(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-549854
(P2022-549854A)
(43)公表日　令和4年11月29日(2022.11.29)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	２Ｇ０４５
Ｃ０７Ｋ　16/24　(2006.01)		Ｃ０７Ｋ	16/24		４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	４Ｂ０６４
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	1/15		４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	1/19		４Ｃ０８４

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全184頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-518965(P2022-518965)
(86)(22)出願日　令和2年9月25日(2020.9.25)
(85)翻訳文提出日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/052849
(87)国際公開番号　WO2021/062244
(87)国際公開日　令和3年4月1日(2021.4.1)
(31)優先権主張番号　62/906,008
(32)優先日　令和1年9月25日(2019.9.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/081,705
(32)優先日　令和2年9月22日(2020.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　518096098
サーフィス オンコロジー インコーポレイテッド
ＳＵＲＦＡＣＥ ＯＮＣＯＬＯＧＹ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ ハンプシャー ストリート ５０ エイス フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＩＬ－２７抗体及びその使用

(57)【要約】
本開示は、抗ＩＬ－２７抗体及びその抗原結合部分に関する。本開示は、抗体またはその抗原結合部分の投与によって、がん等の疾患の１つまたは複数の症状を治療または改善する方法にも関する。本開示は、例えば対象またはサンプル中のＩＬ－２７を検出する方法にも関する。本開示は、概してＩＬ－２７シグナリングを調節するための組成物及び方法に関する。より詳細には、本開示は、ＩＬ－２７へ結合し、ＩＬ－２７シグナリングを調節する、免疫原性組成物（例えば抗体、抗体断片、及び同種のもの）に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、（ｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸３７～５６、（ｉｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸１４２～１６４、または（ｉｉｉ）（ｉ）及び（ｉｉ）の両方、のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、前記抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、またはＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含む、請求項１に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、及び／またはＰｈｅ１５３を含む、請求項１または２に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項４】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＨｉｓ１５０及び／またはＬｅｕ１５６をさらに含む、請求項３に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項５】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｌｅｕ１４２、及び／またはＧｌｕ１６４をさらに含む、請求項３または４に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項６】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、及び／またはＬｅｕ１６２をさらに含む、請求項３～５のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項７】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になる、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項８】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ａｓｐ１４３、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１５２、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、またはＡｓｎ１６１のうちの１つまたは複数のアミノ酸をさらに含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項９】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１５２、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、またはＰｒｏ１６３のうちの１つまたは複数のアミノ酸をさらに含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１０】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓ

ｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になる、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１１】
前記エピトープが、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になる、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１２】
重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、（ｉ）軽鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＸＸＸＸＸＸＬＦＳＳＮＸＫＸＹＸＸ－Ｃからなり、軽鎖ＣＤＲ３が、Ｎ－ＸＸＸＡＳＡＸＸＸ－Ｃからなり、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－ＸＸＳＳＳＸＳＹＸＹＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃからなり、重鎖ＣＤＲ３が、Ｎ－ＸＸＸＸＧＲＴＳＹＴＡＴＸＨＮＸＸＸＸ－Ｃからなり、配列中、Ｘが、任意のアミノ酸である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１３】
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ｉ）配列番号９、１０、及び１１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１７、１８、及び１９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３１、３２、及び３３でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号３９、４０、及び４１でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５３、５４、及び５５でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６１、６２、及び６３でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７５、７６、及び７７でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８３、８４、及び８５でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号９７、９８、及び９９でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１１９、１２０、及び１２１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１４】
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ｉ）配列番号１２、１３、及び１４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号２０、２１、及び２２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３４、３５、及び３６でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号４２、４３、及び４４でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５６、５７、及び５８でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６４、６５、及び６６でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７８、７９、及び８０でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及

びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８６、８７、及び８８でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号１００、１０１、及び１０２でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０８、１０９、及び１１０でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１２２、１２３、及び１２４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項１５】
前記重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）からならない、及び／または、前記重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）からならない、請求項１～１４のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項１６】
前記重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）からならない、及び／または、前記重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）からならない、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項１７】
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ｉ）Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２１で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｉｉ）Ｎ－ＦＴＦＸＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２４で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
を含まない、請求項１～１６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項１８】
前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１５２）からなる重鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＡＲ［Ｘ］$_{n=6-15}$ＤＸ－Ｃ（配列番号１５３）からなる重鎖ＣＤＲ３配列；ならびにＮ－ＱＳ［Ｘ］$_{n=1-3}$ＳＳ［Ｘ］$_{n=0-4}$Ｙ－Ｃ（配列番号１５４）からなる軽鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＸＳ－Ｃ（配列番号１５５）からなる軽鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＱＱＸＸＸＸＰ［Ｘ］$_{n=0-1}$Ｔ－Ｃ（配列番号１５６）からなる軽鎖ＣＤＲ３配列を、それぞれを含まない、請求項１～１７のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項１９】
前記抗体またはその抗原結合部分が、以下の特性：
（ｉ）１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する；
（ｉｉ）ＩＬ－２７受容体へのＩＬ－２７の結合をブロックする；
（ｉｉｉ）細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する；
（ｉｖ）細胞におけるＣＤ１６１発現のＩＬ－２７媒介性阻害を阻害または低減する；
（ｖ）細胞におけるＩＬ－２７媒介性のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する；ならびに
（ｖｉ）１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促

進する、のうちの少なくとも１つまたは複数を呈する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２０】
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する、請求項１～１９のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２１】
前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する、請求項１～２０のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２２】
前記細胞が、免疫細胞またはがん細胞である、請求項２１に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２３】
前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する、請求項１～２２のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２４】
前記細胞が、免疫細胞である、請求項２３に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２５】
前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する、請求項１～２４のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２６】
前記細胞が、免疫細胞である、請求項２５に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２７】
前記細胞が、がん細胞である、請求項２６に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２８】
前記細胞が、がん細胞であり、前記抗体またはその抗原結合部分が、がん細胞におけるＰＤ－Ｌ１の発現を阻害または低減する、請求項２７に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２９】
前記抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からの前記ＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する、請求項１～２８のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３０】
前記１つまたは複数のサイトカインが、ＩＦＮｇ（またはＩＦＮγ）、ＩＬ－１７、ＴＮＦａ（またはＴＮＦα）、またはＩＬ－６である、請求項２９に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３１】
前記抗体が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＤ抗体、及びＩｇＥ抗体からなる群から選択される、請求項１～３０のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３２】
前記抗体が、ＩｇＧ１抗体またはＩｇＧ４抗体である、請求項３１に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３３】

前記抗体が、少なくとも１つの突然変異を含むＦｃドメインを含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３４】
先行請求項のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項３５】
請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分の前記軽鎖、重鎖、または軽鎖及び重鎖の両方をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。
【請求項３６】
請求項３５に記載の核酸を含む、発現ベクター。
【請求項３７】
請求項３６に記載の発現ベクターにより形質転換された、細胞。
【請求項３８】
ヒトＩＬ－２７を特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分を産生する方法であって、前記モノクローナル抗体またはその抗原結合部分の発現を可能にする条件下で請求項３７に記載の細胞を維持することを含む、前記方法。
【請求項３９】
前記抗体またはその抗原結合部分を得ることをさらに含む、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する方法であって、前記細胞を請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する、前記方法。
【請求項４１】
細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する方法であって、前記細胞を請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する、前記方法。
【請求項４２】
細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３発現を阻害または低減する方法であって、前記細胞を請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、前記抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害する、前記方法。
【請求項４３】
細胞からの１つまたは複数のサイトカインの分泌を誘導または促進する方法であって、前記細胞を請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、前記抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する、前記方法。
【請求項４４】
対象における免疫応答を刺激する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体または抗原結合断片、請求項３４に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含む、前記方法。
【請求項４５】
対象におけるがんを治療する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体もしくは抗原結合断片または請求項３４に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。
【請求項４６】
対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体もしくは抗原結合断片または請求項３４に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含み、前記抗体もしくはその抗原結合

部分または前記医薬組成物が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減し、それによって前記免疫応答を刺激するかまたは前記がんを治療する、前記方法。

【請求項４７】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体もしくは抗原結合断片または請求項３４に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含み、前記抗体もしくはその抗原結合部分または前記医薬組成物が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減し、それによって前記免疫応答を刺激するかまたは前記がんを治療する、前記方法。

【請求項４８】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体もしくは抗原結合断片または請求項３４に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含み、前記抗体もしくはその抗原結合部分または前記医薬組成物が、細胞のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減し、それによって前記免疫応答を刺激するかまたは前記がんを治療する、前記方法。

【請求項４９】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離された抗体もしくは抗原結合断片または請求項３４に記載の医薬組成物を前記対象へ投与することを含み、前記抗体もしくはその抗原結合部分または前記医薬組成物が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進し、それによって前記免疫応答を刺激するかまたは前記がんを治療する、前記方法。

【請求項５０】

前記がんが、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、肉腫、精巣癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌（例えばトリプルネガティブ乳癌）、黒色腫、頭頸部癌（例えば頭頸部扁平上皮癌）、結腸直腸癌、膀胱癌、子宮内膜癌、前立腺癌、甲状腺癌、肝細胞癌、胃癌、脳腫瘍、リンパ腫（例えばＤＬ－ＢＣＬ）、白血病（例えばＡＭＬ）、または腎臓癌（例えば腎細胞癌、例えば腎明細胞癌）から選ばれる、請求項４５～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

抗ＰＤ－１抗体の１つまたは複数の活性を促進する（例えばＰＤ－１媒介性サイトカイン分泌を促進する；抗ＰＤ－１媒介性ＴＮＦα分泌を促進する；抗ＰＤ－１抗体へ曝露された細胞からの抗ＰＤ－１媒介性ＩＬ－６分泌を促進する）方法であって、抗ＰＤ－１抗体と同時にまたはそれへ逐次的に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分へ細胞を曝露し、それによって抗ＰＤ１抗体の１つまたは複数の活性を促進することを含む、前記方法。

【請求項５２】

抗ＰＤ－１抗体及び請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分、ならびに薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項５３】

同時投与または逐次投与のための、抗ＰＤ－１抗体及び請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分、ならびにその使用のための指示書を含むキット。

【請求項５４】

前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用して投与され、第２の治療剤または手順が、化学療法、標的化抗癌療法、腫瘍溶解性薬物、細胞傷害剤、免疫ベース療法、サイトカイン、外科的手順、放射線による手順、共刺激分子の活性化物質、阻害分子の阻害物質、ワクチン、もしくは細胞免疫療法、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項４４～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５５】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１阻害物質、ＴＩＭ－３阻害物質、ＬＡＧ－３阻害物質、ＴＩＧＩＴ阻害物質、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質、ＴＡＭ阻害物質、ＳＴＩＮＧアゴニスト、４－１ＢＢアゴニスト、またはそれらの組み合わせである、請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＰＤ－１アンタゴニストである、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

前記ＰＤ－１アンタゴニストが、ＰＤＲ００１、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ＲＥＧＮ２８１０、ＴＳＲ－０４２、ＰＦ－０６８０１５９１、及びＡＭＰ－２２４からなる群から選択される、請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】

前記ＰＤ－Ｌ１阻害物質が、ＦＡＺ０５３、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びＢＭＳ－９３６５５９からなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項５９】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標））、カボザンチニブ（ＣＡＢＯＭＥＴＹＸ（登録商標））、アキシチニブ（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標））、レンバチニブ（ＬＥＮＶＩＭＡ（登録商標））、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、エパカドスタット、ＮＫＴＲ－２１４（ＣＤ－１２２バイアスアゴニスト）、チボザニブ（ＦＯＴＩＶＤＡ（登録商標））、アベキシノスタット、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、トレメリムマブ、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））、ラムシルマブ（ＣＹＲＡＭＺＡ（登録商標））、ニラパリブ、サボリチニブ、ｖｏｒｏｌａｎｉｂ（Ｘ－８２）、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＯ（登録商標））、ドナフェニブ（マルチキナーゼ阻害物質）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、ペキサスチモジン・デバシレプベク（ＪＸ－５９４）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１）、カプセル化ドキソルビシン（ＴＨＥＲＭＯＤＯＸ（登録商標））、チバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、ＡＤＩ－ＰＥＧ　２０、ビニメチニブ、メシル酸アパチニブ、ニンテダニブ、リリルマブ、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、アベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＭＺＩ（登録商標））、セミプリマブ－ｒｗｌｃ（ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標））、チスレリズマブ、及びスパルタリズマブからなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項６０】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＴＩＭ－３阻害物質であり、任意選択で、ＴＩＭ－３阻害物質は、ＭＧＢ４５３またはＴＳＲ－０２２である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６１】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＬＡＧ－３阻害物質であり、任意選択で、ＬＡＧ－３阻害物質は、ＬＡＧ５２５、ＢＭＳ－９８６０１６、及びＴＳＲ－０３３からなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項６２】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＴＩＧＩＴ阻害物質である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６３】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質である、請求項５５に記載の方法。

【請求項６４】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＴＡＭ（Ａｘｌ、Ｍｅｒ、Ｔｙｒｏ）阻害物質

である、請求項５５に記載の方法。
【請求項６５】
前記１つまたは複数の追加の治療剤が、４－１ＢＢアゴニストである、請求項５５に記載の方法。
【請求項６６】
前記１つまたは複数の追加の治療剤が、チロシンキナーゼ阻害物質（ＴＫＩ）である、請求項５５に記載の方法。
【請求項６７】
対象において免疫応答を刺激するための、または対象におけるがんを治療するための、任意選択で、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用する使用のための、請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離されたモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分または請求項３４に記載の医薬組成物の使用。
【請求項６８】
請求項１～３３のいずれか１項の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、または請求項３４の医薬組成物、及び対象における免疫応答の刺激または対象におけるがんの治療における使用のための指示書を、任意選択で、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用する使用のための指示書と共に含む、キット。
【請求項６９】
請求項１～３３のいずれか１項に記載の単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、及び対象からのサンプル中のＩＬ－２７の検出における使用のための指示書を、任意選択で、対象においてＩＬ－２７関連がんを検出するための使用のための指示書と共に含む、キット。
【請求項７０】
前記１つまたは複数の追加の治療剤が、チロシンキナーゼ阻害物質、ＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、デュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニスト、ＣＣＲ８アンタゴニスト、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせである、請求項５４に記載の方法。
【請求項７１】
前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１阻害物質、ＴＩＭ－３阻害物質、ＬＡＧ－３阻害物質、ＴＩＧＩＴ阻害物質、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質、ＴＡＭ阻害物質、ＳＴＩＮＧアゴニスト、４－１ＢＢアゴニスト、チロシンキナーゼ阻害物質、ＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、デュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニスト、ＣＣＲ８アンタゴニスト、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせである、請求項５４に記載の方法。
【請求項７２】
前記１つまたは複数の追加の治療剤が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１阻害物質、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせである、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記投与後にＴＮＦＳＦ１５の発現を測定することをさらに含む、請求項４４～５１、５４～６６、及び７０～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記投与前にＴＮＦＳＦ１５の発現を測定することをさらに含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記投与前のＴＮＦＳＦ１５の発現に比較して、前記投与後のＴＮＦＳＦ１５の発現の変化がないかまたは前記発現の減少を呈する前記対象へ追加用量を投与することを含む、請求項７５に記載の方法。
【請求項７６】

前記投与前のＴＮＦＳＦ１５の発現に比較して、前記投与後のＴＮＦＳＦ１５の発現の増加を呈する前記対象へ追加用量を投与することを含む、請求項７４に記載の方法。
【請求項７７】
対象から得られたサンプル中のＴＮＦＳＦ１５の発現を測定し、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする薬剤を前記対象へ投与し、前記投与後の前記対象から得られたサンプル中のＴＮＦＳＦ１５の発現を測定することを含む、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする前記薬剤の有効性を決定する方法。
【請求項７８】
細胞培養物中のＴＮＦＳＦ１５の発現を測定し、前記細胞培養物の１つまたは複数の細胞を対象でヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする薬剤と接触させ、接触後に前記細胞培養物中のＴＮＦＳＦ１５の発現を測定することを含む、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする前記薬剤の有効性を決定する方法。
【請求項７９】
前記ＴＮＦＳＦ１５の発現が、ｍＲＮＡレベル、タンパク質レベル、またはそれらの任意の組み合わせの測定によって測定される、請求項７３～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８０】
前記ＴＮＦＳＦ１５の発現が、定量的ＰＣＲ（「ｑＰＣＲ」）、インサイチューハイブリダイゼーション、免疫組織化学、またはそれらの任意の組み合わせによって測定される、請求項７３～７９のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
ＥＦＳ－Ｗｅｂを経由して電子提出された配列表への参照
本出願と共に提出されたＡＳＣＩＩテキストファイル（名称：４４１６＿００９ＰＣ０２＿Ｓｅｑｌｉｓｔｉｎｇ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ；サイズ：１５６，８６３バイト；及び作成日：２０２０年９月２５日）中の、電子提出された配列表の内容は、参照することによってその全体が本明細書に援用される。
【０００２】
関連出願の相互参照
本ＰＣＴ出願は、２０１９年９月２５日に出願された米国仮出願第６２／９０６，００８号、及び２０２０年９月２２日に出願された同第６３／０８１，７０５号の優先権の利益を主張するものであり、その各々は、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される。
【０００３】
本開示は、概してＩＬ－２７シグナリングを調節するための組成物及び方法に関する。より詳細には、本開示は、ＩＬ－２７へ結合し、ＩＬ－２７シグナリングを調節する、免疫原性組成物（例えば抗体、抗体断片、及び同種のもの）に関する。
【背景技術】
【０００４】
近年、ますます多くの証拠は、免疫系が、腫瘍の形成及び進行に対する重要な障壁として作動することを示唆している。抗腫瘍の能力または活性を備えた天然に存在するＴ細胞が、がんの患者において存在するという原理は、腫瘍学における免疫療法アプローチの開発を合理的なものとした。免疫細胞（Ｔ細胞、マクロファージ、及びナチュラルキラー細胞等）は、抗腫瘍活性を呈し、悪性腫瘍の出現及び増殖を効果的に制御し得る。腫瘍特異的抗原または腫瘍関連抗原は、悪性腫瘍を認識し消失させるように免疫細胞を誘導し得る（Ｃｈｅｎ　＆　Ｍｅｌｌｍａｎ，（２０１３）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　３９（１）：１－１０）。腫瘍特異的免疫応答が存在するにもかかわらず、悪性腫瘍は、多くの場合様々な免疫調節メカニズムを介して免疫攻撃を回避するかまたは避け、腫瘍の出現及び進行の制御の失敗をもたらす（Ｍｏｔｚ　＆　Ｃｏｕｋｏｓ，（２０１３）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　３９

（１）：６１－７３０）。実際は、がんの新たな特徴は、これらの免疫調節メカニズムの利己的利用及び抗腫瘍免疫応答の無効化であり、免疫学的殺傷からの腫瘍の回避及び回避をもたらす（Ｈａｎａｈａｎ ａｎｄ Ｗｅｉｎｂｅｒｇ（２０１１）Ｃｅｌｌ １４４（５）：６４６－６７４）。

【０００５】

ＩＬ－２７は、２つのサブユニット（ＥＢＩ３及びＩＬ－２７ｐ２８）から構成されるヘテロ二量体のサイトカインである。ＩＬ－２７は、ＩＬ－１２サイトカインファミリー及びＩＬ－６サイトカインファミリーの両方に構造的に関連する。ＩＬ－２７は、ＩＬ－２７Ｒα（ＷＳＸ１）及びｇｐ１３０鎖からなるヘテロ二量体受容体へ結合し、当該受容体を介してシグナリングを媒介し、それらは、優先的にＳＴＡＴ１及びＳＴＡＴ３を介するシグナリングを媒介する。初期の報告は、ＣＤ４＋Ｔ細胞の分裂増殖、Ｔヘルパー（Ｔｈ）１細胞の分化、及びＩＦＮ－γの産生を支持し、多くの場合ＩＬ－１２と協力して作用する、免疫促進サイトカインとして、ＩＬ－２７を特徴づけた。後続の研究から、ＩＬ－２７が複雑な免疫調節機能を提示し、使用されている生物学的コンテキスト及び実験モデルに依存して、炎症誘発効果または抗炎症効果のいずれかをもたらすことが示された。ＩＬ－２７は、ヒトがん細胞において異なる免疫調節性分子の発現を駆動し、それはインビボでの免疫応答の局所的攪乱を支持し得る（Ｆａｂｂｉ ｅｔ ａｌ．，（２０１７）Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ Ｉｎｆｌａｍｍ ３９５８０６９。２０１７年２月１日にオンライン出版された。ｄｏｉ：１０．１１５５／２０１７／３９５８０６９、及びその中の含有される参照文献）。

がんの治療及び管理において見られている有意な進歩にもかかわらず、がんの治療及び管理のための新規で有効な治療法についての継続的な必要性が依然としてある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｃｈｅｎ ＆ Ｍｅｌｌｍａｎ，（２０１３）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３９（１）：１－１０

【非特許文献２】Ｍｏｔｚ ＆ Ｃｏｕｋｏｓ，（２０１３）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３９（１）：６１－７３０

【非特許文献３】Ｈａｎａｈａｎ ａｎｄ Ｗｅｉｎｂｅｒｇ（２０１１）Ｃｅｌｌ １４４（５）：６４６－６７４

【非特許文献４】Ｆａｂｂｉ ｅｔ ａｌ．，（２０１７）Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ Ｉｎｆｌａｍｍ ３９５８０６９。２０１７年２月１日にオンライン出版された。ｄｏｉ：１０．１１５５／２０１７／３９５８０６９

【発明の概要】

【０００７】

ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、（ｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸３７～５６、（ｉｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸１４２～１６４、または（ｉｉｉ）（ｉ）及び（ｉｉ）の両方、のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が本明細書において開示される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、またはＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０００８】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、及び／またはＰｈｅ１５３を含むエピト

ープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＨｉｓ１５０及び／またはＬｅｕ１５６をさらに含む。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｌｅｕ１４２、及び／またはＧｌｕ１６４をさらに含む。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、及び／またはＬｅｕ１６２をさらに含む。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１５２、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、またはＰｒｏ１６３のうちの１つまたは複数のアミノ酸をさらに含む。

【０００９】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になるエピトープへ特異的に結合する。

【００１０】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になるエピトープへ特異的に結合する。

【００１１】

他の態様において、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、（ｉ）配列番号９、１０、及び１１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１８及び１９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｉ）配列番号３１、３２、及び３３でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号３９、４０、及び４１でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｉｉ）配列番号５３、５４、及び５５でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６１、６２、及び６３でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｖ）配列番号７５、７６、及び７７でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８３、８４、及び８５でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｖ）配列番号９７、９８、及び９９でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または（ｖｉ）配列番号１１９、１２０、及び１２１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない。

【００１２】

他の態様において、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１

５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、（ｉ）配列番号１２、１３、及び１４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号２０、２１、及び２２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｉ）配列番号３４、３５、及び３６でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号４２、４３、及び４４でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｉｉ）配列番号５６、５７、及び５８でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６４、６５、及び６６でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｉｖ）配列番号７８、７９、及び８０でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８６、８７、及び８８でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；（ｖ）配列番号１００、１０１、及び１０２でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０８、１０９、及び１１０でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または（ｖｉ）配列番号１２２、１２３、及び１２４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない。

【００１３】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分の重鎖ＣＤＲ１は、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）からならない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２は、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）からならない。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分の重鎖ＣＤＲ１は、Ｎ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）からならない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２は、Ｎ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）からならない。

【００１４】

他の態様において、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、（ｉ）Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２１で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または（ｉｉ）Ｎ－ＦＴＦＸＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２４で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、を含まない。

【００１５】

いくつかの態様において、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する抗体またはその抗原結

合部分は、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１５２）からなる重鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＡＲ［Ｘ］$_{n=6-15}$ＤＸ－Ｃ（配列番号１５３）からなる重鎖ＣＤＲ３配列；ならびにＮ－ＱＳ［Ｘ］$_{n=1-3}$ＳＳ［Ｘ］$_{n=0-4}$Ｙ－Ｃ（配列番号１５４）からなる軽鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＸＳ－Ｃ（配列番号１５５）からなる軽鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＱＱＸＸＸＸＰ［Ｘ］$_{n=0-1}$Ｔ－Ｃ（配列番号１５６）からなる軽鎖ＣＤＲ３配列を、それぞれ含まない。

【００１６】

以下の特性：（ｉ）１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する；（ｉｉ）ＩＬ－２７受容体へのＩＬ－２７の結合をブロックする；（ｉｉｉ）細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する；（ｉｖ）細胞におけるＣＤ１６１発現のＩＬ－２７媒介性阻害を阻害または低減する；（ｖ）細胞におけるＩＬ－２７媒介性のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する；ならびに（ｖｉ）１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する、のうちの少なくとも１つまたは複数を呈する抗体またはその抗原結合部分が、本明細書において開示される。

【００１７】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する。

【００１８】

他の態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する。いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、免疫細胞またはがん細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を低減する。

【００１９】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する。いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、免疫細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する。

【００２０】

他の態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する。いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、免疫細胞またはがん細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する。いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、がん細胞におけるＰＤ－Ｌ１の発現を阻害または低減する。

【００２１】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ１媒介性分泌を誘導または促進する。いくつかの態様において、１つまたは複数のサイトカインは、ＩＦＮｇ（ＩＦＮγ）、ＩＬ－１７、ＴＮＦａ（ＴＮＦα）、またはＩＬ－６である。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＤ抗体、及びＩｇＥ抗体からなる群から選択される。他の態様において、抗体またはその抗原結合部分は、ＩｇＧ１抗体またはＩｇＧ４抗体である。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも１つの突然変異を含むＦｃドメインを含む。記載される単離された抗体またはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体のうちの任意の１つを含む医薬組成物も、本明細書において開示される。単離された抗体またはその抗原結合部分の軽鎖、重鎖、または軽鎖及び重鎖の両方をコードするヌクレオチド配列を含む核酸も開示する。核酸を含む発現ベクターが、本明細書において開示される。発現ベクターにより形質転換された細胞も、開示される。

【００２２】

本開示は、抗体またはその抗原結合部分の発現を可能にする条件下で発現ベクターにより形質転換された細胞を維持することを含む、ヒトＩＬ－２７を特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分を産生するための方法も提供する。いくつかの態様において、方法は、抗体またはその抗原結合部分を得ることをさらに含む。

【００２３】

細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する方法であって、細胞を抗体またはその抗原結合部分と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する、前記方法が本明細書において開示される。

【００２４】

細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する方法であって、細胞を抗体またはその抗原結合部分と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する、前記方法がさらに開示される。

【００２５】

細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する方法であって、細胞を抗体またはその抗原結合部分と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害する、前記方法も開示される。

【００２６】

１つまたは複数のサイトカインの細胞からの分泌を誘導するか促進する方法であって、細胞を抗体またはその抗原結合部分と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する、前記方法も開示される。

【００２７】

有効量の開示される単離された抗体もしくは抗原結合断片または開示される医薬組成物を対象へ投与することを含む、対象において免疫応答を刺激する方法が、さらに開示される。

【００２８】

有効量の開示される単離された抗体もしくは抗原結合断片または開示される医薬組成物を対象へ投与することを含む、対象においてがんを治療する方法が、さらに開示される。

【００２９】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法が、本明細書において開示される。方法は、有効量の開示される単離された抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物を対象へ投与し、抗体、その抗原結合部分、または医薬組成物が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療することを含む。

【００３０】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法が、さらに開示される。方法は、有効量の開示される単離された抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物を対象へ投与し、抗体、その抗原結合部分、または医薬組成物が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療することを含む。

【００３１】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法が、さらに開示される。方法は、有効量の開示される単離された抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物を対象へ投与し、抗体、その抗原結合部分、または医薬組成物が、細胞のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療することを含む。

【００３２】

対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法が、さらに開示される。

方法は、有効量の開示される単離された抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物を対象へ投与し、抗体、その抗原結合部分、または医薬組成物が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療することを含む。

【００３３】

いくつかの態様において、方法によって治療されたがんは、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、肉腫、精巣癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌（例えばトリプルネガティブ乳癌）、黒色腫、頭頸部癌（例えば頭頸部扁平上皮癌）、結腸直腸癌、膀胱癌、子宮内膜癌、前立腺癌、甲状腺癌、肝細胞癌、胃癌、脳腫瘍、リンパ腫（例えばＤＬ－ＢＣＬ）、白血病（例えばＡＭＬ）、または腎臓癌（例えば腎細胞癌、例えば腎明細胞癌）から選ばれる。

【００３４】

抗ＰＤ－１抗体の１つまたは複数の活性を促進する（例えばＰＤ－１媒介性サイトカイン分泌を促進する；抗ＰＤ－１媒介性ＴＮＦα分泌を促進する；抗ＰＤ－１抗体へ曝露された細胞からの抗ＰＤ－１媒介性ＩＬ－６分泌を促進する）方法が、本明細書において開示される。方法は、抗ＰＤ－１抗体と同時にまたはそれへ逐次的に、開示される抗体またはその抗原結合部分へ細胞を曝露し、それによって抗ＰＤ１抗体の１つまたは複数の活性を促進することを含む。

【００３５】

抗ＰＤ－１抗体、開示される抗体、またはそれらの抗原結合部分、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が、さらに開示される。

【００３６】

同時投与または逐次投与のための、抗ＰＤ－１抗体及び開示される抗体またはその抗原結合部分、ならびにその使用のための指示書を含むキットも、開示される。

【００３７】

開示される単離された抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用して投与される、免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する開示される方法のうちの任意の１つが、本明細書において開示される。第２の治療剤または手順は、化学療法、標的化抗癌療法、腫瘍溶解性薬物、細胞傷害剤、免疫ベース療法、サイトカイン、外科的手順、放射線による手順、共刺激分子の活性化物質、阻害分子の阻害物質、ワクチン、もしくは細胞免疫療法、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１阻害物質、ＴＩＭ－３阻害物質、ＬＡＧ－３阻害物質、ＴＩＧＩＴ阻害物質、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質、ＴＡＭ阻害物質、ＳＴＩＮＧアゴニスト、４－１ＢＢアゴニスト、チロシンキナーゼ阻害物質、アデノシン軸を標的化する薬剤（例えばＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、またはＡ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、もしくはデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニスト）、ＣＣＲ８アンタゴニスト、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせである。他の態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＰＤ－１アンタゴニストである。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤＲ００１、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ＲＥＧＮ２８１０、ＴＳＲ－０４２、ＰＦ－０６８０１５９１、及びＡＭＰ－２２４からなる群から選択される。いくつかの態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害物質は、ＦＡＺ０５３、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びＢＭＳ－９３６５５９からなる群から選択される。他の態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標））、カボザンチニブ（ＣＡＢＯＭＥＴＹＸ（登録商標））、アキシチニブ（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標））、レンバチニブ（ＬＥＮＶＩＭＡ（登録商標））、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、エパカドスタット、ＮＫＴＲ－２１４（ＣＤ－１２２バイアスアゴニスト）、チボザニブ（ＦＯＴＩＶＤＡ（登録商標））、アベキシノスタット、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、トレメリムマブ、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡ

Ｒ（登録商標））、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））、ラムシルマブ（ＣＹＲＡＭＺＡ（登録商標））、ニラパリブ、サボリチニブ、ｖｏｒｏｌａｎｉｂ（Ｘ－８２）、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＯ（登録商標））、ドナフェニブ（マルチキナーゼ阻害物質）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、ペキサスチモジン・デバシレプベク（ＪＸ－５９４）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１）、カプセル化ドキソルビシン（ＴＨＥＲＭＯＤＯＸ（登録商標））、チバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、ＡＤＩ－ＰＥＧ　２０、ビニメチニブ、メシル酸アパチニブ、ニンテダニブ、リリルマブ、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、アベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＭＺＩ（登録商標））、セミプリマブ－ｒｗｌｃ（ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標））、チスレリズマブ、及びスパルタリズマブからなる群から選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＩＭ－３阻害物質であり、任意選択で、ＴＩＭ－３阻害物質は、ＭＧＢ４５３またはＴＳＲ－０２２である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＬＡＧ－３阻害物質であり、任意選択で、ＬＡＧ－３阻害物質は、ＬＡＧ５２５、ＢＭＳ－９８６０１６、及びＴＳＲ－０３３からなる群から選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＩＧＩＴ阻害物質である。他の態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＡＭ（Ａｘｌ、Ｍｅｒ、Ｔｙｒｏ）阻害物質である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、４－１ＢＢアゴニストである。他の態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、チロシンキナーゼ阻害物質（ＴＫＩ）である。いくつかの態様において、ＴＫＩは、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、またはポナチニブから選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の薬剤は、アデノシン軸を標的化する薬剤である。いくつかの態様において、アデノシン軸を標的化する薬剤は、ＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、Ａ２ＡＲ　アンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、またはデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニストから選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＤ３９アンタゴニストである。ＣＤ３９アンタゴニストの例としては、参照することによって本明細書に援用されるＵＳ２０１９／０２８４２９５（Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）中で記載されるものが挙げられる。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＤ７３アンタゴニストである。ＣＤ７３アンタゴニストの例としては、小分子ＣＤ７３阻害物質（ＡＢ４２１（Ａｒｃｕｓ）等）、ＣＤ７３へ結合するＣＤ７３抗体またはその抗原結合部分（ＭＥＤＩ９４４７（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）等）、ＢＭＳ－９８６１７９（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｅｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、または参照することによってその全体が本明細書に援用されるＵＳ２０１８／０００９８９９（Ｃｏｒｖｕｓ）中で記載されるもの等が挙げられる。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、またはデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニストである。Ａ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、及びデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニストの例としては、Ｈｏｄｇｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２００９）Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ　３３０（１）：２９４－３０３（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載される、Ｐｒｅｌａｄｅｎａｎｔ／ＳＣＨ　４２０８１４（Ｍｅｒｃｋ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ、ＣＡＳ登録番号：３７７７２７－８７－２）；米国特許第９，１３３，１９７号（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載される、ＳＴ－４２０６（Ｌｅａｄｉａｎｔ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）；ＬｅＷｉｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，（２００８）Ａｎｎ　Ｎｅｕｒｏｌ　６３（３）：２９５－３０２（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載される、ＫＷ－６３５６（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ）、Ｔｏｚａｄｅｎａｎｔ／ＳＹＮ－１１５（Ａｃｏｒｄａ）、イストラデフィリン／ＫＷ－６００２（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ、ＣＡＳ登録番号：１５５２７０－９９－８）；テオフ

ィリン（ＣＡＳ登録番号：５８－５５－９）、ＮＩＲ１７８（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＷＯ２０１１／０９５６２５（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載される、ＡＢ９２８（Ａｒｃｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＧＢＶ－２０３４（Ｇｌｏｂａｖｉｒ）、ビパデナント（Ｒｅｄｏｘ／Ｊｕｎｏ）、ＡＺＤ４６３５／ＨＴＬ－１０７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ／Ｈｅｐｔａｒｅｓ）；ＷＯ２００９／１５６７３７（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載される、ＣＰＩ－４４４／Ｖ８１４４４（Ｃｏｒｖｕｓ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；ＵＳ８，７９６，２８４及びＷＯ２０１７／０２５９１８（参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）中で記載される、ＰＢＦ５０９（Ｐａｌｏｂｉｏｆａｒｍａ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＵＳ８１１４８４５、ＵＳ９０２９３９３、ＵＳ２０１７００１５７５８、またはＵＳ２０１６０１２９１０８（それらのすべてが、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）中で記載される、Ａ２ＡＲアンタゴニスト；ならびにＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２，３４８、ＳＣＨ－４４２，４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３、またはＺＭ－２４１，３８５が挙げられる。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＣＲ８アンタゴニストである。いくつかの態様において、ＣＣＲ８アンタゴニストは、小分子及び抗体から選択される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＴＬＡ４アンタゴニストである。いくつかの態様において、ＣＴＬＡ４アンタゴニストは、Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）（ＰＣＴ公開ＷＯ０１／１４４２４中で記載される、イピリムマブまたは抗体１０Ｄ１）、トレメリムマブ（以前はチシリムマブ、ＣＰ－６７５，２０６）、モノクローナル抗体または抗ＣＴＬＡ－４抗体（以下の出版物：ＷＯ９８／４２７５２；ＷＯ００／３７５０４；米国特許第６，２０７，１５６号；Ｈｕｒｗｉｔｚ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｐｒｏ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９５（１７）：１００６７－１００７１；Ｃａｍａｃｈｏ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　２２（１４５）：抗体トラクト番号２５０５（抗体ＣＰ－６７５２０６）；及びＭｏｋｙｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５８：５３０１－５３０４のうちの任意のもの中で記載される）からなる群から選択される。ＷＯ２０１３／１７３２２３中で開示される抗ＣＴＬＡ－４抗体のうちの任意のものがさらに使用され得る。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質である。いくつかの態様において、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質は、カボザンチニブ、パオパニブ（ｐａｏｐａｎｉｂ）、ベバシズマブ、スニチニブ、アキシチニブ、レンバンチニブ（ｌｅｎｖａｎｔｉｎｉｂ）、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、またはベバシズマブから選択される。

【００３８】

対象において免疫応答を刺激するための、または対象においてがんを治療するための、任意選択で、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用する使用のための、開示される抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物の使用が、本明細書において開示される。

【００３９】

開示される抗体もしくはその抗原結合部分または開示される医薬組成物、及び対象における免疫応答の刺激または対象におけるがんの治療における使用のための指示書を、任意選択で、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用する使用のための指示書と共に含むキットが、さらに開示される。

【００４０】

開示される抗体またはその抗原結合部分、及び対象からのサンプル中のＩＬ－２７の検出における使用のための指示書を、任意選択で、対象においてＩＬ－２７関連がんを検出するための使用のための指示書と共に含むキットもまた、開示される。

【００４１】

定義

本特許請求の範囲及び明細書において使用される用語は、別段の定めのない限り、以下で示されるように定義される。

【００４２】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される時、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が別段明確に指示しない限り、複数の参照物を包含することに注目すべきである。

【００４３】

本明細書において使用される時、「約」は、当業者によって理解され、それが使用された文脈に依存してある程度に変動するだろう。当業者に明らかでない用語の使用があるならば、それが使用された文脈を考慮して、「約」は、特定の値のプラスまたはマイナス１０％までを意味するだろう。

【００４４】

本明細書において使用される時、「アゴニスト」という用語は、本明細書において開示されるネイティブなポリペプチドの生物学的な活性を部分的にまたは十分に増進、誘導、増加、及び／または活性化する、任意の分子を指す。好適なアゴニスト分子としては、具体的には、アゴニスト抗体または抗体断片、ネイティブなポリペプチド、ペプチド、またはタンパク質の断片またはアミノ酸配列バリアントが挙げられる。いくつかの態様において、アゴニストの存在下における活性化は、用量依存的方式で観察される。いくつかの態様において、測定されたシグナル（例えば生物学的な活性）は、匹敵する条件下で陰性の対照により測定されたシグナルよりも、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％高い。本開示の方法における使用に好適なアゴニストを同定する方法も、本明細書において開示される。例えば、これらの方法としては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ＦＯＲＴＥ　ＢＩＯ（登録商標）系、及び放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）等の結合アッセイが挙げられるがこれらに限定されない。これらのアッセイは、アゴニストが関心のポリペプチド（例えば受容体またはリガンド）へ結合する能力を決定し、したがってアゴニストがポリペプチドの活性を増進、増加、または活性化する能力を示す。アゴニストの有効性は、機能性アッセイ（アゴニストがポリペプチドの機能を活性化または増進する能力等）を使用しても決定され得る。例えば、機能性アッセイは、ポリペプチドを候補アゴニスト分子と接触させること、及びポリペプチドに通常関連する１つまたは複数の生物学的活性における検出可能な変化を測定することを含み得る。アゴニストの効力は、通常そのEC_{50}値（アゴニスト応答の５０％を活性化するのに要求される濃度）によって定義される。EC_{50}値が低いほどアゴニストの効力は大きくなり、最大の生物学的応答を活性化するのに要求される濃度は低くなる。

【００４５】

本明細書において使用される時、「アラニンスキャニング」という用語は、所与のタンパク質またはポリペプチドの安定性または機能（複数可）（例えば結合親和性）への特異的な野生型残基の寄与を決定するために使用される技法を指す。当該技法は、ポリペプチド中の野生型残基をアラニン残基で置換し、続いて、アラニンで置換された誘導体または突然変異体のポリペプチドの安定性または機能（複数可）（例えば結合親和性）を査定すること、及び野生型ポリペプチドに比較することを含む。ポリペプチド中の野生型残基をアラニンで置換する技法は、当技術分野において公知である。

【００４６】

「改善」という用語は、疾患状態（例えばがん）の治療における任意の治療的に有益な結果を指し、その予防、重症度もしくは進行の軽減、寛解、または治癒が挙げられる。

【００４７】

本明細書において使用される時、「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸

及び合成アミノ酸、そして天然に存在するアミノ酸に類似する方式で機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによってコードされるもの、そして後に修飾されたそれらのアミノ酸（例えばヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、及びＯ－ホスホセリン）である。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的化学構造（すなわち水素、カルボキシル基、アミノ基、及びＲ基へ結合されたａ炭素）を有する化合物（例えばホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウム）を指す。かかる類似体は、修飾されたＲ基（例えばノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的化学構造を保持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸に類似する様式で機能する化学化合物を指す。

【００４８】

アミノ酸は、それらの一般的に公知である３文字記号、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎによって推奨される１文字記号のいずれかによって本明細書において参照され得る。ヌクレオチドも同様に、それらの一般的に認められる１文字コードによって参照され得る。

【００４９】

本明細書において使用される時、「アミノ酸置換」は、第２の異なる「置き換え」のアミノ酸残基により所定のアミノ酸配列（出発のポリペプチドのアミノ酸配列）中の少なくとも１つの既存のアミノ酸残基を置き換えることを指す。「アミノ酸挿入」は、所定のアミノ酸配列への少なくとも１つの追加のアミノ酸の取り込みを指す。挿入は通常１または２のアミノ酸残基の挿入からなり得るが、より大きな「ペプチド挿入」も行うことができる（例えば約３～約５、または場合によっては約１０、１５、もしくは２０アミノ酸残基までの挿入）。挿入された残基（複数可）は、上で開示されるように天然に存在し得るかまたは天然に存在し得ない。「アミノ酸欠失」は、所定のアミノ酸配列からの少なくとも１つのアミノ酸残基の除去を指す。

【００５０】

本明細書において使用される時、「量」または「レベル」という用語は、最も幅広い意味で使用され、物質（例えば代謝物質、小分子、タンパク質、ｍＲＮＡ、マーカー）の量、濃度、または存在量を指す。代謝物質または小分子（例えば薬物）を指す場合に、「量」、「レベル」、及び「濃度」という用語は、概して互換的に使用され、概して生物学的サンプル中の検出可能な量を指す。「上昇したレベル」または「増加したレベル」は、対照サンプル（疾患もしくは障害（例えばがん）に罹患していない個体（複数可）からのもの、または内部対照等）に比べた、サンプル内の物質の量、濃度、または存在量の増加を指す。いくつかの態様において、サンプル中の物質（例えば薬物）の上昇したレベルは、当技術分野において公知の技法（例えばＨＰＬＣ）によって決定されるような、対照サンプル中の物質の量に比べて、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の物質の量の増加を指す。「低減したレベル」は、対照（疾患もしくは障害（例えばがん）に罹患していない個体（複数可）からのもの、または内部対照等）に比べた、個体における物質（例えば薬物）の量、濃度、または存在量の減少を指す。いくつかの態様において、低減したレベルは、検出可能な量、濃度、または存在量がほとんどまたはまったくない。いくつかの態様において、サンプル中の物質（例えば薬物）の低減したレベルは、当技術分野において公知の技法（例えばＨＰＬＣ）によって決定されるような、対照サンプル中の物質の量に比べて、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の物質の量の減少を指す。

【００５１】

タンパク質、ｍＲＮＡ、またはマーカー（本明細書において記載されるもの等）を参照

する場合に、「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、概して互換的に使用され、概して生物学的サンプル中のタンパク質、ｍＲＮＡ、またはマーカーの検出可能な量を指す。いくつかの態様において、タンパク質、ｍＲＮＡ、またはマーカーの検出可能な量または検出可能なレベルは、薬剤（本明細書において記載されるもの等）への応答の尤度に関連する。「発現」は、概して遺伝子内に含有される情報が、細胞中に存在し作動する構造（例えばＰＤ－Ｌ１等のタンパク質マーカー）へと変換されるプロセスを指す。したがって本明細書において使用される時、「発現」は、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、あるいは場合によってはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチドの修飾（例えばポリペプチドの翻訳後修飾）指し得る。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、あるいはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチドの修飾（例えばポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、それらが、オルタナティブスプライシングによって生成された転写物もしくは分解された転写物から、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセシングから生じるかどうかにかかわらず、発現されたとして見なされるだろう。「発現された遺伝子」としては、ｍＲＮＡとしてポリヌクレオチドへと転写され、次いでポリペプチドへと翻訳されるもの、及びさらにＲＮＡへと転写されるが、ポリペプチドへと翻訳されないもの（例えばトランスファー及びリボソームＲＮＡ）が挙げられる。「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」は、対照サンプル（疾患もしくは障害（例えばがん）に罹患していない個体（複数可）、または内部対照等）に比べた、サンプル内の物質の発現の増加またはレベルの増加を指す。いくつかの態様において、サンプル中の物質（例えばＰＤ－Ｌ１等のタンパク質マーカー）の上昇した発現は、当技術分野において公知の技法（例えばＦＡＣＳ）によって決定されるような、対照サンプル中の物質の量に比べて、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の物質の量の増加を指す。「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」は、対照（疾患もしくは障害（例えばがん）に罹患していない個体（複数可）、または内部対照等）に比べた、個体における物質（例えばタンパク質マーカー）の発現の減少またはレベルの減少を指す。いくつかの態様において、低減した発現は、発現がほとんどまたはまったくない。いくつかの態様において、サンプル中の物質（例えばタンパク質マーカー）の低減した発現は、当技術分野において公知の技法（例えばＦＡＣＳ）によって決定されるような、対照サンプル中の物質の量に比べて、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の物質の量の減少を指す。

【００５２】

本明細書において使用される時、「血管形成」または「血管新生」という用語は、新しい血管が既存の血管から発生するプロセスを指す（Ｖａｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ａｎｇｉｏｇｅｎ．３：５３－６０；Ｍｏｕｓａ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ａｎｇｉｏｇｅｎ．Ｓｔｉｍ．Ｉｎｈｉｂ．３５：４２－４４；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ａｍｅｒ．Ｊ．Ｐａｔｈ．１５６：１３４５－１３６２；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：３３９２０－３３９２８；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ：Ｆｒｏｍ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｔｏ Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｖｅ Ｐｈａｒｍ．１６９－１８０）。既存の血管からまたは循環内皮幹細胞からの内皮細胞（Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｎａｔ．Ｍｅｄ．５：４３４－４３８；Ｉｓｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０３：１２３１－１２３６）は、増殖因子もしくはホルモンによるキュー、または低酸素もしくは虚血性の条件に応答して、移動し、分裂増殖し、管腔を備えた構造へと分化して、新しい血管を形成するように活性化されるようになる。虚血（がんにおいて起こる等）の間に、酸素供給及び栄養物質の送達を増加させる必要性は、影響を受けた組織による血管形成因子の分泌を明らかに誘導し、これらの因子は新しい血

管形成を刺激する。複数の追加の用語は血管形成に関する。

【００５３】

「アンタゴニスト」という用語は、本明細書において使用される時、標的分子の阻害物質を指し、「阻害物質」という用語と同義的に本明細書において使用され得る。本明細書において使用される時、「アンタゴニスト」という用語は、本明細書において開示されるネイティブなポリペプチドの生物学的活性を部分的にまたは十分にブロック、阻害、または中和する任意の分子を指す。好適なアンタゴニスト分子としては、具体的には、アンタゴニスト抗体または抗体断片、ネイティブなポリペプチド、ペプチド、またはタンパク質の断片またはアミノ酸配列バリアントが挙げられる。いくつかの態様において、アンタゴニストの存在下における阻害は、用量依存的方式で観察される。いくつかの態様において、測定されたシグナル（例えば生物学的な活性）は、匹敵する条件下で陰性の対照により測定されたシグナルよりも、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低い。本開示の方法における使用に好適なアンタゴニストを同定する方法も、本明細書において開示される。例えば、これらの方法としては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ＦｏｒｔｅＢｉｏ（登録商標）系、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙアッセイ（例えばＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｅｌｅｃｔｒｏｃｈｅｍｉｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ（ＭＳＤ－ＥＣＬ））、及びビーズベースのＬｕｍｉｎｅｘ（登録商標）アッセイ等の結合アッセイが挙げられるがこれらに限定されない。これらのアッセイは、アンタゴニストが関心のポリペプチド（例えば受容体またはリガンド）へ結合する能力を決定し、したがってアンタゴニストがポリペプチドの活性を阻害、中和、またはブロックする能力を示す。アンタゴニストの有効性は、機能性アッセイ（アンタゴニストがポリペプチドの機能を阻害する能力等）を使用しても決定され得る。例えば、機能性アッセイは、ポリペプチドを候補アンタゴニスト分子と接触させること、及びポリペプチドに通常関連する１つまたは複数の生物学的活性における検出可能な変化を測定することを含み得る。アンタゴニストの効力は、通常そのIC_{50}値（アゴニスト応答の５０％を阻害するのに要求される濃度）によって定義される。IC_{50}値が低いほどアンタゴニストの効力は大きくなり、最大の生物学的応答を阻害するのに要求される濃度は低くなる。

【００５４】

本明細書において使用される時、「ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする抗体またはその抗原結合部分」という語句は、ヒトＩＬ－２７の少なくとも１つの当技術分野で認められている活性（例えばＩＬ－２７生物学的活性及び／またはＩＬ－２７シグナリングによって媒介される下流経路（複数可）、あるいは他のＩＬ－２７媒介性機能）をアンタゴナイズし、例えば少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上のヒトＩＬ－２７活性の減少（または低減）に関する抗体を指す。ＩＬ－２７生物学的活性及び／またはＩＬ－２７シグナリングによって媒介される下流経路（複数可）、あるいは他のＩＬ－２７媒介性機能の追加の例は、以下及び本明細書の他の箇所での追加で詳細に記載される。

【００５５】

本明細書において使用される時、「抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体」という用語（互換的に称された「抗ＩＬ－２７抗体」）は、ＩＬ－２７へ特異的に結合し、ＩＬ－２７生物学的活性及び／またはＩＬ－２７シグナリングによって媒介される下流経路（複数可）、あるいは他のＩＬ－２７媒介性機能を阻害する抗体を指す。抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ＩＬ－２７シグナリングまたは機能（ＩＬ－２７またはその代謝物質への受容体結合及び／またはそれらへの細胞応答の惹起等）によって媒介される下流経路を包含する、ＩＬ－２７の生物学的活性（例えばリガンド結合、酵素活性）を、ブロック、アンタ

ゴナイズ、抑制、阻害、または低減する抗体を網羅する。いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ヒトＩＬ－２７へ結合し、その同族もしくは正常な受容体（例えばＩＬ－２７受容体）、または１つもしくは複数の受容体サブユニット（例えばｇｐ１３０及び／またはＩＬ－２７Ｒα（ＷＳＸ１／ＴＣＣＲとしても公知である））へのヒトＩＬ－２７の結合を防止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ｇｐ１３０へのヒトＩＬ－２７の結合を、防止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ＩＬ－２７Ｒαへのヒトイ ＩＬ－２７の結合を、防止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ＩＬ－２７単量体の二量体化を、防止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、ＥＢＩ３単量体へ特異的に結合しない。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、ＩＬ－２７ｐ２８単量体へ特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＩＬ－２７抗体は、Ｐ２８を含む非連続のエピトープへ特異的に結合するが、ＥＢＩ３単量体へ結合しない。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する（例えば細胞におけるＣＤ１６１発現のＩＬ－２７媒介性阻害を改善または軽減する）。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７は、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１－媒介性分泌を誘導または促進する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ヒトＩＬ－２７へ結合し、抗腫瘍応答を刺激または促進する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、１５ｎＭ以下の親和性でヒトＩＬ－２７へ結合する。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体は、ヒトＩＬ－２７へ結合し、野生型もしくは突然変異体のＩｇＧ１重鎖定常領域、または野生型もしくは突然変異体のＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。抗ＩＬ－２７アンタゴニスト抗体の例は、本明細書において提供される。

【００５６】

本明細書において使用される時、「抗体」という用語は、２つの軽鎖ポリペプチド及び２つの重鎖ポリペプチドを含む完全な抗体を指す。完全な抗体としては、ＩｇＭ抗体、ＩｇＧ抗体、ＩｇＡ抗体、ＩｇＤ抗体、及びＩｇＥ抗体を包含する異なる抗体アイソタイプが挙げられる。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ化抗体またはキメラ抗体、ヒト化抗体、霊長動物化抗体、脱免疫化抗体、及び完全ヒト抗体を包含する。抗体は、様々な種（例えばヒト、非ヒト霊長動物（例えばオランウータン、ヒヒ、またはチンパンジー）、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、アレチネズミ、ハムスター、ラット、及びマウス等の哺乳動物）のうちの任意のものにおいて作製され得るか、またはそれらに由来し得る。抗体は、精製抗体または組み換え抗体であり得る。本明細書において使用される時、「抗体断片」、「抗原結合断片」という用語、または類似する用語は、標的抗原（例えばＩＬ－２７）へ結合し、標的抗原の活性を阻害する能力を保持する、抗体の断片を指す。かかる断片としては、例えば一本鎖抗体、一本鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’フラグメント、またはＦ（ａｂ’）$_2$断片が挙げられる。ｓｃＦｖ断片は、ｓｃＦｖが由来する抗体の重鎖及び軽鎖の両方の可変領域を含む単一ポリペプチド鎖である。加えて、イントラボディ、ミニボディ、トリアボディ、及びダイアボディも抗体の定義中に包含され、本明細書において記載される方法における使用に適合性がある。例えばＴｏｄｏｒｏｖｓｋａ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８（１）：４７－６６；Ｈｕｄｓｏｎ ａｎｄ Ｋｏｒｔｔ，（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１（１）：１７７－１８９；Ｐｏｌｊａｋ，（１９９４）Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ２（１２）：１１２１－１１２３；Ｒｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｍａｒａｓｃｏ，（１９９７）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．５１：２５７－２８３（それらの

各々の開示は、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）を参照されたい。

【００５７】

本明細書において使用される時、「抗体断片」という用語は、例えば単一ドメイン抗体（ラクダ化単一ドメイン抗体等）も包含する。例えばＭｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２６：２３０－２３５；Ｎｕｔｔａｌｌ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１：２５３－２６３；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．２３１：２５－３８；ＰＣＴ出願公開番号ＷＯ９４／０４６７８及び同ＷＯ９４／２５５９１；及び米国特許第６，００５，０７９号（それらのすべては、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）を参照されたい。いくつかの態様において、本開示は、単一ドメイン抗体が形成されるように、修飾の有る２つのＶＨドメインを含む単一ドメイン抗体を提供する。

【００５８】

いくつかの態様において、抗原結合断片は、重鎖ポリペプチドの可変領域及び軽鎖ポリペプチドの可変領域を含む。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗原結合断片は、抗体の軽鎖及び重鎖のＣＤＲのポリペプチドを含む。

【００５９】

「抗原提示細胞」または「ＡＰＣ」という用語は、ＭＨＣと複合体化される外来の抗原をその表面上に提示する細胞である。Ｔ細胞は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を使用してこの複合体を認識する。ＡＰＣの例としては、Ｂ細胞、樹状細胞（ＤＣ）、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、単球（ＴＨＰ－１等）、Ｂリンパ芽球様細胞（Ｃ１Ｒ．Ａ２、１５１８ Ｂ－ＬＣＬ等）、及び単球由来樹状細胞（ＤＣ）が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかのＡＰＣは、食細胞運動によって、または受容体媒介性エンドサイトーシスによって抗原を内部移行させる。

【００６０】

「抗原提示」という用語は、ＡＰＣが抗原を捕捉し、例えばＭＨＣ－Ｉ及び／またはＭＨＣ－ＩＩコンジュゲートの構成要素としての、Ｔ細胞によるそれらの認識を可能にするプロセスを指す。

【００６１】

本明細書において使用される時、「アポトーシス」という用語は、多細胞生物（例えばヒト）における起こるプログラム細胞死のプロセスを指す。アポトーシスをもたらす高度に調節される生化学的及び分子的な事象は、膜ブレブ形成、細胞体積縮小、染色体ＤＮＡの凝縮及び断片化、ならびにｍＲＮＡの崩壊を包含する、観察可能で特徴的な細胞への形態学的変化に導き得る。アポトーシスを起こしているＴ細胞を含む細胞を同定する一般的な方法は、フルオロフォアコンジュゲートタンパク質（アネキシンＶ）へ細胞を曝露することである。アネキシンＶは、原形質膜の外側の小葉上のホスファチジルセリンへ結合する能力（それは細胞がアポトーシスのプロセスを起こしている初期指標である）によってアポトーシス性細胞を検出するのに、一般的に使用される。

【００６２】

本明細書において使用される時、「Ｂ細胞」（代替的に「Ｂリンパ球」）という用語は、リンパ球サブタイプの白血球のタイプを指す。Ｂ細胞は、抗体を分泌することにより、適応免疫系の液性免疫構成要素において機能する。Ｂ細胞はまた、抗原を提示し、サイトカインを分泌する。Ｂ細胞は、他の２つのクラスのリンパ球（Ｔ細胞及びナチュラルキラー細胞）とは異なり、それらの細胞膜上にＢ細胞受容体（ＢＣＲ）を発現する。ＢＣＲはＢ細胞が特異的抗原へ結合することを可能にし、それに対して抗体応答を開始するだろう。

【００６３】

本明細書において使用される時、「固定化されたＩＬ－２７へ結合する」という用語は、例えば細胞の表面上に発現されるかまたは固体支持体へ付着される、ＩＬ－２７へ結合

する本開示の抗体の能力を指す。

【００６４】

本明細書において使用される時、「二重特異性抗体」または「二重機能性抗体」という用語は、２つの異なる重鎖／軽鎖ペア及び２つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体を指す。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’フラグメントの連結を包含する様々な方法によって産生され得る。例えばＳｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ ＆ Ｌａｃｈｍａｎｎ，（１９９０）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１；Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３を参照されたい。

【００６５】

従来、二重特異性抗体の組み換え産生は、２つの免疫グロブリン重鎖／軽鎖ペアの共発現に基づき、２つの重鎖／軽鎖ペアは異なる特異性を有する（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，（１９８３）Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７－５３９）。所望の結合する特異性を備えた抗体可変ドメイン（抗体－抗原結合部位）は、免疫グロブリン定常ドメイン配列へ融合され得る。重鎖可変領域の融合は、好ましくはヒンジ領域、ＣＨ２領域、及びＣＨ３領域のうちの少なくとも一部分を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとのものである。二重特異性抗体を生成する例示的な現在公知の方法のさらなる詳細については、例えばＳｕｒｅｓｈ ｅｔ ａｌ．，（１９８６）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１２１：２１０；ＰＣＴ公開番号ＷＯ９６／２７０１１；Ｂｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：８１；Ｓｈａｌａｂｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．（１９９２）１７５：２１７－２２５；Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３；Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８；Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８；及びＴｕｔｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０を参照されたい。二重特異性抗体としては。架橋抗体またはヘテロコンジュゲート抗体も挙げられる。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の好都合な架橋方法を使用して作製され得る。好適な架橋剤は当技術分野において周知であり、多数の架橋技法と共に米国特許第４，６７６，９８０号中で開示される。

【００６６】

二重特異性抗体断片を組み換え細胞培養物から直接作製し単離するための様々な技法も記載されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを使用して産生された。例えばＫｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４８（５）：１５４７－１５５３を参照されたい。Ｆｏｓ及びＪｕｎのタンパク質からのロイシンジッパーペプチドは、遺伝子融合によって２つの異なる抗体のＦａｂ’部分へ連結され得る。抗体ホモ二量体はヒンジ領域で還元されて単量体を形成し、次いで再酸化されて抗体ヘテロ二量体を形成し得る。この方法は、抗体ホモ二量体の産生のためにも利用され得る。Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８によって記載される「ダイアボディ」技術は、二重特異性抗体断片を作製するための代替メカニズムを提供した。断片は、同じ鎖上の２つのドメイン間のペアリングを可能にするには短すぎるリンカーによって軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）へ接続された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。したがって、１つの断片のＶＨ及びＶＬのドメインは、別の断片の相補的なＶＬ及びＶＨドメインとペアリングさせられ、それによって２つの抗原結合部位を形成する。一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）二量体の使用によって、二重特異性抗体断片を作製するための別の戦略も報告されている。例えばＧｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １５２：５３６８を参照されたい。代替的に、抗体は、例えばＺａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２中で記載されるような「線状抗体」であり得る。簡潔には、これらの抗体は、１ペアの抗原結合領域を形成する１ペアのタンデムなＦｄセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）を含む。線状抗体は、二重特異性または単一特

異性であり得る。

【００６７】

２を超える価数（例えば三重特異性抗体）による抗体が企図され、例えばＴｕｔｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４７：６０中で記載される。

【００６８】

本開示は、多重特異性抗体のバリアント形態（Ｗｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）ＮａｔＢｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２５（１１）：１２９０－１２９７中で記載されるデュアル可変ドメイン免疫グロブリン（ＤＶＤ－Ｉｇ）分子等）も包含する。ＤＶＤ－Ｉｇ分子は、２つの異なる親抗体からの２つの異なる軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）は、組み換えＤＮＡ技法によって、直接または短いリンカーを経由してタンデムに、続いて軽鎖定常ドメインに連結されるようにデザインされる。同様に、重鎖は、タンデムに連結される２つの異なる重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、続いて定常ドメインＣＨ１及びＦｃ領域を含む。２つの親抗体からＤＶＤ－Ｉｇ分子を作製するための方法は、例えばＰＣＴ公開番号ＷＯ０８／０２４１８８及び同ＷＯ０７／０２４７１５中でさらに記載される。いくつかの態様において、二重特異性抗体は、Ｆａｂ・イン・タンデム（Ｆａｂｓ－ｉｎ－Ｔａｎｄｅｍ）免疫グロブリンであり、当該免疫グロブリンにおいて、第２の特異性を備えた軽鎖可変領域は、完全な抗体の重鎖可変領域へ融合される。かかる抗体は、例えば国際特許出願公開番号ＷＯ２０１５／１０３０７２中で記載される。

【００６９】

本明細書において使用される時、「がん抗原」または「腫瘍抗原」は、（ｉ）腫瘍特異的抗原、（ｉｉ）腫瘍関連抗原、（ｉｉｉ）腫瘍特異的抗原を発現する細胞、（ｉｖ）腫瘍関連抗原を発現する細胞、（ｖ）腫瘍上の胎児抗原、（ｖｉ）自己腫瘍細胞、（ｖｉｉ）腫瘍特異的膜抗原、（ｖｉｉｉ）腫瘍関連膜抗原、（ｉｘ）増殖因子受容体、（ｘ）増殖因子リガンド、及び（ｘｉ）他のタイプの抗原または抗原提示細胞またはがんに関連する材料を指す。

【００７０】

本明細書において使用される時、「がん特異的免疫応答」という用語は、腫瘍、がん細胞、またはがん抗原の存在によって誘導された免疫応答を指す。ある特定の態様において、応答としては、がん抗原特異的リンパ球の分裂増殖が挙げられる。ある特定の態様において、応答としては、抗体及びＴ細胞受容体の発現及びアップレギュレーション、ならびにリンホカイン、ケモカイン、及びサイトカインの形成及び放出が挙げられる。先天性免疫系及び後天性免疫系の両方が相互作用して、腫瘍、がん細胞、またはがん抗原に対する抗原性応答を開始する。ある特定の態様において、がん特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答である。

