(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-551935
(P2023-551935A)
(43)公表日　令和5年12月13日(2023.12.13)

(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	４Ｂ０２９
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		４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全110頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-533733(P2023-533733)
(86)(22)出願日　令和3年11月30日(2021.11.30)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月1日(2023.8.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/083465
(87)国際公開番号　WO2022/117526
(87)国際公開日　令和4年6月9日(2022.6.9)
(31)優先権主張番号　63/120,564
(32)優先日　令和2年12月2日(2020.12.2)
(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,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,
最終頁に続く

(71)出願人　513032275
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、ディベロップメント、リミテッド
ＧＬＡＸＯＳＭＩＴＨＫＬＩＮＥ ＩＮＴＥＬＬＥＣＴＵＡＬ ＰＲＯＰＥＲＴＹ ＤＥＶＥＬＯＰＭＥＮＴ ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ジーエスケー、メディスンズ、リサーチ、センター
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100172557
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＬ－７結合タンパク質および医学的療法におけるそれらの使用

(57)【要約】
本明細書では、インターロイキン７（ＩＬ－７）結合タンパク質、医薬組成物および疾患または病態の治療または予防におけるそれらの使用が提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号１２に示されるヒトＩＬ－７のアミノ酸配列内の１または２以上のアミノ酸残基に結合するＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項２】
ＨＤＸ－ＭＳ分析においてＩＬ－７の残基６７～８１（配列番号１２）を重水素交換から保護する、請求項１に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項３】
ＨＤＸ－ＭＳ分析においてＩＬ－７の残基６７～８０（配列番号１６）を重水素交換から保護する、請求項１に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項４】
表面プラズモン共鳴アッセイにより測定した場合に約１００ｎＭ以下のＫＤで、ＩＬ－７Ｒα結合部位に隣接してヒトＩＬ－７に結合するＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項５】
表面プラズモン共鳴アッセイを用いて決定するｉｎ　ｖｉｔｒｏ競合結合アッセイで測定した場合に、ＩＬ－７ＲへのＩＬ－７の結合を阻害する、請求項４に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項６】
配列番号６に示されるＣＤＲＨ１、配列番号７に示されるＣＤＲＨ２、配列番号８に示されるＣＤＲＨ３、配列番号９に示されるＣＤＲＬ１、配列番号１０に示されるＣＤＲＬ２および／または配列番号１１に示されるＣＤＲＬ３のうち１または２以上を含んでなる、請求項１～５のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項７】
配列番号６に示されるＣＤＲＨ１、配列番号７に示されるＣＤＲＨ２、配列番号８に示されるＣＤＲＨ３、配列番号９に示されるＣＤＲＬ１、配列番号１０に示されるＣＤＲＬ２および配列番号１１に示されるＣＤＲＬ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項８】
配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するV_Hドメインおよび／または配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するV_Lドメインを含んでなる、請求項７に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項９】
配列番号４に示されるV_Hドメインおよび配列番号５に示されるV_Lドメインを含んでなる、請求項８に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１０】
前記ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、前記ＩＬ－７結合タンパク質が定常領域を含んでなる、請求項１～９のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１１】
前記ＩＬ－７結合タンパク質が、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および位置２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる、請求項１０に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１２】
前記ＩＬ－７結合タンパク質が、ヒトＩｇＧ１アイソタイプおよびヒトＩｇＧ４アイソタイプから選択されるスキャフォールドを含んでなる、請求項１～１１のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１３】
前記ＩＬ－７結合タンパク質が、ヒトＩｇＧ１アイソタイプである、請求項１２に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１４】
前記ＩＬ－７結合タンパク質が、モノクローナル抗体である、請求項１～１３のいずれ

か一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１５】
前記モノクローナル抗体がヒト、ヒト化またはキメラ抗体である、請求項１４に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１６】
配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列少なくとも９０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる、請求項７～１５のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１７】
配列番号２に示される重鎖および配列番号３に示される軽鎖を含んでなる、請求項１６に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１８】
５０ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下または０．１ｎＭ以下のＫＤでＩＬ－７に結合する、請求項１～１７のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項１９】
ＩＬ－７に結合し、かつ、
（ｉ）１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を阻害し、かつ／あるいは、（ｉｉ）１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を阻害する、請求項１～１８のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項２０】
ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項２１】
請求項１～２０のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸。
【請求項２２】
請求項２１に記載の核酸配列を含んでなる発現ベクター。
【請求項２３】
請求項２１に記載の核酸配列または請求項２２に記載の発現ベクターを含んでなる宿主細胞。
【請求項２４】
請求項２３に記載の宿主細胞により発現されたＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項２５】
請求項１～２０のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、請求項２３に記載の宿主細胞を培地中で維持して、前記ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および前記宿主細胞により生産された前記ＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる、方法。
【請求項２６】
ＩＬ－７への結合を、請求項１～２０または２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質と競合するＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項２７】
薬学上許容可能な担体または賦形剤と、ＩＬ－７結合タンパク質とを含んでなる医薬組成物であって、前記ＩＬ－７結合タンパク質が、配列番号１２または配列番号１６に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合を示す、医薬組成物。
【請求項２８】
請求項１～２０および２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質と、薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。
【請求項２９】

療法において使用するための請求項１～２０または２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項３０】
それを必要とする対象において自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、前記対象に治療上有効な量の請求項１～２０もしくは２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質または請求項２７もしくは２８に記載の医薬組成物を投与する工程を含んでなる、方法。
【請求項３１】
自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するための請求項１～２０または２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。
【請求項３２】
自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造における請求項１～２０または２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質の使用。
【請求項３３】
前記自己免疫性および／または炎症性病態が、多発性硬化症、シェーグレン症候群、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎または紅斑性狼瘡である、請求項３０に記載の方法、請求項３２に記載の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質または請求項３２に記載のＩＬ－７結合タンパク質の使用。
【請求項３４】
前記多発性硬化症が、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である、請求項３３に記載の方法、請求項３２に記載の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質または請求項３２に記載のＩＬ－７結合タンパク質の使用。
【請求項３５】
請求項１～２０または２４のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質および使用説明書を含んでなるキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、インターロイキン７（ＩＬ－７）結合タンパク質に関する。本開示はまた、ＩＬ－７結合タンパク質で疾患または障害を治療する方法、ＩＬ－７結合タンパク質の使用、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物およびそれらの製造方法にも関する。本開示の他の態様は、以下の説明から明らかになる。
【背景技術】
【０００２】
自己免疫性Ｔ細胞応答の変化および免疫系の調節ネットワークの機能不全はいずれも、多発性硬化症（ＭＳ）および関節リウマチなどのヒト自己免疫性病態に重要な役割を果たしている(Kuchroo et al., (2002) Annu. Rev. Immunol. 20:101-123; Sospedra and Martin (2005) Annu. Rev. Immunol. 23: 683-747; Toh and Miossec (2007) Curr. Opin. Rheumatol. 19:284-288)。
【０００３】
ＭＳの病因および病原は依然として未知であるが、一般に、T_H1およびT_H17細胞などの病原性のある自己反応性Ｔ細胞が重要な役割を果たすと思われる自己免疫性病態であると考えられている。これらのエフェクターＴ細胞は疾患の過程でｉｎ　ｖｉｖｏで活性化され、中枢神経系（ＣＮＳ）炎症に起因しているという証拠がある。また、実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）およびＭＳの病変部では、疾患の活動期にこれらのＴ細胞がミエリン発現細胞の破壊を媒介するという証拠もある。一方、通常、ＭＳ患者では病原性T_H1およびT_H17細胞を抑制する制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）が欠損しており、免疫系を炎症促進状態にさらに傾けている。
【０００４】
ＩＬ－７およびＩＬ－７受容体（ＩＬ－７Ｒ）は、主として胸腺環境においてＴ細胞お

よびＢ細胞の発生と恒常性に重要な役割を果たすことが知られている。ヒトでは、ＩＬ－７は胸腺でのＴ細胞の発生、末梢でのメモリーＴ細胞およびナイーブＴ細胞の生存に重要である。実際、胸腺間質細胞、胎児胸腺および骨髄はＩＬ－７の産生場所である。

【０００５】

ＩＬ－７は、４つのヘリックスの束であり、保存されているアップアップダウンダウン型のサイトカイン構造を示している。McElroy et al. (Structure, 2009, 17:54-65)の研究に基づけば、ＩＬ－７のヘリックスは、Ｎ末端に最も近いものから、アミノ酸１０～２６（ヘリックスＡ）、アミノ酸５３～６３（ヘリックスＢ）、アミノ酸７４～９１（ヘリックスＣ）、アミノ酸１２８～１４６（ヘリックスＤ）へと伸びる。ミニヘリックスは、ヘリックスＡとヘリックスＢの間に存在し、アミノ酸４０～４４に伸びると考えられている。本開示の目的では、ヘリックスＡ、Ｂ、ＣおよびＤはヘリックス１、３、４および５と呼ばれ、ミニヘリックスはヘリックス２と呼ばれる。従って、ヘリックスを相互接続するループは、アミノ酸２７～３９（ヘリックス１と２の間の「ループ１」）、４５～５２（ヘリックス２と３の間の「ループ２」）、６４～７３（ヘリックス３と４の間の「ループ３」）および９２～１２７（ヘリックス４と５の間の「ループ４」）に伸びる。「Ｎ末端ループ」はアミノ酸１～９、「Ｃ末端ループ」はアミノ酸１４７～１５２に伸びる。

【０００６】

ＩＬ－７受容体は、２つのサブユニット、すなわち、ＣＤ１２７と、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－９、ＩＬ－１５およびＩＬ－２１の受容体が共有する共通鎖（γ鎖またはγｃ）とからなる。ＣＤ１２７はまた、ＩＬ－７受容体α（ＩＬ－７Ｒα）およびｐ９０　ＩＬ－７Ｒとしても知られる。ヒトＣＤ１２７（Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ受託番号Ｐ１６８７１）は、合計４５９個のアミノ酸（２０個のアミノ酸のシグナル配列）を有する。ヒトＣＤ１２７は２１９個のアミノ酸の細胞外領域、２５個のアミノ酸の膜貫通領域および１９５個のアミノ酸の細胞内領域を含んでなる。ＩＬ－７Ｒαおよびγｃは、シグナル伝達に必要とされる。ＩＬ－７／ＩＬ－７Ｒα　ＥＣＤ（細胞外ドメイン）複合体の結晶構造は解明されているが(McElroy et al., 前掲)、これまでに、ＩＬ－７と機能的ＩＬ－７Ｒα／γｃ受容体複合体の間の相互作用についての情報は限られている。この相互作用において重要なＩＬ－７の残基は決定されていないが、一般に、ヘリックスＡ（本明細書ではヘリックス１）およびヘリックスＤ（本明細書ではヘリックス５）がＩＬ－７のγｃへの結合に関連していると予測されている。

【０００７】

ＩＬ－７のＩＬ－７Ｒ複合体への結合は、ＪＡＫキナーゼ１および３の活性化を含む複数のシグナル伝達経路を活性化し、ＳＴＡＴ５のリン酸化と活性化をもたらす。抗アポトーシスタンパク質Ｂｃｌ－２の誘導とプロアポトーシスタンパク質Ｂａｘのミトコンドリアへの侵入の防止とにはＳＴＡＴ５の活性化が必要であるため、この経路は胸腺で発達するＴ細胞前駆体の生存に不可欠である。ＩＬ－７Ｒを介したもう１つの経路はＰＩ３キナーゼの活性化であり、その結果、プロアポトーシスタンパク質ＢＡＤ（ＢＣＬ２　ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ａｇｏｎｉｓｔ　ｏｆ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ）のリン酸化とその細胞質への保持をもたらす。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

多発性硬化症（ＭＳ）における病原性ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞は、主としてＴ$_{H}$１およびＴ$_{H}$１７サブセットに由来し、これらの細胞からの炎症性サイトカイン（ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１７およびＧＭ－ＣＳＦなど）の産生によって反映される。これらのサイトカインは、血液脳関門の機能不全、炎症および常在アストロサイトとミクログリア細胞の活性化に寄与する。ＩＬ－７は抗原刺激の際にＴｈ$_{1}$およびＴｈ$_{17}$表現型を誘導することができ、エフェクターメモリーＴ細胞は生存と増殖をＩＬ－７に依存している。ＭＳの病原性自己反応性Ｔ細胞はメモリーＴ細胞のプールによって維持されており、ＩＬ－７はその発生、増殖

および活性化に重要である。従って、ＩＬ－７／ＩＬ－７Ｒ経路のアンタゴニストを開発することが望ましい。このようなアンタゴニストは、ＭＳならびに他の炎症性および／または自己免疫性疾患および障害、特にT_H1および／またはT_H17細胞の上昇が見られる疾患の治療において治療上有用であると思われる。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質、例えば、ＩＬ－７結合抗体またはその抗原結合フラグメントが開示される。

【００１０】

本発明の１つの態様では、配列番号１２に示されるヒトＩＬ－７のアミノ酸配列内の１または２以上のアミノ酸残基に結合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。１つの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８１（配列番号１２）を重水素交換から保護する。さらなる実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８０（配列番号１６）を重水素交換から保護する。

【００１１】

本発明の別の態様では、表面プラズモン共鳴アッセイにより測定した場合に１００ｎＭ以下のＫＤで、ＩＬ－７Ｒα結合部位に隣接して（adjacent）ヒトＩＬ－７に結合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、表面プラズモン共鳴アッセイを用いて決定するｉｎ　ｖｉｔｒｏ競合結合アッセイで測定した場合に、ＩＬ－７ＲへのＩＬ－７の結合を阻害する。他の実施形態において、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるＣＤＲＨ１、配列番号７に示されるＣＤＲＨ２、配列番号８に示されるＣＤＲＨ３、配列番号９に示されるＣＤＲＬ１、配列番号１０に示されるＣＤＲＬ２および／または配列番号１１に示されるＣＤＲＬ３のうち１または２以上をさらに含んでなる。

【００１２】

本発明のさらなる態様では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるＣＤＲＨ１、配列番号７に示されるＣＤＲＨ２、配列番号８に示されるＣＤＲＨ３、配列番号９に示されるＣＤＲＬ１、配列番号１０に示されるＣＤＲＬ２および配列番号１１に示されるＣＤＲＬ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するV_Hドメインおよび／または配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するV_Lドメインを含んでなる。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるV_Hドメインおよび配列番号５に示されるV_Lドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および位置２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。他の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトＩｇＧ１アイソタイプおよびヒトＩｇＧ４アイソタイプからなる群から選択されるスキャフォールド（scaffold）を含んでなる。１つの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトＩｇＧ１アイソタイプである。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。他の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。１つの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示される重鎖および配列番号３に示される軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、５０ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下または０．１ｎＭ以下のＫＤでＩＬ－７に結合する。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、（ｉ）１ｎＭ以下のIC_{50}で、末梢血単核細胞か

らのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を阻害し、かつ／あるいは、（ｉｉ）１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。

【００１３】

本発明の１つの態様では、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸が提供される。本発明の別の態様では、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸配列を含んでなる発現ベクターが提供される。本発明のさらなる態様では、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸配列またはＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸配列を含んでなる発現ベクターを含んでなる宿主細胞が提供される。本発明の別の態様では、宿主細胞により発現されたＩＬ－７結合タンパク質が提供される。

【００１４】

本発明の別の態様では、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸配列またはＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸配列を含んでなる発現ベクターを含んでなる宿主細胞を、培地中で維持宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法が提供される。

【００１５】

本発明のさらなる態様では、ＩＬ－７への結合を、本明細書に開示されるＩＬ－７結合タンパク質と競合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。

【００１６】

本発明のさらに別の態様では、薬学上許容可能な担体または賦形剤と、ＩＬ－７結合タンパク質とを含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質が、配列番号１２または配列番号１６に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合を示す、医薬組成物が提供される。本発明のさらなる態様では、ＩＬ－７結合タンパク質と、薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【００１７】

本発明の別の態様では、療法において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本発明の１つの態様では、それを必要とする対象において自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量のＩＬ－７結合タンパク質または医薬組成物を投与する工程を含んでなる方法が提供される。本発明の１つの態様では、自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本発明の別の態様では、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は、多発性硬化症、シェーグレン症候群、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎または紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム（clinically isolated syndrome）、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。

【００１８】

本発明のさらなる態様では、ＩＬ－７結合タンパク質および使用説明書を含んでなるキットが提供される。

【００１９】

本発明の１つの態様では、配列番号２６に示されるＣＤＲＨ１、配列番号２７に示されるＣＤＲＨ２、配列番号２８に示されるＣＤＲＨ３、配列番号２９に示されるＣＤＲＬ１、配列番号３０に示されるＣＤＲＬ２および配列番号３１に示されるＣＤＲＬ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するＶ$_{H}$ドメインおよび／または配列番号２４に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同

一性を有するＶ$_L$ドメインを含んでなる。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２５に示されるＶ$_H$ドメインおよび配列番号２４に示されるＶ$_L$ドメインを含んでなる。

【００２０】

本発明の１つの態様では、配列番号３４に示されるＣＤＲＨ１、配列番号３５に示されるＣＤＲＨ２、配列番号３６に示されるＣＤＲＨ３、配列番号３７に示されるＣＤＲＬ１、配列番号３８に示されるＣＤＲＬ２および配列番号３９に示されるＣＤＲＬ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３３に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するＶ$_H$ドメインおよび／または配列番号３２に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するＶ$_L$ドメインを含んでなる。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３３に示されるＶ$_H$ドメインおよび配列番号３２に示されるＶ$_L$ドメインを含んでなる。

【００２１】

本発明の１つの態様では、配列番号４２に示されるＣＤＲＨ１、配列番号４３に示されるＣＤＲＨ２、配列番号４４に示されるＣＤＲＨ３、配列番号４５に示されるＣＤＲＬ１、配列番号４６に示されるＣＤＲＬ２および配列番号４７に示されるＣＤＲＬ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するＶ$_H$ドメインおよび／または配列番号４０に示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％の同一性を有するＶ$_L$ドメインを含んでなる。別の実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４１に示されるＶ$_H$ドメインおよび配列番号４０に示されるＶ$_L$ドメインを含んでなる。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１２に示されるヒトＩＬ－７のアミノ酸配列内の１または２以上の残基に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８１（配列番号１２）を重水素交換から保護する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントは、ヒトＩＬ－７の配列番号１６に示されるアミノ酸配列内の１または２以上の残基に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８０（配列番号１６）を重水素交換から保護する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列を含んでなるエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％の同一性を含んでなるエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２、または（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、（ａ）配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２、または（ｃ）配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含

んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、循環ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用するためのものである。さらに、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸も開示される。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。いくつかの実施形態において、本明細書では、核酸を含んでなるベクターが開示される。いくつかの実施形態では、ベクターは、哺乳動物細胞で機能するプロモーターを含んでなる。また、核酸を含んでなる宿主細胞も開示される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はＣＨＯ細胞である。本明細書ではさらに

、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法も開示される。いくつかの実施形態において、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造において使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる化合物は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するためのものである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、疾患または病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ある部分またはその抗原フラグメントに結合される。いくつかの実施形態では、その部分はＩＬ－７またはそのフラグメントである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００２３】

本明細書では、１００ｎＭ以下のＫＤでヒトＩＬ－７に結合するＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトＩＬ－７に、ＩＬ－７Ｒα結合部位に隣接して結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ競合結合アッセイで測定した場合に、ＩＬ－７ＲへのＩＬ－７の結合を阻害する。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイはイムノアッセイである。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイは表面プラズモン共鳴アッセイである。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイは、例えば、ＥＬＩＳＡまたはラジオイムノアッセイである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有

する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２、または（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、（ａ）配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２、または（ｃ）配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、循環ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、$CD4^+$Ｔ細胞および／または$CD8^+$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施

形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用するためのものである。さらに、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸も開示される。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。いくつかの実施形態において、本明細書では、核酸を含んでなるベクターが開示される。いくつかの実施形態では、ベクターは、哺乳動物細胞で機能するプロモーターを含んでなる。また、核酸を含んでなる宿主細胞も開示される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はＣＨＯ細胞である。本明細書ではさらに、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法も開示される。いくつかの実施形態において、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造において使用される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するための、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる化合物が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、疾患または病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ある部分またはその抗原フラグメントに結合される。いくつかの実施形態では、その部分はＩＬ－７またはそのフラグメントである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支

持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００２４】

本明細書では、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも９５％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなるＩＬ－７結合タンパクが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２、または（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、循環ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、$CD4^{+}$Ｔ細胞および／または$CD8^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻

害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用するためのものである。さらに、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸も開示される。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。いくつかの実施形態において、本明細書では、核酸を含んでなるベクターが開示される。いくつかの実施形態では、ベクターは、哺乳動物細胞で機能するプロモーターを含んでなる。また、核酸を含んでなる宿主細胞も開示される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はＣＨＯ細胞である。本明細書ではさらに、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法も開示される。いくつかの実施形態において、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造において使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる化合物は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するためのものである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は疾患または病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ある部分またはその抗原フラグ

メントに結合される。いくつかの実施形態では、その部分はＩＬ－７またはそのフラグメントである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００２５】

本明細書では、配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、循環ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$で阻

害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用するためのものである。さらに、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸も開示される。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。いくつかの実施形態において、本明細書では、核酸を含んでなるベクターが開示される。いくつかの実施形態では、ベクターは、哺乳動物細胞で機能するプロモーターを含んでなる。また、核酸を含んでなる宿主細胞も開示される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はＣＨＯ細胞である。さらに、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法も開示される。いくつかの実施形態において、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造において使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる化合物は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療において使用するためのものである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、疾患または病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、

ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ある部分またはその抗原フラグメントに結合される。いくつかの実施形態では、その部分はＩＬ－７またはそのフラグメントである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００２６】

本明細書では、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、循環ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のＩＣ$_5$

０で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のＩＣ５０で阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用するためのものである。さらに、ＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸も開示される。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。いくつかの実施形態において、本明細書では、核酸を含んでなるベクターが開示される。いくつかの実施形態では、ベクターは、哺乳動物細胞で機能するプロモーターを含んでなる。また、核酸を含んでなる宿主細胞も開示される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はＣＨＯ細胞である。さらに、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物またはＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造において使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる化合物は、自己免疫性および／または炎症性

病態の治療において使用するためのものである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、疾患または病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性および／または炎症性病態の診断のために使用される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ある部分またはその抗原フラグメントに結合される。いくつかの実施形態では、その部分はＩＬ－７またはそのフラグメントである。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００２７】

本明細書では、薬学上許容可能な担体と、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントとを含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントが、配列番号１２に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合特異性を示す医薬組成物が開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列と少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％の同一性を有する配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいて結合特異性を示す。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を

有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ４．５～７．０である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の医薬組成物を投与する工程を含んでなる方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、２０～１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の本明細書に記載の抗ヒトＩＬ－７結合タンパク質、等張化剤、界面活性剤およびｐＨ４．０～８．０のバッファー系を含んでなる安定な液体水性医薬製剤である。

【００２８】

本明細書では、対象にＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントを投与することによる、自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法が開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含ん

でなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、投与は、経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である。いくつかの実施形態では、投与は皮下投与である。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に少なくともおよそ毎日２回または１～６０日ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量は、対象に４週間ごとに１回投与される。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。

【００２９】

本明細書では、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントの使用が開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸

配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。

【００３０】

本明細書では、自己免疫性および／または炎症性病態の治療における使用のためのＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの

実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。

【００３１】

本明細書では、疾患または病態の診断のためのＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントの使用が開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるア

ミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、自己免疫性および／または炎症性病態である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はシェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はＩＢＤである。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態はクローン病である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は紅斑性狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫性および／または炎症性病態は糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＩＬ－７結合タンパク質の結合の検出は、ＩＬ－７の存在の指標となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルは、対象または対象から得られたサンプルで測定される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルの測定は、当技術分野で公知の方法およびアッセイにより実施することができる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルは、ＩＬ－７の参照レベルと比較される。いくつかの実施形態では、参照レベルは、正常、非疾患、疾患、または病期の指標となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルは、対象において複数回または対象から得られた複数のサンプルから測定される。

【００３２】
本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントを含んでなる固相支持体が開示される。いくつかの実施形態では、固相支持体はアレイ（ａｒｒａｙ）である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、固相支持体に直接または間接的に付着されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、デバイスは、固相支持体およびシグナルを検出するためのプロセッサを含んでなり、シグナルは、ある部分のＩＬ－７結合タンパク質への結合の指標となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は使用説明書とともにキットに含まれる。いくつかの実施形態では、固相支持体がキットに含まれる。

【００３３】
さらに、本明細書では、ＩＬ－７結合タンパク質またはその抗原結合フラグメントを含んでなる注射器またはオートインジェクターデバイスが開示される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０

％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はＩｇＧ１アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はＩｇＧ４アイソタイプ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質は定常領域を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および／または２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト、ヒト化またはキメラ抗体ある。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、天然ＩＬ－７に結合する。いくつかの実施形態では、注射器またはオートインジェクターデバイスは、使用説明書とともにキットに含まれる。

【００３４】

本開示の他の態様および実施形態は、以下の詳細な説明から明らかになる。

【００３５】

本発明の新規な特徴は、特に添付の特許請求の範囲に示される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が使用される例示的実施形態を示す以下の詳細な説明および添付図面を参照することにより得られる。

【図面の簡単な説明】

【００３６】

【図１Ａ】図１Ａは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ目標用量０．１ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇを投与した（ｉ．ｖ．）動物におけるＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ濃度を示す図である。

