

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年9月12日(2019.9.12)

【公開番号】特開2017-60462(P2017-60462A)

【公開日】平成29年3月30日(2017.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-013

【出願番号】特願2016-155028(P2016-155028)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	14/765	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/47	

C 0 7 K	14/705
C 0 7 K	14/765
C 0 7 K	16/00
C 0 7 K	16/30
C 1 2 N	1/15
C 1 2 N	1/19
C 1 2 N	1/21
C 1 2 N	5/10
C 1 2 P	21/02
C 1 2 P	21/08
A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	48/00
A 6 1 K	35/76
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	21/00

C

1 0 1

1 0 1

**【手続補正書】****【提出日】**令和1年8月2日(2019.8.2)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

シグナル調節タンパク質 (SIRP-) 变異体を含む SIRP- 变異体構築物であって、該 SIRP- 变異体構築物は、罹患していない細胞よりも、罹患した細胞又は罹患した部位にて CD47 を選択的に結合する、 SIRP- 变異体構築物。

**【請求項2】**

前記 S I R P - 変異体構築物は、罹患していない細胞にて C D 4 7 を結合するよりも高い親和性で、罹患した細胞又は罹患した部位にて C D 4 7 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 3】

前記 S I R P - 変異体は少なくとも 1 つのスペーサーによりブロッキングペプチドに付けられる、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 4】

前記ブロッキングペプチドは、前記 S I R P - 変異体に結合するよりも高い親和性で、野生型 S I R P - に結合する、ことを特徴とする請求項 3 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 5】

前記 S I R P - 変異体は、前記ブロッキングペプチドに結合するよりも高い親和性で、野生型 C D 4 7 に結合する、ことを特徴とする請求項 3 又は 4 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 6】

前記ブロッキングペプチドは C D 4 7 をベースとするブロッキングペプチドである、ことを特徴とする請求項 3 乃至 5 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 7】

前記 C D 4 7 をベースとするブロッキングペプチドは、C D 4 7 の野生型の I g S F ドメインの配列 (S E Q I D N O : 3 5 ) 又はそのフラグメントと少なくとも 8 0 % のアミノ酸配列の同一性を有する、ことを特徴とする請求項 6 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 8】

前記 C D 4 7 をベースとするブロッキングペプチドは、S E Q I D N O : 3 8 又は 4 0 の配列を有する、ことを特徴とする請求項 6 又は 7 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 9】

前記 S I R P - 変異体は、切断可能なリンカー及び隨意に 1 以上のスペーサーによりブロッキングペプチドに付けられる、ことを特徴とする請求項 3 乃至 8 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 10】

前記切断可能なリンカーは、酸性の p H 及び / 又は低酸素の条件下で切断される、ことを特徴とする請求項 9 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 11】

前記切断可能なリンカーは腫瘍関連酵素により切断される、ことを特徴とする請求項 9 又は 1 0 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 12】

前記腫瘍関連酵素はプロテアーゼである、ことを特徴とする請求項 1 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 13】

前記プロテアーゼは、マトリプターゼ (M T S P 1 ) 、尿型プラスミノーゲン活性化因子 (u P A ) 、レグマイン、P S A (K L K 3 、カリクレイン関連ペプチダーゼ - 3 とも呼ばれる) 、マトリクスメタロプロテイナーゼ - 2 (M M P - 2 ) 、M M P 9 、ヒト好中球エラスターーゼ (H N E ) 、及びプロテイナーゼ 3 (P r 3 ) から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 1 2 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 14】

前記プロテアーゼはマトリプターゼである、ことを特徴とする請求項 1 3 に記載の S I R P - 変異体構築物。

#### 【請求項 15】

前記切断可能なリンカーは、L S G R S D N H の配列 (S E Q I D N O : 4 7 ) 又

は表7に列挙される配列の何れか1つを有する、ことを特徴とする請求項9乃至14の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項16】

前記SIRP-変異体は抗体結合性ペプチドに付けられる、ことを特徴とする請求項1乃至15の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項17】

前記抗体結合性ペプチドは、抗体の定常領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする請求項16に記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項18】

前記抗体結合性ペプチドは、抗体のフラグメント抗原結合(Fab)領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする請求項16に記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項19】

前記抗体結合性ペプチドは、抗体の可変領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする請求項16に記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項20】

前記抗体はセツキシマブである、ことを特徴とする請求項16乃至19の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項21】

前記抗体結合性ペプチドは、疾患局在化ペプチド(DLP)の配列(SEQ ID NO:64又は65)又はそのフラグメントと少なくとも75%のアミノ酸配列の同一性を有する、ことを特徴とする請求項16乃至20の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項22】

前記抗体結合性ペプチドは、SEQ ID NO:64の配列を有する、ことを特徴とする請求項21に記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項23】

前記SIRP-変異体はFcドメインモノマーに付けられる、ことを特徴とする請求項1乃至22の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項24】

前記SIRP-変異体はヒト血清アルブミン(HSA)に付けられる、ことを特徴とする請求項1乃至22の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項25】

前記HSAは、DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ  
QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD  
KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNL  
PRLVRPDEVDMCTAFHDNEETFLKKLYEIAARRHPFYAP  
ELLFFAKRYKAATFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKAS  
SAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEEFAEV  
KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS  
SKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES  
KDVKCKNYAEAKDVFGLGMFLYELYARRHPDYSVVLLRLAKT  
YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC  
ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNGLGK  
VGSKCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDR  
VTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYPKEFNAETFTFHAD  
ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFA  
AFVEKCKADDKETCFAAEEGKKLVAASQAALGLの配列(SEQ  
ID NO:67)に相対的な、アミノ酸置換C34S及び/又はK573Pを含む、  
ことを特徴とする請求項24に記載のSIRP-変異体構築物。

