

【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
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	1 0 1
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
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	

【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 -) 変異体を含む SIRP - 変異体構築物であって、該 SIRP - 変異体構築物は、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 CD 4 7 を選択的に結合する、SIRP - 変異体構築物。

【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随意に 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 10 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 11 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 12 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 13 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 16】

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、ことを特徴とする請求項 1 乃至 15 の何れか 1 つに記載の S I R P - 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 S I R P - 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 (F a b) 領域に可逆的又は不可逆的に結合する、ことを特徴とする請求項 16 に記載の S I R P - 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 S I R P - 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 S I R P - 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 (D L P) の配列 (S E Q I D N O : 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 22】

前記抗体結合性ペプチドは、 S E Q I D N O : 64 の配列を有する、ことを特徴とする請求項 21 に記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 23】

前記 S I R P - 変異体は F c 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 24】

前記 S I R P - 変異体はヒト血清アルブミン (H S A) 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 25】

前記 H S A 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 C 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 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 (S E Q I D N O : 67) に相対的な、アミノ酸置換 C 34 S 及び / 又は K 573 P を含む、ことを特徴とする請求項 24 に記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 26】

前記 H S A 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 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 (S E Q
I D N O : 6 8) を有する、ことを特徴とする請求項 2 5 に記載の S I R P - 変異
体構築物。

【請求項 2 7】

前記 S I R P - 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 2 2 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 2 8】

前記アルブミン結合性ペプチドは、S E Q I D N O : 6 4 の配列を有する、ことを
特徴とする請求項 2 7 に記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 2 9】

前記 S I R P - 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
(P E G) 鎖又はポリシアル酸鎖である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 2 2 の何れか 1
つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 3 0】

前記 S I R P - 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 2 2 の何
れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 3 1】

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 3 0 に記載の S I R P -
変異体構築物。

【請求項 3 2】

前記抗体は、セツキシマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、M E D I
0 6 8 0、M E D I 6 4 6 9、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 C D 2 0 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C S 1 抗体
、ハーセプチン、トラスツズマブ、ベルツズマブ、及び、次の：5 T 4、A G S - 1 6、
A L K 1、A N G - 2、B 7 - H 3、B 7 - H 4、c - f m s、c - M e t、C A 6、C
D 1 2 3、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、E p C A M、C D 3 0、C D 3 2 b、C D 3
3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 5 2、C D 7 0、C D 7 4、C D 7 9 b、C D
9 8、C E A、C E A C A M 5、C L D N 1 8 . 2、C L D N 6、C S 1、C X C R 4、
D L L - 4、E G F R、E G P - 1、E N P P 3、E p h A 3、E T B R、F G F R 2、
フィブロネクチン、F R - アルファ、G C C、G D 2、グリピカン - 3、G P N M B、H
E R - 2、H E R 3、H L A - D R、I C A M - 1、I G F - 1 R、I L - 3 R、L I V
- 1、メソテリン、M U C 1 6、M U C 1、N a P i 2 b、N e c t i n - 4、N o t c
h - 2、N o t c h - 1、P D - L 1、P D - L 2、P D G F R - 、P S、P S M A、
S L T R K 6、S T E A P 1、T E M 1、V E G F R、C D 2 5、C D 2 7 L、D K K -
1、及び/又は C S F - 1 R 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 3 0 又は 3 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 33】

前記 S I R P - 変異体は、S E Q I D N O : 3 - 1 2 及び 2 4 - 3 4 の何れか 1 つの配列と少なくとも 8 0 % 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 34】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V L V A A G E T X₃ T L R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I G X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 1 3) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 35】

