚｅｂａ脱塩カラム（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて、１０ｍＭヒスチジン、１００ｍＭ ＮａＣｌ ｐＨ５．５緩衝液に交換した。精製された抗体の濃度を、ＯＤ２８０（Ｎａｎｏｄｒｏｐ ＮＤ－１０００）に基づいて計測した。エンドトキシンレベルを、ＬＡＬテストにより、製造業者の使用説明書（Ｌｏｎｚａ）に従って計測した。

【０５０３】

実施例１８：ヒト化ＳＩＲＰα抗体の結合

ｈＳＩＲＰαへの親およびヒト化抗体の結合を、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１安定細胞株を用いてフローサイトメトリーにより評定した。ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで3回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７標識ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）またはＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７標識ロバ抗ヒトＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）検出抗体のいずれかと共に４℃で４０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡで再懸濁させて、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した（図１７および表２０）。

【表２０】

表２０：

| 抗体 | hSIRPαV1 EC50（nM） |
|---|---|
| hSIRPα.40A | 0.022 |
| hSIRPα.40H1L1 | nd |
| hSIRPα.40H1L2 | nd |
| hSIRPα.40H1L3 | nd |
| hSIRPα.40H1L4 | nd |
| hSIRPα.40H1L5 | nd |
| hSIRPα.40H1L6 | nd |
| hSIRPα.40H2L1 | 0.264 |
| hSIRPα.40H2L2 | 0.298 |
| hSIRPα.40H2L3 | 0.300 |
| hSIRPα.40H2L4 | 0.315 |
| hSIRPα.40H2L5 | 0.284 |
| hSIRPα.40H2L6 | 0.251 |
| hSIRPα.40H3L1 | 1.644 |
| hSIRPα.40H3L2 | 1.404 |
| hSIRPα.40H3L3 | 1.501 |
| hSIRPα.40H3L4 | 0.693 |
| hSIRPα.40H3L5 | 2.302 |
| hSIRPα.40H3L6 | 0.833 |
| hSIRPα.40H4L1 | 3.308 |
| hSIRPα.40H4L2 | 3.360 |
| hSIRPα.40H4L3 | 3.072 |
| hSIRPα.40H4L4 | 3.471 |
| hSIRPα.40H4L5 | 4.828 |
| hSIRPα.40H4L6 | 3.028 |
| hSIRPα.40H5L1 | 2.011 |
| hSIRPα.40H5L2 | 1.919 |
| hSIRPα.40H5L3 | 2.268 |
| hSIRPα.40H5L4 | 0.869 |
| hSIRPα.40H5L5 | 2.954 |
| hSIRPα.40H5L6 | 2.197 |
| hSIRPα.40H6L1 | 2.349 |
| hSIRPα.40H6L2 | 3.002 |
| hSIRPα.40H6L3 | 3.014 |
| hSIRPα.40H6L4 | 1.279 |
| hSIRPα.40H6L5 | 3.785 |
| hSIRPα.40H6L6 | 2.677 |

ｎｄは検出不能である

【０５０４】

実施例１９：ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体によるｈＳＩＲＰαへのｈＣＤ４７結合の遮断

ｈＣＤ４７遮断を、ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の全パネルについてフローサイトメトリーにより評定した。この目的のために、Ｕ－９３７（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５９３．２）単球細胞株を、アッセイのｈＳＩＲＰα供給源として用いた。Ｕ－９３７細胞を、

９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ）および親またはヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、１０μｇ／ｍＬＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析して、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ６（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ）を用いてプロットした。

【０５０５】

図１８および以下の表２１に示される通り、ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインに融合された組換えｈＣＤ４７の結合を、増加量のヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体の存在下でモニタリングした。先に記載されたフローサイトメトリーに基づく方法を利用すると、ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａは、ｈＳＩＲＰα／ｈＣＤ４７相互作用を遮断した。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半分が観察された濃度を表す。

【表２１】

表２１：

| 抗体 | U-937<br>IC50 (nM) |
|---|---|
| hSIRPα.40A | 1.122 |
| hSIRPα.40H1L1 | nd |
| hSIRPα.40H1L2 | nd |
| hSIRPα.40H1L3 | nd |
| hSIRPα.40H1L4 | nd |
| hSIRPα.40H1L5 | nd |
| hSIRPα.40H1L6 | nd |
| hSIRPα.40H2L1 | 0.638 |
| hSIRPα.40H2L2 | 0.773 |
| hSIRPα.40H2L3 | 0.685 |
| hSIRPα.40H2L4 | 0.718 |
| hSIRPα.40H2L5 | 0.745 |
| hSIRPα.40H2L6 | 0.901 |
| hSIRPα.40H3L1 | 0.980* |
| hSIRPα.40H3L2 | nd |
| hSIRPα.40H3L3 | 2.625* |
| hSIRPα.40H3L4 | 1.784* |
| hSIRPα.40H3L5 | 2.435* |
| hSIRPα.40H3L6 | 97.762* |
| hSIRPα.40H4L1 | 10.002* |
| hSIRPα.40H4L2 | 7.579* |
| hSIRPα.40H4L3 | 75.422* |
| hSIRPα.40H4L4 | 3.153* |
| hSIRPα.40H4L5 | 5.171* |
| hSIRPα.40H4L6 | 3.512* |
| hSIRPα.40H5L1 | 34.977* |
| hSIRPα.40H5L2 | nd |
| hSIRPα.40H5L3 | nd |
| hSIRPα.40H5L4 | 10.772* |
| hSIRPα.40H5L5 | nd |
| hSIRPα.40H5L6 | 0.247* |
| hSIRPα.40H6L1 | 2.391* |
| hSIRPα.40H6L2 | 20.427* |
| hSIRPα.40H6L3 | 9.208* |
| hSIRPα.40H6L4 | 3.797* |
| hSIRPα.40H6L5 | 20.421* |
| hSIRPα.40H6L6 | 9.750* |

＊が示された値は外挿されており、ｎｄは検出不能である。

【０５０６】

実施例２０：ｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合ドメイン

ｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合領域を同定するために、複数のＳＩＲＰβ１交換突然変異体を、ヒトＳＩＲＰβ１およびｈＳＩＲＰγアミノ酸配列に基づいて設計した。ＳＩＲＰα／β１／γのフォールディングに基づいて、細胞外領域を３つの別のドメイン：Ｉｇ様（免疫グロブリン様）Ｖ型（ＩｇＶ）、Ｉｇ様Ｃ１型（ＩｇＣ１）、およびＩｇ様Ｃ２型

（ＩｇＣ２）ドメインに細分することができる。ＩｇＶドメインは、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰγのリガンド結合Ｎ末端ドメイン（ＣＤ４７に結合する）としても公知である。ヒトＳＩＲＰβ１／γ突然変異体を、全長ｈＳＩＲＰβ１配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８）に基づいて設計し、個々のＩｇ様ドメインをヒトＳＩＲＰγ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４０）の同等のドメインで置換した。該構築物をコードするｃＤＮＡであるｈＳＩＲＰα－ＶγＣ１βＣ２β（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１０）、ｈＳＩＲＰα－ＶβＣ１γＣ２β（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１２）、およびｈＳＩＲＰ－ＶβＣ１βＣ２γ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１４）を合成して（ＧｅｎｅＡｒｔ）、ｐＣＩ－ｎｅｏベクターにサブクローニングした。交換突然変異体へのｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合を、ＣＥＬＩＳＡを利用してテストした。この目的のために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、それぞれｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ２、ｈＳＩＲＰβ１、ｈＳＩＲＰ－ＶγＣ１βＣ２β、ｈＳＩＲＰ－ＶβＣ１γＣ２β、およびｈＳＩＲＰ－ＶβＣ１βＣ２γをコードするｐＣＩ－ｎｅｏベクターと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を用いて一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、コンフルエントになるまで培地（５％新生仔ウシ血清（Ｂｉｏｗｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）と含むＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））中、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。次に、細胞をトリプシン処理して、９６ウェル平底組織培養プレートに播種し、コンフルエントになるまで３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で培養した。その後、培地を除去して、細胞をｈＳＩＲＰα．４０Ａ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａおよび抗ｈＳＩＲＰαクローンＳＥ５Ａ５抗体と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄して、抗ｈＳＩＲＰα免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。

【０５０７】

本発明の抗体は、ｈＳＩＲＰ－ＶγＣ１βＣ２β突然変異体への結合増加を実証し、ｈＳＩＲＰα．４０ＡがｈＳＩＲＰαおよびｈＳＩＲＰγのＩｇＶドメインに結合することを示した（図１９および表２２）。ＥＣ５０値は、全結合シグナルの５０％が観察された濃度を表す（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【表２２】

表２２：

| | | 抗体 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | hSIRPα.40A | hSIRPα.50A | 抗 hSIRPα（クローン SE5A5） |
| hSIRPαV1 | EC50（nM） | 0.133 | 0.968 | 0.350 |
| | SD | 0.065 | 0.432 | 0.136 |
| hSIRPαV2 | EC50（nM） | 0.101 | 0.821 | 0.224 |
| | SD | 0.051 | 0.183 | 0.076 |
| hSIRPβ1 | EC50（nM） | nd | nd | 0.249 |
| | SD | nd | nd | 0.091 |
| hSIRP-VγC1βC2β | EC50（nM） | 0.123 | 2.524 | 0.287 |
| | SD | 0.040 | 0.609 | 0.026 |
| hSIRP-VβC1γC2β | EC50（nM） | nd | nd | 0.309 |
| | SD | nd | nd | 0.140 |
| hSIRP-VβC1βC2γ | EC50（nM） | nd | nd | 0.231 |
| | SD | nd | nd | 0.079 |

ｎｄは検出不能である

【０５０８】

ｈＳＩＲＰα．４０ＡとＩｇＶドメインとの相互作用のためのアミノ酸を正確に定めるために、ｈＳＩＲＰαＶ１の複数の点突然変異体を、ｈＳＩＲＰαＶ１／Ｖ２とｈＳＩＲＰβ１との単一アミノ酸の差に基づいて作製した。以下の配列アライメントは、ｈＳＩＲＰαおよびｈＳＩＲＰβ１　ＩｇＶドメインのアライメントを示している。

【化１】

ＩｇＶドメインの配列アライメント

```
                                                                P74
hSIRPαV1    EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRV
hSIRPαV2    EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRV
hSIRPβ1     EDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRV
            *:********:*** *****:* *:*: ********* ******  .***************

hSIRPαV1    TTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSG
hSIRPαV2    TTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPD-TEFKSG
hSIRPβ1     TTVSELTKRNNLDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSG
            ****: ***:*:**** *.********************** .*****
```

【０５０９】

ｈＳＩＲＰβ１において改変されているｈＳＩＲＰα　ＩｇＶドメイン内のアミノ酸を、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ　ＩＩ部位特異的突然変異誘発キット（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）およびドナーｃＤＮＡとしての全長ｈＳＩＲＰαＶ１配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３）を用いて突然変異させた。ｈＳＩＲＰαＶ１点突然変異体へのｈＳＩＲＰα．４０Ａの結合を、ＣＥＬＩＳＡを用いてテストした。この目的のために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を、ｐＣＩ－ｎｅｏベクターにサブクローニングされたｈＳＩＲＰαＶ１およびその突然変異体ならびにｈＳＩＲＰβ１の全長オープンリーディングフレームをコードするｃＤＮＡと共にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を用いて一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種し、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２４時間培養した。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物で使用）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。その後、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄して、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１突然変異体およびｈＳＩＲＰβ１に対する免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した（平均およびＳＤは、２回の独立した実験の値から計算した）。

【０５１０】

図２０および以下の表２３に示される通り、７４位（Ｐ７４）のプロリンは、ｈＳＩＲＰαＶ１へのｈＳＩＲＰα．４０Ａの特異的結合にとって不可欠なアミノ酸を構成している。ＣＨＯ－Ｋ１細胞上のＰ７４がアラニンに変換されたｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１）の発現は、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体結合の損失をもたらす。このプロリンは、ｈＳＩＲＰβ１のＩｇＶドメイン配列内に存在せず、ＩｇＶドメインの正しいコンフォメーションにおいて役割を担う可能性がある。

【表２３】

表２３：

| 抗体 | hSIRPαV1結合 EC50（nM） | | hSIRPβ１結合 EC50（nM） | | hSIRPαV1(P74A)結合 EC50（nM） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| hSIRPα.40A | 0.065 | 0.006 | nd | nd | nd | nd |
| hSIRPα.50A | 0.534 | 0.152 | nd | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンSE5A5） | 0.163 | 0.008 | 0.156 | 0.009 | 0.149 | 0.013 |

ｎｄは検出不能である

【０５１１】

実施例２１：ヒトマクロファージ食作用アッセイにおけるキメラｈＳＩＲＰα．４０ＡｍＡｂ変異体の機能性

異なるＦｃ定常ドメインにグラフトされたｈＳＩＲＰα．４０Ａ可変ドメインの機能性を、ヒトマクロファージを用いたインビトロ食作用アッセイにより評定した。ヒトマクロファージの食作用アッセイのための実験条件は、先の実施例１５での説明と類似したものであった。標識されたＲａｊｉリンパ腫細胞を、１０μｇ／ｍＬまたは１μｇ／ｍＬのいずれかのキメラｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体および１μｇ／ｍＬリツキシマブを含有するアッセイ培地と混合し、その後、食細胞あたり腫瘍細胞２．５：１比でＭＤＭに添加した。細胞を、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２時間インキュベートした。

【０５１２】

分析をＯｐｅｒｅｔｔａ自動蛍光顕微鏡（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）により実施して、データをＣｏｌｕｍｂｕｓ　Ｖ２．６ソフトウエアで処理および解析した。試料あたり少なくとも２００のマクロファージをカウントして、ヒトリンパ腫細胞の食作用を、以下の通り食作用指数を利用して定量した（マクロファージ中の腫瘍細胞数／マクロファージの数）×１００。

【０５１３】

図２１に示される通り、野生型（ＷＴ）キメラｈＳＩＲＰα．４０Ａ．ｈＩｇＧ４抗体は、リツキシマブ介在性食作用を増進しないが、Ｎ２９７Ｑ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　１２６）、Ｌ２３４Ａ．Ｌ２３５Ａ（ＬＡＬＡ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　１２３）、またはＬ２３４Ａ．Ｌ２３５Ａ．Ｐ３２９Ｇ（ＬＡＬＡＰＧ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　１２５）突然変異を含有する不活性キメラｈＳＩＲＰα．４０Ａ．ｈＩｇＧ１（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１９）抗体変異体は、リツキシマブ介在性食作用活性を濃度依存的に増進する。同様に、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ．ｈＩｇＧ２、およびＶ２３４Ａ．Ｇ２３７Ａ．Ｐ２３８Ｓ．Ｈ２６８Ａ．Ｖ３０９Ｌ．Ａ３３０Ｓ．Ｐ３３１Ｓ（Ｓｉｇｍａ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２２）を含有する不活性キメラｈＳＩＲＰα．４０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体変異体は、リツキシマブ介在性食作用活性を濃度依存的に増進する。

【０５１４】

実施例２２：ヒトマクロファージ食作用アッセイにおけるヒト化ｈＳＩＲＰα．４０ＡｍＡｂ変異体の機能性

ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体の選択されたセットの機能性を、ヒトマクロファージを用いたインビトロ食作用アッセイにより評定した。ヒトマクロファージ食作用アッセイの実験条件は、実施例６の説明と類似したものであった。

【０５１５】

図２２に示された通り、ヒト化ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体変異体は、リツキシマブ介在性食作用活性をｈＩｇＧ２　Ｆｃにグラフトされたｋｗａｒ２３抗体と類似の濃度依存的に増進する。

【０５１６】

実施例２３：ヒトマクロファージ食作用アッセイにおけるキメラｈＳＩＲＰα．５０ＡｍＡｂ変異体の機能性

異なるＦｃ定常ドメインにグラフトされたｈＳＩＲＰα．５０Ａ可変ドメインの機能性を、ヒトマクロファージを用いたインビトロ食作用アッセイにより評定した。図２３Ａに示された通り、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ４抗体は、リツキシマブ介在性食作用をわずかだけ増進するが、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体は、リツキシマブ介在性食作用活性をネズミｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｍＩｇＧ１（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２０）抗体と同様に増進する。図２３Ｂは、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体がヒトＩｇＧ２アイソタイプ対照と比較してリツキシマブにより誘導された腫瘍細胞食作用を濃度依存的に強力に増進することを実証している。同様に、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２は、ダラツムマブ介在性食作用を増進した（０．０５μｇ／ｍＬで使用された抗ｈＣＤ３８）（図２３Ｃ）。

【０５１７】

加えて、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２はまた、ヒト顆粒球におけるリツキシマブ介在性食作用を増進した。図２３Ｄに示された通り、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体は、リツキシマブにより誘導された食作用活性を、ネズミｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｍＩｇＧ１抗体と同程度まで増進する。同様に、図２４Ａに示された通り、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ１．Ｎ２９７Ｑ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ４．Ｎ２９７Ｑ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：　１２７）またはｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体は、ヒトＭＤＭによるリツキシマブ介在性食作用活性をネズミｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｍＩｇＧ１抗体（１μｇ／ｍＬで使用されたリツキシマブ）と同程度まで増進する。食作用がダラツムマブ（０．０５μｇ／ｍＬ）により誘導された場合に、類似の観察が図２４Ｂで行われた。図２５に示された通り、キメラｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ１．Ｎ２９７ＱおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｈＩｇＧ１．Ｌ２３４Ａ．Ｌ２３５Ａ．Ｐ３２９Ｇ抗体もまた、ヒトＭＤＭによるリツキシマブ介在性食作用活性をｈＳＩＲＰα．５０Ａ．ｈＩｇＧ２抗体（１μｇ／ｍＬで使用されたリツキシマブ）と同程度まで増進する。野生型ｈＩｇＧ１またはｈＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含有するｈＳＩＲＰα．５０Ａ　ｍＡｂのキメラ変異体は、腫瘍細胞食作用を増進しなかった。