【請求項26】

前記 HSA は、 D A H K S E V A H R F K D L G E E N F K A L V L I A F A Q Y L Q Q S P F E D H V K L V N E V T E F A K T C V A D E S A E N C D K S L H T L F G D K L C T V A T L R E T Y G E M A D C C A K Q E P E R N E C F L Q H K D D N P N L P R L V R P E V D V M C T A F H D N E E T F L K K Y L Y E I A R R H P Y F Y A P E L L F F A K R Y K A A F T E C C Q A A D K A A C L L P K L D E L R D E G K A S S A K Q R L K C A S L Q K F G E R A F K A W A V A R L S Q R F P K A E F A E V S K L V T D L T K V H T E C C H G D L L E C A D D R A D L A K Y I C E N Q D S I S S K L K E C C E K P L L E K S H C I A E V E N D E M P A D L P S L A A D F V E S K D V C K N Y A E A K D V F L G M F L Y E Y A R R H P D Y S V V L L R L A K T Y E T T L E K C C A A A D P H E C Y A K V F D E F K P L V E E P Q N L I K Q N C E L F E Q L G E Y K F Q N A L L V R Y T K K V P Q V S T P T L V E V S R N L G K V G S K C C K H P E A K R M P C A E D Y L S V V L N Q L C V L H E K T P V S D R V T K C C T E S L V N R R P C F S A L E V D E T Y V P K E F N A E T F T F H A D I C T L S E K E R Q I K K Q T A L V E L V K H K P K A T K E Q L K A V M D D F A A F V E K C C K A D D K E T C F A E E G K K L V A A S Q A A L G L の配列 (SEQ

ID NO : 68) を有する、ことを特徴とする請求項 25 に記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 27】

前記 SIRP - 変異体はアルブミン結合性ペプチドに付けられる、ことを特徴とする請求項 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 28】

前記アルブミン結合性ペプチドは、 SEQ ID NO : 64 の配列を有する、ことを特徴とする請求項 27 に記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 29】

前記 SIRP - 変異体はポリマーに付けられ、該ポリマーはポリエチレングリコール (PEG) 鎮又はポリシリアル酸鎮である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 30】

前記 SIRP - 変異体は抗体に付けられる、ことを特徴とする請求項 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 31】

前記抗体は腫瘍特異的抗体である、ことを特徴とする請求項 30 に記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 32】

前記抗体は、セツキシマブ、ベンプロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、MEDI 0680、MEDI 6469、イピリムマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、バンチクツマブ、バルリルマブ、モガマリズマブ、抗 CD20 抗体、抗 CD19 抗体、抗 CS1 抗体、ハーセプチン、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及び、次の：5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CD123、CD19、CD20、CD22、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、フィブロネクチン、FR-アルファ、GCC、GD2、グリビカン-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LIV-1、メソテリン、MUC16、MUC1、NaPi2b、Nectin-4、Notch-2、Notch-1、PD-L1、PD-L2、PDGFR-、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1、及び / 又は CSF-1R の 1 以上に結合することができる抗体から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 30 又は 31 に記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 3 3】**

前記 SIRP - 変異体は、SEQ ID NO: 3 - 1 2 及び 2 4 - 3 4 の何れか 1 つの配列と少なくとも 80% 同一の配列を有する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 2 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 3 4】**

前記 SIRP - 変異体は、EEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>I Q P D K S V L V A A G E T X<sub>3</sub>TL R C T X<sub>4</sub>T S L X<sub>5</sub>P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub>L I Y N Q X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>G X<sub>9</sub>F P R V T T V S D X<sub>10</sub>T X<sub>11</sub>R N N M D F S I R I G X<sub>12</sub>I T X<sub>13</sub>A D A G T Y Y C X<sub>14</sub>K X<sub>15</sub>R K G S P D D V E X<sub>16</sub>K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 1 3) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は L、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 3 5】**

前記 SIRP - 変異体は、EEGX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub>IL H C T X<sub>4</sub>T S L X<sub>5</sub>P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub>L I Y N Q X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>G X<sub>9</sub>F P R V T T V S D X<sub>10</sub>T X<sub>11</sub>R N N M D F S I R I G X<sub>12</sub>I T X<sub>13</sub>A D A G T Y Y C X<sub>14</sub>K X<sub>15</sub>R K G S P D D V E X<sub>16</sub>K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 1 6) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は L、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 3 6】**

前記 SIRP - 変異体は、EEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>I Q P D K F V L V A A G E T X<sub>3</sub>TL R C T X<sub>4</sub>T S L X<sub>5</sub>P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub>L I Y N Q X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>G X<sub>9</sub>F P R V T T V S D X<sub>10</sub>T X<sub>11</sub>R N N M D F S I R I G X<sub>12</sub>I T X<sub>13</sub>A D A G T Y Y C X<sub>14</sub>K X<sub>15</sub>R K G S P D D V E X<sub>16</sub>K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 1 7) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は L、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 3 7】**

前記 SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V L V A A G E T X<sub>3</sub> T L R C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S D X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R N N M D F P I R I G X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D D V E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 18) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は L、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 33 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 38】

前記 SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V L V A A G E T X<sub>3</sub> T L R C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S D X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R N N M D F S I R I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D D V E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 21) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は L、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 33 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 39】

前記 SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L H C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S E X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D T E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 14) を有し、

ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は V、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、又は L であり；X<sub>7</sub> は K 又は R であり；X<sub>8</sub> は E 又は Q であり；X<sub>9</sub> は H、P、又は R であり；X<sub>10</sub> は S、T、又は G であり；X<sub>11</sub> は K 又は R であり；X<sub>12</sub> は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>13</sub> は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり；X<sub>14</sub> は V 又は I であり；X<sub>15</sub> は F、L、又は V であり；及び X<sub>16</sub> は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 33 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 40】

前記 SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L L C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S E X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D T E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 (SEQ ID NO: 15) を有し、

ここで、 $X_1$  は L、I、又は V であり； $X_2$  は V、L、又は I であり； $X_3$  は A 又は V であり； $X_4$  は V、I、又は L であり； $X_5$  は I、T、S、又は F であり； $X_6$  は E、V、又は L であり； $X_7$  は K 又は R であり； $X_8$  は E 又は Q であり； $X_9$  は H、P、又は R であり； $X_{10}$  は S、T、又は G であり； $X_{11}$  は K 又は R であり； $X_{12}$  は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{13}$  は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{14}$  は V 又は I であり； $X_{15}$  は F、L、又は V であり；及び $X_{16}$  は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 1】

