

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 1 月 21 日 (2021.1.21)

【公表番号】特表 2020-500540 (P2020-500540A)

【公表日】令和 2 年 1 月 16 日 (2020.1.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-002

【出願番号】特願 2019-530735 (P2019-530735)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 7 日 (2020.12.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトシグナル調節タンパク質 (SIRPA) に選択的に結合し、細胞上に発現する SIRPA への CD47 の結合を実質的に遮断せず、SIRPA への抗体の結合が細胞表面上に発現する SIRPA レベルを減少させる、単離された抗 SIRPA 抗体であって、前記抗体が、SIRPA の D2 ドメイン又は D3 ドメインに結合する、単離された抗 SIRPA 抗体。

【請求項 2】

ヒト SIRPA の一又は複数の多型変異体に結合する、請求項 1 に記載の単離された抗 SIRPA 抗体。

【請求項 3】

抗 SIRPA 抗体が、(a) SIRPA 分解、SIRPA 切断、SIRPA 内在化、SIRPA 脱落、SIRPA 発現の下方制御、又はそれらの任意の組合せを誘導する、(b) インビボで細胞レベルの SIRPA を減少させる、及び/又は (c) SIRPA の細胞表面クラスター形成を阻害する、請求項 1 又は 2 の何れか一項に記載の抗 SIRPA 抗体。

【請求項 4】

(a) 一又は複数の SIRPA リガンドへの SIRPA 結合であって、任意選択的に、一又は複数の SIRPA リガンドが、CD47、サーファクタントタンパク質 A 及び D、並びにそれらの任意の組合せからなる群から選択される、SIRPA 結合；

(b) 樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、マクロファージ、好中球、NK 細胞、M1 マクロファージ、M1 好中球、M1 NK 細胞、活性化 M1 マクロファージ、活性化 M1 好中球、活性化 M1 NK 細胞、M2 マクロファージ、M2 好中球、M2 NK 細胞、単球、破骨細胞、T 細胞、T ヘルパー細胞、細胞傷害性 T 細胞、顆粒球、好中球、ミクログリア、M1 ミクログリア、活性化 M1 ミクログリア、及び M2 ミクログリアからなる群から選択される一又は複数の細胞の増殖を減少させること；

(c) 樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、マクロファージ、好中球、NK 細胞、M1 マクロファージ、M1 好中球、M1 NK 細胞、活性化 M1 マクロファージ、活性化 M1 好中球、活性化 M1 NK 細胞、M2 マクロファージ、M2 好中球、M2 NK 細胞、単球、破骨細胞、T 細胞、T ヘルパー細胞、細胞傷害性 T 細胞、顆粒球、好中球、ミクログリア、M1 ミクログリア、活性化 M1 ミクログリア、及び M2 ミクログリアからなる群から選択される一又は複数の細胞の遊走を阻害すること；

(d) 樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、マクロファージ、好中球、NK 細胞、M1 マクロファージ、M1 好中球、M1 NK 細胞、活性化 M1 マクロファージ、活性化 M1 好中球、活性化 M1 NK 細胞、M2 マクロファージ、M2 好中球、M2 NK 細胞、単球、破骨細胞、T 細胞、T ヘルパー細胞、細胞傷害性 T 細胞、顆粒球、好中球、ミクログリア、M1 ミクログリア、活性化 M1 ミクログリア、及び M2 ミクログリアからなる群から選択される一又は複数の細胞の一又は複数の機能を阻害すること；

(e) アポトーシスニューロンの除去、神経組織残屑の除去、機能不全シナプスの除去、非神経組織残屑の除去、細菌の除去、他の異物の除去、疾患原因となるタンパク質の除去、疾患原因となるペプチドの除去、及び腫瘍細胞の除去からなる群から選択される一又は複数の除去の阻害であって、任意選択的に、疾患原因となるタンパク質は、アミロイドベータ、オリゴマーアミロイドベータ、アミロイドベータブラーク、アミロイド前駆体タンパク質又はその断片、タウ、IAPP、アルファ-シヌクレイン、TDP-43、FUS タンパク質、C9orf72 (第9染色体オープンリーディングフレーム72)、c9RAN タンパク質、プリオンタンパク質、PrPSc、ハンチンチン、カルシトニン、スーパーオキシドジスムターゼ、アタキシン、アタキシン1、アタキシン2、アタキシン3、アタキシン7、アタキシン8、アタキシン10、レビー小体、心房性ナトリウム利尿因子、膵島アミロイドポリペプチド、インスリン、アポリポタンパク質 AI、血清アミロイ