【０５１８】

実施例２４：ＫＷＡＲ２３、クローン１８Ｄ５、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ、およびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体の比較

ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）、ｈＳＩＲＰαＶ２、およびｈＳＩＲＰβ１への結合についてのモノクローナル抗ｈＳＩＲＰα抗体ＫＷＡＲ２３、ＷＯ２０１７／１７８６５３からのクローン１８Ｄ５（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２８；ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２９）、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ、およびｈＳＩＲＰα．４０Ａの特異性の直接比較を、ＣＥＬＩＳＡにより評価した。ｐＣＩ－ｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン所在）にサブクローニングされたｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（ｐ７４Ａ）、ｈＳＩＲＰαＶ２、およびｈＳＩＲＰβ１の全長オープンリーディングフレームをコードするｃＤＮＡを発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－６１）を用いて、反応性を確認した。ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ２、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１細胞を、　９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種し、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２４時間インキュベートした。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物を使用）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）、ｈＳＩＲＰαＶ２、およびｈＳＩＲＰβ１に対する免疫反応性を、ＴＭＢ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ　Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ　$H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍ

で読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した。

【０５１９】

ｈＳＩＲＰγへの結合を、Ｊｕｒｋａｔ　Ｅ６．１　Ｔ細胞白血病細胞株（ＥＣＡＣＣ８８０４２８０３）を用いたフローサイトメトリーにより評定した。Ｊｕｒｋａｔ細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中の抗ｈＳＩＲＰα抗体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４０分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、ＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７標識ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）検出抗体と共に４℃で４０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％ＢＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析した。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ．）を用いて計算した。

【０５２０】

表２４に示された通り、ＫＷＡＲ２３およびクローン１８Ｄ５抗体は、少なくともｈＳＩＲＰβ１およびｈＳＩＲＰαＶ１のＰ７４Ａ変異体と交差反応する。本発明のｈＳＩＲＰα．５０ＡおよびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体は、テストされた条件下でｈＳＩＲＰβ１またはｈＳＩＲＰαＶ１のＰ７４Ａ変異体のいずれにも結合しない。これに関連して、本発明のｈＳＩＲＰα．５０ＡおよびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体は、ＷＯ２０１３／０５６３５２から抗体クローンＳＩＲＰ２９と同様に識別される。ＷＯ２０１７／１７８６５３の図７ＡおよびＢは、ＳＩＲＰβ１（「ｓｉｒｐ－ｂ」と称される。ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－ｏｎｌｉｎｅ．ｃｏｍからの製品番号ＡＢＩＮ３０７７２３１）へのクローンＳＩＲＰ２９およびＫＷＡＲ２３結合を比較しており、クローンＳＩＲＰ２９およびＫＷＡＲ２３のそれぞれがＳＩＲＰβ１に対してナノモル単位の親和性を有することが実証される。

【表２４】

表２４：

| 抗体 | hSIRPαV1結合 EC50（nM） | hSIRPαV1(P74A)結合 EC50（nM） | hSIRPαV2結合 EC50（nM） | hSIRPβ1結合 EC50（nM） | hSIRPγ結合 EC50（nM） |
|---|---|---|---|---|---|
| hSIRPα.40A | 0.114 | nd | 0.093 | nd | 0.369 |
| hSIRPα.50A | 0.773 | nd | 0.645 | nd | - |
| KWAR23 | 0.070 | 0.049 | 0.049 | 0.033 | 0.003 |
| 18D5 | 0.134 | 0.055 | nd | 0.055 | nd |

ｎｄは検出不能であり、－はテストしていない

【０５２１】

ＫＷＡＲ２３、クローン１８Ｄ５、およびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体のためのｈＣＤ４７遮断を、フローサイトメトリーにより評定した。この目的のために、ＴＨＰ－１（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ－２０２）およびＵ－９３７（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５９３．２）単球細胞株を、アッセイのｈＳＩＲＰα供給源として用いた。ＴＨＰ－１およびＵ－９３７細胞を、９６ウェル丸底組織培養プレートに播種し、４℃のＰＢＳ／１％ＢＳＡ中のＦｃＲ遮断試薬（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）および示された抗ｈＳＩＲＰα抗体（２０μｇ／ｍＬおよびその希釈物）と共に４５分間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ／１％ＢＳＡで３回洗浄し、１０μｇ／ｍＬＤｙＬｉｇｈｔ４８８標識組換えｈＣＤ４７／Ｆｃタンパク質と共に４℃で３０分間インキュベートした。この標識手順の後、細胞を２回洗浄し、０．１μｇ／ｍＬ　ＤＡＰＩ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）を含有するＰＢＳ／１％Ｂ

ＳＡに再懸濁させ、ＦＡＣＳＶｅｒｓｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でのフローサイトメトリーにより分析した。データは、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０ソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、ＬＬＣ）で処理および解析して、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ）を用いてプロットした。ヒトＩｇＧ１のＦｃドメインに融合された組換えｈＣＤ４７の結合を、増加量の抗ｈＳＩＲＰα抗体の存在下でモニタリングした。ｈＣＤ４７の遮断についてのＩＣ５０値を、このデータから計算した。ＩＣ５０値は、阻害の半量が観察された濃度を表す。

【０５２２】

表１８および表２５に示された通り、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ、ｈＳＩＲＰα．５０ＡおよびＫＷＡＲ２３抗体は、それぞれｈＳＩＲＰαＶ２およびｈＳＩＲＰαＶ１対立遺伝子を発現するＴＨＰ－１およびＵ－９３７単球細胞株の両方へのｒｈＣＤ４７／Ｆｃ結合を遮断する。抗体クローン１８Ｄ５は、Ｕ－９３７単球細胞株へのｒｈＣＤ４７／Ｆｃ結合を遮断するが、ＴＨＰ－１単球細胞株へのｒｈＣＤ４７／Ｆｃ結合を遮断せず、１８Ｄ５がｈＳＩＲＰαＶ２に結合しないという観察と一致する（表２４）。これに関連して、本発明のｈＳＩＲＰα．５０ＡおよびｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体は、抗体クローン１８Ｄ５と同様に識別される。

【表２５】

表２５：

| 抗体 | THP-1 IC50 (nM) | U-937 IC50 (nM) |
|---|---|---|
| hSIRPα.40A | 0.548 | 1.417 |
| KWAR23 | 0.132 | 0.284 |
| 18D5 | nd | 1.522 |

ｎｄは検出不能である。

【０５２３】

実施例２５：ｈＳＩＲＰα－ｈＳＩＲＰα．４０ＡとｈＳＩＲＰα－ｈＳＩＲＰα．５０Ａとの相互作用界面のマッピング

ｈＳＩＲＰα．４０ＡまたはｈＳＩＲＰα．５０Ａにより結合されたｈＳＩＲＰαへのアミノ酸を、重水素化された化学架橋と、その後の酵素消化および質量分析法を用いた検出を含む手順により明確化した。最初に、ｈＳＩＲＰα．４０Ａ抗体およびｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ抗原（ＳｉｎｏＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　１１６１２－Ｈ０８Ｈ－１００、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３２）、またはｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体およびｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ抗原をインキュベートして結合を促進し、完全性および凝集のレベルを、ＨＭ４相互作用モジュール（ＣｏｖａＩＸ）を具備したＵｌｔｒａｆｌｅｘ　ＩＩＩ　ＭＡＬＤＩ　ＴＯＦ質量分析計（Ｂｒｕｋｅｒ）により検証した。これらの対照実験では、抗体または抗原の１０μＬ試料の希釈系列（１ｍｇ／ｍＬから出発して１～１２８倍希釈）を調製した。それぞれのうち、９μＬは、Ｋ２００ＭＡＬＤＩ　ＭＳ分析キットを用い、製造業者の使用説明書に従って（ＣｏｖａＩＸ）架橋に供され、１８０分間インキュベートし、１μＬは、質量分析法に直接用いた（Ｈｉｇｈ－Ｍａｓｓ　ＭＡＬＤＩ）。質量分析法により、該抗体および抗原が予測された分子量：ｈＳＩＲＰα．４０Ａ＝１５１．６８　ｋＤａ（架橋剤を含んで１５２．７８ｋＤａ）、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ＝１５１．８０　ｋＤ（架橋剤を含んで１５３．１７　ｋＤａ）、およびｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ＝４６．０５　ｋＤａ（架橋剤を含んで４８．６７　ｋＤａ）を有することが示された。抗原－抗体複合体の特徴づけのために、混合物を過剰の抗原で作製した（ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．４０Ａの抗原：抗体比１０．８μＭ：８．５μＭ、およびｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．５０Ａの抗原：抗体比５．４μＭ：２．１３μＭ）。抗原－抗体混合物の試料９μＬは、Ｋ２００　ＭＡＬＤＩ　ＭＳ分析キットを用い、製造業者の使用説明書に従って架橋に供され、１μＬは、質量分析法に直接用いた。抗体および抗原の検出量（ｈＳＩＲＰα．４０Ａ：１５１．１８　ｋＤａ、ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ　４５．

９３ｋＤａ、ｈＳＩＲＰα．５０Ａ：１５１．６９ｋＤａ、ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ ４６．１８ｋＤａ）は、過去に検出された分子量に対応する。架橋後の抗原－抗体複合体を、ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．４０Ａでは１：１（１９５．２４ｋＤａ）および２：１（２４０．４８ｋＤａ）化学量論比の２種の非共有結合複合体として、そしてｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．５０Ａでは１：１（１９８．２４ｋＤａ）化学量論比の１種の非共有結合複合体として検出した。抗体および抗原が結合された非共有結合凝集体、非共有結合凝集体、または非特異的マルチマーは、検出されなかった。

【０５２４】

次に、ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳのペプチドマスフィンガープリンティングを実施した。試料は、製造業者の使用説明書に従ってＡＳＰ－Ｎ、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼおよびテルモリシン（ＲｏｃｈｅＤｉａｇｎｏｓｔｉｃ）タンパク質分解に供され、その後、ＬＴＱ Ｏｒｂｉｔｒａｐ ＸＬ質量分析装置（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と直列につながれたＵｌｔｉｍａｔｅ ３０００（Ｄｉｏｎｅｘ）システムを用いたｎＬＣ－ＬＴＱ Ｏｒｂｉｔｒａｐ ＭＳ／ＭＳによる分析に従った。このタンパク質分解アレイにより、配列の９８％が同定されたペプチドに含まれていた。

【０５２５】

ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ抗原上のｈＳＩＲＰα．４０ＡおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体のアミノ酸と、高分解能との相互作用を計測するために、抗原－抗体複合体（ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．４０Ａ比 １０．８μＭ：８．５μＭ、ｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳ：ｈＳＩＲＰα．５０Ａ比 ５．４μＭ：２．１３μＭ）を、重水素化架橋剤ｄ０／ｄ１２（Ｋ２００ ＭＡＬＤＩキット）と共に１８０分間インキュベートし、酵素ＡＳＰ－Ｎ、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼおよびテルモリシンでの多重酵素分解に供した。架橋ペプチドの濃縮後に、試料を高分解能質量分析法（ｎＬＣ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ ＭＳ）により分析し、作成されたデータをＸＱｕｅｓｔ（Ｊｉｎ Ｌｅｅ，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｓｙｓｔ．４：８１６－８２３（２００８））およびＳｔａｖｒｏｘ（Ｇｏｔｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ．２３：７６－８７（２０１２））を用いて解析した。ｈＳＩＲＰα．４０Ａおよびｈ ＳＩＲＰα．５０Ａのアミノ酸をｒｈＳＩＲＰα－ＨＩＳに相互作用させて、ヒトＳＩＲＰαＶ１（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３４）上にマッピングした。ｈＳＩＲＰα．４０Ａでは架橋残基が、枠内の太字で表され、ｈＳＩＲＰα．５０Ａでは下線を付された太字で表されている：

【化２】

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVG
PIQWFRGAGPGRELIYNQ**K**EG**H**FPRVTTVSDLTKRNNMDF**S**IRIGNITPADAGT**YY**CVKFRKGS
PDDVEF**K**SGAGTELSVRA**K**PSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELS
DFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTL
EVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNV
SAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLV
ALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPN
NHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

【０５２６】

Ｐ７４残基と同定された架橋残基の間のＣ－アルファ距離を、ＳＩＲＰαの結晶構造を利用してＤｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｔｕｄｉｏで測定した（ＰＤＢ ＩＤ ４ＣＭＭ）。ｈＳＩＲＰα．５０Ａについて同定された架橋残基は、Ｐ７４残基から１４．０～２１．４オングストロームのＣ－アルファ原子距離であり；ｈＳＩＲＰα．４０Ａで同定された架橋残基は、Ｐ７４残基から１６．２～３３．５オングストロームのＣ－アルファ原子距離である。Ｃ－アルファ距離は、７００Å$^2$というエピトープ－パラトープ表面積の予測範

囲内にあてはまる（Ｒｏｗｌｅｙ ｅｔ ａｌ．, Ｂｉｏｔｅｃｈ. Ａｎｎ. Ｒｅｖ. １０：１５１－１８８（２００４））。同定された残基および表面積は、抗ｈＳＩＲＰα抗体ＫＷＡＲ２３の結合エピトープと明確に異なる（Ｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．, Ｐｒｏｃ. Ｎａｔｌ Ａｃａｄ. Ｓｃｉ. ＵＳＡ １１４：Ｅ１０５７８－Ｅ１０５８５（２０１７））。

【０５２７】

実施例２６：ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）、およびｈＳＩＲＰβ１への結合についてのｈＳＩＲＰα抗体の比較

ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（Ｐ７４Ａ）、およびｈＳＩＲＰβ１への結合についてのモノクローナル抗ｈＳＩＲＰα抗体（例えば、当該技術分野で知られるｈＳＩＲＰα抗体であるＫＷＡＲ２３（米国特許第ＣＡ２９３９２９３　Ａ１号）、１８Ｄ５（特許ＷＯ２０１７／１７８６５３　Ａ２号）、および様々な市販のｈＳＩＲＰα抗体）の特異性を、ＣＥＬＩＳＡにより評価した。ｐＣＩ－ｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン所在）にサブクローニングされたｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（ｐ７４Ａ）、およびｈＳＩＲＰβ１の全長オープンリーディングフレームをコードするｃＤＮＡを発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－６１）を用いて、反応性を確認した。ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１、ＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰαＶ１（ｐ７４Ａ）、およびＣＨＯ－Ｋ１．ｈＳＩＲＰβ１細胞を、９６ウェル平底組織培養プレート内の培地（５％新生仔ウシ血清（ＢｉｏＷｅｓｔ）およびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）を補充されたＤＭＥＭ－Ｆ１２（Ｇｉｂｃｏ））に播種し、３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で２４時間インキュベートした。次に、培地を除去して、細胞を精製ｈＳＩＲＰα抗体（１０μｇ／ｍＬおよびその希釈物を使用）と共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、ヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、またはヤギ抗ウサギＩｇＧ－ＨＲＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）のいずれかと共に３７℃、５％$CO_2$および湿度９５％で１時間インキュベートした。次に、細胞をＰＢＳ－Ｔで３回洗浄し、ｈＳＩＲＰαＶ１、ｈＳＩＲＰαＶ１（ｐ７４Ａ）、およびｈＳＩＲＰβ１に対する免疫反応性を、ＴＭＢ Ｓｔａｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｈｒｏｍｏｇｅｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で視覚化した。反応を、０．５Ｍ $H_2SO_4$で停止させて、吸光度を４５０および６１０ｎｍで読み取った。全結合シグナルの５０％が観察された濃度であるＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ６（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ, Ｉｎｃ.）を用いて計算した。

【０５２８】

表２６に示される通り、ＫＷＡＲ２３、クローン１８Ｄ５、および全ての市販されるモノクローナル抗ｈＳＩＲＰα抗体は、ｈＳＩＲＰαＶ１のＰ７４Ａ変異体に結合することができるが、本発明のｈＳＩＲＰα．４０ＡおよびｈＳＩＲＰα．５０Ａ抗体は、テストされた条件ではｈＳＩＲＰαＶ１のＰ７４Ａ変異体に結合しない。

【表２６】

表２６：

| 抗体 | hSIRPαV1結合 EC50（nM） | hSIRPαV1(P74A)結合 EC50（nM） | hSIRPβ1結合 EC50（nM） |
|---|---|---|---|
| hSIRPα.40A | 0.053 | nd | nd |
| hSIRPα.50A | 0.307 | nd | nd |
| KWAR23 | 0.135 | 0.077 | 0.065 |
| 18D5 | 0.128 | 0.073 | 0.064 |
| 抗hSIRPα（クローンSE5A5） | 0.156 | 0.207 | 0.105 |
| 抗hSIRPα（クローン7B3） | 0.122 | 0.141 | 0.115 |
| 抗hSIRPα（クローン1C6） | 0.329 | 0.440 | > 2.817 |
| 抗hSIRPα（クローン27） | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンSE7C2） | > 7.010 | > 6.139 | nd |
| 抗hSIRPα（クローンP3C4） | 0.179 | 0.197 | 0.160 |
| 抗hSIRPα（クローン2A4A5） | nd | nd | > 6.456 |
| 抗hSIRPα（クローン15-414） | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン1H1） | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローンC-7） | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン03） | > 8.247 | > 8.992 | > 6.092 |
| 抗hSIRPα（クローン5E10） | nd | nd | nd |
| 抗hSIRPα（クローン602411） | 0.047 | 0.076 | 0.051 |
| 抗hSIRPα（クローンEPR16264） | > 1.166 | > 1.999 | nd |
| 抗hSIRPα（クローンD6I3M） | > 6.413 | > 121.509 | nd |
| 抗hSIRPα（クローン001） | > 0.868 | > 1.192 | nd |
| 抗hSIRPα（クローンREA144） | > 3.661 | > 4.793 | > 3.075 |