【図１Ｂ】図１Ｂは、３０ｍｇ／ｋｇの反復目標用量を毎週、皮下投与した濃度を示し、

投与１回目後の濃度を示す図である。血清サンプルを示された時点で採取し、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢをＧｙｒｏｌａｂイムノアッセイにより定量した。
【図１Ｃ】図１Ｃは、３０ｍｇ／ｋｇの反復目標用量を毎週、皮下投与した濃度を示し、投与４回目後の濃度を示す図である。血清サンプルを示された時点で採取し、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢをＧｙｒｏｌａｂイムノアッセイにより定量した。
【図２Ａ】図２Ａは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７で刺激した健常ドナーから得た全血のｐＳＴＡＴ５阻害率％を示す図である。
【図２Ｂ】図２Ｂは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した健常ドナーまたはＩＢＤ患者から得た末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からのＣＤ８＋Ｔ細胞のＳＴＡＴ５リン酸化を示す図である。
【図２Ｃ】図２Ｃは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した健常ドナーまたはＩＢＤ患者から得た末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からのＣＤ４＋Ｔ細胞のＳＴＡＴ５リン酸化を示す図である。
【図２Ｄ】図２Ｄは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した健常ドナーまたはＩＢＤ患者から得た末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からのＣＤ３＋Ｔ細胞のＳＴＡＴ５リン酸化を示す図である。
【図３Ａ】図３Ａは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下、漸増濃度のＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂで処理した健常ドナーＰＢＭＣによるＩＦＮ－γ分泌の阻害を示す図である。
【図３Ｂ】図３Ｂは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下、漸増濃度のＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂで処理した健常ドナーＰＢＭＣによるＩＬ－１０分泌の阻害を示す図である。
【図３Ｃ】図３Ｃは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す図である。
【図３Ｄ】図３Ｄは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す図である。
【図３Ｅ】図３Ｅは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す図である。
【図３Ｆ】図３Ｆは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す図である。
【図３Ｇ】図３Ｇは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す図である。
【図４Ａ】図４Ａは、ミリスチン酸酢酸ホルボール（ＰＭＡ）／イオノマイシンを添加した後に、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＩＬ－１７阻害を示す図である。
【図４Ｂ】図４Ｂは、ＰＭＡ／イオノマイシンを添加した後、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＴＮＦα阻害を示す図である。
【図４Ｃ】図４Ｃは、ＰＭＡ／イオノマイシンを添加した後、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＩＬ－６阻害を示す図である。
【図４Ｄ】図４Ｄは、ＰＭＡ／イオノマイシンを添加した後、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＩＬ－１０阻害を示す図である。
【図４Ｅ】図４Ｅは、ＰＭＡ／イオノマイシンを添加した後、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＩＮＦγ阻害を示す図である。
【図４Ｆ】図４Ｆは、ＰＭＡ／イオノマイシンを添加したＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、ＩＬ－７とともにインキュベートした健常ドナー血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞のＣＣＬ３阻害を示す図である。
【図５Ａ】図５Ａは、細胞表面のＣＤ４５ＲＯ、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７およびＣＤ２５発現に基づいてフローサイトメトリーによりプロファイリングされた健常対照およびＭＳ患

者のＣＤ４$^{+}$リンパ球のプロフィールを示す図である。
【図５Ｂ】図５Ｂは、細胞表面のＣＤ４５ＲＯ、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７およびＣＤ２５発現に基づいてフローサイトメトリーによりプロファイリングされた健常対照およびＭＳ患者のＣＤ８$^{+}$リンパ球のプロフィールを示す図である。
【図５Ｃ】図５Ｃは、細胞表面のＣＤ４５ＲＯ、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７およびＣＤ２５発現に基づいてフローサイトメトリーによりプロファイリングされた健常対照およびＭＳ患者の制御性Ｔ細胞のプロフィールを示す図である。
【図６Ａ】図６Ａは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した健常ドナーまたはＭＳ患者から得たＰＢＭＣのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のＳＴＡＴ５リン酸化を示す図である。
【図６Ｂ】図６Ｂは、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した健常ドナーまたはＭＳ患者から得たＰＢＭＣのＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＳＴＡＴ５リン酸化を示す図である。
【図７Ａ】図７Ａは、健常対照（ＨＣ、ｎ＝１０）、クローン病（ｎ＝１５）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ、ｎ＝１５）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ、ｎ＝１５）および原発性シェーグレン症候群（ｐＳＳ、ｎ＝１５）患者からの血清サンプルのＩＬ－７レベルの直線プロットを示す図である。
【図７Ｂ】図７Ｂは、健常対照（ＨＣ、ｎ＝１０）、クローン病（ｎ＝１５）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ、ｎ＝１５）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ、ｎ＝１５）および原発性シェーグレン症候群（ｐＳＳ、ｎ＝１５）患者からの血清サンプルのＩＬ－７レベルの対数プロットを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
ＩＬ－７受容体を介したシグナル伝達の阻害は、自己免疫性および／または炎症性疾患の治療に有望な治療的介入を提供する。本明細書において、いくつかの実施形態では、Ｂ細胞の活性化を低下させる、自己抗体の産生を減少させる、かつ／あるいは、Ｂ細胞の抗原提示を減少させるＩＬ－７結合タンパク質が開示される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７と結合し、ＩＬ－７受容体を介したシグナル伝達を阻害し、制御性Ｔ細胞（T_{reg}）の発達または機能を制限しない。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の両方のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７を介したシグナル伝達のＩＬ－７結合タンパク質遮断は、炎症性応答を減少させる。
【００３８】
ＩＬ－７結合タンパク質
用語「ＩＬ－７を介したシグナル伝達」は、本明細書で使用する場合、そのリガンドＩＬ－７が結合した際にＩＬ－７受容体複合体により惹起される生物学的効果を意味する。よって、ＩＬ－７を介したシグナル伝達は、必ずしも限定するものではないが、ＩＬ－７により誘導されるＳＴＡＴ－５のリン酸化、ＩＬ－７により誘導される$T_{H}17$細胞の拡大およびＩＬ－７により誘導される$T_{H}17$細胞の生存のうち１もしくは２以上、または総てを含む。
【００３９】
用語「ＩＬ－７結合タンパク質」は、本明細書で使用する場合、ＩＬ－７に結合し得る抗体およびその他のタンパク質構築物、例えばドメインを指す。用語「ＩＬ－７結合タンパク質」および「抗ＩＬ－７抗原結合タンパク質」は、本明細書では互換的に使用される。これには天然の同族受容体は含まない。
【００４０】
「抗体」という用語は、本明細書において、免疫グロブリン様ドメイン（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤまたはＩｇＥ）を有する分子を指して最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、組換え抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒ

ト化抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）およびヘテロコンジュゲート抗体；単一可変ドメイン（例えば、ドメイン抗体（ＤＡＢ））、抗原結合抗体フラグメント、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ（disulphide linked Fv）、単鎖Ｆｖ、ジスルフィド結合ｓｃＦｖ（disulphide-linked scFv）、ダイアボディ、ＴＡＮＤＡＢなど、および以上のいずれかの改変型（代替の「抗体」形式の概要については、Holliger and Hudson, Nature Biotechnology, 2005, Vol 23, No. 9, 1126-1136を参照）が含まれる。

【００４１】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ラット、マウス、霊長類（例えば、カニクイザル、旧世界ザルまたは大型類人猿）またはヒトに由来するものであり得る。ＩＬ－７結合タンパク質は、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体であり得る。ＩＬ－７結合タンパク質は、定常領域を含んでなってもよく、いずれのアイソタイプまたはサブクラスであってもよい。定常領域は、ＩｇＧアイソタイプ、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４またはそのバリアントの定常領域であり得る。ＩＬ－７結合タンパク質の定常領域は、ＩｇＧ１であり得る。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩｇＧ１ｋ抗体である。

【００４２】

本明細書で使用する場合、「約」は、プラスまたはマイナス１０％を意味する。

【００４３】

本明細書で互換的に使用される用語「完全（full）」、「全（whole）」または「インタクトな（intact）」抗体は、ヘテロ四量体糖タンパク質を指す。インタクトな抗体は、共有結合性のジスルフィド結合により連結された２本の同一の重鎖（ＨＣ）と２本の同一の軽鎖（ＬＣ）で構成されている。このＨ２Ｌ２構造は折り畳まれて、「Ｆａｂ」フラグメントとして知られる２つの抗原結合フラグメントと「Ｆｃ」結晶性フラグメントを含んでなる３つの機能ドメインを形成する。Ｆａｂフラグメントはアミノ末端の可変ドメインとしての可変重鎖（ＶＨ）または可変軽鎖（ＶＬ）、およびカルボキシル末端の定常ドメインとしてのＣＨ１（重鎖）およびＣＬ（軽鎖）から構成される。ＦｃフラグメントはＣＨ２領域とＣＨ３領域の二量体化によって形成される２つのドメインから構成される。Ｆｃは、免疫細胞上の受容体に結合するか、または古典的補体経路の第一成分であるＣ１ｑに結合することにより、エフェクター機能を惹起し得る。抗体の５つのクラスＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥおよびＩｇＤは、それぞれμ、α、γ、εおよびδと呼ばれる異なる重鎖アミノ酸配列によって定義され、各重鎖はκまたはλ軽鎖と対になることができる。血清中の抗体の大部分はＩｇＧクラスに属し、ヒトＩｇＧには４つのアイソタイプ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４）があり、その配列は主にヒンジ領域で異なっている。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトＩｇＧ１である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ジスルフィド結合したα２β２四量体である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、２つの軽鎖（κ）と２つの重（ＩｇＧ１）鎖を含んでなる。

【００４４】

完全ヒト抗体は、例えば酵母に基づくライブラリーまたはヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）を使用するなど、様々な方法を用いて得ることができる。目的の抗原に結合するヒト抗体を表面に提示する酵母は、ＦＡＣＳ（蛍光活性化細胞選別）に基づく方法または標識抗原を用いたビーズへの捕捉によって選択することができる。ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現するように改変されたトランスジェニック動物は、目的の抗原で免疫し、Ｂ細胞選別技術を用いて抗原特異的ヒト抗体を単離することができる。このような技術を用いて生産されたヒト抗体は、その後、親和性、開発性および選択性などの望ましい特性について特性評価を行うことができる。

【００４５】

いくつかの実施形態では、代替の抗体形式を使用することができる。代替の抗体形式には、ＩＬ－７抗体の１または２以上のＣＤＲが、アフィボディ、ＳｐＡスキャフォールド、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、アビマー（例えば、米国特許出願公開第２００５／００５３９７３号、同第２００５／００８９９３２号、同第２００５／０１６４３０１号参照）またはＥＧＦドメインなどの好適な非免疫グロブリンタンパクのスキャフォールドまたは骨格上に配置することができる代替スキャフォールドが含まれる。

【００４６】

用語「ドメイン」は、そのポリペプチドの残りの部分とは独立にその三次構造を保持する折り畳まれたポリペプチド構造を指す。一般に、ドメインはポリペプチドの別個の機能的特性に寄与している。多くの場合、タンパク質の残りの部分および／またはドメインの機能を失うことなく、ドメインを追加、除去または他のポリペプチドに転移することができる。

【００４７】

用語「単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特有な配列を含む、折り畳まれたポリペプチドドメインを指す。したがって、「単一可変ドメイン」には、完全抗体可変ドメイン（例えば、V_H、V_{HH}およびV_L）および改変された抗体可変ドメイン（例えば、１または２以上のループが、抗体可変ドメインに特有ではない配列によって置換されている抗体可変ドメイン）、トランケートされている抗体可変ドメイン、またはＮもしくはＣ末端の伸長を含んでいる抗体可変ドメイン、ならびに少なくとも完全長ドメインの結合活性および特異性を保持する可変ドメインの折り畳まれたフラグメントが含まれる。単一可変ドメインは、異なる可変領域またはドメインとは独立して抗原またはエピトープと結合することができる。「ドメイン抗体」または「ＤＡＢ」は、「単一可変ドメイン」と同じであるとみなされ得る。単一可変ドメインは、ヒト単一可変ドメインであり得るが、さらに、他の種由来の単一可変ドメイン、例えば、齧歯類（例えば、ＷＯ００／２９００４Ａ１に開示された通り）、テンジクザメ科およびラクダ科のV_{HH}　ＤＡＢも含む。ラクダ科のV_{HH}は、ラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダおよびグアナコを含む種由来の免疫グロブリン単一可変領域ポリペプチドであり、天然に軽鎖を欠いている重鎖抗体を産生する。このようなV_{HH}ドメインは、当該技術分野において利用可能な標準的な技術によってヒト化され得、このようなドメインは、「単一可変ドメイン」であるとみなされる。本明細書で使用される場合、V_Hはラクダ科のV_{HH}ドメインを含む。

【００４８】

抗原結合フラグメント、ＩＬ－７結合タンパク質フラグメント、機能的フラグメント、生物学的に活性なフラグメントまたは免疫学的に有効なフラグメントは、部分的重鎖または軽鎖可変配列を含んでなってもよい。フラグメントは、少なくとも５、６、８または１０アミノ酸長である。あるいは、フラグメントは、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも５０、少なくとも７５または少なくとも１００アミノ酸長である。

【００４９】

抗原結合フラグメントは、非抗体タンパク質スキャフォールドに１または２以上のＣＤＲを配置することによって提供され得る。「タンパク質スキャフォールド」は、本明細書で使用する場合、限定されるものではないが、免疫グロブリン（Ｉｇ）スキャフォールド、例えば、４本鎖もしくは２本鎖抗体であり得るＩｇＧスキャフォールド、または抗体のＦｃ領域のみを含んでなり得るＩｇＧスキャフォールド、または抗体由来の１または２以上の定常領域（この定常領域はヒトまたは霊長類起源であり得る）を含んでなり得るＩｇＧスキャフォールド、またはヒトおよび霊長類定常領域の人工キメラであり得るＩｇＧスキャフォールドが含まれる。

【００５０】

タンパク質スキャフォールドは、Ｉｇスキャフォールド、例えば、ＩｇＧまたはＩｇＡスキャフォールドであり得る。ＩｇＧスキャフォールドは、抗体のドメイン（すなわち、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、V_H、V_L）のいくつかまたは総てを含んでなり得る。ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４またはＩｇＧ４ＰＥから

選択されるＩｇＧスキャフォールドを含んでなり得る。例えば、スキャフォールドは、ＩｇＧ１であり得る。スキャフォールドは、抗体のＦｃ領域からなり得るか、または抗体のＦｃ領域を含んでなり得、あるいは、その一部である。

【００５１】

タンパク質スキャフォールドは、ＣＴＬＡ－４、リポカリン、プロテインＡ由来分子、例えば、プロテインのＺ－ドメイン（アフィボディ、ＳｐＡ）、Ａ－ドメイン（アビマー／マキシボディ）；ＧｒｏＥｌおよびＧｒｏＥＳなどの熱ショックタンパク質；トランスフェリン（トランスボディ）；アンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）；ペプチドアプタマー；Ｃ型レクチンドメイン（テトラネクチン）；ヒトγ－クリスタリンおよびヒトユビキチン（アフィリン）；ＰＤＺドメイン；ヒトプロテアーゼ阻害剤のサソリ毒素クニッツ型ドメイン；およびフィブロネクチン／アドネクチン；天然リガンド以外の抗原に対する結合を得るためにタンパク質工学的操作に供されたものからなる群から選択されるスキャフォールドの誘導体であり得る。

【００５２】

用語「アンタゴニスト抗体」は、本明細書で使用する場合、例えば、リガンドとの結合を完全にもしくは部分的に遮断するか、または抗原の生物活性を低下させることによって、それが結合する抗原（例えば、ＩＬ－７）の生物活性を完全にまたは部分的に阻害することができる抗体またはそのフラグメントを指す。

【００５３】

「抗原結合部位」は、抗原に特異的に結合することができる抗原結合タンパク質の部位を指し、これは単一可変ドメインであってもよく、または標準的な抗体に見出すことができるようなV_H／V_Lドメイン対であり得る。単鎖Ｆｖ（ＳｃＦｖ）ドメインもまた、抗原結合部位を提供することができる。

【００５４】

用語「キメラ抗原受容体」（「ＣＡＲ」）は、本明細書で使用する場合、細胞外抗原結合ドメイン（通常、モノクローナル抗体またはそのフラグメント、例えば、ｓｃＦｖ形態のV_HドメインおよびV_Lドメインに由来する）、場合により、スペーサー領域、膜貫通領域および１または２以上の細胞内エフェクタードメインからなる遺伝子工学操作された受容体を指す。ＣＡＲは、キメラＴ細胞受容体またはキメラ免疫受容体（ＣＩＲ）とも呼ばれてきた。ＣＡＲは、一般に、Ｔ細胞の特異性を所望の細胞表面抗原に向け直すためにＴ細胞などの造血細胞に導入してＣＡＲ－Ｔ治療薬を得る。

【００５５】

「ヒト化抗体」は、非ヒトドナー免疫グロブリン由来のそのＣＤＲを有し、その分子の残りの免疫グロブリン由来部分は１または２以上のヒト免疫グロブリンに由来する、遺伝子工学操作された抗体のタイプを指す。加えて、フレームワーク支持残基（framework support residue）は、結合親和性を保存するように変更されてもよい（例えば、Queen et al. Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al. Bio/Technology, 9:421 (1991)参照）。適切なヒトアクセプター抗体は、従来のデータベース、例えば、ＫＡＢＡＴデータベース、Ｌｏｓ　Ａｌａｍｏｓデータベースおよびｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎデータベースから、ドナー抗体のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列との相同性によって選択されたものであり得る。ドナー抗体のフレームワーク領域との相同性（アミノ酸に基づく）により特徴付けられたヒト抗体は、ドナーＣＤＲの挿入のための重鎖定常領域および／または重鎖可変フレームワーク領域を提供するために好適であり得る。軽鎖定常または可変フレームワーク領域を供与し得る適切なアクセプター抗体も同様に選択できる。アクセプター抗体重鎖および軽鎖は同じアクセプター抗体に起源する必要はないことに留意すべきである。先行技術文献には、そのようなヒト化抗体を作製するいくつかの方法が記載されている（例えば、ＥＰ－Ａ－０２３９４００およびＥＰ－Ａ－０５４９５１参照）。

【００５６】

用語「スペーサー領域」は、本明細書で使用する場合、標的結合ドメインに膜貫通ドメ

インを連結する働きをするオリゴペプチドまたはポリペプチドを指す。この領域は、「ヒンジ領域」または「スターク領域（stalk region）」と呼ばれることもある。スペーサーのサイズは、ＣＡＲ：標的結合時に設定距離（例えば、１４ｎＭ）を維持するために、標的エピトープの位置によって可変である。

【００５７】

用語「膜貫通ドメイン」は、本明細書で使用する場合、細胞膜を横切るＣＡＲ分子の部分を指す。

【００５８】

用語「細胞内エフェクタードメイン」（「シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）は、本明細書で使用する場合、抗原結合ドメインが標的に結合した後に細胞内シグナル伝達を担うＣＡＲ内のドメインを指す。細胞内エフェクタードメインは、ＣＡＲが発現される免疫細胞の通常のエフェクター機能の少なくとも１つの活性化を担う。例えば、Ｔ細胞のエフェクター機能は、細胞溶解活性、またはサイトカインの分泌を含むヘルパー活性であり得る。

【００５９】

本明細書で開示されるV_Hおよび／またはV_Lドメインは、例えばｓｃＦｖの形態でＣＡＲ－Ｔ治療薬に導入され得るということが当業者に認識されるであろう。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示のＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトＩＬ－７と、カニクイザルＩＬ－７などの別の種に由来するＩＬ－７との間に交差反応性を示す。ある実施形態では、本発明のＩＬ－７結合タンパク質は、ヒトおよびカニクイザルＩＬ－７と特異的に結合する。創薬では一般に、薬物をヒトで試験する前にマウス系でリード薬物候補を試験する必要があるので、このことは特に有用である。ヒトおよびマカクザル種に結合し得る薬物が提供できれば、これらの系の結果を調べ、同じ薬物を用いたデータの対照比較を行うことが可能となる。これにより、マカクザルＩＬ－７に対して作用する薬物とヒトＩＬ－７に対して作用する別の薬物を見つける必要があるという煩雑性がなくなり、また、同一でない薬物を用いてヒトおよびマカクザルの結果を比較するという必要もなくなる。イヌまたはマウスなどの疾患モデルで使用される他種間の交差反応性も想定される。

【００６１】

場合により、少なくともカニクイザルＩＬ－７に対するＩＬ－７結合タンパク質の結合親和性とヒトＩＬ－７に対する結合親和性の差は、２倍または５倍以内である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、種に特異的である。

【００６２】

親和性は、「結合親和性」とも呼ばれ、単一の結合部位での結合の強度である。すなわち、親和性は、ある分子、例えば、本開示のＩＬ－７結合タンパク質と、別の分子、例えば、その標的抗原との単一の結合部位での結合の強度である。ＩＬ－７結合タンパク質とその標的との結合親和性は、平衡法（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ））、または速度論（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ装置を用いた表面プラズモン共鳴分析）によって決定することができる。例えば、実施例２に記載されているＢＩＡＣＯＲＥ法が、結合親和性を測定するために使用可能である。

【００６３】

アビディティは、機能的親和性とも呼ばれ、複数の相互作用部位における結合の累積強度である。例えば、２分子（またはそれ以上（例えば、二重特異性または多重特異性分子の場合））の複数部位における互いに対する結合の合計強度であり、例えば、相互作用価を考慮する。

【００６４】

ある実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質とＩＬ－７の相互作用の平衡解離定数（ＫＤ）は、約１００ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約２ｎＭ以下または約１ｎＭ以下である。あるいは、ＫＤは、約５～約１０ｎＭ；または約１～約２ｎＭであり得る。ＫＤは、約１ｐＭ～約５００ｐＭ；または約５００ｐＭ～約１ｎＭであり得る。ある実施形態では、Ｉ

Ｌ－７結合タンパク質とＩＬ－７の相互作用の平衡解離定数（ＫＤ）は、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、２ｎＭ以下または１ｎＭ以下である。あるいは、ＫＤは、５～１０ｎＭ；または１～２ｎＭであり得る。ＫＤは、１ｐＭ～５００ｐＭ；または５００ｐＭ～１ｎＭであり得る。当業者ならば、ＫＤの数値が小さいほど結合が強いことを理解する。ＫＤの逆数（すなわち、１／ＫＤ）は、M^{-1}を単位とする平衡会合定数（ＫＡ）である。当業者ならば、ＫＡの数値が大きいほど結合が強いことを理解する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３０～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３０～約８０ｐＭ、約３０～約７０ｐＭ、約３０～約６０ｐＭ、約３０～約５０ｐＭ、約３０～約５５ｐＭまたは約３０～約４０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約４０～約８０ｐＭ、約４０～約７０ｐＭ、約４０～約６０ｐＭ、約４０～約５０ｐＭ、約４０～約５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３０～約５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３１、約３４、約４６、約５３、約６９、約７３、約７５または約８７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３１、約３４、約４６、約５３、約６９、約７３、約７５または約８７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約３４ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約６７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、２５℃で約３０～約５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約２５℃で約３６ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、約４５～約９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で約４５～約９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で約６７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３０～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３０～８０ｐＭ、３０～７０ｐＭ、３０～６０ｐＭ、３０～５０ｐＭ、３０～５５ｐＭまたは３０～４０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、４０～８０ｐＭ、４０～７０ｐＭ、４０～６０ｐＭ、４０～５０ｐＭ、４０～５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３０～５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３１、３４、４６、５３、６９、７３、７５または８７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３１、３４、４６、６９、７５または８７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３４ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、６７ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、２５℃で３０～５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、２５℃で３６ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、４５～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で４５～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で６７ｐＭである。

【００６５】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３１、３４、４６、５３、６９、７３、７５または８７ｐＭ±１５％である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３１、３４、４６、６９、７５または８７ｐＭ±１５％である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示

されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３４ｐＭ±１５％である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、６７ｐＭ±１５％である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、２５℃で３０～５５ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、２５℃で３６ｐＭ±１５％である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、４５～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で４５～９０ｐＭである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＫＤは、３７℃で６７ｐＭ±１５％である。

【００６６】

当業者ならば、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）は結合親和性を測定し、さらに結合速度を決定するために好適な方法であることを理解する（例えば、Day et al., Direct comparison of binding equilibrium, thermodynamic, and rate constants determined by surface- and solution-based biophysical methods, Protein Science (2002), 11:1017-1025; and, Hearty et al, “Measuring antibody-antigen binding kinetics using surface plasmon resonance” Methods Mol Biol (2012) 907:411-4参照）。

【００６７】

解離速度定数（dissociation rate constant）（ｋｄ）または「解離速度（off-rate）」は、ＩＬ－７結合タンパク質－ＩＬ－７複合体の安定性、すなわち、毎秒減衰する複合体の割合を表す。例えば、ｋｄ　０．０１秒$^{-1}$は、複合体の１％が毎秒減衰することに相当する。ある実施形態では、解離速度定数（ｋｄ）は、約１×１０$^{-3}$秒$^{-1}$以下、約１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約１×１０$^{-5}$秒$^{-1}$以下または約１×１０$^{-6}$秒$^{-1}$以下である。ｋｄは、約１×１０$^{-5}$秒$^{-1}$～約１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$；または約１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$～約１×１０$^{-3}$秒$^{-1}$であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、約２．０６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約１．７×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約６．７８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約８．２６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または約５．１５×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、約１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、約５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、２５℃で約２．０６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または約１．７×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、３７℃で約５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約６．７８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、約８．２６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または約５．１５×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。

【００６８】

ある実施形態では、解離速度定数（ｋｄ）は、１×１０$^{-3}$秒$^{-1}$以下、１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、１×１０$^{-5}$秒$^{-1}$以下または１×１０$^{-6}$秒$^{-1}$以下である。ｋｄは、１×１０$^{-5}$秒$^{-1}$～１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$；または１×１０$^{-4}$秒$^{-1}$～１×１０$^{-3}$秒$^{-1}$であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、２．０６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、１．７×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、６．７８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、８．２６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または５．１５×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下．いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、２５℃で２．０６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、１．５８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または１．７×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。いくつかの実施形態では、本

明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のｋｄは、３７℃で５．６８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、６．７８×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下、８．２６×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下または５．１５×１０$^{-4}$秒$^{-1}$以下である。

【００６９】

会合速度定数（association rate constant）（ｋａ）または「結合速度（on-rate）」は、ＩＬ－７結合タンパク質－ＩＬ－７複合体の形成の速度を表す。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、約６．４９×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約４．６５×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約３．１７×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約８．２８×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約１．４７×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約１．１０×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または約５．９０×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、２５℃で約６．４９×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、４．６５×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または約３．１７×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、３７℃で約８．２８×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約１．４７×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、約１．１０×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または約５．９０×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、６．４９×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、４．６５×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、３．１７×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、８．２８×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１．４７×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１．１０×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または５．９０×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、２５℃で６．４９×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、４．６５×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または３．１７×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。ある実施形態では、会合速度定数（ｋａ）は、３７℃で８．２８×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１．４７×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１．１０×１０^{7}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または５．９０×１０^{6}Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$である。

【００７０】

用語「中和する」は、本明細書で使用する場合、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏにおいて、ＩＬ－７の生物活性が本明細書に記載されるＩＬ－７結合タンパク質の存在下で、ＩＬ－７結合タンパク質の不在下のＩＬ－７活性に比べて低下することを意味する。中和は、その受容体へのＩＬ－７結合の遮断、ＩＬ－７がその受容体を活性化することの回避、ＩＬ－７もしくはその受容体の下方調節、またはエフェクター機能への作用のうち１または２以上に起因し得る。

【００７１】

生物活性の低減または阻害は、部分的であっても全面的であってもよい。中和ＩＬ－７結合タンパク質は、Ｂ細胞活性化の閾値を、ＩＬ－７結合タンパク質の不在下でのＩＬ－７活性に比べて少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％低下させることによってＩＬ－７活性を中和し得る。中和は、当業者に公知のまたは本明細書に記載される１または２以上のアッセイを用いて決定または測定され得る。例えば、図２Ｂ、２Ｃおよび２Ｄ。