ド A、メディン、プロラクチン、トランスサイレチン、リゾチーム、ベータ 2 ミクログロブリン、ゲルゾリン、ケラトエピテリン、シスタチン、免疫グロブリン軽鎖 A L、S - I B M タンパク質、反復関連非 A T G (R A N) 翻訳生成物、ジペプチド反復 (D P R) ペプチド、グリシン - アラニン (G A) 反復ペプチド、グリシン - プロリン (G P) 反復ペプチド、グリシン - アルギニン (G R) 反復ペプチド、プロリン - アラニン (P A) 反復ペプチド、ユビキチン、及びプロリン - アルギニン (P R) 反復ペプチドからなる群から選択され、腫瘍細胞は、膀胱がん、脳がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、腎細胞がん、腎盂がん、白血病、肺がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、線維肉腫、及び甲状腺がんからなる群から選択されるがん由来する、阻害；

(f) ミクログリア、マクロファージ、好中球、N K 細胞、樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、好中球、T 細胞、T ヘルパー細胞、又は細胞傷害性 T 細胞のうちの一又は複数による腫瘍細胞死滅の阻害；

(g) ミクログリア、マクロファージ、好中球、N K 細胞、樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、好中球、T 細胞、T ヘルパー細胞、又は細胞傷害性 T 細胞のうちの一又は複数の抗腫瘍細胞増殖活性を阻害すること；

(h) 一又は複数の炎症性受容体の発現調節であって、任意選択的に、一又は複数の炎症性受容体は C D 8 6 を含み、一又は複数の炎症性受容体は、ミクログリア、マクロファージ、好中球、N K 細胞、樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、好中球、T 細胞、T ヘルパー細胞、又は細胞傷害性 T 細胞のうちの一又は複数に発現する、発現調節；

(i) 免疫サプレッサー樹状細胞、免疫サプレッサーマクロファージ、免疫サプレッサー好中球、免疫サプレッサー N K 細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連マクロファージ、腫瘍関連好中球、腫瘍関連 N K 細胞、及び制御性 T 細胞の一又は複数の機能性を促進又はレスキューすること；

(j) 免疫サプレッサー樹状細胞、免疫サプレッサーマクロファージ、免疫サプレッサー好中球、免疫サプレッサー N K 細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連マクロファージ、腫瘍関連好中球、腫瘍関連 N K 細胞、非腫瘍形成性 C D 4 5 + C D 1 4 + 骨髄細胞、及び制御性 T 細胞のうちの一又は複数の、腫瘍への浸潤を増加させること；

(k) 腫瘍、末梢血、又は他のリンパ系器官における腫瘍促進性骨髄性 / 顆粒球性免疫サプレッサー細胞及び / 又は非腫瘍形成性 C D 4 5 + C D 1 4 + 骨髄性細胞の数を増加させること；

(l) 骨髄由来サプレッサー細胞及び / 又は非腫瘍形成性 C D 4 5 + C D 1 4 + 骨髄性細胞の腫瘍促進活性を増強すること；

(m) 非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞及び / 又は非腫瘍形成性 C D 4 5 + C D 1 4 + 骨髄性細胞の生存を増強すること；

(n) 腫瘍殺傷能を有する腫瘍特異的 T リンパ球の活性化を減少させること；

(o) 腫瘍殺傷能を有する腫瘍特異的 N K 細胞の浸潤を減少させること；

(p) 腫瘍体積を増加させること；

(q) 腫瘍増殖速度を増加させること；並びに

(r) 抗腫瘍 T 細胞応答を調節する一又は複数の免疫療法の有効性を減少させることであって、任意選択的に、一又は複数の免疫療法は、P D 1 / P D L 1、C D 4 0、O X 4 0、I C O S、C D 2 8、C D 1 3 7 / 4 - 1 B B、C D 2 7、G I T R、P D - L 1、C T L A 4、P D - L 2、P D - 1、B 7 - H 3、B 7 - H 4、H V E M、L I G H T、B T L A、C D 3 0、T I G I T、V I S T A、K I R、G A L 9、T I M 1、T I M 3、T I M 4、A 2 A R、L A G 3、D R - 5、C D 2、C D 5、T R E M 1、T R E M 2、C D 3 9、C D 7 3、C S F - 1 受容体、及びそれらの任意の組合せ、又は一又は複数のがんワクチンからなる群から選択される一又は複数の標的タンパク質を標的とする免疫療法である、抗腫瘍 T 細胞応答を調節する一又は複数の免疫療法の有効性減少させることからなる群から選択される一又は複数の S I R P A 活性に対抗する、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 5】