【００７１】

「癌腫」という用語は当技術分野で認められており、呼吸器系癌、胃腸系癌、泌尿生殖系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系、癌及び黒色腫を包含する、上皮組織または内分泌組織の悪性腫瘍を指す。本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、任意のタイプのがん（腎癌または黒色腫が挙げられる）または任意のウイルス性疾患を有する患者、それらを有する疑いのある患者、または発症の高いリスクがあり得る患者の治療に使用され得る。例示的な癌としては、子宮頸部、肺、前立腺、乳房、頭頸部、大腸、及び卵巣の組織から形成されるものが挙げられる。当該用語は癌肉腫も包含し、癌肉腫は癌性組織及び肉腫組織から構成される悪性腫瘍を含む。「腺癌」は、腺組織に由来する癌腫、または腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌腫を指す。

【００７２】

本明細書において使用される時、「ＣＤ１１２Ｒ」という用語は、ポリオウイルス受容体様タンパク質のメンバーを指し、ヒトＴ細胞のための共阻害性受容体である。ＣＤ１１２Ｒは、主としてＴ細胞及びＮＫ細胞によって発現される阻害性受容体であり、ＣＤ１１２結合について活性化受容体ＣＤ２２６と競合する。ＣＤ１１２のＣＤ１１２Ｒとの相互作用は、ＣＤ２２６とのものよりも高い親和性であり、それによってＣＤ２２６媒介性細

胞活性化を効果的に調節する。ＣＤ１１２との相互作用をブロックする抗ＣＤ１１２Ｒのアンタゴニストは、ＣＤ１１２Ｒのすぐ下流の阻害性シグナリングを限定する一方で、同時に、ＣＤ１１２とのＣＤ２２６相互作用を増加させることによって免疫細胞活性化をより増進する。本明細書において使用される時、「ＣＤ１１２Ｒ阻害物質」という用語は、ＣＤ１１２Ｒの生物学的な機能または活性を、混乱、ブロック、または阻害する薬剤を指す。

【００７３】

本明細書において使用される時、「ＣＤ１３７」（代替的に「４－１ＢＢ」）という用語は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体スーパーファミリーのメンバーを指す。４－１ＢＢは、主として活性化Ｔ細胞についての共刺激免疫チェックポイント分子である。ＣＤ１３７の架橋は、Ｔ細胞の分裂増殖、ＩＬ－２分泌、生存、及び細胞溶解活性を促進する。本明細書において使用される時、「４－１ＢＢアゴニスト」という用語は、４－１ＢＢの１つまたは複数の機能を、刺激、誘導、または増加する薬剤を指す。例示的な４－１ＢＢアゴニストは、ウトミルマブ（ＰＦ－０５０８２５６６）であり、ウトミルマブは、この４－１ＢＢを標的化してＴ細胞を刺激する完全ヒトＩｇＧ２モノクローナル抗体である。

【００７４】

本明細書において使用される時、「ＣＤ１６１」（代替的にキラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＢ、メンバー１（ＫＬＲＢ１）；ＮＫ１．１、またはＮＫＲ－Ｐ１Ａとして公知）という用語は、Ｃ型レクチンスーパーファミリーのメンバーを指す。ＣＤ１６１はＴ細胞のマーカーであり、ＣＤ１６１の発現は、多数の異なるがんタイプについての腫瘍微小環境へのＴ細胞の浸潤に関連していた。ＣＤ１６１は、Ｆｅｒｇｕｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（２０１４）Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ９（３）：１０７５－１０８８（それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される）中でさらに記載される。

【００７５】

本明細書において使用される時、「ＩＬ－２７」または「インターロイキン２７」という用語は、ＩＬ－２７サイトカインを指す。ＩＬ－２７はＩＬ－６／ＩＬ－１２サイトカインファミリーに関連し、エプスタイン－バーウイルス誘導遺伝子３として公知（ＥＢＩ３；ＩＬ－２７サブユニットβ及びＩＬ－２７Ｂとしても公知）の第１のサブユニット、及びＩＬ－２７ｐ２８として公知（ＩＬ３０及びＩＬ－２７サブユニットα及びＩＬ－２７Ａとしても公知）の第２のサブユニットを含む、ヘテロ二量体サイトカインである。ＩＬ－２７は、単球、内皮細胞、及び樹状細胞を包含する活性化された抗原提示細胞によって優先的に合成される（Ｊａｎｋｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ａｒｃｈ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｈｅｒ．Ｅｘｐ．５８：４１７－４２５，Ｄｉａｋｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．（２０１３）Ａｄｖ．Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．（２０１３）２２（５）：６８３－６９１）。ＩＬ－２７は炎症誘発効果を有し得るが、多くの研究から免疫抑制剤としてのＩＬ－２７の重要な役割が示唆される（Ｓｈｉｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７６：７３１７－７３２４，Ｈｉｓａｄａ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６４：１１５２－１１５６，Ｄｉａｋｏｗｓｋｉ（２０１３）前掲）。ＩＬ－２７はＴｈ１応答の開始を増進する因子として最初に記載されたが、ＩＬ－２７は、Ｔｈ１応答を限定すること、Ｔｈ２細胞及びＴｈ１７細胞の分化を阻害すること、ならびにＴｒ１細胞集団及び他のＴ調節性細胞集団の発生を調節することによって、主要なＴ細胞抑制機能を行うことが後に見出された（Ｄｉｅｔｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９２：５３８２－５３８９）。免疫制御物質としてその役割に加えて、ＩＬ－２７は、血管形成、造血、及び破骨細胞形成も調節する（同上）。

【００７６】

ＩＬ－２７は、ＷＳＸ１として公知（ＩＬ－２７受容体サブユニットα、ＩＬ－２７ＲＡ、Ｔ細胞サイトカイン受容体タイプ１（ＴＣＣＲ）、及びサイトカイン受容体様１（ＣＲＬ１）としても公知）の第１のサブユニット、及びｇｐ１３０として公知（インターロ

イキン－６シグナル伝達因子（ＩＬ６ＳＴ）、インターロイキン－６受容体サブユニットβ（ＩＬ－６ＲＢ）、及びオンコスタチンＭ受容体としても公知）の第２のサブユニットを含む、ヘテロ二量体タイプＩサイトカイン受容体（ＩＬ－２７受容体またはＩＬ－２７Ｒ）を介してシグナリングする。ｇｐ１３０は、ＩＬ－６ファミリーサイトカインについての受容体サブユニットでもある（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．（２００８）Ｓｃａｎ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６８：２２－２９９，Ｄｉａｋｏｗｓｋｉ（２０１３）前掲）。ＩＬ－２７Ｒを介するＩＬ－２７シグナリングは、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ及びｐ３８　ＭＡＰＫ経路を包含する複数のシグナリングカスケードを活性化する。

【００７７】

ＥＢＩ３は、ｐ２８またはＩＬ－２７ヘテロ二量体に非依存性の生物学的機能も有すると考えられる。例えば、ＥＢＩ３はｐ３５とも相互作用してヘテロ二量体サイトカインＩＬ－３５を形成し（Ｙｏｓｈｉｄａ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．３３：４１７－４３）、ｐ２８またはＩＬ－２７の対応する増加無しに、ある特定の細胞タイプにおいて選択的に過剰発現されることが示された（Ｌａｒｏｕｓｓｅｒｉｅ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１６６（４）：１２１７－２８）。

【００７８】

例示的なヒトＥＢＩ３タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００５７４６．２；Ｎ－ｍｔｐｑｌｌｌａｌｖｌｗａｓｃｐｐｃｓｇｒｋｇｐｐａａｌｔｌｐｒｖｑｃｒａｓｒｙｐｉａｖｄｃｓｗｔｌｐｐａｐｎｓｔｓｐｖｓｆｉａｔｙｒｌｇｍａａｒｇｈｓｗｐｃｌｑｑｔｐｔｓｔｓｃｔｉｔｄｖｑｌｆｓｍａｐｙｖｌｎｖｔａｖｈｐｗｇｓｓｓｓｆｖｐｆｉｔｅｈｉｉｋｐｄｐｐｅｇｖｒｌｓｐｌａｅｒｑｌｑｖｑｗｅｐｐｇｓｗｐｆｐｅｉｆｓｌｋｙｗｉｒｙｋｒｑｇａａｒｆｈｒｖｇｐｉｅａｔｓｆｉｌｒａｖｒｐｒａｒｙｙｖｑｖａａｑｄｌｔｄｙｇｅｌｓｄｗｓｌｐａｔａｔｍｓｌｇｋ－Ｃ）中で提供される。例示的なヒトｐ２８タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿６６３６３４．２；Ｎ－ｍｇｑｔａｇｄｌｇｗｒｌｓｌｌｌｌｐｌｌｌｖｑａｇｖｗｇｆｐｒｐｐｇｒｐｑｌｓｌｑｅｌｒｒｅｆｔｖｓｌｈｌａｒｋｌｌｓｅｖｒｇｑａｈｒｆａｅｓｈｌｐｇｖｎｌｙｌｌｐｌｇｅｑｌｐｄｖｓｌｔｆｑａｗｒｒｌｓｄｐｅｒｌｃｆｉｓｔｔｌｑｐｆｈａｌｌｇｇｌｇｔｑｇｒｗｔｎｍｅｒｍｑｌｗａｍｒｌｄｌｒｄｌｑｒｈｌｒｆｑｖｌａａｇｆｎｌｐｅｅｅｅｅｅｅｅｅｅｅｅｅｒｋｇｌｌｐｇａｌｇｓａｌｑｇｐａｑｖｓｗｐｑｌｌｓｔｙｒｌｌｈｓｌｅｌｖｌｓｒａｖｒｅｌｌｌｌｓｋａｇｈｓｖｗｐｌｇｆｐｔｌｓｐｑｐ－Ｃ）中で提供される。例示的なヒトＷＳＸ１タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００４８３４．１；Ｎ－ｍｒｇｇｒｇａｐｆｗｌｗｐｌｐｋｌａｌｌｐｌｌｗｖｌｆｑｒｔｒｐｑｇｓａｇｐｌｑｃｙｇｖｇｐｌｇｄｌｎｃｓｗｅｐｌｇｄｌｇａｐｓｅｌｈｌｑｓｑｋｙｒｓｎｋｔｑｔｖａｖａａｇｒｓｗｖａｉｐｒｅｑｌｔｍｓｄｋｌｌｖｗｇｔｋａｇｑｐｌｗｐｐｖｆｖｎｌｅｔｑｍｋｐｎａｐｒｌｇｐｄｖｄｆｓｅｄｄｐｌｅａｔｖｈｗａｐｐｔｗｐｓｈｋｖｌｉｃｑｆｈｙｒｒｃｑｅａａｗｔｌｌｅｐｅｌｋｔｉｐｌｔｐｖｅｉｑｄｌｅｌａｔｇｙｋｖｙｇｒｃｒｍｅｋｅｅｄｌｗｇｅｗｓｐｉｌｓｆｑｔｐｐｓａｐｋｄｖｗｖｓｇｎｌｃｇｔｐｇｇｅｅｐｌｌｌｗｋａｐｇｐｃｖｑｖｓｙｋｖｗｆｗｖｇｇｒｅｌｓｐｅｇｉｔｃｃｃｓｌｉｐｓｇａｅｗａｒｖｓａｖｎａｔｓｗｅｐｌｔｎｌｓｌｖｃｌｄｓａｓａｐｒｓｖａｖｓｓｉａｇｓｔｅｌｌｖｔｗｑｐｇｐｇｅｐｌｅｈｖｖｄｗａｒｄｇｄｐｌｅｋｌｎｗｖｒｌｐｐｇｎｌｓａｌｌｐｇｎｆｔｖｇｖｐｙｒｉｔｖｔａｖｓａｓｇｌａｓａｓｓｖｗｇｆｒｅｅｌａｐｌｖｇｐｔｌｗｒｌｑｄａｐｐｇｔｐａｉａｗｇｅｖｐｒｈｑｌｒｇｈｌｔｈｙｔｌｃａｑｓｇｔｓｐｓｖｃｍｎｖｓｇｎｔｑｓｖｔｌｐｄｌｐｗｇｐｃｅｌｗｖｔａｓｔｉａｇｑｇｐｐｇｐｉｌｒｌｈｌｐｄｎｔｌｒｗｋｖｌｐｇｉｌｆｌｗｇｌｆｌｌｇｃｇｌｓｌａｔｓｇｒｃｙｈｌｒｈｋｖｌｐｒｗｖｗｅｋｖｐｄｐａｎｓｓｓｇｑｐｈｍｅｑｖｐｅａｑｐｌｇｄｌｐｉｌｅｖｅｅｍｅｐｐｐｖｍｅｓｓｑｐａｑａｔａｐｌｄｓｇｙｅｋｈｆｌｐｔｐｅｅｌｇｌｌｇｐｐｒｐｑｖｌａ－Ｃ）中で提供される。例示的なヒトｇｐ１３０タンパク質のアミノ

酸配列は、配列番号４（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００２１７５．２；Ｎ－ｍｌｔｌｑｔｗｌｖｑａｌｆｉｆｌｔｔｅｓｔｇｅｌｌｄｐｃｇｙｉｓｐｅｓｐｖｖｑｌｈｓｎｆｔａｖｃｖｌｋｅｋｃｍｄｙｆｈｖｎａｎｙｉｖｗｋｔｎｈｆｔｉｐｋｅｑｙｔｉｉｎｒｔａｓｓｖｔｆｔｄｉａｓｌｎｉｑｌｔｃｎｉｌｔｆｇｑｌｅｑｎｖｙｇｉｔｉｉｓｇｌｐｐｅｋｐｋｎｌｓｃｉｖｎｅｇｋｋｍｒｃｅｗｄｇｇｒｅｔｈｌｅｔｎｆｔｌｋｓｅｗａｔｈｋｆａｄｃｋａｋｒｄｔｐｔｓｃｔｖｄｙｓｔｖｙｆｖｎｉｅｖｗｖｅａｅｎａｌｇｋｖｔｓｄｈｉｎｆｄｐｖｙｋｖｋｐｎｐｐｈｎｌｓｖｉｎｓｅｅｌｓｓｉｌｋｌｔｗｔｎｐｓｉｋｓｖｉｉｌｋｙｎｉｑｙｒｔｋｄａｓｔｗｓｑｉｐｐｅｄｔａｓｔｒｓｓｆｔｖｑｄｌｋｐｆｔｅｙｖｆｒｉｒｃｍｋｅｄｇｋｇｙｗｓｄｗｓｅｅａｓｇｉｔｙｅｄｒｐｓｋａｐｓｆｗｙｋｉｄｐｓｈｔｑｇｙｒｔｖｑｌｖｗｋｔｌｐｐｆｅａｎｇｋｉｌｄｙｅｖｔｌｔｒｗｋｓｈｌｑｎｙｔｖｎａｔｋｌｔｖｎｌｔｎｄｒｙｌａｔｌｔｖｒｎｌｖｇｋｓｄａａｖｌｔｉｐａｃｄｆｑａｔｈｐｖｍｄｌｋａｆｐｋｄｎｍｌｗｖｅｗｔｔｐｒｅｓｖｋｋｙｉｌｅｗｃｖｌｓｄｋａｐｃｉｔｄｗｑｑｅｄｇｔｖｈｒｔｙｌｒｇｎｌａｅｓｋｃｙｌｉｔｖｔｐｖｙａｄｇｐｇｓｐｅｓｉｋａｙｌｋｑａｐｐｓｋｇｐｔｖｒｔｋｋｖｇｋｎｅａｖｌｅｗｄｑｌｐｖｄｖｑｎｇｆｉｒｎｙｔｉｆｙｒｔｉｉｇｎｅｔａｖｎｖｄｓｓｈｔｅｙｔｌｓｓｌｔｓｄｔｌｙｍｖｒｍａａｙｔｄｅｇｇｋｄｇｐｅｆｔｆｔｔｐｋｆａｑｇｅｉｅａｉｖｖｐｖｃｌａｆｌｌｔｔｌｌｇｖｌｆｃｆｎｋｒｄｌｉｋｋｈｉｗｐｎｖｐｄｐｓｋｓｈｉａｑｗｓｐｈｔｐｐｒｈｎｆｎｓｋｄｑｍｙｓｄｇｎｆｔｄｖｓｖｖｅｉｅａｎｄｋｋｐｆｐｅｄｌｋｓｌｄｌｆｋｋｅｋｉｎｔｅｇｈｓｓｇｉｇｇｓｓｃｍｓｓｓｒｐｓｉｓｓｓｄｅｎｅｓｓｑｎｔｓｓｔｖｑｙｓｔｖｖｈｓｇｙｒｈｑｖｐｓｖｑｖｆｓｒｓｅｓｔｑｐｌｌｄｓｅｅｒｐｅｄｌｑｌｖｄｈｖｄｇｇｄｇｉｌｐｒｑｑｙｆｋｑｎｃｓｑｈｅｓｓｐｄｉｓｈｆｅｒｓｋｑｖｓｓｖｎｅｅｄｆｖｒｌｋｑｑｉｓｄｈｉｓｑｓｃｇｓｇｑｍｋｍｆｑｅｖｓａａｄａｆｇｐｇｔｅｇｑｖｅｒｆｅｔｖｇｍｅａａｔｄｅｇｍｐｋｓｙｌｐｑｔｖｒｑｇｇｙｍｐｑ－Ｃ）中で提供される。

【００７９】

本明細書において使用される時、「競合する」という用語は、同じエピトープへ結合することについて競合する抗原結合タンパク質（例えば免疫グロブリン、抗体、またはそれらの抗原結合断片）の文脈において使用される場合に、アッセイ（例えば競合結合アッセイ；交差ブロッキングアッセイ）によって決定される抗原結合タンパク質間の相互作用を指し、そこで、試験抗原結合タンパク質（例えば試験抗体）は、参照抗原結合タンパク質（例えば参照抗体）の共通抗原（例えばＩＬ－２７またはその断片）への特異的結合を阻害する（例えば低減またはブロックする）。

【００８０】

指定されたポリペプチドまたはタンパク質「に由来する」ポリペプチド配列またはアミノ酸配列は、ポリペプチドの起源を指す。好ましくは、特定の配列に由来するポリペプチド配列またはアミノ酸配列は、その配列またはその部分に本質的に同一のアミノ酸配列を有し、そこで、当該部分は、少なくとも１０～２０のアミノ酸、好ましくは少なくとも２０～３０のアミノ酸、より好ましくは少なくとも３０～５０のアミノ酸からなるか、またはそうでなければ、配列中にその起源を有するとして当業者に同定可能である。別のペプチドに由来するポリペプチドは、出発ポリペプチドに比べて１つまたは複数の突然変異（例えば別のアミノ酸残基により置換されたか、または１つもしくは複数のアミノ酸残基挿入もしくは欠失を有する、１つまたは複数のアミノ酸残基）を有し得る。

【００８１】

ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を含み得る。かかるバリアントは、必然的に、出発分子と、１００％未満の配列同一性または類似性を有する。ある特定の態様において、バリアントは、例えばバリアント分子の長さにわたって、出発ポリペプチドのアミノ酸配列と、約７５％～１００％未満、より好ましくは約８０％～１００％未満、より好ましくは約８５％～１００％未満、より好ましくは約９０％～１００％未満（例えば９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％）、及び最

も好ましくは約９５％～１００％未満のアミノ酸配列同一性または類似性のアミノ酸配列を有するだろう。

【００８２】

ある特定の態様において、本開示の抗体は、ヌクレオチド配列によってコードされる。本発明のヌクレオチド配列は、クローニング、遺伝子療法、タンパク質発現及び精製、突然変異導入、それを必要とする宿主のＤＮＡワクチン接種、例えば受動免疫のための抗体生成、ＰＣＲ、プライマー及びプローブの生成、ならびに同種のものを包含する多数の適用に有用であり得る。

【００８３】

本明細書において開示される方法における使用に好適な抗体は、ネイティブな配列の所望される活性を保持しながら、それらが由来する天然に存在するかまたはネイティブな配列とは配列で変動するように変更され得ることも、当業者によって理解されるだろう。例えば、「必須でない」アミノ酸残基での保存的な置換または変化へ導くヌクレオチドまたはアミノ酸の置換がなされ得る。突然変異は、標準的技法（部位特異的突然変異誘発及びＰＣＲ媒介性突然変異誘発等）によって導入され得る。

【００８４】

本明細書において開示される方法における使用に好適な抗体は、１つまたは複数のアミノ酸残基での（例えば必須のアミノ酸残基または必須でないアミノ酸残基での）保存的なアミノ酸置換を含み得る。「保存的なアミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、類似する側鎖を有するアミノ酸残基により置き換えられるものである。類似する側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において定義されており、類似する側鎖としては、塩基性側鎖（例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β分岐側鎖（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、結合ポリペプチド中の必須でないアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基により好ましくは置き換えられる。ある特定の態様において、アミノ酸のストリングは、側鎖ファミリーメンバーの順序及び／または組成が異なる、構造的に類似するストリングにより置き換えられ得る。代替的にある特定の態様において、突然変異は、コーディング配列のすべてまたは一部分に沿って飽和突然変異誘発等によってランダムに導入され、もたらされた突然変異体は、本発明の結合ポリペプチドの中へ取り込まれ、所望の標的へ結合するそれらの能力についてスクリーニングされ得る。

【００８５】

本明細書において使用される時、抗原の「交差提示」という用語は、ＡＰＣ上のＭＨＣクラスＩ分子及びＭＨＣクラスＩＩ分子を介する、外来性タンパク質抗原のＴ細胞への提示を指す。

【００８６】

本明細書において使用される時、「交差反応する」という用語は、本開示の抗体が異なる種からのＩＬ－２７へ結合する能力を指す。例えば、ヒトＩＬ－２７に結合する本開示の抗体は、別の種のＩＬ－２７にも結合し得る。本明細書において使用される時、交差反応性は、結合アッセイ（例えばＳＰＲ、ＥＬＩＳＡ）における精製抗原との特異的反応性、またはＩＬ－２７を生理的に発現する細胞への結合もしくはそうでなければそれらとの機能的相互作用を検出することによって測定される。交差反応性を決定するための方法としては、本明細書において記載される標準的結合アッセイ、例えばＢｉａｃｏｒｅ（商標）２０００ ＳＰＲ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ（Ｂｉａｃｏｒｅ ＡＢ及びＵｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用するＢｉａｃｏｒｅ（商標）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析、またはフローサイトメトリー技法が挙げられる。

【００８７】

本明細書において使用される時、「細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）応答」という用語は、細胞傷害性Ｔ細胞によって誘導される免疫応答を指す。ＣＴＬ応答は、主としてＣＤ８＋Ｔ細胞によって媒介される。

【００８８】

本明細書において使用される時、「樹状細胞」または「ＤＣ」という用語は、骨髄（ＢＭ）由来白血球であり、最も強力なタイプの抗原提示細胞である、抗原提示細胞のタイプを指す。ＤＣは、抗原を捕捉及び加工し、タンパク質を、Ｔ細胞によって認識される主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子上に提示されるペプチドへ変換する。ＤＣは不均一である（例えば骨髄性ＤＣ及び形質細胞様ＤＣ）。すべてのＤＣは、抗原の取り込み、加工、及びナイーブＴ細胞への提示が可能であるが、ＤＣのサブタイプは別個のマーカーを有し、所在位置、移動経路、詳細な免疫学的機能、及びそれらの生成のための感染または炎症性刺激への依存性において異なる。適応免疫応答の発達の間に、ＤＣの表現型及び機能は、耐性の開始、記憶、ならびに極性化されたＴ－ヘルパー１（Ｔｈ１）、Ｔｈ２、及びＴｈ１７の分化における役割を果たす。

【００８９】

本明細書において使用される時、「樹状細胞活性化」という用語は、未成熟樹状細胞から成熟樹状細胞への移行を指し、活性化された樹状細胞は、成熟樹状細胞及び移行のプロセス中の樹状細胞を網羅し、共刺激シグナルを誘導するＣＤ８０及びＣＤ８６の発現は、活性化刺激によって上昇される。成熟ヒト樹状細胞は、ＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８６、及びＨＬＡクラスＩＩ（例えばＨＬＡ－ＤＲ）の発現について陽性の細胞である。未成熟樹状細胞は、例えばＣＤ８０及びＣＤ８６からなる群から選択されるマーカーに基づいて、成熟樹状細胞と区別され得る。未成熟樹状細胞は、これらのマーカーについて弱く陽性、好ましくは陰性であり、その一方で成熟樹状細胞は陽性である。成熟樹状細胞の弁別は、当業者によってルーチンに遂行され、上で記載されるそれぞれのマーカー及びそれらの発現を測定するための方法も当業者に周知である。

【００９０】

本明細書において使用される時、「EC_{50}」という用語は、最大応答の５０％（すなわち最大応答とベースラインとの間の中間）である応答を、インビトロアッセイまたはインビボアッセイのいずれかにおいて、誘導する抗体またはその抗原結合部分の濃度を指す。

【００９１】

本明細書において使用される時、「有効用量」または「有効投薬量」という用語は、所望の効果を達成するか部分的に達成するのに十分な量として定義される。「治療有効用量」という用語は、既に疾患に罹患する患者における疾患及びその合併症を治癒させるか、または少なくとも部分的に停止するのに十分な量として定義される。この使用のために有効な量は、治療されている障害の重症度、及び患者自身の免疫系の一般的な状態に依存するだろう。

【００９２】

本明細書において使用される時、「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、免疫グロブリンまたは抗体が特異的に結合する抗原上の部位を指す。「エピトープマッピング」という用語は、その標的タンパク質抗原上の、抗体またはその抗原結合断片の結合部位またはエピトープを同定するプロセスまたは方法を指す。エピトープマッピングの方法及び技法は、本明細書において提供される。エピトープは、連続したアミノ酸、またはタンパク質の三次の折りたたみによって並列した非連続のアミノ酸の両方から形成され得る。連続したアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒への曝露で保持されるが、三次の折りたたみによって形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒による処理で失われる。エピトープは、典型的には、少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５のアミノ酸を、固有の空間的立体配座で含む。どのエピトープが所与の抗体によって結合されるかを決定するための方法（すなわちエピトープマッピング）は、当技術分野において周知であり、例えば免疫ブロット及

び免疫沈降アッセイが挙げられ、そこで、ＩＬ－２７からのオーバーラップペプチドまたは連続したペプチドは、所与の抗ＩＬ－２７抗体との反応性について試験される。エピトープの空間的立体配座を決定する方法としては、当技術分野における技法及び本明細書において記載されるもの（例えばＸ線結晶学及び２次元核磁気共鳴）が挙げられる（例えばＥｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇ．Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．（１９９６）を参照）。

【００９３】

本明細書において記載される特定の抗体によって認識されるエピトープのすべてまたは部分（例えば同じ領域もしくはオーバーラップする領域、または領域間のもしくは領域にわたる領域）を含むＩＬ－２７上のエピトープへ結合する抗体も、本開示によって網羅される。

【００９４】

同じエピトープに結合する抗体、及び／または本明細書において記載される抗体とヒトＩＬ－２７へ結合することについて競合する抗体も本開示によって網羅される。同じエピトープを認識する抗体または結合について競合する抗体は、ルーチンの技法を使用して同定され得る。かかる技法としては、例えばある抗体が別の抗体の標的抗原への結合をブロックする能力を示す免疫アッセイ（すなわち競合結合アッセイ）が挙げられる。競合的結合は、試験中の免疫グロブリンが共通の抗原（ＩＬ－２７等）への参照抗体の特異的結合を阻害するアッセイにおいて決定される。多数のタイプの競合結合アッセイは公知であり、例えば固相直接放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）または固相間接放射免疫アッセイ、固相直接酵素免疫アッセイ（ＥＩＡ）または固相間接酵素免疫アッセイ、サンドイッチ競合アッセイ（Ｓｔａｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ９：２４２（１９８３）を参照）；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｋｉｒｋｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３７：３６１４（１９８６）を参照）；固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ（１９８８）を参照）；Ｉ－１２５標識を使用する固相直接標識ＲＩＡ（Ｍｏｒｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２５（１）：７（１９８８）を参照）；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７６：５４６（１９９０））；及び直接標識ＲＩＡ（Ｍｏｌｄｅｎｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：７７（１９９０））である。典型的には、かかるアッセイは、固体表面へ結合された精製抗原またはこれらのいずれかを持つ細胞、標識されない試験免疫グロブリン、及び標識された参照免疫グロブリンの使用を含む。競合的阻害は、試験免疫グロブリンの存在下における固体表面または細胞へ結合された標識の量の決定によって測定される。通常、試験免疫グロブリンは過剰に存在する。通常、競合抗体が過剰に存在する場合に、当該競合抗体は、参照抗体の共通抗原への特異的結合を、少なくとも５０～５５％、５５～６０％、６０～６５％、６５～７０％、７０～７５％またはそれ以上阻害するだろう。

【００９５】

他の技法としては、例えば抗原：抗体複合体の結晶のＸ線分析（それはエピトープの原子分解能を提供する）及び水素／重水素（Ｈ／Ｄ）交換と組み合わせた質量分析（それは抗原：抗体相互作用の立体配座及びダイナミクスを研究する）等のエピトープマッピング法が挙げられる。他の方法は、抗原フラグメントまたは抗原の変異バリアントへの抗体の結合をモニタリングし、そこで抗原配列内のアミノ酸残基の修飾に起因する結合の喪失は、エピトープ構成要素の指標と多くの場合判断される。加えて、エピトープマッピングのためのコンピューターによるコンビナトリアル方法も使用され得る。これらの方法は、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリーから特異的な短いペプチドを親和性単離する、関心の抗体の能力に依存する。次いでペプチドは、ペプチドライブラリーのスクリーニングに使用される抗体に対応するエピトープの定義のためのリードと見な

される。エピトープマッピングのために、立体配座的に不連続なエピトープをマッピングすることが示された計算アルゴリズムも開発されている。

【００９６】

本明細書において使用される時、「Ｆｃ媒介性エフェクター機能」または「Ｆｃエフェクター機能」という用語は、抗体の主要な機能及び目的以外の抗体の生物学的活性を指す。例えば、治療法に依存しない（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ａｇｎｏｓｔｉｃ）抗体のエフェクター機能は、標的のタンパク質または経路の活性化以外の生物学的活性である。抗体効果機能の例としては、Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞傷害；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えばＢ細胞受容体）のダウンレギュレーション；Ｆｃ受容体を発現する血小板の活性化の欠如；及びＢ細胞活性化が挙げられる。多くのエフェクター機能は、Ｆｃγ受容体へのＦｃ結合により開始する。いくつかの態様において、腫瘍抗原標的化抗体は、エフェクター機能（例えばＡＤＣＣ活性）を有する。いくつかの態様において、本明細書において記載される腫瘍抗原標的化抗体は、定常領域の非修飾形態に比べて、エフェクター機能の増加（例えばＡＤＣＣを媒介する能力の増加）を有するバリアント定常領域を含む。

【００９７】

本明細書において使用される時、「Ｆｃ受容体」という用語は、免疫エフェクター細胞の表面上で見出され、抗体のＦｃ領域によって結合される、ポリペプチドを指す。いくつかの態様において、Ｆｃ受容体は、Ｆｃγ受容体である。Ｆｃγ受容体、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、及びＦγｃＲＩＩＩ（ＣＤ１６）の３つのサブクラスがある。すべての４つのＩｇＧアイソタイプ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４）は、Ｆｃ受容体ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、及びＦｃγＲＩＩＩＡに結合し活性化する。ＦｃγＲＩＩＢは阻害性受容体であり、したがってこの受容体への抗体結合は補体及び細胞応答を活性化しない。ＦｃγＲＩは、単量体形態でＩｇＧへ結合する高親和性受容体であるが、ＦｃγＲＩＩＡ及びＦｃγＲＩＩＡは、多量体形態でのみＩｇＧを結合し、わずかにより低い親和性を有する低親和性受容体である。Ｆｃ受容体及び／またはＣ１ｑへの抗体の結合は、Ｆｃ領域内の特異的な残基またはドメインによって支配される。結合は、ヒンジ領域内及び抗体のＣＨ２部分内に所在する残基にも依存する。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体のアゴニスト活性及び／または治療活性は、Ｆｃ受容体（例えばＦｃγＲ）へのＦｃ領域の結合に依存する。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体のアゴニスト活性及び／または治療活性は、Ｆｃ受容体（例えばＦｃγＲ）へのＦｃ領域の結合によって促進される。

【００９８】

本開示において用いられる特定のＦｃ受容体配列のリストは、表１３として以下で示される。

【００９９】

本明細書において使用される時、「糖鎖付加パターン」という用語は、タンパク質へ、より具体的には免疫グロブリンタンパク質へ共有結合で付加された炭水化物単位のパターンとして定義される。当業者が、異種抗体の糖鎖付加パターンを、導入遺伝子のＣＨ遺伝子が由来する種よりも、非ヒト遺伝子導入動物の種における糖鎖付加のパターンにより類似すると認識する場合に、異種抗体の糖鎖付加パターンは、非ヒト遺伝子導入動物の種によって産生される抗体上に天然に存在する前記糖鎖付加パターンに実質的に類似すると特徴づけられ得る。

【０１００】

本明細書において使用される時、「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列の可変領域及び定常領域（存在するならば）を有する抗体を包含する。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えばインビトロのランダム突然変異誘発もしくは部位特異的突然変異誘発によって、またはインビボの体細胞突然変異によって導入された突然変異）を含み得る（例えばＬｏｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９４）Ｎａｔｕｒｅ　３６８（６４７４）：８５

６－８５９）；Ｌｏｎｂｅｒｇ，（１９９４）Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １１３：４９－１０１；Ｌｏｎｂｅｒｇ ＆ Ｈｕｓｚａｒ，（１９９５）Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３、及びＨａｒｄｉｎｇ ＆ Ｌｏｎｂｅｒｇ，（１９９５）Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６４：５３６－５４６を参照）。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、別の哺乳類種（マウス等）の生殖細胞系列に由来するＣＤＲ配列が、ヒトフレームワーク配列にグラフトされた抗体（すなわちヒト化抗体）を包含しない。

【０１０１】

本明細書において使用される時、「異種抗体」という用語は、かかる抗体を産生する遺伝子導入非ヒト生物体に関連して定義される。この用語は、遺伝子導入非ヒト動物を構成しない生物体において見出され、概して遺伝子導入非ヒト動物種以外の種からのものに対応する、アミノ酸配列またはコード核酸配列を有する抗体を指す。

【０１０２】

「免疫応答を誘導する」及び「免疫応答を促進する」という用語は、互換的に使用され、特定の抗原への免疫応答（すなわち受動的または適応的のいずれか）の刺激を指す。「誘導する」という用語は、ＣＤＣまたはＡＤＣＣの誘導に関して使用される時、特定の直接的細胞殺傷メカニズムの刺激を指す。

【０１０３】

本明細書において使用される時、「免疫原性細胞死」（代替的に「免疫原性アポトーシス」として公知である）という用語は、腫瘍細胞からのダメージ関連分子パターン（ＤＡＭＰ）分子（例えばアデノシン三リン酸、ＡＴＰ）の死の前の発現及び放出を誘導し、腫瘍細胞の免疫原性の増加、及び免疫原性様式（例えばファゴサイトーシスによる）での腫瘍細胞の死をもたらす、１つまたは複数のシグナリング経路の活性化に関連する細胞死様式を指す。本明細書において使用される時、「免疫原性細胞死誘導剤」という用語は、免疫原性細胞死のプロセス、経路、または様式を誘導する化学的薬剤、生物学的薬剤、または薬理学的薬剤を指す。

【０１０４】

本明細書において使用される時、「阻害する」、「低減する」、または「ブロックする」という用語（例えば細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のヒトＩＬ－２７媒介性リン酸化の阻害または低減を指す）は、互換的に使用され、部分的及び完全な阻害／ブロックの両方を網羅する。ＩＬ－２７の阻害／ブロックは、阻害またはブロック無しに起こる活性の正常なレベルまたはタイプを低減または変更する。阻害及びブロックは、抗ＩＬ－２７抗体と接触させないＩＬ－２７に比較して、抗Ｌ－２７抗体と接触させた場合のＩＬ－２７の結合親和性における任意の測定可能な減少、例えばＩＬ－２７の結合の、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の阻害も包含するように意図される。

【０１０５】

本明細書において使用される時、「血管形成を阻害する」、「血管形成を減退する」、及び「血管形成を低減する」という用語は、組織中の血管形成のレベルを、対応する対照組織中の量よりも、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはそれ未満である量、及び最も好ましくは対照組織において観察されるのと同じレベルへ低減することを指す。

【０１０６】

本明細書において使用される時、「増殖を阻害する」という用語（例えば細胞を指す）は、細胞の増殖における任意の測定可能な減少、例えば細胞の増殖の、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９９％、または１００％の阻害を包含するように意図される。

【０１０７】

本明細書において使用される時、「予防を必要とする対象」、「治療を必要とする対象」、または「それを必要とする対象」は、適切な医療従事者（例えばヒトの事例において医師、看護師、または診療看護師；非ヒト哺乳動物の事例において獣医師）の判断によって、所与の治療（抗ＩＬ－２７抗体を含む組成による治療等）から合理的に利益を得るであろう対象を指す。

【０１０８】

「インビボ」という用語は、生物体において起こるプロセスを指す。

【０１０９】

本明細書において使用される時、「単離された抗体」という用語は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的に無い抗体を指すように意図される（例えばヒトＩＬ－２７へ特異的に結合する単離された抗体は、ＩＬ－２７以外の抗原を特異的に結合する抗体が実質的に無い）。しかしながら、エピトープへ特異的に結合する単離された抗体は、異なる種からの他のＩＬ－２７タンパク質への交差反応性を有し得る。しかしながら、抗体は、本明細書において記載される特異的結合アッセイにおいて、ヒトＩＬ－２７への特異的な結合を示し続ける。加えて、単離された抗体は、典型的には、他の細胞材料及び／または化学物質が実質的に無い。いくつかの態様において、異なるＩＬ－２７特異性を有する「単離された」抗体の組み合わせは、十分に定義された組成で組み合わせられる。

【０１１０】

本明細書において使用される時、「単離された核酸分子」という用語は、ＩＬ－２７へ結合する抗体または抗体部分（例えばV_H、V_L、ＣＤＲ３）をコードする核酸を指し、抗体または抗体部分をコードするヌクレオチド配列が、ＩＬ－２７以外の抗原を結合する抗体または抗体部分をコードする他のヌクレオチド配列は無く、他の配列が、ヒトゲノムＤＮＡ中の核酸に天然に隣接し得る、核酸分子を指すように意図される。例えば、表１２中で示される配列から選択される配列は、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体のモノクローナル抗体の重鎖（V_H）及び軽鎖（V_L）可変領域を含むヌクレオチド配列に対応する。

【０１１１】

本明細書において使用される時、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えばＩｇＭまたはＩｇＧ１）を指す。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、ＩｇＧ１アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、ＩｇＧ２アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、ＩｇＧ３アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、ＩｇＧ４アイソタイプのものである。当業者に明らかであるように、抗体アイソタイプ（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、及びＩｇＥ）の同定は、当技術分野においてルーチンであり、一般的には公知の抗体、出版されたＦｃバリアント配列、及び保存配列との配列アライメントの組み合わせを含む。

【０１１２】

本明細書において使用される時、「アイソタイプスイッチ」という用語は、抗体のクラスまたはアイソタイプが、あるＩｇクラスから他のＩｇクラスのものへ変化する現象を指す。

【０１１３】

本明細書において使用される時、「ＫＤ」または「K_D」という用語は、抗体と抗原との間の結合反応の平衡解離定数を指す。K_Dの値は、抗体オフレート定数（ｋｄ）対抗体オンレート定数（ｋａ）の比の数値表現である。K_Dの値は、抗体の抗原への結合親和性に反比例する。K_D値が小さいほど、その抗原についての抗体の親和性は高い。親和性は、単一分子のそのリガンドへの結合の強度であり、典型的には平衡解離定数（K_D）（それは二分子相互作用の桁の強度を評価及びランク付けするに使用される）によって測定及び報告される。

【０１１４】

本明細書において使用される時、「ｋｄ」または「k_d」（代替的に「ｋｏｆｆ」または「k_{off}」）という用語は、抗体の抗体／抗原複合体からの解離についてのオフレート定数を指すように意図される。k_dの値は、毎秒崩壊または解離する複合体の割合の数値表現であり、単位は秒$^{-1}$で発現される。

【０１１５】

本明細書において使用される時、「ｋａ」または「k_a」（代替的に「ｋｏｎ」または「k_{on}」）という用語は、抗体の抗原との会合についてのオンレート定数を指すように意図される。k_aの値は、抗体及び抗原の１モル（１Ｍ）溶液中で毎秒形成される抗体／抗原複合体の数の数値表現であり、単位はM^{-1}秒$^{-1}$で表現される。

【０１１６】

本明細書において使用される時、「白血球」という用語は、感染性微生物及び外来性物質に対して身体を防御することに関与する白血球のタイプを指す。白血球は、骨髄において産生される。白血球には５つの主なタイプがあり、２つの主な群に細分され、それらは、多形核白血球（好中球、好酸球、好塩基性細胞）及び単核性白血球（単球及びリンパ球）である。

【０１１７】

本明細書において使用される時、「リンパ球」という用語は、身体の免疫防御に関与するタイプの白血球（ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ）または白血球（ｗｈｉｔｅ　ｂｌｏｏｄ　ｃｅｌｌ）を指す。リンパ球２つの主なタイプがあり、Ｂ細胞及びＴ細胞である。

【０１１８】

本明細書において使用される時、「連結される」、「融合される」、または「融合」という用語は、互換的に使用される。これらの用語は、化学的コンジュゲーションまたは組み換え手段を包含するすべての手段によって、２つ以上のエレメントまたは構成要素またはドメインを一緒に繋ぐことを指す。化学的コンジュゲーションの方法（例えばヘテロ二官能性架橋剤を使用する）は、当技術分野において公知である。

【０１１９】

本明細書において使用される時、「局所投与（ｌｏｃａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」または「局所送達」は、その意図された標的組織または部位への組成物または薬剤の血管系を介する輸送に依存しない送達を指す。例えば、組成物は、組成物もしくは薬剤の注射または植え込みによって、または組成物もしくは薬剤を含有するデバイスの注射または植え込みによって、送達され得る。標的の組織または部位の近くにおける局所投与に続いて、組成物もしくは薬剤、または１つまたは複数のその構成要素は、意図された標的の組織または部位へ拡散し得る。

【０１２０】

本明細書において使用される時、「ＭＨＣ分子」は、２つのタイプの分子（ＭＨＣクラスＩ及びＭＨＣクラスＩＩ）を指す。ＭＨＣクラスＩ分子は、特異的なＣＤ８＋Ｔ細胞へ抗原を提示し、ＭＨＣクラスＩＩ分子は、特異的なＣＤ４＋Ｔ細胞へ抗原を提示する。ＡＰＣへ外来的に送達された抗原は、主としてＭＨＣクラスＩＩとの会合のために加工され得る。これとは対照的に、ＡＰＣへ内因的に送達された抗原は、主としてＭＨＣクラスＩとの会合のために加工される。

【０１２１】

本明細書において使用される時、「モノクローナル抗体」という用語は、特定のエピトープについての単一の結合特異性及び親和性を示す抗体を指す。したがって、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、単一の結合特異性を示し、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び任意選択の定常領域を有する抗体を指す。いくつかの態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞へ融合された、ヒトの重鎖導入遺伝子及び軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する遺伝子導入非ヒト動物（例えば遺伝子導入マウス）から得られたＢ細胞を含む、ハイブリドーマによって産生される。

【０１２２】

本明細書において使用される時、「単球」という用語は、白血球のタイプを指し、マク

ロファージ及び樹状細胞へと分化して免疫応答を達成し得る。

【０１２３】

本明細書において使用される時、「ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞」という用語は、細胞傷害性リンパ球のタイプを指す。これらは大きな、通常、顆粒性の非Ｔ非Ｂのリンパ球であり、それらはある特定の腫瘍細胞を殺傷し、ウイルス及び他の細胞内病原体に対する先天性免疫、そして抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）における重要な役割を果たす。

【０１２４】

本明細書において使用される時、「天然に存在する」という用語は、ある目的物へ適用される時、ある目的物を天然で見出すことができるという事実を指す。例えば、天然の供給源から単離され得、且つ研究室において人間によって意図的に修飾されない生物体（ウイルスが挙げられる）中に存在するポリペプチドまたはポリヌクレオチドの配列は、天然に存在する。

【０１２５】

本明細書において使用される時、「スイッチされない（ｎｏｎｓｗｉｔｃｈｅｄ）アイソタイプ」という用語は、アイソタイプスイッチングが起こっていない場合に、産生されるアイソタイプクラスの重鎖を指し、スイッチされないアイソタイプをコードするＣＨ遺伝子は、典型的には、機能的に再構成されたＶＤＪ遺伝子からすぐ下流の最初のＣＨ遺伝子である。アイソタイプスイッチングは、古典的または非古典的なアイソタイプスイッチングとして分類されている。古典的アイソタイプスイッチングは、導入遺伝子中の少なくとも１つのスイッチ配列領域が関与する組み換え事象によって起こる。非古典的アイソタイプスイッチングは、例えばヒトσμとヒトΣμとの間での相同組み換えによって起こり得る（δ関連欠失）。代替の非古典的スイッチング機序（とりわけ導入遺伝子間及び／または染色体間の組み換え等）が、起こり、アイソタイプスイッチングを有効にし得る。

【０１２６】

本明細書において使用される時、「核酸」という用語は、一本鎖形態または二本鎖形態のいずれかでのデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド及びそのポリマーを指す。具体的に限定されない限り、当該用語は、参照核酸と類似する結合特性を有し、天然に存在するヌクレオチドに類似する様式で代謝される、天然ヌクレオチドの既知のアナログを含有する核酸を網羅する。別段の指示のない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列に加えて、保存的に修飾されたそのバリアント（例えば縮重コドン置換）及び相補的配列も暗黙的に網羅する。具体的には、縮重コドン置換は、１つまたは複数の選択された（またはすべての）コドンの第３の位置が、混合塩基及び／またはデオキシイノシン残基により置換された配列を生成することによって達成され得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１，１９９１；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８，１９８５；及びＣａｓｓｏｌ ｅｔ ａｌ，１９９２；Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８，１９９４）。アルギニン及びロイシンについては、第２の塩基での修飾も保存的であり得る。核酸という用語は、遺伝子、ｃＤＮＡ、及び遺伝子によってコードされたｍＲＮＡと互換的に使用される。

【０１２７】

本明細書において使用されるポリヌクレオチドは、任意のポリリボヌクレオチドまたはポリデオクスリボヌクレオチド（ｐｏｌｙｄｅｏｘｒｉｂｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）から構成され得、それらは非修飾ＲＮＡもしくはＤＮＡ、または修飾ＲＮＡもしくはＤＮＡであり得る。例えば、ポリヌクレオチドは、一本鎖及び二本鎖のＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖の領域の混合物であるＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖のＲＮＡ、ならびに一本鎖及び二本鎖の領域の混合物であるＲＮＡ、一本鎖領域もしくはより典型的には二本鎖領域または一本鎖及び二本鎖の混合領域であり得るＤＮＡ及びＲＮＡを含むハイブリッド分子から構成され得る。加えて、ポリヌクレオチドは、ＲＮＡもしくはＤＮＡ、またはＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域から構成され得る。ポリヌクレオチドは、安定性または他の理由の

ために修飾された、１つまたは複数の修飾された塩基またはＤＮＡもしくはＲＮＡの骨格も含有し得る。「修飾」塩基としては、例えばトリチル化塩基及びまれな塩基（イノシン等）が挙げられる。様々な修飾がＤＮＡ及びＲＮＡへ行われ得る。したがって、「ポリヌクレオチド」は、化学的に、酵素により、または代謝的に修飾された形態を包含する。

【０１２８】

核酸は、それが別の核酸配列と機能的な関係性へと配置される場合に「作動可能に連結されている」。例えば、プロモーターまたはエンハンサーが配列の転写に影響するならば、コード配列へ作動可能に連結されている。転写調節配列に関して、作動可能に連結されるとは、連結されるＤＮＡ配列が連続すること、及び２つのタンパク質コード領域を繋ぐことが必要な場合は、リーディングフレームで連続することを意味する。スイッチ配列については、作動可能に連結された配列は、スイッチ組み換えの達成が可能であることを示す。

【０１２９】

本明細書において使用される時、「非経口投与」、「非経口投与される」、及び他の文法上同等の語句は、経腸投与及び局所投与（ｔｏｐｉｃａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）以外の投与モードを指し、通常注射によるものであり、静脈内、鼻腔内、眼内、筋肉内、動脈内、髄腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外、大脳内、頭蓋内、頸動脈内、及び胸骨内の注射及び点滴が限定されずに挙げられる。

【０１３０】

本明細書において使用される時、「患者」という用語は、予防的処置または治療処置のいずれかを受けるヒト及び他の哺乳動物対象を包含する。

【０１３１】

本明細書において使用される時、「ＰＤ－１アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－１シグナリング経路を阻害するか、またはそうでなければ細胞（例えば免疫細胞）におけるＰＤ－１機能を阻害する、任意の化学化合物または生物学的分子を指す。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１がＰＤ－１へ結合すること及び／またはＰＤ－Ｌ２がＰＤ－１へ結合することをブロックする。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１に特異的に結合する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する。

【０１３２】

「パーセント同一性」という用語は、２つ以上の核酸配列またはポリペプチド配列の文脈において、以下で記載された配列比較アルゴリズム（例えばＢＬＡＳＴＰ及びＢＬＡＳＴＮ、または当業者に利用可能な他のアルゴリズム）のうちの１つを使用して、または視覚的検査によって測定されるように、最大の対応について比較しアライメントさせた場合に、同じであるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の規定のパーセンテージを有する、２つ以上の配列またはサブ配列を指す。適用に依存して、「パーセント同一性」は、比較されている配列の領域にわたって、例えば機能的ドメインにわたって存在し得るか、または代替的には比較される２つの配列の全長にわたって存在し得る。配列比較のために、典型的には、１つの配列が参照配列として働き、それへ試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合に、試験配列及び参照配列はコンピューターへと入力され、必要であるならばサブ配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメーターが指定される。次いで、配列比較アルゴリズムにより、指定されたプログラムパラメーターに基づいて、参照配列に比べた試験配列（複数可）についてのパーセント配列同一性を計算する。

【０１３３】

比較のための配列の最適なアライメントは、例えばＳｍｉｔｈ　＆　Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２（１９８１）の局所相同性アルゴリズムによって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　＆　Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３（１９７０）の相同性アライメントアルゴリズムによって、Ｐｅａｒｓｏｎ　＆　Ｌｉｐｍ

ａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４（１９８８）の類似性についての探索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピューター化実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ（Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．）中のＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）、または視覚的検査（概してＡｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．、下記を参照）によって遂行され得る。

【０１３４】

パーセント配列同一性及び配列類似性の決定のために好適なアルゴリズムの１つの例は、ＢＬＡＳＴアルゴリズムであり、それはＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）中で記載される。ＢＬＡＳＴ分析の遂行のためのソフトウェアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎのウェブサイトを介して公的に利用可能である。

【０１３５】

概して本明細書において使用される時、「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症無しに、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合った、ヒト及び動物の組織、器官、及び／または体液と接触させる使用に好適な、化合物、材料、組成物及び／または投薬形態を指す。

【０１３６】

本明細書において使用される時、「薬学的に許容される担体」は、任意の及びすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、ならびに生理学的に適合性がある同種のものを指し、それらを包含する。組成物としては、薬学的に許容される塩（例えば酸付加塩または塩基付加塩）が挙げられ得る（例えばＢｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９７７）Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ６６：１－１９を参照）。

【０１３７】

本明細書において使用される時、「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、互換的に使用されて、アミノ酸残基のポリマーを指す。これらの用語は、１つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学的模倣体であるアミノ酸ポリマー、そして天然に存在するアミノ酸ポリマー、及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーへ適用される。

【０１３８】

本明細書において使用される時、「予防すること」という用語は、病態に関連して使用される場合に、組成物を受け取らない対象に比べて、対象において医学的条件の症状の頻度を低減するか、またはその開始を遅延させる組成物の投与を指す。

【０１３９】

本明細書において使用される時、「精製された」または「単離された」という用語は、本明細書において記載されるタンパク質（抗体または断片）のうちの任意のものへ適用される時、構成要素（例えばタンパク質、または他の天然に存在する生物学的分子もしくは有機分子）から分離または精製されたポリペプチドを指し、当該構成要素は当該ポリペプチドに天然に付随する（例えばタンパク質を発現する原核生物中の他のタンパク質、脂質、及び核酸）。典型的には、サンプル中の全タンパク質の少なくとも６０（例えば少なくとも６５、７０、７５、８０、８５、９０、９２、９５、９７、または９９）％を重量で構成する場合に、ポリペプチドは精製されている。

【０１４０】

本明細書において使用される時、「プログラム細胞死タンパク質１」または「ＰＤ－１」という用語は、ＣＤ２８ファミリーに属する免疫阻害性受容体であるプログラム細胞死タンパク質１ポリペプチドを指し、ヒトにおいてＰＤＣＤ１遺伝子によってコードされる。ＰＤ－１についての代替名称または同義語としては、ＰＤＣＤ１、ＰＤ１、ＣＤ２７９、及びＳＬＥＢ２が挙げられる。ＰＤ－１は、あらかじめ活性化されたＴ細胞、Ｂ細胞、

及び骨髄性細胞でインビボで優先的に発現され、２つのリガンド（ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２）へ結合する。「ＰＤ－１」という用語は、本明細書において使用される時、ヒトＰＤ－１（ｈＰＤ－１）、ｈＰＤ－１のバリアント、アイソフォーム、及び種ホモログ、ならびにｈＰＤ－１と少なくとも１つの共通のエピトープを有する類似体を包含する。完全なｈＰＤ－１配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＣ５１７７３下で見出され得る。

【０１４１】

本明細書において使用される時、「プログラム死リガンド－１」または「ＰＤ－Ｌ１」という用語は、ＰＤ－１についての２つの細胞表面糖タンパク質リガンドのうちの１つ（他のものはＰＤ－Ｌ２）でありそれは、ＰＤ－１への結合に際して、Ｔ細胞活性化及びサイトカイン分泌をダウンレギュレートする。ＰＤ－Ｌ１についての代替名称及び同義語としては、ＰＤＣＤ１Ｌ１、ＰＤＬ１、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４、及びＢ７－Ｈが挙げられる。「ＰＤ－Ｌ１」という用語は、本明細書において使用される時、ヒトＰＤ－Ｌ１（ｈＰＤ－Ｌ１）、ｈＰＤ－Ｌ１のバリアント、アイソフォーム、及び種ホモログ、ならびにｈＰＤ－Ｌ１と少なくとも１つの共通のエピトープを有する類似体を包含する。完全なｈＰＤ－Ｌ１配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｑ９ＮＺＱ７下で見出され得る。

【０１４２】

ＰＤ－１は、ＴＣＲシグナルを負に調節する免疫阻害性タンパク質として公知である（Ｉｓｈｉｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．（１９９２）ＥＭＢＯ Ｊ．１１：３８８７－３８９５；Ｂｌａｎｋ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．（Ｅｐｕｂ ２００６ Ｄｅｃ．２９）Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５６（５）：７３９－７４５）。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との間の相互作用は、免疫チェックポイントとして作用することができ、それはＴ細胞受容体媒介性分裂増殖の減少を導き得る（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．８１：２８１－７；Ｂｌａｎｋ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５４：３０７－３１４；Ｋｏｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｃｌｉｎ．ＣａｎｃｅｒＲｅｓ．１０：５０９４－１００）。免疫抑制は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２とのＰＤ－１の局所的相互作用の阻害によって回復され得、ＰＤ－Ｌ２とＰＤ－１の相互作用が同様にブロックされる場合に、効果は相加的である（Ｉｗａｉ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９９：１２２９３－７；Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７０：１２５７－６６）。

【０１４３】

複数のがんについては、腫瘍の生存及び分裂増殖は、腫瘍媒介性免疫チェックポイント調節によって持続される。この調節は、抗がん免疫系機能の混乱をもたらし得る。例えば、最近の研究から、腫瘍細胞による免疫チェックポイント受容体リガンド（ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２等）の発現が、特にＴ細胞の抑制によって、腫瘍微小環境において免疫系活性をダウンレギュレートし、がん免疫回避を増進し得ることが示されている。ＰＤ－Ｌ１は、様々なヒトがんによって多量に発現される（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，（２００２）Ｎａｔ Ｍｅｄ ８：７８７－７８９）。ＰＤ－Ｌ１についての受容体（ＰＤ－１）は、リンパ球（例えば活性化されたＴ細胞）上で発現され、特にＴ細胞の抑制によって、通常は免疫系をダウンレギュレートし、自己寛容の増進に関与する。しかしながら、Ｔ細胞上で発現されたＰＤ－１受容体が、腫瘍細胞上の同族のＰＤ－Ｌ１リガンドへ結合する場合に、もたらされるＴ細胞の抑制は、腫瘍に対する免疫応答の悪化に寄与する（例えば腫瘍浸潤リンパ球の減少、またはがん細胞による免疫回避の確立）。

【０１４４】

例えば卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、膵臓癌、肝臓癌、及び黒色腫の大量のサンプルのセットにおいて、ＰＤ－Ｌ１発現は、後続の治療にかかわらず、予後不良及び全生存率の低減と相関することが示された（例えばＤｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，（２００２）Ｎａｔ Ｍｅｄ ８（８）：７９３－８００；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，（２００８）Ｉｎｖｅｓ

ｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ４９（６）：２５１８－２５２５；Ｇｈｅｂｅｈ ｅｔ ａｌ．，（２００６）Ｎｅｏｐｌａｓｉａ ８：１９０－１９８；Ｈａｍａｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ｐｒｏｃ Ｎａｔ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０４：３３６０－３３６５；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（２００６）Ｃｌｉｎ Ｇｅｎｉｔｏｕｒｉｎ Ｃａｎｃｅｒ ５：２０６－２１１；Ｎｏｍｉ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １１：２９４７－２９５３；Ｉｎｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ｃａｎｃｅｒ １０９：１４９９－１５０５；Ｓｈｉｍａｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １２１：２５８５－２５９０；Ｇａｏ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １５：９７１－９７９；Ｎａｋａｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５６：１１７３－１１８２；Ｈｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，（２０１０）Ｃａｎｃｅｒ １１６（７）：１７５７－１７６６を参照）。同様に、腫瘍リンパ球上のＰＤ－１発現は、乳癌（Ｋｉｔａｎｏ ｅｔ ａｌ．，（２０１７）ＥＳＭＯ Ｏｐｅｎ ２（２）：ｅ０００１５０）及び黒色腫（Ｋｌｅｆｆｅｌ ｅｔ ａｌ．，（２０１５）Ｃｅｌｌ １６２（６）：１２４２－１２５６）における機能障害のＴ細胞をマークすることが明らかにされた。ＰＤ－１アンタゴニスト（例えばＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－Ｌ２シグナリング軸の機能に影響するもの、及び／またはＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２間の相互作用を混乱させるもの等）が、開発されており、それは、免疫細胞－腫瘍細胞相互作用の調節を介して機能する新規クラスの抗腫瘍阻害物質を表わす。

【０１４５】

本明細書において使用される時、「再構成された」という用語は、Ｖセグメントが、完全なV_HドメインまたはV_Lを本質的にコードする立体配座で、それぞれＤ－Ｊセグメントまたはジセグメントにすぐ隣接して配置される、重鎖または軽鎖の免疫グロブリン遺伝子座の立体配置を指す。再構成された免疫グロブリン遺伝子の遺伝子座は、生殖細胞系列ＤＮＡへの比較によって同定され得、再構成された遺伝子座は、少なくとも１つの組み換えられたヘプタマー／ノナマーの相同エレメントを有するだろう。

【０１４６】

本明細書において使用される時、「組み換え宿主細胞」（または単純に「宿主細胞」）という用語は、組み換え発現ベクターが導入された細胞を指すように意図される。かかる用語が特定の対象細胞だけでなく、かかる細胞の子孫も指すように意図されることを理解するべきである。特定の修飾が、突然変異または環境の影響のいずれかに起因して次世代において起こり得るので、かかる子孫は実際は親細胞に同一ではないが、本明細書において使用される時、それでも「宿主細胞」という用語の範囲内に包含される。

【０１４７】

本明細書において使用される時、「組み換えヒト抗体」という用語は、（ａ）ヒト免疫グロブリン遺伝子についての遺伝子導入動物もしくは染色体導入動物（例えばマウス）またはそれらから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、（ｂ）抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から（例えばトランスフェクトーマから）単離された抗体、（ｃ）組み換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、及び（ｄ）ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングに関与する任意の他の手段によって調製、発現、生成、または単離された抗体等の、組み換え手段によって調製、発現、生成、または単離された抗体を包含する。かかる組み換えヒト抗体は、特定のヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列を利用する可変領域及び定常領域を含む生殖細胞系列遺伝子によってコードされるが、例えば抗体成熟の間に起こる後続の再構成及び突然変異を含む。当技術分野において公知であるように（例えばＬｏｎｂｅｒｇ（２００５）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３（９）：１１１７－１１２５を参照）、可変領域は抗原結合ドメインを含有し、これは再構成して外来の抗原に特異的な抗体を形成する様々な遺伝子によってコードされる。再構成に加えて、可変領域は、複数の単一アミノ酸変化（体細胞突然変異または超変異と称された）によってさらに修飾されて、外来の抗原への抗

体の親和性を増加させることができる。定常領域は、抗原へさらに応答して変化するだろう（すなわちアイソタイプスイッチ）。したがって、軽鎖免疫グロブリン及び重鎖免疫グロブリンのポリペプチドをコードする、抗原に応答して再構成され体細胞突然変異した核酸分子は、元の核酸分子と配列同一性を有していなくてもよいが、その代りに、実質的に同一であるか、または類似するだろう（すなわち少なくとも８０％の同一性を有する）。

【０１４８】

本明細書において使用される時、「参照抗体」（「参照ｍＡｂ」と互換的に使用される）または「参照抗原結合タンパク質」という用語は、ＩＬ－２７上の特異的エピトープへ結合する抗体またはその抗原結合断片を指し、参照抗体自体と１つまたは複数の別個の抗体との間の関係性を確立するために使用され、当該関係性は、参照抗体及び１つまたは複数の別個の抗体のＩＬ－２７上の同じエピトープへの結合である。本明細書において使用される時、当該用語は、本明細書において記載されるもの等の試験またはアッセイ（例えば競合結合アッセイ）において競合物質として有用な抗ＩＬ－２７抗体を暗示し、当該アッセイは、同じエピトープへ結合する１つまたは複数の別個の抗体の探索、同定、または開発に有用である。

【０１４９】

本明細書において使用される時、「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」、及び「特異的に結合する」という用語は、所定の抗原上のエピトープへの抗体の結合を指す。典型的には、抗体は、分析物として組み換えヒトＩＬ－２７を使用し、リガンドとして抗体を使用して、ＢＩＡＣＯＲＥ　２０００機器において表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術によって決定された場合に、およそ10^{-6}Ｍ未満（およそ10^{-7}、10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、もしくは10^{-10}Ｍ未満、または場合によってはより低い等）の平衡解離定数（K_D）で結合し、所定の抗原または非常によく関連する抗原以外の非特異的抗原（例えばＢＳＡ、カゼイン）への結合についての親和性よりも、少なくとも２倍高い親和性で、所定の抗原へ結合する。ある特定の態様において、ＩＬ－２７へ特異的に結合する抗体は、分析物として組み換えヒトＩＬ－２７を使用し、リガンドとして抗体を使用して、ＢＩＡＣＯＲＥ　２０００機器において表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術によって決定された場合に、およそ１００ｎＭ（10^{-7}Ｍ）未満、任意選択でおよそ５０ｎＭ（5×10^{-8}Ｍ）未満、任意選択でおよそ１５ｎＭ（1.5×10^{-8}Ｍ）未満、任意選択でおよそ１０ｎＭ（10^{-8}Ｍ）未満、任意選択でおよそ５ｎＭ（5×10^{-9}Ｍ）未満、任意選択でおよそ１ｎＭ（10^{-9}Ｍ）未満、任意選択でおよそ０．１ｎＭ（10^{-10}Ｍ）未満、任意選択でおよそ０．０１ｎＭ（10^{-11}Ｍ）未満、または場合によってはより低い平衡解離定数（K_D）で結合し、所定の抗原への結合は、所定の抗原または非常によく関連する抗原以外の非特異的抗原（例えばＢＳＡ、カゼイン）への結合についての抗体の親和性よりも、少なくとも２倍高い親和性で起こる。「抗原を認識する抗体」及び「抗原について特異的な抗体」という語句は、本明細書において、「抗原へ特異的に結合する抗体」という用語と互換的に使用される。