前記 S I R P - 変異体は、E E G X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L H C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I G X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 1 6) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 36】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K F V L V A A G E T X₃ T L R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I G X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 1 7) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 37】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V L V A A G E T X₃ T L R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F P I R I G X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 18) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 38】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V L V A A G E T X₃ T L R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 21) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 39】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L H C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P A R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S E X₁₀ T X₁₁ R E N M D F S I S I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D T E X₁₆ 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 : 14) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は V、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は S、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 40】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L L C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P A R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S E X₁₀ T X₁₁ R E N M D F S I S I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D T E X₁₆ 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 : 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 33 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 4 1】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X_1 Q X_2 I Q P D K S V S V A A G E S X_3 I L H C T X_4 T S L X_5 P V G P I Q W F R G A G P A R X_6 L I Y N Q X_7 X_8 G X_9 F P R V T T V S E X_{10} T X_{11} R E N M D F S I S I S X_{12} I T X_{13} A D A G T Y Y C X_{14} K X_{15} R K G S P D T E X_{16} 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 : 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 33 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 4 2】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X_1 Q X_2 I Q P D K S V S V A A G E S X_3 I L H C T X_4 T S L X_5 P V G P I Q W F R G A G P A R X_6 L I Y N Q X_7 X_8 G X_9 F P R V T T V S E X_{10} T X_{11} R E N M D F S I S I S X_{12} I T X_{13} A D A G T Y Y C X_{14} K X_{15} R K G S P D T E X_{16} 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 : 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 33 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 4 3】

前記 S I R P - 変異体は、E E E X_1 Q X_2 I Q P D K S V L V A A G E T X_3 T L R C T X_4 T S L X_5 P V G P I Q W F R G A G P A R X_6 L I Y N Q X_7 X_8 G X_9 F P R V T T V S E X_{10} T X_{11} R E N M D F S I S I S X_{12} I T X_{13} A D A G T Y Y C X_{14} K X_{15} R K G S P D T E X_{16} 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 : 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 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_6 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 S I R P - 変異体構築物。

【請求項 44】

前記 S I R P - 変異体は、E E X_1 X_2 Q X_3 I Q P D K X_4 V X_5 V A A G E X_6 X_7 X_8 L X_9 C T X_{10} T S L X_{11} P V G P I Q W F R G A G P X_{12} R X_{13} L I Y N Q X_{14} X_{15} G X_{16} F P R V T T V S X_{17} X_{18} T X_{19} R X_{20} N M D F X_{21} I X_{22} I X_{23} X_{24} I T X_{25} A D A G T Y Y C X_{26} K X_{27} R K G S P D X_{28} X_{29} E X_{30} K S G A G T E L S V R X_{31} K P S の配列 (S E Q I D N O : 23) を有し、

ここで、 X_1 は E 又は G であり； X_2 は L、I、又は V であり； X_3 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

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

【請求項 45】

前記 S I R P - 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 33 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 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、S E Q I D N O : 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、ことを特徴とする請求項 45 に記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 47】

前記 S I R P - 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 C D 47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 46 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 48】

前記 S I R P - 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 C D 47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 47 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 49】

前記 S I R P - 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 C D 47 に結合する、ことを特徴とする請求項 1 乃至 48 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

【請求項 50】

前記罹患した細胞は癌疾患の癌細胞である、ことを特徴とする請求項 1、2、又は 47 の何れか 1 つに記載の S I R P - 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、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、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 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（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 - 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 - 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 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 - ）変異体を含む S I R P - 変異体構築物であって、該 S I R P - 変異体構築物は、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 - 変異体構築物。

（項目 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、ことを特徴とする項目 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

（項目 3）

前記 S I R P - 変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 - 変異体構築物。

（項目 4）

前記ブロッキングペプチドは、前記 S I R P - 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、ことを特徴とする項目 3 に記載の S I R P - 変異体構築物。

（項目 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 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 S I R P - 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 S I R P - 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 (D L P) の配列 (S E Q I D N O : 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 22)

前記抗体結合性ペプチドは、S E Q I D N O : 64 の配列を有する、ことを特徴とする項目 21 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 23)

前記 S I R P - 変異体は F c 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 24)

前記 S I R P - 変異体はヒト血清アルブミン (H S A) 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 25)

前記 H S A 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 C 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 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 (S E Q I D N O : 67) に相対的な、アミノ酸置換 C 34 S 及び / 又は K 573 P を含む、ことを特徴とする項目 24 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 26)