前記 SIRP - 変異体は、EEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVSVAAGESX<sub>3</sub>IL  
HCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPARX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSEX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RENMDFSISIX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDTEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRGKPS の配列 (SEQ ID NO : 19) を有し、

ここで、 $X_1$  は L、I、又は V であり； $X_2$  は V、L、又は I であり； $X_3$  は A 又は V であり； $X_4$  は V、I、又は L であり； $X_5$  は I、T、S、又は F であり； $X_6$  は E、V、又は L であり； $X_7$  は K 又は R であり； $X_8$  は E 又は Q であり； $X_9$  は H、P、又は R であり； $X_{10}$  は S、T、又は G であり； $X_{11}$  は K 又は R であり； $X_{12}$  は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{13}$  は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{14}$  は V 又は I であり； $X_{15}$  は F、L、又は V であり；及び $X_{16}$  は F 又は V である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 2】

前記 SIRP - 変異体は、EEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVSVAAGESX<sub>3</sub>IL  
HCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPARX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSEX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RENMDFSISIX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDTEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPS の配列 (SEQ ID NO : 22) を有し、

ここで、 $X_1$  は L、I、又は V であり； $X_2$  は V、L、又は I であり； $X_3$  は A 又は V であり； $X_4$  は V、I、又は L であり； $X_5$  は I、T、S、又は F であり； $X_6$  は E、V、又は L であり； $X_7$  は K 又は R であり； $X_8$  は E 又は Q であり； $X_9$  は H、P、又は R であり； $X_{10}$  は S、T、又は G であり； $X_{11}$  は K 又は R であり； $X_{12}$  は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{13}$  は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{14}$  は V 又は I であり； $X_{15}$  は F、L、又は V であり；及び $X_{16}$  は F 又は V である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 3】

前記 SIRP - 変異体は、EEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVLVAAGETX<sub>3</sub>TL  
RCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPARX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSEX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RENMDFSISIX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDTEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPS の配列 (SEQ ID NO : 20) を有し、

ここで、 $X_1$  は L、I、又は V であり； $X_2$  は V、L、又は I であり； $X_3$  は A 又は V であり； $X_4$  は A、I、又は L であり； $X_5$  は I、T、S、又は F であり； $X_6$  は E、V、又は L であり； $X_7$  は K 又は R であり； $X_8$  は E 又は Q であり； $X_9$  は H、P、又は R であり； $X_{10}$  は S、T、又は G であり； $X_{11}$  は K 又は R であり； $X_{12}$  は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又は Y あり；

$X_{1_3}$  は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又は Y であり； $X_{1_4}$  は V 又は I であり； $X_{1_5}$  は F、L、又は V であり；及び  $X_{1_6}$  は F 又は V である。

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 4】

前記 SIRP - 変異体は、EE  $X_{1_2} Q X_{3_1} I Q P D K X_{4_1} V X_{5_1} V A A G E X_{6_1}$   $X_{7_1} X_{8_1} L X_{9_1} C T X_{10_1} T S L X_{11_1} P V G P I Q W F R G A G P X_{12_1} R X_{13_1} L I$   $Y N Q X_{14_1} X_{15_1} G X_{16_1} F P R V T T V S X_{17_1} X_{18_1} T X_{19_1} R X_{20_1} N M D F X_{21_1}$   $I X_{22_1} I X_{23_1} X_{24_1} I T X_{25_1} A D A G T Y Y C X_{26_1} K X_{27_1} R K G S P D X_{28_1}$   $X_{29_1} E X_{30_1} K S G A G T E L S V R X_{31_1} K P S$  の配列 (SEQ ID NO: 23) を有し。

ここで、 $X_{1_1}$  は E 又は G であり； $X_{2_1}$  は L、I、又は V であり； $X_{3_1}$  は V、L、又は I であり； $X_{4_1}$  は S 又は F であり； $X_{5_1}$  は L 又は S であり； $X_{6_1}$  は S 又は T であり； $X_{7_1}$  は A 又は V であり； $X_{8_1}$  は I 又は T であり； $X_{9_1}$  は H 又は R であり； $X_{10_1}$  は A、V、I、又は L であり； $X_{11_1}$  は I、T、S、又は F であり； $X_{12_1}$  は A 又は G であり； $X_{13_1}$  は E、V、又は L であり； $X_{14_1}$  は K 又は R であり； $X_{15_1}$  は E 又は Q であり； $X_{16_1}$  は H、P、又は R であり； $X_{17_1}$  は D 又是 E であり； $X_{18_1}$  は S、L、T、又是 G であり； $X_{19_1}$  は K 又是 R であり； $X_{20_1}$  は E 又是 N であり； $X_{21_1}$  は S 又是 P であり； $X_{22_1}$  は S 又是 R であり； $X_{23_1}$  は S 又是 G であり； $X_{24_1}$  は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又是 Y であり； $X_{25_1}$  は P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又是 Y であり； $X_{26_1}$  は V 又是 I であり； $X_{27_1}$  は F、L、V であり； $X_{28_1}$  は D であるか又是存在せず； $X_{29_1}$  は T 又是 V であり； $X_{30_1}$  は F 又是 V であり；及び  $X_{31_1}$  は A 又是 G である。

ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 5】

前記 SIRP - 変異体は、アミノ酸残基のヒスチジン残基への 1 以上の置換を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 3 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 6】

アミノ酸残基のヒスチジン残基への 1 以上の前記置換は、SEQ ID NO: 3 - 1 2 の何れか 1 つの配列に相対的な、次のアミノ酸位置：29、30、31、32、33、34、35、52、53、54、66、67、68、69、74、93、96、97、98、100、4、6、27、36、39、47、48、49、50、57、60、72、74、76、92、94、103 の 1 以上において位置付けられる、ことを特徴とする請求項 4 5 に記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 7】

前記 SIRP - 変異体構築物は、罹患していない細胞よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 4 倍、又は少なくとも 6 倍高い親和性で罹患した細胞又は罹患した部位にて CD47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 6 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 8】