【００７２】

当業者には、用語「由来する」は、当該物質の物理的な起源であるという意味での供給源だけでなく、当該物質と構造的に同一であるが参照供給源から生じていない物質も定義することを意図していることが明らかであろう。

【００７３】

「単離された」とは、ＩＬ－７結合タンパク質などの分子が、それが天然に見られる環境から取り出されていることが意図される。例えば、分子は、通常天然に一緒に存在する物質から精製されている場合がある。例えば、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７結合タンパク質を含有する培養培地に対して、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％、またはそれを超える割合で精製され得る。本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質および抗体は、単離されたＩＬ－７結合タンパク質および抗体であり得る。

【００７４】

「ＣＤＲ」は、抗原結合タンパク質の相補性決定領域アミノ酸配列と定義される。これらは、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変領域である。免疫グロブリンの可変部分に

は、３つの重鎖ＣＤＲと３つの軽鎖ＣＤＲ（またはＣＤＲ領域）が存在する。従って、「ＣＤＲ」は、本明細書で使用する場合、３つの重鎖ＣＤＲの総て、３つの軽鎖ＣＤＲの総て、重鎖および軽鎖ＣＤＲの総て、または少なくとも２つのＣＤＲを指す。

【００７５】

本明細書において、可変ドメイン配列中のアミノ酸残基および完全長の抗原結合配列内の可変ドメイン領域中のアミノ酸残基、例えば、抗体重鎖配列又は抗体軽鎖配列内のアミノ酸残基は、Ｋａｂａｔナンバリング規則に従って符番される。同様に、実施例で使用される用語「ＣＤＲ」、「ＣＤＲＬ１」、「ＣＤＲＬ２」、「ＣＤＲＬ３」、「ＣＤＲＨ１」、「ＣＤＲＨ２」、「ＣＤＲＨ３」は、Ｋａｂａｔナンバリング規則に従う。さらに詳しくは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第4版, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)を参照のこと。

【００７６】

バリアント

可変ドメイン配列および完全長の抗体配列中のアミノ酸残基についての別のナンバリング規則が存在することは、当業者には自明である。ＣＤＲ配列についての別のナンバリング規則も存在し、例えば、Chothia et al. (1989) Nature 342: 877-883に提示されているナンバリング規則である。ＩＬ－７結合タンパク質の構造及びタンパク質フォールディングは、他の残基がＣＤＲ配列の一部とみなされることを意味し、当業者にはそのように理解される。

【００７７】

当業者が利用可能なＣＤＲ配列の他のナンバリング規則には、「ＡｂＭ」法（バース大学）および「Ｃｏｎｔａｃｔ」法（ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン）が含まれる。ＡｂＭ（バース大学）およびＣｏｎｔａｃｔ（ユニヴァーシティ・カレッジ・ロンドン）。Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡｂＭおよびｃｏｎｔａｃｔ法のうち少なくとも２つを使用して最小オーバーラッピング領域（minimum overlapping region）を決定して、「最小結合単位（minimum binding unit）」を得ることができる。最小結合単位は、ＣＤＲの一部分であり得る。

【００７８】

以下の表１は、各ＣＤＲまたは結合単位について各ナンバリング規則を用いた１つの定義を表す。表１では、可変ドメインアミノ酸配列を符番するためにＫａｂａｔナンバリングスキームが使用されている。ＣＤＲ定義の中には使用されている個々の刊行物によって異なる場合があることに留意されたい。

【００７９】

【表１】

表 1:

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	Contact CDR	最小結合単位
H1	31-35/35A/ 35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

【００８０】
よって、以下のＣＤＲ：配列番号６のＣＤＲＨ１、配列番号７のＣＤＲＨ２、配列番号８のＣＤＲＨ３、配列番号９のＣＤＲＬ１、配列番号１０のＣＤＲＬ２、配列番号１１のＣＤＲＬ３のいずれか１つまたは組合せを含んでなるＩＬ－７結合タンパク質が提供される。ＣＤＲは、少なくとも１つのアミノ酸置換、欠失または付加により改変されてもよく、このバリアントＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７への結合など、非改変タンパク質の生物学的特徴を実質的に保持する。
【００８１】
ＣＤＲ　Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３のそれぞれは、単独でまたはいずれかの他のＣＤＲと組み合わせて、任意の順列もしくは組合せで改変されてもよいことが認識されるであろう。１つの実施形態では、ＣＤＲは、３個までのアミノ酸、例えば、１または２個のアミノ酸、例えば、１個のアミノ酸の置換、欠失または付加により改変される。一般に、改変は、置換、特に、例えば以下の表２に示されるような保存的置換である。
【００８２】
【表２】
表 2:

側鎖	メンバー
疎水性	Met, Ala, Val, Leu, Ile
中性親水性	Cys, Ser, Thr
酸性	Asp, Glu
塩基性	Asn, Gln, His, Lys, Arg
鎖の配向に影響を及ぼす残基	Gly, Pro
芳香族	Trp, Tyr, Phe

【００８３】
例えば、バリアントＣＤＲにおいて、別の定義、例えば、ＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａの一部としてＣＤＲを含んでなる隣接残基は、保存的アミノ酸残基で置換してもよい。いくつかの実施形態では、上記のようなバリアントＣＤＲを含んでなるＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書では「機能的ＣＤＲバリアント」と呼ぶことがある。
【００８４】
よって、別の実施形態では、本明細書で提供されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、かつ、配列番号８のＣＤＲＨ３またはそのバリアントＣＤＲＨ３を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質である。ある実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号６のＣＤＲＨ１またはそのバリアントＣＤＲＨ１、配列番号７のＣＤＲＨ２またはそのバリアントＣＤＲＨ２、配列番号８のＣＤＲＨ３またはそのバリアントＣＤＲＨ３、配列番号９のＣＤＲＬ１またはそのバリアントＣＤＲＬ１、配列番号１０のＣＤＲＬ２またはそのバリアントＣＤＲＬ２および配列番号１１のＣＤＲＬ３またはそのバリアントＣＤＲＬ３を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、１または２以上のバリアントＣＤＲを伴うものを含め、ＩＬ－７に結合することができ、かつ、ＩＬ－７活性を中和することもできる。
【００８５】
本明細書では、ＩＬ－７に結合し、かつ、配列番号４の重鎖可変領域を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質が開示される。ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号５の軽鎖可変領域を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合して中和する。１つの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４の重鎖可変領域および配列番号５の軽鎖可変領域を含んでなる。
【００８６】
ＣＤＲ　Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｈ１、Ｈ２およびＨ３は、構造的に有限数の主鎖立体配座（カノニカル）の１つを示す傾向がある。ＣＤＲの特定のカノニカル構造クラスは、ＣＤ

Ｒの長さと、ＣＤＲおよびフレームワーク領域の両方の重要な位置にある残基（構造決定残基またはＳＤＲ）によって決定されるループパッキング（loop packing）との両方によって定義される。Martin and Thornton (1996; J Mol Biol 263:800-815)は、「キー残基（key residue）」カノニカルテンプレートを定義する自動的な方法を開発した。クラスター解析を用いてＣＤＲセットのカノニカルクラスを定義し、次に、埋もれた疎水性残基、水素結合残基ならびに保存されているグリシンおよびプロリンを解析することで、カノニカルテンプレートを特定する。抗体配列のＣＤＲは、配列をキー残基テンプレートと比較し、同一性マトリックスまたは類似性マトリックスを用いて各テンプレートをスコア化することにより、カノニカルクラスに割り当てることができる。

【００８７】

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ抗体のカノニカルクラスに基づき、機能的抗体結合は、以下のＣＤＲ置換の存在下で維持されると予測することができ、ここで、Ｋａｂａｔ番号の前のアミノ酸は元のアミノ酸配列であり、Ｋａｂａｔ番号の後のアミノ酸配列は置換されたアミノ酸である。

【００８８】

ＣＤＲＬ１カノニカル：

Ｋ２４Ｒ

Ｓ２７ａＮ、Ｓ２７ａＤ、Ｓ２７ａＴ、Ｓ２７ａＥ、Ｓ３１Ｎ、Ｓ３１Ｔ、Ｓ３１Ｋ、Ｓ３１Ｇ

Ｌ２７ｂＶ

Ｄ２７ｃＬ、Ｄ２７ｃＹ、Ｄ２７ｃＶ、Ｄ２７ｃＩ、Ｄ２７ｃＳ、Ｄ２７ｃＮ、Ｄ２７ｓＦ、Ｄ２７ｃＨ、Ｄ２７ｃＧ、Ｄ２７ｃＴ

Ｙ３２Ｆ、Ｙ３２Ｎ、Ｙ３２Ａ、Ｙ３２Ｈ、Ｙ３２Ｓ、Ｙ３２Ｒ

Ｉ３３Ｍ、Ｉ３３Ｌ、Ｉ３３Ｖ、Ｉ３３Ｒ

Ｎ３４Ｈ

【００８９】

ＣＤＲＬ２カノニカル：

Ｇ５１Ａ

【００９０】

ＣＤＲＬ３カノニカル：

Ｑ８９Ｓ、Ｑ８９Ｇ、Ｑ８９Ｆ、Ｑ８９Ｌ、Ｑ９０Ｎ、Ｑ９０Ｈ

Ｓ９１Ｎ、Ｓ９１Ｆ、Ｓ９１Ｇ、Ｓ９１Ｒ、Ｓ９１Ｄ、Ｓ９１Ｈ、Ｓ９１Ｔ、Ｓ９１Ｙ、Ｓ９１Ｖ

Ｎ９２Ｙ、Ｎ９２Ｗ、Ｎ９２Ｔ、Ｎ９２Ｓ、Ｎ９２Ｒ、Ｎ９２Ｑ、Ｎ９２Ｑ、Ｎ９２Ｈ、Ｎ９２Ａ、Ｎ９２Ｄ

Ｖ９３Ｅ、Ｖ９３Ｎ、Ｖ９３Ｇ、Ｖ９３Ｈ、Ｖ９３Ｔ、Ｖ９３Ｓ、Ｖ９３Ｒ、Ｖ９３Ａ

Ｄ９４Ｙ、Ｄ９４Ｔ、Ｄ９４Ｖ、Ｄ９４Ｌ、Ｄ９４Ｈ、Ｄ９４Ｎ、Ｄ９４Ｉ、Ｄ９４Ｗ、Ｄ９４Ｐ、Ｄ９４Ｓ

Ｌ９６Ｐ、Ｌ９６Ｙ、Ｌ９６Ｒ、Ｌ９６Ｉ、Ｌ９６Ｗ、Ｌ９６Ｆ

【００９１】

ＣＤＲＨ１カノニカル：

Ｙ３２Ｉ、Ｙ３２Ｈ、Ｙ３２Ｆ、Ｙ３２Ｔ、Ｙ３２Ｎ、Ｙ３２Ｃ、Ｙ３２Ｅ、Ｙ３２Ｄ

Ｇ３３Ｙ、Ｇ３３Ａ、Ｇ３３Ｗ、Ｇ３３Ｔ、Ｇ３３Ｌ、Ｇ３３Ｖ

Ｖ３４Ｍ、Ｖ３４Ｉ、Ｖ３４Ｌ、Ｖ３４Ｔ、Ｖ３４Ｗ

Ｈ３５Ｅ、Ｈ３５Ｎ、Ｈ３５Ｑ、Ｈ３５Ｓ、Ｈ３５Ｙ、Ｈ３５Ｔ

【００９２】

ＣＤＲＨ２カノニカル：

Ｉ５１Ｌ、Ｉ５１Ｖ、Ｉ５１Ｔ、Ｉ５１Ｓ、Ｉ５１Ｎ、Ｉ５１Ｍ

Ｇ５５Ｄ

Ｙ５９Ｌ

【００９３】
ＣＤＲＨ３カノニカル：
Ｙ１０２Ｈ、Ｙ１０２Ｖ、Ｙ１０２Ｉ、Ｙ１０２Ｓ、Ｙ１０２Ｄ、Ｙ１０２Ｇ
【００９４】
上述のように、ＣＤＲの特定のカノニカル構造クラスは、ＣＤＲの長さと、ＣＤＲおよびフレームワーク領域の両方の重要な位置にある残基によって決定されるループパッキングとの両方によって定義される。従って、機能的抗体を保持しながら、カノニカルクラスに基づき、本発明のＩＬ－７結合タンパク質のフレームワーク残基に置換を行ってもよい。このような置換として以下のものが含まれる（Ｋａｂａｔナンバリングを使用）：
軽鎖：位置２におけるＩ、ＬまたはＶ；位置３におけるＱ、ＬまたはＥ；位置４におけるＭまたはＬ；位置４８におけるＩまたはＶ；および／または
重鎖：位置２におけるＶ、ＩまたはＬ；位置４におけるＬまたはＶ；位置２０におけるＬ、Ｉ、ＭまたはＶ；位置２４におけるＴ、Ａ、Ｖ、ＧまたはＳ；位置２７におけるＦ、Ｙ、ＴまたはＧ；位置２９におけるＦ、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＳ；位置４７におけるＷまたはＹ；位置４８におけるＩ、Ｍ、ＬまたはＶ；位置６９におけるＩ、Ｌ、Ｆ、ＭまたはＶ；位置７１におけるＲ、Ｋ、ＶまたはＩ；位置７８におけるＡ、Ｌ、Ｖ、ＹまたはＦ；位置８０におけるＬまたはＭ；位置９０におけるＹまたはＦ；位置９４におけるＲ、Ｋ、Ｇ、Ｓ、Ｈ、Ｎ、Ｔ、Ａおよび／またはＬ。
【００９５】
従って、ＩＬ－７結合タンパク質は、上述の位置に上記の置換のいずれを有していてもよい。バリアントＣＤＲごと、重鎖または軽鎖可変領域ごと、重鎖または軽鎖ごとおよびＩＬ－７結合タンパク質ごとに複数の置換が存在する場合があるので、本発明のＩＬ－７結合タンパク質には、ＣＤＲのカノニカル構造が維持される限り、いずれの置換の組合せが存在してもよい。疑念を避けるため、上記の置換は、機能的抗ＩＬ－７抗体をなお保持しつつ行うことができる可能性あるＣＤＲ置換を限定すると解釈されるべきでない。
【００９６】
本明細書で開示されるV_HもしくはV_L（またはＨＣもしくはＬＣ）配列は、１０個までのアミノ酸置換、付加または欠失を有するバリアント配列であり得る。例えば、バリアント配列は、９、８、７、６、５、４、３、２または１個のアミノ酸置換、付加または欠失を有し得る。配列のバリエーションは、１もしくは２以上または総てのＣＤＲを除外してもよく、例えば、ＣＤＲはV_HもしくはV_L（またはＨＣもしくはＬＣ）配列と同じであり、バリエーションはV_HもしくはV_L（またはＨＣもしくはＬＣ）配列の残りの部分にあり、従って、ＣＤＲ配列は固定され、インタクトである。
【００９７】
あるいは、重鎖可変領域は、配列番号４に示されるアミノ酸配列と７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９８％以上、９９％以上または１００％の同一性を有し；かつ、軽鎖可変領域は、配列番号５に示されるアミノ酸配列と７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９８％以上、９９％以上または１００％の同一性を有し得る。
【００９８】
重鎖可変領域は、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１個のアミノ酸置換、挿入または欠失を含み得る、配列番号４に示されるアミノ酸配列のバリアントであり得る。軽鎖可変領域は、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１個のアミノ酸置換、挿入または欠失を含み得る、配列番号５に示されるアミノ酸配列のバリアントであり得る。
【００９９】
特定の実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７に結合し、かつ、配列番号４の重鎖可変ドメインと配列番号５の軽鎖可変ドメインの組合せを含んでなるか、またはＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号４および配列番号５それぞれと少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９

９％の同一性を有する重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを有する。ある実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質はＩＬ－７に結合して中和する。

【０１００】

本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の重鎖可変領域はいずれも、好適な定常領域と組み合わせてよい。ＩＬ－７結合タンパク質の軽鎖可変領域はいずれも、好適な定常領域と組み合わせてよい。本明細書で開示される定常領域は、ヒト定常領域であり得る。

【０１０１】

本開示はまた、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質のいずれか１つのポリペプチド配列をコードする核酸分子も提供する。核酸分子は、（ｉ）１または２以上のＣＤＲＨ、重鎖可変配列または完全長重鎖配列；および（ｉｉ）１または２以上のＣＤＲＬ、軽鎖可変配列または完全長軽鎖配列をコードする配列を含んでなってよく、（ｉ）と（ｉｉ）は同じ核酸分子に存在する。あるいは、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸分子は、（ａ）１または２以上のＣＤＲＨ、重鎖可変配列または完全長重鎖配列；または（ｂ）１または２以上のＣＤＲＬ、軽鎖可変配列または完全長軽鎖配列をコードする配列を含んでなってよく、（ａ）と（ｂ）は別個の核酸分子に存在する。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも約８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも約８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の同一性を有する配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる。いくつかの実施形態では、核酸は、シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも約８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％の同一性を有する配列をさらに含んでなる。

【０１０２】

上記のようなＩＬ－７結合タンパク質、例えば、化学修飾によっておよび／または１もしくは２以上のアミノ酸残基の挿入、欠失もしくは置換によって配列に部分的変化を有するバリアント、あるいは上記の配列のいずれかと７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９８％以上または９９％以上の同一性を有するものは、ＩＬ－７への結合に関して、ＥＣ５０または表面プラズモン共鳴分析により示した場合に、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂにより示される効力の１０倍以内または５倍以内の効力を示し得る。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、インターロイキン７（ＩＬ－７）に結合することによりＩＬ－７を介したシグナル伝達を強く（Ｋｄ　６７ｐＭ）阻害するヒトＩｇＧ１である。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、２つの軽（κ）鎖および２つの重（ＩｇＧ１）鎖からなるジスルフィド結合したα２β２四量体である。重鎖定常領域は、２つの点変異Ｌ２３５ＡおよびＧ２３７Ａ（ＬＡＧＡ）を含み、これらはＦｃγ受容体へのｍＡｂの結合を低下させ、ＣＤＣおよびＡＤＣＣを含むＦｃを介したエフェクター機能を防ぐ。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、配列番号２に示されるアミノ酸を有する重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸を有する軽鎖を含んでなる。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１９、２１または２３に示されるアミノ酸と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１９、２１または２３に示されるアミノ酸を有する重鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１８、２０または２２に示されるアミノ酸と少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％の配列同一性を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１８、２０または２２に示されるアミノ酸を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－

７結合タンパク質は、配列番号１９に示されるアミノ酸を有する重鎖および配列番号１８に示されるアミノ酸を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸を有する重鎖および配列番号２０に示されるアミノ酸を有する軽鎖を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号２３に示されるアミノ酸を有する重鎖および配列番号２２に示されるアミノ酸を有する軽鎖を含んでなる。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、末梢における病原性Ｔ細胞およびメモリーＴ細胞の生存および活性化を低下させ、リンパ組織誘導細胞（Ｌｔｉ）およびＩＬＣ３の発生におけるその役割を介して三次リンパ器官（ＴＬＯ）の確立および維持を阻害し、制御性Ｔ細胞の数または機能に影響を与えない。いくつかの実施形態では、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは末梢で機能し、ＴＬＯおよび脳へのＴ細胞輸送を減少させるので、ＣＮＳへの浸透を必要としない。ＭＳに関して、いくつかの実施形態では、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、炎症を軽減し、慢性自己免疫を軽減して、再発寛解型ＭＳ（ＲＲＭＳ）および原発性進行性ＭＳ（ＰＰＭＳ）の両方において、再発率の低下および進行の遅延をもたらす。

【０１０５】

「エピトープ」という用語は、本明細書で使用する場合、抗原結合タンパク質の特定の結合ドメインと接触する抗原の部分を指し、パラトープとも呼ばれる。エピトープは、直鎖状であっても、立体配座型／不連続であってもよい。立体配座型または不連続エピトープは、他の配列によって分離されているアミノ酸残基、すなわち、ポリペプチド鎖の三次元折り畳みによって組み立てられた抗原の一次配列において連続した配列にないアミノ酸残基を含んでなる。残基はポリペプチド鎖の異なる領域からのものであってもよいが、抗原の三次元構造では近接している。多量体抗原の場合、立体配座型または不連続エピトープは、異なるペプチド鎖の残基を含み得る。エピトープに含まれる特定の残基は、コンピュータモデリングプログラム、またはＸ線結晶学などの当技術分野で公知の方法によって得られる三次元構造によって決定することができる。エピトープマッピングは、Methods in Molecular Biology ‘Epitope Mapping Protocols’, Mike Schutkowski and Ulrich Reineke (volume 524, 2009) and Johan Rockberg and Johan Nilvebrant (volume 1785, 2018)などの刊行物に記載されているような当業者に公知の様々な技術を用いて実施することができる。例示的な方法としては、ｐｅｐｓｃａｎなどのペプチドに基づくアプローチが挙げられ、この方法では、ＥＬＩＳＡなどの技術を使用して、あるいは、例えばファージによる、ペプチドまたはタンパク質変異体の大規模なライブラリーのｉｎ　ｖｉｔｒｏディスプレイを用いて一連の重複するペプチドが結合についてスクリーニングされる。エピトープの詳細な情報は、Ｘ線結晶構造解析、溶液核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法および低温電子顕微鏡（ｃｒｙｏ－ＥＭ）を含む構造的技術によって決定することができる。アラニンスキャニングなどの変異誘発は、エピトープマッピングのために結合喪失の分析を使用する効果的なアプローチである。別法として、水素／重水素交換（ＨＤＸ）とタンパク質分解および液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ）との組合せによる、不連続または立体配座エピトープの特性決定を行う方法もある。

【０１０６】

１つの態様において、ヒトＩＬ－７と、配列番号１内の１または２以上のアミノ酸残基で結合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。１つの実施形態では、ヒトＩＬ－７と、配列番号１２内の１または２以上のアミノ酸残基で結合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。別の実施形態では、ヒトＩＬ－７と、配列番号１６内の１または２以上のアミノ酸残基で結合するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。

【０１０７】

別の態様では、ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の配列番号１２に示される残基を重水素交換から保護するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。１つの実施形態では、H

ＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８１（配列番号１）を重水素交換から保護するＩＬ－７結合タンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示されるアミノ酸配列と少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％の同一性を有する配列に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１６に示されるアミノ酸配列と少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％の同一性を有する配列に結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、折り畳まれたＩＬ－７タンパク質上のＩＬ－７Ｒαおよびγ鎖相互作用部位に隣接する部位においてＩＬ－７と結合する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合特異性を示す。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１６に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合特異性を示す。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１２に示される配列のうち少なくとも１０個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合特異性を示す。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は、配列番号１６に示される配列のうち少なくとも１０個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおいてＩＬ－７に対する結合特異性を示す。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、抗原に対するＩＬ－７結合タンパク質の親和性は、競合結合アッセイによって決定することができる。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイは、イムノアッセイである。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイは、例えば、ＥＬＩＳＡまたはラジオイムノアッセイである。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、生物活性の低減または阻害は、部分的であっても全面的であってもよい。本明細書で開示される中和ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７の活性を、ＩＬ－７結合タンパク質の不在下でのＩＬ－７活性に比べて少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％中和する。中和は、当業者に公知のまたは本明細書に記載されるような１または２以上のアッセイを用いて決定または測定することができる。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、膜結合型ＩＬ－７受容体α（ＣＤ１２７）を標的とし、これはＩＬ－７結合時に共通γ鎖（ＣＤ１３２）とヘテロ二量受容体を形成する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、可溶性ＩＬ－７受容体α（ｓＣＤ１２７）を標的とする。

【０１１１】

本発明のＩＬ－７結合タンパク質と、参照ＩＬ－７結合タンパク質、例えば、参照抗体またはＩＬ－７受容体との競合は、ＥＬＩＳＡ、ＦＭＡＴ、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）またはＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔバイオレイヤー干渉（ＢＬＩ）などの当業者に公知の１または２以上の技術によって決定することができる。このような技術はエピトープビニングと呼ばれることもある。この競合にはいくつかの潜在的理由があり、２つのタンパク質が同じまたはオーバーラップするエピトープに結合する場合もあるし、結合の立体阻害が存在する場合もあるし、あるいは、第１のタンパク質の結合が抗原に、第２のタンパク質の結合を妨げるまたは低減する立体配座変化を引き起こす場合もある。

【０１１２】

生物活性の低減または阻害は、部分的であっても全面的であってもよい。中和抗原結合タンパク質は、＜標的＞の活性を、抗原結合タンパク質の不在下での＜標的＞活性に比べて少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％中和し得る。

【０１１３】
中和は、当業者に公知のまたは本明細書に記載されるような１または２以上のアッセイを用いて決定または測定することができる。
【０１１４】
同一性パーセント
クエリー核酸配列と対象核酸配列の間の「同一性パーセント」は、ＢＬＡＳＴＮ、ＦＡＳＴＡ、ＣｌｕｓｔａｌＷ、ＭＵＳＣＬＥ、ＭＡＦＦＴ、ＥＭＢＯＳＳ Ｎｅｅｄｌｅ、Ｔ－ＣｏｆｆｅｅおよびＤＮＡＳＴＡＲ Ｌａｓｅｒｇｅｎｅなどの好適なアルゴリズムまたはソフトウエアを用いてペアワイズグローバル配列アラインメントを行った後に、クエリー配列の全長にわたってＢＬＡＳＴＮ、ＦＡＳＴＡ、ＤＮＡＳＴＡＲ Ｌａｓｅｒｇｅｎｅ、ＧｅｎｅＤｏｃ、Ｂｉｏｅｄｉｔ、ＥＭＢＯＳＳ ｎｅｅｄｌｅまたはＥＭＢＯＳＳ ｉｎｆｏａｌｉｇｎなどの好適なアルゴリズムまたはソフトウエアを用いて計算される、パーセンテージで表される「同一性」の値である。重要なこととして、クエリー核酸配列は、本明細書の１または２以上の請求項で特定される核酸配列により記載され得る。
【０１１５】
クエリーアミノ酸配列と対象アミノ酸配列の間の「同一性パーセント」は、ＢＬＡＳＴＰ、ＦＡＳＴＡ、ＣｌｕｓｔａｌＷ、ＭＵＳＣＬＥ、ＭＡＦＦＴ、ＥＭＢＯＳＳ Ｎｅｅｄｌｅ、Ｔ－ＣｏｆｆｅｅおよびＤＮＡＳＴＡＲ Ｌａｓｅｒｇｅｎｅなどの好適なアルゴリズムまたはソフトウエアを用いてペアワイズグローバル配列アラインメントを行った後に、クエリー配列の全長にわたってＢＬＡＳＴＰ、ＦＡＳＴＡ、ＤＮＡＳＴＡＲ Ｌａｓｅｒｇｅｎｅ、ＧｅｎｅＤｏｃ、Ｂｉｏｅｄｉｔ、ＥＭＢＯＳＳ ｎｅｅｄｌｅまたはＥＭＢＯＳＳ ｉｎｆｏａｌｉｇｎなどの好適なアルゴリズムまたはソフトウエアを用いて計算される、パーセンテージで表される「同一性」の値である。重要なこととして、クエリー核酸配列は、本明細書の１または２以上の請求項で特定されるアミノ酸配列により記載され得る。
【０１１６】
クエリー配列は対象配列と１００％同一であり得るか、または同一性％が１００％未満であるように、対象配列と比較して特定の整数個までのアミノ酸またはヌクレオチドの変化を含み得る。例えば、クエリー配列は、対象配列と少なくとも５０、６０、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８または９９％同一である。このような変化は、少なくとも１つのアミノ酸欠失、置換（保存的置換および非保存的置換を含む）または挿入を含み、変化は、クエリー配列のアミノ末端位置またはカルボキシ末端位置で起こり得、あるいは、それらの末端位置の間の、クエリー配列内のアミノ酸もしくはヌクレオチド間に個別に散在する任意の場所、またはクエリ配列内の１もしくは２以上の連続した群に散在する任意の場所で起こり得る。
【０１１７】
同一性％は、ＣＤＲを含むクエリー配列の全長にわたって決定されてもよい。あるいは、同一性％は、ＣＤＲの１または２以上または総てを除外してもよく、例えば、ＣＤＲは総て、対象配列と１００％同一であり、同一性％の変動はクエリー配列の残りの部分、例えば、フレームワーク配列に存在し、従って、ＣＤＲ配列は固定され、インタクトである。いくつかの実施形態では、バリアント配列は実質的に、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂなどの非改変タンパク質の生物学的特徴を保持する。
【０１１８】
修飾
当業者は、宿主細胞における抗体などのＩＬ－７結合タンパク質の生産時に、翻訳後修飾が起こり得ることを理解する。例えば、これには特定のリーダー配列の切断、様々なグリコシル化パターンでの様々な糖部分の付加、非酵素的糖化、脱アミド化、酸化、スルフィド結合のスクランブリング（disulfide bond scrambling）および他のシステインバリアント（例えば、遊離スルフヒドリル、ラセミ化ジスルフィド、チオエーテル結合お