【０１５０】

本明細書において使用される時、「ＳＴＡＴ１リン酸化」という用語は、シグナル伝達兼転写活性化因子１（ＳＴＡＴ１）ポリペプチド（ヒトにおいてＳＴＡＴ１遺伝子によってコードされる転写因子）のリン酸化を指す。ＳＴＡＴ分子は、受容体関連キナーゼによってリン酸化され、それが、ホモ二量体またはヘテロ二量体を形成することによって活性化及び二量体化を引き起こし、それらは核へ移動して転写因子として働く。ＳＴＡＴ１は、複数のリガンド（ＩＬ－２７が挙げられる）を介するシグナリングに応答して、活性化（すなわちリン酸化）され得る。ＩＬ－２７Ｒを介するＩＬ－２７シグナリングは、ＳＴＡＴ１のリン酸化（ｐＳＴＡＴ１）をもたらす。ＳＴＡＴ１は、細胞の生存、生存度、または病原体応答に関与する遺伝子発現において重要な役割を有する。ＩＬ－２７シグナリングの結果としてのＳＴＡＴ１リン酸化を決定する方法としては、リン酸化ＳＴＡＴ１を特異的に認識する抗体により標識された細胞のフローサイトメトリーによる分析が挙げられるがこれらに限定されない（例えばＴｏｃｈｉｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，（２００６）

Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ３１３（１－２）：２９－３７を参照）。
【０１５１】
本明細書において使用される時、「ＳＴＡＴ３リン酸化」という用語は、シグナル伝達兼転写活性化因子３（ＳＴＡＴ３）ポリペプチド（ヒトにおいてＳＴＡＴ３遺伝子によってコードされる転写因子）のリン酸化を指す。ＳＴＡＴ３は、細胞刺激に応答して様々な遺伝子の発現を媒介し、したがって多くの細胞プロセス（細胞増殖及びアポトーシス等）において重要な役割を果たす。ＩＬ－２７シグナリングの結果としてのＳＴＡＴ３リン酸化を決定する方法としては、リン酸化ＳＴＡＴ３を特異的に認識する抗体により標識された細胞または細胞抽出物の分析が挙げられるがこれらに限定されない（例えばＦｕｒｓｏｖ ｅｔ ａｌ．，（２０１１）Ａｓｓａｙ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ Ｔｅｃｈｎｏｌ ９（４）：４２０－４２９を参照）。
【０１５２】
本明細書において使用される時、「スイッチ配列」という用語は、スイッチ組み換えを担うＤＮＡ配列を指す。「スイッチドナー」配列（典型的にはμスイッチ部位）は、スイッチ組み換えの間に欠失するコンストラクト領域の５’（すなわち上流）にあるだろう。「スイッチアクセプター」領域は、欠失することになるコンストラクト領域と置き換えられる定常領域（例えばγ、εなど）との間にあるだろう。組み換えが常に起こる特異的な部位がないので、最終的な遺伝子配列は、典型的には、コンストラクトから予測可能ではないだろう。
【０１５３】
本明細書において使用される時、「対象」という用語は、任意のヒトまたは非ヒト動物を包含する。例えば、本発明の方法及び組成物は、免疫障害の有る対象の治療に使用され得る。「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば哺乳動物及び非哺乳動物（非ヒト霊長動物、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生動物、爬虫類動物等）を包含する。
【０１５４】
核酸については、「実質的な相同性」という用語は、２つの核酸またはその指定の配列が、最適にアライメントされて比較された場合に、ヌクレオチドのうちの少なくとも約８０％、ヌクレオチドのうちの通常少なくとも約９０％～９５％及びより好ましくは少なくとも約９８％～９９．５％で、適切なヌクレオチド挿入または欠失を伴って、同一であることを示す。代替的に、セグメントが、選択的ハイブリダイゼーション条件下でストランドの相補物へハイブリダイズする場合に、実質的な相同性は存在する。
【０１５５】
２つの配列間のパーセント同一性は、２つの配列の最適なアライメントのために導入される必要のあるギャップの数及び各々のギャップの長さを考慮に入れて、配列によって共有される同一である位置の数の関数（すなわち％相同性＝同一である位置の数／位置の総数×１００）である。非限定的例において以下で記載されるように、配列の比較及び２つの配列間のパーセント同一性の決定は数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。
【０１５６】
２つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで利用可能）中のＧＡＰのプログラムを使用して、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックス、ならびに４０、５０、６０、７０、または８０のギャップの重み付け、及び１、２、３、４、５、または６の長さの重み付けを使用して、決定され得る。２つのヌクレオチド配列またはアミノ酸配列間のパーセント同一性は、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）の中へ組込まれたＥ．Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ（ＣＡＢＩＯＳ，（１９８９））のアルゴリズムを使用して、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、１２のギャップ長ペナルティ、及び４のギャップペナルティを使用しても、決定され得る。加えて、２つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）中のＧＡＰプログラムの中へ組込まれたＮｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（Ｊ．Ｍｏ

ｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３（１９７０））アルゴリズムを使用して、Ｂｌｏｓｓｕｍ ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、ならびに１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップの重み付け、及び１、２、３、４、５、または６の長さの重み付けを使用して、決定され得る。

【０１５７】

本開示の核酸及びタンパク質配列は、例えば関連配列を同定するために、公開データベースに対する検索を遂行するための「クエリ配列」としてさらに使用され得る。かかる検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴプログラム及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して遂行され得る。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索は、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２により遂行されて、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索は、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３により遂行されて、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較の目的のためのギャップを入れたアライメントを得るために、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２中で記載されるように利用され得る。ＢＬＡＳＴプログラム及びＧａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合に、それぞれのプログラム（例えばＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメーターが使用され得る。ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい。

【０１５８】

核酸は、全細胞中に、細胞溶解物中に、または部分的に精製された形態もしくは実質的に純粋な形態で存在し得る。標準的技法（アルカリ／ＳＤＳ処理、ＣｓＣｌバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動、及び当技術分野において周知の他のものが挙げられる）によって、他の細胞構成要素または他の混入物質（例えば他の細胞核酸またはタンパク質）から精製される場合に、核酸は「単離されている」または「実質的に純粋である」。Ｆ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８７）を参照されたい。

【０１５９】

本開示の核酸組成物は、多くの場合ネイティブな配列（修飾された制限部位及び同種のものを除いて）であるが、遺伝子配列を提供する標準的技法に従って、ｃＤＮＡ、ゲノム、またはそれらの混合物のいずれかから突然変異し得る。コーディング配列については、これらの突然変異は、所望に応じてアミノ酸配列に影響し得る。特に、ネイティブなＶ、Ｄ、Ｊ、定常、スイッチ、及び本明細書において記載される他のかかる配列に実質的に相同であるか、またはそれらに由来する、ＤＮＡ配列が企図される（ここで、「由来する」とは、ある配列が別の配列と同一であるかまたはそれから修飾されていることを示す）。

【０１６０】

本明細書において使用される時、「ＳＴＩＮＧ」（代替的にＴＭＥＭ１７３）という用語は、インターフェロン遺伝子の刺激因子（直接的な細胞質ＤＮＡセンサー及びアダプタータンパク質の両方として機能するタンパク質）を指す。ヒトにおいて、ＳＴＩＮＧは、ＴＭＥＭ１７３遺伝子によってコードされる。ＳＴＩＮＧは、先天性免疫において重要な役割を果たす。細胞が細胞内病原体（ウイルス、マイコバクテリア、及び細胞内寄生生物等）により感染される場合に、ＳＴＩＮＧは、タイプＩインターフェロンの産生を誘導する。ＳＴＩＮＧによって媒介されたタイプＩインターフェロンは、それを分泌する同じ細胞及び近傍の細胞へ結合することによって、感染した細胞及び近傍の細胞を局所感染から保護する。ＳＴＩＮＧについての例示的なアミノ酸配列は、アクセッション番号ＮＰ＿００１２８８６６７下でＮＣＢＩ Ｇｅｎｂａｎｋデータベースによって提供される。

【０１６１】

「Ｔ細胞」という用語は、細胞表面上のＴ細胞受容体の存在によって他の白血球と区別され得るタイプの白血球を指す。Ｔ細胞には複数のサブセットがあり、当該サブセットとしては、Ｔヘルパー細胞（別名$Ｔ_{Ｈ}$細胞または$ＣＤ４^{＋}$Ｔ細胞）及びサブタイプ（$Ｔ_{Ｈ}１$細胞、$Ｔ_{Ｈ}２$細胞、$Ｔ_{Ｈ}３$細胞、$Ｔ_{Ｈ}１７$細胞、$Ｔ_{Ｈ}９$細胞、及び$Ｔ_{ＦＨ}$細胞を包含する）、細胞傷害性Ｔ細胞（別名$Ｔ_{Ｃ}$細胞、$ＣＤ８^{＋}$Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球、Ｔキラー細胞、キラーＴ細胞）、メモリーＴ細胞及びサブタイプ（セントラルメモリーＴ細胞（$Ｔ_{ＣＭ}$細胞）及びエフェクターメモリーＴ細胞（$Ｔ_{ＥＭ}$細胞及び$Ｔ_{ＥＭＲＡ}$細胞）、及びレジデントメモリーＴ細胞（$Ｔ_{ＲＭ}$細胞）を包含する）、調節性Ｔ細胞（別名$Ｔ_{ｒｅｇ}$細胞またはサプレッサーＴ細胞）及びサブタイプ（$ＣＤ４^{＋}ＦＯＸＰ３^{＋}Ｔ_{ｒｅｇ}$細胞、$ＣＤ４^{＋}ＦＯＸＰ３^{－}Ｔ_{ｒｅｇ}$細胞、Ｔｒ１細胞、Ｔｈ３細胞、及び$Ｔ_{ｒｅｇ}１７$細胞を包含する）、ナチュラルキラーＴ細胞（別名ＮＫＴ細胞）、粘膜関連インバリアントＴ細胞（ＭＡＩＴ）、ならびにＶガンマデルタＴ細胞（γδＴ細胞）（γ９／Ｖδ２　Ｔ細胞を包含する）が挙げられるがこれらに限定されない。前述されないかまたは言及されないＴ細胞のうちの任意の１つまたは複数は、本発明の使用法のための標的細胞タイプであり得る。

【０１６２】

本明細書において使用される時、「Ｔ細胞媒介性応答」という用語は、エフェクターＴ細胞（例えば$ＣＤ８^{＋}$細胞）及びヘルパーＴ細胞（例えば$ＣＤ４^{＋}$細胞）が挙げられるがこれらに限定されない、Ｔ細胞によって媒介される任意の応答を指す。Ｔ細胞媒介性応答としては、例えばＴ細胞の細胞傷害性及び分裂増殖が挙げられる。

【０１６３】

本明細書において使用される時、「治療有効量」もしくは「治療有効用量」という用語、または本明細書において使用される類似する用語は、所望の生物学的応答または医学的応答（例えばがんの１つまたは複数の症状の改善）を惹起する薬剤（例えば抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片）の量を意味するように意図される。

【０１６４】

本明細書において使用される時、「ＴＡＭ受容体」という用語は、ＴＡＭ受容体タンパク質チロシンキナーゼ（ＴＹＲＯ３、ＡＸＬ、及びＭＥＲ）を指す。ＴＡＭ受容体は、免疫系恒常性の調節に関与する。がんの状況において、ＴＡＭ受容体は、二重調節性の役割（腫瘍発生の開始及び進行の制御、ならびに同時に多様な免疫細胞の関連する抗腫瘍応答の制御）を有する。ＴＡＭ受容体のさらなる記載は、Ｐａｏｌｉｎｏ　ａｎｄ　Ｐｅｎｎｉｎｇｅｒ（２０１６）Ｃａｎｃｅｒｓ　８（９７）：ｄｏｉ：１０．３３９０／ｃａｎｃｅｒｓ８１０００９７）中で見出される。本明細書において使用される時、「ＴＡＭ受容体阻害物質」または「ＴＡＭ阻害物質」という用語は、ＴＡＭ受容体の機能または活性を阻害、ブロック、または低減する薬剤を指す。

【０１６５】

本明細書において使用される時、「ＴＩＧＩＴ」または「Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを持つＴ細胞免疫受容体」という用語は、別段の指示のない限り、霊長動物（例えばヒト）及び齧歯動物（例えばマウス及びラット）等の哺乳動物を包含する、任意の脊椎動物供給源からの任意のネイティブなＴＩＧＩＴを指す。ＴＩＧＩＴは、ＤＫＦＺｐ６６７Ａ２０５、ＦＬＪ３９８７３、Ｖセット・免疫グロブリンドメイン含有タンパク質９、Ｖセット・膜貫通ドメイン含有タンパク質３、ＶＳＩＧ９、ＶＳＴＭ３、及びＷＵＣＡＭとしても当技術分野において公知である。当該用語は、ＴＩＧＩＴの天然に存在するバリアント（例えばスプライスバリアントまたは対立遺伝子バリアント）も網羅する。例示的なヒトＴＩＧＩＴのアミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔアクセッション番号Ｑ４９５Ａ１下で見出され得る。

【０１６６】

「治療する」「治療すること」、及び「治療」という用語は、本明細書において使用される時、本明細書において記載される治療的処置または予防的処置を指す。「治療」の方法は、障害もしくは再発性の障害の１つもしくは複数の症状を予防、治癒、遅延、当該症状の重症度を低減、もしくは当該症状を改善するために、またはかかる治療の非存在下に

おいて予想されたものを超えて対象の生存を延長するために、かかる治療を必要とする対象（例えば特定の抗原に対する免疫応答の促進を必要とする対象、または最終的にかかる障害を取得し得る対象）へ、本開示のヒト抗体を投与することを採用する。

【０１６７】

本明細書において使用される時、「腫瘍微小環境」（代替的に「がん微小環境」；短縮でＴＭＥ）という用語は、腫瘍または新生物が存在する、周囲の血管そして非がん性細胞（免疫細胞、線維芽細胞、骨髄由来炎症細胞、及びリンパ球が挙げられるがこれらに限定されない）を含む細胞の環境（ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）または環境（ｍｉｌｉｅｕ）を指す。シグナリング分子及び細胞外マトリックスも、ＴＭＥを構成する。腫瘍及び周囲の微小環境は密接に関係し、常時相互作用する。腫瘍は、細胞外シグナルを放出し、腫瘍血管形成を増進し、末梢性免疫寛容を誘導することによって、微小環境に影響を及ぼし得る一方で、微小環境中の免疫細胞は、腫瘍細胞の増殖及び発達に影響し得る。

【０１６８】

本明細書において使用される時、「再構成されていない」または「生殖細胞系列での立体配置」という用語は、ＶセグメントがＤまたはＪセグメントにすぐ隣接するようは組み換えられていない立体配置を指す。

【０１６９】

本明細書において使用される時、「ベクター」という用語は、それが連結された別の核酸を輸送することが可能な核酸分子を指すように意図される。１つのタイプのベクターは「プラスミド」であり、これは、追加のＤＮＡセグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖ＤＮＡループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、追加のＤＮＡセグメントはウイルスゲノムの中へライゲーションされ得る。ある特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞中で自律的複製が可能である（例えば細菌性複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーム性哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば非エピソーム性哺乳類ベクター）は、宿主細胞の中への導入に際して宿主細胞のゲノムの中へ組み込まれ得て、それによって宿主ゲノムと一緒に複製される。さらに、ある特定のベクターは、それらが作動するように連結された遺伝子の発現を指令することができる。かかるベクターは、「組み換え発現ベクター」または単純に「発現ベクター」と本明細書において称される。概して、組み換えＤＮＡ技法において有用な発現ベクターは、多くの場合プラスミドの形態である。本明細書において、プラスミドがベクターの最も一般に使用される形態であるので、「プラスミド」及び「ベクター」は互換的に使用され得る。しかしながら、本発明は、ウイルスベクター等の同等の機能を供する他の形態の発現ベクター（例えば複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルス）を包含することが意図される。

【０１７０】

別段定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。好ましい方法及び材料が以下に記載されるが、本明細書において記載されるものに類似または同等の方法及び材料も、本明細書において開示される方法及び組成物の実践または試験において使用され得る。本明細書において言及されるすべての出版物、特許出願、特許、及び他の参照文献は、参照することによってそれらの全体が援用される。

【図面の簡単な説明】

【０１７１】

【図１】配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ結合することが可能な抗ＩＬ－２７抗体についての親和性データを提供する表である。ＦｏｒｔｅＢｉｏ方法及びＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ方法を使用して、親和性測定を遂行した。

【図２Ａ】フローサイトメトリーによって測定した、示される抗ＩＬ－２７抗体による、

ヒトＰＢＭＣにおけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化の阻害を図示するグラフである。
【図２Ｂ】フローサイトメトリーによって測定した、示される抗ＩＬ－２７抗体による、Ｕ９３７細胞におけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化の阻害を図示するグラフである。
【図２Ｃ】フローサイトメトリーによって測定した、示される抗ＩＬ－２７抗体による、ＨＵＴ－７８細胞におけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化の阻害を図示するグラフである。
【図３】本開示の抗ＩＬ－２７抗体（「抗ＩＬ－２７　Ａｂ１」）がヒト全血液のＴ細胞におけるＩＬ－２７媒介性ｐＳＴＡＴ１を阻害することを示すグラフである。
【図４】示される様々な濃度の抗ＩＬ－２７抗体によるＴ細胞におけるＣＤ１６１発現のＩＬ－２７媒介性阻害の回復を図示するグラフである。ＣＤ１６１発現を、フローサイトメトリーを使用して決定した。
【図５Ａ】ＥＬＩＳＡによって測定した、ヒトＰＢＭＣにおけるＴＮＦαのＰＤ－１媒介性分泌を促進する、抗ＩＬ－２７抗体の程度を図示するグラフである。
【図５Ｂ】ＥＬＩＳＡによって測定した、ヒトＰＢＭＣにおけるＩＬ－６のＰＤ－１媒介性分泌を促進する、抗ＩＬ－２７抗体の程度を図示するグラフである。
【図５Ｃ】ＩＬ－２７が、ＰＤ－１遮断に続いてサイトカイン産生（ＩＬ－１７Ａ）を阻害し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１と組み合わせて回復することを示す（略語：Ｃｔｒｌ＝対照、ｎｓ＝有意でない、ＰＢＭＣ＝末梢血単核細胞、ｒｈＩＬ－２７＝組み換えヒトＩＬ－２７）。
【図５Ｄ】ＩＬ－２７が、ＰＤ－１遮断に続いてサイトカイン産生（ＩＦＮγ）を阻害し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１と組み合わせて回復することを示す（略語：Ｃｔｒｌ＝対照、ｎｓ＝有意でない、ＰＢＭＣ＝末梢血単核細胞、ｒｈＩＬ－２７＝組み換えヒトＩＬ－２７）。
【図５Ｅ】複数の個別のドナー（健康な対照、ならびにＲＣＣ、ＨＣＣ、及び卵巣癌の患者が挙げられる）からの活性化されたＰＢＭＣ培養において、かかる細胞が抗ＩＬ－２７Ａｂ１抗体、αＰＤ－１抗体、または抗ＩＬ－２７　Ａｂ１抗体及びαＰＤ－１抗体の組み合わせと接触させた場合の、ＴＮＦαの観察されたサイトカイン誘導を要約する。
【図５Ｆ】複数の個別のドナー（健康な対照、ならびにＲＣＣ、ＨＣＣ、及び卵巣癌の患者が挙げられる）からの活性化されたＰＢＭＣ培養において、かかる細胞が抗ＩＬ－２７Ａｂ１抗体、αＰＤ－１抗体、または抗ＩＬ－２７　Ａｂ１抗体及びαＰＤ－１抗体の組み合わせと接触させた場合の、ＩＦＮγの観察されたサイトカイン誘導を要約する。
【図５Ｇ】複数の個別のドナー（健康な対照、ならびにＲＣＣ、ＨＣＣ、及び卵巣癌の患者が挙げられる）からの活性化されたＰＢＭＣ培養において、かかる細胞が抗ＩＬ－２７Ａｂ１抗体、αＰＤ－１抗体、または抗ＩＬ－２７　Ａｂ１抗体及びαＰＤ－１抗体の組み合わせと接触させた場合の、ＩＬ－６の観察されたサイトカイン誘導を要約する。
【図５Ｈ】複数の個別のドナー（健康な対照、ならびにＲＣＣ、ＨＣＣ、及び卵巣癌の患者が挙げられる）からの活性化されたＰＢＭＣ培養において、かかる細胞が抗ＩＬ－２７Ａｂ１抗体、αＰＤ－１抗体、または抗ＩＬ－２７　Ａｂ１抗体及びαＰＤ－１抗体の組み合わせと接触させた場合の、ＩＬ－１７Ａの観察されたサイトカイン誘導を要約する。
【図６Ａ】フローサイトメトリーによって決定した、抗ＩＬ－２７抗体によるヒト単球の処理によるＰＤ－Ｌ１のＩＬ－２７媒介性発現の阻害を図示するグラフである。
【図６Ｂ】フローサイトメトリーによって決定した、抗ＩＬ－２７抗体によるヒト単球の処理によるＴＩＭ３のＩＬ－２７媒介性発現の阻害を図示するグラフである。
【図６Ｃ】フローサイトメトリーによって決定した、抗ＩＬ－２７抗体による休止ヒトＴ細胞の処理によるＰＤ－Ｌ１のＩＬ－２７媒介性発現の阻害を図示するグラフである。
【図７Ａ】マウスから単離された肺の結節の視覚的なカウントによって決定した、示される抗ＩＬ２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）、アイソタイプ対照抗体、αＷＳＸ－１抗体、または組み合わせたαＰＤ－１抗体及びαＣＴＬＡ－４抗体により処理した、Ｂ１６Ｆ

１０担腫瘍マウスからの肺表面のＢ１６Ｆ１０転移性結節（肺結節）の数を図示するドットプロットである。
【図７Ｂ】生物発光画像化分析によって決定した、抗ＩＬ－２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）またはアイソタイプ対照抗体により処理したマウスにおける生物発光Ｂ１６－Ｌｕｃ腫瘍の増殖動態を図示するグラフを提供する。
【図７Ｃ】示されるアイソタイプ対照抗体により処理したＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスから単離した、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した固定切片肺組織の画像のシリーズを示す。
【図７Ｄ】示される抗ＩＬ２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）により処理したＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスから単離した、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した固定切片肺組織の画像のシリーズを示す。
【図７Ｅ】示されるαＷＳＸ－１抗体により処理したＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスから単離した、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した固定切片肺組織の画像のシリーズを示す。
【図７Ｆ】示される組み合わせたαＰＤ－１抗体及びαＣＴＬＡ－４抗体により処理したＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスから単離した、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した固定切片肺組織の画像のシリーズを示す。
【図７Ｇ】画像解析ソフトウェアによって決定した、示される抗ＩＬ２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）、アイソタイプ対照抗体、αＷＳＸ－１抗体、または組み合わせたαＰＤ－１抗体及びαＣＴＬＡ－４抗体により処理したＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスから単離した、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した固定切片肺組織Ｂ１６Ｆ１０腫瘍組織の全組織面積のパーセンテージとして全腫瘍面積を図示するドットプロットである。肺表面の転移数及び全腫瘍面積の類似する低減が、ＩＬ－２７ＲＡ（ＷＳＸ－１）媒介性抗体遮断、及び抗ＰＤ－１＋抗ＣＴＬＡ－４併用療法により観察された。
【図８Ａ】ＩＬ－２７ミニサークルによる処理後にＩＬ－２７を過剰発現するマウスから単離した脾細胞において、１．０$\log_2$倍超の変化の発現変化の有る遺伝子（黒色ドット）のマイクロアレイデータを図示する火山型プロットを提供する。ｘ軸は、遺伝子発現のｌｏｇ２倍変化（ＩＬ－２７ミニサークル処理したｖｓ対照）を示す。ｙ軸は、各々の遺伝子についての倍変化の確率を示すｔ検定のｐ値である。
【図８Ｂ】図８Ａ中の脾細胞において、示される選択した免疫調節遺伝子の発現レベルを図示するグラフを提供する。
【図８Ｃ】インビボのマウスＴ細胞上でのヒトＩＬ－２７の異所的発現が、阻害性受容体発現（フローサイトメトリー分析によって）を誘導し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＩＬ－２７ミニサークル処理後のＴ細胞上での阻害性受容体発現をインビボで低減することを示す。６週齢のメスＢａｌｂ／ｃマウスに、空ベクター（対照）またはｈＩＬ－２７ミニサークルを注射した。ＰＢＭＣを、トランスフェクションの５日後に収集し、細胞を染色し、フローサイトメトリーによって分析した。示されるマーカーの発現を、ＣＤ４＋Ｔ細胞上で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、分析を遂行した。
【図８Ｄ】インビボのマウスＴ細胞上でのヒトＩＬ－２７の異所的発現が、阻害性受容体発現（フローサイトメトリー分析によって）を誘導し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＩＬ－２７ミニサークル処理後のＴ細胞上での阻害性受容体発現をインビボで低減することを示す。６週齢のメスＢａｌｂ／ｃマウスに、空ベクター（対照）またはｈＩＬ－２７ミニサークルを注射した。ＰＢＭＣを、トランスフェクションの５日後に収集し、細胞を染色し、フローサイトメトリーによって分析した。示されるマーカーの発現を、ＣＤ８＋Ｔ細胞上で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、分析を遂行した。
【図８Ｅ】インビボのマウスＴ細胞上でのヒトＩＬ－２７の異所的発現が、阻害性受容体発現（フローサイトメトリー分析によって）を誘導し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＩＬ－２７ミニサークル処理後のＴ細胞上での阻害性受容体発現をインビボで低減することを示す。６週齢のメスＢａｌｂ／ｃマウスに、空ベクター（対照）またはｈＩＬ－２７ミニサークルを注射した。全脾細胞を、トランスフェクションの５日後に収集し、細胞を染色し

、フローサイトメトリーによって分析した。示されるマーカーの発現を、ＣＤ４＋Ｔ細胞上で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、分析を遂行した。
【図８Ｆ】インビボのマウスＴ細胞上でのヒトＩＬ－２７の異所的発現が、阻害性受容体発現（フローサイトメトリー分析によって）を誘導し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＩＬ－２７ミニサークル処理後のＴ細胞上での阻害性受容体発現をインビボで低減することを示す。６週齢のメスＢａｌｂ／ｃマウスに、空ベクター（対照）またはｈＩＬ－２７ミニサークルを注射した。全脾細胞を、トランスフェクションの５日後に収集し、細胞を染色し、フローサイトメトリーによって分析した。示されるマーカーの発現を、ＣＤ８＋Ｔ細胞上で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、分析を遂行した。
【図８Ｇ】マウス血漿中の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１がミニサークル由来ヒトＩＬ－２７の検出を阻害することを示す。
【図９】分子置換ソフトウェアＰｈａｓｅｒ（ＭｃＣｏｙ　ｅｔ　ａｌ．，（２００７）Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｃｙｒｓｔ．４０：６５８－７４）及びＭｏｌｒｅｐ（Ｖａｇｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｃｙｒｓｔ．３０：１０２２－２５）を使用して決定した、ＩＬ－２７－抗ＩＬ－２７Ａｂ１複合体の結晶のリボン構造である。重鎖、軽鎖、ｐ２８、及びＥＢＩ－３を、それぞれ黄色、赤色、灰色、及び緑色で着色する。図９は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＩＬ－２７のｐ２８分子へ結合することを示す。
【図１０】表面プラズモン共鳴によって測定した、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の存在下（暗灰色線）または非存在下（薄灰色線）における、ＷＳＸ－１（Ａ）及びｇｐ１３０（Ｂ）へのヒトＩＬ－２７ヘテロ二量体結合親和性を示すグラフである。
【図１１】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１がｐ２８に結合する場合の残基を示す、ｐ２８のリボンダイヤグラムである。ＬＣ＝抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の軽鎖；ＨＣ＝抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の重鎖。
【図１２】ＩＬ－２７／抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂの、ＩＬ－２３／ＩＬ－２３Ｒ（ＰＤＢ　ＩＤ：５ＭＺＶ）との構造アライメントのリボンダイヤグラムである。ｐ２８及びｐ１９を使用する複合体のスーパーインポーズを、三次元空間においてアライメントさせた。
【図１３】ＩＬ－２７／抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂの、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒａ／ｇｐ１３０との構造アライメントのリボンダイヤグラムである。ｐ２８及びＩＬ－６を使用する複合体のスーパーインポーズを、三次元空間においてアライメントさせた。
【図１４】ｐ２８及びＥＢＩ３の結合界面のリボンダイヤグラムであり、ＢはＡの拡大を示して、ｐ２８とＥＢＩ３との間の塩架橋相互作用及び芳香族／疎水性相互作用の所在位置を図示する。
【図１５Ａ】複数の動物種にわたるｐ２８の配列アライメントの画像である。矢印は、保存された塩架橋アミノ酸及び保存された疎水性アミノ酸を表示の通り指し示す。
【図１５Ｂ】複数の動物種にわたるＥＢＩ３の配列アライメントの画像である。矢印は、保存された塩架橋アミノ酸及び保存された疎水性アミノ酸を表示の通り指し示す。
【図１６Ａ】ＩＬ－２７ヘテロ二量体のＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒａとの構造アライメントを図示するリボンダイヤグラムである。
【図１６Ｂ】ＩＬ－２７及びＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒａの配列アライメントである。矢印は、保存された塩架橋アミノ酸及び保存された疎水性アミノ酸へ指し示す。
【図１６Ｃ】ＩＬ－２７及びＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒａの配列アライメントである。矢印は、保存された塩架橋アミノ酸及び保存された疎水性アミノ酸へ指し示す。
【図１６Ｄ】ＩＬ－６Ｒａで保存される、ＥＢＩ３との複数のｐ２８相互作用を図示するリボンダイヤグラムである。
【図１７】ヒトＩＬ－２７、及びｇｐ１３０、ＷＳＸ－１、ならびに抗ｐ２８抗体についての結合親和性データを提示する表である。
【図１８Ａ】マウス及びヒトのｐ２８アミノ酸配列の配列アライメントである。
【図１８Ｂ】残基１６２（ヒト配列においてＬｅｕ及びマウス配列においてＣｙｓ）に、注目したリボンダイヤグラムである。

【図１９Ａ】ヒトＩＬ－２７の静電表面電位を示す。
【図１９Ｂ】ヒトＩＬ－２７の一次配列を示し、αＡヘリックス、αＢヘリックス、αＣヘリックス、αＤヘリックス、及びポリ－Ｇｌｕ配列と共に、解像されていない（ｕｎｒｅｓｏｌｖｅｄ）ＣＤループを示す。
【図２０Ａ】ＲＣＣ腫瘍（１）及び正常な腎臓組織（２）における、ＥＢＩ３、ＩＬ－２７ｐ２８、及びＩＬ－２７ＲＡの差異的発現を図示するグラフ表示である。
【図２０Ｂ】ＥＢＩ３の高発現（１）または低発現（２）によって層別化されたＲＣＣ患者についてのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線（パーセント、無死亡生存日数）である。以前に記載されるＴＣＧＡ（例えばＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ．２０１７；７７（２１）：ｅ１０８－ｅ１１０；Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２０１６；１７（１）：１７４を参照）を使用して、データを生成した。
【図２０Ｃ】ＩＬ－２７ｐ２８の高発現（１）または低発現（２）によって層別化されたＲＣＣ患者についてのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線（パーセント、無死亡生存日数）である。以前に記載されるＴＣＧＡ（例えばＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ．２０１７；７７（２１）：ｅ１０８－ｅ１１０；Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２０１６；１７（１）：１７４を参照）を使用して、データを生成した。
【図２０Ｄ】ＩＬ－２７ＲＡの高発現（１）または低発現（２）によって層別化されたＲＣＣ患者についてのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線（パーセント、無死亡生存日数）である。以前に記載されるＴＣＧＡ（例えばＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ．２０１７；７７（２１）：ｅ１０８－ｅ１１０；Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２０１６；１７（１）：１７４を参照）を使用して、データを生成した。
【図２１Ａ】ＩＬ－２７が、活性化されたヒトＣＤ４＋Ｔ細胞における遺伝子発現シグネチャーを誘導したことを示す。２名の別個のドナーについての、無処理対照に比較した、ＩＬ－２７処理ＣＤ４＋Ｔ細胞の倍変化スキャッタープロットである。
【図２１Ｂ】ＩＬ－２７が、活性化されたヒトＣＤ４＋Ｔ細胞における遺伝子発現シグネチャーを誘導したことを示す。ＣＤ４＋Ｔ細胞のＩＬ－２７シグネチャーにおける上位３１の遺伝子を示す。３１の遺伝子のうちの１５（星印によりマークした）は、転帰不良と関連していた。ＴＣＧＡを使用して、データを生成した。
【図２２】ＲＣＣ（Ａ）及びＢＲＣＡ（Ｂ）腫瘍サンプルにおけるＩＬ－２７シグネチャー遺伝子の発現と関連するゲノムワイドハザード比のグラフ表示である。ＴＣＧＡを使用して、データを生成した。
【図２３Ａ】ＥＢＩ３に特異的な抗体ペアを使用して測定した、健康なドナー血清及び妊娠女性（陽性対照）からの血清に比較した、ＲＣＣの患者におけるＥＢＩ３血漿レベルのグラフ表示である。
【図２３Ｂ】腫瘍ステージによってグループ化したＲＣＣの患者の分離したコホートにおけるＥＢＩ３レベルを示す。
【図２３Ｃ】血清ＥＢＩ３レベルによって層別化した、ＲＣＣの患者の全生存率を示す。
【図２３Ｄ】血清ＥＢＩ３レベルによって層別化した、ＲＣＣの患者の無病生存率を示す。
【図２４】同所性Ｒｅｎｃａモデルにおける腫瘍増殖及び肺の転移に対する抗ＩＬ－２７Ａｂ１の効果のグラフ表示である。Ａ及びＢは、対照、及び抗ＩＬ－２７　Ａｂ１－処理したＲｅｎｃａマウスにおける原発性腫瘍の正味重量（腎臓）及び肺転移の数を示す（＊Ｐ＜０．０５；対応のないｔ検定）。
【図２５】同所性Ｈｅｐａ１－６－ｌｕｃ腫瘍モデル（Ａ）における、アイソタイプ対照に比較した、経時的な平均の同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍フラックスに対する単一薬剤としての抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の効果を示す（Ｂ）。エラーバーは標準誤差を示す。
【図２６Ａ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。

【図２６Ｂ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与（Ａ）後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。対照及び抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（５ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、及び５０ｍｇ／ｋｇ）投薬についての、植え込みの５、８、１３、及び１６日後の平均生物発光画像化（「ＢＬＩ」、光子／秒）を示す。
【図２６Ｃ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与（Ａ）後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。対照群における、個別の動物についての、植え込みの５、８、１３、及び１６日後のＢＬＩ（光子／秒）を示す。
【図２６Ｄ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与（Ａ）後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。５ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１群における、個別の動物についての、植え込みの５、８、１３、及び１６日後のＢＬＩ（光子／秒）を示す。
【図２６Ｅ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与（Ａ）後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。２５ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１群における、個別の動物についての、植え込みの５、８、１３、及び１６日後のＢＬＩ（光子／秒）を示す。
【図２６Ｆ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の連続的な投与（Ａ）後の、同所性Ｈｅｐａ１－６腫瘍増殖の用量依存性阻害を示す。５０ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１群における、個別の動物についての、植え込みの５、８、１３、及び１６日後のＢＬＩ（光子／秒）を示す。
【図２７Ａ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の投与後の、Ｈｅｐａ１－６肝臓における遺伝子発現の調節を示す。
【図２７Ｂ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の投与後の、Ｈｅｐａ１－６肝臓における遺伝子発現の調節を示す。
【図２７Ｃ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の投与（Ａ及び２７Ｂ）後の、Ｈｅｐａ１－６肝臓における遺伝子発現の調節を示す。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与によって調節された遺伝子の火山型プロットである。以下の表１１Ａ～１１Ｂは、図２７Ｂ中で提示した、アップレギュレート及びダウンレギュレートされた遺伝子のリストを提供する。
【図２８Ａ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、様々なＩＬ－２７構成要素遺伝子（図２８Ａ）の発現を図示するグラフ表示である。
【図２８Ｂ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、ＣＤ２７４、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＨＡＶＣＲ２、及びＰＤＣＤ１の発現を図示するグラフ表示である。
【図２８Ｃ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、ＴＧＦＡ及びＴＧＦＢ１の発現を図示するグラフ表示である。
【図２８Ｄ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、ＡＦＰの発現を図示するグラフ表示である。
【図２８Ｅ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、及びＰＤＧＦＡの発現を図示するグラフ表示である。
【図２９Ａ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、腫瘍微小環境（ＴＭＥ）における様々なマクロファージ及びＮＫの転写物マーカー遺伝子の相対発現のグラフ表示である。
【図２９Ｂ】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後の、腫瘍微小環境（ＴＭＥ）における様々なマクロファージ及びＮＫの転写物マーカー遺伝子の相対発現のグラフ表示である。
【図３０】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１またはアイソタイプ対照のいずれかの投与後の、ＮＫ関連受容体の発現のグラフ表示である。
【図３１】ＩｇＧアイソタイプ対照に比較した、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の投与後の様々な細胞表面マーカーの相対発現を示す。ＰＴＰＲＣレベルに対する標的マーカー転写レベルの正規化によって、比を得た。指向性は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１比とＩｇＧ比との間の差異として表現される。
【図３２】ＩＬ－２７（１００ｎｇ／ｍＬ）の存在または非存在下において抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により３日間刺激した培養ＰＢＭＣにおける、ＩＬ１７Ａ（Ａ）、ＩＦＮｇ（ＩＦＮγ）（Ｂ）、ＴＮＦａ（ＴＮＦα）（Ｃ）、及びＩＬ－１０（Ｄ）の発現を示す棒グラフである。

【図３３】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）の存在または非存在下において抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により４日間刺激した培養ＰＢＭＣにおける、ＩＬ１７Ａ（Ａ）、ＩＦＮｇ（ＩＦＮγ）（Ｂ）、ＴＮＦａ（ＴＮＦα）（Ｃ）、及びＩＬ－１０（Ｄ）の発現を示すスキャッタープロットである。
【図３４】対照に比較したＩＬ－２７阻害の後の遺伝子発現の$\log_2$倍変化（Ｘ軸）ｖｓ対照に比較した抗ＩＬ－２７　Ａｂ１による処理後の遺伝子発現変化の有意性（ｐ値）（Ｙ軸）を表わす火山型プロットである。
【図３５】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１またはアイソタイプ対照（ＩｇＧ）での培養後の、活性化ＰＢＭＣにおけるＴＮＦＳＦ１５発現を示すスキャッタープロットである。
【図３６】抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）の２つの異なるロットまたはアイソタイプ対照の存在下において培養した、活性化ＰＢＭＣ（Ａ）及び休止ＰＢＭＣ（Ｂ）におけるＴＮＦＳＦ１５発現を示す棒グラフである。
【図３７】アイソタイプ対照に比較した、示される様々な細胞タイプにおける、抗ＩＬ２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７阻害後のＴＮＦＳＦ１５転写物の倍変化を示す棒グラフである。
【図３８】示される抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、抗ＣＤ３９抗体、及び２つの抗ＣＤ１１２Ｒ抗体による処理後のＴＮＦＳＦ１５転写物における倍発現を示す棒グラフである。
【図３９】活性化されたＰＢＭＣにおける抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７のブロック後の、ＴＮＦＳＦ１５転写物（Ａ）及び遅延した動態の分泌されたＴＮＦＳＦ１５タンパク質（Ｂ）を示す棒グラフである。
【発明を実施するための形態】
【０１７２】
本開示は、少なくとも部分的に、高親和性且つ特異性を備えたヒトＩＬ－２７ｐ２８上の特異的なエピトープへ結合する抗体分子を提供する。「ＩＬ－２７」及び「ＩＬ２７」という用語は、本明細書において使用される時、２つの異なる遺伝子（Ｅｐｓｔｅｉｎ－Ｂａｒｒ誘導遺伝子３（ＥＢＩ３）、及びＩＬ－２７ｐ２８）によってコードされる、２つの別個のサブユニットからなる、ヘテロ二量体サイトカインＩＬ－２７を互換的に指す。ＩＬ－２７は、炎症促進性及び抗炎症性の両方の特性を有し、造血細胞及び非造血細胞に対する多様な効果がある。
【０１７３】
したがって、一態様において、本開示は、単離されたヒトＩＬ－２７へ特異的に結合しアンタゴナイズする、抗体またはその抗原結合部分であって、本明細書において開示されるエピトープへ特異的に結合し、以下の特性：
（ｉ）１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する；
（ｉｉ）ＩＬ－２７受容体へのＩＬ－２７の結合をブロックする；
（ｉｉｉ）細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する；
（ｉｖ）細胞におけるＣＤ１６１発現のＩＬ－２７媒介性阻害を阻害または低減する；
（ｖ）細胞におけるＩＬ－２７媒介性のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する；
（ｖｉ）１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する；ならびに
（ｖｉｉ）（ｉ）～（ｖｉ）の組み合わせ、
のうちの少なくとも１つまたは複数を呈する、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。
【０１７４】
本発明の追加の態様は、抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、及び抗体分子の作製のための方法を含む。免疫コンジュゲート、多重特異性または二重特異性の分子、及び抗体分子を含む医薬組成物も提供される。本明細書において開示される抗ＩＬ－２７抗体分子は、がん性または悪性の障害、例えば固形腫瘍及び液性腫瘍（例えば

白血病、例えばリンパ腫、例えばＡＭＬ）、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、膵臓癌、乳癌（例えばトリプルネガティブ乳癌）、黒色腫、精巣癌、肉腫、頭頸部癌（例えば頭頸部扁平上皮癌）、肝臓癌（例えば肝細胞癌（ＨＣＣ））、結腸直腸癌、卵巣癌、脳腫瘍（例えば多形性グリオブラストーマ）、または腎臓癌（例えば腎細胞癌、例えば腎明細胞癌）の治療、予防、及び／または診断に使用され得る。

【０１７５】

抗ＩＬ－２７抗体及びその抗原結合断片

本開示は、ＩＬ－２７ｐ２８へ特異的に結合し、ＩＬ－２７（特にヒトＩＬ－２７）をアンタゴナイズする抗体及びその抗原結合部分を提供する。

【０１７６】

本開示は、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、（ｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸３７～５６、（ｉｉ）配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）に対応するアミノ酸１４２～１６４、または（ｉｉｉ）（ｉ）及び（ｉｉ）の両方、のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、前記抗体またはその抗原結合部分に関する。いくつかの態様において、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする本開示の単離された抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、またはＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０１７７】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、及び／またはＰｈｅ１５３を含むエピトープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、及びＰｈｅ１５３を含むエピトープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、及びＰｈｅ１５３を含む。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｐｈｅ１５３、及びＬｅｕ１５６を含む。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＡｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、及びＬｅｕ１５６を含む。

【０１７８】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、及びＧｌｕ１６４を含むエピトープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、エピトープは、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、及びＬｅｕ１５６を含む。いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、及びＧｌｕ１６４を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０１７９】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むエピトープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、及びＧｌｕ１６４を含

むエピトープへ特異的に結合する。いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０１８０】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になるエピトープへ特異的に結合する。

【０１８１】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４、ならびに配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ａｓｐ１４３、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１５２、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、またはＡｓｎ１６１からなる群から選択される少なくとも１つの残基を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０１８２】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４、ならびに配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＬｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１５２、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、またはＰｒｏ１６３からなる群から選択される少なくとも１つの残基を含むエピトープへ特異的に結合する。

【０１８３】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になるエピトープへ特異的に結合する。

【０１８４】

いくつかの態様において、本開示の抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４からなるかまたは本質的になるエピトープへ特異的に結合する。

【０１８５】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合し、ヒトＩＬ－２７をアンタゴナイズする、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、以下の特

性：（ｉ）１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）でヒトＩＬ－２７へ結合する；（ｉｉ）ＩＬ－２７受容体へのＩＬ－２７の結合をブロックする；（ｉｉｉ）細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する；（ｉｖ）細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する；（ｖ）細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する；（ｖｉ）１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する；ならびに（ｖｉｉ）（ｉ）～（ｖｉ）の組み合わせ、のうちの少なくとも１つまたは複数を呈する、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０１８６】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、配列番号２（ヒトＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸のエピトープへ１５ｎＭ以下の平衡解離定数（K_D）で結合する。

【０１８７】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、組み換えヒトＩＬ－２７ｐ２８へ、またはマウスＩＬ－２７ｐ２８へ結合する。

【０１８８】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様において、細胞は、がん細胞である。

【０１８９】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する（例えば、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を改善または軽減する）。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。

【０１９０】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する。いくつかの態様において、ＰＤ－Ｌ１発現は、阻害または低減される。いくつかの態様において、ＴＩＭ－３発現は、阻害または低減される。いくつかの態様において、ＰＤ－Ｌ１発現及びＴＩＭ－３の両方の発現は、低減される。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様において、抗体は、モノクローナル抗体である。

【０１９１】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する。いくつかの態様において、１つまたは複数のサイトカインは、ＴＮＦαである。いくつかの態様において、１つまたは複数のサイトカインは、ＩＬ－６である。いくつかの態様において、１つまたは複数のサイトカインは、ＴＮＦα及びＩＬ－６である。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。

【０１９２】

いくつかの態様において、単離された抗体またはその抗原結合部分は、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＤ抗体、及びＩｇＥ抗体からなる群から選択される。いくつかの態様において、抗体は、ＩｇＧ１抗体またはＩｇＧ４抗体である。いくつかの態様において、抗体は、野生型ＩｇＧ１重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗体は、野生型ＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗体は、少なくとも１つの突然変異を含むＦｃドメインを含む。いくつかの態様において、抗体は、突然変異ＩｇＧ１重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗体は、突然変異ＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。いくつ

かの態様において、突然変異ＩｇＧ４重鎖定常領域は、ＥＵナンバリングに従って、置換Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ、Ｌ２３５Ａ、またはそれらの組み合わせのうちの任意の１つを含む。

【０１９３】

いくつかの態様において、本開示は、前述の態様のうちの任意の１つに記載の抗体またはその抗原結合部分と実質的に同じＩＬ－２７上のエピトープへ結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０１９４】

いくつかの態様において、本開示は、前述の態様のうちの任意の１つに記載の抗体またはその抗原結合部分によって結合される、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４からなる群から選択されるアミノ酸残基から少なくとも１つへ結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０１９５】

いくつかの態様において、本開示は、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分によって結合される、エピトープ（配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４）の突然変異が、抗体またはその抗原結合部分への結合、及び前述の態様のうちの任意の１つに記載の抗体またはその抗原結合部分への結合の両方を阻害、低減、またはブロックする、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０１９６】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、軽鎖ＣＤＲ１は、Ｎ－ＸＸＸＸＸＸＬＦＳＳＮＸＫＸＹＸＸ－Ｃからなる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、軽鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＡＳＡＸＸＸ－Ｃからなる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ２は、Ｎ－ＸＸＳＳＳＸＳＹＸＹＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃからなる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＸＧＲＴＳＹＴＡＴＸＨＮＸＸＸＸ－Ｃからなり、配列中、Ｘは、任意のアミノ酸である。

【０１９７】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、軽鎖ＣＤＲ１は、Ｎ－ＸＸＸＸＸＸＬＦＳＳＮＸＫＸＹＸＸ－Ｃからなり、軽鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＡＳＡＸＸＸ－Ｃからなる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ２は、Ｎ－ＸＸＳＳＳＸＳＹＸＹＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃからなり、重鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＸＧＲＴＳＹＴＡＴＸＨＮＸＸＸＸ－Ｃからなり、配列中、Ｘは、任意のアミノ酸である。

【０１９８】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ

２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、軽鎖ＣＤＲ１は、Ｎ－ＸＸＸＸＸＸＬＦＳＳＮＸＫＸＹＸＸ－Ｃからなり、軽鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＡＳＡＸＸＸ－Ｃからなり、重鎖ＣＤＲ２は、Ｎ－ＸＸＳＳＳＸＳＹＸＹＸＸＸＸＸＸ－Ｃからなり、重鎖ＣＤＲ３は、Ｎ－ＸＸＸＸＧＲＴＳＹＴＡＴＸＨＮＸＸＸＸ－Ｃからなり、配列中、Ｘは、任意のアミノ酸である。

【０１９９】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、

（ｉ）配列番号９、１０、及び１１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１７、１８、及び１９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｉ）配列番号３１、３２、及び３３でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号３９、４０、及び４１でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｉｉ）配列番号５３、５４、及び５５でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６１、６２、及び６３でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｖ）配列番号７５、７６、及び７７でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８３、８４、及び８５でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｖ）配列番号９７、９８、及び９９でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または

（ｖｉ）配列番号１１９、１２０、及び１２１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、

からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２００】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、

（ｉ）配列番号９、１０、及び１１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１７、１８、及び１９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｉ）配列番号３１、３２、及び３３でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号３９、４０、及び４１でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｉｉ）配列番号５３、５４、及び５５でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６１、６２、及び６３でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；

（ｉｖ）配列番号７５、７６、及び７７でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８３、８４、及び８５でそれぞれ示される軽鎖ＣＤ

Ｒ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号９７、９８、及び９９でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１１９、１２０、及び１２１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０１】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）配列番号９、１０、及び１１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１７、１８、及び１９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３１、３２、及び３３でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号３９、４０、及び４１でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５３、５４、及び５５でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６１、６２、及び６３でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７５、７６、及び７７でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８３、８４、及び８５でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号９７、９８、及び９９でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０５、１０６、及び１０７でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１１９、１２０、及び１２１でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０２】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）配列番号１２、１３、及び１４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号２０、２１、及び２２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３４、３５、及び３６でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号４２、４３、及び４４でそれぞれ示される軽鎖ＣＤ

Ｒ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５６、５７、及び５８でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６４、６５、及び６６でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７８、７９、及び８０でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８６、８８、及び８９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号１００、１０１、及び１０２でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０８、１０９、及び１１０でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１２２、１２３、及び１２４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０３】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）配列番号１２、１３、及び１４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号２０、２１、及び２２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３４、３５、及び３６でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号４２、４３、及び４４でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５６、５７、及び５８でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６４、６５、及び６６でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７８、７９、及び８０でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８６、８８、及び８９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号１００、１０１、及び１０２でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０８、１０９、及び１１０でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１２２、１２３、及び１２４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０４】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）配列番号１２、１３、及び１４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び

ＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号２０、２１、及び２２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉ）配列番号３４、３５、及び３６でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号４２、４３、及び４４でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｉｉ）配列番号５６、５７、及び５８でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号６４、６５、及び６６でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｉｖ）配列番号７８、７９、及び８０でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号８６、８８、及び８９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；
（ｖ）配列番号１００、１０１、及び１０２でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１０８、１０９、及び１１０でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｖｉ）配列番号１２２、１２３、及び１２４でそれぞれ示される重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
からなる群から選択される重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０５】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）からならない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）からならない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０６】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）からならない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）からならない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０７】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体また

はその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）からならない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）からならない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０８】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）を含まない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２０９】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）を含まない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１０】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２、重鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２、及び軽鎖ＣＤＲ３を含み、重鎖ＣＤＲ１が、Ｎ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）を含まない、及び／または、重鎖ＣＤＲ２が、Ｎ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１１】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離され

た抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２１で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｉｉ）Ｎ－ＦＴＦＸＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２４で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１２】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２１で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｉｉ）Ｎ－ＦＴＦＸＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２４で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１３】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、
（ｉ）Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２１で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１２７、１２８、及び１２９でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列；または
（ｉｉ）Ｎ－ＦＴＦＸＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）からなる重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１２４で示される重鎖ＣＤＲ３配列；ならびに配列番号１３０、１３１、及び１３２でそれぞれ示される軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、
を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１４】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）

からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１５２）からなる重鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＡＲ［Ｘ］$_{n=6-15}$ＤＸ－Ｃ（配列番号１５３）からなる重鎖ＣＤＲ３配列；ならびにＮ－ＱＳ［Ｘ］$_{n=1-3}$ＳＳ［Ｘ］$_{n=0-4}$Ｙ－Ｃ（配列番号１５４）からなる軽鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＸＳ－Ｃ（配列番号１５５）からなる軽鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＱＱＸＸＸＸＰ［Ｘ］$_{n=0-1}$Ｔ－Ｃ（配列番号１５６）からなる軽鎖ＣＤＲ３配列を、それぞれ含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１５】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４６、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ｌｅｕ１６２、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１５２）からなる重鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＡＲ［Ｘ］$_{n=6-15}$ＤＸ－Ｃ（配列番号１５３）からなる重鎖ＣＤＲ３配列；ならびにＮ－ＱＳ［Ｘ］$_{n=1-3}$ＳＳ［Ｘ］$_{n=0-4}$Ｙ－Ｃ（配列番号１５４）からなる軽鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＸＳ－Ｃ（配列番号１５５）からなる軽鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＱＱＸＸＸＸＰ［Ｘ］$_{n=0-1}$Ｔ－Ｃ（配列番号１５６）からなる軽鎖ＣＤＲ３配列を、それぞれ含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１６】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４を含むかまたはそれらからなるエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）からなる重鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＩＸＸＸＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１５２）からなる重鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＡＲ［Ｘ］$_{n=6-15}$ＤＸ－Ｃ（配列番号１５３）からなる重鎖ＣＤＲ３配列；ならびにＮ－ＱＳ［Ｘ］$_{n=1-3}$ＳＳ［Ｘ］$_{n=0-4}$Ｙ－Ｃ（配列番号１５４）からなる軽鎖ＣＤＲ１、Ｎ－ＸＸＳ－Ｃ（配列番号１５５）からなる軽鎖ＣＤＲ２、及びＮ－ＱＱＸＸＸＸＰ［Ｘ］$_{n=0-1}$Ｔ－Ｃ（配列番号１５６）からなる軽鎖ＣＤＲ３配列を、それぞれ含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１７】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域が、配列番号１５、３７、５９、８１、１０３、及び１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まず；軽鎖可変領域が、配列番号２３、４５、６７、８９、１１１、及び１３３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１８】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、

Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が、
（ｉ）それぞれ配列番号１５及び６５；
（ｉｉ）それぞれ配列番号３７及び４５；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号５９及び６７；
（ｉｖ）それぞれ配列番号８１及び８９；
（ｖ）それぞれ配列番号１０３及び１１１；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１２５及び１３３、
からなる群から選択されるアミノ酸配列ではない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２１９】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域が、配列番号１５、３７、５９、８１、１０３、及び１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まず；軽鎖可変領域が、配列番号２３、４５、６７、８９、１１１、及び１３３からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２０】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が、
（ｉ）それぞれ配列番号１５及び６５；
（ｉｉ）それぞれ配列番号３７及び４５；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号５９及び６７；
（ｉｖ）それぞれ配列番号８１及び８９；
（ｖ）それぞれ配列番号１０３及び１１１；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１２５及び１３３、
からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２１】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６

２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖が、配列番号２５、４７、６９、９１、１１３、及び１３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まず；軽鎖が、配列番号２０、４２、７１、９３、及び１１１５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２２】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖が、配列番号２５、４７、６９、９１、１１３、及び１３５からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まず；軽鎖が、配列番号２０、４２、７１、９３、及び１１５からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２３】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖が、配列番号２９、５１、７３、９５、１１７、及び１３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まず；軽鎖が、配列番号７１、４９、７１、９３、１１５、及び１３７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２４】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖が、配列番号２９、５１、７３、９５、１１７、及び１３９からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まず；軽鎖が、配列番号７１、４９、７１、９３、１１５、及び１３７からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２５】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６

２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖が、
（ｉ）それぞれ配列番号２５及び２７；
（ｉｉ）それぞれ配列番号４７及び４９；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号６９及び７１；
（ｉｖ）それぞれ配列番号９１及び９３；
（ｖ）それぞれ配列番号１１３及び１１５；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１３５及び１３７、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２６】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖が、
（ｉ）それぞれ配列番号２５及び２７；
（ｉｉ）それぞれ配列番号４７及び４９；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号６９及び７１；
（ｉｖ）それぞれ配列番号９１及び９３；
（ｖ）それぞれ配列番号１１３及び１１５；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１３５及び１３７、
からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２７】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ－２７ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖が、
（ｉ）それぞれ配列番号２９及び２７；
（ｉｉ）それぞれ配列番号５１及び４９；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号７３及び７２；
（ｉｖ）それぞれ配列番号９５及び９３；
（ｖ）それぞれ配列番号１１７及び１１５；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１３９及び１３７、
からなる群から選択されるアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２８】

いくつかの態様において、本開示は、ＩＬ－２７をアンタゴナイズし、配列番号２（ＩＬ２７－ｐ２８）のＧｌｎ３７、Ｌｅｕ３８、Ｇｌｕ４２、Ｇｌｕ４６、Ｖａｌ４９、Ｓｅｒ５０、Ｌｅｕ５３、Ｌｙｓ５６、Ｌｅｕ１４２、Ａｓｐ１４３、Ａｒｇ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｌｅｕ１４７、Ａｒｇ１４９、Ｈｉｓ１５０、Ａｒｇ１５２、Ｐｈｅ１５３、

Ｌｅｕ１５６、Ａｌａ１５７、Ｇｌｙ１５９、Ｐｈｅ１６０、Ａｓｎ１６１、Ｌｅｕ１６２、Ｐｒｏ１６３、及びＧｌｕ１６４のうちの１つまたは複数のアミノ酸を含むエピトープへ特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体またはその抗原結合部分が、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖が、
（ｉ）それぞれ配列番号２９及び２７；
（ｉｉ）それぞれ配列番号５１及び４９；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号７３及び７２；
（ｉｖ）それぞれ配列番号９５及び９３；
（ｖ）それぞれ配列番号１１７及び１１５；及び
（ｖｉ）それぞれ配列番号１３９及び１３７、
からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含まない、前記抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【０２２９】

抗ＩＬ－２７抗体及びその抗原結合断片を産生するための方法

本開示は、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片の任意のものを産生するための方法も特色とする。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体を調製するための方法は、適切な免疫原により対象（例えば非ヒト哺乳動物）を免疫することを含み得る。本明細書において記載される抗体のうちの任意のものを生成するために好適な免疫原は本明細書において説明される。例えば、ＩＬ－２７ｐ２８へ結合する抗体を生成するために、当業者は、ＩＬ－２７により好適な対象（例えばラット、マウス、アレチネズミ、ハムスター、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウマ、または非ヒト霊長動物等の非ヒト哺乳動物）を免疫することができる。いくつかの態様において、配列番号２で示されるアミノ酸配列を含む全長ヒトＩＬ－２７ｐ２８単量体ポリペプチドは、免疫原として使用される。

【０２３０】

好適な対象（例えば非ヒト哺乳動物）は、哺乳動物による抗体の産生を惹起するのに十分な回数で、後続の追加免疫を伴って、適切な抗原により免疫され得る。免疫原は、アジュバントと共に対象（例えば非ヒト哺乳動物）へ投与され得る。対象における抗体の産生において有用なアジュバントとしては、タンパク質アジュバント；細菌アジュバント、例えば全細菌（ＢＣＧ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐａｒｖｕｍまたはＳａｌｍｏｎｅｌｌａ ｍｉｎｎｅｓｏｔａ）及び細菌構成要素（細胞壁骨格、トレハロースジミコレート、モノホスホリルリピドＡ、結核菌のメタノール抽出残渣（ＭＥＲ）、完全フロイントアジュバントまたは不完全フロイントアジュバントが挙げられる）；ウイルスアジュバント；化学的アジュバント（例えば水酸化アルミニウム、ならびにヨード酢酸及びヘミコハク酸コレステリル）が挙げられるがこれらに限定されない。免疫応答を誘導するための方法に使用され得る他のアジュバントとしては、例えばコレラ毒素及びパラポックスのタンパク質が挙げられる。Ｂｉｅｇ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ ３１（１）：１５－２４も参照されたい。例えばＬｏｄｍｅｌｌ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｖａｃｃｉｎｅ １８：１０５９－１０６６；Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ４２：４６４０－４６４９；Ｂａｌｄｒｉｄｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｍｅｔｈｏｄｓ １９：１０３－１０７；及びＧｕｐｔａ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｖａｃｃｉｎｅ １３（１４）：１２６３－１２７６も参照されたい。

【０２３１】

いくつかの態様において、方法は、免疫原へ結合するモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマ細胞株を調製することを含む。例えば、好適な哺乳動物（研究用マウス等）は、ＩＬ－２７ポリペプチドにより上で記載されるように免疫される。免疫された哺乳動物の抗体産生細胞（例えば脾臓のＢ細胞）は、免疫原の少なくとも１回の追加免疫の２～４日後に単離され、次いで短時間培養させてから、好適な骨髄腫細胞株の細胞と融合され得る。細胞は、融合促進因子（例えばワクシニアウイルスまたはポリエチレングリコール等）の存在下において融合され得る。融合で得られたハイブリッド細胞はクローン化され

、所望の抗体を分泌する細胞クローンが選択される。例えば、好適な免疫原により免疫されたＢａｌｂ／ｃ研究用マウスの脾臓細胞は、骨髄腫細胞株ＰＡＩ細胞または骨髄腫細胞株Ｓｐ２／０－Ａｇ１４細胞と融合され得る。融合後に、正常な骨髄腫細胞が所望のハイブリドーマ細胞を超えて増殖することを防止するために、細胞は、選択培地（例えばＨＡＴ培養液）を一定間隔で補足する好適な培養培地中で増幅される。次いで得られたハイブリッド細胞は、所望の抗体（例えばヒトＩＬ－２７へ結合する抗体）の分泌についてスクリーニングされ、いくつかの態様において、当業者は、例えば米国特許第６，３００，０６４号（Ｋｎａｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．；Ｍｏｒｐｈｏｓｙｓ ＡＧ）及びＳｃｈｏｏｎｂｒｏｏｄｔ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３３（９）：ｅ８１中で記載されるように、非免疫バイアスライブラリーから抗ＩＬ－２７抗体を同定し得る。

【０２３２】

いくつかの態様において、本明細書において記載される方法は、例えばファージディスプレイ技術、細菌ディスプレイ、酵母表面ディスプレイ、真核生物のウイルスディスプレイ、哺乳動物細胞ディスプレイ、及び無細胞（例えばリボソームディスプレイ）抗体スクリーニング技法を含み得るか、またはそれらと共に使用され得る（例えばＥｔｚ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｊ Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ １８３：６９２４－６９３５；Ｃｏｒｎｅｌｉｓ（２０００）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １１：４５０－４５４；Ｋｌｅｍｍ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ １４６：３０２５－３０３２；Ｋｉｅｋｅ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ １０：１３０３－１３１０；Ｙｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｐｒｏｇ １８：２１２－２２０；Ｂｏｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ３２８：４３０－４４４；Ｇｒａｂｈｅｒｒ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃｏｍｂ Ｃｈｅｍ Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎ ４：１８５－１９２；Ｍｉｃｈａｅｌ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ２：６６０－６６８；Ｐｅｒｅｂｏｅｖ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｊ Ｖｉｒｏｌ ７５：７１０７－７１１３；Ｓｃｈａｆｆｉｔｚｅｌ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：１１９－１３５；及びＨａｎｅｓ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １８：１２８７－１２９２を参照）。