前記 SIRP - 変異体構築物は、酸性 pH の下で、中性 pH よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 4 倍、又は少なくとも 6 倍高い親和性で CD47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 7 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 4 9】

前記 SIRP - 変異体構築物は、低酸素条件下で、生理条件よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 4 倍、又は少なくとも 6 倍高い親和性で CD47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 8 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

#### 【請求項 5 0】

前記 罹患した細胞は癌疾患の癌細胞である、ことを特徴とする請求項 1、2、又は 4 7 の何れか 1 つに記載の SIRP - 変異体構築物。

**【請求項 5 1】**

前記酸性 pH は約 4 乃至約 7 の pH である、ことを特徴とする請求項 1 0 又は 4 8 に記載の S I R P - 変異体構築物。

**【請求項 5 2】**

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物をコード化する核酸分子。

**【請求項 5 3】**

請求項 5 2 に記載の核酸分子を含むベクター。

**【請求項 5 4】**

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を発現する宿主細胞であって、該宿主細胞は請求項 5 2 に記載の核酸分子又は請求項 5 3 に記載のベクターを含み、前記核酸分子又はベクターは前記宿主細胞の中で発現される、ことを特徴とする宿主細胞。

**【請求項 5 5】**

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を調製する方法であって、該方法は：

a ) 請求項 5 2 に記載の核酸分子又は請求項 5 3 に記載のベクターを含む宿主細胞を提供する工程；

b ) 前記 S I R P - 変異体構築物の形成を可能にする条件下で前記宿主細胞の中で前記核酸分子又はベクターを発現する工程；及び

c ) 前記 S I R P - 変異体構築物を回収する工程を含むことを特徴とする方法。

**【請求項 5 6】**

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

**【請求項 5 7】**

前記医薬組成物は、1 以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む、ことを特徴とする請求項 5 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 8】**

被験体における標的細胞の食作用を増加させるための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 9】**

前記標的細胞は癌細胞である、ことを特徴とする請求項 5 8 に記載の組成物又は医薬組成物。

**【請求項 6 0】**

被験体における調節性 T 細胞を除去するための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 1】**

癌細胞を死滅させるための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物又は医薬組成物が前記癌細胞と接触させられることを特徴とする、組成物または医薬組成物。

**【請求項 6 2】**

被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置するための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 3】**

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む、被験体にお

ける S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置する方法における使用のための組成物であって、該方法は：

( a ) 前記被験体の S I R P - のアミノ酸配列を判定する工程；

( b ) 前記被験体に前記組成物の治療上有効な量を投与する工程を含み；

ここで、S I R P - 変異体構築物における前記 S I R P - 変異体は、前記被験体の S I R P - と同じアミノ酸配列を有することを特徴とする、組成物。

#### 【請求項 6 4】

請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む、被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置する方法における使用のための組成物であって、該方法は：

( a ) 前記被験体の S I R P - のアミノ酸配列を判定する工程；及び

( b ) 前記被験体に前記組成物の治療上有効な量を投与する工程を含み；

ここで、S I R P - 変異体構築物における S I R P - 変異体は前記被験体において最小の免疫原性を有することを特徴とする、組成物。

#### 【請求項 6 5】

被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置するための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を含む組成物であって、前記 S I R P - 変異体構築物は、罹患していない細胞にて C D 4 7 を結合するよりも、罹患した細胞又は罹患した部位にて C D 4 7 を選択的に結合することを特徴とする組成物。

#### 【請求項 6 6】

前記疾患は癌である、ことを特徴とする請求項 6 2 乃至 6 5 の何れか 1 つに記載の組成物。

#### 【請求項 6 7】

前記癌は、 固形腫瘍癌、 血液癌、 急性骨髓性白血病、 慢性リンパ性白血病、 慢性骨髓性白血病、 急性リンパ球性白血病、 非ホジキンリンパ腫、 ホジキンリンパ腫、 多発性骨髄腫、 膀胱癌、 膵臓癌、 子宮頸癌、 子宮内膜癌、 肺癌、 気管支癌、 肝臓癌、 卵巣癌、 結腸癌及び直腸癌、 胃癌、 胆嚢癌、 胃腸間質性腫瘍癌、 甲状腺癌、 頭頸部癌、 口腔咽頭癌、 食道癌、 黒色腫、 非皮膚メラノーマ癌、 メルケル細胞癌、 ウイルス誘導性の癌、 神経芽腫、 乳癌、 前立腺癌、 腎臓癌、 腎細胞癌、 腎盂癌、 白血病、 リンパ腫、 肉腫、 神経膠腫、 脳腫瘍、 及び癌腫から選択される、 ことを特徴とする請求項 6 6 に記載の組成物。

#### 【請求項 6 8】

前記癌は 固形腫瘍癌である、 ことを特徴とする請求項 6 7 に記載の組成物。

#### 【請求項 6 9】

前記癌は 血液癌である、 ことを特徴とする請求項 6 7 に記載の組成物。

#### 【請求項 7 0】

前記疾患は 免疫疾患である、 ことを特徴と請求項 6 2 乃至 6 5 の何れか 1 つに記載の組成物。

#### 【請求項 7 1】

前記免疫疾患は 自己免疫疾患又は炎症性疾患である、 ことを特徴とする請求項 7 0 に記載の組成物。

#### 【請求項 7 2】

前記自己免疫疾患又は炎症性疾患は、 多発性硬化症、 関節リウマチ、 脊椎関節障害、 全身性エリトマトーデス、 抗体媒介性炎症性疾患又は自己免疫疾患、 移植片対宿主疾患、 敗血症、 糖尿病、 乾癬、 アテローム性動脈硬化症、 シェーグレン症候群、 全身性進行性強皮症、 強皮症、 急性冠動脈症候群、 虚血再灌流、 クローン病、 子宮内膜症、 糸球体腎炎、 重

症筋無力症、特発性肺線維症、喘息、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、血管炎、又は炎症性自己免疫性筋肉炎である、ことを特徴とする請求項 7 1 に記載の組成物。