よびトリスルフィド結合）、異性化、Ｃ末端リシンクリッピングならびにＮ末端グルタミン環化を含み得る。本開示は、１または２以上の翻訳後修飾を施されたまたは受けたＩＬ－７結合タンパク質の使用を包含する。よって、本発明の「ＩＬ－７結合タンパク質」または「抗体」はそれぞれ、本明細書に記載されるような翻訳後修飾を受けた、上記に定義した「ＩＬ－７結合タンパク質」または「抗体」を含む。

【０１１９】

糖化は、グルコースなどの還元糖とタンパク質中の遊離アミン基の間の翻訳後の非酵素的化学反応であり、一般にリシン側鎖のεアミンまたはタンパク質のＮ末端に見られる。糖化は、生産および貯蔵中に還元糖の存在下でのみ起こり得る。

【０１２０】

脱アミド化は、生産および貯蔵中に起こり得、主としてアスパラギン（Ｎ）をイソアスパラギン酸（イソアスパルテート）およびアスパラギン酸（アスパルテート）（Ｄ）におよそ３：１比で変換する酵素反応である。よって、この脱アミド化反応は、アスパルテート（Ｄ）からイソアスパルテートへの異性化に関する。アスパラギンの脱アミド化およびアスパルテートの異性化は両方とも、中間体スクシンイミドを含む。はるかに程度は低いが、脱アミド化は、グルタミン残基でも同様に起こり得る。脱アミド化は、ＣＤＲ、Ｆａｂ（非ＣＤＲ領域）またはＦｃ領域で起こり得る。

【０１２１】

酸化は、生産および貯蔵中に（すなわち、酸化条件の存在下で）起こり得、タンパク質の共有結合的修飾をもたらし、直接的には活性酸素種により、または間接的には酸化ストレスの二次的な副生成物との反応により誘導される。酸化は、主としてメチオニン残基で起こるが、トリプトファン残基および遊離システイン残基で起こる場合もある。酸化はＣＤＲ、Ｆａｂ（非ＣＤＲ）領域またはＦｃ領域で起こり得る。

【０１２２】

スルフィド結合のスクランブリングは、生産中および塩基性貯蔵条件で起こり得る。特定の状況下で、ジスルフィド結合は破断され得るかまたは不適切に形成され得、不対システイン残基（－ＳＨ）を生じる。これらの遊離（不対）スルフヒドリル（－ＳＨ）は、シャッフリングを促進し得る。

【０１２３】

チオエーテルの形成およびジスルフィド結合のラセミ化は、塩基性条件下、生産または貯蔵中に起こり得る。ジスルフィド架橋は、β脱離によりデヒドロアラニンおよび過硫化物の中間体を経てシステイン残基に戻る。その後、デヒドロアラニンとシステインの架橋は、チオエーテル結合の形成をもたらす。あるいは、遊離システイン残基がＤ－システインおよびＬ－システインの混合物とジスルフィド結合を再形成し得る。

【０１２４】

トリスルフィドは、ジスルフィド結合への硫黄原子の挿入（Ｃｙｓ－Ｓ－Ｓ－Ｓ－Ｃｙｓ）から生じ、生産細胞培養中の硫化水素の存在により形成される。

【０１２５】

重鎖および／または軽鎖中のＮ末端グルタミン（Ｑ）およびグルタメート（グルタミン酸）（Ｅ）は、環化によってピログルタメート（ｐＧｌｕ）を形成する可能性がある。ほとんどのｐＧｌｕの形成は生産バイオリアクター中で起こるが、処理条件および貯蔵条件のｐＨおよび温度によって非酵素的に形成することもある。Ｎ末端ＱまたはＥの環化は、天然ヒト抗体に共通に見られる。

【０１２６】

Ｃ末端リシンクリッピングは、カルボキシペプチダーゼにより触媒される酵素反応であり、組換え抗体および天然ヒト抗体で共通に見られる。このプロセスのバリアントは、組換え宿主細胞からの細胞酵素による一方または両方の重鎖からのリシンの除去を含む。ヒト対象／患者への投与時に、残りのＣ末端リシンの除去が起こる可能性がある。

【０１２７】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」はそれぞれ、２または３個

以上のアミノ酸残基を含んでなる分子を指す。ペプチドは、単量体またはポリマーであり得る。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質のエフェクター機能を改変すること、例えば、ＡＤＣＣまたはＣＤＣ、半減期などを増大させることが望ましい場合がある。ＩＬ－７結合タンパク質は、ｉｎ ｖｉｖｏにおいてヒトまたはマウス動物モデルで少なくとも６時間、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも７日または少なくとも９日の半減期を有し得る。

【０１２９】

抗体のＦｃエフェクター部分への変異による変化は、ＦｃＲｎと抗体の相互作用の親和性を変化させて抗体のターンオーバーを変調するために使用することができる。抗体の半減期をｉｎ ｖｉｖｏで延長することができる。最大用量および最大投与頻度はｉｎ ｖｉｖｏ IC_{50}をより長時間維持する結果として達成できるので、このことは患者集団にとって有益であり得る。ＣＤ１２７を発現する細胞を殺傷することは望ましくないため、抗体のＦｃエフェクター機能は、全面的にまたは部分的に除去してもよい。この除去は、安全性プロフィールの向上をもたらし得る。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、定常領域を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質は、ＡＤＣＣおよび／または補体活性化の低減を示し得、あるいは、エフェクター機能の低減を示し得る。定常ドメインは、ＩｇＧ２もしくはＩｇＧ４アイソタイプの自然に障害を受けた定常領域または変異したＩｇＧ１定常ドメインを含んでなり得る。いくつかの実施形態では、本発明のＩＬ－７結合タンパク質は、Ｆｃ障害型であり得る。好適な改変の例は、ＥＰ０３０７４３４に記載されている。Ｆｃ障害を達成するための１つの方法は、重鎖定常領域の位置２３５および２３７（ＥＵインデックスナンバリング）におけるアラニン残基置換、すなわち、Ｌ２３５ＡおよびＧ２３７Ａ（一般に「ＬＡＧＡ」変異と呼ばれる）を含んでなる。別の例は、位置２３４および２３５（ＥＵインデックスナンバリング）におけるアラニンでの置換、すなわち、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ａ（一般に「ＬＡＬＡ」変異と呼ばれる）を含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質のＦｃエフェクター機能は、ＬＡＧＡ変異を用いて障害されている。あるいは、ＩＬ－７結合タンパク質はＦｃ非障害型であってよく、位置２３５および２３７におけるアラニン置換を含まない。

【０１３１】

エフェクター機能を低下させるための付加的変更および変異としては、（特に断りのない限りＩｇＧ１に関して）グリコシル化Ｎ２９７ＡまたはＮ２９７ＱまたはＮ２９７Ｇ；Ｌ２３５Ｅ；ＩｇＧ４：Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ；およびキメラＩｇＧ２／ＩｇＧ４が含まれる。ＩｇＧ２：Ｈ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、およびＩｇＧ２：Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓは、ＦｃγＲおよびＣ１ｑ結合を減少させ得る（(Wang et al. 2018およびＵＳ８，９６１，９６７）。

【０１３２】

エフェクター機能を低下させる他の変異としては、Ｌ２３４Ｆ／Ｌ２３５Ｅ／Ｐ３３１Ｓ；ヒトＩｇＧ２由来のＣＨ１およびヒンジ領域と、ヒトＩｇＧ４由来のＣＨ２およびＣＨ３領域とを用いて作出したキメラ抗体；ＩｇＧ４に由来する４つの重要なアミノ酸残基変化（Ｈ２６８Ｑ、Ｖ３０９Ｌ、Ａ３３０ＳおよびＰ３３１Ｓ）を有するＩｇＧ２アイソタイプに基づくＩｇＧ２ｍ４；Ｆｃγ受容体およびＣ１ｑ補体タンパク質に対する親和性を排除するためにＶ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ置換を含むＩｇＧ２σ；ＩｇＧ２ｍ４（Ｈ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、ＩｇＧ４への変化）；ＩｇＧ４（Ｓ２２８Ｐ／Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ）；ｈｕＩｇＧ１ Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ（ＡＡ）；ｈｕＩｇＧ４ Ｓ２２８Ｐ／Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ；ＩｇＧ１σ（Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３

８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ）；ＩｇＧ４σ１（Ｓ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ）；およびＩｇＧ４σ２（Ｓ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ、空白は欠失を表す）(Tam et al., Antibodies 2017, 6(3))が含まれる。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、抗体がエフェクター機能／ＡＤＣＣおよび／または補体活性化の増強を示すように変異された定常ドメインから選択される１または２以上の改変を含んでなり得る。好適な改変の例は、Shields et al. J. Biol. Chem (2001) 276:6591-6604, Lazar et al. PNAS (2006) 103:4005-4010ならびにＵＳ６７３７０５６、ＷＯ２００４０６３３５１およびＷＯ２００４０２９２０７に記載されている。ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７結合タンパク質がエフェクター機能／ＡＤＣＣおよび／または補体活性化の増強を示すように変更されたグリコシル化プロフィールを有する定常ドメインを含んでなり得る。グリコシル化プロフィールが変更されたＩＬ－７結合タンパク質を作製するための好適な方法の例は、ＷＯ２００３／０１１８７８、ＷＯ２００６／０１４６７９およびＥＰ１２２９１２５に記載されている。

【０１３４】

宿主およびベクター

ＩＬ－７結合タンパク質は、いくつかの従来の技術のいずれによって作製してもよい。例えば、ＩＬ－７結合タンパク質は、それらを天然に発現する細胞から精製してもよく（例えば、抗体は、それを産生するハイブリドーマから精製することができる）、あるいは、組換え発現系で生産してもよい。

【０１３５】

いくつかの異なる発現系および精製法が、本発明のＩＬ－７結合タンパク質を生成するために使用可能である。一般に、宿主細胞を、所望の抗原結合タンパク質をコードする組換え発現ベクターで形質転換させる。発現ベクターは、発現系に応じて、別の遺伝子要素として宿主により維持される場合もあり、あるいは、宿主の染色体に組み込まれる場合もある。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、核酸分子を含んでなる発現ベクターが、本明細書に記載されている。また、本明細書に記載される発現ベクターを含んでなる組換え宿主細胞も提供される。本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、好適な宿主細胞で生産され得る。広範囲の宿主細胞が使用可能であり、例えば、原核生物（例えば、グラム陰性またはグラム陽性細菌、例えば、大腸菌(Escherichia coli)、バチルス種、シュードモナス種、コリネバクテリウム種）および真核生物（例えば、酵母（例えば、サッカロミセス・セレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)、ピキア・パストリス(Pichia pastoris)）、真菌（例えば、アスペルギルス種）または高等真核生物（例えば、昆虫細胞および哺乳動物起源の細胞株）を含む。細胞株の例としては、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＰＥＲ．Ｃ６、ＨＥＫ２９３、ＨｅＬａまたはＮＳＯが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の宿主細胞は、ＣＨＯ細胞、ＮＳＯ骨髄腫細胞、ＣＯＳ細胞またはＳＰ２細胞である。宿主細胞は、非ヒト宿主細胞であってもよい。宿主細胞は、非胚性宿主細胞であってもよい。ヒト細胞も使用可能であり、従って、ヒトグリコシル化パターンの改変が可能である。あるいは、その他の真核細胞株も使用可能である。いくつかの実施形態では、好適な哺乳動物宿主細胞の選択ならびに形質転換、培養、増幅、スクリーニングおよび生成物の生産・精製のための方法は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は酵母株である。宿主細胞は、培養培地、例えば、無血清培養培地で培養可能である。ＩＬ－７結合タンパク質は、宿主細胞により培養培地中へ分泌され得る。ＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７結合タンパク質を含有する培養培地に対して少なくとも９５％以上（例えば、９８％以上）に精製することができる。

【０１３７】

宿主細胞は、単離された宿主細胞であり得る。宿主細胞は通常、多細胞生物（例えば、植物または動物）の一部ではない。宿主細胞は、非ヒト宿主細胞であり得る。

【０１３８】

細菌、真菌、酵母および哺乳動物宿主細胞とともに使用するための適当なクローニングおよび発現ベクターは当技術分野で公知である。

【０１３９】

本明細書に記載されるＩＬ－７結合タンパク質を生産する方法は、宿主細胞を培養する工程およびＩＬ－７結合タンパク質を回収する工程を含んでなり得る。本発明の１つの態様において、ＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる方法が提供される。

【０１４０】

形質転換、トランスフェクトまたは形質導入された組換え宿主細胞は、少なくとも１つの発現カセットを含んでなってよく、この発現カセットは、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の重鎖をコードするポリヌクレオチドを含んでなり、さらに本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含んでなる。あるいは、形質転換、トランスフェクトまたは形質導入された組換え宿主細胞は、少なくとも１つの発現カセットを含んでなってよく、第１の発現カセットは、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の重鎖をコードするポリヌクレオチドを含んでなり、さらに本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含んでなる第２のカセットを含んでなる。安定に形質転換された宿主細胞は、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の重鎖および／または軽鎖あるいはそれらのフラグメントをコードする１または２以上の発現カセットを含んでなるベクターを含んでなり得る。例えば、このような宿主細胞は、軽鎖をコードする第１のベクターおよび重鎖をコードする第２のベクターを含んでなり得る。

【０１４１】

これらの細胞は、振盪フラスコ、スピナーフラスコおよびバイオリアクターなどの様々な器具を用いて、抗原結合タンパク質の発現を促進する条件下で培養することができる。ポリペプチドは、従来のタンパク質精製手順によって回収される。タンパク質精製手順は一般に、抗原結合タンパク質を選択的に濃縮および単離するために開発された様々な濾過およびクロマトグラフィー工程からなる一連の単位操作からなる。精製された抗原結合タンパク質は、薬学上許容可能な組成物として配合することができる。

【０１４２】

使用の記述

１つの態様において、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、療法において使用される。本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７阻害剤が適応となる疾患または病態、例えば、炎症性疾患または自己免疫疾患の治療において使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質によるＩＬ－７阻害は、制御性Ｔリンパ球を温存しつつ、自己反応性エフェクターＴ細胞の生存、拡大および機能に影響を与える。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質によるＩＬ－７阻害は、異所性リンパ系組織の形成を阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質によるＩＬ－７阻害は、自然リンパ系細胞（ＩＬＣ）の生存を阻害することにより恒常性を回復させる助けとなり得る。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７の生物学的効果に拮抗することができ、ＩＬ－７Ｒを介したT_H17拡大およびＩＬ－７Ｒを介したT_H17生存のうち少なくとも１つに拮抗することができる。阻害する、拮抗するおよび中和するという用語は、本明細書では同義として使用される。いかなる用語も、全面的中和の必要性を示すことを意図せず、部分的中和（生物学的効果の完全な排除ではない低減に相当する）も企図する。

【０１４４】
分子レベルにおいて、T_H17の拡大および／または生存は、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団（またはT_H17細胞集団）によるＩＬ－１７生産の増加によって観測され得る。よって、ある実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団によるＩＬ－１７生産を低減する。ＩＬ－７受容体を介したT_H17の拡大および生存はまた、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団（またはT_H17細胞集団）によるＩＦＮ－γ生産の増加によっても観測され得る。よって、ある実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団によるＩＦＮ－γ生産に拮抗する（を低減する）。分子レベルにおいて、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７受容体を介したＳＴＡＴ－５のリン酸化を阻害し得る。

【０１４５】
いくつかの実施形態では、分子レベルにおいて、ＩＬ－７により誘導されるＰ－ＳＴＡＴ５またはＢｃｌ－２などのアッセイにより、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の遮断効果を観測および測定することができる。いくつかの実施形態では、細胞レベルにおいて、ＩＬ－１７またはＩＦＮγのT_H17による分泌などのアッセイにより、効果の遮断を観測および測定することができる。例示的アッセイは、ＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０５３１３６（ＷＯ２０１０／０１７４６８）に記載されている。例示的ｐＳＴＡＴ－５アッセイでは、試験薬剤の存在下および不在下でＰＢＭＣをＩＬ－７で刺激することができる。次に、細胞に対して、例えば、ｐＳＴＡＴ－５を（例えば、標識抗ｐＳＴＡＴ－５抗体、例えば、ＡＬＥＸＡ　ＦＬＵＯＲ　６４７マウス抗Ｓｔａｔ５（ｐＹ６９４、ＢＤ［＃６１２５９９］）を用いて）染色した後、蛍光活性化セルソーティングにより、ｐＳＴＡＴ－５レベルを定量的に評価する。リン酸化ＳＴＡＴ－５のレベルはまた、ＥＬＩＳＡにより測定することもできる。リン酸化ＳＴＡＴ－５レベルを低減する薬剤は、自己免疫疾患の潜在的治療薬候補であり得る。

【０１４６】
いくつかの実施形態では、本開示は、ヒト対象において自己免疫疾患を治療する方法であって、対象に、ＩＬ－７Ｒを介したＳＴＡＴ－５リン酸化を低減するのに十分な量のＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、ＩＬ－７Ｒのすぐ下流で、ＩＬ－７を介したＳＴＡＴ５のリン酸化を遮断または阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、活性型T_H1細胞における、活性化マーカーと、ＣＮＳへのリンパ球輸送に寄与するケモカイン受容体との表面発現を下方調節する。

【０１４７】
本開示の抗原結合タンパク質などのアンタゴニストは、アンタゴニストの不在下でのＳＴＡＴ－５レベルに比べて、または陰性対照もしくは非処理細胞に比べて、リン酸化ＳＴＡＴ－５のレベルを少なくとも２０％、５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％低減することができる。アンタゴニストは、５０μｇ／ｍＬ、２５μｇ／ｍＬ以下、１０μｇ／ｍＬ以下、５μｇ／ｍＬ以下または２μｇ／ｍＬ以下のIC_{50}を有し得る。ある実施形態では、アンタゴニストは、１μｇ／ｍＬ以下、０．７５μｇ／ｍＬ以下、０．５μｇ／ｍＬ以下、０．２５μｇ／ｍＬ以下または０．１μｇ／ｍＬ以下のIC_{50}を有する。１つの実施形態では、アンタゴニストは、５０ｎｇ／ｍＬ以下、４０ｎｇ／ｍＬ以下、３０ｎｇ／ｍＬ以下、２０ｎｇ／ｍＬ以下または１０ｎｇ／ｍＬ以下のIC_{50}を有する。１つの実施形態では、アンタゴニストは、５ｎｇ／ｍＬのIC_{50}を有する。

【０１４８】
本明細書で開示されるアンタゴニストは、T_H17細胞の拡大を阻害するのに特に有効であり得る。T_H17細胞の拡大は、T_H17拡大アッセイで判定することができ、これは試験薬剤の存在下および不在下でナイーブＴ細胞集団を拡大するように刺激した後、これらの細胞を、ＩＬ－１７を産生するように刺激し、試験薬剤の存在下および不在下でこ

れらの細胞により産生されたＩＬ－１７のレベルを評価することを含んでなり得る。例示的アッセイでは、ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞は、ＩＬ－１、ＩＬ－６およびＩＬ－２３の存在下でのＴ細胞受容体の活性化による刺激で、$Ｔ_{Ｈ}１７$に分化させることができる。５日の分化の後、$Ｔ_{Ｈ}１７$富化集団を作出するためにＣＣＲ６＋細胞を選別除去することができる。次に、この集団をヒトＩＬ－７で刺激し、上清中のＩＬ－１７およびＩＦＮ－γの増加を判定することができる。インキュベーション期間中のこの相互作用のアンタゴニストの存在が$Ｔ_{Ｈ}１７$細胞の拡大を妨げてＩＬ－１７およびＩＦＮ－γの産生の減少をもたらすはずであることから、本開示の抗原結合フラグメントなどの試験薬剤の、ＩＬ－７によるＩＬ－７Ｒの誘導を阻害する能力が判定できる。

【０１４９】

ＩＬ－７結合タンパク質は、このようなアッセイで、陰性対照に比べて２０％以上のＩＬ－１７分泌阻害を可能とする。より一般には、ＩＬ－７結合タンパク質は、対照に比べて５０％、７５％、８５％または９０％またはそれを超えるＩＬ－１７分泌の阻害を可能とする。ＩＬ－７結合タンパク質は、いくつかの実施形態では、このアッセイにおいて５０μｇ／ｍＬ以下の$ＩＣ_{５０}$を示し得る。他の実施形態において、$ＩＣ_{５０}$は、２０μｇ／ｍＬ、１０μｇ／ｍＬまたは５μｇ／ｍＬ以下であり得る。よって、別の態様では、本開示は、自己免疫疾患または炎症性障害を治療する方法であって、患者に本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を、患者の$Ｔ_{Ｈ}１７$細胞数を減少させるのに十分な量で投与する工程を含んでなる方法を提供する。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、対象の処置を目的とする。用語「個体」、「対象」および「患者」は、本明細書では互換的に使用される。対象は一般にヒトである。対象はまた、マウス、ラットまたは霊長類（例えば、マーモセットまたはサル）などの哺乳動物であり得る。対象は非ヒト動物であってもよい。ＩＬ－７結合タンパク質はまた、獣医学的用途も有し得る。治療対象は、農用動物、例えば、雌牛もしくは雄牛、ヒツジ、ブタ、去勢牛、ヤギまたはウマであり得、あるいは、イヌまたはネコなどの家庭内動物であり得る。動物は、いずれの齢であってもよく、または成熟した動物であり得る。いくつかの実施形態では、処置は、治療的、予防的または回避的であり得る。対象は、それを必要とするものであり得る。処置を必要とするものには、医学的疾患に既に罹患している個体に加え、将来にその疾患を発症する可能性のあるものも含まれ得る。

【０１５１】

よって、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、予防的または回避的処置のために使用可能である。この場合、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、疾患の１または２以上の態様または症状の発症を予防するまたは遅延させるために個体に投与される。対象は、無症候性であり得る。対象はその疾患に対して遺伝的素因を持ち得る。いくつかの実施形態では、予防上有効な量のＩＬ－７結合タンパク質がこのような個体に投与される。いくつかの実施形態では、予防上有効な量は、本明細書に記載の疾患の１または２以上の態様または症状の発症を予防するまたは遅延させる量である。

【０１５２】

本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質はまた、療法においても使用可能である。用語「療法」は、疾患の少なくとも１つの態様または症状の緩和、軽減または回避を包含する。例えば、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書に記載の疾患の１または２以上の態様または症状を改善または軽減するために使用可能である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、治療的、予防的または回避的処置に有効な量で使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質の治療上有効な量は、疾患の１または２以上の態様または症状を改善または軽減するために有効な量である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質はまた、本明細書に記載の疾患を治療する、予防するまたは治

癒させるために使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、対象の健康に一般に有益な効果を有し、対象の期待寿命を延長することができる。

【０１５４】

本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、有効な治療的処置を構成するために、完全な治癒に影響したり、疾患の総ての症状または発現を根絶したりする必要はない。関連分野で認識されているように、治療薬として使用される薬物は、有用な治療薬とみなされるために、所与の病状の重症度を軽減し得るが疾患の総ての発現を排除する必要はない。同様に、予防的に投与される治療薬は、有効な予防薬となるために、疾患の発症の予防に完全に有効である必要はない。単に、疾患の影響を軽減する（例えば、その症状の数もしくは重症度を軽減することによる、または別の治療法の有効性を増強することによる、または別の有益な効果をもたらすことによる）か、あるいは対象において疾患が発生する可能性を減らす（例えば、疾患の発症を遅延させることによる）か、または悪化する可能性を減らすことで十分である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書に記載の疾患または病態を有するまたは有する疑いのある対象を治療するための療法で使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書に記載の疾患または病態を有するまたは有する疑いのある対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、多発性硬化症（ＭＳ）およびその他の自己免疫性疾患または炎症性疾患、特に、病原性T_H17細胞が関与するものの療法において使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、関節リウマチ、乾癬、ベーチェット病、糖尿病（例えば、Ｉ型糖尿病）および全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）の療法において使用可能である。