ｎｄは検出不能である

【表２７】

実施例２７：本明細書で参照される配列

| 種類 | SEQ ID NO: | 配列 |
|---|---|---|
| 50A 重鎖 CDR1（アミノ酸配列） | 1 | NYYIH |
| 50A 重鎖 CDR2（アミノ酸配列） | 2 | WIYPGNVNTKYNEKFKA |
| 50A 重鎖 CDR3（アミノ酸配列） | 3 | PTIIATDFDV |
| 50A 軽鎖 CDR1（アミノ酸配列） | 4 | KASQGVGTAVG |
| 50A 軽鎖 CDR2（アミノ酸配列） | 5 | WASTRHT |
| 50A 軽鎖 CDR3（アミノ酸配列） | 6 | QQYSTYPFT |
| ヒト化 50 重鎖可変領域（コンセンサス配列） | 7 | EVQLX$_1$X$_2$SGX$_3$EX$_4$VKPGASVX$_5$X$_6$SCKASGFTFTNYYIHWVRQX$_7$PX$_8$QGLEWX$_9$GWIYPGNVNTKYNEKFKAX$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$TADKSTSTX$_{14}$YMX$_{15}$LSSLX$_{16}$SX$_{17}$DX$_{18}$AVYYCARPTIIATDFDVWGQGTX$_{19}$VTVSS<br><br>ここで：<br>X$_1$ = Q, V<br>X$_2$ = Q, E<br>X$_3$ = A, S<br>X$_4$ = V, L<br>X$_5$ = K, M<br>X$_6$ = V, I<br>X$_7$ = A, R<br>X$_8$ = G, E<br>X$_9$ = I, M<br>X$_{10}$ = R, K<br>X$_{11}$ = V, A<br>X$_{12}$ = T, I<br>X$_{13}$ = I, M<br>X$_{14}$ = A, V<br>X$_{15}$ = D, E, Q<br>X$_{16}$ = R, T<br>X$_{17}$ = E, D<br>X$_{18}$ = T, M<br>X$_{19}$ = T, L |
| ヒト化 50 軽鎖可変領域（コンセンサス配列） | 8 | X$_1$X$_2$X$_3$X$_4$TQSPSX$_5$LSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQX$_6$KPGKX$_7$PKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTX$_8$FTLX$_9$IX$_{10}$X$_{11}$LQPEDX$_{12}$AX$_{13}$YYCQQYSTYPFTFGGGTKX$_{14}$EIK<br><br>ここで：<br>X$_1$ = D, E<br>X$_2$ = I, L<br>X$_3$ = V, Q |

| | | |
|---|---|---|
| | | $X_4$ = L, M<br>$X_5$ = F, S<br>$X_6$ = Q, K<br>$X_7$ = A, S, V<br>$X_8$ = E, D<br>$X_9$ = T, A<br>$X_{10}$ = S, N<br>$X_{11}$ = S, N, G<br>$X_{12}$ = F, I, V<br>$X_{13}$ = A, D, T<br>$X_{14}$ = L, V |
| hSIRPα.50AVH1（ヌクレオチド配列） | 9 | GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG<br>GTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTTCACCTTCACCAACTACTACATCCACTGGGTGCGA<br>CAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAAC<br>ACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGCCCGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACC<br>TCCACCGCCTACATGGACCTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACAACC<br>GTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.50AVH1（アミノ酸配列） | 10 | EVQLQQSGAEVVKPGASVKVSCKASGFTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKARVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARPTIIATDFDVWGQGTT<br>VTVSS |
| hSIRPα.50AVH2（ヌクレオチド配列） | 11 | GAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGCTCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAG<br>GTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCTTCACCAACTACTACATCCACTGGGTGCGA<br>CAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAAC<br>ACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACCATCACCGCCGACAAGTCCACC<br>TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGTGCCCGGCCTACCATCATTGCCACCGACTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACACTC<br>GTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.50AVH2（アミノ酸配列） | 12 | EVQLVESGSELVKPGASVKVSCKASGFTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPTIIATDFDVWGQGTL<br>VTVSS |
| hSIRPα.50AVH3（ヌクレオチド配列） | 13 | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCCGTGATG<br>ATCTCCTGCAAGGCCTCCGGCTTCACCTTCACCAACTACTACATCCACTGGGTGCGA<br>CAGCGGCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAAC<br>ACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGCCCGCGTGATCATGACCGCCGACAAGTCCACC<br>TCCACCGTGTACATGCAGCTGTCCTCCCTGACCTCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTC<br>GTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.50AVH3（アミノ酸配列） | 14 | EVQLVQSGAEVVKPGASVMISCKASGFTFTNYYIHWVRQRPGQGLEWIGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKARVIMTADKSTSTVYMQLSSLTSEDTAVYYCARPTIIATDFDVWGQGTL<br>VTVSS |
| hSIRPα.50AVH4（ヌクレオチド配列） | 15 | GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG<br>GTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTTCACCTTCACCAACTACTACATCCACTGGGTGCGA<br>CAGCGGCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAAC<br>ACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACCATCACCGCCGACAAGTCCACC<br>TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGACCTCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACAACC<br>GTGACCGTGTCCTCT |

| | | |
|---|---|---|
| hSIRPα.50AVH4（アミノ酸配列） | 16 | EVQLQQSGAELVKPGASVKVSCKASGFTFTNYYIHWVRQRPGQGLEWMGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARPTIIATDFDVWGQGTT<br>VTVSS |
| hSIRPα.50AVH5（ヌクレオチド配列） | 17 | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG<br>GTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTTCACCTTCACCAACTACTACATCCACTGGGTGCGA<br>CAGGCCCCCGAGCAGGGACTGGAATGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAAC<br>ACCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGCCCGCGTGACCATGACCGCCGACAAGTCTACC<br>TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGACGACATGGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACAACC<br>GTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.50AVH5（アミノ酸配列） | 18 | EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGFTFTNYYIHWVRQAPEQGLEWIGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKARVTMTADKSTSTAYMELSSLRSDDMAVYYCARPTIIATDFDVWGQGTT<br>VTVSS |
| hSIRPα.50AVL1（ヌクレオチド配列） | 19 | GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCAGCTTCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGGGCGTGGGCACCGCTGTGGGATGGTATCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGC<br>GTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCC<br>AGCCTGCAGCCCGAGGATTTCGCCGCCTACTACTGCCAGCAGTACTCCACCTACCCC<br>TTCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.50AVL1（アミノ酸配列） | 20 | DIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG<br>VPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAAYYCQQYSTYPFTFGGGTKLEIK |
| hSIRPα.50AVL2（ヌクレオチド配列） | 21 | GACATCGTGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGGGCGTGGGCACCGCTGTGGGATGGTATCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGC<br>GTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCC<br>AACCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCGACTACTACTGCCAGCAGTACTCCACCTACCCC<br>TTCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.50AVL2（アミノ酸配列） | 22 | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG<br>VPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFADYYCQQYSTYPFTFGGGTKVEIK |
| hSIRPα.50AVL3（ヌクレオチド配列） | 23 | GAGCTCGTGATGACCCAGTCCCCTTCCAGCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGGGCGTGGGCACCGCTGTGGGATGGTATCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGC<br>GTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGGCCATCTCC<br>AGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCGACTACTACTGCCAGCAGTACTCCACCTACCCC<br>TTCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.50AVL3（アミノ酸配列） | 24 | ELVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG<br>VPDRFSGSGSGTDFTLAISSLQPEDIADYYCQQYSTYPFTFGGGTKVEIK |
| hSIRPα.50AVL4（ヌクレオチド配列） | 25 | GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGGGCGTGGGCACCGCTGTGGGCTGGTATCAGAAA<br>AAGCCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCAGACACACCGGC<br>GTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAAC<br>GGCCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTCCACCTACCCC<br>TTCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.50AVL4（アミノ酸配列） | 26 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQKKPGKVPKLLIYWASTRHTG<br>VPDRFSGSGSGTDFTLTINGLQPEDVATYYCQQYSTYPFTFGGGTKLEIK |
| hSIRPα.50AVL5（ヌクレオチド配列） | 27 | GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCAGCTTCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGGGCGTGGGCACCGCTGTGGGATGGTATCAGCAG<br>AAGCCCGGCAAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCAGACACACCGGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | GTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCTCC<br>AACCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCGCCTACTACTGCCAGCAGTACTCCACCTACCCC<br>TTCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.50AVL5（アミノ酸配列） | 28 | DIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQGVGTAVGWYQQKPGKSPKLLIYWASTRHTG<br>VPDRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFAAYYCQQYSTYPFTFGGGTKLEIK |
| hSIRPα.50A マウス VH（ヌクレオチド配列） | 29 | CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTTAGG<br>ATATCCTGCAAGGCTTCTGGCTTCACCTTCACAAACTACTATATACACTGGGTGAAG<br>CAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAATGTTAAT<br>ACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCC<br>ACCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGGCCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTC<br>TGTGCAAGACCTACGATAATAGCTACGGACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACG<br>GTCACCGTCTCCTCA |
| hSIRPα.50A マウス VH（アミノ酸配列） | 30 | QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGFTFTNYYIHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNVN<br>TKYNEKFKAKATLTADKSSTTAYMQLSSLASEDSAVYFCARPTIIATDFDVWGAGTT<br>VTVSS |
| hSIRPα.50A マウス VL（ヌクレオチド配列） | 31 | GACATTGTCATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC<br>AACATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGGTGTGGGTACTGCTGTAGGCTGGTATCAACAG<br>AAACCAGGGCAATCTCCTAGACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGA<br>GTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCGCCATTAGC<br>AATGTGCAGTCTGAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATATAGCACCTATCCG<br>TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAATCTAGAAATAAAA |
| hSIRPα.50A マウス VL（アミノ酸配列） | 32 | DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVGTAVGWYQQKPGQSPRLLIYWASTRHTG<br>VPDRFTGSGSGTDFSLAISNVQSEDLADYFCQQYSTYPFTFGGGTNLEIK |
| ヒト SIRPα V1（ヌクレオチド配列） | 33 | ATGGAGCCCGCCGGCCCGGCCCCCGGCCGCCTCGGGCCGCTGCTCTGCCTGCTGCTC<br>GCCGCGTCCTGCGCCTGGTCAGGAGTGGCGGGTGAGGAGGAGCTGCAGGTGATTCAG<br>CCTGACAAGTCCGTGTTGGTTGCAGCTGGAGAGACAGCCACTCTGCGCTGCACTGCG<br>ACCTCTCTGATCCCTGTGGGGCCCATCCAGTGGTTCAGAGGAGCTGGACCAGGCCGG<br>GAATTAATCTACAATCAAAAAGAAGGCCACTTCCCCCGGGTAACAACTGTTTCAGAC<br>CTCACAAAGAGAAACAACATGGACTTTTCCATCCGCATCGGTAACATCACCCCAGCA<br>GATGCCGGCACCTACTACTGTGTGAAGTTCCGGAAAGGGAGCCCCGATGACGTGGAG<br>TTTAAGTCTGGAGCAGGCACTGAGCTGTCTGTGCGCGCCAAACCCTCTGCCCCCGTG<br>GTATCGGGCCCTGCGGCGAGGGCCACACCTCAGCACACAGTGAGCTTCACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCTCACCCAGAGACATCACCCTGAAATGGTTCAAAAATGGGAATGAG<br>CTCTCAGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCGTAGGAGAGAGCGTGTCCTACAGCATC<br>CACAGCACAGCCAAGGTGGTGCTGACCCGCGAGGACGTTCACTCTCAAGTCATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTCACCTTGCAGGGGGACCCTCTTCGTGGGACTGCCAACTTGTCT<br>GAGACCATCCGAGTTCCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCCCGTGAGGGCAGAG<br>AACCAGGTGAATGTCACCTGCCAGGTGAGGAAGTTCTACCCCCAGAGACTACAGCTG<br>ACCTGGTTGGAGAATGGAAACGTGTCCCGGACAGAAACGGCCTCAACCGTTACAGAG<br>AACAAGGATGGTACCTACAACTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAATGTATCTGCCCAC<br>AGGGATGATGTGAAGCTCACCTGCCAGGTGGAGCATGACGGGCAGCCAGCGGTCAGC<br>AAAAGCCATGACCTGAAGGTCTCAGCCCACCCGAAGGAGCAGGGCTCAAATACCGCC<br>GCTGAGAACACTGGATCTAATGAACGGAACATCTATATTGTGGTGGGTGTGGTGTGC<br>ACCTTGCTGGTGGCCCTACTGATGGCCGGCCCTCTACCTCGTCCGAATCAGACAGAAG<br>AAAGCCCAGGGCTCCACTTCTTCTACAAGGTTGCATGAGCCCGAGAAGAATGCCAGA<br>GAAATAACACAGGACACAAATGATATCACATATGCAGACCTGAACCTGCCCAAGGGG<br>AAGAAGCCTGCTCCCCAGGCTGCGGAGCCCAACAACCACACGGAGTATGCCAGCATT<br>CAGACCAGCCCGCAGCCCGCGTCGGAGGACACCCTCACCTATGCTGACCTGGACATG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GTCCACCTCAACCGGACCCCCAAGCAGCCGGCCCCCAAGCCTGAGCCGTCCTTCTCA<br>GAGTACGCCAGCGTCCAGGTCCCGAGGAAG |
| ヒト SIRPαV1（アミノ酸配列） | 34 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV2（ヌクレオチド配列） | 35 | ATGGAACCTGCCGGACCTGCCCCTGGCAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGAGCGTGTCCGTGGCTGCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCACTGTACCGTG<br>ACCAGCCTGATCCCCGTGGGCCCCATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAG<br>AGCACCAAGCGCGAGAACATGGACTTCAGCATCAGCATCTCCAACATCACCCCTGCC<br>GACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCAGAAAGGGCAGCCCCGACACCGAGTTC<br>AAGAGCGGCGCTGGAACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAGCCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>TCTGGACCTGCCGCCAGAGCTACACCTCAGCACACCGTGTCTTTCACATGCGAGAGC<br>CACGGCTTCAGCCCCAGAGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>AGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACAGCATCCAC<br>AGCACCGCCAAGGTGGTGCTGACCCGCGAGGATGTGCACAGCCAAGTGATCTGCGAG<br>GTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCTAACCTGAGCGAG<br>ACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCCGTGCGGGCTGAGAAC<br>CAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCTCAGAGACTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGAAACGTGTCCAGAACCGAGACAGCCAGCACCGTGACAGAGAAC<br>AAGGACGGCACATACAACTGGATGAGCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCACAGA<br>GATGACGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCTAAG<br>AGCCACGACCTGAAGGTGTCCGCTCACCCCAAAGAGCAGGGCAGCAACACCGCCGCT<br>GAGAACACAGGCAGCAACGAGAGAAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGCACC<br>CTGCTGGTGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCAGACAGAAGAAG<br>GCCCAGGGCTCCACCTCCAGCACCAGACTGCACGAGCCTGAGAAGAACGCCCGCGAG<br>ATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAG<br>AAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACAGAGTACGCCAGCATCCAG<br>ACCAGCCCTCAGCCTGCCAGCGAGGACACACTGACATACGCCGATCTGGACATGGTG<br>CACCTGAACAGAACCCCCAAGCAGCCCGCTCCCAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCTGAG<br>TACGCCTCCGTGCAGGTGCCCAGAAAA |
| ヒト SIRPαV2（アミノ酸配列） | 36 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTV<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICE<br>VAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLT<br>WLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSK<br>SHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKK<br>AQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQ<br>TSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒトSIRPβ1（ヌクレオ | 37 | ATGCCCGTGCCAGCCTCCTGGCCCCACCTTCCTAGTCCTTTCCTGCTGATGACGCTA |