【請求項 7 3】

被験体における造血幹細胞の生着を増加させるための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 变異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物又は医薬組成物が投与され、被験体における S I R P - と C D 4 7 の間の相互作用が調節されることを特徴とする、組成物又は医薬組成物。

【請求項 7 4】

被験体における免疫反応を変更するための、請求項 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 变異体構築物を含む組成物、又は、請求項 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

免疫反応を変更することが、免疫反応を抑えることを含む、ことを特徴とする請求項 7 4 に記載の組成物又は医薬組成物。

【請求項 7 6】

前記被験体は哺乳動物であり、好ましくは前記哺乳動物はヒトである、ことを特徴とする請求項 5 8 乃至 7 5 の何れか 1 つに記載の組成物又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 9】

他の実施形態

上記の明細書で言及された出版物、特許、および特許出願はすべて参考文献に組み込まれている。本発明に記述されている組成物及び方法における多くの変更、および変形が、本発明の精神と範囲から逸脱することなく当業者にとって明らかになるだろう。本発明は、特定の実施形態に関連して記載されるが、本発明はその特定の実施形態に極度に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、当業者にとって明白である、本発明を実施するための記述されたモードの様々な変更は、本発明の範囲に含むように意図される。他の実施形態は以下の請求項内にある。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目 1)

シグナル調節タンパク質（S I R P - ）变異体を含む S I R P - 变異体構築物であって、該 S I R P - 变異体構築物は、罹患していない細胞よりも、罹患した細胞又は罹患した部位にて C D 4 7 を選択的に結合する、S I R P - 变異体構築物。

(項目 2)

前記 S I R P - 变異体構築物は、罹患していない細胞にて C D 4 7 を結合するよりも高い親和性で、罹患した細胞又は罹患した部位にて C D 4 7 に結合する、ことを特徴とする項目 1 に記載の S I R P - 变異体構築物。

(項目 3)

前記 S I R P - 变異体構築物は少なくとも 1 つのスペーサーによりブロッキングペプチドに付けられる、ことを特徴とする項目 1 又は 2 に記載の S I R P - 变異体構築物。

(項目 4)

前記ブロッキングペプチドは、前記 S I R P - 变異体に結合するよりも高い親和性で、野生型 S I R P - に結合する、ことを特徴とする項目 3 に記載の S I R P - 变異体構築物。

(項目 5)

前記 S I R P - 变異体は、前記ブロッキングペプチドに結合するよりも高い親和性で

、野生型 C D 4 7 に結合する、ことを特徴とする項目 3 又は 4 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 6 )

前記プロッキングペプチドは C D 4 7 をベースとするプロッキングペプチドである、これを特徴とする項目 3 乃至 5 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 7 )

前記 C D 4 7 をベースとするプロッキングペプチドは、C D 4 7 の野生型の I g S F メインの配列 ( S E Q I D N O : 3 5 ) 又はそのフラグメントと少なくとも 8 0 % のアミノ酸配列の同一性を有する、ことを特徴とする項目 6 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 8 )

前記 C D 4 7 をベースとするプロッキングペプチドは、S E Q I D N O : 3 8 又は 4 0 の配列を有する、ことを特徴とする項目 6 又は 7 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 9 )

前記 S I R P - 変異体は、切断可能なリンカー及び随意に 1 以上のスペーサーによりプロッキングペプチドに付けられる、ことを特徴とする項目 3 乃至 8 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 0 )

前記切断可能なリンカーは、酸性の p H 及び / 又は低酸素の条件下で切断される、ことを特徴とする項目 9 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 1 )

前記切断可能なリンカーは腫瘍関連酵素により切断される、ことを特徴とする項目 9 又は 1 0 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 2 )

前記腫瘍関連酵素はプロテアーゼである、ことを特徴とする項目 1 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 3 )

前記プロテアーゼは、マトリプターゼ ( M T S P 1 ) 、尿型プラスミノーゲン活性化因子 ( u P A ) 、レグマイン、P S A ( K L K 3 、カリクレイン関連ペプチダーゼ - 3 とも呼ばれる ) 、マトリクスメタロプロテイナーゼ - 2 ( M M P - 2 ) 、M M P 9 、ヒト好中球エラスター ( H N E ) 、及びプロテイナーゼ 3 ( P r 3 ) から成る群から選択される、ことを特徴とする項目 1 2 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 4 )

前記プロテアーゼはマトリプターゼである、ことを特徴とする項目 1 3 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 5 )

前記切断可能なリンカーは、L S G R S D N H の配列 ( S E Q I D N O : 4 7 ) 又は表 7 に列挙される配列の何れか 1 つを有する、ことを特徴とする項目 9 乃至 1 4 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 6 )

前記 S I R P - 変異体は抗体結合性ペプチドに付けられる、ことを特徴とする項目 1 乃至 1 5 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 7 )

前記抗体結合性ペプチドは、抗体の定常領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする項目 1 6 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 8 )

前記抗体結合性ペプチドは、抗体のフラグメント抗原結合 ( F a b ) 領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする項目 1 6 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 1 9 )

前記抗体結合性ペプチドは、抗体の可変領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする項目16に記載のSIRP-変異体構築物。

(項目20)

前記抗体はセツキシマブである、ことを特徴とする項目16乃至19の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

(項目21)

前記抗体結合性ペプチドは、疾患局在化ペプチド(DLP)の配列(SEQ ID NO:64又は65)又はそのフラグメントと少なくとも75%のアミノ酸配列の同一性を有する、ことを特徴とする項目16乃至20の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

(項目22)

前記抗体結合性ペプチドは、SEQ ID NO:64の配列を有する、ことを特徴とする項目21に記載のSIRP-変異体構築物。

(項目23)

前記SIRP-変異体はFcドメインモノマーに付けられる、ことを特徴とする項目1乃至22の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

(項目24)

前記SIRP-変異体はヒト血清アルブミン(HSA)に付けられる、ことを特徴とする項目1乃至22の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

(項目25)