【０１５６】

ＩＬ－７により誘導されるＩＬ－７Ｒを介したシグナル伝達の阻害は、喘息など、ＩＬ－１７またはＩＬ－２の上昇が関連づけられている炎症性（非自己免疫性）疾患の治療に有用であり得る。よって、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質により治療され得る炎症性疾患および／または自己免疫疾患としては、炎症性皮膚疾患、例えば、乾癬およびアトピー性皮膚炎；全身性硬皮症および硬化症；炎症性腸疾患（ＩＢＤ）；クローン病；潰瘍性大腸炎；虚血性再潅流傷害、例えば、手術組織再潅流傷害、心筋虚血状態、例えば、心筋梗塞、心停止、心臓手術後再潅流および経皮経管冠動脈形成術後収縮、脳卒中ならびに腹部大動脈瘤；脳卒中続発性脳浮腫；頭蓋外傷、循環血液量減少性ショック；窒息；成人性呼吸窮迫症候群；急性肺損傷；ベーチェット病；皮膚筋炎；多発性筋炎；多発性硬化症（ＭＳ）；皮膚炎；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；変形性関節症；狼瘡腎炎；自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ（ＲＡ）、脊椎関節炎、シェーグレン症候群、血管炎；白血球漏出を伴う疾患；中枢神経系（ＣＮＳ）炎症性障害、敗血症続発性多臓器損傷症候群または外傷続発性多臓器損傷症候群；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；抗原抗体複合体介在疾患、例えば、糸球体腎炎；敗血症；サルコイドーシス；組織／臓器移植に対する免疫病理学的応答；肺の炎症、例えば、胸膜炎、肺胞炎、血管炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、過敏性肺炎、特発性肺線維症（ＩＰＦ）および嚢胞性線維症；乾癬性関節炎；視神経脊髄炎、ギラン－バレー症候群（ＧＢＳ）、ＣＯＰＤ、１型糖尿病などが挙げられる。

【０１５７】

特に、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、視神経脊髄炎を含め、全形態の多発性硬化症の療法において有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、クリニカリーアイソレーテッドシンドローム（ＣＩＳ）；一次進行性（ＰＰＭＳ）；再発寛解型（ＲＲＭＳ）および／または二次進行性（ＳＰＭＳ）に分類される多発性硬化症の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＩＬ－７結合タンパク質による治療は、活動性炎症性疾患に対して投与

される場合、すなわち、ＭＳのクリニカリーアイソレーテッドシンドロームまたは再発型の治療において使用される場合に、最も有効であると予測される。これらの病期は、臨床的に、および／または、ガドリニウム増強もしくは他のより感度の高い技術などの画像診断基準により、および／または、活動性疾患の他のまだ定義されていないバイオマーカーにより定義することができる。特に、本明細書に開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、対象が再発に入りつつあるか、または再発した場合に、ＲＲＭＳを治療するために（静脈内、皮下、経口または筋肉内送達により）使用され得る。ある実施形態において、本明細書に開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、再発の発生時、または再発の発生から１時間、２時間、３時間、６時間、１２時間、２４時間、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日または１０日以内に対象に投与される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患および／または炎症性疾患は、ＩＢＤ、関節リウマチ（ＲＡ）、シェーグレン症候群、クローン病、糖尿病（例えば、Ｉ型糖尿病）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎から選択される。別の実施形態では、自己免疫性病態および／または炎症性病態は、関節リウマチ（ＲＡ）である。別の実施形態では、自己免疫性病態および／または炎症性病態は、シェーグレン症候群である。別の実施形態では、自己免疫性病態および／または炎症性病態は、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）である。別の実施形態では、自己免疫性病態および／または炎症性病態は、潰瘍性大腸炎である。別の実施形態では、自己免疫性病態および／または炎症性病態は、糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病である。

【０１５９】

本明細書において、いくつかの実施形態では、本明細書で開示される疾患または病態の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患および／または炎症性疾患の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、多発性硬化症（ＭＳ）の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、再発寛解ＭＳ、二次進行性ＭＳおよび／または一次進行性ＭＳの治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が開示される。本明細書において、いくつかの実施形態では、関節リウマチ（ＲＡ）の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、シェーグレン症候群の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、潰瘍性大腸炎の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病の治療において使用するためのＩＬ－７結合タンパク質が提供される。

【０１６０】

本明細書において、いくつかの実施形態では、本明細書で開示される疾患または病態の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患および／または炎症性疾患の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、多発性硬化症の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、関節リウマチ（ＲＡ）の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、シェーグレン症候群の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、潰瘍性大腸炎の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用

が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病の治療のための医薬の製造におけるＩＬ－７結合タンパク質の使用が提供される。

【０１６１】

また、それを必要とする対象おける自己免疫性病態および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法も提供される。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において関節リウマチ（ＲＡ）を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象においてシェーグレン症候群を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において多発性硬化症を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。本明細書において、いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において糖尿病、例えば、Ｉ型糖尿病を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなる方法が提供される。

【０１６２】

本明細書において、いくつかの実施形態では、患者において多発性硬化症を治療する方法であって、患者に本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を投与する工程を含んでなり、患者は再発寛解型多発性硬化症に罹患している、方法が開示される。本明細書において、いくつかの実施形態では、ヒト対象において自己免疫性疾患または炎症性疾患を治療する方法であって、対象に本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を、T_H1細胞に対するT_H17細胞の比率を減らすのに有効な量で投与する工程を含んでなる方法が開示される。本明細書において、いくつかの実施形態では、ヒト対象において自己免疫性疾患または炎症性疾患を治療する方法であって、対象に本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を、（Ｆｏｘｐ３＋）T_{reg}細胞に対するT_H細胞の比率を減らすのに有効な量で投与する工程を含んでなる方法が開示される。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、治療は、対象の疾患または病態をさらに監視することを含んでなり得る。治療は、単回処置を含んでなり得る。治療は、反復処置を含んでなり得る。治療は、対象の残りの寿命にわたる反復処置を含んでなり得る。治療は、毎日の処置を含んでなり得る。治療は、隔週処置を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、治療は、患者または患者から得られたサンプルの評価に基づいて選択され得る。

【０１６４】

医薬組成物／投与経路／用量

本明細書に記載されるＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書に記載のヒト疾患の治療において使用するための医薬組成物に組み込むことができる。１つの実施形態では、医薬組成物は、ＩＬ－７結合タンパク質を、１または２以上の薬学上許容可能な担体および／または賦形剤と組み合わせて含んでなる。

【０１６５】

このような組成物は、許容される薬学慣行で知られ、呼称されているような薬学上許容可能な担体を含んでなる。１つの実施形態では、医薬組成物は、薬学上許容可能な担体または賦形剤と、配列番号１２または配列番号１６に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおけるＩＬ－７に対する結合を示すＩＬ－７

結合タンパク質を含んでなる。

【０１６６】

本開示の医薬組成物は、治療的適用または予防的適用に使用可能である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質およびその薬学上許容可能な担体または賦形剤を含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施形態では、１～５００ｍｇの本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施形態では、２０～３００ｍｇの本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施形態では、５０～２００ｍｇの本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が提供される。本明細書において、さらなる実施形態では、５０～２００ｍｇのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質が配列番号３に示される軽鎖アミノ酸配列および配列番号２に示される重鎖アミノ酸配列を含んでなる抗体である医薬組成物が提供される。本明細書において、さらなる実施形態では、５０～２００ｍｇのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質が配列番号１８に示される軽鎖アミノ酸配列および配列番号１９に示される重鎖アミノ酸配列を含んでなる抗体を含んでなる医薬組成物が提供される。本明細書において、さらなる実施形態では、５０～２００ｍｇのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質が配列番号２０に示される軽鎖アミノ酸配列および配列番号２１に示される重鎖アミノ酸配列を含んでなる抗体を含んでなる医薬組成物が提供される。本明細書において、さらなる実施形態では、５０～２００ｍｇのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質が配列番号２２に示される軽鎖アミノ酸配列および配列番号２３に示される重鎖アミノ酸配列を含んでなる抗体を含んでなる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、３０ｍｇ、３１ｍｇ、３２ｍｇ、３３ｍｇ、３４ｍｇ、３５ｍｇ、３６ｍｇ、３７ｍｇ、３８ｍｇ、３９ｍｇ、４０ｍｇ、４１ｍｇ、４２ｍｇ、４３ｍｇ、４４ｍｇ、４５ｍｇ、４６ｍｇ、４７ｍｇ、４８ｍｇ、４９ｍｇ、５０ｍｇ、５１ｍｇ、５２ｍｇ、５３ｍｇ、５４ｍｇ、５５ｍｇ、５６ｍｇ、５７ｍｇ、５８ｍｇ、５９ｍｇ、６０ｍｇ、６１ｍｇ、６２ｍｇ、６３ｍｇ、６４ｍｇ、６５ｍｇ、６６ｍｇ、６７ｍｇ、６８ｍｇ、６９ｍｇ、７０ｍｇ、７１ｍｇ、７２ｍｇ、７３ｍｇ、７４ｍｇ、７５ｍｇ、７６ｍｇ、７７ｍｇ、７８ｍｇ、７９ｍｇ、８０ｍｇ、８１ｍｇ、８２ｍｇ、８３ｍｇ、８４ｍｇ、８５ｍｇ、８６ｍｇ、８７ｍｇ、８８ｍｇ、８９ｍｇ、９０ｍｇ、９１ｍｇ、９２ｍｇ、９３ｍｇ、９４ｍｇ、９５ｍｇ、９６ｍｇ、９７ｍｇ、９８ｍｇ、９９ｍｇ、１００ｍｇ、１０１ｍｇ、１０２ｍｇ、１０３ｍｇ、１０４ｍｇ、１０５ｍｇ、１０６ｍｇ、１０７ｍｇ、１０８ｍｇ、１０９ｍｇまたは１１０ｍｇの本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含有する。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、本開示の治療薬（ＩＬ－７結合タンパク質）は、医薬調製物において、単位用量形態で存在する。いくつかの実施形態では、投与計画は、医療専門家および／または臨床的要因によって決定される。医療技術においてよく知られているように、任意の１人の患者に対する用量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、投与される化合物、性別、投与時間および投与経路、健康状態ならびに同時に投与される他の薬物を含む多くの要因に依存する。例示的な用量は、治療される個体の大きさおよび健康状態、ならびに治療される病態に応じて異なる場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、開示された抗体または機能的フラグメントは、１～１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、多くて約５ｍＬ、１０ｍＬ、１５ｍＬ、２０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、３５ｍＬ、４０ｍＬ、４５ｍＬ、５０ｍＬ、６０ｍＬ、７０ｍＬ、８０ｍＬ、９０ｍＬ、１００ｍＬ、１１０ｍＬ、１２０ｍＬ、１３０ｍＬ、１４０ｍＬ、１

５０ｍＬ、２００ｍＬ、３００ｍＬ、４００ｍＬまたは５００ｍＬを超える容量で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される医薬組成物は、これらの用量で複数回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、単回または複数回、例えば、毎日、毎週、隔週または毎月、毎時投与されるか、あるいは治療される疾患または病態の再燃、再発または進行時に投与される。いくつかの実施形態では、用量の投与は、約２～約２４時間、例えば、約２～約１２時間、または約２～約６時間の期間の緩慢持続的注入によるものであってもよい。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非経口、経皮、管腔内、動脈内、くも膜下腔内および／または鼻腔内投与用の組成物または組織への直接注射による投与用の組成物を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注入または注射により患者に投与される。１つの実施形態では、静脈内投与用の、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、皮下投与用の、ＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、対象に経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内に、静脈内（ｉ．ｖ．）注射、静脈内（ｉ．ｖ．）注入により、または腹膜内に投与される。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質またはその医薬組成物は、対象に皮内または皮下注射により投与される。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、対象に投与される薬学上許容可能な組成物の調製のためにそれ自体公知の方法により調製され、従って、有効量のＩＬ－７結合タンパク質が薬学上許容可能な担体との混合物に混ぜ合わされる。好適な担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA, 2000)に記載されている。これに基づいて、組成物は、ただし、排他的ではないが、１または２以上の薬学上許容可能な担体または希釈剤と関連した物質の溶液であって、適切なｐＨを有し、生理学的流体と等浸透圧の緩衝溶液に含まれる溶液を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は酸性である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は塩基性である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５または約１４を有し得る。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、好適な薬学上許容可能な担体は、医薬組成物の生物活性の有効性に干渉しない本質的に化学的に不活性かつ無毒の組成物を含む。好適な医薬担体の例としては、限定されるものではないが、水、生理食塩水、グリセロール溶液、Ｎ－（１（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、ジオレシルホスホチジル－エタノールアミン(diolesylphosphotidyl-ethanolamine)（ＤＯＰＥ）およびリポソームが挙げられる。いくつかの実施形態では、このような組成物は、治療上有効な量の本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を、対象への直接投与のための形態を提供するために好適な量の担体とともに含有する。

【０１７１】

医薬組成物としては、限定されるものではないが、凍結乾燥粉末または水性もしくは非水性無菌注射溶液もしくは懸濁液（抗酸化剤と、バッファーと、静菌剤と、組成物を意図するレシピエントの組織または血液と実質的に適合させる溶質とをさらに含有し得る）が挙げられる。このような組成物中に存在してもよい他の成分としては、例えば、水、界面活性剤（例えばＴｗｅｅｎ）、アルコール、保存剤、ポリオール、グリセリンおよび植物油が挙げられる。即時調合注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒、錠剤または濃縮溶液もしくは懸濁液から調製することができる。

【０１７２】

本明細書で開示される医薬組成物は、様々な形態に調合され得、いくつかの異なる手段によって投与することができる。医薬製剤は、所望により従来の許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する製剤で、経口、直腸または非経口投与することができる。用語「非経口」は、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射および注入技術を含む。投与には、注射または注入（動脈内、心臓内、脳室内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、くも膜下腔内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、口内および局所投与（皮膚、真皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣投与）が含まれる。いくつかの例示的実施形態では、投与経路は、筋肉内、静脈内、皮下または腹腔内注射などの注射を介する。

【０１７３】

液体製剤としては、経口製剤、静脈内製剤、鼻腔製剤、眼科製剤、視神経製剤、エアロゾルなどが挙げられる。特定の実施形態では、種々の製剤の組合せが投与される。特定の実施形態では、組成物は、徐放プロファイルのために調合される。

【０１７４】

本開示の医薬組成物は、他の治療薬または治療と組み合わせて投与され得る。いくつかの実施形態では、対象に対する治療は、手術、栄養療法、身体活動、免疫療法、医薬組成物、細胞移植、血液融合またはそれらの任意の組合せであり得る。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物／製剤は安定である。いくつかの実施形態では、「安定」な製剤は、その中のＩＬ－７結合タンパク質が貯蔵時に物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物活性を本質的に保持する。タンパク質の安定性を測定するための様々な分析技術が当技術分野で利用可能であり、例えば、Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs (1991)およびJones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)に総説されている。安定性は、選択された温度で、選択された期間測定することができる。いくつかの実施形態では、製剤は、周囲温度または４０℃で少なくとも１か月安定であり、かつ／あるいは、２～８℃で少なくとも１～２年安定である。いくつかの実施形態では、製剤は、凍結（例えば、－７０℃）および解凍後に安定である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、色および／または透明度の目視検査によって観察されるように、あるいは、ＵＶ光散乱（可視凝集体を測定する）またはサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）によって測定されるように、凝集、沈殿および／または変性における変化をほとんど示さなければ、タンパク質は製剤中で「物理的安定性を保持する」。ＳＥＣは可溶性凝集体を測定し、これらは必ずしも可視凝集体の前駆体ではない。いくつかの実施形態では、所与の時間における化学的安定性が、タンパク質がその生物学的活性を保持すると見なされれば、タンパク質は製剤中で「化学的安定性を保持する」。化学的に分解された種は、生物学的に活性であり、化学的には不安定であり得る。化学的安定性は、タンパク質の化学的に変化した形態を検出および定量することにより評価することができる。化学的変化は、例えば、ＳＥＣ、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよび／またはマトリックス支援レーザー脱離イオン化／飛行時間型質量分析法（ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦＭＳ）を用いて評価することができるサイズ修飾（例えば、クリッピング）を含み得る。他のタイプの化学変化としては、電荷変化（例えば、脱アミド化の結果として起こる）があり、これは例えばイオン交換クロマトグラフィーによって評価することができる。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、酢酸バッファー中、少なくとも約２、３、４、５ｍｇ／ｍＬの濃度では二量体であり、約５、４、３、２、１ｍｇ／ｍＬ未満の濃度では単量体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質は、酢酸バッファー中、約５ｍｇ／ｍＬの濃度では二量体であり、約１ｍｇ／ｍＬの濃度では単量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は可逆的二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は二量体である。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７結合タンパク質は単量体である。

【０１７７】
いくつかの実施形態では、例えば抗原結合アッセイで決定した場合に、所与の時間におけるＩＬ－７結合タンパク質の生物活性が、医薬製剤が調製された時点で示された生物活性の約１０％以内（アッセイの誤差範囲内）であれば、ＩＬ－７結合タンパク質は医薬製剤中で「その生物活性を保持する」。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるバッファーは、その酸に基づくコンジュゲート成分の作用によるｐＨ変化に抵抗する緩衝溶液を指す。いくつかの実施形態では、バッファーは、リン酸バッファー、クエン酸バッファーおよびその他の有機酸バッファーであり得る。いくつかの実施形態では、バッファーは、酢酸ナトリウムバッファー、炭酸ナトリウムバッファー、クエン酸バッファーバッファー、グリシルグリシンバッファー、ヒスチジンバッファー、グリシンバッファー、リシンバッファー、アルギニンバッファー、リン酸二水素ナトリウムバッファー、リン酸水素二ナトリウムバッファー、リン酸ナトリウムバッファー、クエン酸ナトリウムバッファー、ホウ酸ナトリウムバッファー、トリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタンバッファー、ビシンバッファー、トリシンバッファー、リンゴ酸バッファー、コハク酸バッファー、マレイン酸バッファー、フマル酸バッファー、酒石酸バッファー、アスパラギン酸バッファーまたはそれらの混合物からなる群から選択される。本明細書で開示される組成物は、アスコルビン酸および／またはメチオニンを含む抗酸化剤を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、保存剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、保存剤は、その中の細菌作用を含め微生物を本質的に低減し、従って、例えば、複数回使用製剤の調製を助けるために製剤中に含めることができる化合物である。可能性のある保存剤の例としては、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンまたはリシン；単糖類、二糖類およびその他の炭水化物、例えば、グルコース、マンノースまたはデキストリン；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡ；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／または非イオン性界面活性剤、例えば、ＴＷＥＥＮ（商標）、プルロニックＳ（商標）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、化学療法薬、細胞傷害性薬剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン剤および／または心臓保護薬をさらに含んでなり得る。このような分子は、好適には、意図する目的に有効な量で組み合わせて存在する。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、例えば、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルション中、コアセルベーション技術または界面重合によりそれぞれ作製されるマイクロカプセル、例えば、ヒドロキシメチルセルロースマイクロカプセルまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ（メチルメタシレート）マイクロカプセル中に封入することができる。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、徐放性製

剤中に調製される。徐放性製剤の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸とγエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なミクロスフェア）およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【０１８２】

本明細書において、いくつかの実施形態では、１ｍｇ／ｍＬ～５００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在するＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる医薬組成物が開示され、組成物は２．０～１０．０のｐＨを有する。組成物は、バッファー系、保存剤、等張化剤、キレート剤、安定剤および界面活性剤をさらに含んでなり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は水性製剤、例えば、水を含んでなる製剤である。このような製剤は一般に溶液または懸濁液である。さらなる実施形態では、医薬製剤は水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも５０％ｗ／ｗの水を含んでなる製剤である。いくつかの実施形態では、水溶液は、少なくとも５０％ｗ／ｗの水を含んでなる溶液と定義される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、２０～１５０ｍｇ／ｍＬ濃度の本明細書に記載の抗ヒトＩＬ－７結合タンパク質、等張化剤、界面活性剤およびｐＨ４．０～８．０のバッファー系を含んでなる安定な液体水性医薬製剤である。

【０１８３】

医薬組成物はまた、治療上有効なＩＬ－７結合タンパク質の安定性をさらに高め得る付加的分解防止剤を含んでなり得る。分解防止剤としては、限定されるものではないが、メチオニンおよびＥＤＴＡ（ポリペプチドをメチオニン酸化から保護する）；ならびに非イオン性界面活性剤（ポリペプチドを凍結－解凍または機械的剪断に伴う凝集から保護する）が挙げられる。いくつかの実施形態では、組成物は、界面活性剤をさらに含んでなり得る。界面活性剤は、洗剤（ｄｅｔｅｒｇｅｎｔ）、エトキシル化ヒマシ油、ポリグリコール化グリセリド、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロックポリマー（例えば、ポロキサマー、例えば、プルロニックＦ６８、ポロキサマー１８８および４０７、ＴｒｉｔｏｎＸ－１００）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンおよびポリエチレン誘導体、例えば、アルキル化およびアルコキシル化誘導体（ｔｗｅｅｎ、例えば、Ｔｗｅｅｎ－２０、Ｔｗｅｅｎ－４０、Ｔｗｅｅｎ－８０およびＢｒｉｊ－３５）、モノグリセリドまたはそのエトキシル化誘導体、ジグリセリドまたはそのポリオキシエチレン誘導体、アルコール、グリセロール、レクチンおよびリン脂質（例えば、ホスファチジルセリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ジホスファチジルグリセロールおよびスフィンゴミエリン）、リン脂質の誘導体（例えば、ジパルミトイルホスファチジン酸）およびリゾリン脂質（例えば、パルミトイルリゾホスファチジル－Ｌ－セリン；およびエタノールアミン、コリン、セリンまたはトレオニンのｌ－アシル－ｓｎ－グリセロ－３－リン酸エステル）、リゾホスファチジルおよびホスファチジルコリンのアルキル、アルコキシル（アルキルエステル）、アルコキシ（アルキルエーテル）－誘導体、例えば、リゾホスファチジルコリンのラウロイルおよびミリストイル誘導体、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ならびに極性頭基、すなわち、コリン、エタノールアミン、ホスファチジン酸、セリン、トレオニン、グリセロール、イノシトール、および正電荷ＤＯＤＡＣ、ＤＯＴＭＡ、ＤＣＰ、ＢＩＳＨＯＰの修飾、リゾホスファチジルセリンおよびリゾホスファチジルトレオニン、およびグリセロリン脂質（例えば、ケファリン）、グリセロ糖脂質（例えば、ガラクトピラノシド）、スフィンゴ糖脂質（例えば、セラミド、ガングリオシド）、ドデシルホスホコリン、鶏卵リゾレシチン、フシジン酸誘導体－（例えば、タウロ－ジヒドロフシジン酸ナトリウムなど）、長鎖脂肪酸およびそ

の塩、Ｃ６－Ｃ１２（例えば、オレイン酸およびカプリル酸）、アシルカルニチンおよび誘導体、リシン、アルギニンもしくはヒスチジンのＮ^{a}－アシル化誘導体、またはリシンもしくはアルギニンの側鎖アシル化誘導体、リシン、アルギニンまたはヒスチジンと中性または酸性アミノ酸の任意の組合せを含んでなるジペプチドのＮ^{a}－アシル化誘導体、中性アミノ酸と２つの荷電アミノ酸の任意の組合せを含んでなるトリペプチドのＮ^{a}－アシル化誘導体、ＤＳＳ（ドキュセートナトリウム、ＣＡＳ登録番号［５７７－１１－７］）、ドキュセートカルシウム、ＣＡＳ登録番号［１２８－４９－４］）、ドキュセートカリウム、ＣＡＳ登録番号［７４９１－０９－０］）、ＳＤＳ（ドデシル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウム）、カプリル酸ナトリウム、コール酸またはその誘導体、胆汁酸およびその塩およびグリシンまたはタウリンコンジュゲート、ウルソデオキシコール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、Ｎ－ヘキサデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート、陰イオン（アルキル－アリール－スルホネート）一価界面活性剤、両性イオン界面活性剤（例えば、Ｎ－アルキル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニオ－１－プロパンスルホネート、３－コラミド－１－プロピルジメチルアンモニオ－１－プロパンスルホネート、陽イオン性界面活性剤（四級アンモニウム塩基）（例えば、セチル－トリメチルアンモニウムブロミド、塩化セチルピリジニウム）、非イオン性界面活性剤（例えば、ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノシド）、エチレンジアミンにプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドを順次付加して誘導された四官能性ブロックコポリマーであるポロキサミン（例えば、テトロニックス）から選択され得るか、あるいは界面活性剤は、イミダゾリン誘導体、またはその混合物の群から選択され得る。

【０１８４】

診断／監視

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、診断または予後の方法で使用される。いくつかの実施形態では、診断は、対象が疾患または病態を有するかどうかを決定すること、および／または疾患または病態の重症度を決定することを含む。いくつかの実施形態では、予後は、対象が疾患もしくは病態を発症するかどうか、治療を必要とするかどうか、個体が必要とする治療の種類、治療に応答するかどうか、疾患エピソード、再燃もしくは再発を受けるかどうか、および／またはその時期、ならびに症状もしくは疾患エピソード、再燃または再発の重症もしくは期間を予測することを含む。いくつかの実施形態では、診断または予後の方法は、例えば、診断または予後に基づいて、個体に適した治療を選択または推奨することを含み得る。いくつかの実施形態では、選択または推奨された治療または治療の組合せが、次いで対象に投与され得る。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、自己免疫性疾患または炎症性疾患、特に、病原性T_H17細胞が関与しているものを診断するため、またはその予後において使用するために使用される。このような疾患は、高レベルのＩＬ－１７発現に関連している。ＩＬ－１７レベルの上昇は、ＭＳ患者の血清およびＣＳＦ(Matusevicius, D. et al.; Mult. Scler. 5, 101-104; 1999)ならびに関節リウマチ患者から得た滑液で報告されている。ＩＬ－１７はまた乾癬にも関連づけられており(Homey et al.; J. Immunol. 164(12):6621-32; 2000)、一方、Ｈａｍｚａｏｕｉらは、ベーチェット病において高レベルのＩＬ－１７を報告している(Scand. J. Rheumatol.; 31:4, 205-210; 2002)。ＩＬ－１７レベルの上昇はまた、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）でも見られている(Wong et al.; Lupus 9(8):589-93; 2000)。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、対象のＩＬ－７のレベル、または対象から得たサンプルに関する／対象から得たサンプル中のＩＬ－７のレベルを測定することを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルの測定は、当技術分野で公知の方法およびアッセイによって実施することができる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルは、ＩＬ－７の参照レベルと比較される。いくつかの実施形態では、参照

レベルは、正常、非疾患、疾患、または病期の指標となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－７レベルは、対象において複数回または対象から得られた複数のサンプルから測定される。いくつかの実施形態では、診断方法または予後方法は、診断または予後を精密化するために１または２以上の他のアッセイまたは検査と組み合わせて行うことができる。例えば、他のマーカーをこの分析に含めてもよい。