| | | |
|---|---|---|
| チド配列） | | CTGCTGGGGAGACTCACAGGAGTGGCAGGTGAGGACGAGCTACAGGTGATTCAGCCT<br>GAAAAGTCCGTATCAGTTGCAGCTGGAGAGTCGGCCACTCTGCGCTGTGCTATGACG<br>TCCCTGATCCCTGTGGGGCCCATCATGTGGTTTAGAGGAGCTGGAGCAGGCCGGGAA<br>TTAATCTACAATCAGAAAGAAGGCCACTTCCCACGGGTAACAACTGTTTCAGAACTC<br>ACAAAGAGAAACAACCTGGACTTTTCCATCAGCATCAGTAACATCACCCCAGCAGAC<br>GCCGGCACCTACTACTGTGTGAAGTTCCGGAAAGGGAGCCCTGACGACGTGGAGTTT<br>AAGTCTGGAGCAGGCACTGAGCTGTCTGTGCGCGCCAAACCCTCTGCCCCCGTGGTA<br>TCGGGCCCTGCGGTGAGGGCCACACCTGAGCACACAGTGAGCTTCACCTGCGAGTCC<br>CATGGCTTCTCTCCCAGAGACATCACCCTGAAATGGTTCAAAAATGGGAATGAGCTC<br>TCAGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCGCAGGAGACAGTGTGTCCTACAGCATCCAC<br>AGCACAGCCAGGGTGGTGCTGACCCGTGGGGACGTTCACTCTCAAGTCATCTGCGAG<br>ATAGCCCACATCACCTTGCAGGGGGACCCTCTTCGTGGGACTGCCAACTTGTCTGAG<br>GCCATCCGAGTTCCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCCCATGAGGGCAGAGAAC<br>CAGGCAAACGTCACCTGCCAGGTGAGCAATTTCTACCCCCGGGGACTACAGCTGACC<br>TGGTTGGAGAATGGAAATGTGTCCCGGACAGAAACAGCTTCGACCCTCATAGAGAAC<br>AAGGATGGCACCTACAACTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAACACCTGTGCCCACAGG<br>GACGATGTGGTGCTCACCTGTCAGGTGGAGCATGATGGGCAGCAAGCAGTCAGCAAA<br>AGCTATGCCCTGGAGATCTCAGCGCACCAGAAGGAGCACGGCTCAGATATCACCCAT<br>GAAGCAGCGCTGGCTCCTACTGCTCCACTCCTCGTAGCTCTCCTCCTGGGCCCCAAG<br>CTGCTACTGGTGGTTGGTGTCTCTGCCATCTACATCTGCTGGAAACAGAAGGCC |
| ヒト SIRPβ1（アミノ酸配列） | 38 | MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMT<br>SLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPAD<br>AGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAVRATPEHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICE<br>IAHITLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQLT<br>WLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAVSK<br>SYALEISAHQKEHGSDITHEAALAPTAPLLVALLLGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA |
| ヒト SIRPγ（ヌクレオチド配列） | 39 | ATGCCTGTCCCAGCCTCCTGGCCCCATCCTCCTGGTCCTTTCCTGCTTCTGACTCTA<br>CTGCTGGGACTTACAGAAGTGGCAGGTGAGGAGGAGCTACAGATGATTCAGCCTGAG<br>AAGCTCCTGTTGGTCACAGTTGGAAAGACAGCCACTCTGCACTGCACTGTGACCTCC<br>CTGCTTCCCGTGGGACCCGTCCTGTGGTTCAGAGGAGTTGGACCAGGCCGGGAATTA<br>ATCTACAATCAAAAAGAAGGCCACTTCCCCAGGGTAACAACAGTTTCAGACCTCACA<br>AAGAGAAACAACATGGACTTTTCCATCCGCATCAGTAGCATCACCCCAGCAGATGTC<br>GGCACATACTACTGTGTGAAGTTTCGAAAAGGGAGCCCTGAGAACGTGGAGTTTAAG<br>TCTGGACCAGGCACTGAGATGGCTTTGGGTGCCAAACCCTCTGCCCCCGTGGTATTG<br>GGCCCTGCGGCGAGGACCACACCTGAGCATACAGTGAGTTTCACCTGTGAGTCCCAT<br>GGCTTCTCTCCCAGAGACATCACCCTGAAATGGTTCAAAAATGGGAATGAGCTCTCA<br>GACTTCCAGACCAACGTGGACCCCACAGGACAGAGTGTGGCCTACAGCATCCGCAGC<br>ACAGCCAGGGTGGTACTGGACCCCTGGGACGTTCGCTCTCAGGTCATCTGCGAGGTG<br>GCCCATGTCACCTTGCAGGGGGACCCTCTTCGTGGGACTGCCAACTTGTCTGAGGCC<br>ATCCGAGTTCCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCCCATGAGGGTGGGGAACCAG<br>GTAAACGTCACCTGCCAGGTGAGGAAGTTCTACCCCCAGAGCCTACAGCTGACCTGG<br>TCGGAGAATGGAAACGTGTGCCAGAGAGAAACAGCCTCGACCCTTACAGAGAACAAG<br>GATGGTACCTACAACTGGACAAGCTGGTTCCTGGTGAACATATCTGACCAAAGGGAT<br>GATGTGGTCCTCACCTGCCAGGTGAAGCATGATGGGCAGCTGGCGGTCAGCAAACGC<br>CTTGCCCTAGAGGTCACAGTCCACCAGAAGGACCAGAGCTCAGATGCTACCCCTGGC<br>CCGGCATCATCCCTTACTGCGCTGCTCCTCATAGCTGTCCTCCTGGGCCCCATCTAC<br>GTCCCCTGGAAGCAGAAGACC |

| | | |
|---|---|---|
| ヒト SIRPγ（アミノ酸配列） | 40 | MPVPASWPHPPGPFLLLTLLLGLTEVAGEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTS<br>LLPVGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADV<br>GTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCESH<br>GFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEV<br>AHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQVRKFYPQSLQLTW<br>SENGNVCQRETASTLTENKDGTYNWTSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKHDGQLAVSKR<br>LALEVTVHQKDQSSDATPGPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT |
| ヒト CD47（ヌクレオチド配列） | 41 | ATGTGGCCTCTGGTGGCCGCTCTGCTGCTGGGCTCTGCTTGTTGTGGATCCGCCCAG<br>CTGCTGTTCAACAAGACCAAGTCCGTGGAGTTCACCTTCTGCAACGATACCGTCGTG<br>ATCCCCTGCTTCGTGACCAACATGGAAGCCCAGAACACCACCGAGGTGTACGTGAAG<br>TGGAAGTTCAAGGGCCGGGACATCTACACCTTCGACGGCGCCCTGAACAAGTCCACC<br>GTGCCCACCGATTTCTCCAGCGCCAAGATCGAGGTGTCACAGCTGCTGAAGGGCGAC<br>GCCTCCCTGAAGATGGACAAGTCCGACGCCGTGTCCCACACCGGCAACTACACCTGT<br>GAAGTGACCGAGCTGACCAGAGAGGGCGAGACAATCATCGAGCTGAAGTACCGGGTG<br>GTGTCCTGGTTCAGCCCCAACGAGAACATCCTGATCGTGATCTTCCCCATCTTCGCC<br>ATCCTGCTGTTCTGGGGCCAGTTCGGCATCAAGACCCTGAAGTACAGATCCGGCGGC<br>ATGGACGAAAAGACAATCGCCCTGCTGGTGGCTGGCCTCGTGATCACCGTGATTGTG<br>ATCGTGGGCGCTATCCTGTTCGTGCCCGGCGAGTACAGCCTGAAGAATGCTACCGGC<br>CTGGGCCTGATTGTGACCTCCACCGGAATCCTGATCCTGCTGCACTACTACGTGTTC<br>TCCACCGCTATCGGCCTGACCTCCTTCGTGATCGCCATTCTCGTGATCCAAGTGATC<br>GCCTACATCCTGGCCGTCGTGGGCCTGTCCCTGTGTATCGCCGCCTGCATCCCTATG<br>CACGGCCCCCTGCTGATCTCCGGCCTGTCTATTCTGGCCCTGGCTCAGCTGCTGGGA<br>CTGGTGTACATGAAGTTCGTGGCCTCCAACCAGAAAACCATCCAGCCCCCTCGGAAG<br>GCCGTGGAAGAACCCCTGAACGCCTTCAAAGAATCCAAGGGCATGATGAACGACGAA |
| ヒト CD47（アミノ酸配列） | 42 | MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVK<br>WKFKGRDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTC<br>EVTELTREGETIIELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGG<br>MDEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVF<br>STAIGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLG<br>LVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMMNDE |
| ヒト SIRPαV3（ヌクレオチド配列） | 43 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCTGTGTACCGTG<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCCATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAG<br>TCCACCAAGCGCGAGAACATGGACTTCTCCATCTCCATCAGCAACATCACCCCTGCC<br>GACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACACCGAGTTC<br>AAGTCTGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>TCTGGACCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGTCC<br>CACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>AGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGAGCGTGTCCTACTCCATCCAC<br>TCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAG<br>GTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCCGAG<br>ACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCAGTGCGGGCCGAGAAC<br>CAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCAGCACCGTGACCGAGAAC<br>AAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCACCGG<br>GACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCCAAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | AGCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCT<br>GAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGCACC<br>CTGCTGGTGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAGAAG<br>GCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGAGAG<br>ATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAG<br>AAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATCCAG<br>ACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGGTG<br>CACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCTGAG<br>TACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV3（アミノ酸配列） | 44 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVSVAAGESAILLCTV<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICE<br>VAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLT<br>WLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSK<br>SHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKK<br>AQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQ<br>TSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV4（ヌクレオチド配列） | 45 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGGCCTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCACTGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGACCCATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCGGCAACATCACCCCTGCC<br>GATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGAGCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCAGTGCGGGCCGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV4（アミノ酸配列） | 46 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEGLQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE |

| | | |
|---|---|---|
| | | SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV5（ヌクレオチド配列） | 47 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTTCGTGCTGGTGGCCGCTGGCGAGACAGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCGGCAACATCACCCCTGCC<br>GATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCAGTGCGGGCCGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACTGCCTCCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV5（アミノ酸配列） | 48 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKFVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV6（ヌクレオチド配列） | 49 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCTGCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCCCCATCCGGATCGGCAACATCACCCCTGCC |

10 20 30 40

| | | |
|---|---|---|
| | | GATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCCGTGCGGGCTGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV6（アミノ酸配列） | 50 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFPIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV8（ヌクレオチド配列） | 51 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCTGCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAG<br>TCCACCAAGCGCGAGAACATGGACTTCTCCATCTCCATCAGCAACATCACCCCTGCC<br>GACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACACCGAGTTC<br>AAGTCTGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>TCTGGACCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGTCC<br>CACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>AGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACTCCATCCAC<br>TCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAG<br>GTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCCGAG<br>ACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCCGTGCGGGCTGAGAAC<br>CAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCAGCACCGTGACCGAGAAC<br>AAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCACCGG<br>GACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCCAAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | AGCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCT<br>GAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGCACC<br>CTGCTGGTGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAGAAG<br>GCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGAGAG<br>ATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAG<br>AAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATCCAG<br>ACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGGTG<br>CACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCTGAG<br>TACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV8（アミノ酸配列） | 52 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICE<br>VAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLT<br>WLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSK<br>SHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKK<br>AQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQ<br>TSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPαV9（ヌクレオチド配列） | 53 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCTGCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCTCCAACATCACCCCTGCC<br>GACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCCGTGCGGGCTGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| ヒト SIRPαV9（アミノ酸配列） | 54 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE |

10 20 30 40

| | | |
|---|---|---|
| | | SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| hSIRPα-Vβ C1α C2α<br>(ヌクレオチド配列) | 55 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAGGACGAGCTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGAGAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCTGGCGAGTCTGCCACCCTGAGATGCGCTATG<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAG<br>CTGACCAAGCGGAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCATCAGCAACATCACCCCTGCC<br>GACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGAACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGAGCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCTGTGCGGGCCGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCAGCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCTGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCCGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| hSIRPα-Vβ C1α C2α<br>(アミノ酸配列) | 56 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAM<br>TSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| hSIRPα-Vα C1β C2α<br>(ヌクレオチド配列) | 57 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCTGCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCGGCAACATCACCCCTGCC |

| | | |
|---|---|---|
| | | GATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCCGTG<br>GTGTCTGGACCTGCCGTGCGAGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCAGCCGGCGACTCCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCTACCGCCAGAGTGGTGCTGACCAGAGGCGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGATCGCCCATATCACACTGCAGGGCGACCCCCTGAGAGGCACCGCTAACCTGTCT<br>GAGACAATCCGGGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACTCAGCAGCCAGTGCGGGCCGAG<br>AACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC<br>CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGCCTGCCGTGTCC<br>AAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCTAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCCGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| hSIRPα-Vα C1β C2α<br>(アミノ酸配列) | 58 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAVRATPEHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVIC<br>EIAHITLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| hSIRPα-Vα C1α C2β<br>(ヌクレオチド配列) | 59 | ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGTGTCTGCTGCTG<br>GCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAG<br>CCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCTGCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCC<br>ACCTCCCTGATCCCCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGA<br>GAGCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAC<br>CTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCGGCAACATCACCCCTGCC<br>GATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAG<br>TTCAAATCCGGCGCTGGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTG<br>GTGTCTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAG<br>CTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGTGGGCGAGTCCGTGTCCTACTCCATC<br>CACTCCACCGCCAAGGTGGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGTCC<br>GAGACAATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCTATGAGAGCCGAG<br>AACCAGGCCAACGTGACCTGCCAGGTGTCCAACTTCTACCCTCGGGGCCTGCAGCTG<br>ACCTGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAG<br>AACAAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACACCTGTGCCCAC<br>CGGGACGATGTGGTGCTGACCTGTCAGGTGGAACACGATGGCCAGCAGGCCGTGTCC |

| | | |
|---|---|---|
| | | AAGTCCTACGCTCTGGAAGTGTCCGCCCACCCCAAAGAGCAGGGCTCTAATACCGCC<br>GCTGAGAACACCGGCTCCAACGAGCGGAACATCTACATCGTCGTGGGCGTCGTGTGC<br>ACCCTGCTGGTGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAAG<br>AAGGCTCAGGGCTCCACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCTGAGAAGAACGCCAGA<br>GAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCGACCTGAACCTGCCCAAGGGC<br>AAGAAGCCTGCCCCTCAGGCTGCCGAGCCTAACAACCACACCGAGTACGCCTCCATC<br>CAGACCAGCCCTCAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATG<br>GTGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAGCTTCTCT<br>GAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA |
| hSIRPα-Vα C1α C2β<br>(アミノ酸配列) | 60 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQL<br>TWLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAVS<br>KSYALEVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒト SIRPα V1(P74A)<br>(ヌクレオチド配列) | 61 | ATGGAGCCCGCCGGCCCGGCCCCCGGCCGCCTCGGGCCGCTGCTCTGCCTGCTGCTC<br>GCCGCGTCCTGCGCCTGGTCAGGAGTGGCGGGTGAGGAGGAGCTGCAGGTGATTCAG<br>CCTGACAAGTCCGTGTTGGTTGCAGCTGGAGAGACAGCCACTCTGCGCTGCACTGCG<br>ACCTCTCTGATCCCTGTGGGGCCCATCCAGTGGTTCAGAGGAGCTGGAGCAGGCCGG<br>GAATTAATCTACAATCAAAAAGAAGGCCACTTCCCCCGGGTAACAACTGTTTCAGAC<br>CTCACAAAGAGAAACAACATGGACTTTTCCATCCGCATCGGTAACATCACCCCAGCA<br>GATGCCGGCACCTACTACTGTGTGAAGTTCCGGAAAGGGAGCCCCGATGACGTGGAG<br>TTTAAGTCTGGAGCAGGCACTGAGCTGTCTGTGCCGCCAAACCCTCTGCCCCCGTG<br>GTATCGGGCCCTGCGGCGAGGGCCACACCTCAGCACACAGTGAGCTTCACCTGCGAG<br>TCCCACGGCTTCTCACCCAGAGACATCACCCTGAAATGGTTCAAAAATGGGAATGAG<br>CTCTCAGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCGTAGGAGAGAGCGTGTCCTACAGCATC<br>CACAGCACAGCCAAGGTGGTGCTGACCCGCGAGGACGTTCACTCTCAAGTCATCTGC<br>GAGGTGGCCCACGTCACCTTGCAGGGGGACCCTCTTCGTGGGACTGCCAACTTGTCT<br>GAGACCATCCGAGTTCCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCCCGTGAGGGCAGAG<br>AACCAGGTGAATGTCACCTGCCAGGTGAGGAAGTTCTACCCCCAGAGACTACAGCTG<br>ACCTGGTTGGAGAATGGAAACGTGTCCCGGACAGAAACGGCCTCAACCGTTACAGAG<br>AACAAGGATGGTACCTACAACTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAATGTATCTGCCCAC<br>AGGGATGATGTGAAGCTCACCTGCCAGGTGGAGCATGACGGGCAGCCAGCGGTCAGC<br>AAAAGCCATGACCTGAAGGTCTCAGCCCACCCGAAGGAGCAGGGCTCAAATACCGCC<br>GCTGAGAACACTGGATCTAATGAACGGAACATCTATATTGTGGTGGGTGTGGTGTGC<br>ACCTTGCTGGTGGCCCTACTGATGGCGGCCCTCTACCTCGTCCGAATCAGACAGAAG<br>AAAGCCCAGGGCTCCACTTCTTCTACAAGGTTGCATGAGCCCGAGAAGAATGCCAGA<br>GAAATAACACAGGACACAAATGATATCACATATGCAGACCTGAACCTGCCCAAGGGG<br>AAGAAGCCTGCTCCCCAGGCTGCGGAGCCCAACAACCACACGGAGTATGCCAGCATT<br>CAGACCAGCCCGCAGCCCGCGTCGGAGGACACCCTCACCTATGCTGACCTGGACATG<br>GTCCACCTCAACCGGACCCCCAAGCAGCCGGCCCCCAAGCCTGAGCCGTCCTTCTCA<br>GAGTACGCCAGCGTCCAGGTCCCGAGGAAG |
| ヒト SIRPα V1(P74A)<br>(アミノ酸配列) | 62 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQV1QPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE |

| | | |
|---|---|---|
| | | SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQK<br>KAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASI<br>QTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK |
| ヒトカッパ定常ドメイン(ヌクレオチド配列) | 63 | CGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAG<br>TCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAG<br>GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACC<br>GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAG<br>GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCT<br>AGCCCTGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC |
| ヒトカッパ定常ドメイン(タンパク質配列) | 64 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT<br>EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| ヒト IgG4 定常ドメイン(S228P を含む)(ヌクレオチド配列) | 65 | GCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCTTGCTCCAGATCCACCTCC<br>GAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACA<br>GTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTG<br>CAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTG<br>GGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGAC<br>AAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTT<br>CTGGGCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC<br>TCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAG<br>GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT<br>AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC<br>CAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCC<br>AGCTCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTG<br>TACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT<br>CTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAG<br>CCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTT<br>CTGTACTCTCGCCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCTCC<br>TGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG<br>TCTCTGGGAAAA |
| ヒト IgG4 定常ドメイン(S228P を含む)(タンパク質配列) | 66 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF<br>LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| ヒト IgG2 定常ドメイン(ヌクレオチド配列) | 67 | GCTTCTACAAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGTAGCAGAAGCACCAGC<br>GAGTCTACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACC<br>GTGTCCTGGAATAGCGGAGCACTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTG<br>CAAAGCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTGGTCACAGTGCCCAGCAGCAATTTT<br>GGCACCCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGAC<br>AAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTCCAGTG<br>GCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGC<br>AGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCTGAGGTG<br>CAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA<br>GAGGAACAGTTCAACAGCACCTTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCT<br>CCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGACCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTTTAC<br>ACACTTCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTC<br>GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCX$_1$CCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCC<br>TGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCT<br>GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG<br>CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAG<br>CCCCGGCAAA<br><br>ここで、<br>X$_1$ = G, T |
| ヒト IgG2 定常ドメイン（タンパク質配列） | 68 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV<br>AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR<br>EEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY<br>TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIX$_1$VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF<br>LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<br><br>ここで、<br>X$_1$ = A, S |
| 40A 重鎖 CDR1（アミノ酸配列） | 69 | SYWMH |
| 40A 重鎖 CDR2（アミノ酸配列） | 70 | AIYPVNNDTTYNQKFKG |
| 40A 重鎖 CDR3（アミノ酸配列） | 71 | SFYYSLDAAWFVY |
| 40A 軽鎖 CDR1（アミノ酸配列） | 72 | RASQDIGSRLN |
| 40A 軽鎖 CDR2（アミノ酸配列） | 73 | ATSSLDS |
| 40A 軽鎖 CDR3（アミノ酸配列） | 74 | LQYASSPFT |
| ヒト化 40 重鎖可変領域（コンセンサス配列） | 75 | EVQX$_1$X$_2$QSGAX$_3$X$_4$X$_5$KPGASVKX$_6$SCKASGSTFTSYWMHWVX$_7$QX$_8$PGQGLEWX$_9$GAI<br>YPVNSDTTYNQKFKGX$_{10}$X$_{11}$TX$_{12}$TVX$_{13}$X$_{14}$SX$_{15}$STX$_{16}$YMX$_{17}$LSSLX$_{18}$X$_{19}$EDX$_{20}$AVY<br>YCX$_{21}$RSFYYSLDAAWFVYWGQGTX$_{22}$X$_{23}$TVSS<br><br>ここで、<br>X$_1$ = F, L<br>X$_2$ = Q, R, V<br>X$_3$ = E, V<br>X$_4$ = L, V<br>X$_5$ = A, K, V<br>X$_6$ = L, M, V<br>X$_7$ = K, R<br>X$_8$ = A, R, T<br>X$_9$ = I, M<br>X$_{10}$ = K, R<br>X$_{11}$ = A, V |