- (a) 腫瘍浸潤性 C D 3 + T 細胞の数を増加させること；
- (b) 非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞における細胞レベルの S I R P A を減少させることであって、任意選択的に非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞は腫瘍浸潤細胞であるか、又は任意選択的に非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞は血中に存在する減少；
- (c) 非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞の数を低下させることであって、任意選択的に非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞は腫瘍浸潤細胞であるか、又は任意選択的に非腫瘍形成性 C D 1 4 + 骨髓性細胞は血中に存在する、低下させること；
- (d) 一又は複数の細胞における P D - L 1 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (e) 一又は複数の細胞における P D - L 2 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (f) 一又は複数の細胞における B 7 - H 2 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (g) 一又は複数の細胞における B 7 - H 3 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (h) 一又は複数の細胞における C D 2 0 0 R レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (i) 一又は複数の細胞における C D 1 6 3 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (j) 一又は複数の細胞における C D 2 0 6 レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) である、低下させること；
- (k) 固形腫瘍の腫瘍増殖速度を減少させること；
- (l) 腫瘍体積を低下させること；
- (m) 一又は複数の P D - 1 阻害剤の有効性を増加させること；
- (n) 一又は複数のチェックポイント阻害剤療法及び / 又は免疫調節療法の有効性を増加させることであって、任意選択的に一又は複数のチェックポイント阻害剤療法及び / 又は免疫調節療法は、C T L A 4、アデノシン経路、P D - L 1、P D - L 2、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、又はそれらの任意の組合せのうちの一又は複数を標的とする、増加させること；
- (o) 一又は複数の化学療法剤の有効性を増加させることであって、任意選択的に一又は複数の化学療法剤は、ゲムシタピン、カペシタピン、アントラサイクリン、ドキソルビシン (A d r i a m y c i n (登録商標))、エビルピシン (E l l e n c e (登録商標))、タキサン、パクリタキセル (T a x o l (登録商標))、ドセタキセル (T a x o t e r e (登録商標))、5 - フルオロウラシル (5 - F U)、シクロホスファミド (C y t o x a n (登録商標))、カルボプラチン (P a r a p l a t i n (登録商標))、及びそれらの任意の組合せである、増加させること；
- (p) 非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) の存在下での T 細胞の増殖を増加させること；
- (q) 非腫瘍形成性骨髓由来サプレッサー細胞 (M D S C) の分化、生存、及び / 又は一又は複数の機能を阻害すること；並びに
- (r) 化学的又は放射性毒素とコンジュゲートした場合に、固形腫瘍及び関連血管中の C D 3 3 を発現する免疫サプレッサー非腫瘍形成性骨髓細胞及び / 又は非腫瘍形成性 C D

14を発現する細胞を死滅させること

からなる群から選択される一又は複数の活性を誘導する、請求項1から4の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項6】

ヒトSIRPAと一又は複数のSIRPAリガンドの間の相互作用を阻害する、請求項1から5の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項7】

細胞レベルのSIRPAを減少させ、ヒトSIRPAと一又は複数のSIRPAリガンドの間の相互作用を阻害する、請求項6に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項8】

抗体(a)が、配列番号2のアミノ酸配列を含むV_H配列及び配列番号3のアミノ酸配列を含むV_L配列を含む抗体と競合する、請求項1から7の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項9】

配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_H領域を含む、請求項1から8の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項10】

(a) 配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR1、2個以下のアミノ酸置換を有する配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR1、又は配列番号9のアミノ酸配列に対して少なくとも約90%の同一性を有するCDR1；

(b) 配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR2、又は2個以下のアミノ酸置換を有する配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR2、又は配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも約90%の同一性を有するCDR2；及び

(c) 配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR3、2個以下のアミノ酸置換を有する配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR3、又は配列番号11のアミノ酸配列に対して少なくとも約90%の同一性を有するCDR3

を含むV_H領域を含む、請求項1から8の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項11】

V_H領域が、配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR1、又は1個以下のアミノ酸置換を有する配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR2、又は1個以下のアミノ酸置換を有する配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR3、又は1個以下のアミノ酸置換を有する配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR3を含む、請求項10に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項12】

図14Aに示されるhSB-3F9-H1又はhSB-39-H2のV_H領域のアミノ酸配列を含むV_H領域を含み、又は図14Aに示されるhSB-3F9-H1又はhSB-39-H2のV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%の配列同一性を有するV_H領域を含む、請求項1から8の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項13】

配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号7のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR3を含むV_L領域を含む、請求項1から8の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体。

【請求項14】

(a) 配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR1、2個以下のアミノ酸置換を有する配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR1、又は配列番号6のアミノ酸配列に対して少なくとも約90%の同一性を有するCDR1；

(b) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の同一性を有する C D R 2；及び

(c) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の同一性を有する C D R 3

を含む V_L 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 15】

V_L 領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、請求項 1 4 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 16】

V_L 領域が、図 1 4 B に示される h S B - 3 F 9 - L 1、h S B - 3 F 9 - L 2、又は h S B - 3 F 9 - L 3 の V_L 領域のアミノ酸配列を含み、又は図 1 4 B に示される h S B - 3 F 9 - L 1、h S B - 3 F 9 - L 2、又は h S B - 3 F 9 - L 3 の V_L 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、若しくは少なくとも 99% の配列同一性を有する V_H 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 17】

配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 11 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V_H 領域を含み、並びに配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V_L 領域を含む、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 18】

配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 17 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V_H 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 19】

(a) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R 1、2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は配列番号 15 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の同一性を有する C D R 1；

(b) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の同一性を有する C D R 2；及び

(c) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む C D R 3、2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 17 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は配列番号 17 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の同一性を有する C D R 3

を含む V_H 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 20】

V_H 領域が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 15 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、請求項 1 9 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 1】