【０１８７】

対象の組織サンプルのアッセイを、１または２以上の時点で実施することができる。１または２以上の時点のそれぞれでアッセイするために、対象から別個の組織サンプルを得てもよい。１または２以上の時点におけるアッセイを、同じ組織サンプルに対して実施してもよい。１または２以上の時点におけるアッセイは、薬物の有効性、疾患治療計画の経時的経過、またはそれらの組合せの評価を提供し得る。１または２以上の時点のそれぞれにおいて、組織サンプルを同じ参照と比較してもよい。組織サンプルを１または２以上の時点のそれぞれにおいて異なる参照と比較してもよい。１または２以上の時点は同じであってもよい。１または２以上の時点は異なっていてもよい。１または２以上の時点は、治療薬投与前の少なくとも１つの時点、治療薬投与後の少なくとも１つの時点、陽性疾患診断前の少なくとも１つの時点、疾患寛解診断後の少なくとも１つの時点、疾患治療計画中の少なくとも１つの時点、またはそれらの組合せを含んでなってもよい。

【０１８８】

本明細書に記載される方法は、予防措置として、疾患または病態を発症するリスクを有する対象を監視するために使用することができる。本明細書に記載される方法は、診断および／または治療の有効性の監視のために単独で使用することができる。本明細書に記載される方法は、診断または監視のための他のアッセイ（細胞学的分析または分子プロファイリングなど）と組み合わせて使用することができる。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、参照サンプルまたは参照レベルと比較した場合の、対象またはサンプルにおけるＩＬ－７またはＩＬ－７受容体のレベルの増加は、疾患の存在に関連する陽性診断、例えば、個体が関連する疾患もしくは病態を有していること、またはより重篤な疾患を有していることを示す。いくつかの実施形態では、疾患または病態を有する対象には、疾患もしくは状態を有する疑いのある個体および／または疾患もしくは病態を発症するリスクのある個体が含まれる。例えば、その個体は、正式には診断されていないが、１または２以上の症状が存在するために疾患または病態を有する疑いのある場合がある。例えば、ＩＬ－７発現はリンパ球減少症の個体の循環において増加し、循環ＩＬ－７レベルとＣＤ４＋Ｔ細胞数との間には強い逆相関が存在する（Ｍａｃｋａｌｌら、２０１１）。いくつかの実施形態では、リンパ球減少症を検出するために、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質が使用される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、治療に対する対象の応答性を予測する方法は、療法を投与する前に実施することができる。次に、この予測は、その個体に適した治療を選択または推奨する際に考慮することができる。あるいは、治療に対する反応性を予測する方法は、療法による処置の後に実施し、対象の治療応答を監視および予測するために使用することもできる。例えば、ＩＬ－７の全身レベルは、疾患の期間とともに増加する可能性があり（Ｋｈａｉｂｕｌｌｉｎら、２０１７）、循環ＩＬ－７の増加は、ＭＳにおけるＩＦＮ－β治療に対する応答の潜在的な予測バイオマーカーとして同定されている。いくつかの実施形態では、循環ＩＬ－７は、ＳＬＥ患者と同様に、クローン病患者および潰瘍性大腸炎患者でも増加する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される疾患または病態は、サンプル中のＩＬ－７のレベルに基づいてサンプルにおいて検出することができる。

【０１９１】

対象から得られたサンプルは、組織、細胞、細胞断片、細胞オルガネラ、核酸、遺伝子、遺伝子断片、発現産物、遺伝子発現産物、遺伝子発現産物断片またはそれらの任意の組合せを含んでなり得る。サンプルは、不均質であっても均質であってもよい。サンプルは

、血液、尿、脳脊髄液、精液、唾液、痰、糞便、リンパ液、組織、粘液またはそれらの任意の組合せを含んでなり得る。サンプルは、生殖組織（例えば、精子または卵子）、甲状腺、皮膚、心臓、肺、腎臓、乳房、膵臓、肝臓、筋肉、平滑筋、膀胱、胆嚢、結腸、腸、脳、食道、前立腺またはそれらの任意の組合せから得られるサンプルなどの組織特異的サンプルであり得る。いくつかの実施形態では、サンプルは、無細胞サンプルであり得る。

【０１９２】

本明細書で使用する場合、用語「無細胞」は、サンプルが身体から得られる前に体内で見られるような核酸配列の状態を指す。例えば、サンプル中の循環無細胞核酸配列は、人体の血流中を循環する無細胞核酸配列として生じた可能性がある。対照的に、生検のような固形組織から抽出された核酸配列は、一般に「無細胞」とはみなされない。場合によっては、無細胞ＤＮＡは、胎児ＤＮＡ、母体ＤＮＡまたはそれらの組合せを含んでなり得る。場合によっては、無細胞ＤＮＡは、血漿中に放出されたＤＮＡ断片を含んでなり得る。場合によっては、無細胞ＤＮＡは、組織由来、疾患または病態を示す循環ＤＮＡを含んでなり得る。無細胞核酸配列は、血液サンプルから単離することができる。無細胞核酸配列は、血漿サンプルから単離することができる。

【０１９３】

サンプルは、他の個人または存在、例えば、ヘルスケア（または医療）従事者またはロボットによって対象から得てもよい。医療従事者には、医師、看護師、医療技術者などが含まれる。場合によっては、医師は、癌専門医、外科医または内分泌専門医などの専門医であってもよい。医療技術者は、細胞診専門医、瀉血専門医、放射線専門医、肺専門医などの専門医であってもよい。医療専門家は、検査のために対象からサンプルを取得するか、サンプル提出のために対象を検査センターまたは検査室に差し向けることができる。医療専門家は、遺伝子配列データ、遺伝子発現レベル、配列バリアントデータまたはそれらの任意の組合せを決定することを含む本開示の方法など、サンプルに対して実施する適切な検査またはアッセイを検査センターまたは検査室に指示することができる。場合によっては、医療専門家は、病態もしくは疾患の最初の診断または最初のサンプル取得に関与する必要はない。あるいは個体、例えば、対象は、市販のキットを使用してサンプルを取得することもできる。このキットは、本明細書に記載されるようなサンプルを採取するための採取ユニットまたはデバイス、サンプル分析に先立って検体を保存するための保存ユニットおよびキットの使用説明書を含み得る。

【０１９４】

キット

使用説明書とともに医薬組成物を含んでなるパーツのキット（kit-of-parts）がさらに提供される。便宜上、パーツのキットは、使用説明書とともに所定量の試薬を含んでなり得る。

【０１９５】

本明細書において、いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含んでなるキットが開示される。いくつかの実施形態では、キットは、診断キットであり得る。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質および使用説明書を含んでなる。いくつかの実施形態では、キットは、サンプルのＩＬ－７レベルを測定する手段および使用説明書を含んでなる。キットは、対象からサンプルを取得するためのユニットまたはデバイス（例えば、アスピレーターにつながれた針を含むデバイス）を提供してもよい。キットは、複数の注射器、アンプル、ホイルパケット、またはそれぞれ単回単位用量の本明細書に記載のキット成分を含有するブリスターパックを含んでもよい。キットの容器は、気密性、耐水性（例えば、水分や蒸発の変化に対して不透過性である）、および／または遮光性であり得る。キットは、成分の投与に適したデバイス、例えば、注射器、吸入器、ピペット、鉗子、計量スプーン、スポイト（例えば、点眼器）、スワブ（例えば、綿棒もしくは木製スワブ）または任意のそのような送達装置を含み得る。いくつかの実施形態では、デバイスは、医療用インプラントデバイス、例えば、外科的挿入用に包装されたものであってもよい。本明細書で開示されるキッ

トは、方法の実施を可能にする１または２以上の試薬または器具を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、試薬または器具は、以下のうち１または２以上を含む：適切なバッファー（水溶液）、定量反応が行えるウェルを含んでなる支持体。キットは、特定の組織サンプルのための特定のキットであってもよい。さらに、本明細書で開示されるキットは、対照を含んでなってもよい。

【０１９６】

上記の構成要素に加えて、使用説明書がキットに提供されてもよい。これらの説明書は、適切な媒体または支持体（例えば、情報が印刷された１枚以上の紙片）の印刷情報、キットのパッケージ、パッケージ挿入物など、様々な形態でキット中に存在し得る。いくつかの実施形態では、使用説明書は、情報が記録されたコンピュータ可読媒体（例えば、ジャンプ／サムドライブ、ＣＤなど）、またはインターネットを介してウェブサイトの情報にアクセスするために使用され得るウェブサイトのアドレスで提供され得る。

【０１９７】

デバイス

本開示の別の態様は、本明細書に記載のＩＬ－７結合タンパク質または組成物を含んでなる充填済み注射器またはオートインジェクターデバイスを提供する。いくつかの実施形態では、容器、充填済み注射器、インジェクターまたはオートインジェクターデバイスに保存された組成物は、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含有する。

【０１９８】

アレイ

本明細書において、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる支持体が開示される。支持体は、固相支持体であり得る。支持体は、支持体の意図される使用によって単純なものから複雑なものまで様々な構成をとり得る。支持体は、長方形または円板形状などの全体的なスライドまたはプレートの構成を有することができる。標準的なマイクロプレート形状を使用することもできる。いくつかの実施形態では、表面は平滑であるか、実質的に平面であるか、または窪みもしくは隆起のような不規則性を有してもよい。いくつかの実施形態では、支持体は、約１０～２００ｍｍ、４０～１５０ｍｍまたは７５～１２５ｍｍの長さ；約１０～２００ｍｍ、２０～１２０ｍｍまたは２５～８０ｍｍの幅、および約０．０１～５．０ｍｍ、０．１～２ｍｍまたは０．２～１ｍｍの厚さを有し得る。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、支持体は、有機または無機であり得；金属（例えば、銅もしくは銀）または非金属であってよく；ポリマーまたは非ポリマーであってよく；導電性、半導体性または非導電性（絶縁性）であってよく；反射性または非反射性であってよく；多孔性または非多孔性であってよい。本明細書に記載される支持体は、金属、金属酸化物、半導体、ポリマー（特に、織布、不織布、成形体、押出成形体、鋳造体などを含む任意の適切な形態の有機ポリマー）、シリコン、酸化シリコンおよびそれらの複合体を含む任意の適切な材料で形成することができる。支持体はアレイであってもよい。いくつかの実施形態では、支持体はアレイを含んでなる。アレイは、２または３以上の離散領域の秩序化された空間的配置を含んでなり得る。アレイは、既知または未知の離散領域に位置するＩＬ－７結合タンパク質を含んでなり得る。アレイの行および列の配置は、そのような配置を作製することが比較的単純であるために選択され得る。しかしながら、空間的配列は、本質的に、ユーザーによって選択される任意の形態であり得、場合により、パターンであってもよい。アレイの領域は、円形、長円形、楕円形、環状、または他の類似の湾曲形状を含む、任意の好都合な形状であってもよく、形状は、特定の実施形態では、アレイを製造するために採用される特定の方法の結果であり得る。

【０２００】

いくつかの実施形態では、支持体は平面であり得る。場合によっては、支持体は球径であり得る。場合によっては、支持体はビーズであり得る。場合によっては、支持体は磁性であり得る。いくつかの実施形態では、磁性支持体は、マグネタイト、マグヘミタイト、

ＦｅＰｔ、ＳｒＦｅ、鉄、コバルト、ニッケル、二酸化クロム、フェライトまたはそれらの混合物を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、支持体は非磁性であり得る。いくつかの実施形態では、非磁性支持体は、ポリマー、金属、ガラス、合金、無機物またはそれらの混合物を含んでなり得る。場合によっては、非磁性材料は、磁性支持体の周囲のコーティングであってもよい。場合によっては、磁性材料は、磁性材料の連続相に分布していてもよい。いくつかの実施形態では、支持体は、磁性材料と非磁性材料を含んでなる。場合によっては、支持体は、磁性材料と非磁性材料の組合せを含んでなり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質は、本明細書で開示される支持体に直接または間接的に会合されている。

【０２０１】

コンピュータ制御システム

本開示は、本開示の方法を実行するようにプログラムされたコンピュータ制御システムを提供する。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、ＩＬ－７および／または本明細書で開示されるＩＬ－７結合タンパク質の部位への結合を検出するように構成される装置とインターフェースを確立するようにプログラムされるか、または他の方法で構成される。コンピュータシステムは、ユーザーの電子デバイスまたは電子デバイスに対して遠隔に位置するコンピュータシステムであり得る。電子デバイスはモバイル電子デバイスであり得る。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、中央処理装置（ＣＰＵ、本明細書では「プロセッサ」および「コンピュータプロセッサ」とも呼び、シングルコアもしくはマルチコアプロセッサ、または並列処理用の複数のプロセッサであり得る）を含む。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムはまた、メモリまたはメモリロケーション（例えば、ランダムアクセスメモリ、読み取り専用メモリ、フラッシュメモリ）、電子記憶装置（例えば、ハードディスク）、１または２以上の他のシステムと通信するための通信インターフェース（例えば、ネットワークアダプタ）および周辺装置（例えば、キャッシュ、他のメモリ、データストレージおよび／または電子ディスプレイアダプタ）も含む。いくつかの実施形態では、メモリ、記憶装置、インターフェースおよび周辺装置は、マザーボードなどの通信バスを介してＣＰＵと通信する。いくつかの実施形態では、記憶装置は、データを記憶するためのデータ記憶装置（またはデータリポジトリ）であり得る。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、通信インターフェースの助けでコンピュータネットワーク（「ネットワーク」）に動作可能に結合される。いくつかの実施形態では、ネットワークは、インターネット、インターネットおよび／またはエクストラネット、あるいはインターネットと通信するイントラネットおよび／もしくはエクストラネットであり得る。いくつかの実施形態では、ネットワークは、電気通信ネットワークおよび／またはデータネットワークである。ネットワークは、クラウドコンピューティングなどの分散コンピューティングを可能にする１または２以上のコンピュータサーバを含むことができる。いくつかの実施形態では、ネットワークは、場合によってはコンピュータシステムの助けで、ピアツーピアネットワークを実装することができ、これは、コンピュータシステムに結合されたデバイスがクライアントまたはサーバとして動作することを可能とする。いくつかの実施形態では、ＣＰＵは、プログラムまたはソフトウエアに具現化することができる機械可読命令シーケンスを実行する。命令は、メモリなどの記憶場所に格納され得る。命令は、ＣＰＵに指示することができ、ＣＰＵは、その後、本開示の方法を実行するようにＣＰＵをプログラムするか、または他の方法で構成することができる。ＣＰＵによって実行される動作の例は、フェッチ、デコード、実行およびライトバックを含み得る。いくつかの実施形態では、ＣＰＵは、集積回路などの回路の一部であり得る。システムの１または２以上の他の構成要素を回路に含めることができる。場合によっては、回路は特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）である。いくつかの実施形態では、記憶装置は、ドライバ、ライブラリー、および保存されたプログラムなどのファイルを格納することができる。記憶装置は、ユーザーデータ、例えばユーザー設定およびユーザープログラムを

格納することができる。場合によっては、コンピュータシステムは、イントラネットまたはインターネットを介してコンピュータシステムと通信しているリモートサーバ上に位置するなど、コンピュータシステムの外部にある１または２以上の追加のデータ記憶装置を含むことができる。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、ネットワークを介して１または２以上のリモートコンピュータシステムと通信する。例えば、コンピュータシステムは、ユーザーのリモートコンピュータシステムと通信することができる。リモートコンピュータシステムの例としては、パーソナルコンピュータ（例えば、ポータブルＰＣ）、スレートＰＣもしくはタブレットＰＣの電話、スマートフォンまたはパーソナルデジタルアシスタントが挙げられる。ユーザーは、ネットワークを介してコンピュータシステムにアクセスすることができる。

【０２０３】

本明細書に記載される方法は、例えばメモリまたは電子記憶装置上など、コンピュータシステムの電子記憶場所に記憶された機械（例えば、コンピュータプロセッサ）実行可能コードによって実施することができる。機械実行可能コードまたは機械可読コードは、ソフトウエアの形態で提供することができる。使用中、コードはプロセッサによって実行され得る。場合によっては、コードは記憶装置から取り出され、プロセッサがすぐにアクセスできるようにメモリに格納され得る。場合によっては、電子記憶装置を使用せず、機械実行可能な命令をメモリ上に格納することもできる。いくつかの実施形態では、コードは、コードを実行するように適合されたプロセッサを備えた機械で使用するために、事前にコンパイルされ、構成することもできるし、またはランタイム中にコンパイルすることもできる。コードは、コードがプリコンパイル形式（pre-compiled fashion）またはアズコンパイル形式（as-compiled fashion）で実行できるように選択できるプログラミング言語で供給することができる。

【０２０４】

コンピュータシステムなど、本明細書で提供されるシステムおよび方法の態様は、プログラミングで具現化することができる。本技術の様々な態様は、典型的には、一種の機械可読媒体上に搭載されるか、または機械可読媒体に具現化される機械（またはプロセッサ）実行可能コードおよび／または関連データの形態の「製品」または「製造品」と考えることができる。機械実行可能コードは、メモリ（例えば、読み取り専用メモリ、ランダムアクセスメモリ、フラッシュメモリ）またはハードディスクなどの電子記憶装置に格納することができる。「記憶」型の媒体は、コンピュータ、プロセッサなどの有形メモリ、またはその関連モジュールのいずれかまたは総てを含むことができ、例えば、様々な半導体メモリ、テープドライブ、ディスクドライブなどであり、これらはソフトウエアプログラミングのための非一時的格納をいつでも提供することができる。ソフトウエアの全部または一部は、インターネットまたは他の様々な電気通信ネットワークを介して通信されることがある。このような通信は、例えば、管理サーバまたはホストコンピュータからアプリケーションサーバのコンピュータプラットフォームへなど、あるコンピュータまたはプロセッサから別のコンピュータまたはプロセッサへのソフトウエアのロードを可能にする。このように、ソフトウエア要素を搭載し得る別のタイプの媒体には、ローカルデバイス間の物理的インターフェースを介し、有線および光固定回線ネットワークおよび様々なエアリンクを介して使用されるような、光、電気、および電磁波が含まれる。有線または無線リンク、光リンクなど、このような波を伝送する物理的要素も、ソフトウエアを搭載する媒体とみなすことができる。本明細書で使用する場合、非一時的有形「記憶」媒体に限定されず、コンピュータまたは機械「可読媒体」などの用語は、実行のためにプロセッサに命令を提供することに関与するいずれの媒体も指す。

【０２０５】

コンピュータ実行可能コードなどの機械可読媒体は、限定されるものではないが、有形記憶媒体、搬送波媒体または物理的伝送媒体を含む多くの形態をとることができる。不揮発性記憶媒体には、例えば、図面に示すデータベースなどを実装するために使用され得るような、任意のコンピュータなどの記憶装置のいずれかのような、光ディスクまたは磁気

ディスクが含まれる。揮発性記憶媒体には、このようなコンピュータプラットフォームの主メモリなどの動的メモリが含まれる。有形伝送媒体には、コンピュータシステム内のバスを構成するワイヤを含む、同軸ケーブル；銅線および光ファイバが含まれる。搬送波伝送媒体は、電気信号もしくは電磁信号、または無線周波数（ＲＦ）および赤外線（ＩＲ）データ通信中に発生するものなどの音響波もしくは光波の形態をとることができる。従って、コンピュータ可読媒体の一般的な形態としては、例えば、ハードディスク、磁気テープ、他の任意の磁気媒体、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤもしくはＤＶＤ－ＲＯＭ、他の任意の光学媒体、パンチカード紙テープ、穴のパターンを有する他の任意の物理的記憶媒体、ＲＡＭ、ＲＯＭ、ＰＲＯＭおよびＥＰＲＯＭ、ＦＬＡＳＨ－ＥＰＲＯＭ、他の任意のメモリチップもしくはカートリッジ、データもしくは命令を伝送する搬送波、そのような搬送波を伝送するケーブルもしくはリンク、またはコンピュータがプログラミングコードおよび／もしくはデータを読み取ることができる他の任意の媒体が挙げられる。これらの形態のコンピュータ可読媒体の多くは、１または２以上の命令の１または２以上のシーケンスを実行のためにプロセッサに運ぶことに関与する可能性がある。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるコンピュータシステムは、例えば、１または２以上の結果（即時の結果もしくは以前の実験からのアーカイブされた結果）、１または２以上のユーザー入力、ライブラリーもしくはデータベースからの参照値、またはそれらの組合せを提供するためのユーザーインターフェース（ＵＩ）を構成する電子ディスプレイを含むか、またはそれらと通信することができる。ＵＩの例としては、限定されるものではないが、グラフィカル・ユーザー・インターフェース（ＧＵＩ）およびウェブベースのユーザー・インターフェースが挙げられる。

【０２０７】

さらに、本開示の方法およびシステムは、１または２以上のアルゴリズムによって実施することができる。アルゴリズムは、中央処理装置による実行時に、ソフトウエアの方法によって実施され得る。アルゴリズムは、例えば、本明細書に開示される方法のためのバッファータイプ、バッファー濃度、温度、インキュベーション期間、閾値、診断／予後表示などの条件を最適化するために、教師あり学習を介して最適化された条件を決定し得る。

【実施例】

【０２０８】

実施例１：カニクイザルのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ

本研究は、カニクイザルでＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂを評価するために示した。パート１では、０．１、１および１０ｍｇ／ｋｇの３回の単回ＩＶ注射を評価した。パート２では、パート１のビヒクル対照動物に３０ｍｇ／ｋｇの反復投与（４回のＳＣ注射）を行った。薬物のＰＫ、遊離および総ＩＬ－７レベル、ならびにＳＴＡＴ５リン酸化の測定によるＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの薬力学的活性を評価するために血液サンプルを採取した。

【０２０９】

総抗体レベル

総抗体レベルは、ＧＹＲＯＬＡＢの汎用抗原捕捉検出法を用いて測定した。検出された最大ピーク血清中濃度（C_{max}）およびそれが観察された時間（T_{max}）は、得られたデータの検査によって決定した。さらに、ＡＵＣ、全血清クリアランス（ＣＬ）、定常状態における分布容積（Ｖｓｓ）および終末半減期（ｔ１／２）を、ノンコンパートメントＰＫモデルを用いて算出した（表３）。

【０２１０】

【表３】

表 3: 単回漸増用量パート 1 および反復用量パート 2 の DRSPAI-L7B (IV 投与)の平均 PK パラメーター

パート 1					
用量 (mg/kg)	C_{max} (ug/mL)	AUC_{inf} (hr*ug/mL)	半減期 (時間)	CL (mL/hr/Kg)	V_{ss} (mL/Kg)
0.1	3.12 (2.80 -3.55)	721 (710 – 733)	350 (270 – 410)	0.14 (0.14 – 0.14)	82 (71 – 90)
1.0	37.2 (27.8 – 48.4)	8250 (7520 – 9060)	470 (350 – 560)	0.12 (0.11 – 0.13)	71 (58 – 80)
10.0	307 (262 -337)	93100 (76800 – 112000)	420 (340 – 490)	0.11 (0.09 – 0.13)	66 (58 – 73)

パート 2 (30 mg/kg)		
期間	C_{max} (ug/mL)	AUC_{i0-168} (hr*ug/mL)
第 1 用量	320 (258 - 398)	41600 (32700 - 47300)
第 2 用量 (投与 168 時間後)	463 (407 - 516)	N/A
第 3 用量 (投与 168 時間後)	556 (490 - 602)	N/A
第 4 用量	911 (688 - 1270)	119000 (94100 - 169000)

【０２１１】

標的媒介薬物動態（ＴＭＤＤ）は観察されず、０．１～１０ｍｇ／ｋｇの用量増加に伴い、血清中ＣｍａｘおよびＡＵＣの増加は用量比例的であった。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂはゆっくりと排出され、平均半減期は約１７±３．９日であり、反復投与では２．８倍の薬物蓄積が認められた。データを図１Ａ、図１Ｂおよび図１Ｃに示す。

【０２１２】

抗薬物抗体（ＡＤＡ）の存在を評価するため、捕捉のためにＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂを用いた酸解離ブリッジングアッセイを用いた。試験のパート１でもパート２でもＡＤＡは検出されなかった。

【０２１３】

皮下（ＳＣ）投与後のＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢのＰＫおよびＰＤを測定するために、カニクイザルでさらに試験を行った。０．１、１、３および１０ｍｇ／ｋｇの４回の単回ＩＶ注射を評価した。これらの用量を１日目に１回ＳＣ注射で投与した。

【０２１４】

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの全身曝露量は、投与開始から最後の定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）（AUC_{0-t}）を、ｌｉｎｅａｒ ｕｐ／ｌｏｇ ｄｏｗｎ台形法を用いて算出することにより決定した。見られた最大ピーク血清濃度（C_{max}）およびそれが見られた時間（T_{max}）は、ＰＫ ＳＵＢＭＩＴにより決定した。

【０２１５】

【表４】

表 4: DRSPAI-L7B (SC 投与)の血清 PK パラメーター

パラメーター		DRSPAI-L7B 用量 (mg/kg)			
		0.1	1	3	10
AUC_{0-t} (μg.h/mL)	**平均**	**943**	**6960**	**18900**	**60200**
	最小	687	3870	17100	52700
	最大	1120	9130	21300	69700
C_{max} (μg/mL)	**平均**	**2.01**	**18.1**	**34.2**	**119**
	最小	1.76	16.9	29.5	108
	最大	2.21	19.0	39.1	128
T_{max} (h)	**平均**	**168**	**96**	**96**	**96**
	最小	96	48	96	96
	最大	168	96	96	168

【０２１６】

最高用量１０ｍｇ／ｋｇでは、性別平均Ｃｍａｘは１１９μｇ／ｍＬ（範囲１０８～１２８μｇ／ｍＬ）、平均ＡＵＣ０－ｔは６０２００μｇ．ｈ／ｍＬ（範囲５２７００～６９７００μｇ．ｈ／ｍＬ）であった。

【０２１７】

総ての用量レベルで総ＩＬ－７レベルの用量依存的増加が見られ、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの標的への関与が示された。また、１ｍｇ／ｋｇ以上で、ＴｈおよびＴｃリンパ球全体でＩＬ－７誘導ＳＴＡＴ５リン酸化の用量依存的阻害があり、３ｍｇ／ｋｇ以上で、Ｔｈリンパ球におけるＢｃｌ－２発現の用量依存的減少があった。

【０２１８】

１．０ｍｇ／ｋｇを投与した３匹のサルのうち２匹で低レベルの抗ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ抗体が検出された。１匹の雄では、これは標的会合の低下とＡＵＣの低下をもたらした。

【０２１９】

実施例２：ＩＬ－７に対するＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの結合親和性

ヒトおよびカニクイザルＩＬ－７に対するＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの結合の動態および親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅ　８Ｋ装置を用いて表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により２５℃および３７℃で評価した。ヒトＩＬ－７に対するＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの親和性は、２５℃で約３４ｐＭおよび３７℃で６７ｐＭであった（表５）。カニクイザルＩＬ－７に対するＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの親和性は、２５℃で約５３ｐＭおよび３７℃で約７５ｐＭであった（表５）。