| | | |
|---|---|---|
| | | $X_{12}$ = L, M<br>$X_{13}$ = D, V<br>$X_{14}$ = K, T<br>$X_{15}$ = A, S, T<br>$X_{16}$ = A, V<br>$X_{17}$ = E, Q<br>$X_{18}$ = R, T<br>$X_{19}$ = F, S<br>$X_{20}$ = S, T<br>$X_{21}$ = A, T<br>$X_{22}$ = L, T<br>$X_{23}$ = L, V |
| ヒト化 40 軽鎖可変領域（コンセンサス配列） | 76 | DIQMTQSPSSLSASX$_1$GX$_2$RVX$_3$ITCRASQDIGSRLNWLQQX$_4$PGKAX$_5$KRLIYATSSL<br>DSGVPX$_6$RFSGSX$_7$SGX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$LTISX$_{12}$LQPEDFATYYCLQYASSPFTFGX$_{13}$GTK<br>X$_{14}$EIX$_{15}$<br><br>ここで<br>$X_1$ = L, V<br>$X_2$ = D, E<br>$X_3$ = S, T<br>$X_4$ = K, T<br>$X_5$ = I, P<br>$X_6$ = K, S<br>$X_7$ = G, R<br>$X_8$ = S, T<br>$X_9$ = D, E<br>$X_{10}$ = F, Y<br>$X_{11}$ = S, T<br>$X_{12}$ = G, S<br>$X_{13}$ = G, Q<br>$X_{14}$ = L, V<br>$X_{15}$ = H, K |
| hSIRPα.40AVH1 （ヌクレオチド配列） | 77 | GAGGTGCAGTTCTTGCAGTCTGGTGCCGTGCTGGCTAGACCTGGAACCTCCGTGAAG<br>ATCTCCTGCAAGGCCTCCGGCTCCACCTTCACCTCTTACTGGATGCACTGGGTCAAG<br>CAGAGGCCTGGACAGGGACTCGAATGGATCGGCGCTCTGTACCCTGTGAACTCCGAC<br>ACCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGCCAAGCTGACCGTGGCCACCTCTGCT<br>TCTATCGCCTACCTGGAATTTTCCAGCCTGACCAACGAGGACTCCGCCGTGTACTAC<br>TGCGCCCCGGTCCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAG<br>GGAACTCTGGTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH1 （アミノ酸配列） | 78 | EVQFLQSGAVLARPGTSVKISCKASGSTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGALYPVNSD<br>TTYNQKFKGRAKLTVATSASIAYLEFSSLTNEDSAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQ<br>GTLVTVSS |
| hSIRPα.40AVH2 （ヌクレオチド配列） | 79 | GAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCTGAGGTTGTGAAGCCTGGCGCTTCCGTGAAG<br>CTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCAAG<br>CAGGCCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATCGGCGCTATCTACCCCGTGAACTCCGAC<br>ACCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAAGCTACCCTGACCGTGGACAAGTCTGCC<br>TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTAC<br>TGCACCCGGTCCTTCTACTACTCCCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTATTGGGGCCAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GGAACACTGGTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH2（アミノ酸配列） | 80 | EVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGSTFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGAIYPVNSD TTYNQKFKGKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQ GTLVTVSS |
| hSIRPα.40AVH3（ヌクレオチド配列） | 81 | GAGGTGCAGCTGAGACAGTCTGGCGCTGTGCTTGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCAAG CAGACCCCTGGACAGGGACTCGAGTGGATCGGCGCTATCTACCCTGTGAACTCCGAC ACCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAAGCTACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCC TCCACCGCTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTAC TGCGCCCGGTCCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAG GGCACAACCCTGACAGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH3（アミノ酸配列） | 82 | EVQLRQSGAVLVKPGASVKMSCKASGSTFTSYWMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPVNSD TTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQ GTTLTVSS |
| hSIRPα.40AVH4（ヌクレオチド配列） | 83 | GAGGTGCAGTTCGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG GTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCCGA CAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCGCTATCTACCCCGTGAACTCCGAC ACCACCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCGTCGTGACCTCCACC TCCACCGTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGCGCCCGGTCCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAG GGAACTCTGGTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH4（アミノ酸配列） | 84 | EVQFVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPVNSD TTYNQKFKGRVTMTVVTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQ GTLVTVSS |
| hSIRPα.40AVH5（ヌクレオチド配列） | 85 | GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGTGCCGTGTTGGCTAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCAAG CAGAGGCCTGGACAGGGACTCGAGTGGATCGGCGCTATCTACCCTGTGAACTCCGAC ACCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAAGCTACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCC TCCACCGCTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTTCGAGGACTCCGCCGTGTACTAC TGCGCCCGGTCCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAG GGCACAACCCTGACAGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH5（アミノ酸配列） | 86 | EVQLQQSGAVLAKPGASVKMSCKASGSTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGAIYPVNSD TTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQ GTTLTVSS |
| hSIRPα.40AVH6（ヌクレオチド配列） | 87 | GAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAG GTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCCGA CAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCGCTATCTACCCCGTGAACTCCGAC ACCACCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGACACCTCCACC AGCACCGTGTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGCGCCCGGTCCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAG GGAACTCTGGTGACCGTGTCCTCT |
| hSIRPα.40AVH6（アミノ酸配列） | 88 | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPVNSD TTYNQKFKGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQ GTLVTVSS |
| hSIRPα.40AVL1（ヌクレオチド配列） | 89 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG ACCCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCT |

| | | |
|---|---|---|
| | | GGACTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCCAC |
| hSIRPα.40AVL1（アミノ酸配列） | 90 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGSRLNWLQQTPGKAIKRLIYATSSLDSG<br>VPSRFSGSRSGTDFSLTISGLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKVEIH |
| hSIRPα.40AVL2（ヌクレオチド配列） | 91 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC<br>GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGC<br>TCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCTCCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.40AVL2（アミノ酸配列） | 92 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGSRLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG<br>VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGQGTKVEIK |
| hSIRPα.40AVL3（ヌクレオチド配列） | 93 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC<br>GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGC<br>TCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.40AVL3（アミノ酸配列） | 94 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGSRLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG<br>VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKLEIK |
| hSIRPα.40AVL4（ヌクレオチド配列） | 95 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC<br>GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACAATCAGC<br>TCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.40AVL4（アミノ酸配列） | 96 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGSRLNWLQQKPGKAPKRLIYATSSLDSG<br>VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKVEIK |
| hSIRPα.40AVL5（ヌクレオチド配列） | 97 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG<br>ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC<br>GTGCCCAAGAGATTCTCCGGCTCTAGATCCGGCTCCGACTATACCCTGACAATCAGC<br>TCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCTCCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.40AVL5（アミノ酸配列） | 98 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGSRLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG<br>VPKRFSGSRSGSDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGQGTKVEIK |
| hSIRPα.40AVL6（ヌクレオチド配列） | 99 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCTTCCCTGGGCGAGAGAGTG<br>TCCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACTGGCTGCAGCAG<br>AAGCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGC<br>GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGC<br>TCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCA<br>TTCACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| hSIRPα.40AVL6（アミノ酸配列） | 100 | DIQMTQSPSSLSASLGERVSITCRASQDIGSRLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG<br>VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKVEIK |
| hSIRPα.40A マウス VH（ヌクレオチド配列） | 101 | GAGGTTCAGTTCCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGGCAAGGCCAGGGACTTCAGTGAAG<br>ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAA<br>CAGGGGCCTGGACAGGGTCTGCAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGTAAATAATGAT<br>ACTACCTATAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCGAACTCACTGTAGTCACTTCCACC |

| | | |
|---|---|---|
| | | AGCACTGCCTACATGGAGGTCAGTAGTCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATTAC<br>TGTACAAGATCGTTCTACTATAGTCTCGACGCGGCCTGGTTTGTTTACTGGGGCCAA<br>GGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA |
| hSIRPα.40A マウス VH（アミノ酸配列） | 102 | EVQFQQSGTVLARPGTSVKMSCKASGSTFTSYWMHWVKQGPGQGLQWIGAIYPVNND<br>TTYNQKFKGKAELTVVTSTSTAYMEVSSLTNEDSAVYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQ<br>GTLVTVSA |
| hSIRPα.40A マウス VL（ヌクレオチド配列） | 103 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTC<br>AGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAGGACATTGGTAGTAGGTTAAACTGGCTTCAGCAG<br>GAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGT<br>GTCCCCAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGC<br>GGCCTTGAGTCTGAAGACTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCG<br>TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAC |
| hSIRPα.40A マウス VL（アミノ酸配列） | 104 | DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSG<br>VPKRFSGSRSGSDYSLTISGLESEDFVDYYCLQYASSPFTFGGGTKLEIN |
| hSIRPα.40Aマウス重鎖（アミノ酸配列；定常ドメインに下線。単一ペプチドは示さない） | 105 | EVQFQQSGTVLARPGTSVKMSCKASGSTFTSYWMHWVKQGPGQGLQWIGAIYPVNND<br>TTYNQKFKGKAELTVVTSTSTAYMEVSSLTNEDSAVYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQ<br>GTLVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSG<br>VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKP<br>CICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHT<br>AQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRP<br>KAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT<br>DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK |
| hSIRPα.40Aマウス軽鎖（アミノ酸配列；定常ドメインに下線。単一ペプチドは示さない） | 106 | DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSG<br>VPKRFSGSRSGSDYSLTISGLESEDFVDYYCLQYASSPFTFGGGTKLEINRADAAPT<br>VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS<br>TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC |
| rhSIRPα/Fc（アミノ酸配列） | 107 | (GVAG)EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYN<br>QKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA<br>GTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQ<br>TNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRV<br>PPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGT<br>YNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTG<br>SNERIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV<br>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN<br>HYTQKSLSLSPGK |
| rhSIRPγ/Fc（アミノ酸配列） | 108 | VLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCV<br>KFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRD<br>ITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEVAHVTLQ<br>GDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAGNQVNVTCQVRKFYPQSLQLTWLENGNV<br>CQRETASTLTENKDGTYNWTSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKHDGQLAVSKRLALEVT<br>VHQKDQSSDATPGPASIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| rhCD47/Fc（アミノ酸配 | 109 | QLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKS |

| | | |
|---|---|---|
| 列) | | TVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKYR<br>VVSWFSPIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK<br>EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA<br>LHNHYTQKSLSLSPGK |
| hSIRP-Vγ C1 β C2 β （ヌクレオチド配列) | 110 | ATGCCCGTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCCAGCCCCTTTCTGCTGATGACCCTG<br>CTGCTGGGCAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGAGGAACTGCAGATGATCCAGCCC<br>GAGAAGCTGCTGCTCGTGACCGTGGGCAAGACCGCCACCCTGCACTGCACCGTGACA<br>TCCCTGCTGCCTGTGGGACCCGTGCTGTGGTTTAGAGGCGTGGGCCCTGGCAGAGAG<br>CTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGACCTG<br>ACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCTCCAGCATCACCCCTGCCGAC<br>GTGGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGAGAACGTGGAGTTC<br>AAGTCTGGCCCAGGCACCGAGATGGCCCTGGGCGCTAAACCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>TCTGGACCTGCCGTGCGGGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGTCC<br>CACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>TCCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGCCGGCGACTCCGTGTCCTACTCCATCCAC<br>TCTACCGCCAGAGTGGTGCTGACCAGAGGCGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAG<br>ATCGCCCATATCACACTGCAGGGCGACCCCCTGAGAGGCACCGCCAATCTGTCTGAG<br>GCCATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCTATGAGAGCCGAGAAC<br>CAGGCCAACGTGACCTGTCAGGTGTCCAACTTCTACCCTCGGGGCCTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAAC<br>AAGGACGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACACCTGTGCCCACAGG<br>GACGACGTGGTGCTGACATGCCAGGTGGAACACGATGGCCAGCAGGCCGTGTCCAAG<br>TCCTACGCCCTGGAAATCTCCGCCCATCAGAAAGAGCACGGCTCCGATATCACCCAC<br>GAGGCCGCTCTGGCTCCTACCGCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAG<br>CTGCTGCTGGTCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAAGCAGAAGGCCTGA |
| hSIRP-Vγ C1 β C2 β （アミノ酸配列) | 111 | MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVT<br>SLLPVGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPAD<br>VGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVSGPAVRATPEHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICE<br>IAHITLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQLT<br>WLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAVSK<br>SYALEISAHQKEHGSDITHEAALAPTAPLLVALLLGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA |
| hSIRP-Vβ C1 γ C2 β （ヌクレオチド配列) | 112 | ATGCCCGTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCCAGCCCCTTTCTGCTGATGACCCTG<br>CTGCTGGGCAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGATGAGCTGCAAGTGATCCAGCCC<br>GAGAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCTGGCGAGTCTGCCACCCTGAGATGCGCTATGACC<br>TCCCTGATCCCCGTGGGCCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGAGAG<br>CTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAGCTG<br>ACCAAGCGGAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCATCAGCAACATCACCCCTGCCGAC<br>GCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAGTTC<br>AAATCCGGCGCTGGAACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>CTGGGACCTGCCGCTAGAACCACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGTCC<br>CACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>AGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTACCGGCCAGTCCGTGGCCTACTCCATCAGA<br>TCCACCGCCAGAGTGGTGCTGGACCCTTGGGATGTGCGGTCCCAAGTGATCTGCGAG<br>GTGGCCCATGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAATCTGTCTGAG<br>GCCATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCTATGAGAGCCGAGAAC |

| | | |
|---|---|---|
| | | CAGGCCAACGTGACCTGCCAGGTGTCCAACTTCTACCCTCGGGGCCTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAAC<br>AAGGATGGCACCTACAATTGGATGTCCTGGCTGCTCGTGAACACCTGTGCCCACCGG<br>GATGACGTGGTGCTGACTTGTCAGGTGGAACACGACGGCCAGCAGGCCGTGTCCAAG<br>TCCTACGCCCTGGAAATCTCCGCCCATCAGAAAGAGCACGGCTCCGATATCACCCAC<br>GAGGCCGCTCTGGCTCCTACCGCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAG<br>CTGCTGCTGGTCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAAGCAGAAGGCCTGA |
| hSIRP-VβC1γC2β（アミノ酸配列） | 113 | MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMT<br>SLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPAD<br>AGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICE<br>VAHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQLT<br>WLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAVSK<br>SYALEISAHQKEHGSDITHEAALAPTAPLLVALLLGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA |
| hSIRP-VβC1βC2γ（ヌクレオチド配列） | 114 | ATGCCCGTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCCAGCCCCTTTCTGCTGATGACCCTG<br>CTGCTGGGCAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGATGAGCTGCAAGTGATCCAGCCC<br>GAGAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCTGGCGAGTCTGCCACCCTGAGATGCGCTATGACC<br>TCCCTGATCCCCGTGGGCCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGAGAG<br>CTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGAGCTG<br>ACCAAGCGGAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCATCAGCAACATCACCCCTGCCGAC<br>GCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCCGGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAGTTC<br>AAATCCGGCGCTGGAACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCTGTGGTG<br>TCTGGACCTGCTGTGCGCGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGTCC<br>CACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>AGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTGCCGGCGACTCCGTGTCCTACTCCATCCAC<br>TCTACCGCCAGAGTGGTGCTGACCAGAGGCGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAG<br>ATCGCCCATATCACACTGCAGGGCGACCCCCTGAGAGGCACCGCCAATCTGTCTGAG<br>GCCATCAGAGTGCCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCCTATGAGAGTGGGCAAC<br>CAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCCCAGTCCCTGCAGCTGACT<br>TGGAGCGAGAATGGCAACGTGTGCCAGAGAGAGACAGCCTCCACCCTGACCGAGAAC<br>AAGGACGGAACCTACAACTGGACCTCCTGGTTCCTCGTGAACATCTCCGACCAGCGG<br>GACGACGTGGTGCTGACATGCCAAGTGAAGCACGATGGACAGCTGGCCGTGTCCAAG<br>CGGCTGGCTCTGGAAGTGACAGTGCACCAGAAAGAGCACGGCTCCGACATCACCCAC<br>GAGGCCGCTCTGGCTCCTACAGCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAG<br>CTGCTGCTGGTCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAAGCAGAAGGCCTGA |
| hSIRP-VβC1βC2γ（アミノ酸配列） | 115 | MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMT<br>SLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPAD<br>AGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAVRATPEHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICE<br>IAHITLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQVRKFYPQSLQLT<br>WSENGNVCQRETASTLTENKDGTYNWTSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKHDGQLAVSK<br>RLALEVTVHQKEHGSDITHEAALAPTAPLLVALLLGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA |
| ヒトSIRPβL（ヌクレオチド配列） | 116 | ATGCCTGTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCCTCTCCATTTCTGCTGATGACCCTG<br>CTGCTGGGCAGACTGACAGGTGTTGCTGGCGAAGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCT<br>GACAAGAGCATCTCTGTGGCCGCTGGCGAATCTGCCACACTGCACTGTACCGTGACA<br>TCTCTGATCCCTGTGGGCCCCATCCAGTGGTTTAGAGGTGCTGGACCTGGCAGAGAG<br>CTGATCTACAACCAGAAAGAGGGACACTTCCCCAGAGTGACCACCGTGTCCGACCTG<br>ACCAAGCGGAACAACATGGACTTCAGCATCCGGATCAGCAACATCACCCCTGCCGAT |