図 1 4 C に示される h S B - 9 C 2 - H 1、h S B - 9 C 2 - H 2、h S B - 9 C 2 - H 3、又は h S B - 9 C 2 - H 4 の V_H 領域のアミノ酸配列を含む V_H 領域を含み、又は図 1 4 C に示される h S B - 9 C 2 - H 1、h S B - 9 C 2 - H 2、h S B - 9 C 2 - H 3、又は h S B - 9 C 2 - H 4 の V_H 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する V_H 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 2】

V_L 領域が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 3】

(a) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は配列番号 1 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % の同一性を有する C D R 1 ;

(b) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は配列番号 1 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % の同一性を有する C D R 2 ; 及び

(c) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3、2 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は配列番号 1 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % の同一性を有する C D R 3

を含む V_L 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 4】

V_L 領域が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3、又は 1 個以下のアミノ酸置換を有する配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、請求項 2 3 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 5】

V_L 領域が、図 1 4 D に示される h S B - 9 C 2 - L 1、h S B - 9 C 2 - L 2、h S B - 9 C 2 - L 3、又は h S B - 9 C 2 - L 4 の V_L 領域のアミノ酸配列を含み、又は図 1 4 D に示される h S B - 9 C 2 - L 1、h S B - 9 C 2 - L 2、h S B - 9 C 2 - L 3、又は h S B - 9 C 2 - L 4 の V_L 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する V_L 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 6】

配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V_H 領域を含み、並びに配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む V_L 領域を含む、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 7】

モノクローナル抗体である、請求項 1 から 2 6 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 8】

ヒト化抗体である、請求項 1 から 2 7 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 2 9】

F a b、F a b'、F a b' - S H、F (a b')₂、F v 又は s c F v 断片である、請求項 1 から 2 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 0】

多価抗体である、請求項 1 から 2 9 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 1】

I g G クラス、I g M クラス、又は I g A クラスのものである、請求項 1 から 2 8 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 2】

I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 アイソタイプを有する、請求項 3 1 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 3】

阻害性 F c 受容体に結合する、請求項 3 2 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 4】

阻害性 F c 受容体が阻害性 F c - ガンマ受容体 I I B (F c R I I B) である、請求項 3 3 に記載の抗 S I R P a 抗体。

【請求項 3 5】

細胞レベルの F c R を減少させる、請求項 1 から 3 4 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 3 6】

細胞レベルの F c R I I B を減少させる、請求項 3 5 に記載の抗 S I R P a 抗体。

【請求項 3 7】

(a) 抗 S I R P A 抗体は、ヒト又はマウス I g G 1 アイソタイプを有し、N 2 9 7 A、D 2 6 5 A、D 2 7 0 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、P 2 3 8 D、L 3 2 8 E、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G、A 3 3 0 R、C 2 2 6 S、C 2 2 9 S、E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、P 3 3 1 S、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、A 3 3 0 L、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、N 2 9 7 Q、P 2 3 8 S、P 2 3 8 A、A 3 2 7 Q、A 3 2 7 G、P 3 2 9 A、K 3 2 2 A、T 3 9 4 D、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で F c 領域において一又は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けは E U 番号付けに従うか、又はグリシン 2 3 6 に対応する位置で F c 領域においてアミノ酸欠失を含み；

(b) 抗 S I R P A 抗体は、I g G 1 アイソタイプを有し、I g G 2 アイソタイプ重鎖定常ドメイン 1 (C H 1) 及びヒンジ領域を含み、任意選択的に I g G 2 アイソタイプ C H 1 及びヒンジ領域は、ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFP AVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVKCCVECPPCP (配列番号 3 4) のアミノ酸配列を含み、任意選択的に抗体 F c 領域は、S 2 6 7 E アミノ酸置換、L 3 2 8 F アミノ酸置換、又はその両方、及び / 又は N 2 9 7 A 若しくは N 2 9 7 Q アミノ酸置換を含み、残基の番号付けは E U 番号付けに従う；

(c) 抗 S I R P A 抗体は、I g G 2 アイソタイプを有し、P 2 3 8 S、V 2 3 4 A、G 2 3 7 A、H 2 6 8 A、H 2 6 8 Q、V 3 0 9 L、A 3 3 0 S、P 3 3 1 S、C 2 1 4 S、C 2 3 2 S、C 2 3 3 S、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、H 2 6 8 E、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、A 3 3 0 L、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で F c 領域において一又は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けは E U 番号付けに従い；

(d) 抗 S I R P A 抗体は、ヒト又はマウス I g G 4 アイソタイプを有し、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、S 2 2 8 P、L 2 3 6 E、S 2 6 7 E、E 3 1 8 A、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、E 2 3 3 P、F 2 3 4 V、L 2 3 4 A / F 2 3 4 A、S 2 2 8 P、S 2 4 1 P、L 2 4 8 E、T 3 9 4 D、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、L 2 3 5 E、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で F c 領域において一又