【０２３３】

様々なファージディスプレイ方法を使用して抗体を同定するための方法は、当技術分野において公知である。ファージディスプレイ方法において、機能的抗体ドメインは、それらをコードするポリヌクレオチド配列を運搬するファージ粒子の表面上で提示される。かかるファージは、レパートリーライブラリーまたはコンビナトリアル抗体ライブラリー（例えばヒトまたはマウスの）から発現された抗体（Ｆａｂ、Ｆｖ、またはジスルフィド結合安定化Ｆｖ抗体断片等）の抗原結合ドメインの提示に利用され得る。これらの方法において使用されるファージは、典型的には線状ファージ（ｆｄ及びＭ１３等）である。抗原結合ドメインは、ファージコートタンパク質ｐＩＩＩ、ｐＶＩＩＩ、またはｐＩＸのうちの任意のものへ組み換えにより融合されたタンパク質として発現される。例えばＳｈｉ ｅｔ ａｌ．（２０１０）ＪＭＢ ３９７：３８５－３９６を参照されたい。本明細書において記載される免疫グロブリンまたはその断片の作製に使用され得るファージディスプレイ方法の例としては、Ｂｒｉｎｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ １８２：４１－５０；Ａｍｅｓ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ １８４：１７７－１８６；Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２４：９５２－９５８；Ｐｅｒｓｉｃ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｇｅｎｅ １８７：９－１８；Ｂｕｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５７：１９１－２８０；ならびにＰＣＴ公開番号ＷＯ９０／０２８０９、同ＷＯ９１／１０７３７、同ＷＯ９２／０１０４７、同ＷＯ９２／１８６１９、同ＷＯ９３／１１２３６、同ＷＯ９５／１５９８２、及び同ＷＯ９５／２０４０１中で開示されるものが挙げられる。好適な方法は

、例えば米国特許第５，６９８，４２６号；同第５，２２３，４０９号；同第５，４０３，４８４号；同第５，５８０，７１７号；同第５，４２７，９０８号；同第５，７５０，７５３号；同第５，８２１，０４７号；同第５，５７１，６９８号；同第５，４２７，９０８号；同第５，５１６，６３７号；同第５，７８０，２２５号；同第５，６５８，７２７号；同第５，７３３，７４３号及び同第５，９６９，１０８号中でも記載される。

【０２３４】

いくつかの態様において、ファージディスプレイ抗体ライブラリーは、免疫された哺乳動物からのＢ細胞から収集されたｍＲＮＡを使用して生成され得る。例えば、Ｂ細胞を含む脾細胞サンプルは、ＩＬ－２７ポリペプチドにより上で記載されるように免疫された研究用マウスから単離され得る。ｍＲＮＡは細胞から単離され、標準的分子生物学技法を使用してｃＤＮＡへ変換され得る。例えばＳａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．（１９８９）“Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，”Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．；Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）、前掲；Ｂｅｎｎｙ Ｋ．Ｃ．Ｌｏ（２００４）、前掲；及びＢｏｒｒｅｂａｅｋ（１９９５）、前掲を参照されたい。免疫グロブリンの重鎖及び軽鎖の可変領域ポリペプチドについてのｃＤＮＡコーディングは、ファージディスプレイライブラリーの構築に使用される。かかるライブラリーを生成するための方法は、例えばＭｅｒｚ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ Ｍｅｔｈｏｄｓ ６２（１－２）：２１３－９；Ｄｉ Ｎｉｒｏ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ３８８（Ｐｔ ３）：８８９－８９４；及びＥｎｇｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ５１：３５５－３７６中で記載される。

【０２３５】

いくつかの態様において、選択及びスクリーニングの組み合わせは、例えばハイブリドーマ由来抗体の集団またはファージディスプレイ抗体ライブラリーからの関心の抗体の同定に利用され得る。好適な方法は当技術分野において公知であり、例えばＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍ（１９９７）Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １５：６２－７０；Ｂｒｉｎｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９５）、前掲；Ａｍｅｓ ｅｔ ａｌ．（１９９５）、前掲；Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈ ｅｔ ａｌ．（１９９４）、前掲；Ｐｅｒｓｉｃ ｅｔ ａｌ．（１９９７）、前掲；及びＢｕｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９４）、前掲中で記載される。例えば、複数のファージミドベクター（各々は、バクテリオファージコートタンパク質（例えばＭ１３ファージのｐＩＩＩ、ｐＶＩＩＩ、またはｐＩＸ）及び異なる抗原を組み合わせた領域の融合タンパク質をコードする）は、標準的分子生物学技法を使用して産生され、次いで細菌（例えばＥ．ｃｏｌｉ）の集団の中へ導入される。細菌におけるバクテリオファージの発現は、いくつかの態様において、ヘルパーファージの使用を要求し得る。いくつかの態様において、ヘルパーファージは要求されない（例えばＣｈａｓｔｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，（２００６）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３４（２１）：ｅ１４５を参照）。細菌から産生されたファージは回収され、次いで例えば固体支持体へ結合された（固定化された）標的抗原へ接触させる。ファージは溶液中の抗原へも接触され得、後続して複合体は固体支持体へ結合される。

【０２３６】

上記の方法を使用してスクリーニングされた抗体のサブ集団は、当技術分野において公知の任意の免疫学ベースまたは生化学ベースの方法を使用して、特定の抗原（例えばヒトＩＬ－２７ｐ２８）についてのそれらの特異性及び結合親和性が特徴づけられ得る。例えば、ＩＬ－２７ｐ２８への抗体の特異的結合は、例えば免疫学的ベースまたは生化学的ベースの方法（上で記載されるＥＬＩＳＡアッセイ、ＳＰＲアッセイ、免疫沈降アッセイ、親和性クロマトグラフィー、及び平衡透析法等であるがこれらに限定されない）を使用して決定され得る。抗体の免疫特異的結合及び交差反応性の分析に使用され得る免疫アッセイとしては、ウエスタンブロット、ＲＩＡ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、

補体固定アッセイ、免疫放射定量分析、蛍光免疫アッセイ、及びプロテインＡ免疫アッセイ等の技法を使用する、競合アッセイ系及び非競合アッセイ系が挙げられるがこれらに限定されない。かかるアッセイは、当技術分野においてルーチン且つ周知である。

【０２３７】

選択されるＣＤＲアミノ酸配列が短い配列（例えば１０～１５未満の長さのアミノ酸）である態様において、ＣＤＲをコードする核酸は、例えばＳｈｉｒａｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５１（１）：１２９－１３０及び米国特許第６，９９５，２５９号中で記載されるように化学的に合成され得る。アクセプター抗体をコードする所与の核酸配列のために、ＣＤＲをコードする核酸配列の領域は、標準的分子生物学技法を使用して、化学的に合成された核酸により置き換えられ得る。化学的に合成された核酸の５’末端及び３’末端は、核酸をドナー抗体の可変領域をコードする核酸の中へクローニングする際の使用のための付着末端制限酵素部位を含むように合成され得る。

【０２３８】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、その対応する変更がない定常領域に比べて、低減されたエフェクター機能を有している（またはエフェクター機能を有していない）変更された重鎖定常領域を含む。抗ＩＬ－２７抗体の定常領域が関与するエフェクター機能は、定常領域またはＦｃ領域の特性の変更によって調節され得る。変更されるエフェクター機能としては、例えば以下の活性：抗体依存性細胞性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、アポトーシス、１つまたは複数のＦｃ受容体への結合、及び炎症促進性応答のうちの１つまたは複数における調節が挙げられる。調節は、定常領域の変更がない形態の活性に比較して、変更された定常領域を含有する対象抗体によって示されるエフェクター機能活性の増加、減少、または消失を指す。特定の態様において、調節は、活性が消失されるかまたは完全に非存在である状況を包含する。

【０２３９】

一態様において、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、ＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。一態様において、ＩｇＧ４重鎖定常領域は、野生型ＩｇＧ４重鎖定常領域である。別の態様において、ＩｇＧ４定常領域は、突然変異、例えばＥＵのナンバリング（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．、前掲）に従って、例えばＳ２２８Ｐ、及びＬ２３５ＥまたはＬ２３５Ａの１つまたは両方を含む。一態様において、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、ＩｇＧ１定常領域を含む。一態様において、ＩｇＧ１重鎖定常領域は、野生型ＩｇＧ１重鎖定常領域である。別の態様において、ＩｇＧ１重鎖定常領域は、突然変異を含む。

【０２４０】

変更されたＦｃＲ結合親和性及び／またはＡＤＣＣ活性及び／または変更されたＣＤＣ活性を備えた変更された定常領域は、定常領域の変更がない形態に比較して、促進または減退したＦｃＲ結合活性及び／またはＡＤＣＣ活性及び／またはＣＤＣ活性のいずれかを有するポリペプチドである。ＦｃＲへの増加した結合を提示する変更された定常領域は、変更がないポリペプチドよりも高い親和性で、少なくとも１つのＦｃＲに結合する。ＦｃＲへの減少した結合を提示する変更された定常領域は、変更がない形態の定常領域よりも低い親和性で、少なくとも１つのＦｃＲに結合する。ＦｃＲへの減少した結合を提示するかかるバリアントは、ＦｃＲへの感知できる結合をほとんどまたはまったく保持しなくてもよく、例えばネイティブな配列の免疫グロブリン定常領域またはＦｃ領域のＦｃＲへの結合のレベルに比較して、０～５０％（例えば５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％未満）のＦｃＲへの結合であり得る。同様に、調節されたＡＤＣＣ活性及び／またはＣＤＣ活性を提示する変更された定常領域は、変更がない定常領域に比較して、増

加または低減したＡＤＣＣ活性及び／またはＣＤＣ活性を呈し得る。例えばいくつかの態様において、変更された定常領域を含む抗ＩＬ－２７抗体は、定常領域の変更がない形態のおよそ０～５０％（例えば５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％未満）のＡＤＣＣ及び／またはＣＤＣ活性を呈し得る。低減したＡＤＣＣ及び／またはＣＤＣを提示する変更された定常領域を含む本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、低減したＡＤＣＣ活性及び／またはＣＤＣ活性を呈し得るか、またはまったく呈さなくてもよい。

【０２４１】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体は、低減しエフェクター機能を呈するか、またはまったく呈さない。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、ハイブリッド定常領域またはその部分（Ｇ２／Ｇ４ハイブリッド定常領域等）を含む（例えばＢｕｒｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ａｄｖ　Ｉｍｍｕｎ　５１：１－１８；Ｃａｎｆｉｅｌｄ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１７３：１４８３－１４９１；及びＭｕｅｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３４（６）：４４１－４５２を参照）。上記を参照されたい。

【０２４２】

いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、促進または低減した補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を呈する変更された定常領域を含有し得る。調節されたＣＤＣ活性は、抗体のＦｃ領域において１つまたは複数のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を導入することによって達成され得る。例えば米国特許第６，１９４，５５１号を参照されたい。代替的にまたは追加で、システイン残基（複数可）はＦｃ領域中に導入され、それによって、この領域における鎖間のジスルフィド結合形成を可能にし得る。このように生成されたホモ二量体抗体は、改良もしくは低減した内在化能力、及び／または増加もしくは減少した補体媒介性細胞殺傷を有し得る。例えばＣａｒｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１７６：１１９１－１１９５及びＳｈｏｐｅｓ（１９９２）Ｉｍｍｕｎｏｌ　１４８：２９１８－２９２２；ＰＣＴ公開番号ＷＯ９９／５１６４２及び同ＷＯ９４／２９３５１；Ｄｕｎｃａｎ　ａｎｄ　Ｗｉｎｔｅｒ（１９８８）Ｎａｔｕｒｅ　３２２：７３８－４０；ならびに米国特許第５，６４８，２６０号及び同第５，６２４，８２１号を参照されたい。

【０２４３】

組み換え抗体の発現及び精製

本明細書において記載される抗体またはその抗原結合断片は、分子生物学及びタンパク質化学の技術分野において公知の様々な技法を使用して産生され得る。例えば、抗体の重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの１つまたは両方をコードする核酸は、転写及び翻訳の調節配列を含有する発現ベクターの中へ挿入され得、当該調節配列としては、例えばプロモーター配列、リボソーム結合部位、転写開始及び停止配列、翻訳開始及び停止配列、転写ターミネーターシグナル、ポリアデニル化シグナル、ならびにエンハンサー配列またはアクチベーター配列が挙げられる。調節配列としては、プロモーター配列ならびに転写開始及び停止配列が挙げられる。加えて、発現ベクターは、２つの異なる生物体において（例えば発現のための哺乳動物細胞または昆虫細胞、ならびにクローニング及び増幅のための原核生物の宿主において）維持され得るように、２つ以上の複製系を含み得る。

【０２４４】

哺乳動物細胞における、核酸からのクローン化された重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの発現のために、複数の可能なベクター系が利用可能である。ベクターの１つのクラスは、所望の遺伝子配列の宿主細胞ゲノムの中への組込みに依存する。安定的にＤＮＡを組み込んだ細胞は、薬物抵抗性遺伝子（Ｅ．ｃｏｌｉ　ｇｐｔ（Ｍｕｌｌｉｇａｎ　ａｎｄ　Ｂｅｒｇ（１９８１）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　７８：２

０７２）またはＴｎ５　ｎｅｏ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　ａｎｄ　Ｂｅｒｇ（１９８２）Ｍｏｌ　Ａｐｐｌ　Ｇｅｎｅｔ　１：３２７）等）を同時に導入することによって選択され得る。選択可能マーカー遺伝子は、発現されるＤＮＡ遺伝子配列へ連結され得るか、または共トランスフェクションによって同じ細胞の中へ導入され得る、のいずれかである（Ｗｉｇｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９７９）Ｃｅｌｌ　１６：７７）。第２のクラスのベクターは、染色体外プラスミドへ自主的に複製する能力を付与するＤＮＡエレメントを利用する。これらのベクターは、ウシパピローマウイルス（Ｓａｒｖｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９８２）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ，７９：７１４７）、サイトメガロウイルス、ポリオーマウイルス（Ｄｅａｎｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９８４）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　８１：１２９２）、またはＳＶ４０ウイルス（Ｌｕｓｋｙ　ａｎｄ　Ｂｏｔｃｈａｎ（１９８１）Ｎａｔｕｒｅ　２９３：７９）等の動物ウイルスに由来し得る。

【０２４５】

発現ベクターは、その後の核酸の発現に好適な方式で細胞の中へ導入され得る。導入の方法は、以下で検討される標的化細胞タイプによって大部分は定められる。例示的な方法としては、$CaPO_4$沈殿、リポソーム融合、カチオン性リポソーム、エレクトロポレーション、ウイルス感染、デキストラン媒介性トランスフェクション、ポリブレン媒介性トランスフェクション、プロトプラスト融合、及び直接的顕微注射が挙げられる。

【０２４６】

抗体またはその抗原結合断片の発現に適切な宿主細胞としては、酵母、細菌、昆虫、植物、及び哺乳動物の細胞が挙げられる。その中でも特定に関心が持たれるのは、細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ等）、真菌（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ及びＰｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ等）、昆虫細胞（ＳＦ９等）、哺乳動物細胞株（例えばヒト細胞株）、そして初代細胞株である。

【０２４７】

いくつかの態様において、抗体またはその断片は、遺伝子導入動物（例えば遺伝子導入哺乳動物）において発現され、それらから精製され得る。例えば、抗体は、例えばＨｏｕｄｅｂｉｎｅ（２００２）Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　１３（６）：６２５－６２９；ｖａｎ　Ｋｕｉｋ－Ｒｏｍｅｉｊｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０００）Ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ　Ｒｅｓ　９（２）：１５５－１５９；及びＰｏｌｌｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２３１（１－２）：１４７－１５７中で記載されるように、遺伝子導入非ヒト哺乳動物（例えば齧歯動物）において産生され、乳汁から単離され得る。

【０２４８】

抗体及びその断片は、抗体または断片をコードする核酸を含有する発現ベクターにより形質転換された宿主細胞を、タンパク質の発現を可能にするのに条件下及び時間量で、十分な培養することによって、細胞から産生され得る。タンパク質発現のためのかかる条件は、発現ベクター及び宿主細胞の選択により変動し、ルーチンの実験を介して当業者によって容易に確認されるだろう。例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ中で発現された抗体は、封入体から再び折りたたまれ得る（例えばＨｏｕ　ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　１０：３１９－３０を参照）。細菌発現系及びそれらの使用のための方法は、当技術分野において周知である（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　－３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（２００１）を参照）。コドンの選択、好適な発現ベクター、及び好適な宿主細胞は、複数の因子に依存して、変動し、必要に応じて容易に最適化され得る。本明細書において記載される抗体（またはその断片）は、哺乳動物細胞において、または他の発現系（酵母、バキュロウイルス、及びインビトロの発現系が挙げられるがこれらに限定されない）において発現され得る（例えばＫａｓｚｕｂｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．（２０００）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘ

ｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ １８：２１３－２２０を参照）。

【０２４９】

発現に続いて、抗体及びその断片は単離され得る。抗体またはその断片は、他のどの構成要素がサンプル中にあるかに依存して、当業者に公知の様々な手法で単離または精製され得る。標準的精製方法としては、電気泳動技法、分子的技法、免疫学的技法、及びクロマトグラフィー技法（イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、及び逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィーを包含する）が挙げられる。例えば、抗体は、標準的抗抗体カラム（例えばプロテインＡカラムまたはプロテインＧカラム）を使用して、精製され得る。限外濾過技法及びダイアフィルトレーション技法も、タンパク質濃縮と併用して、有益である。例えばＳｃｏｐｅｓ（１９９４）“Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，”Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｃｉｔｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい。精製の必要度は、所望の使用に依存して変動するだろう。いくつかの実例において、発現された抗体またはその断片の精製は、必要ではないだろう。

【０２５０】

精製された抗体またはその断片の収率または純度を決定する方法は、当技術分野において公知であり、当該方法としては、例えばＢｒａｄｆｏｒｄアッセイ、紫外分光法、ビウレットタンパク質アッセイ、Ｌｏｗｒｙのタンパク質アッセイ、アミドブラックタンパク質アッセイ、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分析（ＭＳ）、及びゲル電気泳動方法（例えばクマシーブルー染色またはコロイダル銀染色等おタンパク質染色を使用して）が挙げられる。

【０２５１】

抗体またはその抗原結合断片の修飾

抗体またはその抗原結合断片は、それらの発現及び精製に続いて修飾され得る。修飾は、共有結合性修飾または非共有結合性修飾であり得る。かかる修飾は、例えば選択された側鎖または末端残基と反応することが可能である有機誘導体化剤とポリペプチドの標的アミノ酸残基を反応させることによって、抗体または断片の中へ導入され得る。修飾に好適な部位は、様々な基準（例えば抗体または断片の構造分析またはアミノ酸配列分析が挙げられる）の任意のものを使用して選ばれ得る。

【０２５２】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合断片は、異種部分へコンジュゲートされ得る。異種部分は、例えば異種ポリペプチド、治療剤（例えば毒素または薬物）、または検出可能な標識（放射性標識、酵素標識、蛍光標識、重金属標識、発光標識、またはビオチンもしくはストレプトアビジン等の親和性タグ等であるがこれらに限定されない）であり得る。好適な異種ポリペプチドとしては、例えば抗体または断片の精製における使用のための抗原性タグ（ＦＬＡＧ（ＤＹＫＤＤＤＤＫ（配列番号１４１））、ポリヒスチジン（６－Ｈｉｓ；ＨＨＨＨＨＨ（配列番号１４２））、赤血球凝集素（ＨＡ；ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ（配列番号１４３））、グルタチオンＳトランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、またはマルトース結合タンパク質（ＭＢＰ））が挙げられる。異種ポリペプチドとしては、診断用マーカーまたは検出可能なマーカーとして有益なポリペプチド（例えば酵素）、例えばルシフェラーゼ、蛍光タンパク質（例えば緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ））、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）も挙げられる。好適な放射性標識としては、例えば^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓ、及び^{3}Ｈが挙げられる。好適な蛍光標識としては、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、ＤｙＬｉｇｈｔ（商標）４８８、フィコエリトリン（ＰＥ）、ヨウ化プロピディウム（ＰＩ）、ＰｅｒＣＰ、ＰＥ－Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（登録商標）７００、Ｃｙ５、アロフィコシアニン、及びＣｙ７が限定されずに挙げられる。発光標識としては、例えば任意の様々な発光ランタニド（例えばユウロピウムまたはテルビウム）キレートが挙げられる。例えば、好適なユウロピウムキレートとしては、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）またはテトラアザシクロドデカン－１，

４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ）のキレートユウロピウムが挙げられる。酵素的な標識としては、例えばアルカリホスファターゼ、ＣＡＴ、ルシフェラーゼ、及びホースラディシュペルオキシダーゼが挙げられる。

【０２５３】

２つのタンパク質（例えば抗体及び異種部分）は、複数の公知の化学架橋物質の任意のものを使用して架橋され得る。かかる架橋物質の例は、「ヒンダード」ジスルフィド結合を含むリンケージを介して２つのアミノ酸残基を連結するものである。これらのリンケージにおいて、架橋単位内のジスルフィド結合は、例えば還元グルタチオンまたは酵素ジスルフィド還元酵素の作用によって還元から保護される（ジスルフィド結合のいずれか側上の基の妨害によって）。ある好適な試薬（４－スクシンイミジルオキシカルボニル－α－メチル－α（２－ピリジルジチオ）トルエン（ＳＭＰＴ））は、タンパク質のうちの１つ上の末端リジン及び他のもの上の末端システインを利用して、２つのタンパク質間のかかるリンケージを形成する。各々のタンパク質上の異なるカップリング部分によって架橋するヘテロ二官能性試薬も、使用され得る。他の有益な架橋物質としては、２つのアミノ基を連結する試薬（例えばＮ－５－アジド－２－ニトロベンゾイルオキシスクシンイミド）、２つのスルフヒドリル基を連結する試薬（例えば１，４－ビス－マレイミドブタン）、アミノ基及びスルフヒドリル基を連結する試薬（例えばｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、アミノ基及びカルボキシル基を連結する試薬（例えば４－［ｐ－アジドサリチルアミド］ブチルアミン）、ならびにアミノ基及びアルギニンの側鎖中に存在するグアニジウム基を連結する試薬（例えばｐ－アジドフェニルグリオキサール一水和物）が限定されずに挙げられる。

【０２５４】

いくつかの態様において、放射性標識は、抗体のアミノ酸骨格へ直接コンジュゲートされ得る。代替的に、放射性標識は、より大きな分子の一部分として（例えばメタ－［^{125}Ｉ］ヨードフェニル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（［^{125}Ｉ］ｍＩＰＮＨＳ）中の^{125}Ｉであり、［^{125}Ｉ］ｍＩＰＮＨＳは、遊離アミノ基へ結合して、関連するタンパク質のメタヨードフェニル（ｍＩＰ）誘導体を形成する（例えばＲｏｇｅｒｓ ｅｔａｌ．（１９９７）Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ ３８：１２２１－１２２９を参照））、または次にタンパク質骨格へ結合されるキレートの一部分として（例えばＤＯＴＡまたはＤＴＰＡへ）含まれ得る。放射性標識またはそれらを含有するより大きな分子／キレートを、本明細書において記載される抗体または抗原結合断片へコンジュゲートする方法は、当技術分野において公知である。かかる方法は、タンパク質へ放射性標識またはキレートの結合を容易にする条件（例えばｐＨ、塩濃度、及び／または温度）下で、放射性標識によりタンパク質をインキュベーションすることを含む（例えば米国特許第６，００１，３２９号を参照）。

【０２５５】

蛍光標識（時には「フルオロフォア」と称される）をタンパク質（例えば抗体）へコンジュゲートする方法は、タンパク質化学の技術分野において公知である。例えば、フルオロフォアは、フルオロフォアへ付加されたスクシンイミジル（ＮＨＳ）エステルまたはテトラフルオロフェニル（ＴＦＰ）エステル部分を使用して、タンパク質の遊離アミノ基（例えばリジン）またはスルフヒドリル基（例えばシステイン）へコンジュゲートされ得る。いくつかの態様において、フルオロフォアは、ヘテロ二官能性架橋物質部分（スルホ－ＳＭＣＣ等）へコンジュゲートされ得る。好適なコンジュゲーション法は、フルオロフォアのタンパク質への結合を容易にする条件下でフルオロフォアにより抗体タンパク質またはその断片をインキュベーションすることを含む。例えばＷｅｌｃｈ ａｎｄ Ｒｅｄｖａｎｌｙ（２００３）“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ：Ｒａｄｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，”Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（ＩＳＢＮ ０４７１４９５６０３）を参照されたい。

【０２５６】

いくつかの態様において、抗体または断片は、例えば血液、血清、または他の組織にお

いて、例えば循環中の抗体の安定化及び／または保持を改善する部分により修飾され得る。例えば、抗体または断片は、例えばＬｅｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ　Ｃｈｅｍ１０（６）：９７３－８；Ｋｉｎｓｔｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｉｅｓ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　５４：４７７－４８５及びＲｏｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　５４：４５９－４７６中で記載されているようにＰＥＧ化、またはＨＥＳ化（ＨＥＳｙｌａｔｅｄ）され得る（Ｆｒｅｓｅｎｉｕｓ　Ｋａｂｉ，Ｇｅｒｍａｎｙ；例えばＰａｖｉｓｉｃ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｉｎｔ　Ｊ　Ｐｈａｒｍ　３８７（１－２）：１１０－１１９を参照）。安定化部分は、抗体または断片の安定性または保持を、少なくとも１．５（例えば少なくとも２、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、または５０以上）倍改善し得る。

【０２５７】

いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体またはその抗原結合断片は、糖鎖付加され得る。いくつかの態様において、本明細書において記載される抗体またはその抗原結合断片は、抗体または断片が低減した糖鎖付加を有するかまたは糖鎖付加が非存在であるように、酵素処理もしくは化学処理を受けるか、または細胞から産生され得る。低減した糖鎖付加を備えた抗体を産生する方法は、当技術分野において公知であり、例えば米国特許第６，９３３，３６８号；Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１）ＥＭＢＯ　Ｊ　１０（１０）：２７１７－２７２３；及びＣｏ　ｅｔ　ａｌ．（１９９３）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３０：１３６１中で記載される。

【０２５８】

医薬組成物及び製剤

ある特定の態様において、本発明は、抗ＩＬ－２７抗体を、薬学的に許容される希釈物質、担体、可溶化物質、乳化物質、防腐物質及び／またはアジュバントと共に含む医薬組成物を提供する。

【０２５９】

ある特定の態様において、許容される製剤材料は、好ましくは利用される投薬量及び濃度で、レシピエントへ非毒性である。ある特定の態様において、製剤材料（複数可）は、皮下投与及び／または静脈内投与のためのものである。ある特定の態様において、医薬組成物は、例えば組成物のｐＨ、浸透圧、粘度、透明度、色、等張性、芳香、滅菌性、安定性、溶出もしくは放出の速度、吸着、または透過を、修飾、維持、または保存するための製剤材料を含有し得る。ある特定の態様において、好適な製剤材料は、アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジン等）；抗微生物物質；抗酸化物質（アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸水素ナトリウム等）；バッファー（ホウ酸塩、重炭酸塩、トリスＨＣｌ、クエン酸塩、リン酸塩、または他の有機酸等）；増量剤（マンニトールまたはグリシン等）；キレート剤（エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等）；錯化剤（カフェイン、ポリビニルピロリドン、β－シクロデキストリン、またはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン等）；充填物質；単糖；二糖；及び他の炭水化物（グルコース、マンノース、またはデキストリン等）；タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン等）；着色剤、香味剤、及び希釈剤；乳化剤；親水性ポリマー（ポリビニルピロリドン等）；低分子量ポリペプチド；塩形成カウンターイオン（ナトリウム等）；防腐物質（塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、または過酸化水素等）；溶媒（グリセリン、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコール等）；糖アルコール（マンニトールまたはソルビトール等）；懸濁化剤；界面活性物質または湿潤剤（プルロニック（登録商標）、ＰＥＧ、ソルビタンエステル、ポリソルベート（ポリソルベート２０、ポリソルベート８０等）、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパル（ｔｙｌｏｘａｐａｌ）等）；安定性促進剤（スクロースまたはソルビトール等）；等張性促進剤（アルカリ金属ハロゲン化物、好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム、マンニトールソルビトー

ル等）；送達ビヒクル；希釈物質；賦形剤及び／または薬学的アジュバントが挙げられるがこれらに限定されない（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ（１９９５））。ある特定の態様において、製剤は、ＰＢＳ；２０ｍＭのＮａＯＡＣ（ｐＨ５．２）、５０ｍＭのＮａＣｌ；及び／または１０ｍＭのＮＡＯＡＣ（ｐＨ５．２）、９％のスクロースを含む。ある特定の態様において、最適な医薬組成物は、例えば意図される投与経路、送達フォーマット、及び所望の投薬量に依存して、当業者によって決定されるだろう。例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、前掲を参照されたい。ある特定の態様において、かかる組成物は、抗ＩＬ－２７抗体の物理的状態、安定性、インビボの放出速度、及び／またはインビボのクリアランス速度に影響を及ぼし得る。

【０２６０】

ある特定の態様において、医薬組成物中の主要なビヒクルまたは担体は、本質的に水性または非水性のいずれかであり得る。例えばある特定の態様において、好適なビヒクルまたは担体は、注射用水、生理食塩液、または人工脳脊髄液であり得、場合によっては、非経口投与のための組成物で一般的な他の材料が補足される。ある特定の態様において、食塩水は、等張のリン酸緩衝食塩水を含む。ある特定の態様において、中性に緩衝された食塩水または血清アルブミンと混合された食塩水は、さらなる例示的なビヒクルである。ある特定の態様において、医薬組成物は、約ｐＨ７．０～８．５のトリスバッファー、または約ｐＨ４．０～５．５の酢酸バッファーを含み、それらはソルビトールまたはその好適な代替物をさらに含み得る。ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体を含む組成物は、純度の所望の程度を有する選択された組成物を、凍結乾燥ケーキまたは水溶液の形態の任意選択の製剤薬剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、前掲）と混合することによって、貯蔵用に調製され得る。さらにある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体を含む組成物は、適切な賦形剤（スクロース等）を使用して、凍結乾燥物として製剤化され得る。

【０２６１】

ある特定の態様において、医薬組成物は、非経口送達のために選択され得る。ある特定の態様において、組成物は、吸入のために、または消化管を介する送達（経口的に等）のために選択され得る。かかる薬学的に許容される組成物の調製は、当業者の能力内である。

【０２６２】

ある特定の態様において、製剤構成要素は、投与の部位に対して許容される濃度で存在する。ある特定の態様において、バッファーを使用して、組成物を生理的なｐＨまたはわずかに低いｐＨ、典型的には約５～約８のｐＨ範囲内で維持する。

【０２６３】

ある特定の態様において、非経口投与が企図される場合に、治療組成物は、薬学的に許容されるビヒクル中に、抗ＩＬ－２７抗体を含む、パイロジェンフリーで非経口的に許容される水溶液の形態であり得る。ある特定の態様において、非経口注射用のビヒクルは、抗ＩＬ－２７抗体が滅菌等張溶液として製剤化され、適切に保存される、滅菌蒸留水である。ある特定の態様において、調製は、その後にデポー注射を介して送達できる産物の制御放出または持続放出を提供できる薬剤（注射可能マイクロスフェア、生体侵食性粒子、ポリマー化合物（ポリ乳酸またはポリグリコール酸等）、ビーズ、またはリポソーム等）との、所望の分子の製剤を含み得る。ある特定の態様において、ヒアルロン酸も使用され得、循環中の持続的継続期間を増進する効果を有し得る。ある特定の態様において、植え込み可能な薬物送達デバイスは、所望の分子の導入に使用され得る。

【０２６４】

ある特定の態様において、医薬組成物は、吸入のために製剤化され得る。ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、吸入のための乾燥粉末として製剤化され得る。ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体を含む吸入溶液は、エアロゾル送達のための噴射剤

により製剤化され得る。ある特定の態様において、溶液は、霧化され得る。経肺投与は、化学的に修飾されたタンパク質の肺送達を記載するＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＵＳ９４／００１８７５中でさらに記載される。

【０２６５】

ある特定の態様において、製剤は、経口投与され得ることが企図される。ある特定の態様において、この様式で投与される抗ＩＬ－２７抗体は、固体投薬形態（錠剤及びカプセル等）の調合において慣習的に使用される担体有りまたは無しで、製剤化され得る。ある特定の態様において、カプセルは、生物学的利用能が最大化され、全身にいきわたる前の（ｐｒｅ－ｓｙｓｔｅｍｉｃ）分解が最小限にされる時に、胃腸管中の場所で製剤の有効成分を放出するようにデザインされ得る。ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体の吸収を容易にするために、少なくとも１つの追加の薬剤が含まれ得る。ある特定の態様において、希釈物質、香味料、低融点ワックス、植物油、滑沢物質、懸濁化剤、錠剤崩壊剤、及び結合物質も利用され得る。

【０２６６】

ある特定の態様において、医薬組成物は、錠剤の製造に好適な非毒性賦形剤との混合物中に有効量の抗ＩＬ－２７抗体を含み得る。ある特定の態様において、溶液は、滅菌水または別の適切なビヒクル中で錠剤を溶解することによって、単位用量形態で調製され得る。ある特定の態様において、好適な賦形剤としては、不活性希釈物質（炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムもしくは重炭酸ナトリウム、ラクトース、またはリン酸カルシウム等）；または結合剤（デンプン、ゼラチン、またはアカシア等）；または滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク等）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２６７】

持続送達製剤または制御送達製剤中に抗ＩＬ－２７抗体を含む製剤を含む追加の医薬組成物が、当業者に明らかであろう。ある特定の態様において、様々な他の持続送達手段または制御送達手段（リポソーム担体、生体侵食性マイクロ粒子または多孔質ビーズ、及びデポー注射等）の製剤化のための技法も、当業者に公知である。例えば医薬組成物の送達のための多孔質ポリマーマイクロ粒子の制御放出を記載するＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＵＳ９３／００８２９を参照されたい。ある特定の態様において、持続放出調製物は、半透性ポリマーマトリクスを、造形品（例えばフィルムまたはマイクロカプセル）の形態で含み得る。持続放出マトリックスとしては、ポリエステル、ハイドロゲル、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号及びＥＰ０５８，４８１）、Ｌ－グルタミン酸及びγエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー（Ｓｉｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，２２：５４７－５５６（１９８３））、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）（Ｌａｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．，１５：１６７－２７７（１９８１）及びＬａｎｇｅｒ，Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．，１２：９８－１０５（１９８２））、エチレン酢酸ビニル（Ｌａｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、前掲）、またはポリ－Ｄ（－）－３－ヒドロキシ酪酸（ＥＰ１３３，９８８）が挙げられ得る。ある特定の態様において、持続放出組成物は、さらに当技術分野において公知の任意の複数の方法によって調製され得るリポソームを含み得る。例えばＥｐｐｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８－３６９２（１９８５）；ＥＰ０３６，６７６；ＥＰ０８８，０４６、及びＥＰ１４３，９４９を参照されたい。

【０２６８】

インビボの投与のために使用される医薬組成物は、典型的には滅菌される。ある特定の態様において、これは、滅菌濾過膜を介する濾過によって達成され得る。組成物が凍結乾燥される特定の態様において、この方法を使用する滅菌は、凍結乾燥及び再構成の前または後のいずれかで遂行され得る。ある特定の態様において、非経口投与のための組成物は、凍結乾燥形態でまたは溶液で保存され得る。ある特定の態様において、非経口組成物は、概して滅菌アクセスポートを有する容器（例えば皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静注液バッグまたはバイアル）の中へ配置される。

【０２６９】
ある特定の態様において、一旦、医薬組成物が製剤化されたならば、それは、溶液、懸濁物、ゲル、エマルション、固体、または脱水もしくは凍結乾燥された粉末として、滅菌バイアル中に保存され得る。ある特定の態様において、かかる製剤は、即時使用可能な形態、または投与前に再構成される形態（例えば凍結乾燥）のいずれかで保存され得る。
【０２７０】
ある特定の態様において、キットは、単回用量投与単位の産生のために提供される。ある特定の態様において、キットは、乾燥タンパク質を有する第１の容器及び水性製剤を有する第２の容器の両方を含有し得る。ある特定の態様において、単一チャンバー及びマルチチャンバーの充填済みシリンジ（例えば液体シリンジ及びリオシリンジ（ｌｙｏｓｙｒｉｎｇｅ））を含有するキットが含まれる。
【０２７１】
ある特定の態様において、治療的に利用される抗ＩＬ－２７抗体を含む医薬組成物の有効量は、例えば治療情況及び目的に依存するだろう。当業者は、ある特定の態様によれば、治療に適切な投薬量レベルが、送達される分子、抗ＩＬ－２７抗体が使用されている適応症、投与経路、ならびに患者のサイズ（体重、体表面積、または器官サイズ）及び／または条件（年齢及び全身の健康）に部分的に依存して、それにより変動するだろうことを認識するだろう。ある特定の態様において、臨床医は、投薬量を力価測定し、最適な治療効果を得るように投与経路を修飾することができる。
【０２７２】
ある特定の態様において、投薬頻度は、使用される製剤中の抗ＩＬ－２７抗体の薬物動態パラメーターを考慮するだろう。ある特定の態様において、臨床医は、所望の効果を達成する投薬量に到達するまで組成物を投与するだろう。ある特定の態様において、組成物はしたがって、単回用量としてもしくは２回以上の用量として（それは所望の分子の同じ量を含有しても含有しなくてもよい）経時的に、または植え込みデバイスもしくはカテーテルを経由する連続点滴として、投与され得る。適切な投薬量のさらなる微調整は、当業者によってルーチンに行われ、当業者によってルーチンに遂行される作業の範囲内である。ある特定の態様において、適切な投薬量は、適切な用量－応答データの使用を介して確かめられ得る。
【０２７３】
ある特定の態様において、医薬組成物の投与経路は公知の方法と合致し、例えば経口的なもの、注射を介する、静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、眼内、皮下、動脈内、門脈内、もしくは病巣内の経路；持続放出系によるもの、または植え込みデバイスによるものである。ある特定の態様において、組成物は、ボーラス注射によって、継続的な点滴によって、または植え込みデバイスによって投与され得る。ある特定の態様において、併用療法の個別の要素は、異なる経路によって投与され得る。
【０２７４】
ある特定の態様において、組成物は、所望の分子が吸収またはカプセル化された膜、スポンジ、または別の適切な材料の植え込みを介して局所的に投与され得る。植え込みデバイスが使用される特定の態様において、デバイスは、任意の好適な組織または器官の中へ植え込まれ、所望の分子の送達は、拡散、徐放性ボーラス、または連続投与を介し得る。ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体を含む医薬組成物をエクスビボの様式で使用することが所望され得る。かかる実例において、患者から取り出された細胞、組織、及び／または器官は、抗ＩＬ－２７抗体を含む医薬組成物へ曝露され、その後に細胞、組織、及び／または器官は、後続して患者の中へ戻して植え込まれる。
【０２７５】
ある特定の態様において、抗ＩＬ－２７抗体は、本明細書において記載されるもの等の方法を使用してポリペプチドを発現及び分泌するように遺伝子操作された特定の細胞を植え込むことによって、送達され得る。ある特定の態様において、かかる細胞は、動物またはヒト細胞であり得、自己由来、異種（ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ）、異なる種（ｘｅｎ

ｏｇｅｎｅｉｃ）であり得る。ある特定の態様において、細胞は、不死化され得る。ある特定の態様において、免疫学的応答の機会を減少させるために、細胞は、周囲の組織の浸潤を避けるようにカプセル化され得る。ある特定の態様において、カプセル化材料は、典型的には、タンパク質産物（複数可）の放出を可能にするが、患者の免疫系によるまたは周囲の組織からの他の有害な因子による細胞の破壊を防止する、生体適合性の半透過性ポリマーの囲いまたは膜である。

【０２７６】

適用

本明細書において記載される組成物は、多数の診断適用及び治療適用において使用され得る。例えば、検出可能に標識された抗原結合分子は、サンプル（例えば生物学的サンプル）中の標的抗原の存在または量を検出するアッセイにおいて使用され得る。組成物は、標的抗原機能の阻害の研究のためのインビトロのアッセイにおいて使用され得る。例えば組成物が補体タンパク質へ結合し阻害するいくつかの態様において、組成物は、補体活性を阻害するかまたはさもなければ補体関連障害の治療に有用である追加の新規化合物を同定するようにデザインされたアッセイにおいて、陽性対照として使用され得る。例えば、ＩＬ－２７阻害組成物は、ＩＬ－２７産生を低減または無効にする追加の化合物（例えば小分子、アプタマー、または抗体）を同定するアッセイにおいて、陽性対照として使用され得る。組成物は、以下で詳述するような治療方法においても使用され得る。

【０２７７】

いくつかの態様において、本開示は、生物学的サンプル中のまたは対象中のＩＬ－２７を検出する方法であって、（ｉ）サンプルまたは対象（任意選択で参照サンプルまたは対象）を、抗体分子及びＩＬ－２７の相互作用が起こることを可能にする条件下で、本明細書において記載される任意の抗体と接触させること、ならびに（ｉｉ）抗体分子とサンプルまたは対象（任意選択で参照サンプルまたは対象）との間での複合体の形成を検出すること、を含む、前記方法を提供する。

【０２７８】

キット

キットは、本明細書において開示される抗ＩＬ－２７抗体及び使用のための指示書を含み得る。キットは、好適な容器中に、抗ＩＬ－２７抗体、１つまたは複数の対照、及び当技術分野において周知の様々なバッファー、試薬、酵素、及び他の標準的成分を含み得る。いくつかの態様において、本開示は、本明細書において開示される抗ＩＬ－２７抗体または抗原結合部分、及び対象における免疫応答の刺激または対象におけるがんの治療における使用のための指示書を、任意選択で、本明細書において開示される１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用する使用のための指示書と共に含むキットを提供する。

【０２７９】

容器としては、少なくとも１つのバイアル、ウェル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または他の容器手段が挙げられ、抗ＩＬ－２７抗体はその中へ配置され、いくつかの実例において、好適に小分けされ得る。追加の構成要素が提供される場合に、キットは、この構成要素が配置され得る追加の容器を含有し得る。キットは、商業的販売のために密閉で、抗ＩＬ－２７抗体及び他の試薬容器も含有するための手段も含み得る。かかる容器は、所望のバイアルが保持される、射出成形またはブローモールド成形のプラスティック容器を含み得る。容器及び／またはキットは、使用のための指示書及び／または警告によるラベルを含み得る。

【０２８０】

使用方法

本発明の組成物は、ＩＬ－２７、及び／またはＩＬ－２７機能のアンタゴナイズ作用の検出及び／または定量を包含する、多数のインビトロ及びインビボの有用性を有する。

【０２８１】

いくつかの態様において、本開示は、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する方法であって、細胞を本開示によって提供される単離さ

れた抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減する、前記方法を提供する。

【０２８２】

いくつかの態様において、本開示は、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する方法であって、細胞を本開示によって提供される単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減する、前記方法を提供する。

【０２８３】

いくつかの態様において、本開示は、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減する方法であって、細胞を本開示によって提供される単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、細胞におけるＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害する、前記方法を提供する。

【０２８４】

いくつかの態様において、本開示は、細胞からの１つまたは複数のサイトカインの分泌を誘導または促進する方法であって、細胞を本開示によって提供される単離された抗体または抗原結合断片と接触させることを含み、抗体またはその抗原結合部分が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進する、前記方法を提供する。

【０２８５】

いくつかの態様において、本開示は、対象において免疫応答を刺激する方法であって、ＩＬ－２７へ特異的に結合しアンタゴナイズする、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくはその抗原結合部分、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含む、前記方法を提供する。

【０２８６】

いくつかの態様において、本開示は、対象においてがんを治療する方法であって、ＩＬ－２７へ特異的に結合しアンタゴナイズする、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくはその抗原結合部分、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含む、前記方法を提供する。

【０２８７】

いくつかの態様において、本開示は、対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくは抗原結合断片、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含み、抗体もしくはその抗原結合部分または医薬組成物が、細胞におけるＳＴＡＴ１及び／またはＳＴＡＴ３のリン酸化を阻害または低減し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する、前記方法を提供する。

【０２８８】

いくつかの態様において、本開示は、対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくは抗原結合断片、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含み、抗体もしくはその抗原結合部分または医薬組成物が、細胞におけるＣＤ１６１発現の阻害を阻害または低減し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する、前記方法を提供する。

【０２８９】

いくつかの態様において、本開示は、対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくは抗原結合断片、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含み、抗体もしくはその抗原結合部分または医薬組成物が、細胞のＰＤ－Ｌ１及び／またはＴＩＭ－３の発現を阻害または低減し、それによって

免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する、前記方法を提供する。
【０２９０】
いくつかの態様において、本開示は、対象において免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する方法であって、有効量の本開示によって提供される単離された抗体もしくは抗原結合断片、または抗体もしくはその抗原結合部分及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、対象へ投与することを含み、抗体もしくはその抗原結合部分または医薬組成物が、１つまたは複数のサイトカインの細胞からのＰＤ－１媒介性分泌を誘導または促進し、それによって免疫応答を刺激するかまたはがんを治療する、前記方法を提供する。
【０２９１】
いくつかの態様において、がんは、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、肉腫、精巣癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌（例えばトリプルネガティブ乳癌）、黒色腫、頭頸部癌（例えば頭頸部扁平上皮癌）、結腸直腸癌、膀胱癌、子宮内膜癌、前立腺癌、甲状腺癌、肝細胞癌、胃癌、脳腫瘍、リンパ腫（例えばＤＬ－ＢＣＬ）、白血病（例えばＡＭＬ）、または腎臓癌（例えば腎細胞癌、例えば腎明細胞癌）から選ばれる。
【０２９２】
上で記載される組成物は、とりわけ対象において様々ながんを治療または予防する方法において有用である。組成物は、投与経路に部分的に依存する様々な方法を使用して、対象（例えばヒト対象）へ投与され得る。経路は、例えば静脈注射もしくは静脈点滴（ＩＶ）、皮下注射（ＳＣ）、腹腔内（ＩＰ）注射、筋肉内注射（ＩＭ）、または髄腔内注射（ＩＴ）であり得る。注射は、ボーラスまたは連続点滴であり得る。
【０２９３】
投与は、例えば局所的な点滴、注射、または植え込み手段によって達成され得る。植え込み物は、多孔質、非多孔質、またはゼラチン状の材料であり得、膜（サイラスティック膜等）または繊維が挙げられる。植え込み物は、対象への組成物の持続的または周期的な放出のために構成され得る。例えば米国特許出願公開第２００８０２４１２２３号；米国特許第５，５０１，８５６号；同第４，８６３，４５７号；及び同第３，７１０，７９５号；ＥＰ４８８４０１；及びＥＰ４３０５３９（それらの各々の開示は、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）を参照されたい。組成物は、例えば拡散システム、侵食システム、または対流システムに基づく植え込み可能なデバイス（例えば浸透圧ポンプ、生物分解性植え込み物、電気拡散システム、電気浸透システム、蒸気圧ポンプ、電解ポンプ、起泡ポンプ、圧電ポンプ、侵食ベースシステム、または電子機械システム）の手法によって対象へ送達され得る。
【０２９４】
いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片は、局所投与の手法によって対象へ治療的に送達される。
【０２９５】
本明細書において記載される抗体またはその断片の好適な用量は、対象においてがんを治療または予防することが可能である用量であり、様々な因子（例えば治療される対象の年齢、性別、及び重量、ならびに使用される特定の阻害物質化合物が挙げられる）に依存し得る。例えば、がんの有る対象を治療するには、同じ対象を治療するのに要求されるＩＬ－２７結合Ｆａｂ’抗体断片の用量に比較して、異なる用量の完全な抗ＩＬ－２７抗体が要求され得る。対象へ投与される用量に影響する他の因子としては、例えばがんのタイプまたは重症度が挙げられる。例えば、転移性黒色腫を有する対象は、神経膠芽腫の有る対象とは異なる投薬量の抗ＩＬ－２７抗体の投与を要求し得る。他の因子としては、例えば同時または以前の対象に影響する他の医学的障害、対象の全身の健康、対象の遺伝学的素因、食餌、投与時間、排泄率、薬物併用、及び対象へ投与される任意の他の追加の治療物質が挙げられ得る。任意の特定の対象のための特異的な投薬量及び治療レジメンが、治療する医療従事者（例えば医師または看護師）の判断にも依存するだろうことも理解されるべきである。好適な投薬量は、本明細書において記載される。
【０２９６】

医薬組成物は、治療有効量の本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片を含み得る。かかる有効量は、投与される抗体の効果、または２つ以上の薬剤が使用されるならば抗体及び１つもしくは複数の追加の活性剤の併用効果に部分的に基づいて、当業者によって容易に決定され得る。本明細書において記載される抗体またはその断片の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重、ならびに抗体（及び１つまたは複数の追加の活性剤）が個体における所望の応答（例えば腫瘍増殖の低減）を惹起する能力等の因子に従っても変動し得る。例えば、抗ＩＬ－２７抗体の治療有効量は、特定の障害、及び／または当技術分野において公知のもしくは本明細書において記載される特定の障害の症状のうちの任意の１つを阻害し得る（それらの重症度を軽減するか、またはそれらの発症を消失させる）及び／または予防し得る。治療有効量は、組成物の任意の毒性効果または有害効果を治療的に有益な効果が上回るものでもある。

【０２９７】

本明細書において記載される抗体またはその断片のうちの任意ものの好適なヒト用量は、例えば第Ｉ相用量漸増研究においてさらに評価され得る。例えばｖａｎ　Ｇｕｒｐ　ｅｔ　ａｌ．（２００８）Ａｍ　Ｊ　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　８（８）：１７１１－１７１８；Ｈａｎｏｕｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．（２００７）Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　１３（２，ｐａｒｔ　１）：５２３－５３１；及びＨｅｔｈｅｒｉｎｇｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　５０（１０）：３４９９－３５００を参照されたい。

【０２９８】

いくつかの態様において、組成物は、組成物が全体として治療的に有効であるように、本明細書において記載される抗体またはその抗原結合断片のうちの任意のもの、及び１つもしくは複数の（例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、または１１以上の）追加の治療剤を含有する。例えば、組成物は、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体及びアルキル化剤を含有することができ、抗体及び薬剤各々は、併用された場合に、対象においてがん（例えば黒色腫）を治療または予防するために治療的に有効な濃度である。

【０２９９】

かかる組成物の毒性及び治療物質有効性は、細胞培養または実験動物（例えば本明細書において記載されるがんのうちの任意のものの動物モデル）において、公知の薬学的手順によって決定され得る。これらの手順は、例えばＬＤ$_{50}$（集団の５０％に対する致死用量）及びＥＤ$_{50}$（集団の５０％における治療有効用量）を決定するために使用され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指標であり、ＬＤ$_{50}$／ＥＤ$_{50}$の比として表現され得る。高い治療指数を呈する抗体またはその抗原結合断片が好ましい。毒性副作用を示す組成物が使用され得るが、かかる化合物を影響を受けた組織の部位へ標的化する送達システムをデザインし、正常細胞への潜在的な損傷を最小限にし、それによって副作用を低減させるように注意を払うべきである。

【０３００】

細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投薬量範囲の処方において使用され得る。かかる抗体またはその抗原結合断片の投薬量は、概してほとんどまたはまったく毒性を伴わないＥＤ$_{50}$を含む、抗体または断片の循環濃度の範囲内に収まる。投薬量は、用いられる投薬形態及び利用される投与経路に依存してこの範囲内で変動し得る。本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体について、治療有効用量は、最初に細胞培養アッセイから推定され得る。用量は、細胞培養において決定されるＩＣ$_{50}$（すなわち症状の最大阻害の５０％を達成する抗体の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するように、動物モデルにおいて定められ得る。かかる情報は、ヒトにおける有用な用量のより正確な決定に使用され得る。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。例えば局所投与（例えば眼または関節への）が所望されるいくつかの態様において、細胞培養または動物モデルは、局所部位内の治療有効濃度の達成に要求される用量の決定に使用され得る。

【０３０１】
いくつかの態様において、方法は、がんのために他の療法と併用して遂行され得る。例えば、組成物は、放射線、外科手術、標的化化学療法もしくは細胞傷害性化学療法、化学放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、遺伝子療法、細胞移植療法、高精度医療、ゲノム編集療法、または他の薬物療法と同時に、それらの前に、またはそれらの後に、対象へ投与され得る。
【０３０２】
上で記載されるように、本明細書において記載される組成物（例えば抗ＩＬ－２７組成物）は、カポジ肉腫、白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄芽球前骨髄球骨髄単球性単球性の赤白血病（ｍｙｅｌｏｂｌａｓｔｓ ｐｒｏｍｙｅｌｏｃｙｔｅ ｍｙｅｌｏｍｏｎｏｃｙｔｉｃ ｍｏｎｏｃｙｔｉｃ ｅｒｙｔｈｒｏｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、Ｂｕｒｋｉｔｔリンパ腫及び辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、真性多血症リンパ腫、Ｈｏｄｇｋｉｎ病、非Ｈｏｄｇｋｉｎ病、多発性骨髄腫、Ｗａｌｄｅｎｓｔｒｏｍマクログロブリン血症、重鎖病、固形腫瘍、肉腫及び癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、Ｅｗｉｎｇ腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肝細胞癌、胆管癌、絨毛腫、精上皮腫、胎児性癌、Ｗｉｌｍ’ｓ腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起細胞腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽腫、鼻咽頭癌、食道癌、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系（ＣＮＳ）癌、子宮頸癌、絨毛腫、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内新生物、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌（小細胞、大細胞）、黒色腫、神経芽腫；口腔癌（例えば唇、舌、口、及び咽頭）、卵巣癌、膵臓癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、直腸癌；呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、ならびに尿路系癌等であるがこれらに限定されない、様々ながんの治療に使用され得る。
【０３０３】
併用療法
いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、１つまたは複数の追加の治療物質または治療（例えばがんについての別の治療物質または治療）と併用され得る。例えば、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、１つまたは複数の追加の治療物質と併用して対象（例えばヒト患者）へ投与され得、当該併用は、がんを有するかまたは発症するリスクがある対象へ治療利益を提供する。
【０３０４】
いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分及び１つまたは複数の追加の治療物質は、同じ時間に（例えば同時に）投与される。他の態様において、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は時間内で第一に投与され、１つまたは複数の追加の治療物質は時間内で第二に（例えば逐次的に）投与される。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療物質は時間内で第一に投与され、抗ＩＬ－２７抗体は時間内で第二に投与される。
【０３０５】
本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片は、以前または現在施されている治療法を補充または増大し得る。例えば抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片による治療に際して、１つまたは複数の追加の治療物質の投与は、停止または減退させることができ、例えばより低いレベルで投与され得る。いくつかの態様において、以前の療法の投与は維持され得る。いくつかの態様において、以前の治療法は、抗ＩＬ－２７抗体のレベルが治療効果を提供するのに十分なレベルを到達するまで、維持される

だろう。

【０３０６】

いくつかの態様において、本開示は、対象においてがんを治療する方法であって、ＩＬ－２７へ特異的に結合しアンタゴナイズする、有効量の本開示によって提供される単離された抗体またはその抗原結合部分を、１つまたは複数の追加の治療剤または手順と併用して、対象へ投与することを含み、第２の治療剤または手順が、化学療法、標的化抗癌療法、腫瘍溶解性薬物、細胞傷害剤、免疫ベース療法、サイトカイン、外科的手順、放射線による手順、共刺激分子の活性化物質、阻害分子の阻害物質、ワクチン、もしくは細胞免疫療法、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、前記方法を提供する。

【０３０７】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＭ－３阻害物質、ＬＡＧ－３阻害物質、ＴＩＧＩＴ阻害物質、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質、ＴＡＭ阻害物質、ＳＴＩＮＧアゴニスト、４－１ＢＢアゴニスト、またはそれらの組み合わせである。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、ＣＣＲ８アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせである。いくつかの態様において、抗ＣＤ７３は、例えば米国公開番号２０１９／００３１７６６Ａ１（それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で開示される任意の抗ＣＤ７３抗体である。いくつかの態様において、抗ＣＤ３９は、例えば国際公開番号ＷＯ２０１９／１７８２６９　Ａ２（それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で開示される任意の抗ＣＤ３９抗体である。

【０３０８】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＰＤ－１アンタゴニストである。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤＲ００１、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ＲＥＧＮ２８１０、ＴＳＲ－０４２、ＰＦ－０６８０１５９１、及びＡＭＰ－２２４からなる群から選択される。ある特定の態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＰＤ－Ｌ１阻害物質である。いくつかの態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害物質は、ＦＡＺ０５３、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びＢＭＳ－９３６５５９からなる群から選択される。いくつかの態様において、本開示は、抗ＰＤ－１抗体の１つまたは複数の活性を促進する（例えばＰＤ－１媒介性サイトカイン分泌を促進する；抗ＰＤ－１媒介性ＴＮＦα分泌を促進する；抗ＰＤ－１抗体へ曝露された細胞からの抗ＰＤ－１媒介性ＩＬ－６分泌を促進する）方法であって、抗ＰＤ－１抗体と同時にまたはそれへ逐次的に、本開示によって提供される抗体またはその抗原結合部分へ細胞を曝露し、それによって抗ＰＤ１抗体の１つまたは複数の活性を促進することを含む、前記方法を提供する。

【０３０９】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、カボザンチニブ（ＣＡＢＯＭＥＴＹＸ（登録商標））、アキシチニブ（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標））、レンバチニブ（ＬＥＮＶＩＭＡ（登録商標））、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、エパカドスタット、ＮＫＴＲ－２１４（ＣＤ－１２２バイアスアゴニスト）、チボザニブ（ＦＯＴＩＶＤＡ（登録商標））、アベキシノスタット、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、トレメリムマブ、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））、ラムシルマブ（ＣＹＲＡＭＺＡ（登録商標））、ニラパリブ、サボリチニブ、ボロラニブ（Ｘ－８２）、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＯ（登録商標））、ドナフェニブ（マルチキナーゼ阻害物質）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、ペキサスチモジン・デバシレプベク（ＪＸ－５９４）、ラムシルマブ（ＣＹＲＡＭＺＡ（登録商標））、アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１）、カプセル化ドキソルビシン（ＴＨＥＲＭＯＤＯＸ（登録商標））、チバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、ＡＤＩ－ＰＥＧ　２０、ビニメチニブ、メシル酸アパチニブ、ニンテダニブ、リリルマブ、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））

、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、アベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＭＺＩ（登録商標））、セミプリマブ－ｒｗｌｃ（ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標））、チスレリズマブ、及び／またはスパルタリズマブである。

【０３１０】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＩＭ－３阻害物質であり、任意選択で、ＴＩＭ－３阻害物質は、ＭＧＢ４５３またはＴＳＲ－０２２である。

【０３１１】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＬＡＧ－３阻害物質であり、任意選択で、ＬＡＧ－３阻害物質は、ＬＡＧ５２５、ＢＭＳ－９８６０１６、及びＴＳＲ－０３３からなる群から選択される。

【０３１２】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＩＧＩＴ阻害物質である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＴＡＭ（Ａｘｌ、Ｍｅｒ、Ｔｙｒｏ）阻害物質である。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＳＴＩＮＧアゴニストである。いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、４－１ＢＢアゴニストである。

【０３１３】

いくつかの態様において、１つまたは複数の追加の治療剤は、チロシンキナーゼ阻害物質、アデノシン軸を標的化する薬剤（例えばＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、またはＡ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、もしくはデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニスト）、ＣＣＲ８アンタゴニスト、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせである。

【０３１４】

化学療法剤との併用

本発明の組成物との併用及び／または共投与に好適な化学療法剤としては、例えば：タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド（ｔｅｎｏｐｏｓｉｄｅ）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルチシン（ｃｏｌｃｈｉｃｉｎ）、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン（ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｎｔｈｒａｎｃｉｎｄｉｏｎｅ）、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びピューロマイシン、ならびにそれらの類似体または同族体が挙げられる。さらなる薬剤としては、例えば抗代謝物質（例えばメトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ））、アルキル化剤（例えばメクロレタミン、ｔｈｉｏＴＥＰＡ、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、ｃｉｓ－ジクロルジアミン（ｄｉｃｈｌｏｒｄｉａｍｉｎｅ）白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）、プロカルバジン、アルトレタミン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、または四硝酸トリプラチン）、アントラサイクリン（例えばダウノルビシン（以前はダウノマイシン）及びドキソルビシン）、抗生物質（例えばダクチノムシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｃｉｎ）（以前はアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ））、ならびに抗有糸分裂剤（例えばビンクリスチン及びビンブラスチン）及びテモゾロマイドが挙げられる。

【０３１５】

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストとの併用

いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ヒトＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１へ特異的に結合し、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１生

物学的活性、及び／またはヒトＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１シグナリングによって媒介される下流経路（複数可）及び／または細胞プロセス、あるいは他のヒトＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１媒介される機能を阻害する、１つまたは複数のＰＤ－１アンタゴニストと併用される（例えば併用で投与される）。

【０３１６】

したがって、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１生物学的活性（ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１シグナリングによって媒介される下流経路及び／または細胞プロセス（ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１への受容体結合及び／または細胞応答の惹起等）が挙げられる）を、直接またはアロステリックに、ブロック、アンタゴナイズ、抑制、阻害、または低減するＰＤ－１アンタゴニストが、本明細書において提供される。細胞または対象によって産生されるヒトＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の量（ｑｕａｎｔｉｔｙ）または量（ａｍｏｕｎｔ）を低減するＰＤ－１アンタゴニストも、本明細書において提供される。

【０３１７】

いくつかの態様において、本開示は、ヒトＰＤ－１を結合し、ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１結合を防止、阻害、または低減するＰＤ－１アンタゴニストを提供する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１をコードするｍＲＮＡに結合し、翻訳を防止する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１をコードするｍＲＮＡに結合し、分解及び／またはターンオーバーを引き起こす。

【０３１８】

いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１のシグナリングまたは機能を阻害する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１が、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、またはＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方へ結合することをブロックする。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がＰＤ－Ｌ１へ結合することをブロックする。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がＰＤ－Ｌ２へ結合することをブロックする。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２へ結合することをブロックする。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１に特異的に結合する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２に特異的に結合する。

【０３１９】

いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がその同族のリガンドへ結合することを阻害する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がＰＤ－Ｌ１へ結合すること、ＰＤ－１がＰＤ－Ｌ２へ結合すること、またはＰＤ－１がＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方へ結合することを阻害する。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１がその同族のリガンドへ結合することを阻害しない。

【０３２０】

いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１へ特異的に結合する、単離された抗体（ｍＡｂ）またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１へ特異的に結合する、抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－Ｌ１へ特異的に結合する、抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－Ｌ１へ結合し、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する、抗体または抗原結合断片である。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１へ結合し、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する、抗体または抗原結合断片である。

【０３２１】

ＰＤ－１と、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２のいずれか１つまたは両方との間の相互作用を阻害または混乱させる複数の免疫チェックポイントアンタゴニストは

、臨床開発において、またはがんの治療のために臨床医に、現在利用可能である。

【０３２２】

本開示によって提供される組成物、方法、及び使用のうちの任意のものにおいて、ＰＤ－１アンタゴニストを構成し得る抗ヒトＰＤ－１抗体またはその抗原結合断片の例としては、ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）（ペムブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ｈ４０９Ａ１１；ＵＳ８９５２１３６、ＵＳ８３５４５０９、ＵＳ８９００５８７、及びＥＰ２１７０９５９を参照、それらのすべては、参照することによってそれらの全体が本明細書に含まれる；Ｍｅｒｃｋ）、ＯＰＤＩＶＯ（登録商標）（ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ－１１０６、ＯＮＯ－４５３８）；ＵＳ７５９５０４８、ＵＳ８７２８４７４、ＵＳ９０７３９９４、ＵＳ９０６７９９９、ＥＰ１５３７８７８、ＵＳ８００８４４９、ＵＳ８７７９１０５、及びＥＰ２１６１３３６を参照、それらのすべては、参照することによってそれらの全体が本明細書に含まれる；Ｂｒｉｓｔｏｌ Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、ＭＥＤＩ０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＢＧＢ－Ａ３１７及びＢＧＢ－１０８（ＢｅｉＧｅｎｅ）、２４４Ｃ８及び３８８Ｄ４（ＷＯ２０１６１０６１５９を参照、それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される；Ｅｎｕｍｅｒａｌ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ）、ＰＤＲ００１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ならびにＲＥＧＮ２８１０（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）が挙げられるがこれらに限定されない。したがっていくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ペムブロリズマブである。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ニボルマブである。