【０２２０】

【表５】

表 5: ヒトおよびカニクイザル IL-7 に対する DRSPAI-L7B の結合動態および親和性

DRSPAI-L7B 25 °C				
アナライト	平均 ka (1/Ms)	平均 kd (1/s)	平均 KD (pM)	SD (KD, pM)
hIL-7	6.49E+06	2.06E-04	31	5
hIL-7	4.65E+06	1.58E-04	34	7
cynoIL-7	3.17E+06	1.70E-04	53	6
DRSPAI-L7B 37 °C				
アナライト	平均 ka (1/Ms)	平均 kd (1/s)	平均 KD (pM)	SD (KD, pM)
hIL-7	8.28E+06	5.68E-04	69	5
hIL-7	1.47E+07	6.78E-04	46	8
hIL-7	1.10E+07	8.26E-04	75	12
hIL-7	5.90E+06	5.15E-04	87	3
hIL-7: 幾何平均 KD (pM)*			**67.4 (58.4, 76.3)**	
cynoIL-7	6.17E+06	4.62E-04	73	5

*全実験から得た幾何平均 KD (pM, 85%信頼区間)

【０２２１】

実施例３：ＩＬ－７シグナル伝達の阻害（機能的アッセイ）

総てのヒトサンプルは、国、地域もしくは治験実施機関の倫理委員会により承認されたプロトコールまたは治験審査委員会（ＩＲＢ）承認プロトコールのもと、ＩＣＨ　ＧＣＰに従って患者からインフォームド・コンセントを得て入手した。疾患ＰＢＭＣは、承認された外部のヒト組織供給者から供給された。ＰＢＭＣは使用まで－８０℃で凍結保存した。

【０２２２】

健常ボランティアの血液が献血所により提供された：血液は静脈穿刺により採取され、ヘパリンナトリウム（１Ｕ／ｍＬ）を含むポットまたは血液バッグに移された。血液を採取し、１時間以内に全血アッセイまたはＰＢＭＣ分離のために使用した。各実験には異なるドナーが用いられた。細胞は－８０℃の保存から取り出して解凍し、直ちに３７℃の水浴に入れた。細胞懸濁液を１５ｍＬ遠心チューブに移した後、温かい培地（ＲＰＭＩ　＋１０％熱非働化ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシンおよび１％ＧｌｕｔａＭａｘ）を極めてゆっくり加えてＤＭＳＯ濃度を徐々に低下させた。容積を１０ｍＬとし、細胞を遠心し、もう一回洗浄した後に計数し、１ｍＬ当たり５×１０^{6}個の細胞となるように適切な量のアッセイ培地に再懸濁させた。

【０２２３】

抗体総て、－８０℃で長期保存のために到着時に分注した。実験のために、抗体のアリコートを解凍し、４℃で８週間以内保存した。

【０２２４】

【表６】

試薬	供給者
AIM V 培地	Gibco
組換えヒト IL-7	R&D Systems
BD Phosflow(商標) Lyse/Fix バッファー5x	BD Bioscience
BD Phosflow(商標)Perm バッファーIII	BD Biosciences
フローサイトメトリー-染色バッファー	eBioscience
FcR ブロッキング試薬	Miltenyi Biotec
BD Phosflow(商標)PE マウス抗 STAT5(pY694)	BD Bioscience

試薬	供給者
マウス抗ヒト CD8 FITC (クローン: SK1)	Biolegend
マウス抗ヒト CD4 PerCP/Cy5.5 (クローン: RPA-T4)	Biolegend
マウス抗ヒト CD3 BV510 (クローン: SK7)	Biolegend
抗マウス Ig, κ/ 陰性対照補正 粒子セット	BD Bioscience
BD FACSDiva CS&T Research ビーズ	BD Bioscience

【０２２５】

総ての抗体処理とｒｈＩＬ－７刺激は、培養培地中で４倍最終アッセイ濃度（Ｆ．Ａ．Ｃ．）とした後、１：１で混合し、室温で５分間インキュベートした。抗体もＩＬ－７刺激もない場合は、培養培地を加えた。

【０２２６】

全血について：

１００μＬの抗体：ＩＬ－７混合液をＦＡＣＳチューブに分注した後に１００μＬの全血を加えた。チューブをボルテックスで穏やかに混合し、３７℃、加湿インキュベーターで２０分間インキュベートした。刺激期間の終了時に、２．５ｍＬの予温ＰＨＯＳＦＬＯＷ溶解バッファー（１倍）を加え、サンプルを３７℃でさらに１０分間インキュベートした。２ｍＬのＰＢＳを懸濁液に加え、チューブを遠心して細胞をペレット化した（３００×ｇ、室温で５分）。上清を廃棄し、細胞をＰＢＳでさらに２回洗浄した。最後の洗浄後、細胞を５００μＬのＰｅｒｍバッファーＩＩＩ（－２０℃に予冷）に再懸濁させ、ボルテックスにかけて混合した。チューブを氷上で３０分間インキュベートした後、３ｍＬのＰＢＳで１回洗浄した。細胞を１００μＬのＰＢＳに再懸濁させ、染色のために９６ウェル丸底培養プレートに移した。

【０２２７】

ＰＢＭＣ処理について：
　９６ウェル丸底組織培養プレートの各ウェルに、５０μＬの抗体：ＩＬ－７混合液を加えた。５０μＬのＰＢＭＣ懸濁液を各処理ウェルに加えた（２．５×10^5細胞／ウェル）。プレートをロータリープレートシェーカーで穏やかに混合した後、加湿インキュベーターで３７℃、２０分間インキュベートした。刺激期間の終了時に、２５０μＬの予温ＰＨＯＳＦＬＯＷ溶解バッファー（１倍）を加え、サンプルを３７℃でさらに１０分間インキュベートした。固定後、細胞を遠心分離（３００×ｇ、室温で５分）によりペレット化し、２００μＬのＰＢＳで２回洗浄した。細胞ペレットを１００μＬのＰｅｒｍバッファーＩＩＩ（－２０℃に予冷）に再懸濁させ、ピペットで上下させて混合した。細胞を氷上で３０分間インキュベートした後、２００μＬのＰＢＳで１回洗浄し、ＰＢＳに再懸濁させた。

【０２２８】
総てのサンプルについて：
　透過処理後、プレートを遠心（３００×ｇ、室温で５分）し、細胞ペレットをＰＢＳ中３％ＢＳＡで１：５希釈した２５μＬのＦｃＲブロッキング試薬に再懸濁させた。細胞を室温で１０分間インキュベートした後、２．５μＬの抗ＣＤ３（ＢＶ５１０）、２．５μＬの抗ＣＤ４（ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５）、２．５μＬの抗ＣＤ８（ＦＩＴＣ）、７．５μＬの抗ｐＳＴＡＴ５（ＰＥ）および３５μＬのフローサイトメトリー染色バッファー（サンプル当たり合計５０μＬ）を加えた。対照として染色しない場合は、代わりに同量の染色バッファーを加えた。プレートをロータリープレートシェーカーで軽く混合し、遮光して氷上で３０分間インキュベートした。細胞を２００μＬの染色バッファーで洗浄し、２００μＬの染色バッファーに再懸濁させた後、同日にＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩで分析した。

【０２２９】
　装置の性能は、サイトメーターセットアップ・トラッキング（ＣＳＴ）ビーズを用いて確認した。これは装置のＱＣ確認であり、使用前にベースラインを設定し、各レーザーの電圧を最適化する。較正結果は、装置のＣＳＴソフトウエアに保存される。

【０２３０】
　装置の補正は、抗マウスＩｇＧ，κ／陰性対照補正ビーズを用い、製造者の指示に従って行った。実験中に細胞を染色するために使用した関連抗体を、適切な補正ビーズタイプを標識するために使用した。実験の補正は、ＦＡＣＳ　Ｄｉｖａソフトウエアで利用可能な自動補正機能を用いて、適切に標識されたビーズを用いて行った。補正サンプルの分析後、適切な補正設定を計算し、各実験染色パネルに適用した。ｐＳＴＡＴ５　ＦＡＣＳ分析：ＦＳＣ－Ａ対ＦＳＣ－Ｈプロットで細胞を取得し、ダブレットを除外した。単一細胞をＦＳＣ－Ａ対ＳＳＣ－Ａプロットに取得し、生きたリンパ球にゲートを設定した。これらをＡｍＣｙａｎ対ＦＳＣ－Ａプロットに取得し、ＣＤ３＋集団にゲートを設定した。ＣＤ３$^+$でＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５対ＦＩＴＣプロットを作成し、ＣＤ４$^+$とＣＤ８$^+$の集団を同定した。ｐＳＴＡＴ５については、各サブセットについてＰＥ蛍光のヒストグラムを作成した。陽性ゲートは非刺激サンプルに基づいて設定し、データ解析にはＰＥ陽性率の統計量を用いた。

【０２３１】
　データはＦｌｏｗＪｏソフトウエア（バージョン１０）を用いて解析し、結果はＦｌｏｗＪｏソフトウエアのバッチ解析機能を用いてＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ（２０１０）のスプレッドシート形式で作成した。細胞集団は、親細胞に対する％としてＥｘｃｅｌのスプレッドシートに集計された。これは、非刺激対照に対して正規化することで応答パーセントに変換されるか、非刺激対照に対して正規化し、１００（理論上の最大応答率）からこの値を引くことで阻害パーセントに変換された。

【０２３２】
　濃度応答グラフが作成された場合、個々のドナーのデータは非線形ロジスティック曲線フィット回帰でフィッティングされ、全ドナーのIC_{50}の平均（平均値および中央値）

、範囲、ＳＤおよびＳＥＭがＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（バージョン６）で計算された。統計学的検定が実施された場合、多重比較のためのシダックの補正を伴う２元配置ＡＮＯＶＡが適用された。ｐ値＜０．０５を統計的に有意とみなした。＊はｐ＜０．０５、＊＊はｐ≦０．０１、＊＊＊はｐ≦０．００１、＊＊＊＊はｐ≦０．０００１を示す。

【０２３３】

全血アッセイにおいて、ＳＴＡＴ５リン酸化は、１ｎｇ／ｍＬの組換えヒトＩＬ－７（ｒｈＩＬ－７；５８ｐＭ）で２０分間刺激した後、フローサイトメトリーによりＣＤ４$^+$Ｔ細胞で評価した。図２Ａおよび表６に示すように、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、濃度依存的にＳＴＡＴ５を介したＩＬ－７のシグナル伝達を妨げ、IC_{50}の中央値は３４ｐＭ（５．１ｎｇ／ｍＬ）であった。Ａ１２９０は、濃度依存的にＳＴＡＴ５を介したＩＬ－７のシグナル伝達を妨げ、IC_{50}の中央値は１８ｐＭ（０．００２７５μｇ／ｍＬ）であった。Ａ１２９１は、濃度依存的にＳＴＡＴ５を介したＩＬ－７のシグナル伝達を妨げ、IC_{50}の中央値は１６ｐＭ（０．００２４６μｇ／ｍＬ）であった。Ａ１２９４は、濃度依存的にＳＴＡＴ５を介したＩＬ－７のシグナル伝達を妨げ、IC_{50}の中央値は７６ｐＭ（０．０１１４μｇ／ｍＬ）であった。不死化Ｔリンパ芽細胞ＣＣＲＦ－ＣＥＭ細胞を、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下または不在下で、３４ｐｇ／ｍＬ（２ｐＭ）の組換えヒトＩＬ－７（ｒｈＩＬ－７）で刺激した。ＳＴＡＴ５のリン酸化は細胞溶解液のＭＳＤで評価した。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、ＩＬ－７により誘導されるｐＳＴＡＴ５を強力に遮断した（表６；IC_{50}＜１ｐＭ）。

【０２３４】

【表７】

表 6.機能的アッセイにおける DRSPAI-L7B の効力の概要

アッセイ	IL-7		DRSPAI-L7B IC_{50}	
	ng/mL	pM	ng/mL	pM
CCRF-CEM 細胞中の pSTAT5	0.034	2	<0.15	<1
全血中の pSTAT5	1	58.8	5.1	34
T_{eff} および T_{mem} の増殖 ($CD4^+$)§	20	1,176	78	520
T_{eff} および T_{mem} の増殖 ($CD4^+$)§	10	588	79.5	530
PBMC による IFN-γ の産生	10	588	29.4	195.8
T_{mem} による IL-17 の産生	20	1,176	40.5	270

§アッセイは各細胞バッチに関して決定した IL-7 による EC80 刺激を用いて行った

【０２３５】

健常および疾患Ｔ細胞におけるＩＬ－７により誘導されたＳＴＡＴ５のリン酸化

健常ドナーまたはＩＢＤ患者（クローン病２名および潰瘍性大腸炎１名）のＰＢＭＣを、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した。刺激細胞を固定し、ＣＤ８$^+$（図２Ｂ）、ＣＤ４$^+$（図２Ｃ）およびＣＤ３$^+$（図２Ｄ）Ｔ細胞におけるＳＴＡＴ５のリン酸化をフローサイトメトリーにより評価した。データは、非刺激状態に対するｐＳＴＡＴ５の増加として示した。平均±ＳＤ、ｎ＝３。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ≦０．０１、＊＊＊ｐ≦０．００１、シダックの多重比較補正を用いた対応のある２元配置分散分析。図２Ｂ、図２Ｃ、図２Ｄ。

【０２３６】

実施例４：動的光散乱アッセイ

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ、Ａ１２９０、Ａ１２９１およびＡ１２９４について動的光散乱（ＤＬＳ）分析を行い、高次凝集種とサンプルの不均一性の特性評価を行った。

【０２３７】

各抗体を１０ｍｇ／ｍＬ以上に濃縮し、透析により５０ｍＭリン酸ナトリウムｐＨ７．５または５０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ５．０バッファーにバッファー交換した後、１０ｍ

ｇ／ｍＬに標準化し、０．２２μｍシリンジフィルターを用いて濾過した。濾過後、全サンプルを目標濃度１０ｍｇ／ｍＬで４０℃、２週間ストレスを与えた。サンプルは、２種類のバッファー中で、ストレス条件と非ストレス条件下でインキュベートした後に評価した。Ｃｏｒｎｉｎｇ　６５７５シールで封止した９６ウェルＣｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｓｔａｒ　３６３５プレートを用いて、１００μＬのサンプルを２５℃でＷｙａｔｔ　ＤｙｎａＰｒｏ　ＤＬＳプレートリーダーにて３反復で測定した。

【０２３８】

データはＤＹＮＡＭＩＣＳ　ｖ７．１．９ソフトウエアを用いて分析した。データは以下のピークに分配された：ピーク１＝０．１～１ｎｍ、ピーク２＝１～１０ｎｍ、ピーク３＝１０～１００ｎｍ、ピーク４＝１００～１０００ｎｍ、ピーク５＝１０００～１００００ｎｍ。データは以下の基準を用いてフィルタリングした：振幅は０～１、ベースライン限界は１±０．０１、全二乗和の合計（ＳＯＳ）は１００未満でなければならない。Ｒｈが８ｎｍを超え、ピーク２の平均質量％が９８％未満であることは、重大な凝集リスクと関連していた。

【０２３９】

Ａ１２９０、Ａ１２９１およびＡ１２９４は重大な凝集リスクを示し、いずれも８ｎｍを超える流体力学的半径（Ｒｈ）値を示した。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ／ＢはＲｈ値が８ｎｍ未満であったので、このような凝集リスクを示さなかった。

【表８】

略語

γc	共通γ鎖
BV510	ブリリアントバイオレット510
CD(X)	分化抗原群(X)
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CST	サイトメーターセットアップ・トラッキング
DMSO	ジメチルスルホキシド
FAC	最終アッセイ濃度
FACS	蛍光活性化セルソーティング
FcR	Fc受容体
FCS	ウシ胎仔血清
FITC	フルオレセインイソチオシアネート
FSC-(A/H/W)	前方散乱(面積/高さ/幅)
HEK	ヒト胎児腎細胞
IBD	炎症性腸疾患
IC_{50}	50%阻害濃度
IL-7	インターロイキン７
IL-7Rα	インターロイキン７受容体α
JAK	ヤヌスキナーゼ
(e)LNB	(電子)実験ノート
Mab	モノクローナル抗体
PBMCs	末梢血単核細胞
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PE	フィコエリスリン
PerCP/Cy5.5	ペリジニンクロロフィルタンパク質複合体/シアニン5.5
SD	標準偏差
SEM	平均の標準誤差
SSC-(A/H/W)	側方散乱-(面積/高さ/幅)
pSTAT5	リン酸化STAT5
rhIL-7	組換えヒトIL-7
RPMI	ロズウェルパーク記念研究所培地
STAT5	シグナル伝達兼転写活性化因子５

【０２４０】

実施例５：ヒトＰＢＭＣにおけるサイトカイン産生に及ぼすＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの影響

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂを用いて、ＩＬ－７がＴｈ１およびＴｈ１７の機能および分化に果たす役割を調べた。ＣＤ３アゴニスト抗体の存在下、ＩＬ－７で刺激した健常ＰＢＭＣからのサイトカイン分泌に対するＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの効果を評価した。

【０２４１】

健常ボランティアの血液が献血所により提供された：血液は静脈穿刺により採取し、ヘパリンナトリウム（１Ｕ／ｍＬ）を含むポットまたは血液バッグに移した。血液を採取し、ＰＢＭＣ分離のために使用した。

【０２４２】

血液をＰＢＳで２倍希釈し、アキュスピンチューブ中で１５ｍＬのフィコールに重層し、ブレーキをかけずに８００ｒｃｆで２０分間遠心した。血漿をピペットで注意深く取り除き、ＰＢＭＣを含む層を５０ｍＬチューブに注意深く移した。ＰＢＭＣを５０ｍＬのＰＢＳで２回洗浄し（２５０ｒｃｆ、１０分）、次いで５０ｍＬのＲＰＭＩ＋１０％ＦＣＳ＋Ｌ－グルタミンに再懸濁させ、Ｖｉ－ｃｅｌｌ　ＸＲを用いて計数した。

【０２４３】

ＰＢＭＣを５×１０^{6}細胞／ｍＬで培養培地に再懸濁させた。抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）とＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの抗体希釈液を、必要な最終濃度の２．５倍に培養培地で調製した。等量の細胞懸濁液と抗体希釈液（１５０μＬ）を混合し、室温で３０分間インキュベートした。ＩＬ－７を培養培地で最終濃度の５倍に調製し、２０μＬを、１０μｇ／ｍＬの抗ＣＤ３を４℃で一晩プレコートした９６ウェルＵ底ポリスチレンプレートの必要なウェルに添加した。残りの総てのウェルには培養培地を加えた。８０μＬの混合細胞懸濁液／抗体希釈液（２×１０^{6}細胞／ウェル）を９６ウェルプレートの各ウェルに加え、３７℃、５％ＣＯ$_{2}$で４８時間インキュベートした。

【０２４４】

４８時間後、プレートを３００ｒｃｆで５分間遠心し、ペレットを乱すことなく上清を取り、新しい９６ウェルＵ底プレートに移した。上清は、採取後すぐにＥＬＩＳＡ／ＭＳＤに使用するか、またはさらに使用するまで－８０℃で保存した。

【０２４５】

抗ＲＳＶ　ＩｇＧ１の原液濃度は２．８ｍｇ／ｍＬであった。使用当日に解凍し、適切な濃度に希釈した。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの原液濃度は１１．３３ｍｇ／ｍＬであった。使用当日に解凍し、適切な濃度に希釈した。組換えヒトＩＬ－７はＲ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓから購入した。凍結乾燥タンパク質を滅菌ＰＢＳ＋０．１％ウシ血清アルブミンに２５μｇ／ｍＬになるように再懸濁させ、５０μＬアリコートを－２０℃で保存した。使用当日に解凍し、適切な濃度に希釈した。抗ＣＤ３クローンＨＩＴ３ａ．原液は１ｍｇ／ｍＬであった。使用当日に適切な濃度に希釈した。

【０２４６】

【表９】

他の材料

試薬	会社
RPMI	Gibco
FCS	In house
L-グルタミン	In house
96 ウェル平底型 TC 処理ポリスチレンプレート	Costar
96 ウェル丸底型 TC 処理ポリスチレンプレート	Greiner
DPBS	Gibco
アルミホイル蓋	Beckman Coulter
プレートシーラー	Greiner bio-one
U-プレックスバイオマーカーグループ 1 (ヒト)	Mesoscale Discovery

【０２４７】

ＥＣＬシグナルはＭＳＤ装置から得、各アナライトの標準曲線を用いて濃度に変換した。データを正規化したグラフでは、抗ＣＤ３$^{+}$ＩＬ－７サンプルの平均を１００％とし、他の総ての値をそれに対して正規化した。抗体濃度を対数変換し、サイトカイン濃度に対してプロットした。比較のため、ＩＬ－７なし（抗ＣＤ３のみ）のサンプルも各グラフに示した。曲線フィッティングには、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍの以下の非線形フィットを使用した：ｌｏｇ（阻害剤）対応答（３パラメーター）、IC_{50}値はＧｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍで計算した。

【０２４８】

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、濃度依存的にＩＦＮ－γ（図３Ａ）およびＩＬ－１０（図３Ｂ）の分泌を阻害した（ＩＦＮ－γ平均IC_{50}＝１９５．８±１０１ｐＭ；ＩＬ－１０平均IC_{50}＝２０７．２±８６ｐＭ）。データは、３回の独立した実験で評価したｎ＝６の独立ドナーの平均値±ＳＥＭを表す。図３Ｃ、図３Ｄ、図３Ｅ、図３Ｆ、図３Ｇは、ｒｈＩＬ－７および抗ＣＤ３の存在下でのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢによるＩＬ－２の阻害を示す。５名のドナーにおいて、ＩＬ－７刺激後にＩＬ－２産生の増加が見られた。この増加は、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂによって完全に阻害された。

【０２４９】

実施例６：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢはメモリーＴ細胞によるサイトカイン産生を阻害する

Ｔｈ１７細胞の機能と分化におけるＩＬ－７の役割を正確に決定するために、Ｔｈ１７関連サイトカインの分泌をプロファイリングする「ポイズドＴｈ１７（poised Th17）」アッセイを使用した。健常ドナーからT_{mem}細胞を単離し、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下でＩＬ－７とともにインキュベートした。

【０２５０】

ヒト全血は献血所（ＢＤＵ）でドナーから採取された。通常、ドナー１名につき２００ｍＬが静脈穿刺により採取され、抗凝固剤であるクエン酸－ブドウ糖溶液（ＡＣＤ、Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｃ３８２１）が各サンプルに直ちに添加された。ＡＣＤは１５％で添加した（例えば、２００ｍＬの血液に３０ｍＬのＡＣＤを添加）。採血２時間以内に、微生物学的安全キャビネットを使用して、血液を充填済みＬＥＵＣＯＳＥＰチューブ（Ｇｒｅｉｎｅｒ、カタログ番号２２７２８８）にチューブ当たり３０ｍＬ（最大）で均等に分注した。この血液を、スイングバケットローターにて、ブレーキをかけずに、室温、８００×ｇで１５分間遠心した。ＰＢＭＣをＰＢＳで洗浄し（５００×ｇ、１０分間）、次いで１０ｍＬのＰＢＳに再懸濁させ、ＮｕｃｌｅｏＣｏｕｎｔｅｒを用いて計数した。細胞を再び５００×ｇで遠心し、細胞ペレットを5×10^{7}細胞／ｍＬの濃度でＦＡＣＳバッファーに再懸濁させた。

【０２５１】

ヒトＣＤ４$^{+}$メモリーＴ細胞（T_{mem}）ＥａｓｙＳｅｐ濃縮カクテルを細胞懸濁液に５０μＬ／ｍＬ添加した。細胞を室温で１０分間インキュベートした後、ＥａｓｙＳｅｐ磁性粒子を５０μＬ／ｍＬ添加した。懸濁液を再び室温で１０分間インキュベートした後、細胞懸濁液をＥａｓｙＳｅｐマグネットに１０分間置いた。その後、陰性選択を確実にするため、細胞懸濁液をマグネット内に入れたまま新しいチューブに移した。細胞を５００×ｇで１０分間遠心し、細胞培養培地に再懸濁させた。ＮｕｃｌｅｏＣｏｕｎｔｅｒを用いて細胞数を決定した。

【０２５２】

細胞は培養培地で、３７℃、５％CO_2にて一晩休ませた。翌日、細胞を遠心し、2.5×10^{5}細胞／ｍＬの濃度でアッセイ培地に再懸濁させた。組換えｈＩＬ－７を最終濃度２０ｎｇ／ｍＬで細胞に加えた。その後、細胞をＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下、３７℃、５％CO_2で４日間インキュベートし、その後、３７℃、５％CO_2にて、１０ｎＭＰＭＡと１μＭイオノマイシンで１６時間刺激した。

【０２５３】

ＭＳＤを用いた上清からのＩＬ－１７の検出

１６時間のＰＭＡおよびイオノマイシン刺激後、細胞を遠心し、４０μＬの上清を０．

５％のＢｌｏｃｋｅｒ　Ｂで予めブロッキングしたＭＳＤプレートに移した。これらのＭＳＤプレートに抗ＩＬ－１７Ａ捕捉抗体をコーティングした。サンプルを室温で２時間振盪しながらインキュベートした後、プレートをＰＢＳおよび０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で洗浄した。その後、ＭＳＤ　ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ試薬で標識した１０μＬのＩＬ－１７特異的検出抗体を加え、サンプルを振盪しながら室温でさらに２時間インキュベートした。プレートをＰＢＳおよび０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で再度３回洗浄し、２×リードバッファーＴをサンプルに加えた。プレートをＳｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒで読み取った。

【０２５４】

他のサイトカインの検出

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢがＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－αおよびＣＣＬ３の分泌に及ぼす影響の調査を可能とするために、Ｕ－Ｐｌｅｘ　ＭＳＤキットがデザインされた。ＭＳＤ　Ｕ－Ｐｌｅｘプレートは、プレートをリンカー結合捕捉抗体でコーティングすることにより調製した。各捕捉抗体はビオチン化し、ユニークなリンカーが割り当てられた。上清を１００分の１に希釈し、ＭＳＤプレートに移した。サンプルを振盪しながら室温で１時間インキュベートし、その後プレートをＰＢＳおよび０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で洗浄した。その後、ＭＳＤ　ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ試薬で標識した特異的検出抗体５０μＬを加え、サンプルを振盪しながら室温でさらに１時間インキュベートした。プレートをＰＢＳおよび０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で再度３回洗浄し、２×リードバッファーＴをサンプルに加えた。プレートをＳｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒで読み取った。

【０２５５】

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ抗体は、２０ｍＭヒスチジン、１８０ｍＭトレハロース、４０ｍＭアルギニン、８ｍＭメチオニン、０．０５ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ６．０中、原液濃度１１．３３ｍｇ／ｍＬで作製した。抗体をアッセイ培地で２０μｇ／ｍＬの濃度に希釈した。次に、１０点の用量応答曲線を作成するために、アッセイ培地で１：３連続希釈を行った。希釈液をアッセイプレートに移し、抗体の最高最終アッセイ濃度が１０μｇ／ｍＬになるようにした。