前記HSAは、DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYQLQ  
QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGD  
KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNL  
PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKLYEIAARRHPFYAP  
ELLFFAKRYKAATFTECCQAADKAACCLLPKLDELRDEGKAS  
SAKQRLKCASTLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEEFAEV  
KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS  
SKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES  
KDVCKNYAEAKDVFGLGMFLYELYARRHPDYSVVLLRLAKT  
YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC  
ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK  
VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDR  
VTKCCTESLVNRPPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD  
ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFA  
AFVEKCCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLの配列(SEQ  
ID NO:67)に相対的な、アミノ酸置換C34S及び/又はK573Pを含む、  
ことを特徴とする項目24に記載のSIRP-変異体構築物。

(項目26)

前記HSAは、DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYQLQ  
QSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGD  
KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNL  
PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKLYEIAARRHPFYAP  
ELLFFAKRYKAATFTECCQAADKAACCLLPKLDELRDEGKAS  
SAKQRLKCASTLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEEFAEV  
KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS  
SKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES  
KDVCKNYAEAKDVFGLGMFLYELYARRHPDYSVVLLRLAKT  
YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC  
ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK  
VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDR

V T K C C T E S L V N R R P C F S A L E V D E T Y V P K E F N A E T F T F H A D  
 I C T L S E K E R Q I K K Q T A L V E L V K H K P K A T K E Q L K A V M D D F A  
 A F V E K C C K A D D K E T C F A E E G K K L V A A S Q A A L G L の配列 (SEQ  
 ID NO : 68) を有する、ことを特徴とする項目 25 に記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 27)

前記 SIRP - 变異体はアルブミン結合性ペプチドに付けられる、ことを特徴とする項目 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 28)

前記アルブミン結合性ペプチドは、SEQ ID NO : 64 の配列を有する、ことを特徴とする項目 27 に記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 29)

前記 SIRP - 变異体はポリマーに付けられ、該ポリマーはポリエチレングリコール (PEG) 鎮又はポリシリアル酸鎮である、ことを特徴とする項目 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 30)

前記 SIRP - 变異体は抗体に付けられる、ことを特徴とする項目 1 乃至 22 の何れか 1 つに記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 31)

前記抗体は腫瘍特異的抗体である、ことを特徴とする項目 30 に記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 32)

前記抗体は、セツキシマブ、ベンプロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、MED 0680、MED 6469、イピリムマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、バンチクツマブ、バルリルマブ、モガマリズマブ、抗 CD20 抗体、抗 CD19 抗体、抗 CS1 抗体、ハーセプチン、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及び、次の：5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CD123、CD19、CD20、CD22、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、フィブロネクチン、FR-アルファ、GCC、GD2、グリピカン-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LIV-1、メソテリン、MUC16、MUC1、NaPi2b、Nectin-4、Notch-2、Notch-1、PD-L1、PD-L2、PDGFR-、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1、及び / 又は CSF-1R の 1 以上に結合することができる抗体から成る群から選択される、ことを特徴とする項目 30 又は 31 に記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 33)

前記 SIRP - 变異体は、SEQ ID NO : 3-12 及び 24-34 の何れか 1 つの配列と少なくとも 80% 同一の配列を有する、ことを特徴とする項目 1 乃至 32 の何れか 1 つに記載の SIRP - 变異体構築物。

## (項目 34)

前記 SIRP - 变異体は、EEEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVLVAAGETX<sub>3</sub>TL  
 RCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGP IQWFRGAGPGRX<sub>6</sub>L IYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
 PRVTTVSDX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RNNMDFSIRIGX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
 YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDDVEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPS の配列 (SEQ ID NO : 13) を有し、  
 ここで、X<sub>1</sub> は L、I、又は V であり；X<sub>2</sub> は V、L、又は I であり；X<sub>3</sub> は A 又は V であり；X<sub>4</sub> は A、I、又は L であり；X<sub>5</sub> は I、T、S、又は F であり；X<sub>6</sub> は E、V、

又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はL、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目35)

前記SIRP - 変異体は、EEGX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVSVAAGESX<sub>3</sub>IL  
HCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPGRX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSDX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RNNMDFSIRIGX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDDVEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPSの配列(SEQ ID NO: 16)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はA、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はL、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目36)

前記SIRP - 変異体は、EEEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKFVLVAAGETX<sub>3</sub>TL  
RCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPGRX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSDX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RNNMDFSIRIGX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDDVEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPSの配列(SEQ ID NO: 17)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はA、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はL、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目37)

前記SIRP - 変異体は、EEEEX<sub>1</sub>QX<sub>2</sub>IQPDKSVLVAAGETX<sub>3</sub>TL  
RCTX<sub>4</sub>TSLX<sub>5</sub>PVGPIQWFGRGAGPGRX<sub>6</sub>LINYNQX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>F  
PRVTTVSDX<sub>10</sub>TX<sub>11</sub>RNNMDFPIRIGX<sub>12</sub>ITX<sub>13</sub>ADAGTY  
YCX<sub>14</sub>KX<sub>15</sub>RKGSPDDVEX<sub>16</sub>KSGAGTEL SVRAKPSの配列(SEQ ID NO: 18)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はA、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はL、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>

<sub>6</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目38)

前記SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V L V A A G E T X<sub>3</sub> T L R C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P G R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S D X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R N N M D F S I R I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D D V E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P Sの配列(SEQ ID NO: 21)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はA、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はL、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目39)

前記SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L H C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S E X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D T E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P Sの配列(SEQ ID NO: 14)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はV、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はS、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目40)

前記SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L L C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F P R V T T V S E X<sub>10</sub> T X<sub>11</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>12</sub> I T X<sub>13</sub> A D A G T Y Y C X<sub>14</sub> K X<sub>15</sub> R K G S P D T E X<sub>16</sub> K S G A G T E L S V R A K P Sの配列(SEQ ID NO: 15)を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はV、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はS、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 変異体構築物。

(項目41)

前記SIRP - 変異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L H C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F

P R V T T V S E X<sub>1\_0</sub> T X<sub>1\_1</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>1\_2</sub> I T X<sub>1\_3</sub> A D A G T Y  
 Y C X<sub>1\_4</sub> K X<sub>1\_5</sub> R K G S P D T E X<sub>1\_6</sub> K S G A G T E L S V R G K P S の配列 ( S  
 E Q    I D    N O : 1 9 ) を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はV、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はS、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 变異体構築物。