前記 H S A 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 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 (S E Q
I D N O : 6 8) を有する、ことを特徴とする項目 2 5 に記載の S I R P - 変異体
構築物。

(項目 2 7)

前記 S I R P - 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
項目 1 乃至 2 2 の何れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 2 8)

前記アルブミン結合性ペプチドは、S E Q I D N O : 6 4 の配列を有する、ことを
特徴とする項目 2 7 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 2 9)

前記 S I R P - 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
(P E G) 鎖又はポリシアル酸鎖である、ことを特徴とする項目 1 乃至 2 2 の何れか 1 つ
に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 3 0)

前記 S I R P - 変異体は抗体に付けられる、ことを特徴とする項目 1 乃至 2 2 の何れ
か 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 3 1)

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 3 0 に記載の S I R P - 変
異体構築物。

(項目 3 2)

前記抗体は、セツキシマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、M E D I
0 6 8 0、M E D I 6 4 6 9、イビリムマブ、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 C D 2 0 抗体、抗 C D 1 9 抗体、抗 C S 1 抗体
、ハーセプチン、トラスツズマブ、ベルツズマブ、及び、次の：5 T 4、A G S - 1 6、
A L K 1、A N G - 2、B 7 - H 3、B 7 - H 4、c - f m s、c - M e t、C A 6、C
D 1 2 3、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、E p C A M、C D 3 0、C D 3 2 b、C D 3
3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 5 2、C D 7 0、C D 7 4、C D 7 9 b、C D
9 8、C E A、C E A C A M 5、C L D N 1 8 . 2、C L D N 6、C S 1、C X C R 4、
D L L - 4、E G F R、E G P - 1、E N P P 3、E p h A 3、E T B R、F G F R 2、
フィブロネクチン、F R - アルファ、G C C、G D 2、グリピカン - 3、G P N M B、H
E R - 2、H E R 3、H L A - D R、I C A M - 1、I G F 1 R、I L - 3 R、L I V
- 1、メソテリン、M U C 1 6、M U C 1、N a P i 2 b、N e c t i n - 4、N o t c
h - 2、N o t c h - 1、P D - L 1、P D - L 2、P D G F R - 、P S、P S M A、
S L T R K 6、S T E A P 1、T E M 1、V E G F R、C D 2 5、C D 2 7 L、D K K -
1、及び / 又は C S F - 1 R 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 3 0 又は 3 1 に記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 3 3)

前記 S I R P - 変異体は、S E Q I D N O : 3 - 1 2 及び 2 4 - 3 4 の何れか 1
つの配列と少なくとも 8 0 % 同一の配列を有する、ことを特徴とする項目 1 乃至 3 2 の何
れか 1 つに記載の S I R P - 変異体構築物。

(項目 3 4)

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V L V A A G E T X₃ T L
R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F
P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I G X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y
Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 1 3) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V で
あり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、

又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はL、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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、EEGX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTY YCX₁₄KX₁₅RKGSPPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRRAKPSの配列(SEQ ID NO: 16)を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はA、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はL、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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、EEEX₁QX₂IQPDKFVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTY YCX₁₄KX₁₅RKGSPPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRRAKPSの配列(SEQ ID NO: 17)を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はA、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はL、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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、EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFPIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTY YCX₁₄KX₁₅RKGSPPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRRAKPSの配列(SEQ ID NO: 18)を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はA、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はL、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆はF又はVである

6 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 38)

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V L V A A G E T X₃ T L R C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P G R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S D X₁₀ T X₁₁ R N N M D F S I R I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D D V E X₁₆ 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 : 21) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は A、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は L、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 39)

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L H C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P A R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S E X₁₀ T X₁₁ R E N M D F S I S I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D T E X₁₆ 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 : 14) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は V、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は S、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 40)

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L L C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P A R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F P R V T T V S E X₁₀ T X₁₁ R E N M D F S I S I S X₁₂ I T X₁₃ A D A G T Y Y C X₁₄ K X₁₅ R K G S P D T E X₁₆ 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 : 15) を有し、