【０３２３】

本開示によって提供される組成物、方法、及び使用のうちの任意のものにおいて、ＰＤ－１アンタゴニストを構成し得る抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片の例としては、ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標）（アベルマブ、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＷＯ２０１３／７９１７４を参照、それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される；Ｍｅｒｃｋ／Ｐｆｉｚｅｒ）、ＩＭＦＩＮＺＩ（登録商標）（デュルバルマブ、ＭＥＤＩ４７３６）、ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標）（アテゾリズマブ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＲＧ７４４６；ＷＯ２０１０／０７７６３４を参照、それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される；Ｒｏｃｈｅ）、ＭＤＸ－１１０５（ＢＭＳ－９３６５５９、１２Ａ４；ＵＳ７９４３７４３及びＷＯ２０１３／１７３２２３を参照、それらの両方は、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される；Ｍｅｄａｒｅｘ／ＢＭＳ）、及びＦＡＺ０５３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）が挙げられるがこれらに限定されない。したがっていくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、アベルマブである。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、デュルバルマブである。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、アテゾリズマブである。

【０３２４】

いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１またはヒトＰＤ－Ｌ１へ特異的に結合するイムノアドヘシン（例えば定常領域（免疫グロブリン分子のＦｃ領域等）へ縮合されたＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外部分またはＰＤ－１結合部分を含有する融合タンパク質）である。ＰＤ－１へ特異的に結合するイムノアドヘシオン（ｉｍｍｕｎｏａｄｈｅｓｉｏｎ）分子の例は、ＷＯ２０１０／０２７８２７及びＷＯ２０１１／０６６３４２（それらの両方は、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）中で記載される。いくつかの態様において、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１へ特異的に結合するＰＤ－Ｌ２－ＦＣ融合タンパク質である、ＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても公知である）である。

【０３２５】

ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１へ結合し、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１シグナリング経路を混乱させる任意のＰＤ－１アンタゴニストが、本明細書において開示される組成物、方法、及び使用に好適であることは当業者によって理解されるだろう。

【０３２６】

いくつかの態様において、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストは、小分子、核酸、ペ

プチド、ペプチド模倣物、タンパク質、炭水化物、炭水化物誘導体、またはグリコポリマーである。例示的な小分子ＰＤ－１阻害物質は、Ｚｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１６）Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ　Ｔｏｄａｙ　２１（６）：１０２７－１０３６中で記載される。

【０３２７】

ＴＩＭ－３阻害物質との併用

いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ＴＩＭ－３阻害物質と併用される（例えば併用で投与される）。ＴＩＭ－３阻害物質は、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであり得る。いくつかの態様において、ＴＩＭ－３阻害物質は、ＭＧＢ４５３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＴＳＲ－０２２（Ｔｅｓａｒｏ）、またはＬＹ３３２１３６７（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）から選ばれる。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ＭＧＢ４５３と併用して投与される。いくつかの態様において、抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ＴＳＲ－０２２と併用して投与される。

【０３２８】

ＬＡＧ－３阻害物質との併用

いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ＬＡＧ－３阻害物質と併用される（例えば併用で投与される）。ＬＡＧ－３阻害物質は、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであり得る。いくつかの態様において、ＬＡＧ－３阻害物質は、ＬＡＧ５２５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＢＭＳ－９８６０１６（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ＴＳＲ－０３３（Ｔｅｓａｒｏ）、ＭＫ－４２８０（Ｍｅｒｃｋ及びＣｏ）、またはＲＥＧＮ３７６７（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）から選ばれる。

【０３２９】

その他の併用

いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、ＴＩＧＩＴ阻害物質、キナーゼ阻害物質（例えばチロシンキナーゼ阻害物質（ＴＫＩ））、ＣＤ１１２Ｒ阻害物質、ＴＡＭ受容体阻害物質、４－１ＢＢ　ＳＴＩＮＧアゴニスト、及び／または、アゴニスト、あるいはそれらの組み合わせと併用される（例えば併用で投与される）。いくつかの態様において、本開示によって提供される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合部分は、チロシンキナーゼ阻害物質、アデノシン軸を標的化する薬剤（例えばＣＤ３９アンタゴニスト、ＣＤ７３アンタゴニスト、またはＡ２ＡＲアンタゴニスト、Ａ２ＢＲアンタゴニスト、もしくはデュアルＡ２ＡＲ／Ａ２ＢＲアンタゴニスト）、ＣＣＲ８アンタゴニスト、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト、ＶＥＧ－Ｆ阻害物質、またはそれらの組み合わせと併用される（例えば併用で投与される）。

【０３３０】

検出方法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片は、生物学的サンプル中のヒトＩＬ－２７の検出及び／または定量の方法において利用され得る。したがって、本明細書において記載される抗ＩＬ－２７抗体またはその抗原結合断片は、患者における疾患（例えばがん）の診断、予後予測、及び／または進行の決定に有益である。

【０３３１】

本明細書において定義されるように、がんの改善について対象（例えばヒト患者）をモニタリングすることは、疾患パラメーターの変化（例えば腫瘍増殖の低減）についての対象を評価することを意味する。いくつかの実施形態において、評価は、投与の、少なくとも１時間、例えば少なくとも２、４、６、８、１２、２４、もしくは４８時間、または少なくとも１日、２日、４日、１０日、１３日、２０日、もしくはそれ以上、または少なくとも１週、２週、４週、１０週、１３週、２０週間、もしくはそれ以上後に遂行される。対象は、以下の期間：治療の開始前；治療の間；または治療の１つもしくは複数の要素が施された後、のうちの１つまたは複数で評価され得る。評価は、さらなる治療についての

必要性を評価すること（例えば投薬量、投与の頻度、または治療の継続期間を改変するべきかどうかを評価すること）を含み得る。評価は、選択された治療法様式を追加または撤回する必要性を評価すること（例えば本明細書において記載されるがんについての治療のうちの任意ものを追加または撤回すること）も含み得る。

【０３３２】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象からのサンプル中のＩＬ－２７を検出する方法であって、（ａ）ＩＬ－２７がサンプル中に存在するならば検出抗体が検出抗体－ＩＬ－２７複合体を形成することを可能にする条件下で、対象からのサンプルを検出抗体と接触させ、検出抗体が、本開示によって提供される抗体またはその抗原結合断片であること；及び（ｂ）ステップ（ａ）において産生された複合体があるならば、その存在を検出すること、を含む、前記方法を提供する。

【０３３３】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象におけるＩＬ－２７関連がんを検出する方法であって、（ａ）ＩＬ－２７がサンプル中に存在するならば検出抗体が検出抗体－ＩＬ－２７複合体を形成することを可能にする条件下で、ＩＬ－２７関連がんを有する疑いのある対象からのサンプルを検出抗体と接触させ、検出抗体が、本開示によって提供される抗体またはその抗原結合部分であること；及び（ｂ）ステップ（ａ）において産生された複合体があるならば、その存在を検出すること、を含む、前記方法を提供する。いくつかの実施形態において、検出抗体は、検出可能な標識へカップルされる。いくつかの実施形態において、方法は、サンプルを捕捉抗体と接触させて、ＩＬ－２７がサンプル中に存在するならばＩＬ－２７及び捕捉抗体を含む複合体を産生し、捕捉抗体が、本開示によって提供される抗体またはその抗原結合部分であることをさらに含む。

【０３３４】

いくつかの実施形態において、捕捉抗体は、固体支持体上に固定化される。いくつかの実施形態において、サンプルは、検出抗体の前に捕捉抗体と接触させられる。いくつかの実施形態において、サンプルは、体液サンプルである。いくつかの実施形態において、体液サンプルは、血液、血清、血漿、細胞溶解物、または組織溶解物である。

【０３３５】

いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌、肺癌、胃食道癌、卵巣癌、子宮内膜癌、黒色腫、白血病、及びリンパ腫から選択される。いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌（ＲＣＣ）である。他の実施形態において、がんは、肝細胞癌（ＨＣＣ）である。いくつかの実施形態において、がんは、白血病及びリンパ腫から選択される。いくつかの実施形態において、がんは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。

【実施例】

【０３３６】

本開示は、その具体的な態様を参照して記載されているが、本開示の真の趣旨及び範囲から逸脱せずに、当業者によって、様々な変化が行われ得ること及び均等物が置換され得ることを理解されたい。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセスステップ（複数可）を、本開示の目的、趣旨、及び範囲へ適合させるように、多くの修飾が行われ得る。すべてのかかる修飾は、本開示の範囲内であるように意図される。

【０３３７】

実施例１：ヒトＩＬ－２７のＰ２８サブユニットに特異的に結合する抗ＩＬ－２７抗体の酵母における生成

複数のエピトープビンを提示する抗ＩＬ－２７抗体を、以下で記載される方法を使用して、８つのナイーブなヒト合成酵母ライブラリーから選択した。

【０３３８】

材料及び方法

約10^9の多様性の各々の８つのナイーブなヒト合成酵母ライブラリーを、以前に記載されるように、増殖させた（例えばＸｕ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅ

ｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ ２６（１０）：６６３－６７０；ＷＯ２００９０３６３７９；ＷＯ２０１０１０５２５６；及びＷＯ２０１２００９５６８を参照、それらのすべては、参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される）。選択の最初の２ラウンドについては、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ ＭＡＣＳシステムを利用する磁気ビーズ選別技法を、以前に記載されるように遂行した（例えばＳｉｅｇｅｌ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８６（１－２）：１４１－１５３を参照、それは、参照することによってその全体が本明細書に援用される）。

【０３３９】

簡潔には、酵母細胞（約10^{10}細胞／ライブラリー）を、洗浄バッファー（リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）／０．１％のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ））中で、３ｍＬの１００ｎＭのビオチン化抗原（組み換えヒトＩＬ－２７；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）により３０℃で３０分間インキュベーションした。４０ｍＬの氷冷洗浄バッファーにより１回洗浄した後に、細胞ペレットを２０ｍＬの洗浄バッファー中で再懸濁し、ストレプトアビジンマイクロビーズ（５００μＬ）を酵母へ添加し、４℃で１５分間インキュベーションした。次に、酵母細胞をペレット化し、２０ｍＬの洗浄バッファー中で再懸濁し、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ ＬＳカラムの上に装填した。２０ｍＬを装填した後に、カラムを３ｍＬの洗浄バッファーにより３回洗浄した。次いでカラムを磁界から除去し、酵母細胞を５ｍＬの増殖培地により溶出し、次いで一晩に増殖させた。続く選択のラウンドを、フローサイトメトリーを使用して遂行した。およそ2×10^{7}の酵母細胞をペレット化し、洗浄バッファーにより３回洗浄し、平衡条件下の漸減濃度のビオチン化抗原（１００から１ｎＭ）、種交差反応性を得るために３０ｎＭの異なる種のビオチン化抗原、または選択から非特異的抗体を除去するために多特異性枯渇試薬（ＰＳＲ）のいずれかにより３０℃でインキュベーションした。ＰＳＲ枯渇のために、ライブラリーを、１：１０希釈のビオチン化ＰＳＲ試薬によりインキュベーションした。

【０３４０】

次いで酵母細胞を洗浄バッファーにより２回洗浄し、ＬＣ－ＦＩＴＣ（１：１００を希釈）、及びＳＡ－６３３（１：５００希釈）またはＥＡＰＥ（１：５０希釈）のいずれかの二次試薬により４℃で１５分間染色した。洗浄バッファーにより２回洗浄した後に、細胞ペレットを０．３ｍＬの洗浄バッファー中で再懸濁し、ストレーナーキャップ付き選別チューブへ移した。ＦＡＣＳ ＡＲＩＡソーター（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して選別を遂行し、所望される特徴を備えた抗体を選択するように選別ゲートを決定した。所望される特徴のすべてを備えた集団が得られるまで、選択ラウンドを反復した。選別の最終なラウンド後に、酵母細胞をプレーティングし、特徴評価のために個別のコロニーを拾い上げた。

【０３４１】

軽鎖多様化

抗体のさらなる探索及び改善のために、軽鎖多様化プロトコルを一次探索相の間に使用した。

【０３４２】

軽鎖バッチ多様化プロトコル：ナイーブ選択アウトプットからの重鎖プラスミドを、スマッシュ・アンド・グラブを介して酵母から抽出し、Ｅ．ｃｏｌｉ中で増殖させ、後続してそこから精製し、5×10^{6}の多様性で軽鎖ライブラリーの中へ形質転換した。ナイーブ探索と同じ条件を利用して、１ラウンドのＭＡＣＳ及び４ラウンドのＦＡＣＳにより選択を遂行した。

【０３４３】

抗体最適化

抗体の最適化を、以下に記載されるように重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の中へ多様性を導入することによって遂行した。

【０３４４】

ＣＤＲＨ１及びＣＤＲＨ２の選択：単一抗体のＣＤＲＨ３を、1×10^{8}の多様性のＣ

ＤＲＨ１バリアント及びＣＤＲＨ２バリアントを備えたあらかじめ作製したライブラリーの中へ組み換え、ナイーブ探索において記載されるように１ラウンドのＭＡＣＳ及び４ラウンドのＦＡＣＳにより選択を遂行した。異なるＦＡＣＳラウンドにおいて、ライブラリーを、ＰＳＲ結合、種交差反応性、及びタイトレーションまたは親のＦａｂ前複合体形成による親和性圧力について調査し、所望される特徴を備えた集団を得るように選別を遂行した。

【０３４５】

抗体の産生及び精製

酵母クローンを飽和まで増殖させ、次いで振盪しながら３０℃で４８時間誘導した。誘導後に、酵母細胞をペレット化し、上清を精製のために採取した。プロテインＡカラムを使用してＩｇＧを精製し、酢酸（ｐＨ２．０）により溶出した。Ｆａｂ断片をパパイン消化によって生成し、ＫａｐｐａＳｅｌｅｃｔ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ ＬｉｆｅＳｃｉｅｎｃｅｓ）上で精製した。

【０３４６】

ＦｏｒｔｅＢｉｏ K_D測定

ＦｏｒｔｅＢｉｏ親和性測定を、概して以前に記載されるようにＯｃｔｅｔ ＲＥＤ３８４で遂行した（例えばＥｓｔｅｐ ｅｔ ａｌ，Ｈｉｇｈ ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｓｏｌｕｔｉｏｎ－ｂａｓｅｄ ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ａｎｔｉｇｅｎ ａｆｆｉｎｉｔｙ ａｎｄ ｅｐｉｔｏｐｅ ｂｉｎｎｉｎｇ．Ｍａｂｓ ５（２），２７０－２７８ （２０１３）を参照、参照することによってその全体が本明細書に援用される）。簡潔には、ＩｇＧをＡＨＱセンサーの上へオンラインで装填することによって、ＦｏｒｔｅＢｉｏ親和性測定を遂行した。センサーをアッセイバッファー中でオフラインで３０分間平衡化し、次いでベースライン確立のためにオンラインで６０秒間モニタリングした。ＩｇＧを装填したセンサーを１００ｎＭの抗原へ３分間曝露し、その後にオフレート測定のためにアッセイバッファーへ３分間移した。すべての動態を、１：１結合モデルを使用して分析した。組み換えヒトＩＬ－２７タンパク質（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ：２５２６－ＩＬ）を、抗原として使用した。抗ＩＬ－２７抗体についての親和性測定は図１中で示す。

【０３４７】

ＦｏｒｔｅＢｉｏエピトープビニング／リガンドブロッキング

エピトープビニング／リガンドブロッキングを、標準的サンドイッチフォーマットの交差ブロッキングアッセイを使用して遂行した。対照の抗標的ＩｇＧを、ＡＨＱセンサーの上へ装填し、センサー上の占有されていないＦｃ結合部位を関連性がないヒトＩｇＧ１抗体によりブロックした。次いでセンサーを１００ｎＭの標的抗原、続いて第２の抗標的抗体またはリガンドへ曝露した。抗原会合後の第２の抗体またはリガンドによる追加の結合は、占有されていないエピトープ（非競合物質）を示し、その一方で、結合無しは、エピトープブロッキング（競合物質またはリガンドブロッキング）を示さす。

【０３４８】

ＭＳＤ－ＳＥＴ動態アッセイ

平衡親和性測定を以前に記載されるように遂行した（Ｅｓｔｅｐ ｅｔ ａｌ．，２０１３）。溶解平衡タイトレーション（ＳＥＴ）を、抗原を１０～１００ｐＭで一定に保持して、ＰＢＳ＋０．１％のＩｇＧ不含有ＢＳＡ（ＰＢＳＦ）中で遂行し、５～１００ｎＭで開始する抗体の３～５倍連続希釈物によりインキュベーションした（実験条件はサンプルに依存性する）。抗体（ＰＢＳ中で２０ｎＭ）を、標準的結合ＭＳＤ－ＥＣＬプレートの上に４℃で一晩または室温で３０分間コーティングした。次いでプレートを７００ｒｐｍで振盪しながら３０分間ブロックし、続いて洗浄バッファー（ＰＢＳＦ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ（登録商標） ２０）により３回洗浄した。ＳＥＴサンプルをプレート上に適用し、７００ｒｐｍで振盪しながら１５０秒間インキュベーションし、続いて１回洗浄した。プレート上に捕捉された抗原を、ＰＢＳＦ中の２５０ｎｇ／ｍＬのスルホタグ（ｓｕｌｆｏｔａｇ）標識ストレプトアビジンによるプレートの３分間インキュベーションによ

って検出した。プレートを洗浄バッファーにより３回洗浄し、次いで界面活性物質を含む１×Ｒｅａｄ Ｂｕｆｆｅｒ Ｔを使用して、ＭＳＤ Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒ ２４００機器で読み取った。パーセント遊離抗原を、タイトレーションされた抗体の関数としてＰｒｉｓｍでプロットし、二次方程式へフィッティングさせてK$_D$を得た。スループットを改善するために、ＳＥＴサンプル調製を含むＭＳＤ－ＳＥＴ実験を通して、液体ハンドリングロボットを使用した。

【０３４９】

実施例２：抗ＩＬ－２７抗体の組み換えヒトＩＬ－２７への結合

実施例１中で記載される抗ＩＬ－２７抗体が組み換えヒトＩＬ－２７へ結合する能力を、ＥＬＩＳＡによって査定した。簡潔には、Ｎｕｎｃ ＭａｘｉＳｏｒｐ ＥＬＩＳＡ Ｐｌａｔｅｓ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ ＃４４－２４０４－２１）を、１００μＬ／ウェルの組み換えヒトＩＬ－２７（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ ＃２５２６－ＩＬ／ＣＦ）（０．５μｇ／ｍＬにＰＢＳ中で希釈した）によりコーティングし、シールし、４℃で一晩でインキュベーションした。プレートを、１００μＬ／ウェルの洗浄バッファー（ＰＢＳ＋０．０１％のＴｗｅｅｎ（登録商標））により３回洗浄した。次いでプレートを、２００μＬ／ウェルのブロッキングバッファー（ＰＢＳ＋０．１％のＢＳＡ＋０．０１％のＴｗｅｅｎ（登録商標））により、振盪しながら室温（ＲＴ）で１時間ブロックした。ブロッキングバッファーをデカントし、１ウェルあたり１００μＬの希釈された対照抗体及び抗ＩＬ－２７抗体を示されるように添加した。１０ポイントの連続希釈物を、１μｇ／ｍＬの最高の濃度から開始して、１：１０の抗体の希釈によって各々の抗体について生成した。プレートを、振盪しながらＲＴで１～２時間インキュベーションした。プレートを、１００μＬ／ウェルの洗浄バッファーにより３回洗浄した。１００μＬ／ウェルの抗ヒトＩｇＧ二次抗体（ＳｏｕｔｈｅｒｎＢｉｏｔｅｃｈ；カタログ番号２０１４－０５）を添加した（１：５０００にブロッキングバッファー中で希釈した）。次いでプレートを、振盪しながらＲＴで１時間インキュベーションした。１時間のインキュベーション後に、プレートを、１００μＬ／ウェルの洗浄バッファーにより３回洗浄した。プレートを顕色させるために、１００μＬ／ウェルのＴＭＢ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＃００－２０２３）を添加した。標準曲線のウェル中で青色の顕色が観察され、希釈された対照抗体の最高濃度が濃青色に到達してすぐに（５～１０分間）、５０μＬ／ウェルのＳＴＯＰ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ ＃ＳＳ０４）を添加した（色は黄色へ変化するだろう）。顕色させたプレートを、反応停止の３０分間以内に４５０ｎｍ（波長補正のために５７０ｎｍのものを引いた）で読み取った。

【０３５０】

例えば、生化学的親和性及び特異性の研究から、抗ＩＬ－２７抗体である抗ＩＬ－２７Ａｂ１が、ヘテロ二量体サイトカインＩＬ－２７のｐ２８サブユニット（しかしＥＢＩ３サブユニットではない）へ、結合すること示された。抗ＩＬ－２７ Ａｂ１は、ヒト、非ヒト霊長動物、及び齧歯動物の組み換えＩＬ－２７へ結合し、結合の程度は種間で異なっていた。抗ＩＬ ２７ Ａｂ１のＩＬ－２７への結合特異性は、約４５００の細胞表面分子及び可溶性分子のパネルに対する試験によって確認され、オフターゲット結合は観察されなかった。ＩＬ－２７のその受容体ＩＬ－２７ＲＡ（ＷＳＸ－１）についての結合特異性も確認され、他の細胞表面受容体はヒトＩＬ ２７に結合しなかった。抗ＩＬ－２７ Ａｂ１がヒトＩＬ ２７とＩＬ－２７ＲＡ（ＷＳＸ－１）との間の相互作用をブロックする能力を、表面プラズモン共鳴によって確認した。

【０３５１】

本明細書において開示される抗体の結合を、複数のモデルシステム中で査定した。ヒトＩＬ－２７がマウス細胞に対して生物学的に活性があるので、ＤＮＡミニサークル送達を使用するマウスにおけるヒトＩＬ－２７の全身的な過剰発現を利用して、全ゲノムのマイクロアレイ分析、フローサイトメトリー、及び血清サイトカイン分析によってインビボのＩＬ－２７媒介性効果を分析した。インビボのＩＬ－２７によって調節されるマーカーの多くは、ヒト細胞ベースのアッセイにおける知見と一致していた。抗ＩＬ－２７ Ａｂ３

を、播種性Ｂ１６腫瘍モデルにおいても評価した。その設定において、抗ＩＬ－２７　Ａｂ３による処理は、ＩＬ－２７リガンド（ＩＬ－２７ｐ２８、ＥＢＩ３）または受容体（ＩＬ－２７ＲＡ）の様々な構成要素を欠損するマウスにおいて観察される表現型と一致する結果を示した。

【０３５２】

まとめると、これらの研究から、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（及びその同胞の抗ＩＬ－２７Ａｂ３）がマウスにおけるＩＬ　２７欠損の表現型をコピーすることができ、ＩＬ－２７へ高親和性で特異的に結合し、その免疫抑制効果を単独またはＰＤ－Ｌ１ブロッキング剤との併用のいずれかで阻害することができることが実証される。

【０３５３】

実施例３：抗ＩＬ２７抗体はＳＴＡＴ１のリン酸化をインビトロで阻害する

ＩＬ－２７受容体（ＩＬ－２７Ｒ）を介するＩＬ－２７シグナリングは、シグナル伝達兼転写活性化因子１（ＳＴＡＴ１）ポリペプチド（ｐＳＴＡＴ１）のリン酸化をもたらす。実施例１において記載される抗ＩＬ－２７抗体を、ヒト全血液、ヒトＰＢＭＣ、Ｕ９３７骨髄性細胞（組織球性リンパ腫細胞株）、及びＨＵＴ－７８　Ｔ細胞リンパ腫細胞における、ＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化を阻害するそれらの能力について、フローサイトメトリーによって試験した。

【０３５４】

抗ＩＬ－２７抗体を、ヒト全血液におけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化を阻害するそれらの能力について試験した。簡潔には、ＥＤＴＡで血液凝固を阻止したヒト全血液（室温で保存した）を、このアッセイにおいて使用した。４５μＬの血液を、ディープウェルの丸底プレート（Ｐｈｅｎｉｘ　＃８５０３５６）の各々のウェルの中へ分配し、プレート加熱装置（ＥｃｈｏＴｈｅｒｍ　ＩＣ２０）で、または３７℃のインキュベーター中で３７℃で３０分間暖めた。抗ＩＬ－２７抗体を、ポリプロピレンＶ底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３３６３）中でエンドトキシン不含有ＰＢＳ（Ｔｅｋｎｏｖａ　＃Ｐ０３００）中で１０×の最高濃度へ希釈した。抗ＩＬ－２７抗体を、エンドトキシン不含有ＰＢＳ中で所望に応じて連続的に希釈した。ＰＢＳ単独を、非刺激対照及び刺激対照のためにウェルへ添加した。５μＬの各々の希釈物を４５μＬの血液のウェルへ添加し、プレート振盪機（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　Ｍｉｘ　Ｍａｔｅ）上で１０００ＲＰＭで１５秒間振盪することによって混合した。プレートを、プレート加熱装置で、または３７℃のインキュベーター中で３７℃で６０分間インキュベーションした。

【０３５５】

１０μｇの組み換えヒトＩＬ－２７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　＃２５２６－ＩＬ）のバイアルに、１００μＬのＰＢＳ＋０．１％のＢＳＡ（１０％のＢＳＡ　Ｓｉｇｍａ　＃Ａ１５９５から作製した）を添加して、１００μｇ／ｍＬへ再構成した。組み換えｈＩＬ－２７（ｒｈＩＬ－２７）の作業ストックを、エンドトキシン不含有ＰＢＳ中で２００ｎｇ／ｍＬへの希釈によって調製した。６０分間のインキュベーション後に、５μＬの２００ｎｇ／ｍＬのｒｈＩＬ－２７を刺激血液の各々のウェルへ添加した。５μＬのＰＢＳを非刺激対照ウェルへ添加した。プレートをプレート振盪機上で１０００ＲＰＭで１５秒間振盪した。プレートを３７℃で３０分間インキュベーションした。

【０３５６】

３０分間のインキュベーション後に、細胞を固定した。Ｌｙｓｅ／Ｆｉｘ試薬（ＢＤ　＃５５８０４９）を滅菌水（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃ＳＨ３０５２９０２）中で１：５に希釈し、水浴中で３７℃へ暖めた。５００μＬのＬｙｓｅ／Ｆｉｘ試薬をディープウェルプレートの各々のウェルへ添加し、プレートをプレート振盪機上で１０００ＲＰＭで１５秒間混合した。プレートを３７℃で１５分間インキュベーションした。

【０３５７】

１５分間のインキュベーション後に、プレートを室温で１５００ＲＰＭで５分間遠心分離し（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ遠心分離機５８１０Ｒ）、上清をはたいて廃棄した。１ウェルあたり１ｍＬのエンドトキシン不含有ＰＢＳを添加し、プレートを１０００ＲＰＭで１５

秒間プレート振盪機上で振盪した。プレートを室温で１５００ＲＰＭで５分間遠心分離し（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ遠心分離機５８１０Ｒ）、上清をはたいて廃棄した。細胞ペレットはプレート中に残った。

【０３５８】

細胞ペレットを、５０μＬのＦＡＣＳバッファー（ＰＢＳ、Ｇｉｂｃｏ　＃１４１９０－１４４　／２％のＦＢＳ、Ｓｉｇｍａ　＃Ｆ８３１７／１ｍＭのＥＤＴＡ、Ｆｉｓｈｅｒ　＃ＢＰ２４８２）中の１：２００のＣＤ１４－Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｌｕｅ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ　＃３２５６１６）中で再懸濁し、Ｕ底の９６ウェルのプレート（Ｃｏｓｔａｒ　＃３７９９）へ移した。プレートをプレートシーラー（ＶＷＲ　＃８９１３４－４３２）によりシールし、室温で３０分間暗所でインキュベーションした。

【０３５９】

３０分間のインキュベーション後に、１５０μＬのＦＡＣＳバッファーを各々のウェルへ添加し、プレートを１５００ＲＰＭで室温で５分間遠心分離した。次いで細胞ペレットを、ピペッティングにより１００μＬのＰｅｒｍ　ＩＩＩ（－２０℃で保存した）（ＢＤ＃５５８０５０）中で再懸濁し、プレートをプレートシーラー及び蓋によりシールした。プレートを、－２０℃で一晩または４℃で１５分間インキュベーションした。

【０３６０】

インキュベーション後に、１５０μＬのＰＢＳを添加し、プレートを１５００ＲＰＭで室温で５分間遠心分離した。上清をはたくことによってプレートから廃棄し、プレートを、以下の表６中で記載されるように調製した５０μＬの染色混液中で再懸濁した。

【表６】

表６

BD カタログ番号	抗体	色素	希釈
561807	CD3	FITC	1:10
562069	pSTAT1 Y701	PE	1:100
562071	pSTAT3 Y705	APC	1:20

【０３６１】

プレートを、室温で１時間暗所でインキュベーションした。１時間のインキュベーション後に、１００μＬのＦＡＣＳバッファーを添加し、プレートを１５００ＲＰＭで室温で５分間遠心分離した。上清をはたくことによってプレートから廃棄し、プレートを、フローサイトメトリーによる分析のために１００μＬのＦＡＣＳバッファー中で再懸濁した。

【０３６２】

実施例１中で記載される抗ＩＬ－２７抗体を、プールされたヒトＰＢＭＣにおけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化を阻害するそれらの能力について、フローサイトメトリーによって試験した。簡潔には、バフィーコートから得られたヒトＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）の凍結クリオバイアルを、液体窒素貯蔵所から取り出し、３７℃の水浴中で迅速に融解した。各々のクリオバイアルの内容物をＰ１０００ピペットにより取り出し、１５ｍＬのコニカルｆａｌｃｏｎチューブへ移した。２～３ｍＬの完全ＲＰＭＩ－１６４０（Ｇｉｂｃｏ、６１８７０－０３６）を融解細胞へゆっくり添加し、細胞を穏やかに旋回するかまたははたいて、懸濁した。コニカルチューブに完全ＲＰＭＩ－１６４０を１０ｍＬまで補充し、チューブを転倒して混合した。コニカルチューブを、１４００ＲＰＭで室温で８分間チューブの遠心分離をした。

【０３６３】

ＰＢＭＣ細胞を、暖めた血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０中で１ｍＬあたり４００万細胞の密度で再懸濁し、１ウェル（５０μＬ）あたり２００，０００細胞の密度で丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ、３７９９）中にプレーティングした。抗ＩＬ－２７抗体を、９６ウェルポリプロピレンプレートの第１の列中で、血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０

中で４０μｇ／ｍＬの最高濃度へ希釈した（最終的に１０μｇ／ｍＬであるだろう）。連続希釈物を、プレートの最初の１０列の残り中で、所望に応じて（１：２、１：３など）作製した。５０マイクロリットル（μＬ）の抗体ストック（４×）を、丸底プレート中のＰＢＭＣ細胞のプレートの最初の１０列へ添加した。列１１及び１２中に、５０μＬの血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０細胞培地を添加した。次いでプレートを３７℃で２時間インキュベーションした。

【０３６４】

２時間のインキュベーション後に、１００μの５０ｎｇ／ｍｌの血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０細胞培地中で希釈された組み換えヒトＩＬ－２７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、２５２６－ＩＬ）を、２５ｎｇ／ｍｌの最終的な濃度で、各々のウェル（血清不含有培地単独または抗体単独を含む対照ウェルを除いて）へ添加した。１００μＬの血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０細胞培地を、対照ウェルまたは抗体単独のウェルへ添加した。プレートを３７℃で２０分間インキュベーションした。

【０３６５】

２０分間のインキュベーション後に、ＤＩ水中の５０μＬの４％のＰＦＡ（Ｐｉｅｒｃｅ、２８９０６）を、各々のウェルへ直接添加し、プレートを３７℃で５分間インキュベーションして細胞を固定した。プレートを２０００ＲＰＭで５分間遠心分離した。培地をはたくことによって廃棄し、プレートを１５０μＬのＤＰＢＳにより洗浄した。洗浄ステップをさらに２回反復した。H_2O中で希釈された５０μの９０％の氷冷メタノール（ＭｅＯＨ）（Ｓｉｇｍａ、４３９１９３）を、１２チャンネルピペットを使用して、各々のウェルへ迅速に添加した。ＭｅＯＨを添加する時に、特別に注意して各々のウェルを混合した。プレートを２０℃で少なくとも１５分間インキュベーションした。１００μＬのＤＰＢＳを、９０％のメタノールの上で各々のウェルへ添加し、プレートを２０００ＲＰＭで５分間遠心分離した。プレート内容物をはたくことによって廃棄し、プレートを前に記載されるように３回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞ペレットはプレートのウェル中に残った。

【０３６６】

ペレット化したＰＢＭＣを、ＦＡＣＳバッファー（２％のＦＢＳ、ＤＰＢＳ中で２ｍＭのＥＤＴＡ）中の１：１００のｐＳＴＡＴ１　ＰＥ（ＢＤ　Ｐｈｏｓｆｌｏｗ、５２６０６９）により、室温で４５分間暗所で染色した。染色物質を添加する時に、特別に注意して、各々のウェルを１２チャンネルピペットにより混合した。４５分間のインキュベーション後に、１００μＬのＦＡＣＳバッファーを各々のウェルの中へ添加し、プレートを２０００ＲＰＭで５分間遠心分離した。上清をはたくことによって廃棄し、プレートを前に記載されるように２回洗浄した。細胞を１００μＬのＦＡＣＳバッファー中で再懸濁し、フローサイトメトリーによって分析した。

【０３６７】

図２Ａ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、ヒトのプールされたＰＢＭＣ中のＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。抗ＩＬ－２７抗体である抗ＩＬ－２７　Ａｂ３は、プールされたヒトＰＢＭＣにおいて、１４０．５ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝２）の平均IC_{50}で、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。抗ＩＬ－２７抗体である抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、プールされたヒトＰＢＭＣにおいて、５８．３ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝３）の平均IC_{50}で、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。

【０３６８】

抗ＩＬ－２７抗体を、Ｕ９３７細胞（Ｆｃ受容体を発現することが公知の細胞株）におけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化を阻害するそれらの能力について、本質的に図２Ａで記載されるように、フローサイトメトリーによってさらに試験した。図２Ｂ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、示されるようにＵ－９３７細胞におけるＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害する。抗ＩＬ－２７　Ａｂ３は、Ｕ９３７細胞において、８１ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝２）の平均IC_{50}で、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。抗体である抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、Ｕ９３７細胞において、９６ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝２）の平均IC_{50}で

、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。

【０３６９】

抗ＩＬ－２７抗体を、皮膚Ｔ細胞リンパ腫株ＨＵＴ－７８（それは細胞表面Ｆｃ受容体を発現しない）におけるＳＴＡＴ１のＩＬ－２７媒介性リン酸化を阻害するそれらの能力について、本質的に図２Ａで記載されるように、フローサイトメトリーによって試験した。図２Ｃ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、ＨＵＴ－７８細胞におけるＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ３は、ＨＵＴ－７８細胞において、８０ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝１）のＩＣ５０で、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。抗体である抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、ＨＵＴ－７８細胞において、９５ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝２）の平均IC_{50}で、ＳＴＡＴ１のリン酸化を阻害した。

【０３７０】

本開示は、種にわたる抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７阻害も全血液アッセイにおいて査定した。種にわたる抗ＩＬ－２７　Ａｂ１活性を特徴評価するために、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスからの組み換えＩＬ－２７を、これらの種から得られた全血液サンプルからのＴリンパ球におけるｐＳＴＡＴ１シグナリングを刺激することににについて試験した（データ不掲載）。

【０３７１】

簡潔には、全血液を３７℃へ暖め、続いて抗ＩＬ－２７　Ａｂ１により６０分間の前インキュベーションをし、２０ｎｇ／ｍＬのヒトＩＬ－２７を添加した。サンプルをさらに３０分間インキュベーションした。白血球を固定し、赤血球を溶解した。洗浄後に、固定細胞を透過処理し、抗ＣＤ３及び抗リン酸化ＳＴＡＴ１（Ｙ７０１）により染色した。１時間のインキュベーション後に、サンプルを洗浄し、フローサイトメトリーのために再懸濁した。パーセント阻害を、刺激対照ウェル及び非刺激対照ウェルを使用して計算し、ＩＣ５０値をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用して計算した。

【０３７２】

ヒトＴ細胞における抗ＩＬ－２７　Ａｂ１シグナリング阻害についての代表的なデータを、図３中で示す。異なる種への抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の親和性について行われた観察と一致して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７シグナリング阻害の効力は、ヒトで最も強かった、続いてカニクイザル、ラット、及びマウスであった（例えば表７を参照）。

【表７】

表７：異なる種からの末梢血Ｔ細胞における抗ＩＬ－２７　Ａｂ１のIC_{50}値

種	平均 IC_{50}、ng/mL	標準偏差	数
ヒト	78.4	35	7
カニクイザル	118.1	36.4	4
ラット	273.2	133.5	8
マウス	1721	N/A	1 (10 匹のプール)

略語：IC_{50}＝最大阻害の５０％の濃度、Ｎ／Ａ＝該当無し

【０３７３】

実施例４：抗ＩＬ－２７抗体によるＣＤ１６１のＩＬ－２７媒介性阻害の低減

Ｃ型レクチンＣＤ１６１は、その発現がＩＬ－２７によって抑制されるＴ細胞のマーカーである。実施例１中で記載される抗ＩＬ－２７抗体を、プールされたヒトＰＢＭＣ細胞におけるＣＤ１６１のＩＬ－２７媒介性阻害を回復させるそれらの能力について、フローサイトメトリーによって試験した。簡潔には、バフィーコートから得られたプールされたヒトＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）の凍結クリオバイアルを、液体窒素貯蔵所から取り出し、３７℃の水浴中で迅速に融解した。各々のクリオバイアルの内容物をＰ１０００ピペットにより取り出し、１５ｍＬのコニカルｆａｌｃｏｎチューブへ移した。２～３ｍＬの完全ＲＰＭＩ－１６４０（Ｇｉｂｃｏ、６１８７０－０３６）を融解細胞へゆっくり添加し

、細胞を穏やかに旋回するかまたははたいて、懸濁した。コニカルチューブに完全ＲＰＭＩ－１６４０を１０ｍＬまで補充し、チューブを転倒して混合した。コニカルチューブを、１４００ＲＰＭで室温で８分間チューブの遠心分離をした。

【０３７４】

５日間のアッセイの間の蒸発の効果を最小限にするために、外側の壁の使用を避けた。外側のウェルを、１ウェルあたり２００μＬのＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、１４１９０－１４４）により満たすべきである。ＰＢＭＣ細胞を、暖めた完全ＲＰＭＩ－１６４０中でｍＬあたり２００万細胞の密度で再懸濁した。精製されたヒト抗ＣＤ３抗体（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、ＵＣＴＨ１、＃３００４０２）を０．５μｇ／ｍＬの濃度で添加した（これは最終的な濃度の２×である）。１ウェルあたり１００μＬのこの細胞混合物（１ウェルあたり２００，０００細胞）を、丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ、３７９９）中にプレーティングした。

【０３７５】

抗ＩＬ－２７抗体を、９６ウェルポリプロピレンプレートの第１の列中で、完全ＲＰＭＩ－１６４０中で４０μｇ／ｍＬの最高濃度へ希釈した（最終的に１０ｕｇ／ｍＬであるだろう）。連続希釈物を、プレートの最初の１０列の残り中で、所望に応じて（１：２、１：３など・・・）作製した。５０マイクロリットル（μＬ）の抗体ストック（４×）を、丸底プレート中のＰＢＭＣ細胞のプレートの最初の１０列へ添加した。列１１及び１２中に、５０μＬの完全ＲＰＭＩ－１６４０を添加した。

【０３７６】

抗ＩＬ－２７抗体の添加後に、５０μＬの１００ｎｇ／ｍｌの完全ＲＰＭＩ－１６４０中で希釈された組み換えヒトＩＬ－２７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、＃２５２６－ＩＬ）を、２５ｎｇ／ｍｌの最終的な濃度で、各々のウェル（血清不含有培地または抗体単独を含む対照ウェルを除いて）へ添加した。５０μＬの完全ＲＰＭＩ－１６４０を対照ウェルへ添加した。プレートを、干渉を最小限にして、組織培養インキュベーター中で３７℃で５日間インキュベーションした。

【０３７７】

５日間のインキュベーション後に、プレートをインキュベーターから取り出し、プレート振盪機上で６００ＲＰＭで３０秒間動かした。プレートを１８００ＲＰＭで５分間遠心分離した。培地を取り出し、追加のアッセイのために取っておき、プレートを１５０μＬのＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、＃１４１９０－１４４）により洗浄した。洗浄ステップをさらに２回反復した。細胞ペレットを、以下の表８中で記載されるように１ウェルあたり５０μＬの染色混液により染色した。

【表８】

表８

Biolegend カタログ番号	抗体標的	色素	希釈
300532	CD4	BV421	1:100
304204	CD45RO	FITC	1:100
339910	CD161	AF647	1:100
353410	CCR6	PE	1:100

【０３７８】

プレートをプレート振盪機上で６００ＲＰＭで３０秒間動かし、プレートを室温で３０分間暗所でインキュベーションした。

【０３７９】

３０分間のインキュベーション後に、プレートを遠心分離し、上清をはたくことによって廃棄した。プレートを、以前に記載されるように２回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞ペレットを、ＤＩ水中の５０μＬの４％のＰＦＡ（Ｐｉｅｒｃｅ、２８９０６）を添加す

ることによって室温で１０分間固定した。１００μＬのＦＡＳＣバッファーを各々のウェルへ添加し、プレートを１８００ＲＰＭで５分間遠心分離した。細胞を１００μＬのＦＡＣＳバッファー中で再懸濁し、フローサイトメトリーによって読み取った。

【０３８０】

図４中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、示されるようにＣＤ１６１のＩＬ－２７媒介性阻害を低減する。

【０３８１】

実施例５：抗ＩＬ－２７抗体の追加のインビトロの特徴評価を含む、抗ＩＬ－２７抗体によるＴＮＦα、ＩＬ－６、及び他のサイトカインのＰＤ－１媒介性分泌の促進

抗ＩＬ－２７抗体を、がん患者からのヒトＰＢＭＣ細胞におけるＴＮＦα及びＩＬ－６のＰＤ－１媒介性分泌を促進するそれらの能力について試験した。本質的に実施例４中で記載されるように、がん患者からのヒトＰＢＭＣ細胞を培養し、示されるように１μｇ／ｍＬの抗ＰＤ－１抗体を与えるウェルも追加した。ヒトＣＢＡ　Ｔｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７キット（ＢＤ、５６０４８４）を使用して、アッセイからの上清を、ＴＮＦα及びＩＬ－６について分析した。図５Ａ及び５Ｂ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、プールされたヒトＰＢＭＣ細胞におけるＴＮＦα及びＩＬ－６のＰＤ－１媒介性分泌を促進する。

【０３８２】

本明細書における技法は、ヒトＰＢＭＣにおける、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１単剤療法及び抗ＰＤ－１との併用のサイトカイン誘導活性も示す。ＩＬ－２７は、複数の炎症性サイトカインの発現を負に調節することが公知である。サイトカイン産生に対するＩＬ－２７遮断の効果を決定するために、健康なドナー、ＲＣＣの患者、及び卵巣癌の患者からのヒトＰＢＭＣを、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の存在または非存在化において抗ＣＤ３により数日間活性化し、分泌されたサイトカイン（ＩＬ－１７、ＩＦＮγ（ＩＦＮｇ）、ＴＮＦα（ＴＮＦａ）、及びＩＬ－６が挙げられる）のレベルについて試験した。簡潔には、４名の健康なドナー、５名のＲＣＣの患者、及び２名の卵巣癌の患者からの新鮮な全血液から単離されたＰＢＭＣを、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）、抗ＰＤ　１（ペムブロリズマブ、１μｇ／ｍＬ）、または両方の抗体の非存在または存在下において、０．２５μｇ／ｍＬの抗ＣＤ３抗体によって活性化した。５日後に、上清を収集し、ＭＳＤまたはＣＢＡによってＴＮＦα（Ａ）またはＩＦＮγ（Ｂ）のレベルについて試験した。示されたデータは、抗ＣＤ３刺激単独に比較した、サイトカイン産生における倍変化を提示する。統計は対応のあるｔ検定によって計算された（＊ｐ＜０．００５）。

【０３８３】

抗ＰＤ－１抗体をこれらのアッセイにおける対照として使用し、ＰＤ－１及びＩＬ－２７遮断の組み合わせも図５Ｃ中で示されるように調査した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１治療は、試験された１１のＰＢＭＣサンプルのうちの６サンプルでＴＮＦα産生の増加を導き（＞２倍増加によって決定した）、４名の健康なドナーのうちの２名、５名のＲＣＣの患者のうちの３名、２名の及び卵巣癌の患者のうちの１名を含んでいた。ドナーのサブセットにおいて試験した場合に、この活性は抗ＩＬ－２７　Ａｂ１用量依存性であった（データ不掲載）。抗ＰＤ－１（ペムブロリズマブ）治療は、試験された１１名のドナーの２名において、ＴＮＦα（５名のＲＣＣのうちの１名及び２名の卵巣癌のうちの１名）の増加を示したが、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１及び抗ＰＤ－１の併用は１１名のドナーのうちの１０名において増加を導いた。併用治療条件において観察されたＴＮＦαの増加は、１０名の応答者のうちの８名で、相加的であると思われた。ＩＦＮγ産生についての相加効果は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１及び抗ＰＤ－１の治療後にこれらの培養において観察された（１１名のドナーのうちの１０名）が、抗ＰＤ－１治療単独への応答は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１１名のドナーのうちの２名）に比較して、より頻繁に観察された（１１名のドナーのうちの１０名）。総合すると、これらのデータから、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、健康なドナー及びがんの患者からの活性化されたＰＢＭＣ培養におけるＴＮＦαレベルを増加させること、ならびに抗ＩＬ－２７　Ａｂ１及び抗ＰＤ－１の治療の併用は、いずれかの治療単

独に比較して、より高いレベルのＴＮＦα及びＩＦＮγを導くことが示唆される。
【０３８４】
ＩＬ－２７及びＰＤ－１遮断の役割をさらに調査するために、同じ活性化されたＰＢＭＣ培養系を使用して、ＩＬ－２７が、ＰＤ－１遮断によって引き起こされたサイトカイン産生の増加の効果を直接打ち消すことができるかどうかを決定した。簡潔には、ヒト全血液からの新鮮分離ＰＢＭＣを、０．２５μｇ／ｍＬの抗ＣＤ３抗体によって活性化した。細胞を、対照ＩｇＧ１（１μｇ／ｍＬ）、αＰＤ１抗体単独（ペムブロリズマブ、１μｇ／ｍＬ）、ｒｈＩＬ－２７（２５ｎｇ／ｍＬ）＋αＰＤ１、または抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）と共にｒｈＩＬ－２７　＋αＰＤ１のいずれかで、３７℃で５日間処理した。上清を、ＣＢＡ検出のために収集した。４名の健康なドナーからのサイトカイン例（ＩＬ－１７Ａ及びＩＦＮγ）を、対照に対する倍変化として示した。平均及び標準偏差を図示した。統計は対応のあるｔ検定によって計算された（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１）。類似する結果は、ＲＣＣの患者からのＰＢＭＣにおいても観察された。図５Ｄ中で示されるように、ＰＤ－１遮断はこれらの培養物においてＩＬ－１７及びＩＦＮγの両方を増加させ、ＩＬ－２７はこの活性を完全に阻害することができ、応答は抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の存在下において回復した。これらのデータから、ＩＬ－２７がサイトカイン産生に対する抗ＰＤ－１処理の効果を減弱し得ることが示される。
【０３８５】
したがって、ＩＬ－２７は、活性化されたヒトＰＢＭＣにおける抗ＰＤ－１媒介性炎症性サイトカイン産生を阻害し、これは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によってブロックされた特性であることがと示された。さらに、ＰＤ－１遮断と併用する抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、健康なドナー及びＲＣＣの患者からの活性化されたＰＢＭＣにおけるサイトカイン産生の増加を導いた。したがって、ＩＬ－２７のブロックによって、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、免疫調節性受容体発現を変更すること、及び炎症性サイトカイン産生を増加させることによって、免疫細胞活性化を促進する。
【０３８６】
抗ＩＬ－２７抗体（本明細書において抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）、α－ＰＤ１抗体、または抗ＩＬ－２７抗体及びα－ＰＤ１抗体の併用の存在下における、個別の抗ＩＬ－２７抗体の追加の特徴評価で、サイトカインの誘導／分泌のさらなる特徴評価を遂行した（図５Ｅ～５Ｈ、具体的にはＴＮＦα、ＩＦＮγ、ＩＬ－６、及びＩＬ－１７Ａについて）。
【０３８７】
実施例６：抗ＩＬ－２７抗体によるＰＤ－Ｌ１及びＴＩＭ３のＩＬ－２７媒介性発現の阻害
実施例１中で記載される抗ＩＬ－２７抗体を、プールされたヒト単球におけるＰＤ－Ｌ１及びＴＩＭ－３のＩＬ－２７媒介性発現を阻害するそれらの能力について、フローサイトメトリーによって試験した。
【０３８８】
ＲＯＳＥＴＴＥＳＥＰ（商標）Ｈｕｍａｎ　Ｍｏｎｏｃｙｔｅ　Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　Ｃｏｃｋｔａｉｌ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　＃１５０６８）を使用して、ヒトバフィーコートから新鮮な単球を単離した。
【０３８９】
５日間のアッセイの間の蒸発の効果を最小限にするために、外側の壁の使用を避けた。外側のウェルを、１ウェルあたり２００μＬのＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、１４１９０－１４４）により満たすべきである。
【０３９０】
単球を、暖めた完全ＲＰＭＩ－１６４０中でｍＬあたり２００万細胞の密度で再懸濁した。１ウェルあたり１００μＬのこの細胞混合物（１ウェルあたり２００，０００細胞）を、丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ、３７９９）中にプレーティングした。
【０３９１】
抗ＩＬ－２７抗体を、９６ウェルポリプロピレンプレートの第１の列中で、完全ＲＰＭ

Ｉ－１６４０中で４０μｇ／ｍＬの最高濃度へ希釈した（１０μｇ／ｍＬの最終的な濃度）。連続希釈物を、プレートの最初の１０列の残り中で、所望に応じて（１：２、１：３など・・・）作製した。５０マイクロリットル（μＬ）の抗体ストック（４×）を、丸底プレート中のＰＢＭＣ細胞のプレートの最初の１０列へ添加した。列１１及び１２中に、１２５０μＬの完全ＲＰＭＩ－１６４０を添加した。

【０３９２】

抗ＩＬ－２７抗体の添加後に、５０μＬの８０ｎｇ／ｍｌの完全ＲＰＭＩ－１６４０中で希釈された組み換えヒトＩＬ－２７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、２５２６－ＩＬ）を、２０ｎｇ／ｍｌの最終的な濃度で、各々のウェル（血清不含有培地または抗体単独を含む対照ウェルを除いて）へ添加した。１００μＬの血清不含有ＲＰＭＩ－１６４０を対照ウェルへ添加した。プレートを、干渉を最小限にして、３７℃で３日間インキュベーションした。

【０３９３】

３日間のインキュベーション後に、プレートをインキュベーターから取り出し、プレート振盪機上で６００ＲＰＭで３０秒間動かした。プレートを１８００ＲＰＭで５分間遠心分離した。培地をはたくことによって廃棄し、プレートを１５０μＬのＤＰＢＳにより洗浄した（Ｇｉｂｃｏ、１４１９０－１４４）。洗浄ステップを２回反復した。細胞ペレットを、以下の表９中で記載されるように１ウェルあたり５０μＬの染色混液により染色した。

【表９】

表９

Biolegend カタログ番号	抗体標的	色素	希釈
345006	TIM3	PE	1:100
301310	CD11b	APC	1:100
329714	PD-L1	BV421	1:100

【０３９４】

プレートをプレート振盪機上で６００ＲＰＭで３０秒間動かし、プレートを４℃で３０分間暗所でインキュベーションした。

【０３９５】

３０分間のインキュベーション後に、プレートを遠心分離し、上清をはたくことによって廃棄した。プレートを、以前に記載されるように２回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞ペレットを、脱イオン（ＤＩ）水中の５０μＬの４％のＰＦＡ（Ｐｉｅｒｃｅ、２８９０６）を添加することによって室温で１０分間固定した。１００μＬのＦＡＣＳバッファーを各々のウェルへ添加し、プレートを１８００ＲＰＭで５分間遠心分離した。細胞を１００μＬのＦＡＣＳバッファー中で再懸濁し、フローサイトメトリーによって分析した。

【０３９６】

図６Ａ及び６Ｂ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、プールされたヒト単球におけるＰＤ－Ｌ１及びＴＩＭ３のＩＬ－２７媒介性発現を強力に阻害する。

【０３９７】

抗ＩＬ－２７抗体を、休止Ｔ細胞（不活性化）におけるＰＤ－Ｌ１のＩＬ－２７媒介性発現を阻害するそれらの能力について、本質的に図６Ａ及び６Ｂで記載されるように、さらに試験した。ＲＯＳＥＴＴＥＳＥＰ（商標）Ｈｕｍａｎ　Ｔ　ｃｅｌｌ　Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　Ｃｏｃｋｔａｉｌ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　＃１５０６１）を使用して、ヒトバフィーコートから休止Ｔ細胞を単離した。

【０３９８】

アッセイの終了時に、細胞ペレットを、以下の表１０中で記載されるように１ウェルあたり５０μＬの染色混液により染色した。

【表１０】

表１０

Biolegendカタログ番号	抗体標的	色素	希釈
345006	TIM3	PE	1:100
555349	CD4	APC	1:100
329714	PD-L1	BV421	1:100
555366	CD8	FITC	1:100

【０３９９】

プレートをプレート振盪機上で６００ＲＰＭで３０秒間動かし、プレートを４℃で３０分間暗所でインキュベーションした。

【０４００】

３０分間のインキュベーション後に、プレートを遠心分離し、上清をはたくことによって廃棄した。プレートを、以前に記載されるように２回洗浄した。最後の洗浄後に、細胞ペレットを、ＤＩ水中の５０μＬの４％のＰＦＡ（Ｐｉｅｒｃｅ、２８９０６）を添加することによって室温で１０分間固定した。１００μＬのＦＡＣＳバッファーを各々のウェルへ添加し、プレートを１８００ＲＰＭで５分間遠心分離した。細胞を１００μＬのＦＡＣＳバッファー中で再懸濁し、フローサイトメトリーによって読み取った。図６Ｃ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体は、プールされたヒト休止Ｔ細胞におけるＰＤ－Ｌ１のＩＬ－２７媒介性発現を強力に阻害する。

【０４０１】

実施例７：黒色腫の播種性Ｂ１６Ｆ１０モデルにおける抗ＩＬ－２７抗体のインビボ有効性

黒色腫肺転移のモデルを使用して、臨床候補の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１を使用するＩＬ－２７遮断の抗腫瘍活性を査定した。播種性Ｂ１６Ｆ１０肺転移の増殖は、ＥＢＩ３及びＩｌ２７ｒａ（Ｗｓｘ－１）欠損マウスにおいて有意に低減していることが知られている（Ｓａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１８１：６１４８－６１５７）。肺結節サイズ及び増殖動態が、移されたＢ１６Ｆ１０細胞の数に依存し、変動して急速に進行し得るので、抗ＰＤ－１及び抗ＣＴＬＡ－４の併用を治療活性についてのベンチマークとして研究した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の前処理は、全体的な腫瘍量の有意な低減をもたらした。

【０４０２】

簡潔には、６～８週齢のメスＣ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝１０／群）に、２００μＬのリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中の２．５×10^5Ｂ１６Ｆ１０細胞または１×10^5Ｂ１６－Ｌｕｃ細胞のいずれかを、尾静脈を介して静脈内（ｉ．ｖ．）接種した。動物に、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１ｍｇの用量）（Ｗｕｘｉ；ロット２１０８ＳＤ１７０３１６Ｋ０１Ｘ０１Ｉ０１）またはポリクローナルヒトＩｇＧアイソタイプ対照（１ｍｇの用量）（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ；ＢＥ００９２；ロット６５８４１７Ｄ１）を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。抗体を、腫瘍注射の７日前に開始し、合計で４用量（－７、０、７、及び１４日目）で週１回投薬した。肺転移の視覚的な計数のために、Ｂ１６Ｆ１０担腫瘍マウスを腫瘍細胞注射の１８日後にCO_2窒息によって安楽死させ、肺を心臓穿刺を介するＰＢＳにより潅流し、取り出し、１０％の中性緩衝ホルマリン中で２４時間固定した。次いで固定された肺を、７０％のエタノールへ移し、肺表面の転移を視覚的にカウントした。免疫組織化学的分析のために、ホルマリン固定肺（ｎ＝５／群）をパラフィン包埋し、切片にし、各々の切片における全組織面積のパーセンテージとしての全腫瘍面積の定量のために、ヘマトキシリン－エオシンにより染色した。肺転移のインビボの腫瘍画像化のために、Ｂ１６－Ｌｕｃ担腫瘍動物に、２００μＬのＰＢＳ（Ｐｒｏｍｅｇａ）中の３ｍｇのＶｉｖｏＧｌｏ　Ｄ－ルシフェリンを尾静脈を介して週２回ｉ．ｖ．注射した。ルシフェリン注射

の５分後に、動物に麻酔をかけ、生物発光画像化をＩＶＩＳ　Ｌｕｍｉｎａ　ＬＴ　Ｓｅｒｉｅｓ　ＩＩＩイメージャーを使用して遂行した。画像をＬｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ（バージョン４．５．５）ソフトウェアを使用して分析し、全フラックス測定値として光子／秒で提示した。

【０４０３】

図７Ａ～７Ｇ中で示されるように、抗ＩＬ－２７抗体である抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＢ１６Ｆ１０担腫瘍マウスの処理は、肺表面の転移の全カウントによって測定されるような全体的な腫瘍量の有意な低減（肺結節数、図７Ａ）、及び免疫組織化学（ＩＨＣ）分析による肺組織切片における腫瘍面積の低減（図７Ｃ～７Ｆ及び図７Ｇ）の両方をもたらした。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるｐ２８の遮断は、アイソタイプ対照処理に比較して、肺のＢ１６結節の数の４２％の低減をもたらした。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理は、アイソタイプ対照に比較して（それぞれ２１．６±８．４ｖｓ　３７．６±１０．９の肺結節）、Ｂ１６Ｆ１０肺転移の増殖を有意に阻害した（ｐ＝０．００７９）。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理は、ＩＨＣによって測定されるように全体的な肺腫瘍転移面積の８３％の低減をもたらした（アイソタイプ対照群において１６．４３±１．３９％ｖｓ抗ＩＬ－２７　Ａｂ１治療群において２．８３±１．４５％）。同様に、生物発光画像化は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１治療がＢ１６－Ｌｕｃ肺転移の増殖を有意に（ｐ＝０．００６２）遅延させることを明らかにした（図７Ｂ）。肺表面の転移数及び全腫瘍面積の類似する低減が、図７Ｇ中で示されるように、ＩＬ－２７ＲＡ（ＷＳＸ－１）媒介性抗体遮断、及び抗ＰＤ－１＋抗ＣＴＬＡ－４併用療法により観察された。これらのデータは、抗ＰＤ－１及び抗ＣＴＬＡ－４のベンチマークの組み合わせが抗腫瘍活性を実証した、２つの独立した実験からのものである。Ｂ１６Ｆ１０細胞（２．５×10^5）を、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝１０／群）に静脈内注射した。マウスを、１ｍｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、抗ＩＬ－２７ＲＡ（ＷＳＸ－１）、またはヒトＩｇＧアイソタイプ対照抗体のいずれかによりＩＰ処理した（－７、０、７、１４日目）。何匹かの動物を、抗ＰＤ－１及び抗ＣＴＬＡ－４によりＩＰ処理した（０、４、７、及び１１日目）。肺をＢ１６Ｆ１０肺転移の有る動物（ｎ＝５／群）から収集し、上で記載されるように処理したものを切片にし、Ｈ＆Ｅにより染色した。Ｂ１６Ｆ１０腫瘍組織を、処理された動物（図７Ａ）からのＨ＆Ｅ染色肺切片における正常肺組織から、描出した。腫瘍面積を、全肺面積のパーセンテージとして計算した（図７Ｇ）。統計はｔ検定によって計算された。まとめると、これらのデータは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が腫瘍モデルにおけるＩｌ２７ｒａ（ＷＳＸ－１）及びＥＢＩ３欠損の表現型をコピーすることができ、ＰＤ－１及びＣＴＬＡ－４の併用の遮断に類似する活性を示すことを指摘する。

【０４０４】

これらのデータから、抗ＩＬ－２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１）による治療が、ＩＬ－２７を結合しないアイソタイプ対照抗体による処理よりも高い程度で、抗腫瘍効果、腫瘍の増殖及び転移の両方の低減をもたらすことが実証される。

【０４０５】

実施例８：ヒトＩＬ－２７ミニサークルによりハイドロダイナミックトランスフェクションされたマウスからのマウス脾細胞の遺伝子発現プロファイリング

Ｔ細胞表現型に対するＩＬ－２７の効果をインビボで調査するために、ＩＬ－２７をコードするＤＮＡミニサークルを使用してマウスにおいてＩＬ－２７を過剰発現させ、Ｔ細胞応答をＲＮＡ－Ｓｅｑ及びフローサイトメトリーによって査定した。ヒトＩＬ－２７は交差反応性のある種であることが公知であり、インビトロのマウス脾細胞においてｐＳＴＡＴ１シグナリング及びＰＤ　Ｌ１を誘導し得る。この種交差反応性を使用して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるマウスにおけるヒトＩＬ－２７過剰発現の効果及びその阻害を研究した。これを行うために、ヒトＩＬ－２７をコードするＤＮＡプラスミドミニサークル（グリシンセリンリンカーによってＥＢＩ３へつながれたｐ２８）を、ハイドロダイナミックトランスフェクションによってマウスへ以下に記載されるように投与し、それは高い全身的レベルのＩＬ－２７をもたらした。