| | | |
|---|---|---|
| | | GCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTTCAGAAAGGGCAGCCCCGACCACGTCGAGTTT<br>AAAAGCGGAGCCGGCACAGAGCTGAGCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCTCCTGTGGTG<br>TCTGGACCAGCCGCTAGAGCTACACCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTGCGAGAGC<br>CACGGCTTCAGCCCCAGAGATATCACCCTGAAGTGGTTCAAGAACGGCAACGAGCTG<br>TCCGACTTCCAGACCAATGTGGACCCAGCCGGCGATAGCGTGTCCTACAGCATTCAC<br>AGCACCGCCAAGGTGGTGCTGACCCGGGAAGATGTGCACAGCCAAGTGATTTGCGAG<br>GTGGCCCACGTTACCCTGCAAGGCGATCCTCTGAGAGGAACCGCCAACCTGAGCGAG<br>ACAATCCGGGTGCCACCTACACTGGAAGTGACCCAGCAGCCTGTGCGGGCCGAGAAT<br>CAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGGAAGTTCTACCCTCAGAGACTGCAGCTGACC<br>TGGCTGGAAAACGGCAATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCAGCACACTGACCGAGAAC<br>AAGGATGGCACCTACAATTGGATGAGCTGGCTGCTGGTCAATGTGTCTGCCCACCGG<br>GACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGATGGCCAGCCTGCCGTGTCTAAG<br>AGCCACGACCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAAAGAGCAGGGCAGCAATACTGCCCCT<br>GGACCTGCTCTTGCTTCTGCCGCTCCTCTGCTGATCGCCTTTCTGCTGGGACCTAAG<br>GTGCTGCTGGTTGTGGGAGTGTCCGTGATCTACGTGTACTGGAAGCAGAAGGCC |
| ヒトSIRPβL（アミノ酸配列） | 117 | MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEEELQVIQPDKSISVAAGESATLHCTVT<br>SLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISNITPAD<br>AGTYYCVKFRKGSPDHVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCES<br>HGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICE<br>VAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLT<br>WLENGNVSRTETASTLTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSK<br>SHDLKVSAHPKEQGSNTAPGPALASAAPLLIAFLLGPKVLLVVGVSVIYVYWKQKA |
| ヒトIgG1定常ドメイン（ヌクレオチド配列） | 118 | GCCAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT<br>GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG<br>GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA<br>CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br>GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC<br>AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA<br>CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC<br>CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA<br>GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG<br>ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACC<br>GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA<br>GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA<br>CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC<br>CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC<br>TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br>GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC<br>CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA |
| ヒトIgG1定常ドメイン（アミノ酸配列） | 119 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| マウスIgG1定常ドメイン（アミノ酸配列） | 120 | AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALL<br>QSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKE |

| | | |
|---|---|---|
| | | CHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNV<br>EVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKI<br>KGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAP<br>VLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK |
| マウスカッパ定常ドメイン(アミノ酸配列) | 121 | RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT<br>DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC |
| ヒト IgG2 定常ドメイン、V234A-G237A-P238S-H268A-V309L-A330S-P331S(Sigma)突然変異体(アミノ酸配列) | 122 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP**A**<br>A**AS**SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**A**EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR<br>EEQFNSTFRVVSVLTV**L**HQDWLNGKEYKCKVSNKGLP**SS**IEKTISKTKGQPREPQVY<br>TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIX1VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF<br>LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<br><br>ここで、<br>$X_1$ = A, S |
| ヒト IgG1 定常ドメイン、L234A-L235A突然変異体(アミノ酸配列) | 123 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| ヒト IgG1 定常ドメイン、L234A-L235A-P329G突然変異体(ヌクレオチド配列) | 124 | GCTAGCACAAAGGGCCCTAGTGTGTTTCCTCTGGCTCCCTCTTCCAAATCCACTTCT<br>GGTGGCACTGCTGCTCTGGGATGCCTGGTGAAGGATTACTTTCCTGAACCTGTGACT<br>GTCTCATGGAACTCTGGTGCTCTGACTTCTGGTGTCCACACTTTCCCTGCTGTGCTG<br>CAGTCTAGTGGACTGTACTCTCTGTCATCTGTGGTCACTGTGCCCTCTTCATCTCTG<br>GGAACCCAGACCTACATTTGTAATGTGAACCACAAACCATCCAACACTAAAGTGGAC<br>AAAAAAGTGGAACCCAAATCCTGTGACAAAACCCACACCTGCCCACCTTGTCCGGCG<br>CCTGAAGCGGCGGGAGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCCCAAACCAAAGGATACC<br>CTGATGATCTCGCGAACCCCTGAGGTGACATGTGTGGTGGTGGATGTGTCTCATGAG<br>GACCCCGAAGTCAAATTTAATTGGTATGTCGACGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAA<br>ACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTACAGAGTCGTCAGTGTGCTGACT<br>GTGCTGCATCAGGATTGGCTGAATGGCAAGGAATACAAGTGTAAAGTCTCAAACAAG<br>GCCCTGGGAGCTCCAATTGAGAAAACAATCTCAAAGGCCAAAGGACAGCCTAGGGAA<br>CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCTTCGAGAGACGAACTGACCAAAAACCAGGTGTCC<br>CTGACATGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCTTCTGACATTGCTGTGGAGTGGGAGTCA<br>AATGGACAGCCTGAGAACAACTACAAAACAACCCCCCCTGTGCTGGATTCTGATGGC<br>TCTTTCTTTCTGTACTCCAAACTGACTGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAAT<br>GTCTTTTCTTGCTCTGTCATGCATGAGGCTCTGCATAACCACTACACTCAGAAATCC<br>CTGTCTCTGTCTCCCGGGAAA |
| ヒト IgG1 定常ドメイン、L234A-L235A-P329G突然変異体(アミノ酸配列) | 125 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**G**APIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| ヒト IgG1 定常ドメイン、N297Q突然変異体(アミノ酸配列) | 126 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK |

| | | |
|---|---|---|
| | | TKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| ヒト IgG4 定常ドメイン、S228P-N297Q 突然変異体(アミノ酸配列) | 127 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF<br>LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 18D5 VH (アミノ酸配列) | 128 | QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTSYWVHWVKQRPIQGLEWIGNIDPSDSD<br>THYNQKFKDKASLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCVRGGTGTMAWFAYWGQGT<br>LVTVSA |
| 18D5 VL (アミノ酸配列) | 129 | DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYLQKPGQSPKLLIYRVS<br>NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQGTHVPYTFGSGTKLEIK |
| KWAR23 VH (アミノ酸配列) | 130 | EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYIHWVQQRTEQGLEWIGRIDPEDGE<br>TKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCARWGAYWGQGTLVTVSS |
| KWAR23 VL (アミノ酸配列) | 131 | QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLAS<br>GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWSSYPRTFGAGTKLELK |
| rhSIRPα-HIS (アミノ酸配列) | 132 | MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTA<br>TSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPA<br>DAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCE<br>SHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVIC<br>EVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQL<br>TWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVS<br>KSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERHHHHHH |

【０５２９】

各個別の発行物、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列またはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願、または特許が、具体的かつ個別に参照により組み入れられるのと同程度に、本明細書で引用された全ての参照が参照により組み入れられる。参照による組み入れの表明は、あらゆる個別の発行物、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列またはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願、または特許に関係することが３７Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（１）に準じて出願者により意図され、そのような引用が特定の目的のための参照による組み入れの表明に直接隣接しないとしても、該発行物、データベースエントリー、特許出願、または特許のそれぞれが、３７Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（２）に従って明確に識別される。本明細書内に特定の目的のための参照による組み入れの表明を含むことは、例えあるとしても、参照による組み入れの全般的表明を弱めるものではない。本明細書内の参考資料の引用は、参考資料が関連する先行技術であることの承認であると意図するのではなく、またこれらの発行物もしくは文書の内容もしくは日付に関する承認を構成するものではない。参考資料が、本出願で提供された定義と矛盾する請求された項目への定義を提供する限り、本出願に提供された定義が、請求された本発明を解釈するために用いられる。

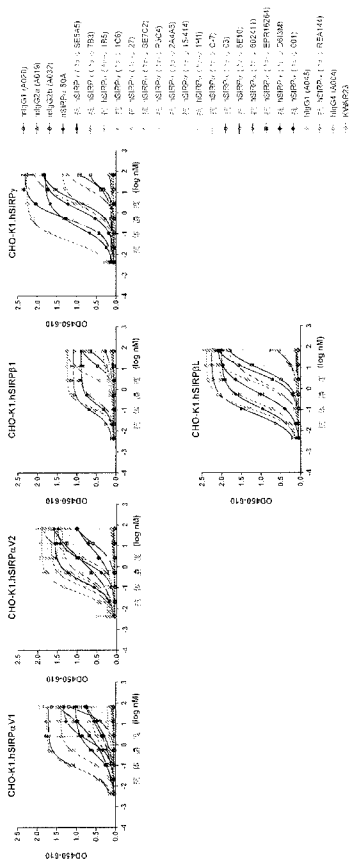
【０５３０】

本発明は、本明細書に記載された具体的実施形態による範囲に限定されない。実際に、本明細書に記載されたものに加えて、本発明の様々な改変が、前述の説明および添付の図から当業者に明白となろう。そのような改変は、添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

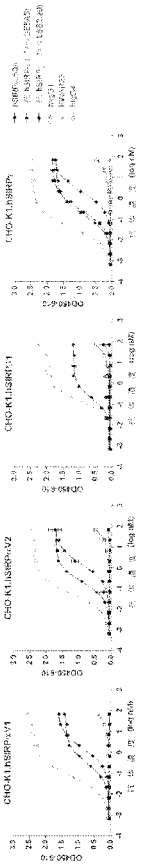
【０５３１】

先に記載された詳細は、当業者に本発明を実践させるのに充分と思われる。本明細書に図示および記載されたものに加え、本発明の様々な改変が、前述の説明から当業者に明白になり、添付の特許明細書の範囲に含まれる。

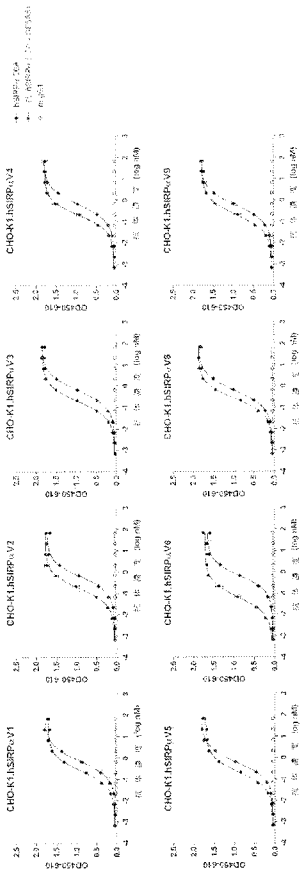
【図１】



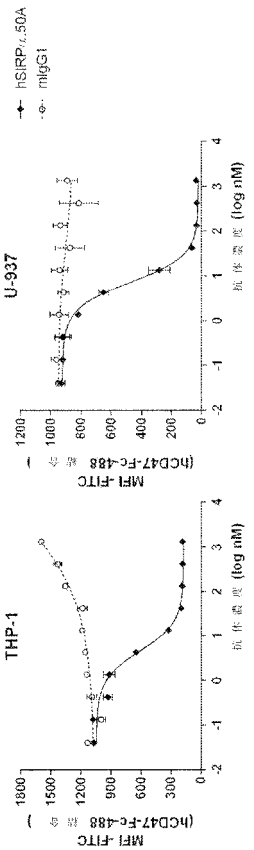
【図２】



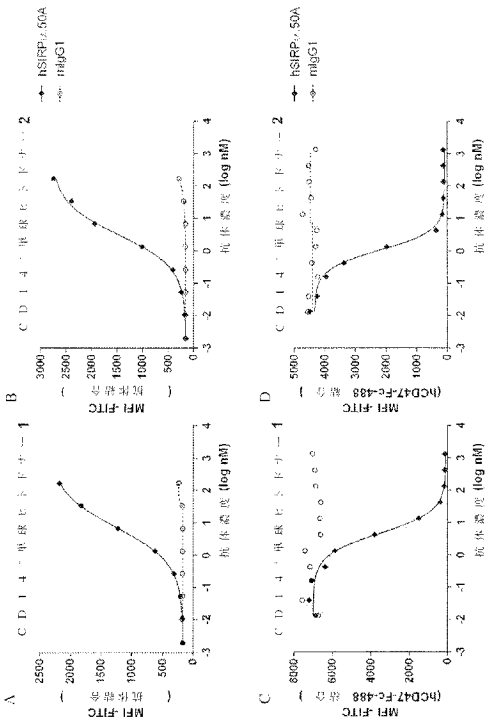
【図３】



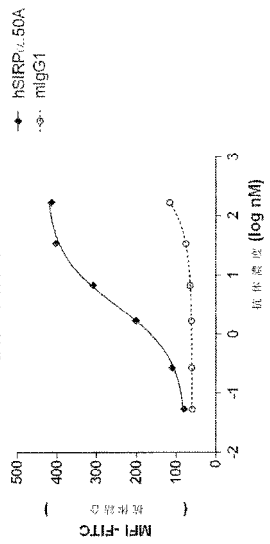
【図４】


hSIRPα.50A
mIgG1
U-937
THP-1
MFI -FITC
(hCD47-Fc-488 結合)
抗体濃度 (log nM)