(項目42)

前記SIRP - 变異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V S V A A G E S X<sub>3</sub> I L  
 H C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F  
 P R V T T V S E X<sub>1\_0</sub> T X<sub>1\_1</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>1\_2</sub> I T X<sub>1\_3</sub> A D A G T Y  
 Y C X<sub>1\_4</sub> K X<sub>1\_5</sub> R K G S P D T E X<sub>1\_6</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 ( S  
 E Q    I D    N O : 2 2 ) を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はV、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はS、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである、ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 变異体構築物。

(項目43)

前記SIRP - 变異体は、E E E X<sub>1</sub> Q X<sub>2</sub> I Q P D K S V L V A A G E T X<sub>3</sub> T L  
 R C T X<sub>4</sub> T S L X<sub>5</sub> P V G P I Q W F R G A G P A R X<sub>6</sub> L I Y N Q X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> G X<sub>9</sub> F  
 P R V T T V S E X<sub>1\_0</sub> T X<sub>1\_1</sub> R E N M D F S I S I S X<sub>1\_2</sub> I T X<sub>1\_3</sub> A D A G T Y  
 Y C X<sub>1\_4</sub> K X<sub>1\_5</sub> R K G S P D T E X<sub>1\_6</sub> K S G A G T E L S V R A K P S の配列 ( S  
 E Q    I D    N O : 2 0 ) を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>2</sub>はV、L、又はIであり；X<sub>3</sub>はA又はVであり；X<sub>4</sub>はA、I、又はLであり；X<sub>5</sub>はI、T、S、又はFであり；X<sub>6</sub>はE、V、又はLであり；X<sub>7</sub>はK又はRであり；X<sub>8</sub>はE又はQであり；X<sub>9</sub>はH、P、又はRであり；X<sub>10</sub>はS、T、又はGであり；X<sub>11</sub>はK又はRであり；X<sub>12</sub>は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>13</sub>はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり；X<sub>14</sub>はV又はIであり；X<sub>15</sub>はF、L、又はVであり；及びX<sub>16</sub>はF又はVである

ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP - 变異体構築物。

(項目44)

前記SIRP - 变異体は、E E X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> Q X<sub>3</sub> I Q P D K X<sub>4</sub> V X<sub>5</sub> V A A G E X<sub>6</sub>  
 X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> L X<sub>9</sub> C T X<sub>1\_0</sub> T S L X<sub>1\_1</sub> P V G P I Q W F R G A G P X<sub>1\_2</sub> R X<sub>1\_3</sub> L I  
 Y N Q X<sub>1\_4</sub> X<sub>1\_5</sub> G X<sub>1\_6</sub> F P R V T T V S X<sub>1\_7</sub> X<sub>1\_8</sub> T X<sub>1\_9</sub> R X<sub>2\_0</sub> N M D F X  
 \_2\_1 I X<sub>2\_2</sub> I X<sub>2\_3</sub> X<sub>2\_4</sub> I T X<sub>2\_5</sub> A D A G T Y Y C X<sub>2\_6</sub> K X<sub>2\_7</sub> R K G S P D X  
 \_2\_8 X<sub>2\_9</sub> E X<sub>3\_0</sub> K S G A G T E L S V R X<sub>3\_1</sub> K P S の配列 ( S E Q    I D    N O :  
 2 3 ) を有し、

ここで、X<sub>1</sub>はE又はGであり；X<sub>2</sub>はL、I、又はVであり；X<sub>3</sub>はV、L、又はIで

あり； $X_4$ はS又はFであり； $X_5$ はL又はSであり； $X_6$ はS又はTであり； $X_7$ はA又はVであり； $X_8$ はI又はTであり； $X_9$ はH又はRであり； $X_{10}$ はA、V、I、又はLであり； $X_{11}$ はI、T、S、又はFであり； $X_{12}$ はA又はGであり； $X_{13}$ はE、V、又はLであり； $X_{14}$ はK又はRであり； $X_{15}$ はE又はQであり； $X_{16}$ はH、P、又はRであり； $X_{17}$ はD又はEであり； $X_{18}$ はS、L、T、又はGであり； $X_{19}$ はK又はRであり； $X_{20}$ はE又はNであり； $X_{21}$ はS又はPであり； $X_{22}$ はS又はRであり； $X_{23}$ はS又はGであり； $X_{24}$ は、N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、又はYであり； $X_{25}$ はP、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、又はYであり； $X_{26}$ はV又はIであり； $X_{27}$ はF、L、Vであり； $X_{28}$ はDであるか又は存在せず； $X_{29}$ はT又はVであり； $X_{30}$ はF又はVであり；及び $X_{31}$ はA又はGであることを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目45)

前記SIRP-変異体は、アミノ酸残基のヒスチジン残基への1以上の置換を含む、ことを特徴とする項目1乃至33の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目46)

アミノ酸残基のヒスチジン残基への1以上の前記置換は、SEQ ID NO:3-12の何れか1つの配列に相対的な、次のアミノ酸位置：29、30、31、32、33、34、35、52、53、54、66、67、68、69、74、93、96、97、98、100、4、6、27、36、39、47、48、49、50、57、60、72、74、76、92、94、103の1以上において位置付けられる、ことを特徴とする項目45に記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目47)

前記SIRP-変異体構築物は、罹患していない細胞よりも少なくとも2倍、少なくとも4倍、又は少なくとも6倍高い親和性で罹患した細胞又は罹患した部位にてCD47に結合する、ことを特徴とする項目1乃至46の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目48)

前記SIRP-変異体構築物は、酸性pHの下で、中性pHよりも少なくとも2倍、少なくとも4倍、又は少なくとも6倍高い親和性でCD47に結合する、ことを特徴とする項目1乃至47の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目49)

前記SIRP-変異体構築物は、低酸素条件下で、生理条件よりも少なくとも2倍、少なくとも4倍、又は少なくとも6倍高い親和性でCD47に結合する、ことを特徴とする項目1乃至48の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目50)