ここで、X₁ は L、I、又は V であり；X₂ は V、L、又は I であり；X₃ は A 又は V であり；X₄ は V、I、又は L であり；X₅ は I、T、S、又は F であり；X₆ は E、V、又は L であり；X₇ は K 又は R であり；X₈ は E 又は Q であり；X₉ は H、P、又は R であり；X₁₀ は S、T、又は G であり；X₁₁ は K 又は R であり；X₁₂ 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；X₁₃ 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；X₁₄ は V 又は I であり；X₁₅ は F、L、又は V であり；及び X₁₆ 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 41)

前記 S I R P - 変異体は、E E E X₁ Q X₂ I Q P D K S V S V A A G E S X₃ I L H C T X₄ T S L X₅ P V G P I Q W F R G A G P A R X₆ L I Y N Q X₇ X₈ G X₉ F

PRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTY
YCX₁₄KX₁₅RKGSPTDEX₁₆KSGAGTELSVRGKPSの配列 (SEQ ID NO: 19) を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はV、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はS、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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42)

前記SIRP - 変異体は、EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃IL
HCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉F
PRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTY
YCX₁₄KX₁₅RKGSPTDEX₁₆KSGAGTELSVRAKPSの配列 (SEQ ID NO: 22) を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はV、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はS、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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43)

前記SIRP - 変異体は、EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAAGETX₃TL
RCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉F
PRVTTVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂ITX₁₃ADAGTY
YCX₁₄KX₁₅RKGSPTDEX₁₆KSGAGTELSVRAKPSの配列 (SEQ ID NO: 20) を有し、

ここで、X₁はL、I、又はVであり；X₂はV、L、又はIであり；X₃はA又はVであり；X₄はA、I、又はLであり；X₅はI、T、S、又はFであり；X₆はE、V、又はLであり；X₇はK又はRであり；X₈はE又はQであり；X₉はH、P、又はRであり；X₁₀はS、T、又はGであり；X₁₁はK又はRであり；X₁₂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；X₁₃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；X₁₄はV又はIであり；X₁₅はF、L、又はVであり；及びX₁₆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44)

前記SIRP - 変異体は、EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAAGEX₆
X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGPIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LI
YNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX
₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTY YCX₂₆KX₂₇RKGSPTDX
₂₈X₂₉EX₃₀KSGAGTELSVRX₃₁KPSの配列 (SEQ ID NO: 23) を有し、

ここで、X₁はE又はGであり；X₂はL、I、又はVであり；X₃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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 45)

前記 S I R P - 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 S I R P - 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、S E Q I D N O : 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 47)

前記 S I R P - 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 C D 47 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 48)

前記 S I R P - 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 C D 47 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 S I R P - 変異体構築物。

(項目 49)

前記 S I R P - 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 C D 47 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 S I R P - 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 S I R P - 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 S I R P - 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 S I R P - 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 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55)

項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物を調製する方法であって、該方法は：

a)項目52に記載の核酸分子又は項目53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SIRP-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SIRP-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56)

項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物の治療上有効な量を含む、医薬組成物。

(項目57)

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56に記載の医薬組成物。

(項目58)

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を含む、方法。

(項目59)

前記標的細胞は癌細胞である、ことを特徴とする項目58に記載の方法。

(項目60)

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を含む、方法。

(項目61)

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と接触させる工程を含む、方法。

(項目62)

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、前記被験体に、項目1乃至51の何れか1つに記載のSIRP-変異体構築物の治療上有効な量、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を含む、方法。

(項目63)

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：

(a)被験体のSIRP-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51の何れか1つに記載のSIRP-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、SIRP-変異体構築物における前記SIRP-変異体は、前記被験体のSIRP-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64)

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：

(a)被験体のSIRP-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51の何れか1つに記載のSIRP-変異体の治療上

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方法。

(項目65)

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、前記被験体に項目1乃至51の何れか1つに記載のS I R P - 変異体構築物を投与する工程を含み、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、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、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(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S I R P - 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S I R P - とC D 4 7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S I R P - 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。