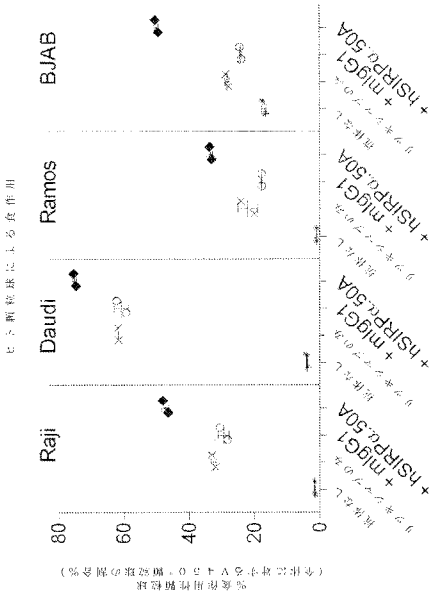
【図５】



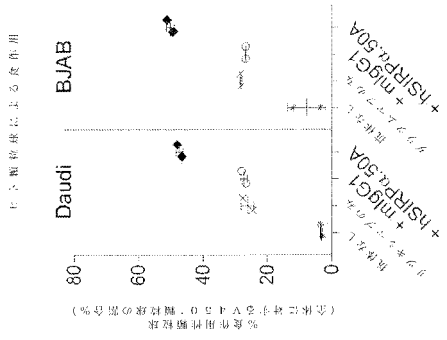

【図６Ａ】



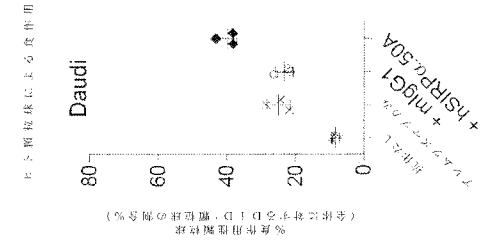

【図６Ｂ】



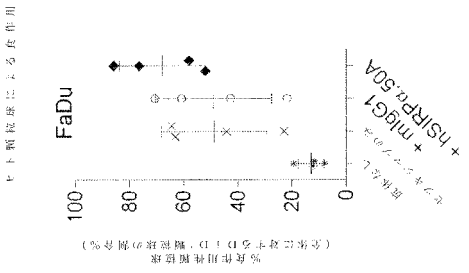

【図６Ｃ】



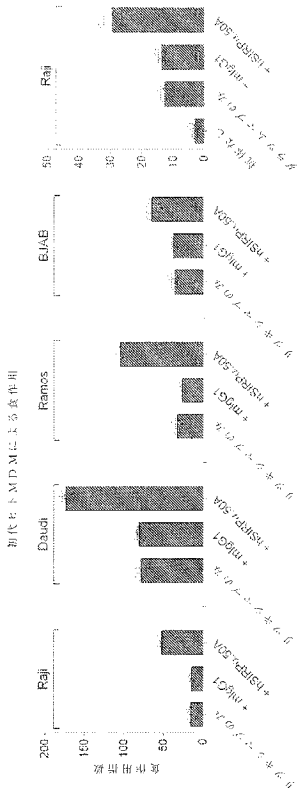
【図６Ｄ】


Daudi
80
60
40
20
0
+ mIgG1
+ hSIRPα.50A

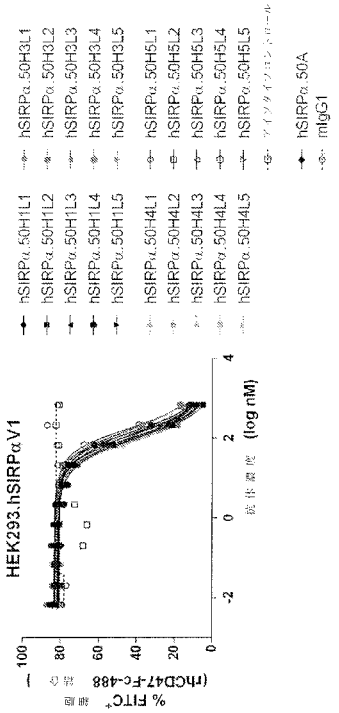
【図６Ｅ】


FaDu
100
80
60
40
20
0
+ mIgG1
+ hSIRPα.50A

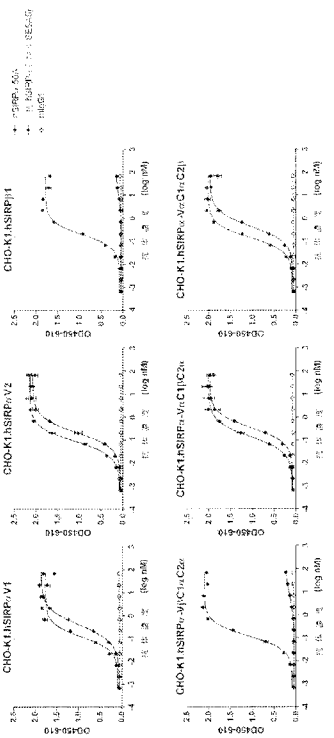
【図７】


Raji
Daudi
Ramos
EJAB
200
150
100
50
0
+ mIgG1
+ hSIRPα.50A

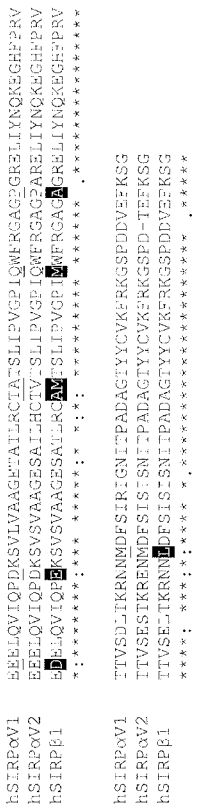
【図８】


HEK293.hSIRPαV1
% FITC+ 細胞 結合
100
80
60
40
20
0
-2
0
2
4
(log nM)
hSIRPα.50H3L1
hSIRPα.50H3L2
hSIRPα.50H3L3
hSIRPα.50H3L4
hSIRPα.50H3L5
hSIRPα.50H1L1
hSIRPα.50H1L2
hSIRPα.50H1L3
hSIRPα.50H1L4
hSIRPα.50H1L5
hSIRPα.50H4L1
hSIRPα.50H4L2
hSIRPα.50H4L3
hSIRPα.50H4L4
hSIRPα.50H4L5
hSIRPα.50A
mIgG1