前記罹患した細胞は癌疾患の癌細胞である、ことを特徴とする項目1、2、又は47の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目51)

前記酸性pHは約4乃至約7のpHである、ことを特徴とする項目10又は48に記載のSIRP-変異体構築物。

## (項目52)

項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物をコード化する核酸分子。

## (項目53)

項目52に記載の核酸分子を含むベクター。

## (項目54)

項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物を発現する宿主細胞であって、該宿主細胞は項目52に記載の核酸分子と項目53に記載のベクターとを含み、前記核酸分子又はベクターは前記宿主細胞の中で発現される、ことを特徴とする宿主細胞

。

(項目 5 5 )

項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物を調製する方法であって、該方法は：

a) 項目 5 2 に記載の核酸分子又は項目 5 3 に記載のベクターを含む宿主細胞を提供する工程；

b) 前記 S I R P - 変異体構築物の形成を可能にする条件下で前記宿主細胞の中で前記核酸分子又はベクターを発現する工程；及び

c) 前記 S I R P - 変異体構築物を回収する工程を含むことを特徴とする方法。

(項目 5 6 )

項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

(項目 5 7 )

前記医薬組成物は、1 以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む、ことを特徴とする項目 5 6 に記載の医薬組成物。

(項目 5 8 )

被験体における標的細胞の食作用を増加させる方法であって、前記被験体に、項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物、又は、項目 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 5 9 )

前記標的細胞は癌細胞である、ことを特徴とする項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0 )

被験体における調節性 T 細胞を除去する方法であって、前記被験体に、項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物、又は、項目 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 6 1 )

癌細胞を死滅させる方法であって、前記癌細胞を、項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物、又は、項目 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物と接触させる工程を含む、方法。

(項目 6 2 )

被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置する方法であって、前記被験体に、項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物の治療上有効な量、又は、項目 5 6 或いは 5 7 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 6 3 )

被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置する方法であって、該方法は：

(a) 被験体の S I R P - のアミノ酸配列を判定する工程；

(b) 前記被験体に項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物の治療上有効な量を投与する工程を含み；

ここで、S I R P - 変異体構築物における前記 S I R P - 変異体は、前記被験体の S I R P - と同じアミノ酸配列を有することを特徴とする方法。

(項目 6 4 )

被験体における S I R P - 及び / 又は C D 4 7 の活性に関連した疾患を処置する方法であって、該方法は：

(a) 被験体の S I R P - のアミノ酸配列を判定する工程；及び

(b) 前記被験体に項目 1 乃至 5 1 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体の治療上

有効な量を投与する工程  
を含み；

ここで、SIRP-変異体構築物におけるSIRP-変異体は前記被験体において最小の免疫原性を有することを特徴とする方法。

(項目65)

被験体におけるSIRP-及び/又はCD47の活性に関連した疾患を処置する方法であって、該方法は、前記被験体に項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物を投与する工程を含み、前記SIRP-変異体構築物は、罹患していない細胞にてCD47を結合するよりも、罹患した細胞又は罹患した部位にてCD47を選択的に結合する、ことを特徴とする方法。

(項目66)

前記疾患は癌である、ことを特徴と項目62乃至65の何れか1つに記載の方法。

(項目67)

前記癌は、 固形腫瘍癌、 血液癌、 急性骨髓性白血病、 慢性リンパ性白血病、 慢性骨髓性白血病、 急性リンパ芽球性白血病、 非ホジキンリンパ腫、 ホジキンリンパ腫、 多発性骨髓腫、 膀胱癌、 膵臓癌、 子宮頸癌、 子宮内膜癌、 肺癌、 気管支癌、 肝臓癌、 卵巣癌、 結腸癌及び直腸癌、 胃癌、 胆嚢癌、 胃腸間質性腫瘍癌、 甲状腺癌、 頭頸部癌、 口腔咽頭癌、 食道癌、 黒色腫、 非皮膚メラノーマ癌、 メルケル細胞癌、 ウィルス誘導性の癌、 神経芽腫、 乳癌、 前立腺癌、 腎臓癌、 腎細胞癌、 腎盂癌、 白血病、 リンパ腫、 肉腫、 神経膠腫、 脳腫瘍、 及び癌腫から選択される、ことを特徴とする項目66に記載の方法。

(項目68)

癌は固形腫瘍癌である、ことを特徴とする項目67に記載の方法。

(項目69)

癌は血液癌である、ことを特徴とする項目67に記載の方法。

(項目70)

前記疾患は免疫疾患である、ことを特徴と項目62乃至65の何れか1つに記載の方法。

(項目71)

前記免疫疾患は自己免疫疾患又は炎症性疾患である、ことを特徴とする項目70に記載の方法。

(項目72)

前記自己免疫疾患又は炎症性疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、脊椎関節障害、全身性エリトマトーデス、抗体媒介性炎症性疾患又は自己免疫疾患、移植片対宿主疾患、敗血症、糖尿病、乾癬、アテローム性動脈硬化症、シェーグレン症候群、全身性進行性強皮症、強皮症、急性冠動脈症候群、虚血再灌流、クローン病、子宮内膜症、糸球体腎炎、重症筋無力症、特発性肺線維症、喘息、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、血管炎、又は炎症性自己免疫性筋肉炎である、ことを特徴とする項目71に記載の方法。

(項目73)

被験体における造血幹細胞の生着を増加させる方法であって、前記被験体に、項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物、又は、項目56或いは57に記載の医薬組成物を投与することにより、被験体におけるSIRP-とCD47の間の相互作用を調節する工程を含む、方法。

(項目74)

被験体における免疫反応を変更する方法であって、前記被験体に、項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物、又は、項目56或いは57に記載の医薬組成物を投与する工程であって、それにより被験体の免疫反応を変更する工程を含む、方法。

(項目75)

免疫反応を変更する工程は免疫反応を抑える工程を含む、ことを特徴とする項目74に

記載の方法。(項目 7 6 )

前記被験体は哺乳動物であり、好ましくは前記哺乳動物はヒトである、ことを特徴とする項目 5 8 乃至 7 5 の何れか 1 つに記載の方法。