は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けはE U番号付けに従い；又は

(e) 抗S I R P A抗体は、ハイブリッドI g G 2 / 4アイソタイプを有し、任意選択的に抗体は、ヒトI g G 2のアミノ酸118～260及びヒトI g G 4のアミノ酸261～447を含むアミノ酸配列を含み、残基の番号付けはE U番号付けに従う、請求項34に記載の抗S I R P A抗体。

【請求項38】

(a) 抗S I R P A抗体は、ヒト又はマウスのI g G 1アイソタイプを有し、N297A、N297Q、D270A、D265A、L234A、L235A、C226S、C229S、P238S、E233P、L234V、P238A、A327Q、A327G、P329A、K322A、L234F、L235E、P331S、T394D、A330L、M252Y、S254T、T256E、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置でFc領域において一又は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けはE U番号付けに従い；

(b) 抗S I R P A抗体は、I g G 2アイソタイプを有し、P238S、V234A、G237A、H268A、H268Q、H268E、V309L、N297A、N297Q、A330S、P331S、C232S、C233S、M252Y、S254T、T256E、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置でFc領域において一又は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けはE U番号付けに従い；又は

(c) 抗S I R P A抗体は、I g G 4アイソタイプを有し、E233P、F234V、L234A/F234A、L235A、G237A、E318A、S228P、L236E、S241P、L248E、T394D、M252Y、S254T、T256E、N297A、N297Q、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置でFc領域において一又は複数のアミノ酸置換を含み、残基の番号付けはE U番号付けに従う、請求項32に記載の抗S I R P A抗体。

【請求項39】

(a) Fc領域は、A330L、L234F、L235E、P331S、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される位置で一又は複数の追加のアミノ酸置換をさらに含み、残基の番号付けはE U番号付けに従い；

(b) Fc領域は、M252Y、S254T、T256E、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される位置で一又は複数の追加のアミノ酸置換をさらに含み、残基の番号付けはE U番号付けに従い；又は

(c) Fc領域は、E U番号付けに従うS228Pアミノ酸置換をさらに含む、請求項38に記載の抗S I R P A抗体。

【請求項40】

I g G 4アイソタイプを有し、残基位置228でのS228Pアミノ酸置換、残基位置234でのF234Aアミノ酸置換、及び残基位置235でのL235Aアミノ酸置換を含み、残基位置の番号付けはE U番号付けに従う、請求項32に記載の抗S I R P A抗体。

【請求項41】

二重特異性抗体であり、抗体が第1及び第2の抗原を認識し、第1の抗原がS I R P Aであり、第2の抗原が

(a) 血液脳関門を通過する輸送を促進する抗原；

(b) トランスフェリン受容体(T R)、インスリン受容体(H I R)、インスリン様増殖因子受容体(I G F R)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1及び2(L P R - 1及び2)、ジフテリア毒素受容体、C R M 1 9 7、ラマ単ドメイン抗体、T M E M 3 0 (A)、タンパク質形質導入ドメイン、T A T、S y n - B、ペネトラチン、ポリアルギニンペプチド、アンジオペプチド、及びA N G 1 0 0 5からなる群から選択される血液脳関門を通過する輸送を促進する抗原；

(c) 疾患原因となるペプチド若しくはタンパク質、又は疾患原因となる核酸からなる群から選択される疾患原因となる作用物質であって、疾患原因となる核酸は、アンチセン

ス G G C C C C (G 2 C 4) 反復拡大 R N A であり、疾患原因となるタンパク質は、アミロイドベータ、オリゴマーアミロイドベータ、アミロイドベータブラーク、アミロイド前駆体タンパク質又はその断片、タウ、I A P P、アルファ・シヌクレイン、T D P - 4 3、F U S タンパク質、C 9 o r f 7 2 (第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2)、c 9 R A N タンパク質、プリオンタンパク質、P r P S c、ハンチンチン、カルシトニン、スーパーオキシドジスムターゼ、アタキシン、アタキシン 1、アタキシン 2、アタキシン 3、アタキシン 7、アタキシン 8、アタキシン 1 0、レビー小体、心房性ナトリウム利尿因子、膵島アミロイドポリペプチド、インスリン、アポリポタンパク質 A I、血清アミロイド A、メディン、プロラクチン、トランスサイレチン、リゾチーム、ベータ 2 ミクログロブリン、ゲルゾリン、ケラトエピテリン、シスタチン、免疫グロブリン軽鎖 A L、S - I B M タンパク質、反復関連非 A T G (R A N) 翻訳生成物、ジペプチド反復 (D P R) ペプチド、グリシン - アラニン (G A) 反復ペプチド、グリシン - プロリン (G P) 反復ペプチド、グリシン - アルギニン (G R) 反復ペプチド、プロリン - アラニン (P A) 反復ペプチド、ユビキチン、及びプロリン - アルギニン (P R) 反復ペプチドからなる群から選択される、作用物質；並びに