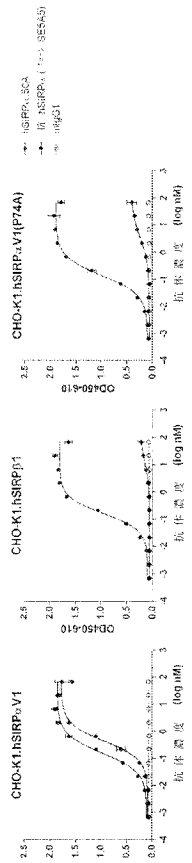
【図９】



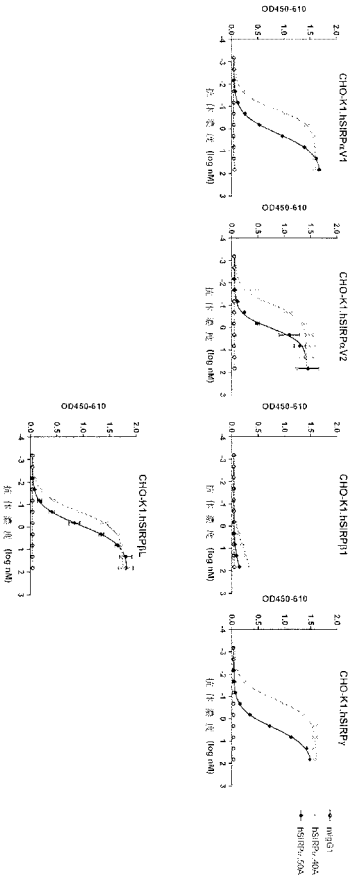

【図１０Ａ】



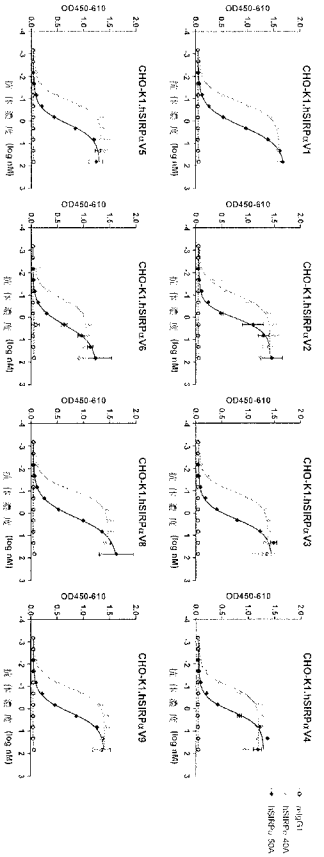

【図１０Ｂ】



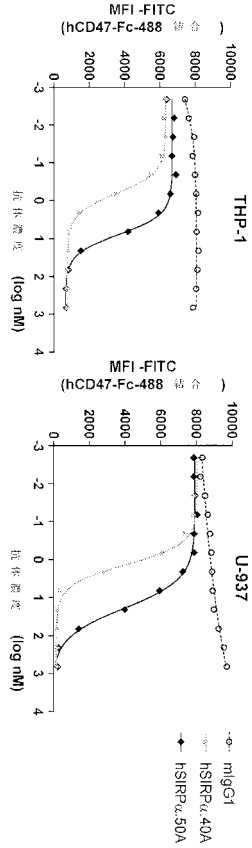

【図１１】



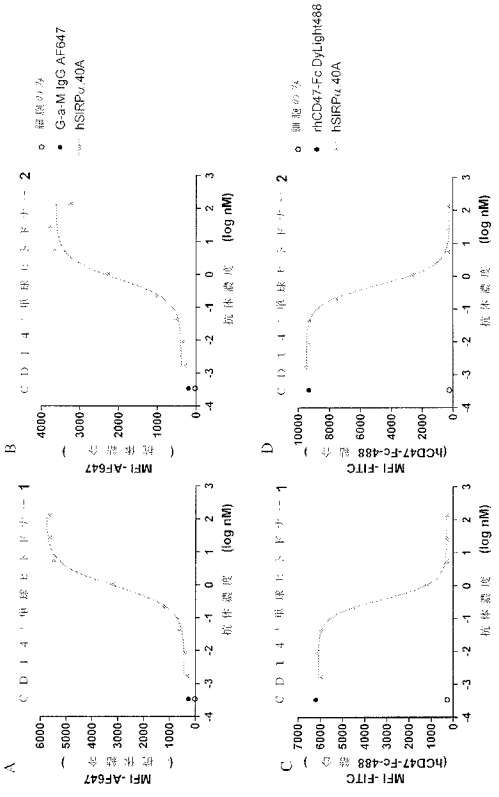
【図１２】



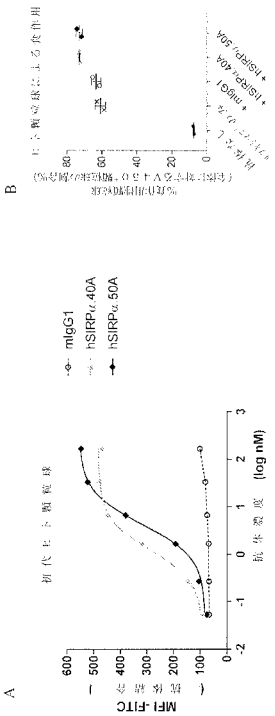

【図１３】



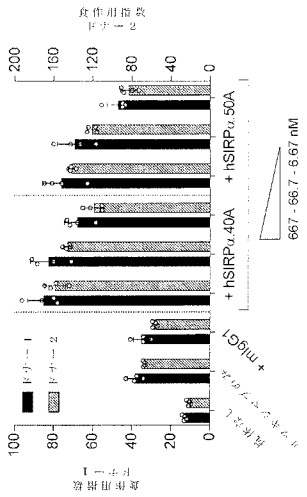

【図１４】



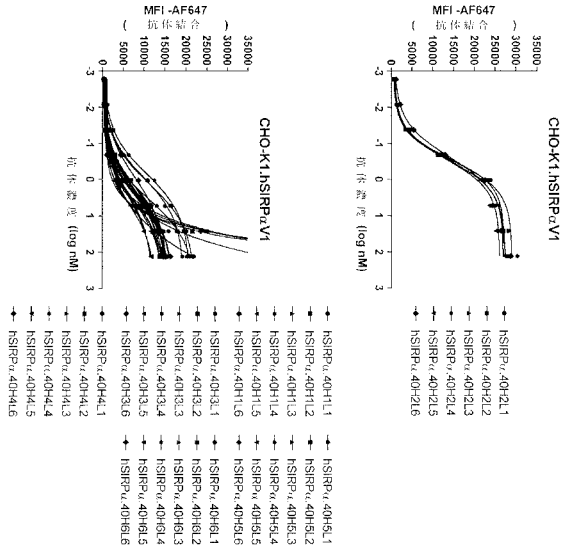

【図１５】



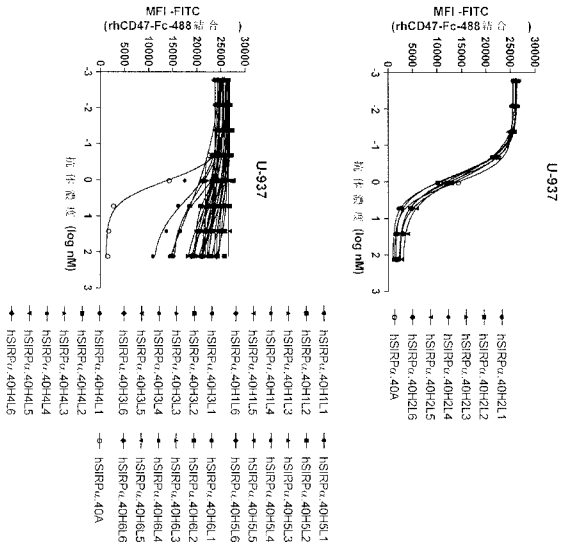
【図１６】



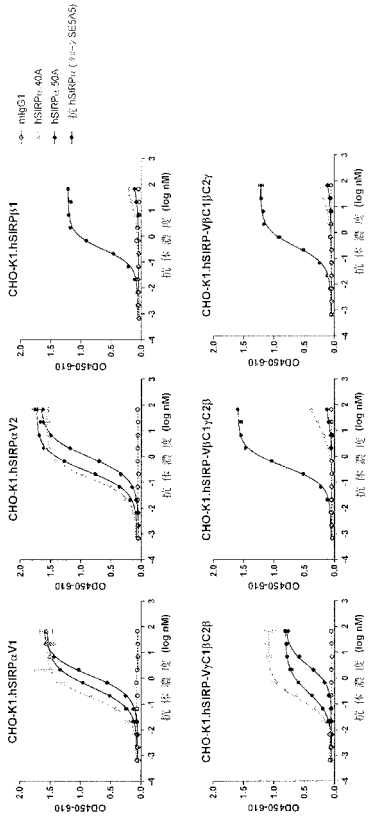

【図１７】



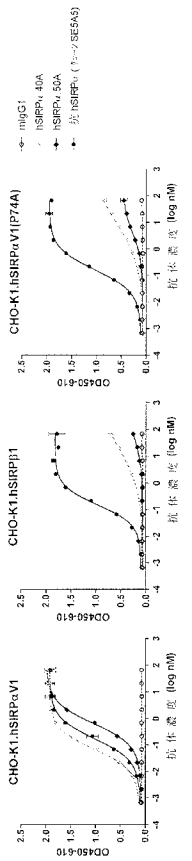

【図１８】



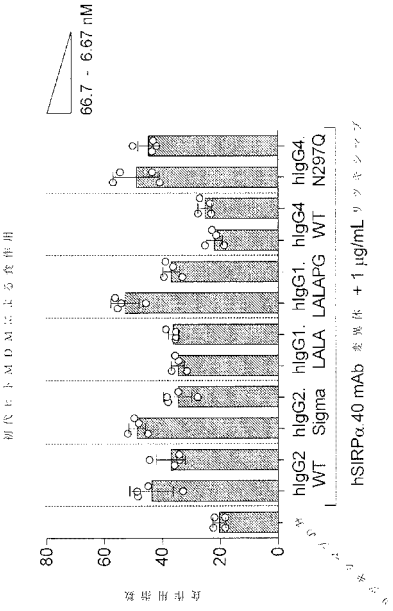

【図１９】



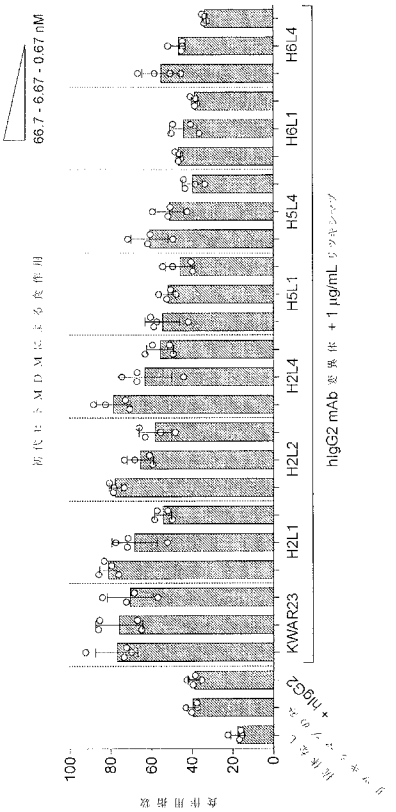
【図２０】



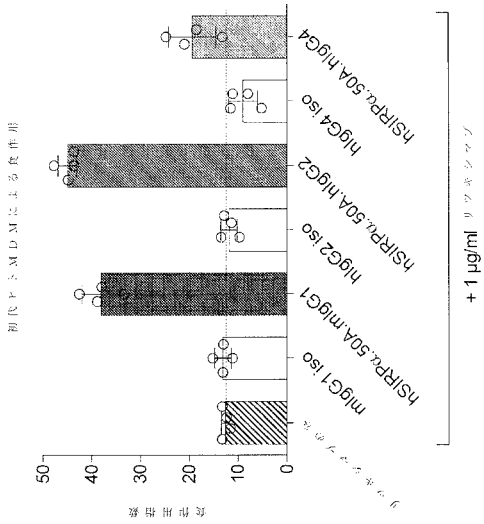

【図２１】



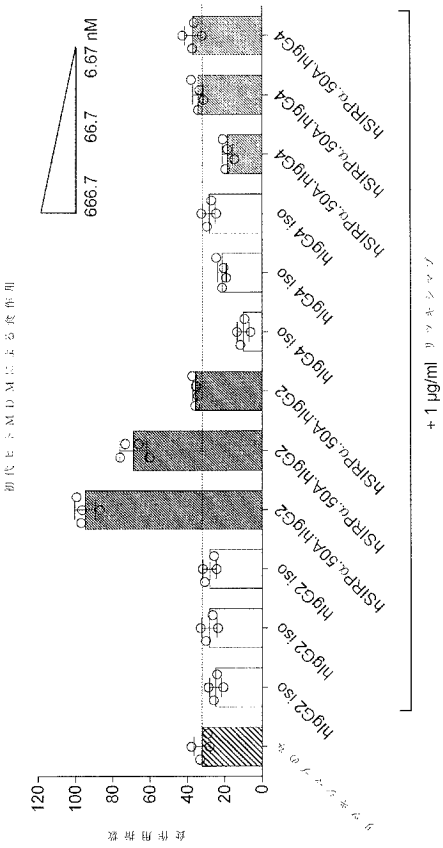

【図２２】



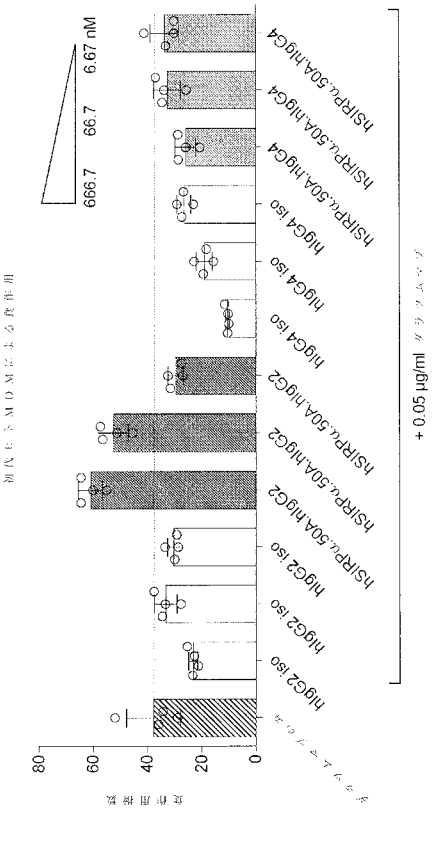

【図２３Ａ】



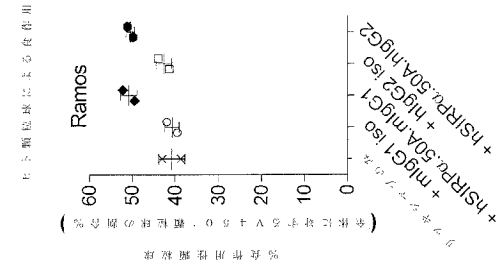
【図２３Ｂ】



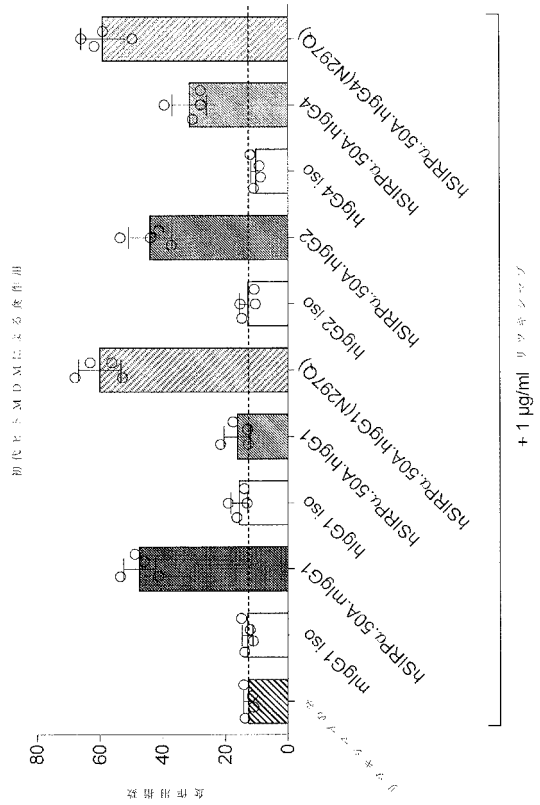

【図２３Ｃ】



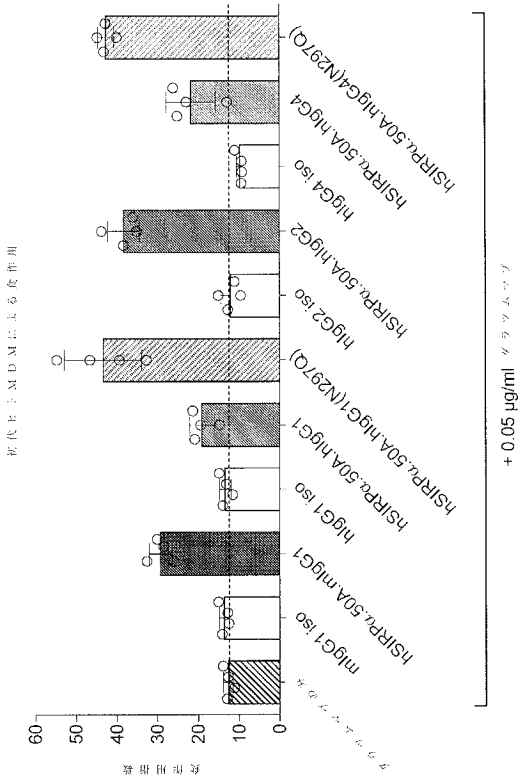

【図２３Ｄ】



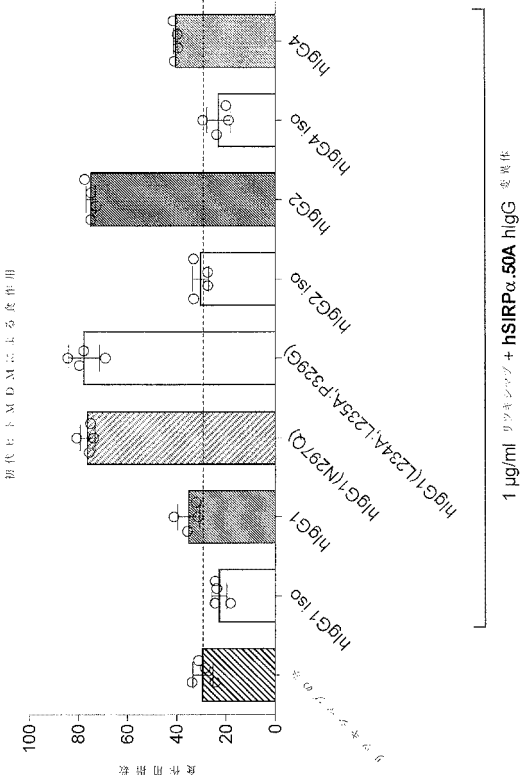

【図２４Ａ】



【図２４Ｂ】


+ 0.05 μg/ml
mIgG1 iso
hSIRPα.50A.mIgG1
hIgG1 iso
hSIRPα.50A.hIgG1
hIgG2 iso
hSIRPα.50A.hIgG1(N297Q)
hIgG4 iso
hSIRPα.50A.hIgG4
hSIRPα.50A.hIgG4(N297Q)

【図２５】


1 μg/ml + hSIRPα.50A hIgG
hIgG1 iso
hIgG1
hIgG1(N297Q)
hIgG1(L234A,L235A,P329G)
hIgG2 iso
hIgG2
hIgG4 iso
hIgG4

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2018/050234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br><br><br>Y | WO 2013/056352 A1 (UNIV HEALTH NETWORK [CA]; HOSPITAL FOR SICK CHILDREN [CA]; WANG JEAN C) 25 April 2013 (2013-04-25)<br>p 20, l15-17; p 21, l 13-16; p 2, l 30 - p 3, l 2; p 13, l 18 ff; p 27, l 15 ff; paragraph [examples]; claims 1-26; figure 5<br>----- | 1-63<br><br>1-63 |
| X<br><br><br><br><br><br><br><br>Y | TADAHIKO YANAGITA ET AL:<br>"Anti-SIRP[alpha] antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy",<br>JCI INSIGHT,<br>vol. 2, no. 1,<br>12 January 2017 (2017-01-12), XP055421877,<br>ISSN: 2379-3708, DOI:<br>10.1172/jci.insight.89140<br>the whole document<br>----- | 1-63<br><br><br><br><br><br><br><br>1-63 |
| | -/-- | |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 6 September 2019 | 23/09/2019 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Lechner, Oskar |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2018/050234

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | WO 00/66159 A1 (FACULTEIT DER GENEESKUNDE VAN [NL]; DEN BERG TIMO KARS VAN [NL]; DIJKS) 9 November 2000 (2000-11-09) paragraph [discussion]; claims 1-14; figures 1-3 | 1-63 |
| Y | K. WEISKOPF ET AL: "Engineered SIRP Variants as Immunotherapeutic Adjuvants to Anticancer Antibodies", SCIENCE, vol. 341, no. 6141, 30 May 2013 (2013-05-30), pages 88-91, XP055223925, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1238856 abstract | 1-63 |
| Y | WO 2015/138600 A2 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]) 17 September 2015 (2015-09-17) par 149-151; claims 1-36 | 1-63 |
| X,P | WO 2017/178653 A2 (OSE IMMUNOTHERAPEUTICS [FR]) 19 October 2017 (2017-10-19) | 1-63 |
| Y,P | claims 1-25 | 1-63 |
| A | A. P. A. THEOCHARIDES ET AL: "Disruption of SIRP signaling in macrophages eliminates human acute myeloid leukemia stem cells in xenografts", BLOOD, vol. 119, no. 18, 3 September 2012 (2012-09-03), pages 4333-1899, XP055126663, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-11-391367 the whole document | 1-63 |
| A | HANKE L. MATLUNG ET AL: "The CD47-SIRP[alpha] signaling axis as an innate immune checkpoint in cancer", IMMUNOLOGICAL REVIEWS., vol. 276, no. 1, 1 March 2017 (2017-03-01) , pages 145-164, XP055429046, US ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1111/imr.12527 | 1-63 |
| T | WO 2018/190719 A2 (ADURO BIOTECH HOLDINGS EUROPE B V [NL]) 18 October 2018 (2018-10-18) | 1-63 |
| T | WO 2018/210793 A2 (SYNTHON BIOPHARMACEUTICALS BV [NL]) 22 November 2018 (2018-11-22) | 1-63 |
| 2 | -/-- | |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2018/050234

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| T | RUDIKOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979 | 1-63 |
| T | YEE WAH WONG ET AL: "Structural Requirements for a Specificity Switch and for Maintenance of Affinity Using Mutational Analysis of a Phage-Displayed Anti-Arsonate Antibody of Fab Heavy Chain First Complementarity-Determining Region", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, INC, US, vol. 160, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 5990-5997, XP007916801, ISSN: 0022-1767 | 1-63 |
| T | JEFFEREY R JACKSON: "In Vitro Antibody Maturation Improvement of a High Affinity, Neutralizing Antibody Against IL-1 beta", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 154, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 3310-3319, XP055033979, | 1-63 |

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/NL2018/050234

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2013056352 A1 | 25-04-2013 | US 2014242095 A1 | 28-08-2014 |
| | | WO 2013056352 A1 | 25-04-2013 |
| WO 0066159 A1 | 09-11-2000 | AU 779221 B2 | 13-01-2005 |
| | | CA 2371421 A1 | 09-11-2000 |
| | | EP 1048299 A1 | 02-11-2000 |
| | | EP 1173202 A1 | 23-01-2002 |
| | | JP 2002543153 A | 17-12-2002 |
| | | US 2002114807 A1 | 22-08-2002 |
| | | WO 0066159 A1 | 09-11-2000 |
| WO 2015138600 A2 | 17-09-2015 | AU 2015229448 A1 | 01-09-2016 |
| | | CA 2939293 A1 | 17-09-2015 |
| | | CN 106456749 A | 22-02-2017 |
| | | EP 3116544 A2 | 18-01-2017 |
| | | JP 2017510251 A | 13-04-2017 |
| | | SG 11201607143U A | 29-09-2016 |
| | | US 2017073414 A1 | 16-03-2017 |
| | | US 2018319883 A1 | 08-11-2018 |
| | | WO 2015138600 A2 | 17-09-2015 |
| WO 2017178653 A2 | 19-10-2017 | AU 2017248626 A1 | 11-10-2018 |
| | | BR 112018070823 A2 | 05-02-2019 |
| | | CA 3020373 A1 | 19-10-2017 |
| | | CN 109071664 A | 21-12-2018 |
| | | CO 2018010855 A2 | 13-11-2018 |
| | | EA 201891882 A1 | 31-07-2019 |
| | | EP 3443010 A2 | 20-02-2019 |
| | | KR 20180134397 A | 18-12-2018 |
| | | PE 19212018 A1 | 11-12-2018 |
| | | SG 11201808465U A | 30-10-2018 |
| | | WO 2017178653 A2 | 19-10-2017 |
| WO 2018190719 A2 | 18-10-2018 | TW 201841943 A | 01-12-2018 |
| | | US 2018312587 A1 | 01-11-2018 |
| | | WO 2018190719 A2 | 18-10-2018 |
| WO 2018210793 A2 | 22-11-2018 | AR 111630 A1 | 31-07-2019 |
| | | TW 201906860 A | 16-02-2019 |
| | | WO 2018210793 A2 | 22-11-2018 |
| | | WO 2018210795 A1 | 22-11-2018 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C12N 1/21* | *(2006.01)* | C12N | 1/21 | | |
| *C12N 5/10* | *(2006.01)* | C12N | 5/10 | | |
| *C12P 21/08* | *(2006.01)* | C12P | 21/08 | | |
| *A61P 43/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 105 | |
| *A61P 35/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 121 | |
| *A61P 31/00* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | | |
| *A61K 39/395* | *(2006.01)* | A61P | 31/00 | | |
| *A61P 35/02* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 111 | |
| *A61P 35/04* | *(2006.01)* | A61K | 39/395 | D | |
| *A61K 35/76* | *(2015.01)* | A61K | 39/395 | N | |
| *A61K 35/12* | *(2015.01)* | A61P | 35/02 | | |
| *G01N 33/53* | *(2006.01)* | A61P | 35/04 | | |
| | | A61K | 35/76 | | |
| | | A61K | 35/12 | | |
| | | G01N | 33/53 | D | |

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100191086
弁理士　高橋　香元
(72)発明者　ヴァン　イイネンナアム，ハンス
オランダ国，５３４９　エービー　オス，シー／オー　クルーステルストラート　９　アールエックス１１０１
(72)発明者　ヴァン　エルサス，アンドレア
オランダ国，５３４９　エービー　オス，シー／オー　クルーステルストラート　９　アールエックス１１０１
(72)発明者　ヴォエツ，エリク
オランダ国，５３４９　エービー　オス，シー／オー　クルーステルストラート　９　アールエックス１１０１
(72)発明者　ヴィンク，ポール
オランダ国，５３４９　エービー　オス，シー／オー　クルーステルストラート　９　アールエックス１１０１
(72)発明者　ハルシク，デイヴィッド　ルチェ
オランダ国，５３４９　エービー　オス，シー／オー　クルーステルストラート　９　アールエックス１１０１

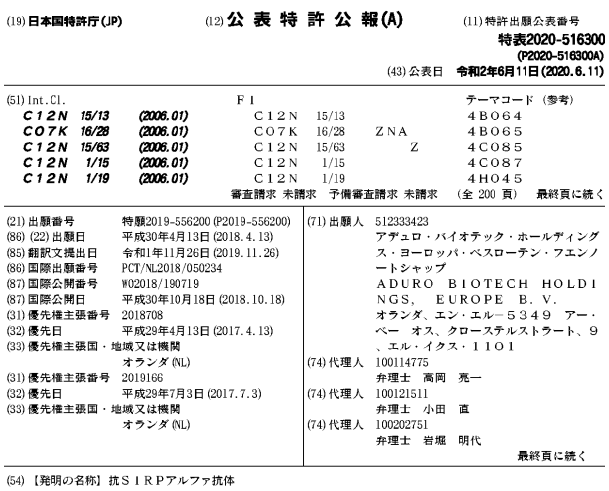
Ｆターム(参考)　4B064 AG27 CA10 CA19 DA01 DA13
4B065 AA93X AA93Y AB01 BA02 CA25 CA44 CA46
4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 BB42 CC21 EE01 EE03 GG01 GG08

4C087 AA01 AA02 BB64 CA12 MA02 MA17 MA21 MA23 MA43 MA52
MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB21
ZB26 ZB27 ZB31 ZC02 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA50 DA76 EA20 EA50 FA74

| | | | |
|---|---|---|---|
| 专利名称(译) | 抗sirpα抗体 | | |
| 公开(公告)号 | JP2020516300A | 公开(公告)日 | 2020-06-11 |
| 申请号 | JP2019556200 | 申请日 | 2018-04-13 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 一个生物技术杜罗欧洲贝丝罗特NFU日元笔记本闭嘴 | | |
| 申请(专利权)人(译) | Adeyuro生物技术集团欧洲Besuroten和非日元纸币闭嘴 | | |
| 发明人 | ヴァン イイネンナアム,ハンス<br>ヴァン エルサス,アンドレア<br>ヴォエツ,エリク<br>ヴィンク,ポール<br>ハルシク,デイヴィッド ルチェ | | |
| IPC分类号 | C12N15/13 C07K16/28 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61P43/00 A61P35/00 A61P31/00 A61K39/395 A61P35/02 A61P35/04 A61K35/76 A61K35/12 G01N33/53 | | |
| CPC分类号 | A61P31/00 A61P35/00 C07K16/2803 C07K2317/24 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/70 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/57484 G01N2333/70503 G01N33/6854 | | |
| FI分类号 | C12N15/13 C07K16/28.ZNA C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61P43/00.105 A61P43/00.121 A61P35/00 A61P31/00 A61P43/00.111 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P35/02 A61P35/04 A61K35/76 A61K35/12 G01N33/53.D | | |
| F-TERM分类号 | 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA93X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/BB36 4C085/BB42 4C085/CC21 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/GG08 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB64 4C087/CA12 4C087/MA02 4C087/MA17 4C087/MA21 4C087/MA23 4C087/MA43 4C087/MA52 4C087/MA55 4C087/MA56 4C087/MA58 4C087/MA59 4C087/MA60 4C087/MA63 4C087/MA66 4C087/NA05 4C087/NA14 4C087/ZB21 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4C087/ZB31 4C087/ZC02 4C087/ZC75 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74 | | |
| 代理人(译) | Iwahori明代 | | |
| 优先权 | 2018708 2017-04-13 NL<br>2019166 2017-07-03 NL | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |


摘要(译)

本发明涉及抗SIRPα抗体，并涉及这些抗体在疾病治疗中的用途，所述疾病例如癌症和传染病。 [选择图]无

(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号 特表2020-516300 (P2020-516300A)

(43)公表日　令和2年6月11日(2020.6.11)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C12N 15/13 | (2006.01) | C12N | 15/13 | | 4B064 |
| C07K 16/28 | (2006.01) | C07K | 16/28 | ZNA | 4B065 |
| C12N 15/63 | (2006.01) | C12N | 15/63 | Z | 4C085 |
| C12N 1/15 | (2006.01) | C12N | 1/15 | | 4C087 |
| C12N 1/19 | (2006.01) | C12N | 1/19 | | 4H045 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 200 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-556200 (P2019-556200)
(86)(22)出願日　平成30年4月13日(2018.4.13)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月26日(2019.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/NL2018/050234
(87)国際公開番号　WO2018/190719
(87)国際公開日　平成30年10月18日(2018.10.18)
(31)優先権主張番号　2018708
(32)優先日　平成29年4月13日(2017.4.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関　オランダ(NL)
(31)優先権主張番号　2019166
(32)優先日　平成29年7月3日(2017.7.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関　オランダ(NL)

(71)出願人　512333423
アデュロ・バイオテック・ホールディングス・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
ＡＤＵＲＯ　ＢＩＯＴＥＣＨ　ＨＯＬＤＩＮＧＳ，　ＥＵＲＯＰＥ　Ｂ．Ｖ．
オランダ、エン・エル－５３４９　アー・ベー　オス、クローステルストラート、９、エル・イクス・１１０１
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＳＩＲＰアルファ抗体