【０４０６】
ヒトＩＬ－２７ミニサークルのハイドロダイナミックトランスフェクション
６週齢のメスＢＡＬＢ／ｃマウスに、２ｍＬの０．９％の標準食塩水中の２０μｇの空ベクターまたは連結されたヒトＩＬ－２７ミニサークルＤＮＡ（Ｓｙｓｔｅｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ、ＣＡ）のいずれかを、５秒間にわたって尾静脈を介して注射した。注射した動物を加温パッドを備えた空のケージへ移して、５分間回復させた。全血液を、ミニサークル注射の２４時間後に血漿分離のためにＫ２－ＥＤＴＡチューブの中へ収集し、血漿ＩＬ－２７レベルをＥＬＩＳＡによって確認した。ＰＢＭＣ及び全脾細胞を、トランスフェクションの５日後に収集し、細胞を染色し、フローサイトメトリーによって分析した。示されるマーカーの発現を、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞上で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、分析を遂行した。
【０４０７】
遺伝子発現プロファイリング
全脾臓の機械的解離、続いて赤血球のＡＣＫ溶解によって、マウス脾細胞を調製した。全ＲＮＡを、ＲＮＥＡＳＹ（登録商標）Ｍｉｎｉ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ、カタログ番号：７４１０４）により脾細胞から得て、ヌクレアーゼ不含有水（Ｑｉａｇｅｎ、カタログ番号：１９１０１）中で２０ｎｇ／ｕＬへ調整した。遺伝子発現プロファイリングを、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ ＧＥＮＥＣＨＩＰ（商標）Ｍｏｕｓｅ Ｇｅｎｅ ２．０ ＳＴ Ａｒｒａｙｓ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号：９０２１１８）上で遂行した。ＲＮＡサンプルの加工、ハイブリダイゼーション、及びアレイスキャニングを、Ｂｏｓｔｏｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ ａｎｄ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ｒｅｓｏｕｒｃｅ（ＢＵＭＳＲ）の標準的Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ ＧＥＮＥＣＨＩＰ（商標）プロトコルを使用して実行した。すべてのＣＥＬファイルを Ｒｏｂｕｓｔ Ｍｕｌｔｉ－ａｒｒａｙ Ａｖｅｒａｇｅ（ＲＭＡ）（Ｉｒｉｚａｒｒｙ ｅｔ ａｌ．，２００３）によって正規化し、発現されていないプローブを除去し、高い重複間の（ｉｎｔｅｒ－ｒｅｐｌｉｃａｔｅ）変動係数を備えた転写物を廃棄することよって、遺伝子発現データを前加工した。後続の分析（平均発現、倍変化、ｔ検定）をＲ（バージョンＲ３．６．２）で遂行した。
【０４０８】
フローサイトメトリーによる分析
全血液及び脾臓を、ミニサークル注射の５日後にマウスから収集した。脾細胞を、トランスフェクションの５日後にＩＬの２７発現マウスから収集した。単一細胞の脾細胞懸濁物を、４０μｍのナイロンセルストレーナーを介する機械的解離、続いてＡＣＫバッファー中での赤血球溶解によって調製した。全血液細胞を直接染色し、続いて、製造者の指示（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ）に従って、ＢＤ Ｐｈｏｓｆｌｏｗ Ｌｙｓｅ／Ｆｉｘ Ｂｕｆｆｅｒ中で赤血球溶解及び固定を行った。２％のＦＢＳ及び２ｍＭのＥＤＴＡ含有ＰＢＳ中のラット抗マウスＣＤ１６／ＣＤ３２ ｍＡｂ（１００万細胞あたり１μｇ；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）により細胞をプレインキュベーションすることによって、ＦｃγＲＩＩＩ／ＩＩをブロックした。マウスＣＤ４（クローンＧＫ１．５）、ＣＤ８（５３－６．７）、ＰＤ－Ｌ１（１０Ｆ．９Ｇ２）、ＴＩＭ３（ＲＭＴ３－２３）、ＬＡＧ３（Ｃ９Ｂ７Ｗ）、及びＴＩＧＩＴ（１Ｇ９）（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）に対する、ＡＰＣ、ＰＥ、Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ Ｖｉｏｌｅｔ ５１０、及びＢｒｉｌｌｉａｎｔ Ｖｉｏｌｅｔ ７１１にコンジュゲートされたｍＡｂにより、細胞を染色した。細胞に付随する蛍光をＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ Ｘ－２０フローサイトメーター（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して測定し、分析をＦｌｏｗＪｏソフトウェア（Ｔｒｅｅ Ｓｔａｒ、Ａｓｈｌａｎｄ、ＯＲ）を使用して遂行した。
【０４０９】
統計分析
統計的有意差を、示されるように、対応のある、対応のない、または比率Ｓｔｕｄｅｎ

ｔのｔ検定（ｒａｔｉｏ　Ｓｔｕｄｅｎｔ’ｓ　ｔ　ｔｅｓｔ）を使用するＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して決定した。比率ｔ検定を使用した場合に、０でなくするために０値に０．１を加算した。０．０５未満のＰ値は、有意であると判断された。

【０４１０】

ＩＬ－２７はＴ細胞による阻害性受容体の発現をインビボで増進する

図８Ａ中で示されるように、４００を上回る遺伝子が、ＩＬ－２７の投与に応答して≧Log_2倍で変化した。これらの遺伝子のサブセットを表１１Ａ～１１Ｂ中で示す。これらの遺伝子の中には、免疫応答において重要な役割を果たす免疫阻害性受容体をコードするものがあった。図８Ｂ中で示されるように、Ｌｙ６ａ（Ｓｃａ－１をコードする）、Ｌａｇ３、Ｔｉｇｉｔ、及びＩｌ１０は、ＩＬ－２７に応答して脾細胞上でアップレギュレートされた。Ｃｔｌａ４及びＣｄ２７４（ＰＤ－Ｌ１をコードする）のＩＬ－２７媒介性アップレギュレーションは、１倍未満の誘導である傾向もあった（データ不掲載）。発現データを検証するために、フローサイトメトリーを利用して、これらのマウスからのＴ細胞上のＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＧＩＴ、及びＴＩＭ－３のタンパク質発現を査定した。ＩＬ－２７ミニサークルの投与は、脾臓の（脾臓）及び末梢血（ＰＢＭＣ）ＣＤ４$^+$Ｔ細胞において、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３及びＴＩＧＩＴのアップレギュレーションを導いた。ＣＤ８$^+$Ｔ細胞において、ＩＬ－２７ミニサークルは、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＧＩＴ、及びＴＩＭ－３をアップレギュレートした。図８Ｃ～８Ｆ中で示されるように、ＩＬ－２７ミニサークルの投与は、脾臓及び末梢血ＣＤ４$^+$Ｔ細胞において、ＰＤ－Ｌ１、Ｌａｇ－３、及びＴｉｇｉｔのアップレギュレーションを導いた。ＣＤ８$^+$Ｔ細胞において、ＩＬ－２７ミニサークルは、ＰＤ　Ｌ１、Ｌａｇ－３、Ｔｉｇｉｔ、及びＴｉｍ－３をアップレギュレートした。これらのデータから、ＩＬ　２７が、免疫調節性受容体発現の駆動にインビボで重要な役割を果たし得ることが示唆される。

【０４１１】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１がミニサークル由来ヒトＩＬ－２７をブロックする能力をインビボで調査するために、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）による標的係合及び脾細胞における免疫調節性受容体発現の両方を研究した。ＩＬ－２７トランスフェクション及び抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（５０ｍｇ／ｋｇ）による処理の５日後に、血漿をマウスから収集して、ＩＬ－２７ヘテロ二量体及びＥＢＩ３レベルをＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）によって分析した。ＩＬ－２７ヘテロ二量体アッセイは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１及びヒト特異的ＥＢＩ３検出抗体を交差ブロックするｐ２８捕捉抗体を利用し、したがって抗ＩＬ－２７　Ａｂ１がＩＬ－２７へ結合するならば、そのときＩＬ－２７の検出はマスクされるだろう。ＥＢＩ３アッセイは、ヒトＥＢＩ３の２つの別個のエピトープについて特異的な捕捉抗体及び検出抗体の両方を利用し、ミニサークル由来ＩＬ－２７はつながれたヘテロ二量体であるので、このアッセイは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１に結合にかかわらず全ＩＬ　２７の検出を可能にする。

【０４１２】

簡潔には、６週齢のメスＢａｌｂ／ｃマウスに、空ベクター（対照）またはヒトＩＬ－２７を注射した。マウスを、ミニサークルトランスフェクションの７日前及びその日（－７日目及び０日目）に、１ｍｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１または抗ＤＮＰのＩｇＧ１アイソタイプ対照抗体のいずれかにより処理した。全血液を収集し、血漿をＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　ＤｉｓｃｏｖｅｒｙによってＩＬ－２７について分析した（図８Ｇ）。図８Ｇは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理が血漿中のＩＬ－２７検出を完全に阻害することをＭＳＤによって示す。２５ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の用量を試験した場合に、類似するデータが観察された。これらのデータから、２５ｍｇ／ｋｇ以上の用量での抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ミニサークル由来ＩＬ－２７をインビボで完全に飽和させ得ることが示唆される。この完全な標的係合は、ｐＳＴＡＴ１機能性アッセイにおいても確認された。

【０４１３】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１がＩＬ－２７の活性をインビボでブロックする能力を査定するた

めに、ＰＤ　Ｌ１、Ｔｉｍ－３、Ｌａｇ－３、及びＴｉｇｉｔの発現を、マウスＰＢＭＣ及び脾細胞においてフローサイトメトリーによって分析した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、ＩＬ　２７に誘導されたＰＤ－Ｌ１及びＬａｇ　３のＣＤ４＋　ＰＢＭＣにおける発現、ならびにＰＤ－Ｌ１、Ｔｉｍ－３、Ｌａｇ－３、及びＴＩＧＩＴのＣＤ８＋　ＰＢＭＣにおける発現を有意にブロックした。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理は、ＩＬ　２７に誘導されたＰＤ－Ｌ１、Ｌａｇ－３、及びＴＩＧＩＴのＣＤ４＋　脾細胞における発現、ならびにＰＤ－Ｌ１及びＬａｇ　３のＣＤ８＋　脾細胞における発現もブロックした。これらのデータから、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、インビボでヒトＩＬ－２７に係合し活性をブロックし得ることが示唆される。

【０４１４】

これらの結果から、インビボのＩＬ－２７の異所的発現が、Ｔ細胞による複数の阻害性受容体のアップレギュレーション、及び脾細胞における免疫修飾活性を備えた他の複数の分子を導くことを実証される。これらのデータから、ＩＬ－２７アンタゴナイズ作用（例えば抗ＩＬ－２７抗体による処理によって）が、Ｔ細胞上の阻害性受容体の発現を減少させ、それによって免疫応答を増加させるだろうことが示唆される。

【表１１Ａ－１】

表１１Ａ：ＩＬ－２７の投与に応答してアップレギュレートされた遺伝子

遺伝子記号	倍変化	p 値		遺伝子記号	倍変化	p 値
GM4841	3.824228667	0.012331653		SLC26A3	2.286	0.3487
LY6A	3.568709	0.000991642		DPCR1	2.285	0.0653
IIGP1	3.294783	0.000455248		GM11844	2.279	0.1054
TUBB1	3.145617	0.002782618		CYP4A32	2.269	0.2133
MPO	3.112051333	0.026667968		MIR1928	2.267	0.0134
CTSG	2.954178333	0.018177934		GKN3	2.266	0.3840
PPBP	2.878417333	0.006623845		KRT4	2.264	0.1539
ELANE	2.845762333	0.024770656		PGC	2.262	0.2583
MT2	2.757525667	0.004548988		HIST1H2BA	2.260	0.0390
MUC13	2.696042667	0.018195326		SPRR2A3	2.254	0.1974
F830016B08RIK	2.603319667	0.011330985		IGKV12-41	2.235	0.3548
GM4951	2.583066667	0.01529863		PARD3BOS3	2.227	0.1149
APOL11B	2.565688667	0.006885943		CLCA4B	2.225	0.4177
GZMB	2.515642667	0.004012308		GM23744	2.208	0.1217
PRTN3	2.450033	0.028785527		VMN2R-PS129	2.200	0.0021
CLCA3A1	2.345778333	0.018175529		GM23241	2.194	0.1644
GM11505	2.331628667	0.023451392		MYOZ2	2.191	0.2091
IL10	2.324278	0.008857442		MIR192	2.191	0.0553
GBP11	2.307386	0.005204674		MYH1	2.188	0.1653
PF4	2.270045	0.016210658		5033403H07RIK	2.187	0.1231
IRG1	2.269440667	0.003861367		MIRLET7F-2	2.186	0.1617
CES2G	2.252403333	0.033921335		GM25009	2.185	0.1243
OASL2	2.243393	0.00470682		MUC13	2.182	0.4412
LAG3	2.203067	0.002539095		PPP1R3A	2.178	0.1968
HIST1H2AG	2.197938	0.03499933		OLFR798	2.172	0.0036
OAS1G	2.184084667	0.007645573		SERPINA12	2.154	0.0309
MFSD2B	2.179382333	0.030664254		GM25864	2.152	0.0404
RHAG	2.146212667	0.072130267		N-R5S155	2.151	0.0691
TIGIT	2.145155	0.005421349		CYP2C65	2.142	0.1438
SLC6A4	2.121439	0.009945773		GM14750	2.141	0.0525
SHCBP1	2.092208667	0.038685767		GM23026	2.134	0.0863
BC023105	2.079652	0.002582842		HAMP2	2.125	0.2675
PKLR	2.045597333	0.053459171		GM24527	2.125	0.0777
TFR2	2.037887333	0.033394313		OLFR891	2.125	0.0731
F13A1	2.010803333	0.010612157		OLFR68	2.125	0.1746
HIST1H2AB	2.002687333	0.025241		TRAV6-2	2.123	0.1684
SERPINA3F	1.991916	0.002220854		CYP4F40	2.119	0.1848
ERMAP	1.940590333	0.042680673		TRDN	2.119	0.2396

【表１１Ａ－２】

MCPT8	1.930212667	0.018921256	CFTR	2.117	0.3208
SLC26A1	1.926420667	0.025126602	XIRP2	2.109	0.2031
PRKAR2B	1.924056667	0.016881189	CYP8B1	2.107	0.0912
BIRC5	1.914826333	0.032959509	GM23629	2.105	0.0590
FADS2	1.91223	0.013830993	GM25076	2.104	0.0980
TOP2A	1.88339	0.034852729	1700080G11RIK	2.103	0.1621
NCAPG	1.881082333	0.036612626	N-R5S96	2.100	0.0493
A730089K16RIK	1.870258667	0.061491704	GM11027	2.097	0.3009
MNS1	1.860366	0.014834618	SLC22A29	2.089	0.2663
GP9	1.859234333	0.002956835	GSTT2	2.082	0.2372
GFI1B	1.852962	0.0291761	GM23911	2.081	0.1903
NUF2	1.850953	0.032872517	OLFR724	2.079	0.0925
CHIL3	1.848470667	0.001494932	GM23277	2.078	0.0912
KIF11	1.83252	0.040535377	A4GNT	2.076	0.2431
ALOX12	1.823174	0.006931665	MUP21	2.074	0.1149
ADGRG7	1.822065	0.017542834	GM24147	2.074	0.2669
KLF1	1.820262333	0.060689421	MYBPC1	2.067	0.1392
E2F8	1.817455333	0.069143254	CYP3A59	2.063	0.2628
ATP1B2	1.811274333	0.024016123	ACTN2	2.063	0.1471
KIF2C	1.811223333	0.061246458	MIR29A	2.062	0.0340
FADS3	1.803859667	0.050197663	TFF1	2.061	0.0803
MS4A6D	1.801871667	0.01036878	PLA2G1B	2.060	0.4477
SLC25A21	1.801518667	0.048282826	GM23021	2.060	0.1111
HIST1H1B	1.800434	0.037242995	GM22607	2.045	0.1383
CKAP2L	1.783850333	0.061646634	RPL10L	2.044	0.0692
SAMD14	1.782388333	0.02384128	ACE2	2.038	0.3505
CAR1	1.770098667	0.025511071	PRAMEL3	2.038	0.1490
DEPDC1A	1.765839667	0.03875749	SULT1B1	2.032	0.2495
CENPE	1.765095667	0.039288425	ARL14	2.026	0.0952
ASPM	1.753558	0.054145246	GM11337	2.024	0.0270
CCNB2	1.751291667	0.036336189	CNN1	2.020	0.0217
RYK	1.749673	0.035413093	LRIT2	2.019	0.0533
MMP14	1.747348667	0.010510984	ACOT4	2.015	0.2120
BUB1	1.738322667	0.02139336	LOC100125594	2.014	0.0208
MYO1D	1.734508	0.006655486	GLB1L2	2.012	0.0396
PARVB	1.733820333	0.010799396	GM25605	2.008	0.1329
GM5593	1.728317	0.008578526	GM15384	2.002	0.0255
CCNA2	1.724975667	0.026630845	GM94	1.997	0.1095
PRR11	1.724352667	0.04875805	OLFR1113	1.997	0.1277
AQP1	1.719081667	0.064562051	G630018N14RIK	1.997	0.3017

【表１１Ａ－３】

CASP3	1.709594333	0.009087444	GM23232	1.994	0.0672
KIF15	1.708689667	0.026782535	GM16378	1.994	0.0357
ASNS	1.708074333	0.037928738	GM22838	1.994	0.0875
CPOX	1.706113	0.030298001	HSD3B5	1.992	0.2019
MT1	1.699002667	0.010159345	OLFR746	1.989	0.0331
CDC6	1.694586667	0.049970924	GM24254	1.988	0.1301
GBP2B	1.694018	0.000929009	GM24232	1.986	0.2212
GBP2	1.689558667	0.004961011	PRAP1	1.986	0.3720
HMMR	1.687253333	0.063769534	ALPI	1.986	0.4192
KIF20A	1.686718333	0.020639142	MIR3964	1.983	0.0301
GSTM5	1.681807333	0.04316743	GM22787	1.983	0.0183
REEP6	1.677204667	0.056071877	GM26081	1.982	0.1771
GM12250	1.675485	0.003251181	GM22242	1.980	0.3169
GBP10	1.673458	0.009333312	IGHV1-77	1.980	0.4742
ATP7B	1.671614	0.029798535	OLFR740	1.980	0.2191
GM22973	1.663495667	0.004472758	OLFR1201	1.979	0.0339
CASC5	1.659578	0.044333895	GM22654	1.976	0.5101
ADD2	1.659553667	0.053938067	OLFR747	1.975	0.0719
CAMP	1.659111667	0.066745225	GM22521	1.973	0.1073
CLEC5A	1.654882667	0.00665055	VMN1R172	1.972	0.0731
MUP-PS12	6.332	0.0021	GM13773	1.971	0.2179
GM26184	5.617	0.0850	CLEC2H	1.970	0.2041
GKN2	4.822	0.0378	OLFR714	1.967	0.0816
MYH8	3.854	0.3190	GM22284	1.965	0.1376
MIR101B	3.695	0.0111	GM26342	1.962	0.0242
GKN1	3.485	0.0451	OLFR190	1.961	0.0184
SLN	3.473	0.1822	CCDC152	1.960	0.0375
MUC5AC	3.341	0.0628	GM26048	1.959	0.1807
2310057J18RIK	3.041	0.4100	GM24410	1.959	0.1844
PSCA	3.027	0.1219	LGALS4	1.957	0.0215
GM25623	2.948	0.0133	OLFR969	1.956	0.0946
FAM83B	2.905	0.0202	GM6222	1.956	0.0950
GM23852	2.882	0.0763	OLFR913	1.953	0.3111
SPTSSB	2.873	0.0952	4930557A04RIK	1.953	0.0645
MIRLET7F-1	2.794	0.0447	GM24750	1.950	0.2385
MUP-PS16	2.778	0.0114	GM23043	1.948	0.0490
ANXA10	2.689	0.1047	STFA1	1.946	0.0803
LGALS2	2.685	0.1337	SUCNR1	1.942	0.1078
CHIA1	2.672	0.4078	MYOM1	1.941	0.1753
AKP3	2.660	0.3665	KLK1B22	1.938	0.1263

【表１１Ａ－４】

SLC13A1	2.622	0.2936	GM23917	1.934	0.1949
GM766	2.621	0.4035	GM15949	1.932	0.0450
GM24537	2.617	0.1649	OLFR709-PS1	1.930	0.0722
GM24138	2.606	0.0374	OBP1A	1.928	0.3421
SIS	2.585	0.3777	SULT2A1	1.927	0.3528
2210407C18RIK	2.584	0.0600	GM24786	1.923	0.2103
S100G	2.580	0.3877	SGK2	1.916	0.1567
GM26354	2.540	0.1097	MIRLET7C-1	1.911	0.0725
CKMT2	2.538	0.2680	VMN1R90	1.910	0.1018
GM26055	2.525	0.2157	GM23342	1.909	0.0298
GM5885	2.479	0.0305	REG3G	1.908	0.1599
AGR2	2.458	0.1845	GM24839	1.906	0.2631
VMN1R167	2.454	0.0932	N-R5S157	1.905	0.1167
GM25167	2.444	0.0264	GM25023	1.905	0.0253
ATP5C1-PS	2.437	0.0477	CES2B	1.902	0.1386
GM24470	2.434	0.1676	IGHV8-11	1.901	0.1555
MYH2	2.403	0.1632	GM25982	1.899	0.0542
MIR326	2.375	0.0059	ATP4A	1.899	0.3968
MIR122	2.375	0.0242	GM26162	1.898	0.0147
MCPT9	2.375	0.0623	PNPLA3	1.898	0.0031
PSG18	2.359	0.0115	AU015336	1.893	0.0794
MUC6	2.358	0.3108	GM24621	1.891	0.0840
VMN2R115	2.352	0.1111	CYP2C40	1.891	0.4000
GM25498	2.351	0.0086	GM25602	1.891	0.1527
2010106E10RIK	2.339	0.4607	ADGRG7	1.889	0.3205
ERBB4	2.328	0.0350	SLC30A10	1.888	0.1288
LYPD8	2.320	0.1374	GM25836	1.888	0.1934
CYP2A5	2.305	0.2330	GM25629	1.887	0.1192
BTNL5-PS	2.301	0.1684	GM24861	1.886	0.0396
GM24549	2.289	0.1138	GM21057	1.884	0.0850
GM24465	2.287	0.2356			

【表１１Ｂ－１】

表１１Ｂ：ＩＬ－２７の投与に応答してダウンレギュレートされた遺伝子

遺伝子記号	倍変化	p 値		遺伝子記号	倍変化	p 値
DEFB44-PS	0.187	0.1696		1700049E17RIK2	0.380	0.0045
C1S2	0.187	0.0076		IGH-VJ558	0.382	0.4348
HIST1H1B	0.204	0.1347		PRRG4	0.382	0.1000
GM15114	0.205	0.1127		GM7391	0.383	0.0206
GM2005	0.205	0.0169		CD109	0.384	0.0892
KHDC1C	0.211	0.0820		TMEM173	0.385	0.0912
GM2005	0.224	0.0023		CDH17	0.385	0.0338
SERPINB7	0.224	0.1389		KITL	0.385	0.0287
SERPINB11	0.225	0.0594		SKA3	0.388	0.1991
CXCL3	0.230	0.1516		PRC1	0.390	0.0796
CDH10	0.230	0.0466		MBOAT1	0.390	0.0339
MIR1949	0.235	0.1307		TOP2A	0.394	0.0659
SLC7A11	0.236	0.0195		1700049E17RIK2	0.395	0.0084
LUZP4	0.249	0.0952		SPEER4D	0.396	0.0119
IGHV1-81	0.252	0.5116		HIST1H3I	0.396	0.3818
PTPRTOS	0.252	0.0338		TUBA1A	0.396	0.0139
RP1	0.254	0.1538		GM22265	0.396	0.0909
GM15127	0.254	0.0500		TRBJ1-7	0.397	0.1567
CRISP1	0.255	0.0865		KIF20B	0.398	0.0922
GM15107	0.255	0.0591		SERPINB2	0.398	0.0259
SERPINB5	0.256	0.0402		GM14402	0.398	0.2496
GM7665	0.256	0.0034		PLK4	0.399	0.0728
TMEM252	0.259	0.0173		C330027C09RIK	0.400	0.1046
PNMA5	0.262	0.0922		GM15091	0.401	0.0763
CXCL15	0.263	0.1037		NDC80	0.401	0.0773
CLEC2G	0.265	0.0388		MYBL1	0.401	0.1659
MMP13	0.267	0.1687		KIF2C	0.401	0.0703
GM15093	0.269	0.0741		GM12603	0.401	0.0856
VMN1R53	0.270	0.0648		CYP11A1	0.403	0.2635
GM14409	0.276	0.1558		FANCI	0.403	0.1782
GM11884	0.278	0.1682		CCNA2	0.404	0.0598
SLC16A4	0.278	0.1159		RACGAP1	0.406	0.0734
MMP12	0.280	0.0786		NCAPH	0.406	0.1125
KIF5C	0.281	0.1003		GM16094	0.407	0.0317
APELA	0.283	0.0601		CH25H	0.407	0.3075
AFP	0.283	0.0424		GM15398	0.408	0.1043
IGKV1-122	0.286	0.0090		KNTC1	0.409	0.1335
A630095E13RIK	0.292	0.0905		BST1	0.409	0.0928

【表１１Ｂ－２】

GM15109	0.297	0.0058	KIF11	0.412	0.0752
OLFR111	0.299	0.2107	GM23576	0.412	0.2618
TNS4	0.301	0.0381	SHCBP1	0.412	0.1361
PLEKHS1	0.301	0.0784	IGHV1-42	0.413	0.4474
LNCENC1	0.305	0.0939	GPRC5A	0.415	0.0333
THBS1	0.309	0.0243	TNFRSF10B	0.416	0.1047
PLATR14	0.313	0.0812	IL23A	0.418	0.1414
RASSF9	0.314	0.1125	ERICH2	0.419	0.1444
ITGA2	0.319	0.0699	ANLN	0.420	0.0409
LOC102634388	0.320	0.0213	CASC5	0.420	0.1178
LOC102634388	0.320	0.0213	GM17689	0.421	0.2773
GM15093	0.320	0.0380	SOX4	0.422	0.0795
CEP55	0.321	0.1007	GM22069	0.422	0.0494
A630038E17RIK	0.321	0.1334	PRR11	0.423	0.0750
GM25552	0.323	0.1261	SEMA3C	0.423	0.0208
RPS26	0.327	0.1840	RETNLA	0.423	0.0429
STRA6	0.330	0.0498	FRMD7	0.424	0.0211
GM15093	0.331	0.0403	TNFRSF11B	0.425	0.0592
PSAT1	0.332	0.0926	RAD54L	0.426	0.1604
AKR1C18	0.332	0.0983	GM10488	0.426	0.0074
DEPDC1A	0.333	0.1814	PLAT	0.427	0.0647
GM10439	0.335	0.0694	GM13790	0.427	0.1161
GM24916	0.335	0.2031	DTL	0.427	0.1700
STC1	0.337	0.0829	SERPINB9B	0.429	0.1064
DPPA2	0.337	0.0887	ASNS	0.430	0.0471
E030011O05RIK	0.337	0.0486	GM15097	0.430	0.1722
GM20756	0.337	0.0218	TMED6	0.432	0.2648
GM22771	0.339	0.2897	SERPINE1	0.433	0.0345
IGKV6-32	0.340	0.4435	TPX2	0.433	0.0588
AIM2	0.340	0.0091	CENPK	0.433	0.1772
C920009B18RIK	0.341	0.0220	2810429I04RIK	0.434	0.2171
BUB1	0.349	0.0755	4930461G14RIK	0.434	0.1799
TICRR	0.350	0.1772	HIST1H2AG	0.435	0.1874
MIS18BP1	0.353	0.0909	IER3	0.435	0.1414
MAGEA6	0.353	0.2067	CHRNB1	0.436	0.0500
CHIL3	0.354	0.0651	GM5431	0.437	0.1300
IGHV1-78	0.357	0.2850	GM13247	0.438	0.2035
STIL	0.358	0.1413	AI506816	0.438	0.0773
GM26735	0.360	0.0654	GM7942	0.438	0.0432
REG2	0.360	0.4969	CCNB1	0.440	0.0362

【表１１Ｂ－３】

SPRR1A	0.361	0.0056	ZFP345	0.440	0.2490
PARPBP	0.362	0.1471	IGHV8-8	0.440	0.4507
PADI4	0.366	0.0975	ATAD5	0.442	0.1143
GM14139	0.367	0.0423	KDELR3	0.444	0.0873
GPC3	0.368	0.2139	CDC25C	0.445	0.0353
MS4A6D	0.370	0.0176	IGKV4-72	0.445	0.1803
ATP10A	0.371	0.0977	OLFR99	0.447	0.1622
KIF23	0.371	0.0432	GM25544	0.448	0.1385
GM20757	0.371	0.2248	MIR101C	0.448	0.0818
GM2318	0.372	0.0136	HYDIN	0.448	0.1499
GM2318	0.372	0.0136	IGHV5-16	0.449	0.3210
GM2318	0.372	0.0136	NOP58	0.449	0.1379
GM2318	0.372	0.0136	CEL	0.449	0.5062
IGHV1-9	0.372	0.3585	MS4A4A	0.449	0.1126
CPB1	0.374	0.5445	BCL2A1B	0.450	0.0035
TNFSF4	0.374	0.1420	IGKV4-59	0.450	0.4975
RNASE1	0.375	0.2935	CCL3	0.450	0.1070
TIMP1	0.376	0.0765	GM2933	0.451	0.1650
GM6020	0.379	0.4836	FAM102B	0.451	0.1330

【表１２－１】

表１２：配列表

配列番号	記載	配列
		抗 IL-27 Ab2-A
9	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYS
10	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
11	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
12	HCDR1 (NT)	FTFSSYSMN
13	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
14	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
15	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
16	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAG TTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC AGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAA TTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTC CTCA
17	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
18	LCDR2 (IMGT)	WAS
19	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
20	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
21	LCDR2 (NT)	WASTRES
22	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
23	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
24	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAG TGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCC AGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

【表１２－２】

25	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTA GCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCA GACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCG CCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGT CACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTG GCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGG CTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGG AACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC GAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCAT AAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAG CTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTG CTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATA CCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA TGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGAT GGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAG TATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACA AAGCGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAG GCCAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCG ATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAG GCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCA GCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGAT GGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCGTGGATAAAAGCCGCT GGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCG

【表１２－３】

		CTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGG CAAA
27	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTT ATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGA AACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCC GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCT CCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTC GCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGAC AGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
		抗 IL-27 Ab2-B
29	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
30	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATAC TACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAAC

【表１２－４】

		GTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTG GGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCAC CAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCG GTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGC CGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGT CGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTA CACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAG TGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCC CTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCCG TGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACG TGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACG TGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCC TCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCA GCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCA GGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCT GGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTG GGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTA CTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAG GCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGG GC
		抗 IL-27 Ab3-A
31	HCDR1 (IMGT)	GFTFRSYG
32	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
33	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
34	HCDR1 (NT)	FTFRSYGMN
35	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
36	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
37	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQ APGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGT LVTVSS

【表１２－５】

38	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAG TAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAG GGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCC TACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
39	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
40	LCDR2 (IMGT)	WAS
41	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
42	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
43	LCDR2 (NT)	WASTRES
44	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
45	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
46	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG CCAGAGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCT GCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTT TATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
47	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQ APGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

【表１２－６】

48	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCC GATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTA TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGT GTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACAC CGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGG TACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCG AGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGC GGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTAT TTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCG CTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGA GCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGC CGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGT GGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCC GTGCCCGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTT TCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGC CGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CATGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATG GCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAG AACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGAC CGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAA TGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCGATTGAA AAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCG CAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAACTGACCA AAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTT ATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCC AGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGG ATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCGT GGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTG CAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAG AAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
49	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【表１２－７】

50	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTA TTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGG AATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGT GTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGC CTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCC AGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCC CTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		抗 IL-27 Ab3-B
51	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
52	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCCG GAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTA CACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTAC ATTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTC CCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTG CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGA CCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA

【表１２－８】

		CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGG ACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCC TGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACACC CTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTG ACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGT GGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGTCTCTGGGC
		抗 IL-27 Ab4-A
53	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRTG
54	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
55	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
56	HCDR1 (NT)	FTFSRTGMN
57	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
58	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
59	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
60	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTA GGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCA GACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTG GTCACCGTCTCCTCA
61	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
62	LCDR2 (IMGT)	WAS
63	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
64	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA

【表１２－９】

65	LCDR2 (NT)	WASTRES
66	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
67	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QHASAPPTFGGGTKVEIK
68	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTA TTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGG AATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
69	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAG TAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTA CACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTAC ATTGGTCACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTT TCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGG CGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCG TGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCA ACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTG GAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCG GCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGT

【表１２－１０】

		TTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGC CGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCC ATGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGC GTGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGT GCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATGCA AAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAA CCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCAGGT GTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAACTGACCAAAAAC CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGA GCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA AAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATG GCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCGTGGATAAAAGC CGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGC ATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGC CTGAGCCCGGGCAAA
71	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
72	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTT ACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTC AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAG CAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCG CCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAAC CGGGGCGAGTGC
		抗 IL-27 Ab4-B

【表１２－１１】

73	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGKG LEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
74	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACA TATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGG AAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCA AGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACC TCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACT TCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGAC CTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGC CTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCT GGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCC AACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTC CCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCC GTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC CCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAG GAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCT GGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACC GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAG

【表１２－１２】

		GCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		抗 IL-27 Ab5-A
75	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRYG
76	HCDR2 (IMGT)	ISSSSAYI
77	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
78	HCDR1 (NT)	FTFSRYGMN
79	HCDR2 (NT)	SISSSSAYILYADSVKG
80	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
81	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
82	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTTA CATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAT GGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTC GACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
83	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
84	LCDR2 (IMGT)	WAS
85	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
86	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
87	LCDR2 (NT)	WASTRES
88	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
89	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
90	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAG CAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCAT CTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGC TGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCC CCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

【表１２－１３】

91	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTTACATACT GTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAA CGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCC GAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGC GGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGA ACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGC GTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAG CCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACC CAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAA AGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATA CCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAG CGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAG CCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATG AAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAA GTGCATAACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACA GCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGG CCAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCG ATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAA AGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACG GCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGAT AGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCA TGAAGCG

【表１２－１４】

		CTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGG CAAA
93	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
94	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTT ATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGA AACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCC GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCT CCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTC GCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGAC AGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
		抗 IL-27 Ab5-B
95	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
96	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTTACATACT GTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC

【表１２－１５】

		GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGG AAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGA CCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTG CTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTG CCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTC CTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTT CCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC CAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTC CCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGAC CTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGC CTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCC AGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGAC TTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCA GGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGC CCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTC TCTGGGC
		抗 IL-27 Ab6-A
97	HCDR1 (IMGT)	GFTFASYG
98	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
99	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
100	HCDR1 (NT)	FTFASYGMN
101	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
102	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
103	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQ APGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGT LVTVSS

【表１２－１６】

104	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAG TAGTTCTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAG GGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCC TACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
105	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
106	LCDR2 (IMGT)	WAS
107	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
108	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
109	LCDR2 (NT)	WASTRES
110	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
111	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
112	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG CCAGAGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCT GCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTT TATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
113	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQ APGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

【表１２－１７】

114	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTA GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACA GCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGT CACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTT CCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACC GCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACC GGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGG CGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCT GGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGA GCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCT GCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGA ACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAA CCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGT GAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACG CGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTA TCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGC GCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAA GGCCAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGA GCCGCGATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAAT GGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCA CCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTAT AGCAAACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
115	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

【表１２－１８】

116	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTA TTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGG AATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGT GTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGC CTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCC AGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCC CTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		抗 IL-27 Ab6-B
117	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
118	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGC TAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTAGTAGTTACATATACTACG CAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCA AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTAC ACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTC CCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTG CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGA CCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA

【表１２－１９】

		CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTG GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTG CCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCC TCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTC CAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA AGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGC ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC CCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGA AGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		抗 IL-27 Ab1-A
119	HCDR1 (IMGT)	GFTFRSYG
120	HCDR2 (IMGT)	ISSSGSYI
121	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
122	HCDR1 (NT)	FTFRSYGMN
123	HCDR2 (NT)	GISSSGSYIYYADSVKG
124	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
125	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGKGL EWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
126	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC CGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTTACATATA CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAA CGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
127	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
128	LCDR2 (IMGT)	WAS
129	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
130	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA

【表１２－２０】

131	LCDR2 (NT)	WASTRES
132	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
133	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQHASAPPTFGGGTKVEIK
134	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTT ATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGA AACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCC GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
135	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGKGL EWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC CGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTTACATATA CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAA CGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCC GAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGC GGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGA ACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGC GTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAG CCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACC CAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAA AGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATA CCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAG CGTGT

【表１２－２１】

		TTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTA GCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTG GATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGCG CGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGT GCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGC CGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCG CGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT GAAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGA AAGCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCC CGCCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAG CAAACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATA ACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCA AA
137	軽鎖	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
138	DNA 軽鎖	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG CCAGAGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCT GCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTT TATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGT CCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGC ACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C

【表１２－２２】

		抗 IL-27 Ab1-B
139	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGKGL EWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
140	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC CGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTTACATATA CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAA CGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCC CTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTC TACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGC CCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTG CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTG TCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGG ACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGC CCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCT CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCC AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA AGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGC ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC CCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGA AG

【表１２－２３】

		GCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGG GC
141	FLAG	DYKDDDDK
142	6-HIS	HHHHHH
143	HA	YPYDVPDYA

【表１３】

表１３：Ｆｃ配列（＝ＣＨ２＋ＣＨ３）

名称	別名	アミノ酸配列
ヒトIgG1	1.0	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 5)
ヒトIgG4	4.0	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK (配列番号 6)
ヒトIgG4 (S228P)	4.1	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK (配列番号 7)
ヒトIgG4 (S228P/ L235E)	4.2	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK (配列番号 8)

【０４１５】

実施例９：抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の結合特性及びＩＬ－２７受容体遮断

０～５．０μｇ／ｍＬの範囲の濃度の組み換えヒトＩＬ－２７の１μｇ／ｍＬの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１濃度との会合及び解離を決定した。最終的な結合動態パラメーターを、データへフィッティングさせるモデルの長所を実証する結合モデルのフィットパラメーター（Ｒ２及びχ２）と共に、表１４中で示す。

【０４１６】

ヒトＩＬ－２７は、本研究中で試験されたすべての種のうちで、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１について最も強い結合親和性を提示した（３．８６ｐＭ）。ヒトタンパク質よりもやや弱いが、組み換えのラット及びカニクイザルのＩＬ－２７もそれぞれ８０．９ｐＭ及び３７．４ｐＭの値で、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１についての強い親和性を示した。組み換えマウスＩＬ－２７は、ヒトタンパク質と比較して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１について最も弱い親和性を有し、より遅い会合速度及びより迅速な解離速度によって示されるようにｎＭ範囲（４．４３ｎＭ）の値であった。

【表１４】

表１４：抗ＩＬ－２７　Ａｂ１へのＩＬ－２７結合及び種交差反応性についてのデータ要約

分析物	K_D (M)	k_a (1/ミリ秒 Ms)	k_d (1/秒)	全χ^2	全 R^2
ヒト IL-27	3.86E-12	5.10E+05	1.97E-06	0.4055	0.9991
マウス IL-27	4.43E-09	5.50E+04	2.44E-04	0.6732	0.9963
ラット IL-27	8.09E-11	2.34E+06	1.89E-04	0.4685	0.9945
カニクイザル IL-27	3.74E-11	3.18E+05	1.19E-05	1.3431	0.9979

略語：ＩＬ－２７＝インターロイキン２７、k_a＝会合定数、k_d＝解離定数、K_D＝結合親和性

注：R^2値＞０．９５及びχ^2値＜３．０は、モデルがデータへ良好にフィッティングされることを示す。

【０４１７】

実施例１０：ＣＤＲ配列アライメント

本開示の抗ＩＬ－２７抗体の複数のサブ選択は、それらのＣＤＲ領域にわたる配列相同性を共有し、機能性を保持するものとして検証された多様なバリアントＣＤＲ配列を提供する。以下のコンセンサスＣＤＲ配列は、本開示によって完全に支持され、したがって本開示の範囲内にあることが、本明細書において明確に企図される。

【０４１８】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、抗ＩＬ－２７　Ａｂ３、抗ＩＬ－２７　Ａｂ４、抗ＩＬ－２７　Ａｂ５、抗ＩＬ－２７　Ａｂ６、及び抗ＩＬ－２７　Ａｂ７抗体について、これらの抗ＩＬ－２７抗体の各々のＣＤＲ配列のアライメントから、可変残基によって中断される、広範囲な相同性が明らかにされた。特に、重鎖ＣＤＲ１アライメントから、以下の可変残基が明らかにされた。

ＨＣＤＲ１（ＩＭＧＴ）

ＣＬＵＳＴＡＬのＯ（１．２．４）マルチプル配列アライメント

１　　ＧＦＴＦＲＳＹＧ　８　（配列番号１１９）
５　　ＧＦＴＦＲＳＹＧ　８　（配列番号３１）
４　　ＧＦＴＦＡＳＹＧ　８　（配列番号９７）
２　　ＧＦＴＦＳＲＴＧ　８　（配列番号５３）
３　　ＧＦＴＦＳＲＹＧ　８　（配列番号７５）
６　　ＧＦＴＦＳＳＹＳ　８　（配列番号９）
　　＊＊＊＊

【０４１９】

したがってこれらの相同抗体についてのコンセンサス重鎖ＣＤＲ１（ＩＭＧＴ）配列は、Ｎ－ＧＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］－Ｃ（配列番号１４４）であり、したがってコンセンサス重鎖ＣＤＲ１（ＩＭＧＴ）配列として本明細書においてより一般的に企図されるものは、Ｎ－ＧＦＴＦＸＸＸＸ－Ｃ（配列番号１４５）である（配列中、Ｘは任意のアミノ酸残基である）。

【０４２０】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、抗ＩＬ－２７　Ａｂ３、抗ＩＬ－２７　Ａｂ４、抗ＩＬ－２７　Ａｂ５、抗ＩＬ－２７　Ａｂ６、及び抗ＩＬ－２７　Ａｂ７抗体の重鎖ＣＤＲ２（ＩＭＧＴ）配列のアライメントから、以下のことが明らかにされた。

ＨＣＤＲ２（ＩＭＧＴ）

ＣＬＵＳＴＡＬのＯ（１．２．４）マルチプル配列アライメント

１０　　ＩＳＳＳＧＳＹＩ　８　（配列番号１２０）
１１　　ＩＳＳＳＳＳＹＩ　８　（配列番号９８）

７　　ＩＳＳＳＳＳＹＩ　８　（配列番号３２）
９　　ＩＳＳＳＳＳＹＩ　８　（配列番号５４）
８　　ＩＳＳＳＳＡＹＩ　８　（配列番号７６）
１２　ＩＳＳＳＳＳＹＩ　８　（配列番号１０）
　　＊＊＊＊．：＊＊

【０４２１】

したがってこれらの相同抗体についてのコンセンサス重鎖ＣＤＲ２（ＩＭＧＴ）配列は、Ｎ－ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ－Ｃ（配列番号１４６）であり、したがってコンセンサス重鎖ＣＤＲ２（ＩＭＧＴ）配列として本明細書においてより一般的に企図されるものは、Ｎ－ＩＳＳＳＸＸＹＩ－Ｃ（配列番号１４７）である（配列中、Ｘは任意のアミノ酸残基である）。

【０４２２】

ヒトＣＤＲ１（ＮＴ）及びヒトＣＤＲ２（ＮＴ）配列のアライメントから、以下のことも明らかにされた。

ＨＣＤＲ１（ＮＴ）
ＣＬＵＳＴＡＬのＯ（１．２．４）マルチプル配列アライメント
１３　ＦＴＦＲＳＹＧＭＮ　９　（配列番号３４）
１６　ＦＴＦＲＳＹＧＭＮ　９　（配列番号１２２）
１７　ＦＴＦＡＳＹＧＭＮ　９　（配列番号１００）
１４　ＦＴＦＳＲＴＧＭＮ　９　（配列番号５６）
１５　ＦＴＦＳＲＹＧＭＮ　９　（配列番号７８）
１８　ＦＴＦＳＳＹＳＭＮ　９　（配列番号１２）
　　＊＊＊　　＊＊＊

ＨＣＤＲ２（ＮＴ）
ＣＬＵＳＴＡＬのＯ（１．２．４）マルチプル配列アライメント
２３　ＧＩＳＳＳＧＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号１２３）
１９　ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号３５）
２０　ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号５７）
２２　ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号１０１）
２１　ＳＩＳＳＳＳＡＹＩＬＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号７９）
２４　ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ　１７　（配列番号１３）
　　．＊＊＊＊．：＊＊　＊＊＊＊＊＊＊

【０４２３】

したがってこれらの相同抗体についてのコンセンサス重鎖ＣＤＲ１（ＮＴ）及びＣＤＲ２（ＮＴ）配列は、それぞれＮ－ＦＴＦ［Ｓ／Ａ／Ｒ］［Ｓ／Ｒ］［Ｔ／Ｙ］［Ｇ／Ｓ］ＭＮ－Ｃ（配列番号１４８）及びＮ－［Ｇ／Ｓ］ＩＳＳＳ［Ｓ／Ｇ］［Ｓ／Ａ］ＹＩ［Ｌ／Ｙ］ＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１４９）である。これらのコンセンサス配列を考慮して、本明細書においてより一般的に企図されるコンセンサス重鎖ＣＤＲ１（ＮＴ）配列及びＣＤＲ２（ＮＴ）配列は、それぞれＮ－ＦＴＦＸＸＸＭＮ－Ｃ（配列番号１５０）及びＮ－ＸＩＳＳＳＸＸＹＩＸＹＡＤＳＶＫＧ－Ｃ（配列番号１５１）である（配列中、Ｘは任意のアミノ酸残基である）。

【０４２４】

重鎖ＣＤＲ３（ＩＭＧＴまたはＮＴ）、ならびに軽鎖ＣＤＲ　ＣＤＲ１（ＩＭＧＴまたはＮＴ）、ＣＤＲ２（ＩＭＧＴまたはＮＴ）及びＣＤＲ３（ＩＭＧＴまたはＮＴ）は、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１と抗ＩＬ－２７　Ａｂ３と抗ＩＬ－２７　Ａｂ４と抗ＩＬ－２７　Ａｂ５と抗ＩＬ－２７　Ａｂ６と抗ＩＬ－２７　Ａｂ７との間で完全保存されていた。

【０４２５】

実施例１１：ＩＬ－２７－抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂ複合体の結晶化及びエピトープ決定

最初の結晶化の試みを、２５ｍＭのトリス（ｐＨ７．５）、およそ３０ｍＭの塩化ナト

リウム、及び５％のグリセロール中の１０．１ｍｇ／ｍｌで、ヒトＩＬ－２７－抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂ複合体によりセットアップした。予備的結晶化条件を、ＰＡＣＴスクリーニングを使用して同定した（Ｎｅｗｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２００５）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｄ　６１：１４２６）。

【０４２６】

結晶を、ＰＡＣＴ　Ａ２（０．１ＭのＳＰＧ（コハク酸、リン酸二水素ナトリウム、及びグリシン）ｐＨ５及び２５％のＰＥＧ　１５００）を含む、複数の条件下で得た。これらの結晶を使用して新しいシードストックを作製し、ＪＣＳＧ＋スクリーニングを使用してマイクロマトリックスシーディング（ＭＭＳ）実験をセットアップした（Ｄ’Ａｒｃｙ　ｅｔ　ａｌ．，（２００７）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｄ　Ｂｉｏｌ　Ｃｒｙｓｔ．６３：５５０－５４）。

【０４２７】

データセットを、Ｅｉｇｅｒ２　ＸＥ　１６Ｍ検出器を装備したステーションＩ０４（Ｄｉａｍｏｎｄ　Ｌｉｇｈｔ　Ｓｏｕｒｃｅ、Ｄｉｄｃｏｔ、Ｅｎｇｌａｎｄ）（λ＝０．９７９５Å）で、１００Ｋで収集した。データを、ａｕｔｏＰＲＯＣ（Ｋａｂａｓｈ，（２０１０）Ａｃｔａ．Ｃｒｙｓｔ．Ｄ．Ｂｉｏｌ．Ｃｙｒｓｔ．６６：１２５－３２；Ｖｏｎｒｈｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１１）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｂｉｏｌ．Ｃｒｙｓｔ．６７：２９２－３０２）を使用して加工し、Ａｉｍｌｅｓｓプログラム（Ｅｖａｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｂｉｏｌ．Ｃｒｙｓｔ．６９：１２０４－１４）も含む、ＳＴＡＲＡＮＩＳＯソフトウェア（Ｔｉｃｋｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，ＳＴＲＡＮＩＳＯ．Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｎ：Ｇｌｏｂａｌ　Ｐｈａｓｉｎｇ　Ｌｔｄ．（２０１８））を使用して、異方性を切り捨てた（ａｎｉｓｏｔｒｏｐｉｃａｌｌｙ　ｔｒｕｎｃａｔｅｄ）。

【０４２８】

構造を、分子置換ソフトウェアＰｈａｓｅｒ（ＭｃＣｏｙ　ｅｔ　ａｌ．，（２００７）Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｃｙｒｓｔ．４０：６５８－７４）及びＭｏｌｒｅｐ（Ｖａｇｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｃｙｒｓｔ．３０：１０２２－２５）を使用して決定した（図９）。図９中で示されるように、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂは、ＩＬ－２７のｐ２８分子へ結合する。全体のエピトープ－パラトープ領域についての電子密度は、十分に定義されている。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１とｐ２８との間の相互作用を、表１５中で示す。

【表１５】

表１５：抗ＩＬ－２７　Ａｂ１のｐ２８との相互作用マップ（≦４．０Å）

IL27 (p28)		抗 IL-27 Ab1 Fab			距離(Å)	タイプ
残基	原子	残基	原子	CDR ループ		
Gln37	O^{e1}	Ser32	N	L1	3.0	水素結合
	C^{b}	Phe31	C^{d1}	L1	3.6	疎水性
Leu38	C^{g}	Phe31	C^{z}	L1	4.1	疎水性
Glu42	O^{e1}	Ser99	O^{g}	L3	2.7	水素結合
Glu46	O^{e2}	Tyr59	O^{h}	H2	2.7	水素結合
Val49	C^{g1}	Tyr57	C^{d1}	H2	3.5	疎水性
Ser50	O^{g}	Tyr57	O^{h}	H2	2.7	水素結合
Leu142	C^{d2}	Ser54	C^{a}	H2	3.8	疎水性
Asp146	$O^{d1,2}$	Ser53	O^{g}	H2	3.7	水素結合
	O^{d2}	Ser54	O^{g}	H2	2.7	水素結合
	O^{d2}	Ser56	O^{g}	H2	4.0	水素結合
Arg149	N^{e}	Thr103	O	H3	3.1	水素結合
	N^{e}	Thr106	O	H3	2.9	水素結合
	NH^{2}	Gly101	O	H3	3.0	水素結合
His150	N^{e2}	Thr108	O^{g1}	H3	2.7	水素結合
	N^{d1}、C^{e1}	Tyr57	C^{e2}、C^{d2}	H2	3.5-3.7	pスタッキング
Phe153	C^{z}	His110	N^{d1}	H3	3.6	疎水性
	C^{d2}	Ala107	C^{b}	H3	3.7	疎水性
	C^{e1}	Tyr38	C^{e2}	L1	3.8	疎水性
Leu156	O	Ser33	O^{g}	L1	2.6	水素結合
	C^{d2}	Tyr105	C^{d1}	H3	3.9	疎水性
	C^{d1}	Ser33	C^{b}	L1	3.9	疎水性
Leu162	O	Tyr105	O^{h}	H3	2.8	水素結合
Glu164	O^{e1}	Thr103	O^{g}	H3	2.6	水素結合
	O^{e2}	Lys36	N^{z}	L1	3.9	イオン性

【０４２９】

実施例１２：追加のエピトープマッピング研究

さらなるエピトープマッピング研究を、ＩＬ－２７－抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂ複合体結晶構造を使用して実行した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂ分子とＩＬ－２７との間の相互作用領域を、ＣＣＰ４パッケージ中のＱｔ－ＰＩＳＡプログラム及びＮＣＯＮＴプログラムを使用して調査した（Ｗｉｎｎ，ｅｔ　ａｌ．，（２０１１）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｄ　Ｂｉｏｌ．Ｃｒｙｓｔ．６７：２３５－４２）。Ｃｏｏｔ（Ｅｍｓｌｅｙ，ｅｔ　ａｌ．，（２０１０）Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｄ　Ｂｉｏｌ．Ｃｙｒｓｔ．６６：４８６－５０１）を、データ分析のために使用した。

【０４３０】

エピトープ残基を、Ｆａｂ原子の４Å内に原子を有するＩＬ－２７アミノ酸として定義し、ＣＣＰ４中のＮＣＯＮＴを使用して評価した。前に表１５中で同定及びリストされた

残基に加えて、これらの研究により、追加のエピトープ残基が見出された。４Å内のＩＬ－２７ｐ２８と抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　Ｆａｂとの間のすべての相互作用を、表１６Ａ中で以下に示す。

【表１６Ａ】

表１６Ａ：

CDR	抗 IL-27 Ab1 Fab	IL-27 (p28)残基
LC-CDR1	Leu 30	Gln 37
	Phe 31	Gln 37、Leu 38、Phe 153、Ala 157
	Ser 32	Gln 37
	Ser 33	Gln 37、Leu 156、Gly 159、Phe 160、Asn 161
	Asn 34	Leu 156
	Lys 36	Glu 164
	Tyr 38	Phe 153
LC-CDR3	Ala 98	Leu 38
	Ser 99	Leu 38、Glu 42
	Ala 100	Glu 42
HC-CDR1	Ser 31	Arg 145*
HC-CDR1	Ser 52	Asp 146、His 150
	Ser 53	Leu 142、Asp 146
	Ser 54	Leu 142、Asp 143、Asp 146
	Ser 56	Leu 53、Lys 56、Asp 146
	Tyr 57	Val 49、Ser 50、Leu 53、Asp 146、Leu 147、His 150
	Tyr 59	Glu 46
	Asn 74	Leu 142**
HC-CDR3	Gly 101	Arg 149
	Arg 102	Arg 149
	Thr 103	Arg 149、Glu 164
	Ser 104	Arg 149、Arg 152、Phe 153、Leu 156
	Tyr 105	Phe 153、Leu 156、Leu 162、Pro 163*、Glu 164
	Thr 106	Arg 149、Phe 153
	Ala 107	Arg 149、His 150、Phe 153
	Thr 108	His 150
	His 110	Glu 42、Glu 46、Phe 153
	Asn 111	Arg 149

【０４３１】

結合研究及びブロック研究を、ヒトＩＬ－２７ヘテロ二量体に対してのＷＳＸ－１及びｇｐ１３０の両方について、ＳＰＲによって遂行した。ヒトＩＬ－２７はＷＳＸ－１へ高親和性で結合し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は結合を完全に阻害することが可能であった（図１０Ａ）。ヒトＩＬ－２７はｇｐ１３０へより低い親和性で結合し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１はＩＬ－２７のｇｐ１３０への結合を阻害しなかった（図１０Ｂ）。

【０４３２】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、αＡヘリックス及びαＣヘリックスならびにポリグルタミン酸配列の最初の部分と相互作用する（図１１）。重鎖ＣＤＲ２及び３は、ｐ２８との最も広範囲な接触を有する（表１６Ｂ）。

【表１６Ｂ】

表１６Ｂ：ＩＬ２７－ｐ２８と抗ＩＬ－２７　Ａｂ１との間の接触。

IL27 (p28)		抗 IL-27 Ab1 Fab			距離(Å)	タイプ
残基	原子	残基	原子	CDR ループ		
Gln37	O^{e1}	Ser32	O^{g}	L1	3.0	水素結合
	C^{b}	Phe31	C^{d1}	L1	3.6	疎水性
Leu38	C^{g}	Phe31	C^{z}	L1	3.8	疎水性
Glu42	O^{e1}	Ser99	O^{g}	L3	2.8	水素結合
Glu46	O^{e1}	Tyr59	O^{h}	H2	2.8	水素結合
Val49	C^{g1}	Tyr57	C^{d2}	H2	3.6	疎水性
Ser50	O^{g}	Tyr57	O^{h}	H2	2.7	水素結合
Leu142	C^{d2}	Ser54	C^{a}	H2	3.9	疎水性
Asp146	O^{d1}	Ser53	O^{g}	H2	2.7	水素結合
	O^{d2}	Ser54	O^{g}	H2	2.7	水素結合
	O^{d2}	Ser56	O^{g}	H2	2.9	水素結合
Arg149	N^{e}	Thr103	O	H3	2.8	水素結合
	N^{e}	Thr106	O	H3	2.8	水素結合
	NH^{2}	Gly101	O	H3	3.0	水素結合
His150	N^{e2}	Thr108	O^{g1}	H3	2.8	水素結合
	N^{d1}、C^{e1}	Tyr57	C^{e1}、C^{d1}	H2	3.5-3.6	p スタッキング
Phe153	C^{z}	His110	N^{d1}	H3	3.8	疎水性
	C^{d2}	Ala107	C^{b}	H3	3.6	疎水性
	C^{e1}	Tyr38	C^{e2}	L1	3.7	疎水性
Leu156	O	Ser33	O^{g}	L1	2.7	水素結合
	C^{d1}	Tyr105	C^{d1}	H3	3.7	疎水性
	C^{d2}	Ser33	C^{b}	L1	3.8	疎水性
Leu162	O	Tyr105	O^{h}	H3	3.1	水素結合
Glu164	O^{e1}	Thr103	O^{g}	H3	2.7	水素結合
	O^{e2}	Lys36	N^{z}	L1	3.9	イオン性

【０４３３】

図１２は、三次元空間中のｐ２８及びＩＬ６をアライメントのために使用する、ＩＬ２７／抗ＩＬ－２７　Ａｂ１のＩＬ２３／ＩＬ２３Ｒとの複合体のスーパーインポーズを示す。ＩＬ６上のｇｐ１３０結合部位は、ｐ２８上の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１結合部位とオーバーラップする。しかしながら、ｐ１９上のＩＬ２３Ｒ結合部位は、ｐ２８上の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１結合部位とオーバーラップしない。

【０４３４】

図１３は、三次元空間中のｐ２８及びＩＬ６をアライメントのために使用する、ＩＬ２７／抗ＩＬ－２７　Ａｂ１のＩＬ６／ＩＬ６Ｒａ／ｇｐ１３０との複合体のスーパーインポーズを示す。ここで、ＩＬ６上のｇｐ１３０結合部位は、この場合もやはりｐ２８上の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１結合部位とオーバーラップする。加えて、ＩＬ６Ｒａは、ＥＢＩ－３とアライメントする。

【０４３５】

様々な動物にわたる配列アライメントは、ＥＢＩ３との特異的な相互作用に関与するｐ

２８残基が良好に保存されることを明らかにし、同じことがｐ２８との特異的な相互作用に関与するＥＢＩ３残基について当てはまる（図１４Ａ～１５Ｂ）。これは、矢印によってマークされる、複数の保存された塩架橋アミノ酸残基及び複数の保存された疎水性アミノ酸残基を含む。

【０４３６】

ＩＬ－２７ヘテロ二量体のＩＬ６／ＩＬ６ＲＡとの構造アライメントから、二次構造、ドメイン、及びα炭素骨格が、両方のヘテロ二量体について良好にアライメントすること（図１６Ａ～１６Ｄ）、ならびに複数のｐ２８のＥＢＩ３との相互作用が、ＩＬ６ＲＡで保存される可能性があること（図１６Ｄ）が示される。

【０４３７】

ヒトＩＬ－２７についての結合親和性データから、ｐ２８がｇｐ１３０またはＷＳＸ－１単独のいずれかへの弱い結合を有するかまたは結合がまったくなかったことが示される（図１７）。ＥＢＩ３は、ｇｐ１３０単独についての結合がなかったが、ＷＳＸ－１について中等度の結合親和性を有していた。ヘテロ二量体が集合した場合にのみ、ヒトＩＬ２７についての高親和性結合が観察された。ｐ２８についてのＥＢＩ３の親和性は、５ｎＭであった。

【０４３８】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１結合相互作用に関するヒトｐ２８におけるアミノ酸の多くは、マウス配列中で保存される（図１８Ａ）が、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、ヒトｐ２８のＧｌｎ３７及びＬｅｕ１６２の両方と相互作用し、Ｇｌｎ３７はマウス配列中に存在せず、Ｌｅｕ１６２はマウス配列中のＣｙｓに対応する（図１８Ｂ）。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１　ＬＣが結合する場合に、マウスｐ２８における追加のジスルフィド結合も局所構造的エピトープを乱し得る。

【０４３９】

αＣヘリックス中のＡｒｇ残基からのプラス荷電の大きな領域を含む、ポリグルタミン酸配列と共に、解像されていないＣＤループもあった（図１９Ａ～１９Ｂ）。

【０４４０】

実施例１３：腎細胞癌中のＩＬ－２７発現の標的化

ＩＬ－２７の発現は腎細胞癌（ＲＣＣ）中で増加し、ＲＣＣ腫瘍組織中のＥＢＩ３、ＩＬ－２７ｐ２８、及びＩＬ－２７ＲＡのレベルは、正常な腎臓組織中で各々の発現に比べて、増加した（図２０Ａ）。これらの転写物の各々の低発現に比較して、ＥＢＩ３（図２０Ｂ）、ＩＬ－２７ＲＡ（図２０Ｃ）、及びＩＬ－２７ｐ２８（図２０Ｄ）の各々の高発現は、ヒト対象の生存確率減少と相関する。

【０４４１】

ＩＬ－２７は、活性化されたヒトＣＤ４$^+$Ｔ細胞において再現性のある遺伝子発現シグネチャーを誘導する。個別のドナーからの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、抗ＣＤ３±組み換えヒトＩＬ－２７（ｒｈＩＬ－２７）により３日間活性化した。ＣＤ４$^+$Ｔ細胞をＦＡＣＳ選別し、遺伝子発現をマイクロアレイによって分析した。多数の遺伝子は、ＣＤ３及びｒｈＩＬ－２７により活性化されたＴ細胞中でアップレギュレートまたはダウンレギュレートされることが観察され、増加した発現でアップレギュレートされるものとしては、ＰＤＣＤ１、ＨＡＶＣＲ２、ＣＤ２７４、ＬＧＡＬＳ９及びＧＢＰ５、ＬＡＭＰ３、ＲＧＳ１、ＩＬ１２ＲＢ２、ＲＳＡＤ２、ＩＦＩＴ３、及びＩＦＩ４４Ｌ、ならびにダウンレギュレートされるものとしては、ＧＺＭＡ及びＣＤ２００が挙げられる（図２１Ａ）。ＣＤ４$^+$Ｔ細胞におけるＩＬ－２７シグネチャーにおける上位３１の遺伝子を、図２１Ｂ中でリストする。顕著なことには、３１遺伝子のうちの１５は転帰不良と関連し、すなわちＡＩＭ２、ＡＬＰＫ１、ＡＰＯＬ１、ＧＢＰ５、ＩＦＩ４４、ＩＲＦ１、ＬＡＭＰ３、ＬＯＣ４００６９６、ＰＡＲＰ３、ＲＧＳ１、ＳＡＭＤ９Ｌ、ＳＯＣＳ１、ＳＴＡＴ１、ＴＮＦＳＦ１３Ｂ、及びＸＡＦ１である。上位のシグネチャー遺伝子のうちの１２（ＳＴＡＴ１、ＧＢＰ５、ＩＦＩ４４、ＸＡＦ１、及びＳＯＣＳ１を含む）は、ＲＣＣの転帰不良と関連した（図２２Ａ）が、これらの同じ遺伝子は乳癌（ＢＲＣＡ）の転帰不良と関連