(d) 免疫細胞上に発現するリガンド及び / 又はタンパク質であって、P D 1 / P D L 1、C D 4 0、O X 4 0、I C O S、C D 2 8、C D 1 3 7 / 4 - 1 B B、C D 2 7、G I T R、P D - L 1、C T L A 4、P D - L 2、P D - 1、B 7 - H 3、B 7 - H 4、H V E M、L I G H T、B T L A、C D 3 0、T I G I T、V I S T A、K I R、G A L 9、T I M 1、T I M 3、T I M 4、A 2 A R、L A G 3、D R - 5、C D 2、C D 5、C D 3 9、C D 7 3、及びホスファチジルセリンからなる群から選択されるリガンド及び / 又はタンパク質；並びに一又は複数の腫瘍細胞上に発現するタンパク質、脂質、多糖、又は糖脂質

である、請求項 1 から 4 0 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 4 2】

抗 S I R P A 抗体がコンジュゲート抗体であり、検出可能なマーカー、毒素、又は治療薬にコンジュゲートされている、請求項 1 から 4 1 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 4 3】

リシン、リシン A 鎖、ドキソルピシン、ダウノルピシン、メイタンシノイド、タキソール、臭化エチジウム、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンラスチン、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、アクチノマイシン、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素 (P E) A、P E 4 0、アブリン、アブリン A 鎖、モデクシン A 鎖、アルファサルシン、ゲロニン、ミトゲリン、レトストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、クリシン、クロチン、カリケアマイシン、サボナリアオフィシナリスインヒビター、グルココルチコイド、オーリスタチン、オーロマイシン、イットリウム、ビスマス、コンプレスタチン、デュオカルマイシン、ドラスタチン、c c 1 0 6 5、及びシスプラチンからなる群から選択される毒素にコンジュゲートされている、請求項 4 2 に記載の抗 S I R P A 抗体。

【請求項 4 4】

請求項 1 から 4 3 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体及び生理学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 5】

請求項 1 から 4 3 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体含む薬学的組成物であって、(a) それを必要とする個体における制御性 T 細胞、腫瘍内包型免疫サプレッサー樹状細胞、腫瘍内包型免疫サプレッサーマクロファージ、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連マクロファージ、急性骨髄性白血病 (A M L) 細胞、慢性リンパ性白血病 (C L L) 細胞、又は慢性骨髄性白血病 (C M L) 細胞の活性、機能性、又は生存率を減少させる方法において使用するための、又は (b) それを必要とする個体において一又は複数の免疫細胞の生存、成熟、機能性、遊走、若しくは増殖を促進する方法において使用するための、薬

学的組成物。

【請求項 4 6】

一又は複数の免疫細胞が、樹状細胞、マクロファージ、好中球、NK細胞、ミクログリア、T細胞、Tヘルパー細胞、細胞傷害性T細胞、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 7】

患者におけるがんを治療する方法において使用するための、請求項 1 から 4 3 の何れか一項に記載の抗SIRPA抗体含む薬学的組成物であって、患者が、CD47を発現する腫瘍を有する、又はSIRPAを発現する骨髄系列のがん細胞を有する、薬学的組成物。

【請求項 4 8】

患者が、(a) PD1、PDL1、CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、CTLA4、PD-L2、B7-H3、B7-H4、HVEM、LIGHT、BTLA、CD30、TIGIT、VISTA、KIR、GAL9、TIM1、TIM3、TIM4、A2AR、LAG3、DR-5、CD2、CD5、CD39、又はCD73を阻害する少なくとも1つの治療薬を投与される、ここで、治療薬は任意選択的に、PD1、PDL1、CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、CTLA4、PD-L2、B7-H3、B7-H4、HVEM、LIGHT、BTLA、CD30、TIGIT、VISTA、KIR、GAL9、TIM1、TIM3、TIM4、A2AR、LAG3、DR-5、CD2、CD5、CD39、又はCD73を阻害する抗体である；(b) 阻害性チェックポイント分子に特異的に結合する少なくとも1つの抗体を投与される、ここで、抗体は任意選択的に、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、抗PD-L2抗体、抗PD-1抗体、抗B7-H3抗体、抗B7-H4抗体、及び抗HVEM抗体、抗B及びTリンパ球アテニエーター(BTLA)抗体、抗キラー阻害性受容体(KIR)抗体、抗GAL9抗体、抗TIM-1抗体、抗TIM3抗体、抗TIM-4抗体、抗A2AR抗体、抗CD39抗体、抗CD73抗体、抗LAG-3抗体、抗ホスファチジルセリン抗体、抗CD27抗体、抗CD30抗体、抗TNF抗体、抗CD33抗体、抗Siglec-5抗体、抗Siglec-7抗体、抗Siglec-9抗体、抗Siglec-11抗体、拮抗性抗TREM1抗体、拮抗性抗TREM2抗体、抗TIGIT抗体、抗VISTA抗体、抗CD2抗体、抗CD5抗体、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される；(c) 阻害性サイトカインに特異的に結合する少なくとも1つの抗体を投与される、ここで、抗体は任意選択的に、抗CCL2抗体、抗CSF-1抗体、抗IL-2抗体、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される；(d) 刺激性チェックポイントタンパク質に特異的に結合する少なくとも1つのアゴニスト抗体を投与される、ここで、アゴニスト抗体は任意選択的に、アゴニスト抗CD40抗体、アゴニスト抗OX40抗体、アゴニスト抗ICOS抗体、アゴニスト抗CD28抗体、アゴニスト抗TREM1抗体、アゴニスト抗TREM2抗体、アゴニスト抗CD137/4-1BB抗体、アゴニスト抗CD27抗体、アゴニスト抗グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質GITR抗体、アゴニスト抗CD30抗体、アゴニスト抗BTLA抗体、アゴニスト抗HVEM抗体、アゴニスト抗CD2抗体、アゴニスト抗CD5抗体、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される；又は(e) 少なくとも1つの刺激性サイトカインを投与される、ここで、刺激性サイトカインは任意選択的に、IFN-4、IFN-、IL-1、TNF-、IL-6、IL-8、CRP、IL-20ファミリーメンバー、LIF、IFN-、OSM、CNTF、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、IL-23、CXCL10、IL-33、MCP-1、MIP-1-ベータ、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