しなかった（図２２Ｂ）。
【０４４２】
さらに、ＲＣＣ患者におけるＥＢＩ３の血漿レベルは転帰を予測し得る。血清サンプルを腎摘出手術の時にＲＣＣ患者から収集し、ＥＢＩ３特異的抗体ペアを使用してＥＢＩ３レベルを測定した。平均ＥＢＩ３レベルは、健康なドナーからの血清と比較して、ＲＣＣの患者からの血清中で上昇した（図２３Ａ）。妊娠ドナーからの血清が、陽性対照として含まれていた。ＥＢＩ３レベルは、ステージ２またはステージ３に比べて、ステージ４のＲＣＣの対象中で最も高く（図２３Ｂ）、全生存率（図２３Ｃ）及び無病生存率（図２３Ｄ）は、低いＥＢＩ３血清レベルのＲＣＣ患者中で、より高かった。
【０４４３】
ＲＣＣのマウスモデルにおいて抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理のインビボの有効性を試験するために、Ｒｅｎｃａ細胞を、左腎臓の中へ同所性に植え込んだ。植え込みの３日後のマウスを、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１またはヒトＩｇＧ１アイソタイプ対照（５０ｍｇ／ｋｇ、週２回）を、２週間腹腔内処理した。２１日後に、組織を収集し、両方の腎臓を秤量して正味の腫瘍重量を計算し、肺転移を視覚的にカウントした。平均腫瘍重量は大部分で一定のままであったが（図２４Ａ）、肺転移は、アイソタイプの対照処理マウスに比較して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理マウスにおいて有意に低減した（図２４Ｂ）。
【０４４４】
これらのデータから、ＲＣＣの患者からの腫瘍において、ＩＬ－２７ｐ２８、ＥＢＩ３、及びＩＬ－２７ＲＡの転写レベルの増加は予後不良と関連することが示される。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、インビボでのＲＣＣの同所性モデルにおいて単剤活性を実証し、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７の遮断は、高レベルの循環ＥＢＩ３を有するＲＣＣの患者のための有望な戦略を提示する。
【０４４５】
実施例１４：同所性Ｈｅｐａ１－６　ＨＣＣマウスモデルにおいてＩＬ－２７を使用する、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１のインビボの標的化
肝臓癌モデルにおいて抗ＩＬ－２７　Ａｂ１抗体のインビボの有効性を研究するために、Ｈｅｐａ１－６－Ｌｕｃ腫瘍細胞をマウスの肝臓の中へ注射し、動物に、ＩＰ注射によって植え込みの５、８、１２、及び１５日後に、５０ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１を投薬した（図２５Ａ）。全フラックスは、ｈＩｇＧ１アイソタイプ対照処理マウスに比較して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１処理マウスにおいて、ほぼベースラインまで低減した（図２５Ｂ）。
【０４４６】
マウスモデルにおける抗ＩＬ－２７　Ａｂ１への反応性は、用量依存的であった。マウスを、植え込みの５、８、１２、及び１５日後に、アイソタイプ対照、５ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、２５ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、または５０ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１により処理した（図２６Ａ）。腫瘍増殖は、２５または５０ｍｇ／ｋｇの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１により処理されたマウスにおいて最も低かった（ほぼベースライン）（図２６Ｂ～２６Ｆ）。
【０４４７】
抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によって誘導された遺伝子発現の以前に定義された前臨床変化が、本モデルにおいて意義があるかどうかを決定するために、多くのバイオマーカー遺伝子の発現を、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１の投与後にアッセイした（図２７Ａ～２７Ｃ）。上位２００の抑制された遺伝子を表１７Ａ中で示し、上位２００の誘導された遺伝子を表１７Ｂ中で示す。アップレギュレートされた遺伝子及びダウンレギュレートされた遺伝子の全リストを、上の表１１Ａ～１１Ｂ中で提示する。
【０４４８】

【表１７Ａ－１】

表１７Ａ：抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後のＨｅｐａ１－６マウス肝臓における上位２００の抑制された遺伝子。

遺伝子	倍変化	p値		遺伝子	倍変化	p値
DEFB44-PS	0.18731	0.16963		GM7391	0.38252	0.02063
C1S2	0.18735	0.00760		GM7391	0.38252	0.02063
HIST1H1B	0.20429	0.13468		GM7391	0.38252	0.02063
GM15114	0.20467	0.11272		GM7391	0.38252	0.02063
GM2005	0.20501	0.01692		GM7391	0.38252	0.02063
KHDC1C	0.21082	0.08196		GM7391	0.38252	0.02063
GM2005	0.22434	0.00235		CD109	0.38422	0.08923
SERPINB7	0.22443	0.13886		TMEM173	0.38467	0.09117
SERPINB11	0.22512	0.05938		CDH17	0.38479	0.03381
CXCL3	0.22982	0.15165		KITL	0.38506	0.02871
CDH10	0.23008	0.04656		SKA3	0.38794	0.19907
MIR1949	0.23543	0.13071		PRC1	0.38977	0.07960
SLC7A11	0.23650	0.01951		MBOAT1	0.39032	0.03388
LUZP4	0.24896	0.09520		TOP2A	0.39357	0.06590
IGHV1-81	0.25160	0.51163		1700049E17RIK2	0.39548	0.00842
PTPRTOS	0.25229	0.03379		SPEER4D	0.39557	0.01189
RP1	0.25355	0.15378		HIST1H3I	0.39572	0.38176
GM15127	0.25399	0.05002		TUBA1A	0.39616	0.01385
CRISP1	0.25472	0.08655		GM22265	0.39624	0.09085
GM15107	0.25489	0.05910		TRBJ1-7	0.39684	0.15669
SERPINB5	0.25593	0.04019		KIF20B	0.39753	0.09225
GM7665	0.25600	0.00338		SERPINB2	0.39766	0.02587
TMEM252	0.25889	0.01729		GM14402	0.39768	0.24963
PNMA5	0.26178	0.09220		PLK4	0.39883	0.07277
CXCL15	0.26260	0.10373		C330027C09RIK	0.40017	0.10461
CLEC2G	0.26543	0.03883		GM15091	0.40058	0.07631
MMP13	0.26736	0.16866		NDC80	0.40091	0.07729
GM15093	0.26907	0.07413		MYBL1	0.40096	0.16592
VMN1R53	0.27031	0.06485		KIF2C	0.40131	0.07030
GM14409	0.27619	0.15580		GM12603	0.40134	0.08558
GM11884	0.27767	0.16819		CYP11A1	0.40271	0.26346
SLC16A4	0.27777	0.11590		FANCI	0.40316	0.17817
MMP12	0.27973	0.07864		CCNA2	0.40376	0.05984
KIF5C	0.28118	0.10032		RACGAP1	0.40619	0.07336
APELA	0.28255	0.06005		NCAPH	0.40648	0.11248
AFP	0.28256	0.04236		GM16094	0.40657	0.03168

【表１７Ａ－２】

IGKV1-122	0.28592	0.00900		CH25H	0.40668	0.30753
A630095E13RIK	0.29162	0.09055		GM15398	0.40844	0.10428
GM15109	0.29701	0.00582		KNTC1	0.40858	0.13345
OLFR111	0.29889	0.21068		BST1	0.40915	0.09282
TNS4	0.30067	0.03812		KIF11	0.41151	0.07520
PLEKHS1	0.30148	0.07842		GM23576	0.41226	0.26181
LNCENC1	0.30470	0.09388		SHCBP1	0.41247	0.13607
THBS1	0.30908	0.02429		IGHV1-42	0.41274	0.44744
PLATR14	0.31317	0.08123		GPRC5A	0.41537	0.03331
RASSF9	0.31383	0.11251		TNFRSF10B	0.41617	0.10473
ITGA2	0.31895	0.06993		IL23A	0.41843	0.14139
LOC102634388	0.32002	0.02127		ERICH2	0.41910	0.14436
LOC102634388	0.32002	0.02127		ANLN	0.41967	0.04088
GM15093	0.32036	0.03800		CASC5	0.41996	0.11775
CEP55	0.32092	0.10073		GM17689	0.42053	0.27734
A630038E17RIK	0.32118	0.13340		SOX4	0.42211	0.07946
GM25552	0.32317	0.12614		GM22069	0.42215	0.04943
RPS26	0.32662	0.18403		PRR11	0.42277	0.07500
STRA6	0.33040	0.04984		SEMA3C	0.42285	0.02076
GM15093	0.33144	0.04030		RETNLA	0.42307	0.04289
PSAT1	0.33163	0.09265		FRMD7	0.42356	0.02106
AKR1C18	0.33224	0.09827		TNFRSF11B	0.42500	0.05920
DEPDC1A	0.33251	0.18136		RAD54L	0.42591	0.16039
GM10439	0.33495	0.06941		GM10488	0.42650	0.00744
GM24916	0.33509	0.20312		PLAT	0.42677	0.06470
STC1	0.33666	0.08291		GM13790	0.42685	0.11605
DPPA2	0.33711	0.08874		DTL	0.42697	0.16996
E030011O05RIK	0.33714	0.04863		SERPINB9B	0.42886	0.10643
GM20756	0.33749	0.02179		ASNS	0.42974	0.04714
GM22771	0.33862	0.28971		GM15097	0.42977	0.17217
IGKV6-32	0.33990	0.44350		TMED6	0.43183	0.26485
AIM2	0.34040	0.00912		SERPINE1	0.43312	0.03450
C920009B18RIK	0.34064	0.02201		TPX2	0.43325	0.05879
BUB1	0.34878	0.07548		CENPK	0.43347	0.17724
TICRR	0.34960	0.17718		2810429I04RIK	0.43385	0.21706
MIS18BP1	0.35250	0.09094		4930461G14RIK	0.43432	0.17990
MAGEA6	0.35303	0.20666		HIST1H2AG	0.43516	0.18735
CHIL3	0.35389	0.06510		IER3	0.43524	0.14140
IGHV1-78	0.35720	0.28499		CHRNB1	0.43554	0.04999
STIL	0.35848	0.14130		GM5431	0.43690	0.13001

【表１７Ａ－３】

GM26735	0.36001	0.06537		GM13247	0.43774	0.20349
REG2	0.36041	0.49690		AI506816	0.43795	0.07730
SPRR1A	0.36134	0.00562		GM7942	0.43806	0.04319
PARPBP	0.36204	0.14708		CCNB1	0.44021	0.03617
PADI4	0.36592	0.09746		ZFP345	0.44040	0.24896
GM14139	0.36657	0.04225		IGHV8-8	0.44047	0.45075
GPC3	0.36787	0.21392		ATAD5	0.44240	0.11428
MS4A6D	0.37021	0.01764		KDELR3	0.44372	0.08725
ATP10A	0.37100	0.09774		CDC25C	0.44462	0.03533
KIF23	0.37107	0.04316		IGKV4-72	0.44464	0.18026
GM20757	0.37125	0.22483		OLFR99	0.44744	0.16218
GM2318	0.37176	0.01361		GM25544	0.44759	0.13854
GM2318	0.37176	0.01361		MIR101C	0.44785	0.08179
GM2318	0.37176	0.01361		HYDIN	0.44832	0.14992
GM2318	0.37176	0.01361		IGHV5-16	0.44859	0.32098
IGHV1-9	0.37183	0.35845		NOP58	0.44866	0.13787
CPB1	0.37389	0.54454		CEL	0.44913	0.50615
TNFSF4	0.37410	0.14201		MS4A4A	0.44926	0.11256
RNASE1	0.37521	0.29355		BCL2A1B	0.44968	0.00346
TIMP1	0.37633	0.07652		IGKV4-59	0.44969	0.49749
GM6020	0.37895	0.48362		CCL3	0.45007	0.10701
1700049E17RIK2	0.37958	0.00452		GM2933	0.45077	0.16505
IGH-VJ558	0.38192	0.43479		FAM102B	0.45149	0.13304
PRRG4	0.38250	0.10001				

【０４４９】

【表１７Ｂ－１】

表１７Ｂ：抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与後のＨｅｐａ１－６マウス肝臓における上位２００の誘導された遺伝子。

遺伝子	番変化	p値		遺伝子	倍変化	P値
MUP-PS12	6.33152	0.00215		OLFR724	2.07902	0.09250
GM26184	5.61658	0.08504		GM23277	2.07764	0.09120
GKN2	4.82174	0.03776		A4GNT	2.07584	0.24306
MYH8	3.85386	0.31903		MUP21	2.07390	0.11490
MIR101B	3.69523	0.01108		GM24147	2.07383	0.26694
GKN1	3.48462	0.04511		MYBPC1	2.06732	0.13917
SLN	3.47316	0.18221		CYP3A59	2.06303	0.26277
MUC5AC	3.34061	0.06276		ACTN2	2.06253	0.14714
2310057J18RIK	3.04114	0.41002		MIR29A	2.06200	0.03405
PSCA	3.02691	0.12186		TFF1	2.06146	0.08032
GM25623	2.94838	0.01329		PLA2G1B	2.05956	0.44772
FAM83B	2.90452	0.02016		GM23021	2.05954	0.11112
GM23852	2.88192	0.07627		GM22607	2.04477	0.13834
SPTSSB	2.87259	0.09524		RPL10L	2.04430	0.06920
MIRLET7F-1	2.79416	0.04469		ACE2	2.03841	0.35049
MUP-PS16	2.77768	0.01138		PRAMEL3	2.03798	0.14902
ANXA10	2.68901	0.10472		SULT1B1	2.03237	0.24951
LGALS2	2.68519	0.13369		ARL14	2.02633	0.09522
CHIA1	2.67246	0.40779		GM11337	2.02394	0.02702
AKP3	2.66042	0.36655		CNN1	2.02048	0.02173
SLC13A1	2.62180	0.29356		LRIT2	2.01905	0.05334
GM766	2.62086	0.40345		ACOT4	2.01479	0.21202
GM24537	2.61729	0.16494		LOC100125594	2.01433	0.02079
GM24138	2.60556	0.03739		GLB1L2	2.01156	0.03963
SIS	2.58535	0.37774		GM25605	2.00818	0.13287
2210407C18RIK	2.58374	0.06005		GM15384	2.00171	0.02548
S100G	2.58040	0.38773		GM94	1.99674	0.10946
GM26354	2.54047	0.10968		OLFR1113	1.99669	0.12774
CKMT2	2.53798	0.26801		G630018N14RIK	1.99666	0.30168
GM26055	2.52487	0.21572		GM23232	1.99430	0.06721
GM5885	2.47858	0.03053		GM16378	1.99415	0.03571
AGR2	2.45816	0.18450		GM22838	1.99362	0.08752
VMN1R167	2.45428	0.09317		HSD3B5	1.99243	0.20188
GM25167	2.44373	0.02641		OLFR746	1.98892	0.03312
ATP5C1-PS	2.43743	0.04767		GM24254	1.98755	0.13006
GM24470	2.43383	0.16763		GM24232	1.98629	0.22120

【表１７Ｂ－２】

MYH2	2.40309	0.16324		PRAP1	1.98616	0.37196
MIR326	2.37544	0.00590		ALPI	1.98615	0.41922
MIR122	2.37543	0.02420		MIR3964	1.98298	0.03007
MCPT9	2.37520	0.06227		GM22787	1.98276	0.01829
PSG18	2.35852	0.01151		GM26081	1.98214	0.17707
MUC6	2.35850	0.31084		GM22242	1.98012	0.31686
VMN2R115	2.35187	0.11114		IGHV1-77	1.97991	0.47423
GM25498	2.35108	0.00863		OLFR740	1.97966	0.21907
2010106E10RIK	2.33919	0.46065		OLFR1201	1.97856	0.03392
ERBB4	2.32759	0.03502		GM22654	1.97558	0.51008
LYPD8	2.31999	0.13737		OLFR747	1.97523	0.07186
CYP2A5	2.30476	0.23296		GM22521	1.97342	0.10732
BTNL5-PS	2.30131	0.16835		VMN1R172	1.97211	0.07313
GM24549	2.28941	0.11379		GM13773	1.97144	0.21792
GM24465	2.28686	0.23556		CLEC2H	1.97034	0.20412
SLC26A3	2.28613	0.34866		OLFR714	1.96697	0.08163
DPCR1	2.28459	0.06528		GM22284	1.96490	0.13765
GM11844	2.27856	0.10541		GM26342	1.96171	0.02416
CYP4A32	2.26879	0.21331		OLFR190	1.96140	0.01845
MIR1928	2.26702	0.01338		CCDC152	1.96048	0.03753
GKN3	2.26609	0.38398		GM26048	1.95935	0.18068
KRT4	2.26351	0.15392		GM24410	1.95853	0.18441
PGC	2.26227	0.25834		LGALS4	1.95650	0.02146
HIST1H2BA	2.26012	0.03903		OLFR969	1.95620	0.09460
SPRR2A3	2.25406	0.19740		GM6222	1.95616	0.09501
IGKV12-41	2.23462	0.35478		OLFR913	1.95340	0.31106
PARD3BOS3	2.22662	0.11494		4930557A04RIK	1.95314	0.06455
CLCA4B	2.22470	0.41766		GM24750	1.95027	0.23848
GM23744	2.20755	0.12172		GM23043	1.94750	0.04897
VMN2R-PS129	2.20013	0.00212		STFA1	1.94574	0.08031
GM23241	2.19443	0.16439		SUCNR1	1.94177	0.10776
MYOZ2	2.19124	0.20907		MYOM1	1.94136	0.17534
MIR192	2.19083	0.05530		KLK1B22	1.93841	0.12634
MYH1	2.18765	0.16532		GM23917	1.93358	0.19490
5033403H07RIK	2.18709	0.12308		GM15949	1.93187	0.04498
MIRLET7F-2	2.18612	0.16167		OLFR709-PS1	1.93037	0.07218
GM25009	2.18474	0.12429		OBP1A	1.92773	0.34212
MUC13	2.18238	0.44121		SULT2A1	1.92697	0.35277
PPP1R3A	2.17804	0.19680		GM24786	1.92300	0.21032
OLFR798	2.17172	0.00360		SGK2	1.91561	0.15674

【表１７Ｂ－３】

SERPINA12	2.15429	0.03094		MIRLET7C-1	1.91086	0.07251
GM25864	2.15155	0.04041		VMN1R90	1.90960	0.10180
N-R5S155	2.15090	0.06906		GM23342	1.90947	0.02984
CYP2C65	2.14174	0.14376		REG3G	1.90771	0.15987
GM14750	2.14105	0.05245		GM24839	1.90586	0.26313
GM23026	2.13427	0.08632		N-R5S157	1.90509	0.11667
HAMP2	2.12517	0.26750		GM25023	1.90492	0.02529
GM24527	2.12509	0.07768		CES2B	1.90228	0.13857
OLFR891	2.12488	0.07314		IGHV8-11	1.90067	0.15551
OLFR68	2.12477	0.17461		GM25982	1.89862	0.05418
TRAV6-2	2.12335	0.16838		ATP4A	1.89851	0.39680
CYP4F40	2.11940	0.18482		GM26162	1.89809	0.01472
TRDN	2.11902	0.23956		PNPLA3	1.89778	0.00313
CFTR	2.11685	0.32080		AU015336	1.89289	0.07944
XIRP2	2.10948	0.20311		GM24621	1.89139	0.08404
CYP8B1	2.10691	0.09121		CYP2C40	1.89106	0.40000
GM23629	2.10532	0.05899		GM25602	1.89074	0.15275
GM25076	2.10385	0.09801		ADGRG7	1.88894	0.32051
1700080G11RIK	2.10309	0.16206		SLC30A10	1.88809	0.12880
N-R5S96	2.09968	0.04925		GM25836	1.88784	0.19345
GM11027	2.09669	0.30087		GM25629	1.88723	0.11919
SLC22A29	2.08861	0.26634		GM24861	1.88583	0.03961
GSTT2	2.08187	0.23716		GM21057	1.88436	0.08496
GM23911	2.08111	0.19027				

【０４５０】

顕著なことには、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＧＩＴ、及びＡＦＰ発現を含む複数の重要な抑制遺伝子をダウンレギュレートし（図２８Ｂ～２８Ｄ）、ＥＢＩ３、ＩＬ－２７、及びＩＬ２７ＲＡの発現の有意な変化は起こさない（図２８Ａ）ことが見出された。ＴＧＦβ経路も抗ＩＬ－２７　Ａｂ１投与の後に抑制され、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ１ａ、及びＰＤＧＦＡの発現が減少することが見出された（図２８Ｃ及び図２８Ｅ）。

【０４５１】

さらに、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１を使用する処理は、腫瘍免疫細胞浸潤を変更した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、腫瘍微小環境（ＴＭＥ；図２９Ａ）においてマクロファージ及びＮＫの転写物存在量を増進する。特に、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、重要なマクロファージ関連マーカーであるＣＤ２０６及びＣＤ１６３をエンリッチし（図２９Ｂ）、抗ＩＬ－２７Ａｂ１は特異的なＮＫ関連受容体を調節することが見出された（図３０）。ＮＫマーカー調節における不均一性から、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１が、ＨＥＰＡ１－６腫瘍において浸潤だけでなくＮＫ機能に影響を及ぼすことが示唆される。加えて、様々な他の細胞表面マーカーは、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１による処理後に調節された発現を示した（図３１）。

【０４５２】

実施例１５：ＩＬ－２７阻害のバイオマーカーとしてのＴＮＦＳＦ１５

ＴＬ１Ａ（ＴＮＦ様リガンド１Ａ）またはＶＥＧＦＩ（血管内皮増殖因子阻害因子）として公知のＴＮＦＳＦ１５（腫瘍壊死因子可溶性因子１５）は、血管形成を阻害するにお

ける役割を果たすことが知られている腫瘍壊死因子ファミリー内のサイトカインであり（参照文献：ＶＥＧＩ，ａ ｎｏｖｅｌ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｏｆ ｔｈｅ ｔｕｍｏｒ ｎｅｃｒｏｓｉｓ ｆａｃｔｏｒ ｆａｍｉｌｙ，ｉｓ ａｎ ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｔｈａｔ ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ ｔｈｅ ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ｃｏｌｏｎ ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ ｉｎ ｖｉｖｏ．ＦＡＳＥＢ Ｊ．１９９９ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）、炎症性サイトカインの産生の誘導によってＴ細胞共刺激因子として機能し得る（Ｍｉｇｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １６（３）：４７９－９２（Ｍａｒｃｈ ２００２）；Ｊｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｕｃｏｓａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６：８８６－９９（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １９，２０１２）を参照）。ＴＮＦＳＦ１５は、ＩＬ－２７阻害物質による処理に後続するＩＬ－２７のブロック後にアップレギュレートされることが示され、ＩＬ－２７を阻害することを意図した治療投与後のＩＬ－２７阻害の有効性の査定における、バイオマーカーとしての有用性を確立した。

【０４５３】

ＩＬ－２７は、活性化されたＰＢＭＣにおけるサイトカインＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮγ（またはＩＦＮｇ）、及びＴＮＦα（またはＴＮＦａ）の産生を阻害した。３名のドナーからプールされたヒトＰＢＭＣを、ＩＬ－２７（１００ｎｇ／ｍＬ）の存在または非存在下において、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により３日間刺激した。上清を収集し、サイトメトリービーズアレイによってＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮγ、ＴＮＦα、及びＩＬ－１０に対する効果について試験した。ＩＬ－２７は、ＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮγ、及びＴＮＦαの産生の減少をもたらし、ＩＬ－１０の産生に対する効果はなかった（図３２Ａ～３２Ｄ）。

【０４５４】

逆に、活性化されたＰＢＭＣにおけるＩＬ－２７の抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるブロックは、サイトカイン産生の増加を導く。３～４名の個別のドナーからのＰＢＭＣを、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）の存在または非存在下において、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により４日間刺激した。上清を収集し、サイトメトリービーズアレイによってＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮγ、ＴＮＦα、及びＩＬ－１０に対する効果について試験した。抗ＩＬ－２７　Ａｂ１は、ＩＬ－１７Ａ、ＩＦＮγ、及びＴＮＦαの産生の増加をもたらした（図３３Ａ～３３Ｄ）。

【０４５５】

抗ＩＬ－２７　Ａｂ１活性の薬力学的またはバイオマーカーとして追跡され得る遺伝子発現における他の変化を決定するために、遺伝子発現プロファイリングを、活性化されたＰＢＭＣにおけるマイクロアレイ分析によって遂行した。３名の個別のドナーからのＰＢＭＣを、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）有りまたは無しで、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により２４時間刺激した。各々のサンプルからのＲＮＡを、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリング間の単離及び加工して、ＩＬ－２７阻害の効果を決定した。表１８中で示されるように、複数の遺伝子（ＭＭＰ１、ＭＭＰ１０、及びＴＮＦＳＦ１５を含む）は、アイソタイプ対照に比較して、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７阻害に後続する火山型プロット分析によって、差異的に発現していた。図３４は、対照に比較したＩＬ－２７阻害の後の遺伝子発現の$\log_2$倍変化（Ｘ軸）ｖｓ対照に比較した抗ＩＬ－２７　Ａｂ１による処理後の遺伝子発現変化の有意性（ｐ値）（Ｙ軸）を表わす火山型プロットを示す。ＴＮＦＳＦ１５転写物は、ＩＬ－２７遮断後に有意に増加する。ＴＮＦＳＦ１５は、図３５中で示されるように、すべての３名の個別のドナーにおいて、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１による処理後に、アイソタイプ対照による処理に比較して、遺伝子発現レベルの再現性のある増加を示した。

【表１８－１】

表１８：ＩＬ－２７阻害後のインビトロのＰＢＭＣからの転写プロファイル

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
LOC105375002	1.645118	0.000457
OR2AG1	1.633194	0.02143
SNORD115-10	1.61366	0.042825
MIR548AK	1.594121	0.047753
VTRNA2-1	1.539071	0.018135
LOC105375837	1.528625	0.042765
MIR4540	1.506249	0.014019
TNFSF15	1.48874	0.00196
LOC105377950	1.474449	0.017305
LOC105375291	1.455875	0.037183
LOC392232	1.442977	0.034733
IFNA6	1.435639	0.032471
MIG7	1.433659	0.011024
LOC105369473	1.428921	0.045657
GAGE1	1.427557	0.025117
LOC100506098	1.426037	0.008256
LOC105377643	1.416114	0.011246
LOC105370479	1.414996	0.016319
LOC101927342	1.387702	0.001705
SPO11	1.384138	0.019734
LOC105374146	1.372296	0.042536
MMP10	1.35563	0.035631
MIR513A1	1.349552	0.003188
LOC105373187	1.33789	0.011411
MIR302E	1.329896	0.049451
LOC105374715	1.328902	0.039526
CRYGC	1.326275	0.002843
NR0B1	1.322219	0.03641
LOC105372823	1.322197	0.008592
KRT74	1.321165	0.032883
LOC105375538	1.319595	0.019808
LOC105378220	1.319239	0.004044
SNORD116-23	1.314349	0.035597

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
MIR519B	0.542762	0.017631
MIR4272	0.633358	0.045813
MIR4712	0.662079	0.013235
MIR4738	0.666032	0.008113
MIR4668	0.676758	0.002044
MIR634	0.67895	0.010185
LINC01233	0.695199	0.03774
MIR19B2	0.706896	0.045961
LOC105378073	0.712528	0.010495
LOC105370770	0.716513	0.010176
KCCAT198	0.72041	0.040506
LOC101927552	0.721552	0.002026
MIR1302-1	0.72292	0.031298
APOH	0.729982	0.018512
OR56A3	0.731084	0.014148
SDIM1	0.73208	0.001115
LOC101928395	0.736856	0.03984
LCE1F	0.739268	0.025556
LOC100129476	0.740716	0.005034
C6orf10	0.741035	0.045023
DDX46	0.744975	0.031001
MIR544B	0.745497	0.000331
LOC105371152	0.745893	0.001107
HBZ	0.746633	0.032099
LINC00173	0.75377	0.046112
MIR95	0.754058	0.029894
LOC105369893	0.758578	0.042461
RNU6-58P	0.761545	0.022808
EPYC	0.763574	0.015155
WWC2-AS1	0.764054	2.67E-05
LOC105370359	0.766521	0.01068
MIR519A2	0.766808	0.045329
NSAP11	0.768519	0.020859

【表１８－２】

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化: [抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値: 抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
ROCK1P1	1.311881	0.009781
LOC105375734	1.310484	0.01621
MIR874	1.30894	0.00796
LOC102467216	1.306665	0.029327
MIR18B	1.305409	0.02179
LOC105378688	1.30501	0.005119
PIPSL	1.303637	0.013713
LOC105374484	1.302454	0.01914
LRRC46	1.299851	0.040688
SMG7-AS1	1.298713	0.039351
LOC105378749	1.295692	0.02812
CT55	1.295094	0.029095
MPDZ	1.288722	0.005299
HIST1H4B	1.288471	0.02363
LOC105379223	1.287376	0.007854
POM121L4P	1.28655	0.006754
HIST1H2AH	1.285763	0.045671
OR6C74	1.284028	0.021357
KRT33A	1.28161	0.041615
PLCE1-AS1	1.280197	0.023448
ALX1	1.279203	0.042523
KCNN3	1.274928	0.01882
LOC105377124	1.274321	0.01119
BMP15	1.272919	0.013839
RPLP0P2	1.271495	0.003828
LOC105374024	1.271237	0.040873
OR4C5	1.270368	0.008923
LOC105376234	1.269085	0.000332
LINC01591	1.268954	0.010567
LOC101928663	1.265242	0.003128
LOC105375890	1.264046	0.005132
IGHV3-16	1.2619	0.010831
TRIM55	1.260372	0.014182
LOC105371018	1.259721	0.026344

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化: [抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値: 抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
TDGF1	0.771131	0.010419
LOC646588	0.771593	0.022006
LOC101927281	0.773448	0.028332
LOC105374670	0.777386	0.028457
A2MP1	0.778456	0.001304
SLC7A11	0.779049	0.048778
PRH2	0.780025	0.029219
SNORD114-19	0.781894	0.040583
LOC105373550	0.78246	0.003341
LOC101927413	0.785604	0.025946
MIR765	0.785901	0.027588
ALDH2	0.787067	0.03251
LOC105370607	0.787785	0.029023
ZNF717	0.788458	0.019536
MIR7-2	0.78937	0.024631
OR2Y1	0.791148	0.005362
FCGR1C	0.791398	0.036053
LOC102723879	0.792285	0.021851
LOC153910	0.793028	0.026202
MIR410	0.793302	0.007555
LOC102725105	0.794407	0.019386
LOC105373461	0.798351	0.021561
LOC105373109	0.799694	0.035357
LOC105376899	0.8002	0.011314
LOC105375857	0.800606	0.049069
LOC105371883	0.802577	0.001618
MIR3121	0.804293	0.01562
KRTAP19-2	0.805488	0.007923
LOC105370057	0.805791	0.036764
LOC105375969	0.806373	0.002891
TMED3	0.807779	0.049844
LOC105371856	0.809355	0.000543
EYA1	0.809515	0.008405
LOC105372147	0.810403	0.018231

【表１８－３】

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
LOC105371976	1.256944	0.030406
LOC100129345	1.256654	0.011358
LOC105375875	1.254562	0.047657
TM4SF1	1.253654	0.008913
LOC105375273	1.25346	0.035173
LOC101928279	1.252743	0.015819
MIR4493	1.251366	0.046562
LOC105376425	1.249945	0.029786
LOC105376243	1.248505	0.004647
OR4K17	1.24847	0.035361
LINC00865	1.248322	0.007719
CAV3	1.246213	0.024171
LOC105369830	1.244553	0.000338
RS1	1.244259	0.009886
LOC101929284	1.243628	0.009664
SPATA17-AS1	1.243442	0.036463
C9orf129	1.241344	0.008005
TEX12	1.239195	0.039282
OLIG2	1.235907	0.016016
SRGAP1	1.232365	0.0168
LOC105374323	1.23136	0.006316
MIR1283-1	1.230642	0.005018
GJD4	1.229305	0.016043
LOC105374770	1.229204	0.023076
IGFL2	1.226273	0.0209
LOC105376944	1.225754	0.017134
ALG1L	1.224177	0.002154
PCDHB18P	1.223959	0.009905
RIMBP2	1.223519	0.039249
OR52B4	1.22324	0.024734
ADGRL2	1.223099	0.02921
SCG5	1.222368	0.013456
LOC105376570	1.221999	0.007463
LOC654841	1.221214	0.016472

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
SNORD115-20	0.81087	0.01113
LOC105378424	0.812013	0.025289
LOC105379104	0.812998	0.026458
LOC105378078	0.815137	0.043079
PCAT18	0.815152	0.012051
CRYBA1	0.815488	0.008079
DOCK4-AS1	0.816945	0.003652
PFN4	0.817389	0.017892
LOC105373456	0.817412	0.047871
LOC105376207	0.817593	0.03227
RUFY4	0.817735	0.047204
PGM5P2	0.820132	0.047774
FLJ20712	0.822198	0.042585
LOC105378741	0.822688	0.023776
KIR3DL2	0.822791	0.017144
IRS4	0.824149	0.020883
RNF175	0.824277	0.040132
MIR4473	0.824601	0.01576
C21orf62-AS1	0.825875	0.029134
TPI1P3	0.826368	0.005535
OR6K2	0.82656	0.027951
LOC105375971	0.827067	0.028154
LOC105377841	0.827522	0.046396
LOC105370772	0.828585	0.019601
OR5H6	0.828925	0.033792
LOC400958	0.829718	0.027201
KCNAB1-AS2	0.830199	0.046563
ANXA8L1	0.830719	0.017418
LOC102724520	0.831113	0.019589
ALS2CR11	0.831379	0.005442
LINC01052	0.831661	0.038213
MIR492	0.8348	0.041657
LOC101928119	0.835502	0.004564
SYT4	0.836312	0.025009

【表１８－４】

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化: [抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値: 抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
HAS2-AS1	1.221198	0.047307
SPATA24	1.220361	0.009933
LINC01538	1.218128	0.007969
CCDC85C	1.217577	0.040344
LOC105370571	1.216124	0.013425
LOC101927499	1.214266	0.029007
TFPI2	1.213888	0.020451
TSSK3	1.212747	0.003353
LOC105371818	1.21189	0.040895
NPY1R	1.211641	0.033039
LOC105376530	1.211121	0.008511
EVX1-AS	1.208195	0.026851
NPAS3	1.207602	0.019453
OR51Q1	1.206806	0.037877
LOC101927418	1.206024	0.018913
SSTR2	1.20578	0.043155
LOC653653	1.205761	0.036703
LOC105372249	1.203904	0.010203
LOC102723639	1.203543	0.007388
LOC105375476	1.203038	0.015508
FKBP7	1.201988	0.042042
HRAT56	1.201942	0.020195
MIR4778	1.201939	0.017579
LOC105378180	1.201664	0.020417
SCARA3	1.200146	0.008278
LOC101930294	1.199177	0.022741
GUCY1A2	1.197934	0.000492
MGAM2	1.197312	0.042246
TEX14	1.197177	0.037082
OR2L13	1.19687	0.022817
IGSF10	1.195837	0.02574
SFRP2	1.194806	0.008784
GALNT16	1.194743	0.022064
TM4SF19	1.194237	0.042563

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化: [抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値: 抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
LOC101928421	0.836388	0.04031
CASC23	0.838526	0.026392
LOC105375855	0.838859	0.027901
LINC00366	0.839834	0.009281
DEPDC7	0.841512	0.035067
LOC102724330	0.842675	0.033285
PLA2G2D	0.843078	0.032033
LINC01166	0.844555	0.044378
RPE65	0.845494	0.005261
GLIS3	0.845755	0.047774
LINC01523	0.84612	0.021712
LOC105374787	0.84724	0.001573
IGLV3-32	0.84882	0.010713
LOC105373595	0.849597	0.020159
LOC728040	0.849791	0.01671
LINC00597	0.849976	0.037685
MIR3591	0.850417	0.045077
KRTAP10-3	0.851393	0.03041
ZC3H12B	0.853207	0.026583
LOC105370690	0.853241	0.001048
ZIC3	0.853712	0.039829
FGF10-AS1	0.853729	0.035366
PMS2P5	0.854195	0.048446
SUGT1P1	0.854792	0.034214
LOC105369293	0.855263	0.044491
DEFB119	0.85586	0.008256
LOC105369488	0.856419	0.018871
NRXN1	0.856769	0.047832
LVCAT8	0.856829	0.028297
KIZ-AS1	0.857975	0.033864
LOC105378283	0.858492	0.036091
MIR1290	0.858598	0.031938
GKAP1	0.858622	0.042287
LGR5	0.858793	0.01244

【表１８－５】

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
LOC101927055	1.194215	0.029334
XIRP2-AS1	1.194173	0.045563
KCNJ16	1.194028	0.018938
LOC105370561	1.194006	0.046886
ASIC2	1.193784	0.020987
LOC401191	1.19219	0.013408
INCA1	1.189251	0.007965
LOC105376161	1.188411	0.016143
ADAMTS3	1.188383	0.048302
LOC101928231	1.187861	0.031467
CMYA5	1.187321	0.024627
IGSF5	1.187268	0.046046
MIR3177	1.187017	0.041887
GPC4	1.186929	0.023815
OC90	1.186462	0.046711
ST8SIA6-AS1	1.185617	0.034159
SPDYE4	1.185393	0.007728
CHODL-AS1	1.185235	0.029759
USP17L17	1.184052	0.037856
LOC105376975	1.182382	0.011412
LOC101927109	1.180499	0.008781
CLCNKB	1.179758	0.033508
NR1I2	1.179102	0.020533
CASC17	1.179066	0.018346
FAM19A3	1.177994	0.002009
LOC105375586	1.177235	0.025561
SUMO1P3	1.176228	0.027566
FLJ44874	1.175661	0.037981
NACAP1	1.175123	0.02547
PTPN3	1.175009	0.028207
SSX2B	1.174369	0.003748
SSX2B	1.174369	0.003748
LOXHD1	1.173847	0.008937
LINC01104	1.172936	0.038443

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗IL-27 Ab1 vs. IgG1
NUDT10	0.85898	0.015489
DSCAM-AS1	0.85983	0.003654
LOC105376640	0.86136	0.004118
LOC105377693	0.862866	0.038576
SFTA3	0.863502	0.038347
CYYR1-AS1	0.864454	0.033992
C9orf3	0.864736	0.006764
LOC105373886	0.864772	0.012476
LOC105370060	0.865766	0.0341
CTBP2	0.866251	0.009633
LOC101927328	0.86679	0.033119
ZNF449	0.866794	0.036778
OGN	0.86879	0.02991
MAP1LC3B2	0.869085	0.00058
ASPN	0.87022	0.049977
LOC105370018	0.873226	0.033161
LOC105376347	0.87418	0.033977
OR52D1	0.874677	0.037917
SFTA1P	0.87492	0.012883
LOC105376658	0.877883	0.038524
LINC00092	0.878605	0.03258
ERVK3-2	0.878835	0.001504
LOC105379385	0.878896	0.02955
ATP8B3	0.879183	0.00631
CTRB2	0.880249	0.025135
LINC01527	0.880518	0.040258
KRTAP19-7	0.880746	0.030687
LOC105376244	0.881151	0.036515
LOC105376554	0.881259	0.022378
ZNF30	0.8823	0.024368
LINC00894	0.88431	0.020883
MIR592	0.884366	0.023417
LOH12CR2	0.886427	0.036694
ZNF846	0.887147	0.019874

【表１８－６】

IL-27阻害によって誘導された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗 IL-27 Ab1 vs. IgG1
SERPINI1	1.172725	0.00357
LOC101928387	1.172215	0.007858
CDH12	1.171839	0.00615
LPIN3	1.171832	0.027473
LOC105369575	1.171058	0.022101
SHC3	1.170409	0.014611
AIFM3	1.170074	0.001628
LOC105370564	1.16947	0.031193
KCNJ14	1.169446	0.03716
LOC102723323	1.16941	0.005804
LOC101929608	1.169147	0.005278
LINC01039	1.168287	0.028847
LOC105374980	1.168286	0.039283
GAL	1.167357	0.013476
MIR107	1.1655	0.014498
SCGB1A1	1.165175	0.007183
LOC101927277	1.164914	0.022585
LMOD3	1.164303	0.013973
MIR520G	1.163434	0.033228
LINC01618	1.162641	0.049271
LOC101929528	1.16255	0.024828
LOC105375710	1.162468	0.036178
LOC102724732	1.162206	0.015044
GEM	1.161606	0.005818
HLX-AS1	1.161435	0.03007
LOC441239	1.160728	0.018365
LOC105373823	1.157242	0.000638
TINAG	1.157194	0.039893
MFAP2	1.155841	0.026956
TUB-AS1	1.154582	0.031326

IL-27阻害によって抑制された上位200の遺伝子

遺伝子記号	倍変化:[抗IL-27 Ab1/IgG1]	P値:抗 IL-27 Ab1 vs. IgG1
LINC01202	0.887201	0.036865
CACNG4	0.8877	0.031884
LOC642648	0.888364	0.019056
LOC105370526	0.888491	0.002669
TRIM45	0.889074	0.046329
AQP11	0.889428	0.005461
ANKEF1	0.889878	0.019532
PTGDR2	0.890525	0.042594
LOC100129869	0.891023	0.036875
RBM12B-AS1	0.892387	0.00632
LOC105378081	0.894442	0.029207
MIR365A	0.895999	0.04973
LINC00581	0.896004	0.048047
LYPD8	0.896025	0.042973
OR14I1	0.896295	0.007798
FAM217A	0.89866	0.019317
TMEM254-AS1	0.898681	0.049183
LARS2-AS1	0.898922	0.014049
CCDC150	0.899017	0.002703
GLI1	0.899604	0.00209
CD163L1	0.90077	0.019563
MAP2K2	0.901533	0.028712
DIRC3	0.901772	0.047553
IQCC	0.901863	0.009081
IRX6	0.901966	0.041501
TRIM63	0.903387	0.048605
SPATA18	0.90354	0.004953
LPEQ6126	0.903553	0.030286
RIPPLY3	0.905238	0.027728
ZNF192P1	0.905716	0.021822

【０４５６】

後続の実験において、プールされたヒトＰＢＭＣを、２つの異なるロットの抗ＩＬ－２７　Ａｂ１（１μｇ／ｍＬ）またはアイソタイプ対照の存在下において、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍｌ）により２４時間刺激したか、または刺激しないままであった。ＲＮＡを収集し、遺伝子特異的Ｔａｑｍａｎプローブを使用してＴＮＦＳＦ１５転写物を測定するｑＰＣＲによって、ＴＮＦＳＦ１５相対量（ＲＱ）を決定した。図３６Ａ～３６Ｂ中で示されるように、結果から、ＩＬ－２７阻害後のＴＮＦＳＦ１５発現の増加が確認され、ＴＮＦＳＦ１５発現が休止ＰＢＭＣにおいて抗ＩＬ－２７　Ａｂ１による処理後に増加しなかったので、免疫細胞活性化に依存することが見出された。

【０４５７】

単球をＰＢＭＣ培養の中へ補給した場合に、ＴＮＦＳＦ１５転写物の相対的増加はさらに促進された。プールされたヒトＰＢＭＣは、休止したまま（休止ＰＢＭＣ）、ＰＢＭＣからエンリッチされた単球を１：２の比率で補給したＰＢＭＣ（休止ＰＢＭＣ＋単球）、休止したままの単球単独（休止単球）、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により活性化されたＰＢＭＣ（活性化ＰＭＢＣ）、または１：２の比率で単球を補給し、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により活性化されたＰＢＭＣ（活性化ＰＭＢＣ＋単球）のいずれかであった。細胞を２４時間培養し、次いでＲＮＡをｑＰＣＲによるＴＮＦＳＦ１５レベルの決定のために単離した。図３７中の値は、アイソタイプ対照に比較した、抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７阻害後のＴＮＦＳＦ１５転写物における倍変化を提示する。

【０４５８】

図３８中で示されるように、ＴＮＦＳＦ１５転写を促進する効果はＩＬ－２７遮断に特異的であり、ＣＤ３９またはＣＤ１１２Ｒを標的化する他の抗体により観察されなかった。この場合、プールされたヒトＰＢＭＣに単球由来マクロファージを補給し、ＩｇＧ１対照抗体、抗ＩＬ－２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、１μｇ／ｍＬ）、抗ＣＤ３９　ＩｇＧ４抗体（１μｇ／ｍＬ）、抗ＣＤ１１２Ｒ　ＩｇＧ１抗体（１μｇ／ｍＬ）、または抗ＣＤ１１２Ｒ　ＩｇＧ４抗体（１μｇ／ｍＬ）の存在下において、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により２４時間刺激した。ＲＮＡを２４時間で収集し、ヒトＴＬ１Ａ／ＴＮＦＳＦ１５　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して、細胞培養上清中のＴＮＦＳＦ１５転写物を測定した。

【０４５９】

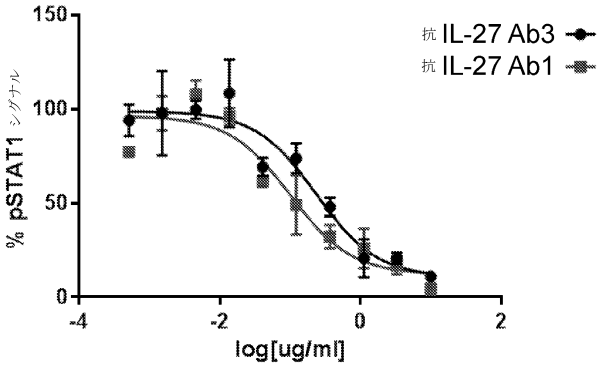
さらに図３９Ａ及び図３９Ｂ中で示されるように、活性化されたＰＢＭＣにおける抗ＩＬ－２７　Ａｂ１によるＩＬ－２７のブロック後に、分泌されたＴＮＦＳＦ１５タンパク質の増加も、転写物に比較して、遅延した動態で観察された（図３９Ａ～３９Ｂ）。プールされたヒトＰＢＭＣに単球由来マクロファージを補給し、ＩｇＧ１対照または抗ＩＬ－２７抗体（抗ＩＬ－２７　Ａｂ１、１μｇ／ｍＬ）の存在下において、抗ＣＤ３（０．２５μｇ／ｍＬ）により刺激した。ＲＮＡを１、２、及び５日目で収集し、ＴＮＦＳＦ１５転写物相対量（ＲＱ）を各々のタイムポイントについてｑＰＣＲによって決定した。培養上清を異なる時間で収集し、サンドイッチＥＬＩＳＡを使用してＴＮＦＳＦ１５タンパク質を測定した。

【図面】

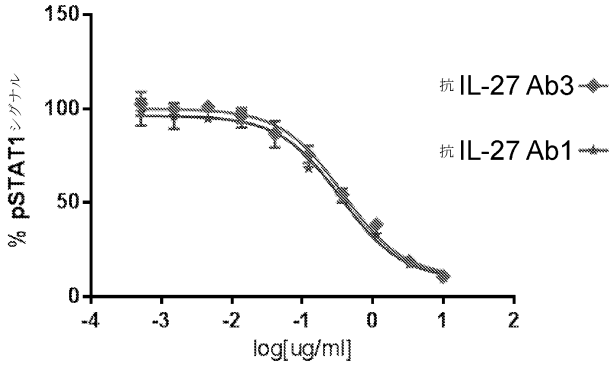
【図１】

抗体	Forte Bio 親和性 (IgG K_D ヒトIL-27 一価の擬似アビディティー)	MSD 親和性
抗 IL-27 Ab7	3.93E-10	5.90E-12
抗 IL-27 Ab4	5.94E-10	1.30E-12
抗 IL-27 Ab3	3.02E-10	2.80E-12
抗 IL-27 Ab5	2.50E-09	7.50E-12
抗 IL-27 Ab6	4.05E-10	2.40E-12
抗 IL-27 Ab1	1.75E-09	3.40E-12

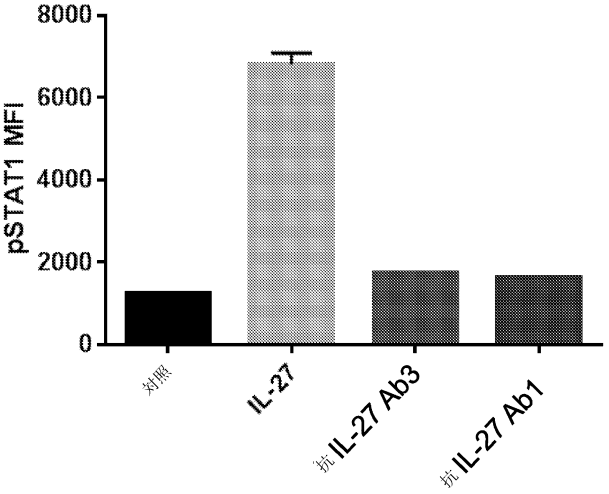
【図２Ａ】



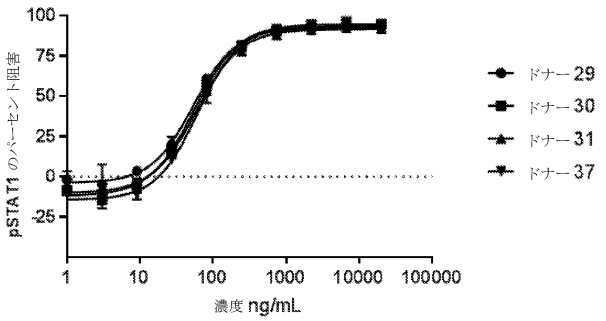
【図２Ｂ】


% pSTAT1シグナル
150
100
50
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
log[ug/ml]
抗IL-27 Ab3
抗IL-27 Ab1

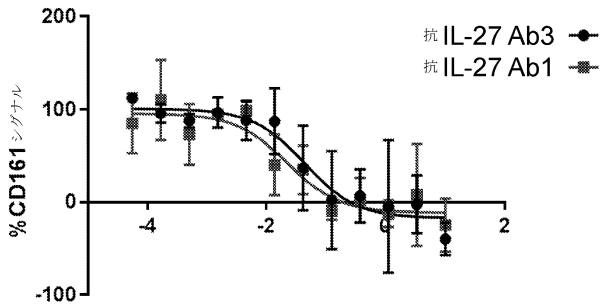
【図２Ｃ】


pSTAT1 MFI
8000
6000
4000
2000
0
対照
IL-27
抗IL-27 Ab3
抗IL-27 Ab1

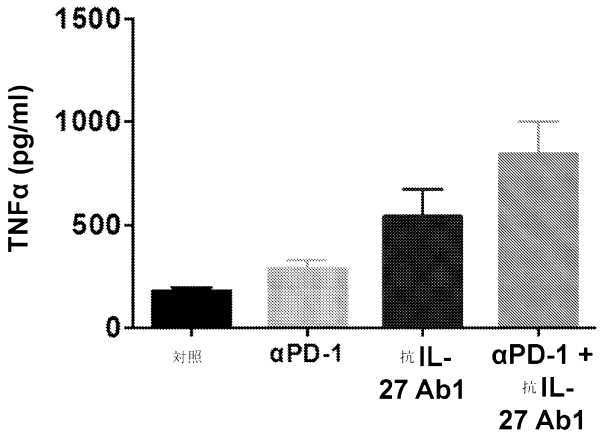
【図３】


pSTAT1のパーセント阻害
100
75
50
25
0
-25
1
10
100
1000
10000
100000
濃度 ng/mL
ドナー29
ドナー30
ドナー31
ドナー37