がんは、肉腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、腎盂がん、白血病、肺がん、黒色腫、リンパ腫、脾臓がん、前立腺がん、卵巣がん、及び線維肉腫からなる群から選択される、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 0】

がんは、多形性神経膠芽腫、腎明細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、びまん性大型 B 細胞リンパ腫、肺腺癌、膵臓腺癌、腎細胞がん、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮細胞癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、びまん性大型 B 細胞リンパ腫、食道癌、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎細胞癌、腎乳頭細胞癌、低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣癌漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫及び傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫、甲状腺癌、胸腺腫、子宮体癌、子宮癌肉腫、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 1】

請求項 1 から 4 3 の何れか一項に記載の抗 S I R P A 抗体含む薬学的組成物であって、認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、混合型認知症、タウオマシー（taupathy）病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳傷害、脳卒中、前頭側頭型認知症、脊髄傷害、ハンチントン病、感染、及びがんからなる群から選択される疾患、障害、又は傷害を予防し、危険性を低下させ、又は治療する方法において使用するための、薬学的組成物。

【請求項 5 2】

疾患、障害、又は傷害ががんであり、抗 S I R P A 抗体が、

（a）免疫サプレッサー樹状細胞、免疫サプレッサーマクロファージ、免疫サプレッサー好中球、免疫サプレッサーNK細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連マクロファージ、腫瘍関連サプレッサー好中球、腫瘍関連サプレッサーNK細胞、非腫瘍形成性CD14+骨髄性細胞、及び制御性T細胞のうちの一又は複数の増殖、成熟、遊走、分化、及び/又は機能性を促進すること；

（b）免疫サプレッサー樹状細胞、免疫サプレッサーマクロファージ、免疫サプレッサー好中球、免疫サプレッサーNK細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連マクロファージ、腫瘍関連サプレッサー好中球、腫瘍関連サプレッサーNK細胞、及び制御性T細胞のうちの一又は複数の、腫瘍への浸潤を増大させること；

（c）腫瘍、末梢血、又は他のリンパ系器官における腫瘍促進性骨髄性/顆粒球免疫抑制性細胞及び/又は非腫瘍形成性CD14+骨髄性細胞の数を増加させること；

（d）骨髄由来サプレッサー細胞（MDSC）及び/又は非腫瘍形成性CD14+骨髄性細胞の腫瘍促進活性を増大させること；

（e）腫瘍又は末梢血において腫瘍促進性サイトカインの発現を増加させることであって、任意選択的に腫瘍促進性サイトカインはTGF-β又はIL-10である、腫瘍又は末梢血において腫瘍促進性サイトカインの発現増加させること；

（f）腫瘍促進性FoxP3+制御性Tリンパ球の腫瘍浸潤を増加させること；

（g）腫瘍殺傷能を有する腫瘍特異的Tリンパ球の活性化を減少させること；

（h）腫瘍殺傷能を有する腫瘍特異的Tリンパ球の浸潤を減少させること；

（i）腫瘍殺傷能を有する腫瘍特異的NK細胞の浸潤を減少させること；

（j）NK細胞の腫瘍殺傷能を減少させること；

（k）免疫応答を増大させる可能性を有する腫瘍特異的Bリンパ球の浸潤を減少させること；

（l）腫瘍体積を増加させること；

（m）腫瘍増殖速度を増加させること；

（n）転移を増加させること；

（o）腫瘍再発率を増加させること；

（p）抗腫瘍T細胞応答を調節する一又は複数の免疫療法の有効性を減少させることであって、任意選択的に一又は複数の免疫療法は、PD1/PDL1、CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、LIGHT、B