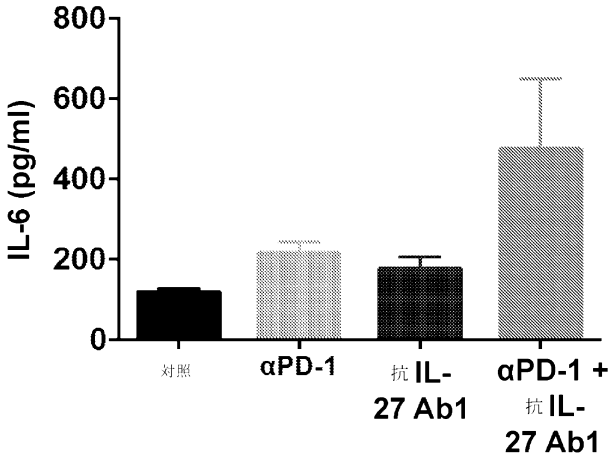
【図４】


%CD161シグナル
200
100
0
-100
-4
-2
0
2
抗IL-27 Ab3
抗IL-27 Ab1

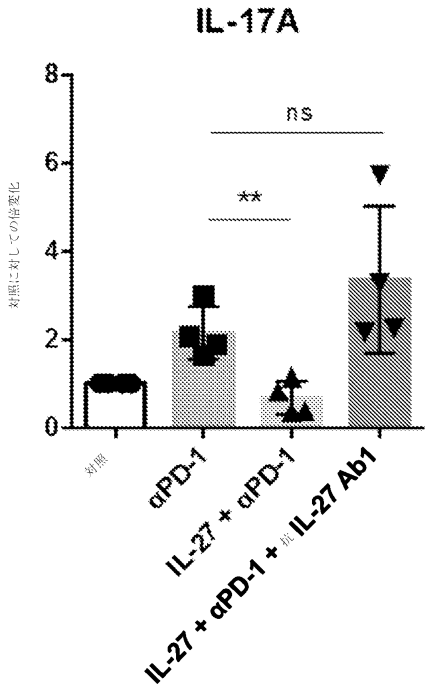
【図５Ａ】



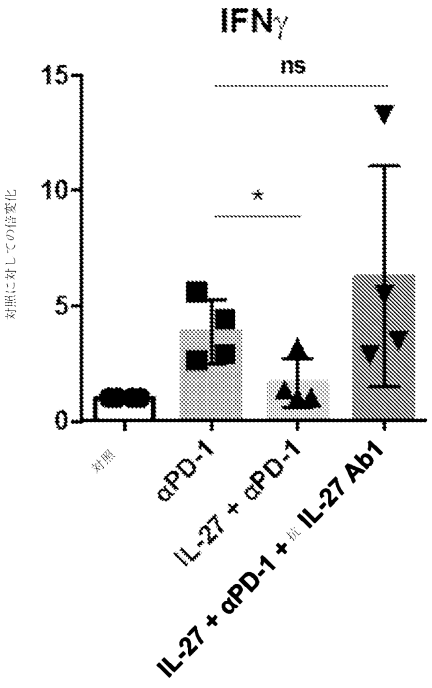
【図５Ｂ】



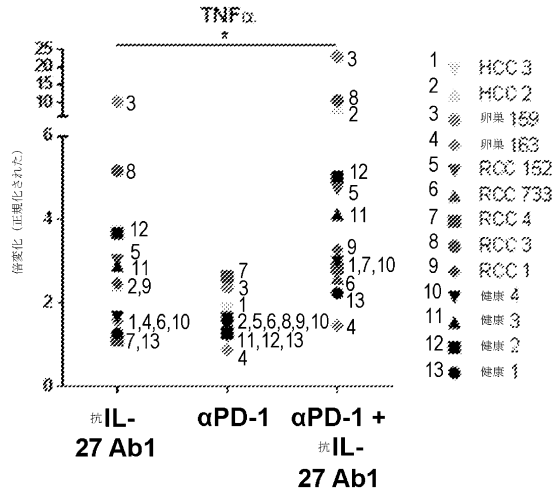
【図５Ｃ】



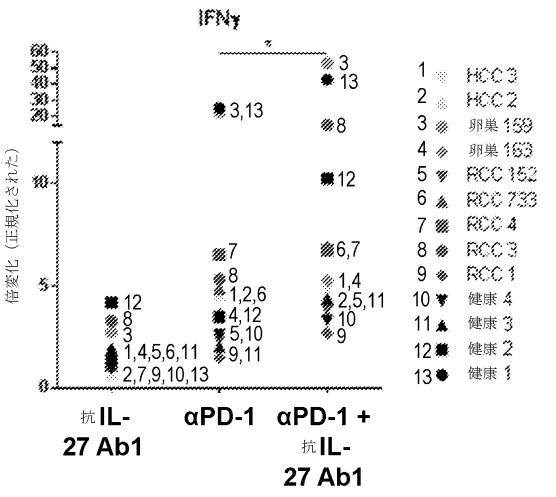
【図５Ｄ】



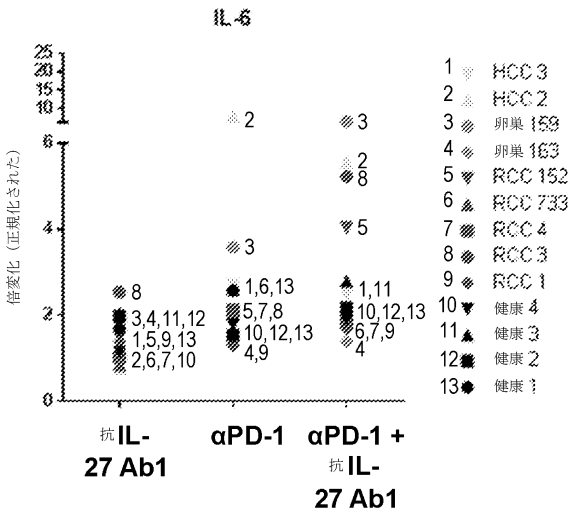
【図５Ｅ】



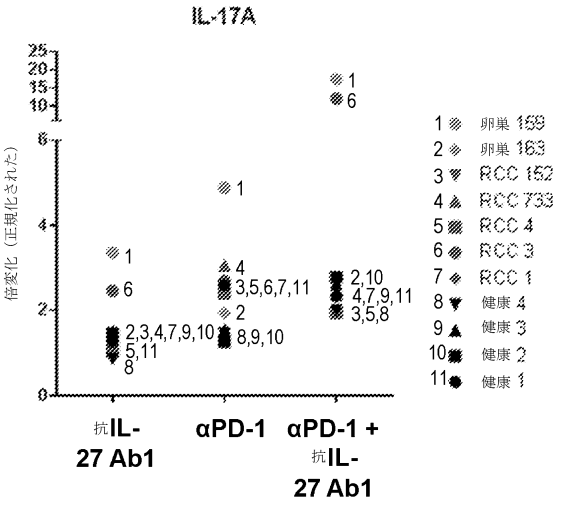
【図５Ｆ】



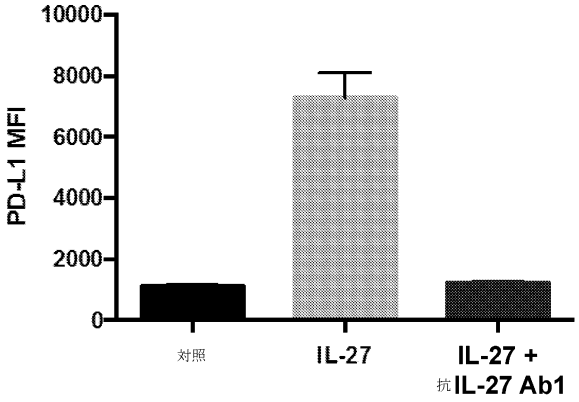
【図５Ｇ】



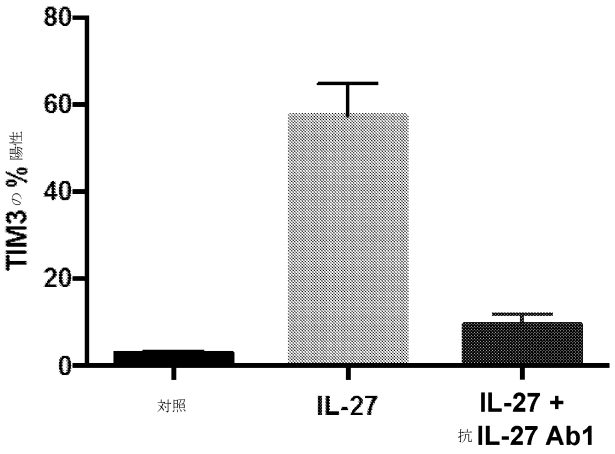
【図５Ｈ】



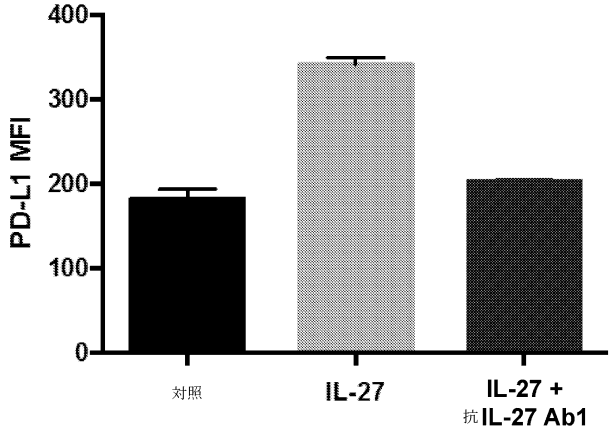
【図６Ａ】



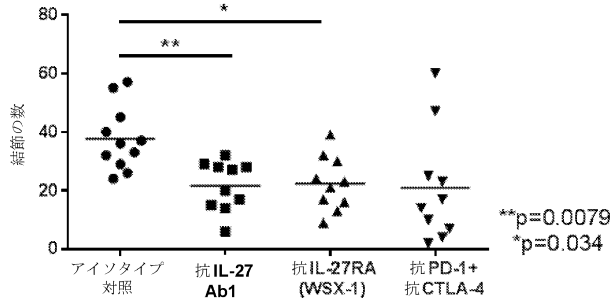
【図６Ｂ】



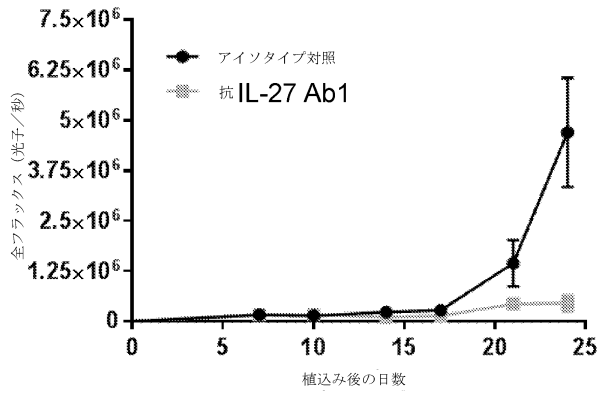
【図６Ｃ】



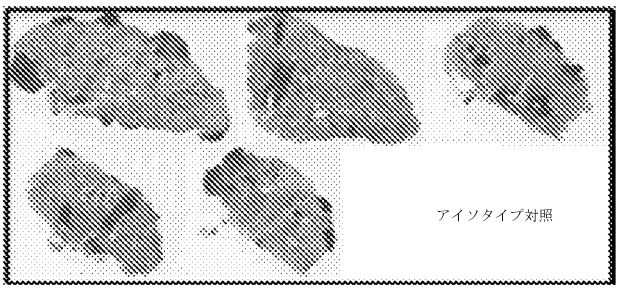
【図７Ａ】



【図７Ｂ】



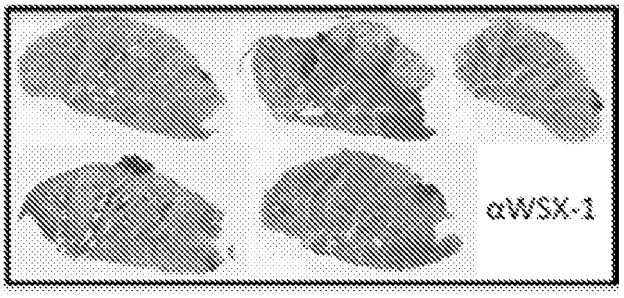
【図７Ｃ】



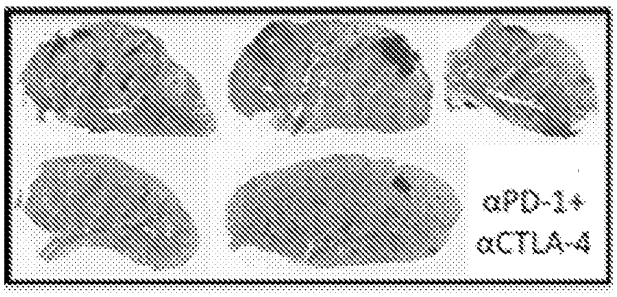
【図７Ｄ】



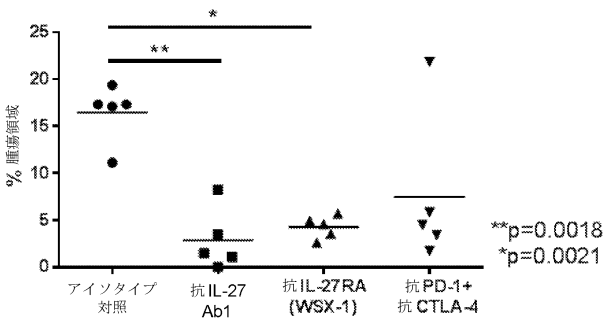
【図７Ｅ】



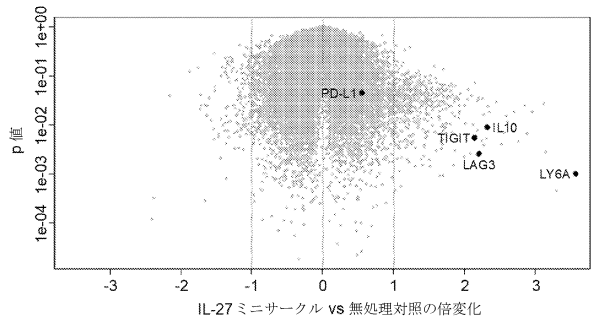
【図７Ｆ】



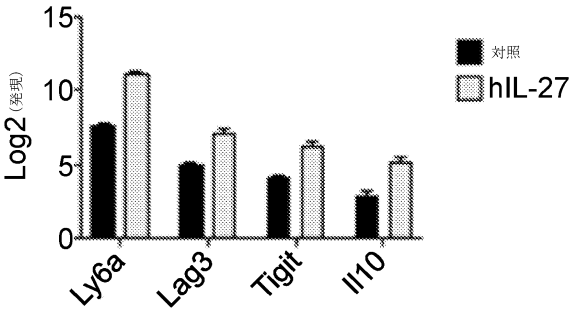
【図７Ｇ】



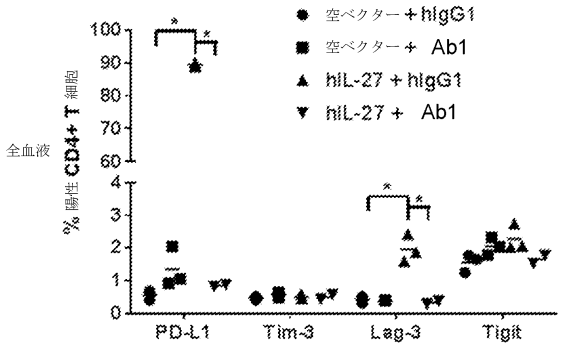
【図８Ａ】



【図８Ｂ】

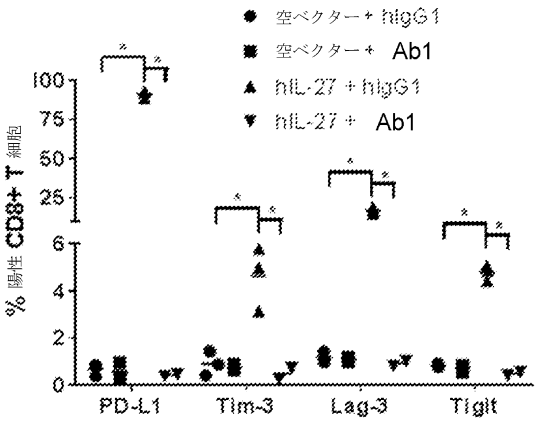


【図８Ｃ】



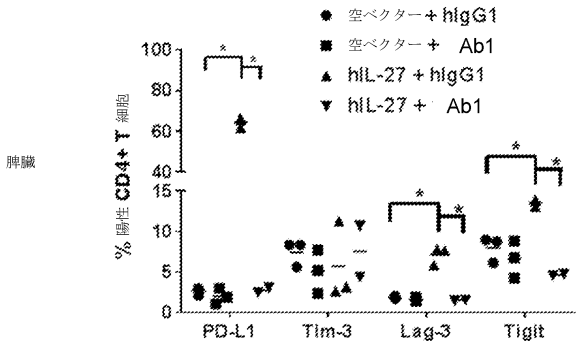
Ab1 = 抗 IL-27 Ab1

【図８Ｄ】



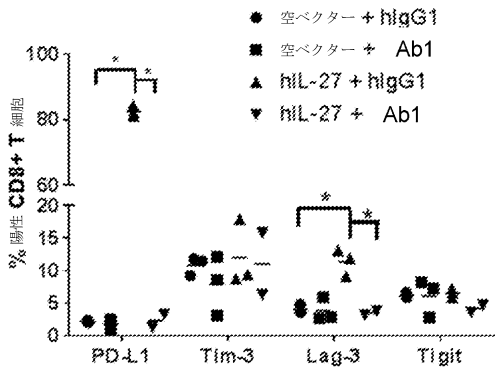
Ab1 = 抗 IL-27 Ab1

【図８Ｅ】



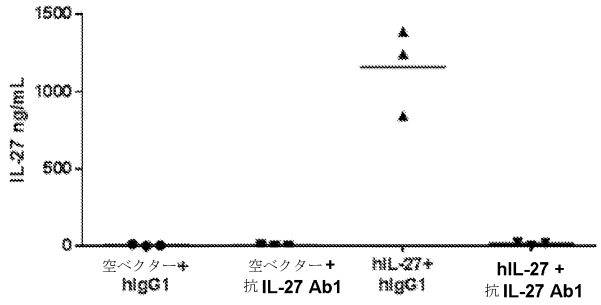
Ab1 = 抗 IL-27 Ab1

【図８Ｆ】

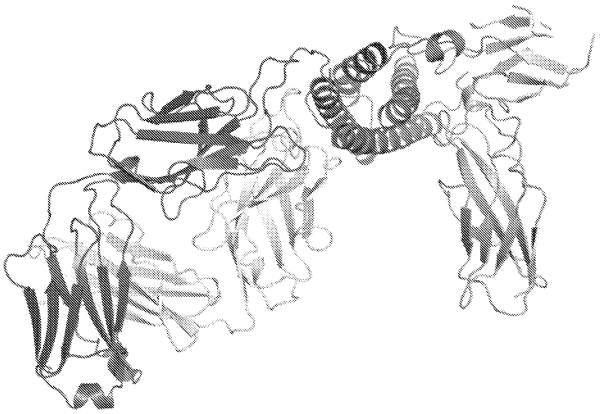


Ab1 = 抗 IL-27 Ab1

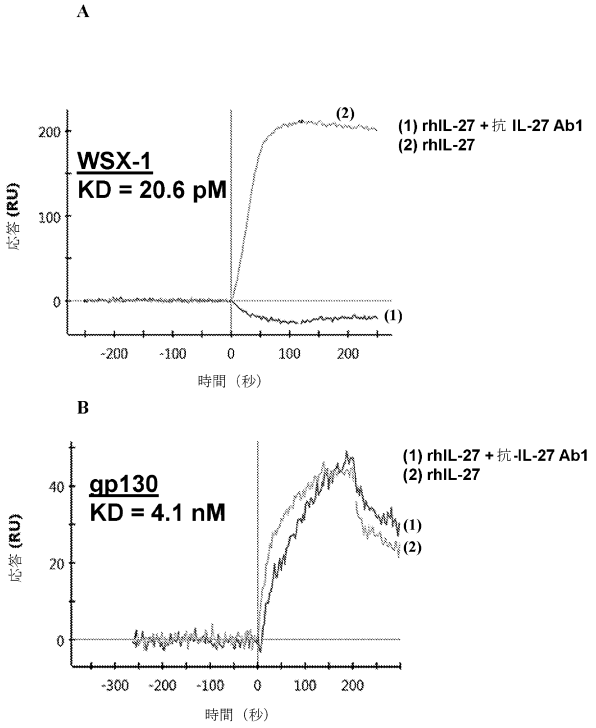
【図８Ｇ】



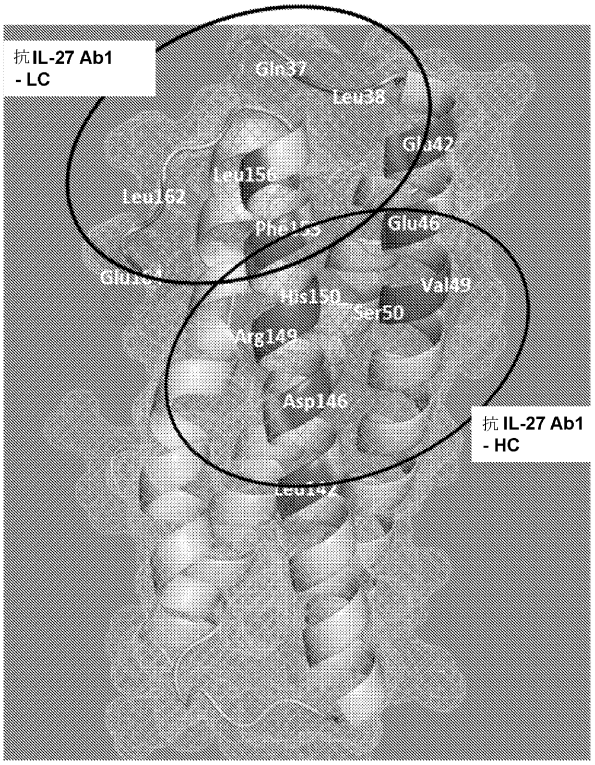
【図９】



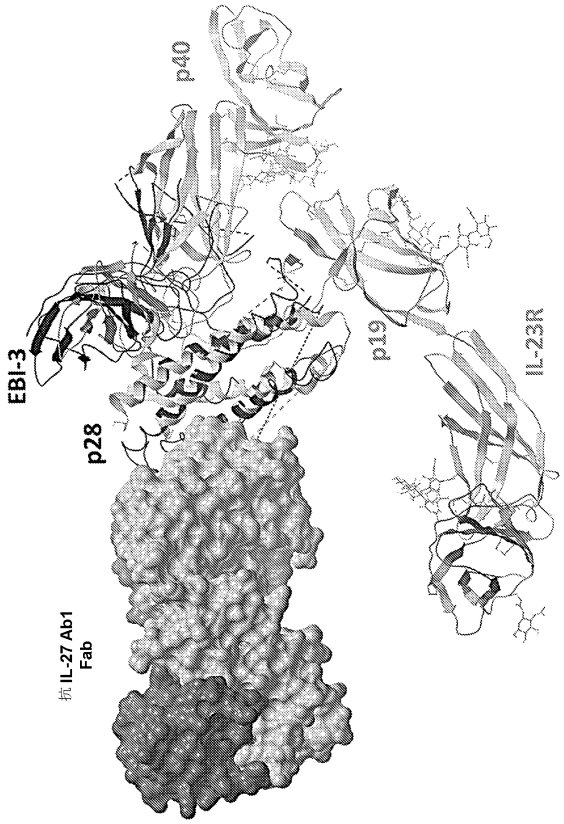
【図１０】



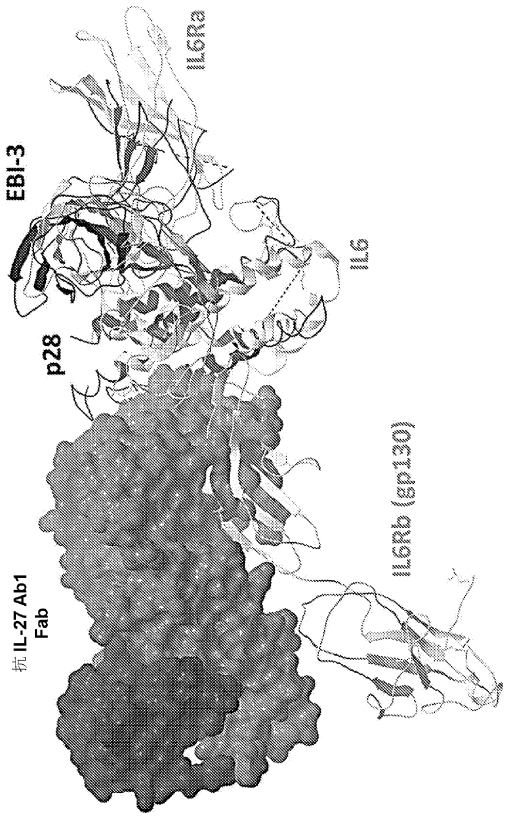
【図１１】



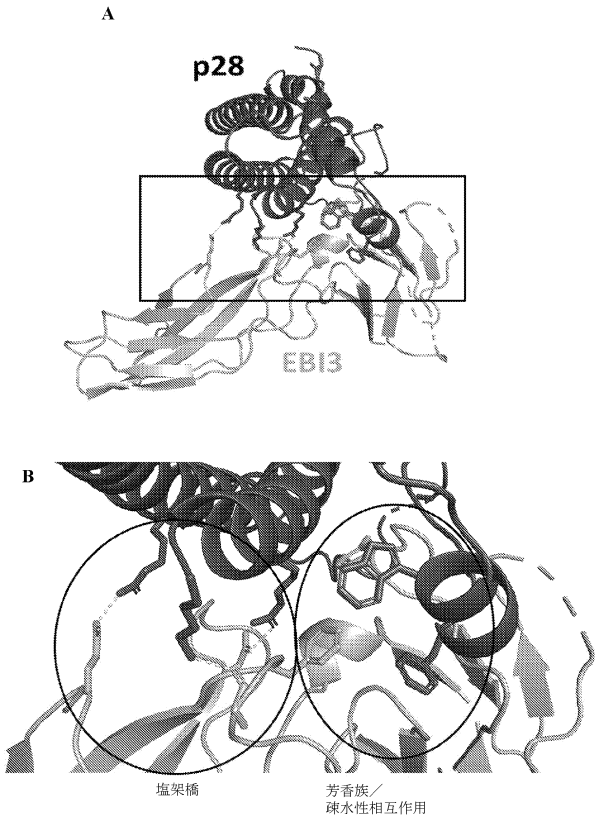
【図１２】



【図１３】

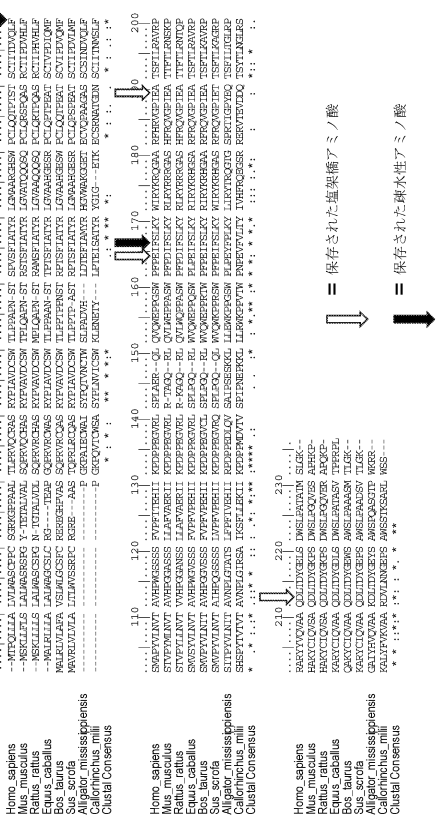


【図１４】

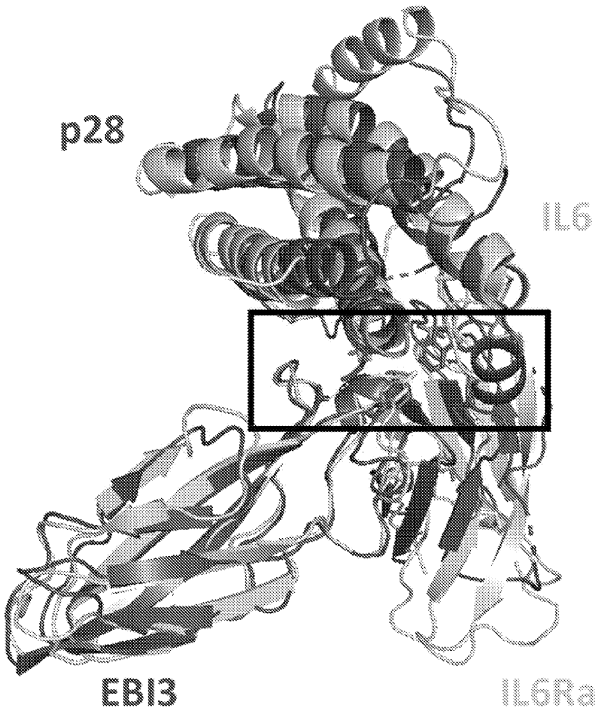


【図１５Ａ】

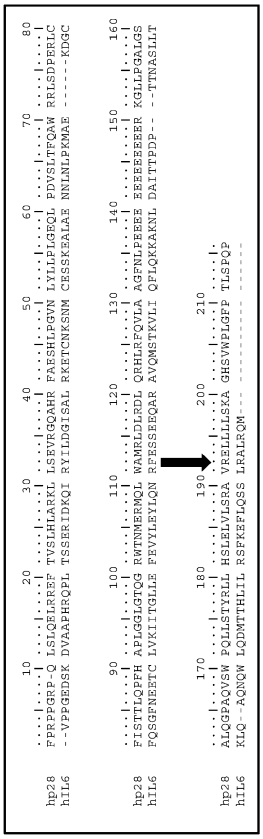
【図１５Ｂ】



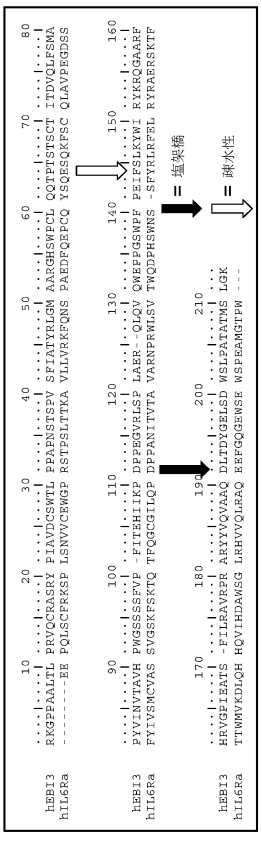
【図１６Ａ】



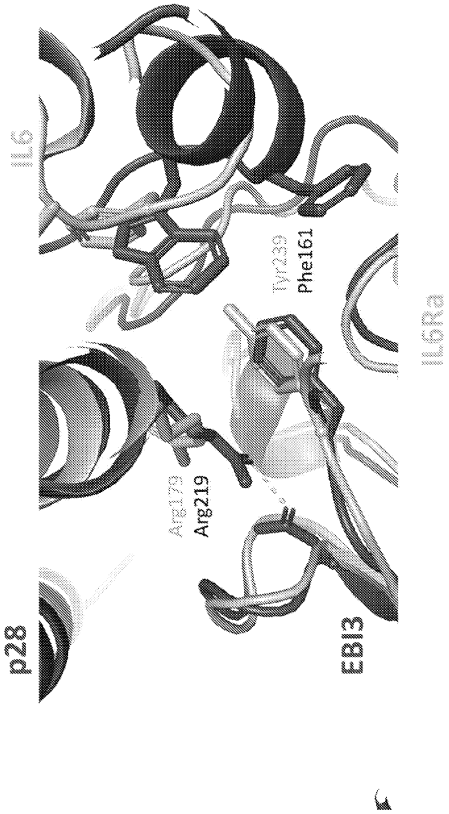
【図１６Ｂ】



【図１６Ｃ】



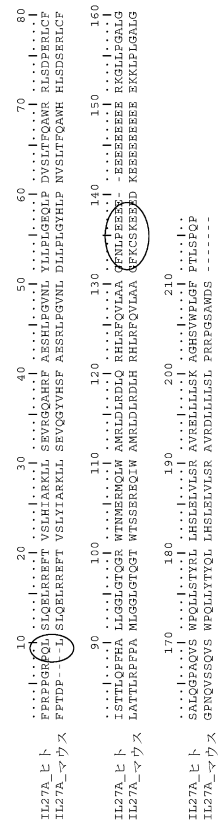
【図１６Ｄ】



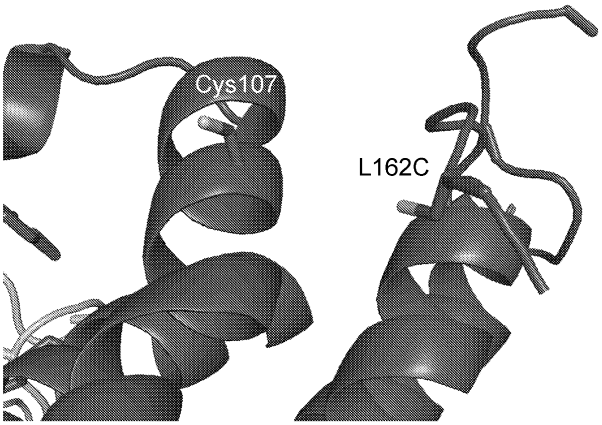
【図１７】

リガンド	分析物	結果
gp130	EBI3	✕
gp130	p28	KD: ~1 μM
gp130	EBI3 p28	KD: 34 nM
WSX-1	EBI3	KD: 3.81 nM
WSX-1	p28	✕
WSX-1	EBI3 p28	非常に堅く結合する
抗 IL-27 Ab3 (抗 p28) p28	EBI3	KD: 5.07 nM

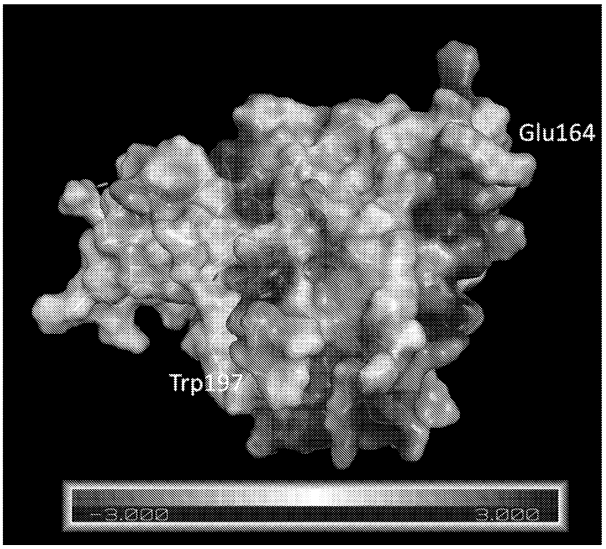
【図１８Ａ】



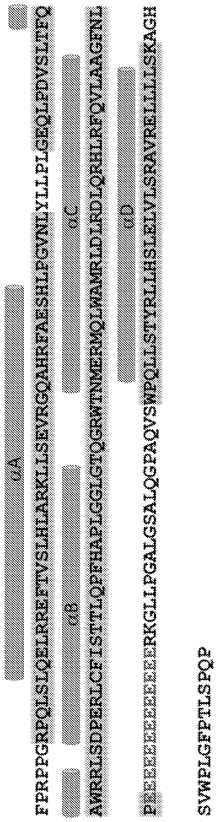
【図１８Ｂ】



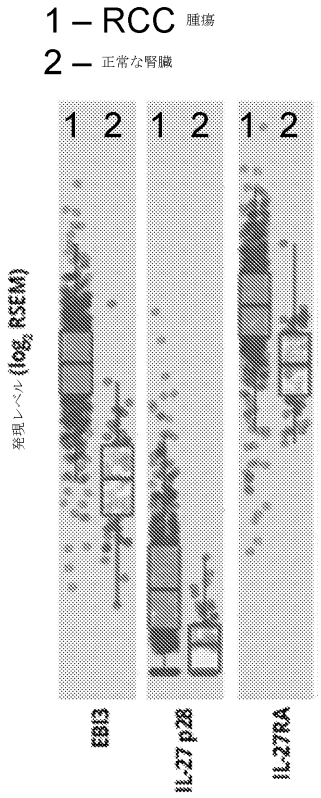
【図１９Ａ】



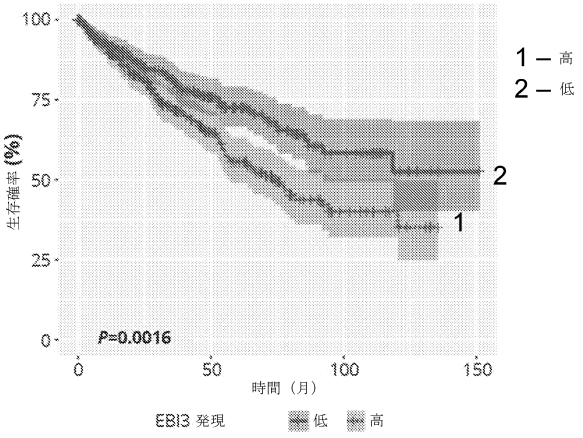
【図１９Ｂ】



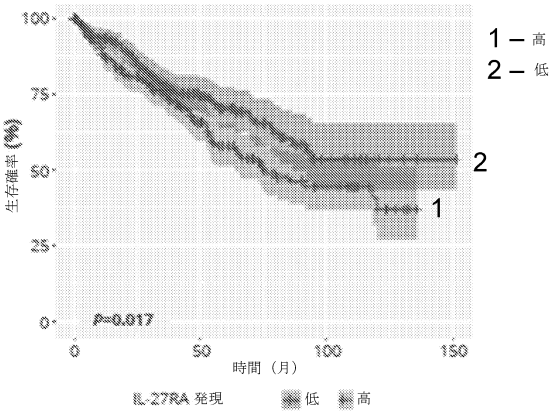
【図２０Ａ】



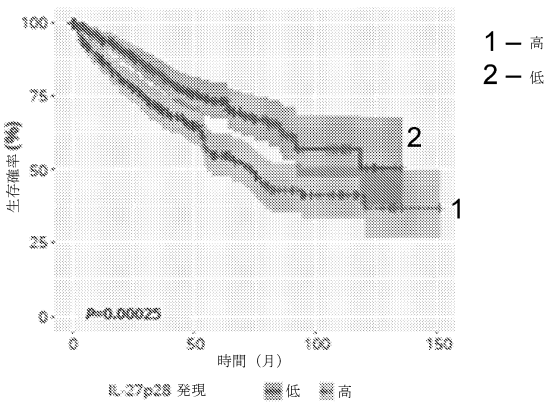
【図２０Ｂ】



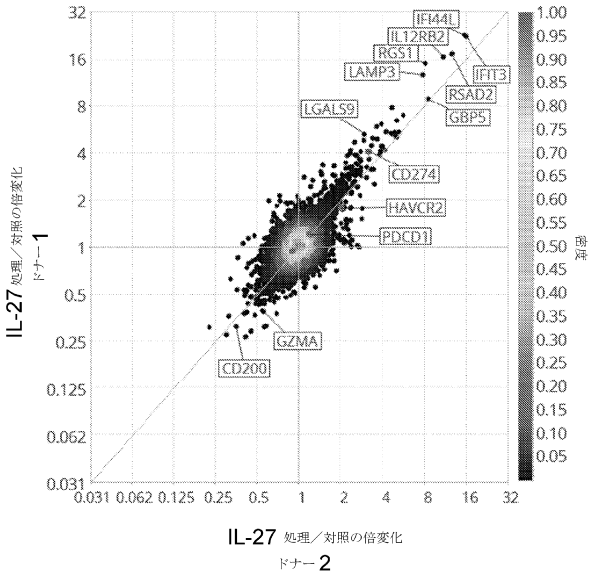
【図２０Ｃ】



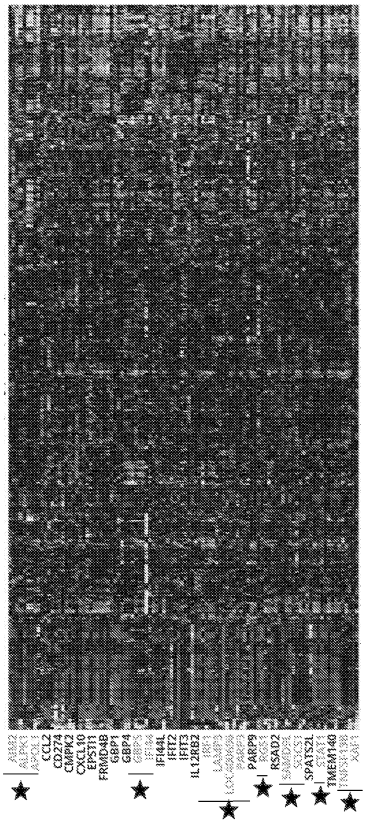
【図２０Ｄ】



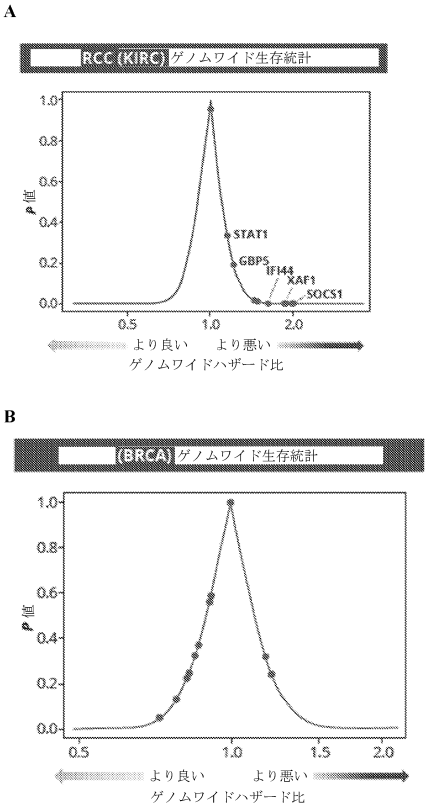
【図２１Ａ】



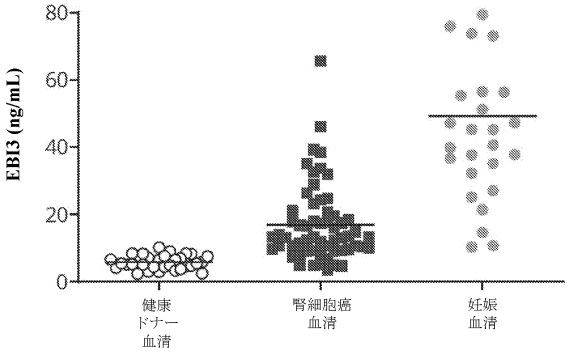
【図２１Ｂ】



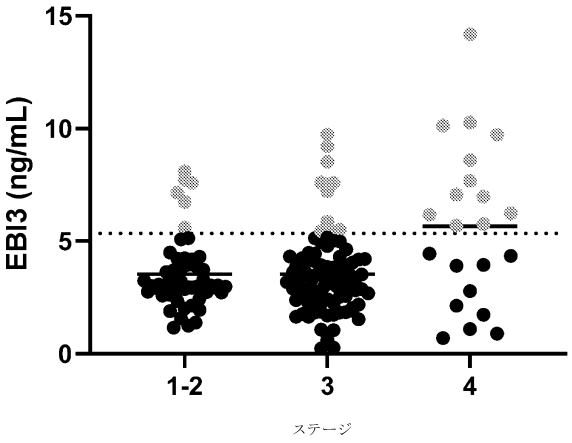
【図２２】



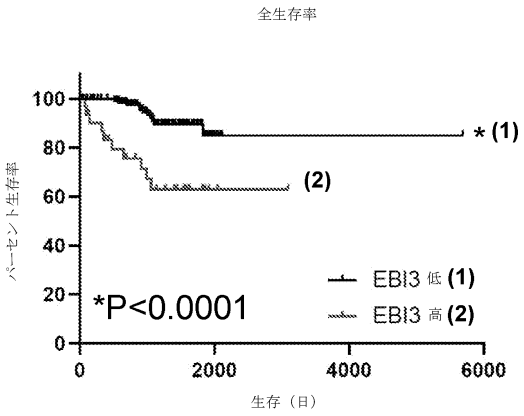
【図２３Ａ】



【図２３Ｂ】

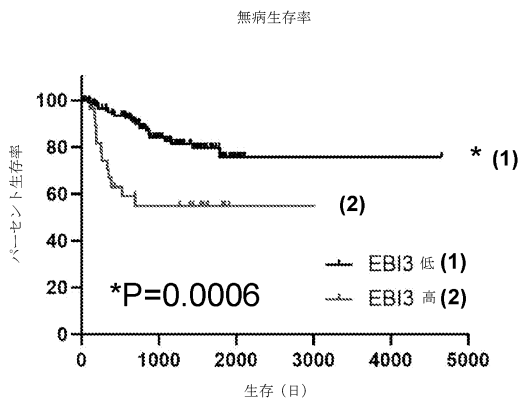


【図２３Ｃ】



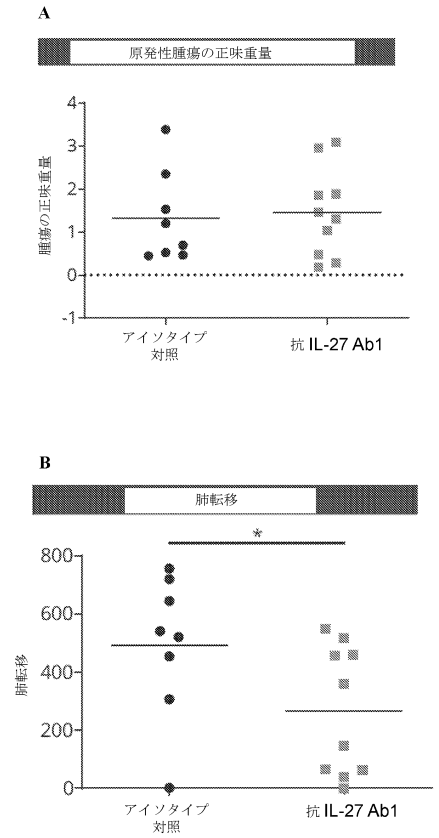
ハザード比	**4.752**
95% CI	1.482 ～ 15.23

【図２３Ｄ】

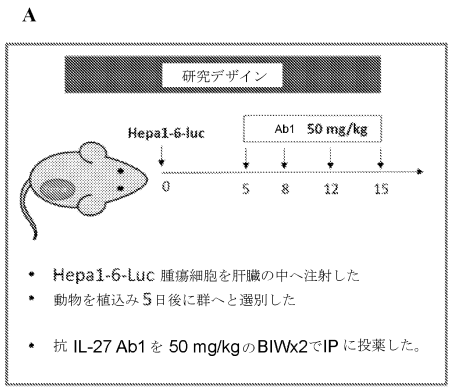


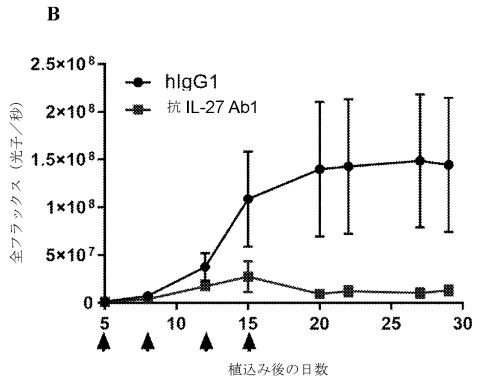
ハザード比	**3.194**
95% CI	1.231～ 8.288

【図２４】

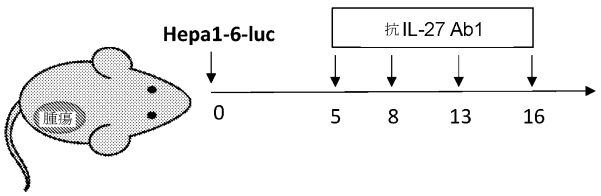


【図２５】

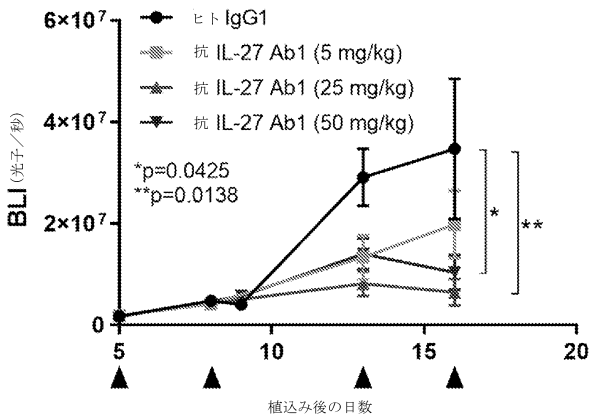




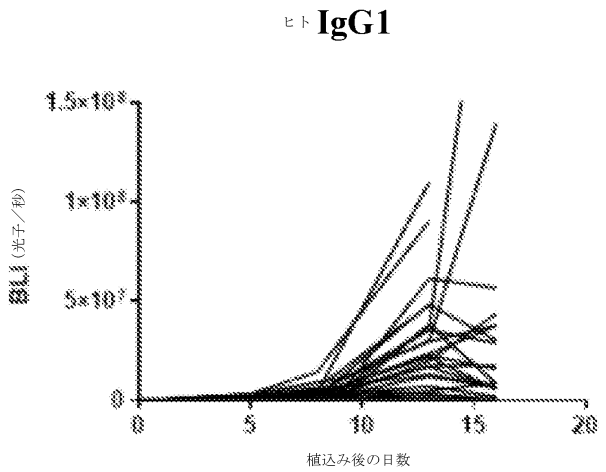
【図２６Ａ】



【図２６Ｂ】

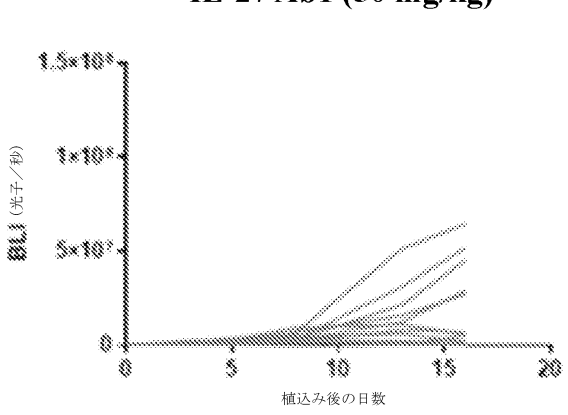


【図２６Ｃ】



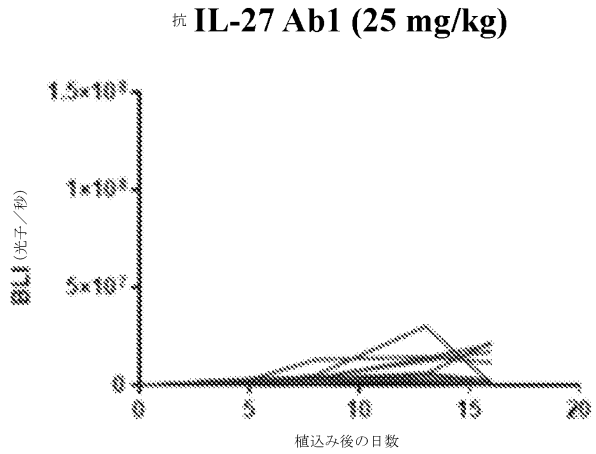
抗IL-27 Ab1 (25mg/kg)

【図２６Ｄ】

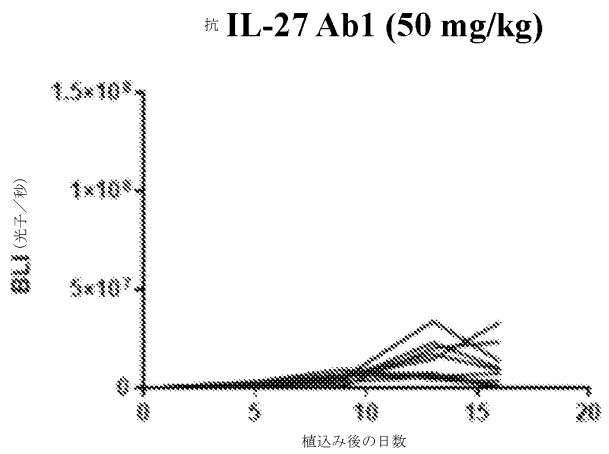


抗IL-27 Ab1 (50mg/kg)

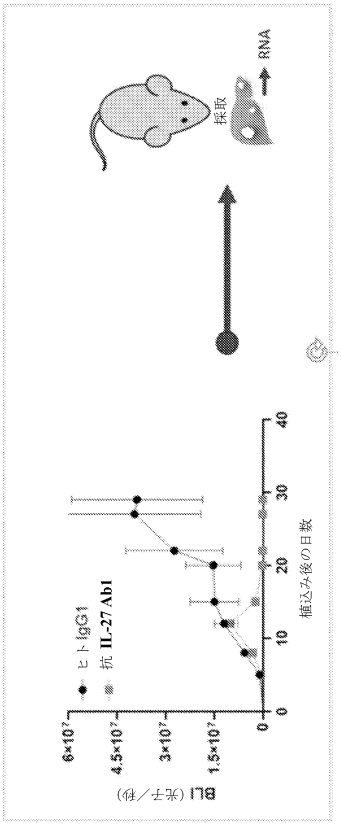
【図２６Ｅ】



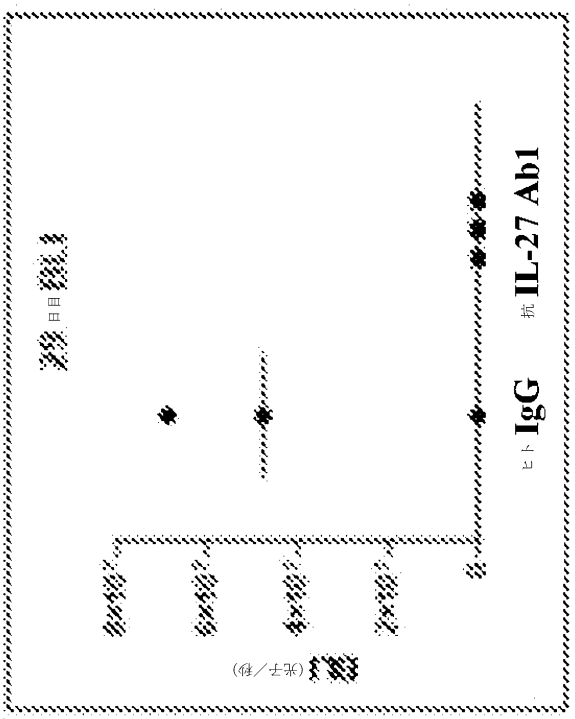
【図２６Ｆ】



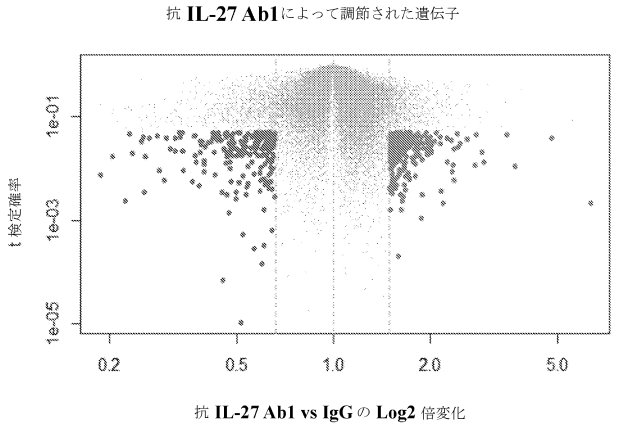
【図２７Ａ】



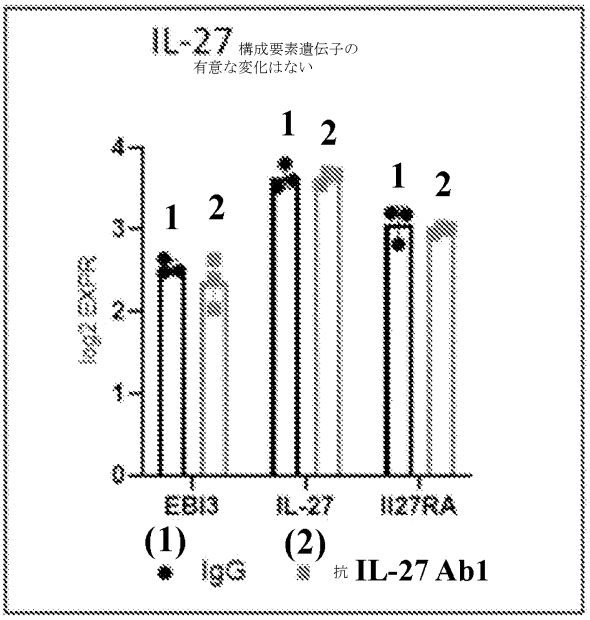
【図２７Ｂ】



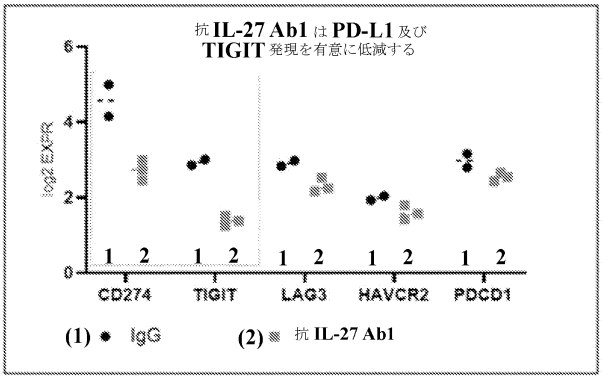
【図２７Ｃ】



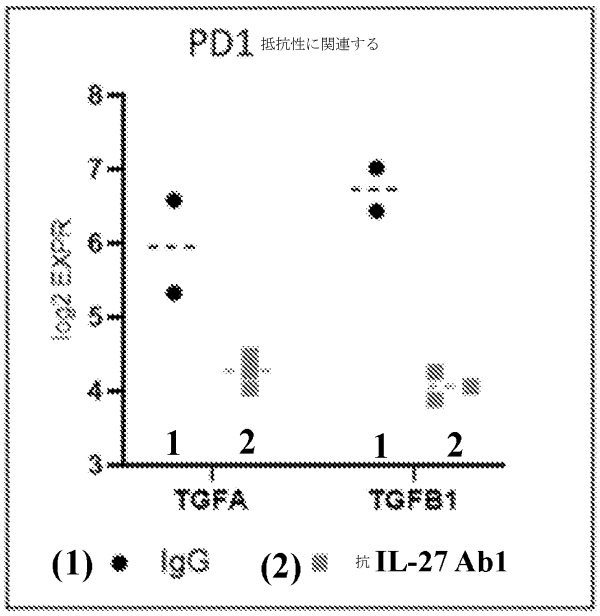
【図２８Ａ】



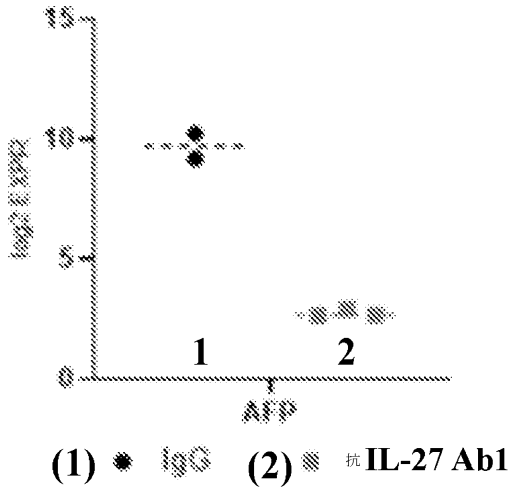
【図２８Ｂ】



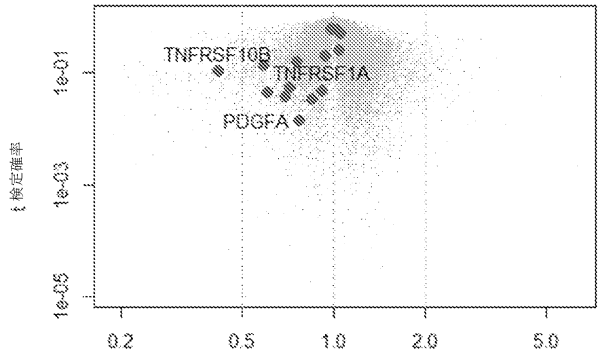
【図２８Ｃ】



【図２８Ｄ】

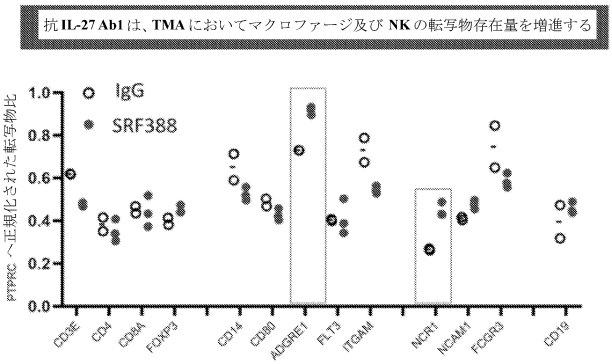


【図２８Ｅ】

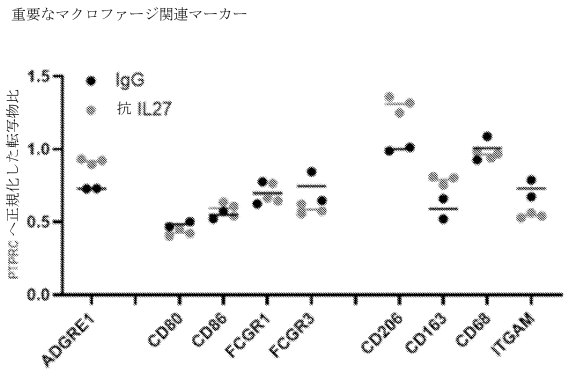


抗 IL-27 Ab1 vs IgG の Log2 倍変化

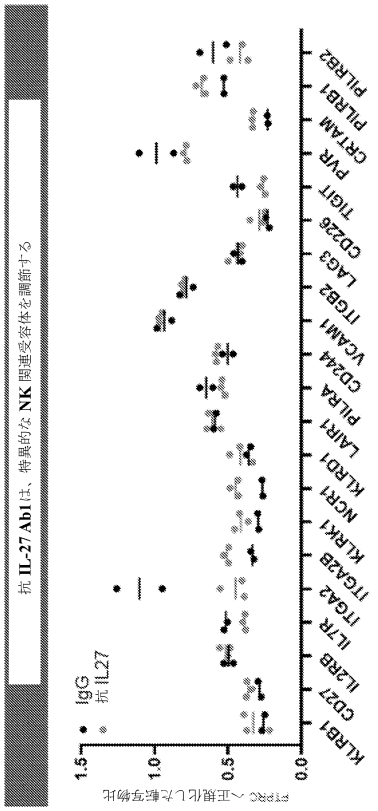
【図２９Ａ】



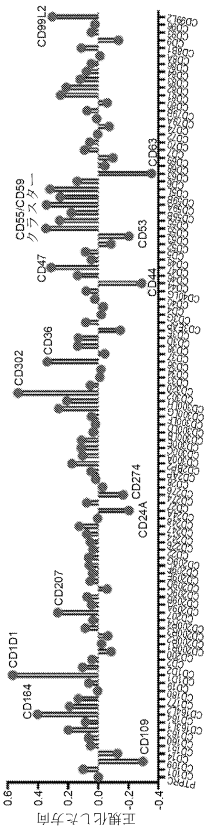
【図２９Ｂ】



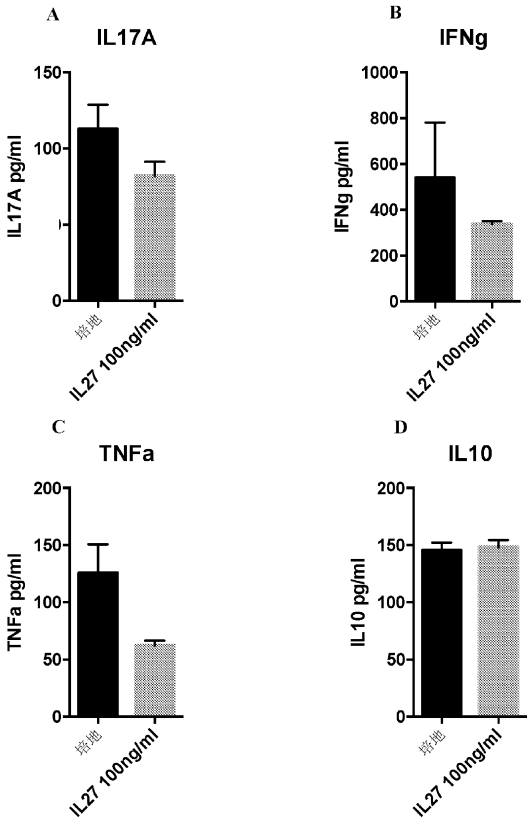
【図３０】



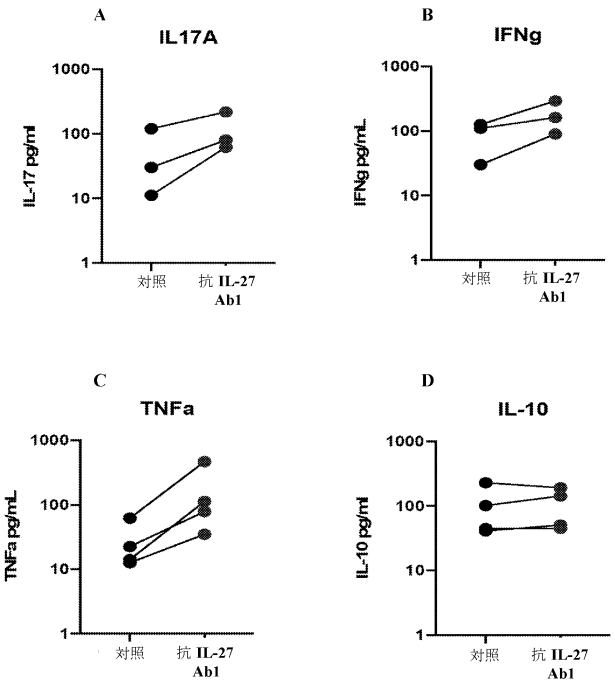
【図３１】



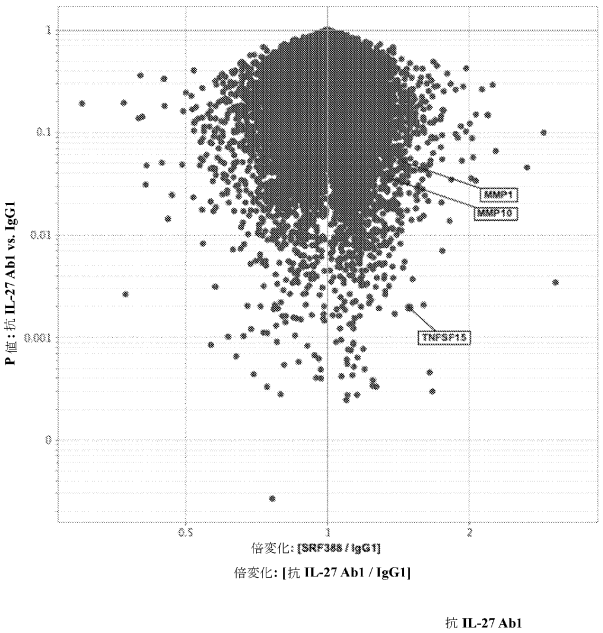
【図３２】



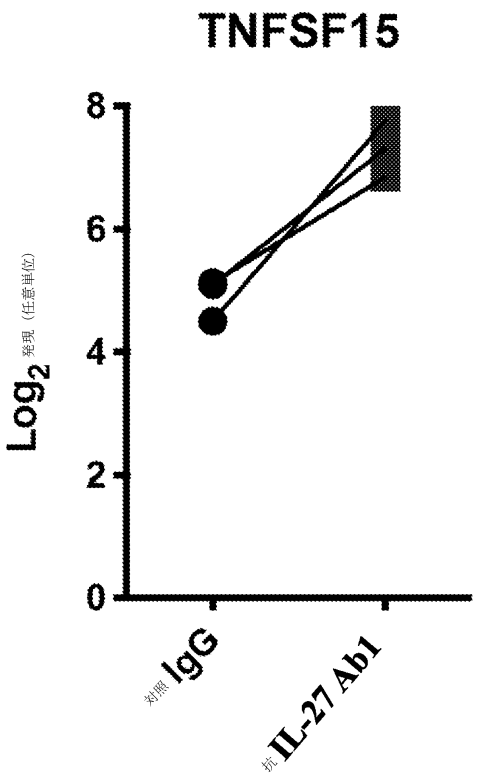
【図３３】



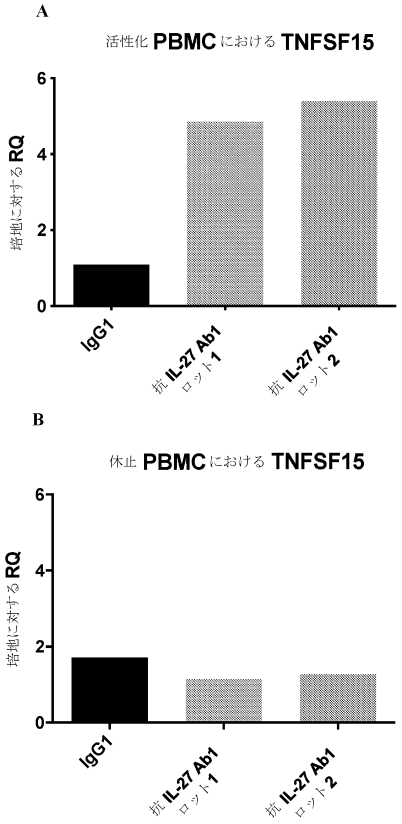
【図３４】



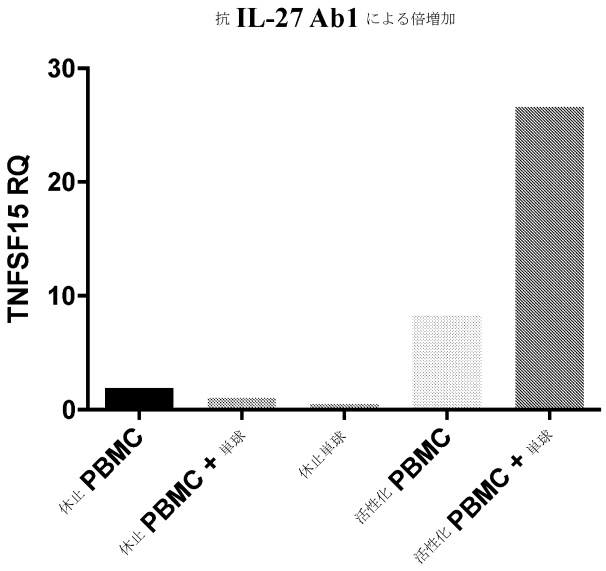
【図３５】



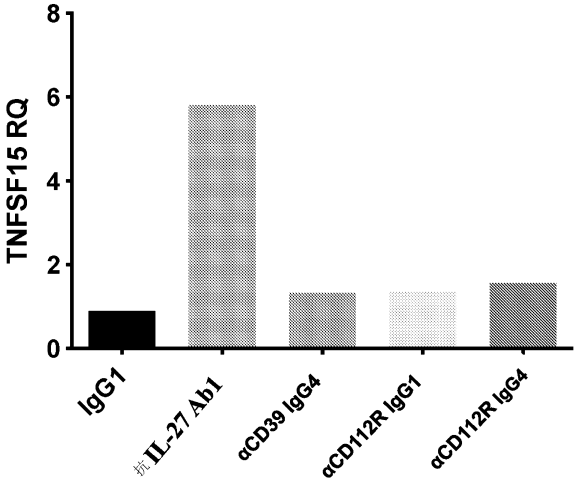
【図３６】



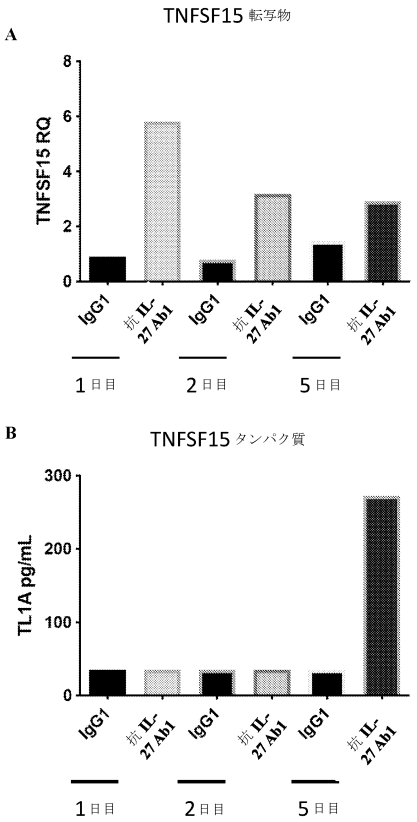
【図３７】



【図３８】



【図３９】



【配列表】

2022549854000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/052849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

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 A61P

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	WO 2010/118243 A2 (GENENTECH INC [US]; GHILARDI NICO P [US] ET AL.) 14 October 2010 (2010-10-14) Page 5, paragraph 13; paragraph 389 -----	1-76
X	Anonymous: "Anti-human IL27 Fab Fragment (4066) - Creative Biolabs", , 1 January 2007 (2007-01-01), XP055753484, Retrieved from the Internet: URL:https://www.creativebiolabs.net/Anti-IL27-Fab-40111.htm [retrieved on 2020-11-24] page 2, first lines ----- -/--	1-76

[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
25 November 2020	04/02/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sitch, David

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/052849

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REECE G. MARILLIER ET AL: "IL-27p28 is essential for parent-to-F1 acute graft-versus-host disease : Immunomodulation", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 44, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 2064-2073, XP055753104, Weinheim ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.201444491 Materials and Methods, section on antibodies	1-76
X	HELLE JENSEN ET AL: "EBI3 regulates the NK cell response to mouse cytomegalovirus infection", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 114, no. 7, 31 January 2017 (2017-01-31), pages 1625-1630, XP055753073, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1700231114 Materials and Methods of the Supporting Information, section on flow cytometry, two-thirds through the section	1-76
X,P	WO 2020/123011 A1 (SURFACE ONCOLOGY INC [US]; ADIMAB LLC [US]) 18 June 2020 (2020-06-18) Pages 123-126, example 2; sequences 51-56 and 59-64 on page 146	1-76
X,P	WO 2019/183499 A1 (SURFACE ONCOLOGY INC [US]; ADIMAB LLC [US]) 26 September 2019 (2019-09-26) Pages 131-134, example 2; sequences 51-56 and 59-64 on page 155	1-76

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/052849

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-76

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2020/ 052849

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-76

An isolated antibody that antagonizes human IL-27, or an antigen binding portion thereof, wherein the antibody or antigen binding portion thereof specifically binds to an epitope comprising one or more amino acids of (i) amino acids 37 to 56 corresponding to SEQ ID NO: 2 (IL-27p28), (ii) amino acids 142 to 164 corresponding to SEQ ID NO: 2 (IL-27p28), or (iii) both (i) and (ii); matter related thereto

---

2. claims: 77-80

A method of determining the efficacy of an agent that antagonizes human IL-27, comprising measuring the expression of TNFSF15 in a sample obtained from a subject, administering the agent that antagonizes human IL-27 to the subject, and measuring the expression of TNFSF15 in a sample obtained from the subject after the administering; A method of determining the efficacy of an agent that antagonizes human IL-27, comprising measuring the expression of TNFSF15 in a cell culture, contacting one or more cells of the cell culture with the agent that antagonizes human IL-27 to the subject, and measuring the expression of TNFSF15 in the cell culture after the contacting

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/052849

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010118243 A2	14-10-2010	US 2010297127 A1	25-11-2010
		WO 2010118243 A2	14-10-2010
WO 2020123011 A1	18-06-2020	NONE	
WO 2019183499 A1	26-09-2019	AU 2019239324 A1	01-10-2020
		CA 3093740 A1	26-09-2019
		EP 3768317 A1	27-01-2021
		KR 20210005007 A	13-01-2021
		SG 11202008707Y A	29-10-2020
		US 2019382474 A1	19-12-2019
		WO 2019183499 A1	26-09-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		4C085
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		4H045
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08		
C12Q 1/6851(2018.01)		C12Q	1/6851	Z	
C12Q 1/686(2018.01)		C12Q	1/686	Z	
C12Q 1/6813(2018.01)		C12Q	1/6813	Z	
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28		
A61K 39/395(2006.01)		A61K	39/395	D	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	45/00		
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 37/04 (2006.01)		A61P	35/02		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	37/04		
G01N 33/50 (2006.01)		A61P	43/00	121	
G01N 33/68 (2006.01)		G01N	33/50	P	
		G01N	33/68		

,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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　石川 大輔

(74)代理人　230113332

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ストランド， ジェイミー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ハンプシャー ストリート ５０

(72)発明者　ヒル， ジョナサン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ハンプシャー ストリート ５０

(72)発明者　ムードリー， デヴァン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ハンプシャー ストリート ５０

Ｆターム（参考）　2G045 AA26 DA13 DA14 DA36 FA37 FB01 FB02 FB03

4B063 QA01 QA13 QA20 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR48 QR55 QR62 QR72 QR77 QS25 QS34 QS36 QX01

4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13

4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA90Y AB01 AC14 AC20 BA02 CA25 CA44 CA46

4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB091 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC202 ZC412 ZC422 ZC75

4C085 AA13 AA14 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB42 CC23 DD62 EE01 EE03

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 EA50 FA74