T L A、C D 3 0、T I G I T、V I S T A、K I R、G A L 9、T I M 1、T I M 3、T I M 4、A 2 A R、L A G 3、D R - 5、C D 2、C D 5、C D 3 9、C D 7 3、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される一又は複数の標的タンパク質、又は一又は複数のがんワクチンを標的とする免疫療法である、抗腫瘍T細胞応答を調節する一又は複数の免疫療法の有効性を減少させること；

(q) P L C / P K C / カルシウム動員の阻害；並びに

(r) P I 3 K / A k t、R a s / M A P K シグナル伝達の阻害

からなる群より選択される一又は複数のS I R P A活性を阻害する、請求項5 1に記載の薬学的組成物。

【請求項5 3】

疾患、障害、又は傷害ががんであり、抗S I R P A抗体が、

(a) 腫瘍浸潤性C D 3 + T細胞の数を増加させること；

(b) 非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞における細胞レベルのC D 3 3を減少させることであって、任意選択的に非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞は腫瘍浸潤性細胞であるか、又は任意選択的に非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞は血中に存在する、非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞における細胞レベルのC D 3 3を減少させること；

(c) 非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞の数を低下させることであって、任意選択的に非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞は腫瘍浸潤細胞であるか、又は任意選択的に非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞は血中に存在する、非腫瘍形成性C D 1 4 + 骨髄性細胞の数を低下させること；

(d) 一又は複数の細胞においてP D - L 1レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてP D - L 1レベルを低下させること；

(e) 一又は複数の細胞においてP D - L 2レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてP D - L 2レベルを低下させること；

(f) 一又は複数の細胞においてB 7 - H 2レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてB 7 - H 2レベルを低下させること；

(g) 一又は複数の細胞においてB 7 - H 3レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてB 7 - H 3レベルを低下させること；

(h) 一又は複数の細胞においてC D 2 0 0 Rレベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてC D 2 0 0 Rレベルを低下させること；

(i) 一又は複数の細胞においてC D 1 6 3レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてC D 1 6 3レベルを低下させること；

(j) 一又は複数の細胞においてC D 2 0 6レベルを低下させることであって、任意選択的に一又は複数の細胞は非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)である、一又は複数の細胞においてC D 2 0 6レベルを低下させること；

(k) 固形腫瘍の腫瘍増殖速度を減少させること；

(l) 腫瘍体積を低下させること；

(m) 一又は複数のP D - 1阻害剤の有効性を増加させること；

(n) 一又は複数のチェックポイント阻害剤療法及び／又は免疫調節療法の有効性を増加させることであって、任意選択的に一又は複数のチェックポイント阻害剤療法及び／又は免疫調節療法は、C T L A 4、アデノシン経路、P D - L 1、P D - L 2、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、又はそれらの任意の組合せのうちの一又は複数を標的とする、一又は複数のチェックポイント阻害剤療法及び／又は免疫調節療法の有効性を増加させること；

(o) 一又は複数の化学療法剤の有効性を増加させることであって、任意選択的に一又は複数の化学療法剤は、ゲムシタピン、カペシタピン、アントラサイクリン、ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標))、エピルビシン (Erlence (登録商標))、タキサン、パクリタキセル (Taxol (登録商標))、ドセタキセル (Taxotere (登録商標))、5-フルオロウラシル (5-FU)、シクロホスファミド (Cytoxan (登録商標))、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、及びそれらの任意の組合せである、一又は複数の化学療法剤の有効性を増加させること；

(p) 非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞 (MDS-C) の存在下での T 細胞の増殖を増加させること；

(q) 非腫瘍形成性骨髄由来サプレッサー細胞 (MDS-C) の分化、生存、及び / 又は一又は複数の機能を阻害すること；並びに

(r) 化学的又は放射性毒素とコンジュゲートした場合に、固形腫瘍及び関連血管中の CD33 を発現する免疫サプレッサー骨髄細胞及び / 又は CD14 を発現する細胞を死滅させることからなる群から選択される一又は複数の SIRPA 活性を示す、請求項 52 に記載の薬学的組成物。

【請求項 54】

疾患、障害、又は傷害が、認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、混合型認知症、タウオマシー (taupathy) 病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳傷害、脳卒中、前頭側頭型認知症、脊髄傷害、及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項 51、52 又は 53 に記載の薬学的組成物。

【請求項 55】

請求項 1 から 43 の何れか一項に記載の抗 SIRPA 抗体の V_H 領域をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 56】

請求項 1 から 43 の何れか一項に記載の抗 SIRPA 抗体の V_L 領域をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 57】

請求項 55 に記載のポリヌクレオチド及び / 又は請求項 56 に記載のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項 58】

請求項 55 に記載のポリヌクレオチド及び / 又は請求項 56 に記載のポリヌクレオチド若しくは請求項 57 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 59】

抗 SIRPA 抗体を産生する方法であって、抗体が発現される条件下で請求項 58 に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。

【請求項 60】

宿主細胞が哺乳動物宿主細胞である、請求項 59 に記載の方法。