【０２５６】

ＢＲＬ－５４３１９ＭＭ（ラパマイシン）は、アッセイ培地中の最終アッセイ濃度１μＭでアッセイの陽性対照として使用した。

【０２５７】

組換えヒトＩＬ－７を滅菌ＰＢＳに２５μｇ／ｍＬで再懸濁させ、５０μＬのアリコートを－２０℃で保存した。これらのアリコートを解凍し、使用当日に適切な濃度に希釈した。

【０２５８】

【表１０】

他の材料

試薬	会社
充填済み Leucosep チューブ	Greiner
ヒト IL-7 ベースキット	MSD
Easy50 EasySep マグネット	Stemcell
Ca2+/Mg2+非含有リン酸緩衝生理食塩水(PBS)	Gibco
IMDM	Gibco
96 ウェル Coster 丸底ポリスチレン無菌プレート、蓋付き透明	Costar
熱非働化ウシ胎仔血清	Hyclone
Xvivo15	Lonza
Penstrep	Invitrogen
Easysep ヒトメモリーCD4+T 細胞濃縮キット	Stem cell
L-グルタミン	Invitrogen
MEM 非必須アミノ酸	Invitrogen
HEPES	Invitrogen
PMA-ホルボール 12 ミリステート 13-アセテート	Sigma
イオノマイシン	Sigma
ピルビン酸ナトリウム	Invitrogen
U-plex バイオマーカーグループ I(ヒト)キット	Mesoscale Discovery
CellTiter-Glo	Promega

【０２５９】

ＦＡＣＳバッファー：２％熱非働化ＦＢＳを含む滅菌ＰＢＳ。

細胞培養培地：４５０ｍＬ　ＩＭＤＭ、５０ｍＬ　ＦＢＳ、５ｍＬ　Ｐｅｎｓｔｒｅｐ、５ｍＬ　Ｌ－グルタミン、５ｍＬ非必須アミノ酸および５ｍＬピルビン酸ナトリウム。

アッセイ培地：５００ｍＬ　Ｘｖｉｖｏ　１５、５ｍＬ　Ｐｅｎｓｔｒｅｐ、５ｍＬ　Ｌ－グルタミン、５ｍＬ　ＨＥＰＥＳ、５ｍＬピルビン酸ナトリウム。

【０２６０】

総てのデータは、各プレートの８つの高値対照ウェルと８つの低値対照ウェルの平均値に対して正規化された。次に、以下の形式の４パラメーター曲線フィットを適用した。

【数１】

$$y = \frac{a-d}{1+\left(x/c\right)^{b}} + d$$

【０２６１】

式中、ａは最小値であり、ｂはＨｉｌｌ勾配であり、ｃはＸＣ５０であり、ｄは最大値である。データは平均ＩＣ$_{50}$とｎ回の実験の平均値の標準偏差として示した。

【０２６２】

健常ドナーの血液から単離したＣＤ４$^{+}$Ｔ$_{mem}$細胞をＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの存在下で４日間ＩＬ－７とともにインキュベートし、その後、それらを採取前に１６時間、ＰＭＡ／イオノマイシンで刺激した。上清へのサイトカイン分泌をＭＳＤにより評価した。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ処理は、ＩＬ－１７（図４Ａ、ＩＣ$_{50}$＝２７０±３１．５９ｐＭ）、ＴＮＦα（図４Ｂ、ＩＣ$_{50}$＝１２７．１±８９．８３ｐＭ）、ＩＬ－６（図４Ｃ、Ｉ

Ｃ$_{50}$＝２０２．０７±９９．６４ｐＭ）、ＩＬ－１０（図４Ｄ、ＩＣ$_{50}$＝１９７．４８±１４８．９１）、ＩＮＦγ（図４Ｅ、ＩＣ$_{50}$＝１５７．９８±８９．５５）およびＣＣＬ３（図４Ｆ、ＩＣ$_{50}$＝１６３．８３±８５．９６）分泌の濃度依存的阻害をもたらした。用量依存的阻害はまた、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＦＮγ、ＴＮＦαおよびＣＣＬ３でも見られた。これらのサイトカイン産生の阻害は、ラパマイシン（１μＭ）陽性対照で達成されたものに対するパーセンテージとして表した。

【０２６３】

実施例７：Ｔ細胞集団の分析

ＭＳにおけるＴ細胞の中心的役割を考慮し、ＲＲＭＳ、ＰＰＭＳおよびＳＰＭＳ患者のＰＢＭＣにおけるＴ細胞集団を分析した。

【０２６４】

総てのヒトサンプルは、国、地域もしくは治験実施機関の倫理委員会により承認されたプロトコールまたは治験審査委員会（ＩＲＢ）承認プロトコールのもと、ＩＣＨ　ＧＣＰに従って患者からインフォームド・コンセントを得て入手した。

【０２６５】

健常ＰＢＭＣはＢＤＵ血液から単離し、使用するまで液体窒素中で凍結保存した。疾患ＰＢＭＣは、承認された外部のヒト組織供給者から供給された。健常対照血液は静脈穿刺により採取し、ヘパリンナトリウム抗凝固剤（１Ｕ／ｍＬ）を含む容器に移した。血液を採取し、１時間以内にＰＢＭＣ単離に使用した。

【０２６６】

予め調製および凍結させた健常対照ヒトＰＢＭＣを使用した。ＰＢＭＣは、１５ｍＬのフィコールに血液を重層することにより調製した。チューブを８００ｇで２０分間、ブレーキをかけずに遠心した。界面の単核球層を５０ｍＬのファルコンチューブに移し、ＰＢＳを４５ｍＬまで上層として加えることで洗浄し、３００ｇで１０分間遠心した。ペレットを元の血液量の５％の凍結培地Ａ（６０：４０　ＦＣＳ：培地）に再懸濁させ、次いで、浸透圧ショックを軽減するために同量の凍結培地Ｂ（８０：２０　ＦＣＳ：ＤＭＳＯ）を滴下した。細胞をクライオバイアルに移し（１ｍＬ／バイアル（約１×１０^{7}細胞））、Ｍｒ　Ｆｒｏｓｔｙ凍結容器で－８０℃、最長１週間凍結し、その後液体窒素に移して長期保存した。

【０２６７】

ＰＢＭＣの回収

細胞を液体窒素保存から取り出して解凍し、直ちに３７℃の水浴に入れ、解凍した。細胞懸濁液を５０ｍＬの遠心チューブに移した後、培地（ＲＰＭＩ　＋　１０％熱非働化ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシンおよび１％グルタミン）を極めてゆっくり加えてＤＭＳＯ濃度を徐々に減少させた。容積が３０ｍＬになったところで、細胞を３００ｇで１０分間遠心し、５ｍＬの培地に再懸濁させて計数し、培地で１５ｍＬとし、上記と同様に遠心し、細胞を５×１０^{6}細胞／１ｍＬとなるように適切な量の培地に再懸濁させた。

【０２６８】

５回の個々の実験のそれぞれで、２名の健常対照（ＨＣ）、２名のＲＲＭＳ、１名のＰＰＭＳおよび１名のＳＰＭＳのドナーＰＢＭＣサンプルを上記のように解凍し、以下のように細胞を処理した。各実験には異なるドナーが使用され、ＨＣは使用した疾患患者ドナーと年齢および性別を概ね一致させた。

【０２６９】

Ｔ細胞表現型分析フローサイトメトリーアッセイ

ＰＢＭＣを５×１０^{6}／ｍＬで培地に再懸濁させた後、１００μＬの細胞をＦＡＣＳチューブ（完全染色用）に、さらに５０μＬのＨＣサンプル（ＦＭＯ対照チューブ用）を移した。細胞を２ｍＬのＦＡＣＳバッファーの添加により洗浄し、３００ｇ、５分間遠心し、ペレットを残液に再懸濁させた。５μＬのヒトＦｃＸ　Ｔｒｕｓｔａｉｎブロックを１０分間添加した後、１００μＬの抗体染色カクテルを添加し、室温で３０分間インキュベ

ートした。細胞を２ｍＬのＦＡＣＳバッファーの添加により洗浄し、３００ｇ、５分間遠心し、ペレットを残液に再懸濁させた。５００μＬの希釈したＬｉｖｅ／Ｄｅａｄ Ｆｉｘａｂｌｅ Ａｑｕａ Ｄｅａｄ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎを加え、室温で２５分間インキュベートした。２ｍＬのＦＡＣＳバッファーの添加により細胞を洗浄し、３００ｇ、５分間遠心し、ペレットを残液に再懸濁させた。２００μＬのＦＡＣＳバッファーを加え、ＢＤ ＦＡＣＳ Ｃａｎｔｏ ＩＩを用いて同日中にサンプルを分析した。

【０２７０】

装置の性能は、サイトメーターセットアップ・トラッキング（ＣＳＴ）ビーズを用いて確認した。これは装置のＱＣ確認であり、使用前にベースラインを設定し、各レーザーの電圧を最適化する。較正結果は、装置のＣＳＴソフトウエアに保存される。

【０２７１】

装置の補正は、ＵｌｔｒａＣｏｍｐ補正ビーズを用い、製造者の指示に従って行った。実験中に細胞を染色するために使用した関連抗体を、補正ビーズを標識するために使用した。実験の補正は、ＦＡＣＳ Ｄｉｖａソフトウエアで利用可能な自動補正機能を用いて、適切に標識されたビーズを用いて行った。補正サンプルの分析後、補正設定を計算し、各実験染色パネルに適用した。

【０２７２】

【表１１】

試薬
PBS (w/o Ca^{2+}およびMg^{2+})
試薬
RPMI1640
L-グルタミン 200mL
Pen/strep
熱非働化FCS
DMSO
Fcx Trustainブロッキング試薬
BD Horizonブリリアントステインバッファー
抗ヒトCD8 AF488 (クローン: RPA-T8)
抗ヒトCD25 PE (クローン: BC96)
抗ヒトCD4 PerCP/Cy5.5 (クローン: RPA-T4)
抗ヒトCD45RO PE/Cy7 (クローン: UCHL1)
抗ヒトCCR7 AF647 (クローン: G043H7)
抗ヒトCD20 APC/Fire750 (クローン: 2H7)
抗ヒトCD127 BV421 (クローン: A019D5)
抗ヒトCD14 BV510 (クローン: M5E2)
抗ヒトCD19 BV510 (クローン: SJ25C1)
抗ヒトCD56 BV510 (クローン: 5.1H11)
抗ヒトCD16 BV510 (クローン: 3G8)
Aqua fixable Live/Deadステイン
UltraComp eBeads補正粒子セット
BD FACSDiva CS&Tリサーチビーズ

装置の記載
Museセルアナライザー (カウンター)
BD Canto IIフローサイトメーター

【０２７３】
サンプルはＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩフローサイトメーターでＢＤ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ　ＦＡＣＳ　Ｄｉｖａソフトウエア（ｖ８．０．１）を用いて取得した。得られた補正済み．ｆｃｓファイルをＦｌｏｗＪｏソフトウエア（ｖ１０．０．８）で解析し、ソフトウエア内のＢａｔｃｈ　Ａｎａｌｙｓｉｓ機能を用いてＥｘｃｅｌで結果を作成した。
【０２７４】
Ｔ細胞集団はＲＲＭＳ、ＰＰＭＳおよびＳＰＭＳ患者のＰＢＭＣで分析した。全患者が治療中（１０／１０のＲＲＭＳ患者がナタリズマブ投与中、総ての進行性ＭＳ患者がステロイドおよび／または対症療法中）であった患者からデータを作成したところ、Ｔｒｅｇ細胞の減少が見られた。健常対照とＭＳ患者のＣＤ４$^{+}$（図５Ａ）、ＣＤ８$^{+}$（図５Ｂ）および制御性Ｔ細胞（図５Ｃ）を、細胞表面上のＣＤ４５ＲＯ、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７およびＣＤ２５発現に基づいてフローサイトメトリーによりプロファイリングした。ＣＤ４$^{+}$またはＣＤ８$^{+}$サブセットのいずれにおいても、健常者と疾患Ｔ細胞集団に差は見られなかった。ＲＲＭＳとＰＰＭＳのＴｒｅｇ集団はＨＣと比較して有意に減少していたが、ＳＰＭＳ患者のＴｒｅｇ数には差は認められなかった。ダネット多重比較検定を用いる一元配置ＡＮＯＶＡで検定した場合、＊＊＊０＜０．０００１、＊０＜０．０５。データは、５回の独立した実験で解析した、各群ｎ＝５～１０名のドナーの平均値±ＳＥＭを表す。エフェクターメモリー＝ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{-}$、セントラルメモリー＝ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ナイーブ＝ＣＤ４５ＲＯ$^{-}$ＣＣＲ７$^{+}$、エフェクター＝ＣＤ４５ＲＯＣＣＲ７$^{-}$、Ｔｒｅｇ＝ＣＤ１２７^{low}／$^{-}$ＣＤ２５$^{+}$。
【０２７５】
実施例８：ＳＴＡＴ５のリン酸化
総てのヒトサンプルは、国、地域もしくは治験実施機関の倫理委員会により承認されたプロトコールまたは治験審査委員会（ＩＲＢ）承認プロトコールのもと、ＩＣＨ　ＧＣＰに従って患者からインフォームド・コンセントを得て入手した。
【０２７６】
健常ＰＢＭＣはＢＤＵ血液から単離し、使用するまで液体窒素中で凍結保存した。疾患ＰＢＭＣは、承認された外部のヒト組織供給者から供給された。
【０２７７】
健常対照血液は静脈穿刺により採取し、ヘパリンナトリウム抗凝固剤（１Ｕ／ｍＬ）を含む容器に移した。血液を採取し、１時間以内にＰＢＭＣ単離に使用した。
【０２７８】
予め調製および凍結させた健常対照ヒトＰＢＭＣを使用した。ＰＢＭＣは、１５ｍＬのフィコールに血液を重層することにより調製した。チューブを８００ｇで２０分間、ブレーキをかけずに遠心した。界面の単核球層を５０ｍＬのファルコンチューブに移し、ＰＢＳを４５ｍＬまで上層として加えることで洗浄し、３００ｇで１０分間遠心した。ペレットを元の血液量の５％の凍結培地Ａ（６０：４０　ＦＣＳ：培地）に再懸濁させ、次いで、浸透圧ショックを軽減するために同量の凍結培地Ｂ（８０：２０　ＦＣＳ：ＤＭＳＯ）を滴下した。細胞をクライオバイアルに移し（１ｍＬ／バイアル（約１×１０^{7}細胞））、Ｍｒ　Ｆｒｏｓｔｙ凍結容器で－８０℃、最長１週間凍結し、その後液体窒素に移して長期保存した。
【０２７９】
細胞を液体窒素保存から取り出して解凍し、直ちに３７℃の水浴に入れ、解凍した。細胞懸濁液を５０ｍＬの遠心チューブに移した後、培地（ＲＰＭＩ　＋　１０％熱非働化ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシンおよび１％グルタミン）を極めてゆっくり加えてＤＭＳＯ濃度を徐々に減少させた。容積が３０ｍＬになったところで、細胞を遠心し（３００ｇで１０分間）、５ｍＬの培地に再懸濁させて計数し、培地を１５ｍＬまで加え、上記と同様に遠心し、細胞を５×１０^{6}細胞／ｍＬとなるように適切な量の培地に再懸濁させた。

【０２８０】
５回の個々の実験のそれぞれで、２名の健常対照（ＨＣ）、２名のＲＲＭＳ、１名のＰＰＭＳおよび１名のＳＰＭＳのドナーＰＢＭＣサンプルを上記のように解凍し、以下のように細胞を処理した。各実験には異なるＨＣドナーが使用され、使用した疾患患者ドナーと年齢および性別を概ね一致させた。
【０２８１】
Ｔ細胞におけるＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂによる、ＩＬ－７により誘導されたｐＳＴＡＴ５の阻害
５×１０^{6}／ｍＬのＰＢＭＣを培地に再懸濁させた後、４５０μＬの細胞を１５ｍＬのファルコンチューブに移し、５μＬのＮｅａｒ　ＩｎｆｒａＲｅｄ　ｌｉｖｅ／ｄｅａｄステインを含む５ｍＬのＰＢＳとともにインキュベートした。細胞を９ｍＬの完全培養培地を添加することで洗浄し、遠心し（３００ｇ、５分間）、細胞ペレットをＡＩＭ　Ｖ無血清培養培地に５×１０^{6}細胞／ｍＬで再懸濁させた。総ての抗体処理とｒｈＩＬ－７刺激は、ＡＩＭ　Ｖ無血清培養培地で最終アッセイ濃度の４倍とした後に１：１で混合し（ＩＬ－７：ｍＡｂ）、室温で１０分間インキュベートした。抗体もＩＬ－７刺激もない場合には培養培地を加えた。使用したＩＬ－７の最終濃度は１ｎｇ／ｍＬ（５７ｐＭ）であった。使用したｍＡｂの最終濃度：５００ｎｇ／ｍＬ（３．３３ｎＭ）。
【０２８２】
１００μＬのＰＢＭＣ懸濁液を各ドナーにつき４本のＦＡＣＳチューブに加えた（５×１０^{5}細胞／試験）。１００μＬの抗体：ＩＬ－７混合液を適当なＦＡＣＳチューブに加えた（培地のみ、ＩＬ－７のみ、ＩＬ－７＋ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７ＢまたはＩＬ－７＋抗ＲＳＶアイソタイプ対照抗体）。チューブを穏やかに混合した後、加湿インキュベーターにて３７℃で２０分間インキュベートした。刺激期間の終了時に、細胞を３００ｇで５分間遠心し、細胞ペレットを再懸濁させ、２５０μＬの予温ＰＨＯＳＦＬＯＷ固定バッファー（１倍）を加えた。サンプルを３７℃でさらに１０分間インキュベートした。固定後、細胞を遠心分離（３００ｇ、５分）によりペレット化し、２ｍＬのＰＢＳで洗浄した。細胞ペレットを１００μＬの氷冷Ｐｅｒｍバッファー ＩＩＩに再懸濁させ、穏やかにボルテックスにかけて混合した。細胞を氷上で３０分間インキュベートした後、１ｍＬのＰＢＳで１回洗浄し、遠心した（３００ｇ、５分間）。細胞を２ｍＬのＰＢＳで洗浄した後、遠心した（３００ｇ、５分間）。
【０２８３】
透過処理後、細胞ペレットをＦＡＣＳバッファーで１：５希釈した２５μＬのＦｃＲブロッキング試薬に再懸濁させた。細胞を室温で１０分間インキュベートした後、検出抗体染色カクテル：５μＬの抗ＣＤ３（ＰｅｒＣＰ／Ｃｙ５．５）、５μＬの抗ＣＤ４（ＡＦ４８８）、５μＬの抗ＣＤ８（ＡＰＣ）、２０μＬの抗ｐ－ＳＴＡＴ５（ＰＥ）および１５μＬのＦＡＣＳバッファー（１試験当たり合計５０μＬ）を添加した。ＦＭＯ対照のために染色をしない場合には、代わりに同量のＦＡＣＳバッファーを加えた。チューブを軽く混合し、遮光して室温（ＲＴ）で３０分間インキュベートした。細胞を２ｍＬのＦＡＣＳバッファーで洗浄し、遠心（３００ｇ、５分間）し、同日にＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩフローサイトメーターを用いて分析するために、ペレットを１００μＬのＦＡＣＳバッファーに再懸濁させた。
【０２８４】
ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩ装置の性能は、サイトメーターセットアップ・トラッキング（ＣＳＴ）ビーズを用いて確認した。これは装置のＱＣ確認であり、使用前にベースラインを設定し、各レーザーの電圧を最適化する。較正結果は、装置のＣＳＴソフトウエアに保存される。
【０２８５】
装置の補正は、ＵｌｔｒａＣｏｍｐ補正ビーズを用い、製造者の指示に従って行った。実験中に細胞を染色するために使用した関連抗体を、適当な補正ビーズタイプを標識するために使用した。ｌｉｖｅ／ｄｅａｄ細胞色素の補正では、１μＬの無希釈色素を１滴の

ＡｒｃＡｍｉｎｅ反応性ビーズに加え、３０分間インキュベートし、洗浄し、ＡｒｃＡｍｉｎｅ陰性ビーズを添加した後すぐにサンプル測定を実施した。実験の補正は、ＦＡＣＳＤｉｖａソフトウエアで利用可能な自動補正機能を用いて、適切に標識されたビーズを用いて行った。補正サンプルの分析後、補正設定を計算し、各実験染色パネルに適用した。

【０２８６】

抗体および試薬

実験のため、抗体アリコートを解凍し、４℃で８週間以内保存した。ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ（抗ＩＬ－７）および抗ＲＳＶアイソタイプ対照。

【０２８７】

【表１２】

試薬	供給者
PBS (w/o Ca^{2+}および Mg^{2+})	Life Technologies
RPMI 1640	Life Technologies
L-グルタミン 200mL	Life Technologies
Pen/Strep	Life Technologies
熱非働化 FCS	Life Technologies
AIM V 培地	Gibco
組換えヒト IL-7	R&D Systems
BD Phosflow(商標) Lyse/Fix バッファー5x	BD Bioscience
BD Phosflow(商標)Perm バッファーIII	BD Biosciences
Fcx Trustain ブロッキング試薬	BioLegend
BD Phosflow(商標)PE マウス抗 STAT5(pY694)	BD Bioscience
マウス抗ヒト CD8 APC (クローン: SK1)	BioLegend
マウス抗ヒト CD4	BioLegend

試薬	供給者
AF488 (クローン: RPA-T4)	
マウス抗ヒト CD3 PerCP/Cy5.5 (クローン:SK7)	BioLegend
Near Infra-Red fixable Live/Dead ステイン	Life Technologies
UltraComp eBeads 補正粒子セット	Life Technologies
ArcAmine 反応性ビーズ	Life Technologies
BD FACSDiva CS&T リサーチビーズ	BD Biosciences

装置の記載
Museセルアナライザー (カウンター)
BD Canto II フローサイトメーター

【０２８８】
サンプルはＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩフローサイトメーターでＢＤ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ　ＦＡＣＳ　Ｄｉｖａソフトウエア（ｖ８．０．１）を用いて取得した。得られた補正済み．ｆｃｓファイルをＦｌｏｗＪｏソフトウエア（ｖ１０．０．８）で解析し、ソフトウエア内のＢａｔｃｈ　Ａｎａｌｙｓｉｓ機能を用いてＥｘｃｅｌで結果を作成した。
【０２８９】
罹患細胞がＩＬ－７に応答する能力を測定し、ＭＳ患者のサンプルにおけるＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの有効性を確認するために、健常対照またはＭＳ患者ドナーのいずれかから単離したＰＢＭＣを、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ　ＩｇＧ１κアイソタイプ対照抗体の非飽和（ＩＣ９０＝５００ｎｇ／ｍＬ（３．３ｎＭ））濃度の存在下、１ｎｇ／ｍＬ（５８ｐＭ）のＩＬ－７で刺激した。
【０２９０】
健常ドナーまたはＭＳ患者（１０名の健常者、１０名のＲＲＭＳ、５名のＰＰＭＳおよび５名のＳＰＭＳ）のＰＢＭＣを、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂまたは抗ＲＳＶ抗体（アイソタイプ対照）の存在下、ｒｈＩＬ－７で刺激した。ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（図６Ａ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞（図６Ｂ）のＳＴＡＴ５のリン酸化をフローサイトメトリーにより評価した。ＩＬ－７刺激は、１ｎｇ／ｍＬ（５８ｐＭ、疾患で報告されたものの約２００倍）で、健常ドナーおよびＭＳ患者由来のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞においてＳＴＡＴ５のリン酸化を誘導した。ＩＬ－７刺激は、５００ｎｇ／ｍＬ、すなわち３．３ｎＭ（非飽和濃度）のＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂによりほとんど完全に無効化された。示されたデータは、ＩＬ－７処理条件に対して正規化したものである。平均値±ＳＥＭ。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ≦０．０１、＊＊＊ｐ≦０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。テューキーの多重比較補正を用いる一元配置ＡＮＯＶＡ。同様の結果がＩＢＤ患者由来のＰＢＭＣのＩＬ－７刺激でも見られた。
【０２９１】
実施例９：疾患におけるＩＬ－７レベル
総てのヒトサンプルは、国、地域もしくは治験実施機関の倫理委員会により承認されたプロトコールまたは治験審査委員会（ＩＲＢ）承認プロトコールのもと、ＩＣＨ　ＧＣＰに従って患者からインフォームド・コンセントを得て入手した。サンプルは使用時まで－８０℃で保存した。
【０２９２】
ＩＬ－７の測定はＳＯＰ法に従って行った。簡単に述べれば、この方法は、サンプルを希釈液４３で１：２希釈するＭＳＤキットのプロトコールに従う。希釈サンプルをプレコートしたＩＬ－７　ＭＳＤプレートでインキュベートした後、ルテニル化抗ＩＬ－７抗体で検出した。血漿サンプル中のＩＬ－７レベルは、ＭＳＤ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ６０００　Ｒｅａｄｅｒを用いて読み取られた、得られたＥＣＬシグナルに正比例する。ＩＬ－７法では、ＭＳＤ　Ｖ－ＰＬＥＸヒトＩＬ－７キット（カタログ番号Ｋ１５１ＲＣＤ）を使用する。
【０２９３】
標準品、対照および未知サンプルのＥＣＬシグナルは、ＭＳＤ装置から導き出され、分析のためにＳｏｆｔｍａｘ　Ｐｒｏ　ＧｘＰにエクスポートした。各メソッドの逆算濃度は、標準曲線と１／ｙ２重み付けを用いた４パラメーター曲線フィッティングモデルを用いて補間した。ＩＬ－７濃度のまとめをＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌに転送した。
【０２９４】
総てのデータは、グラフ化と統計解析のためにＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ　２０１６からＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖ．６に転送した。データは、サンプルマトリックス（血清）とアナライト（ＩＬ－７）に基づいて、Ｐｒｉｓｍの「列表」にコピーした。各データセットが正規分布しているかどうかを判定するために、シャピロ－ウィルク正規性検定を含む列統計検定を各データセットに対して実施した。データが正規分布して

いない場合は、ｙ＝ｌｏｇ（ｙ）の式を用いてデータを変換して分布を正規化した。正規分布を確認するために、変換されたデータに対して列統計検定を再度実施した。

【０２９５】

血清サンプルでは、一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）を用いて群間比較を行った。データの分布は、列統計関数にシャピロ－ウィルク正規性検定を用いて検定した。正規分布でないデータの群間差は、各列の平均順位を互いに比較するために、ダンの多重比較検定を用いるクラスカル－ウォリスの非対応ノンパラメトリック分析を用いて評価した。また、データの分布を正規化するために、ｙ＝ｌｏｇ（ｙ）を用いてデータを変換した。変換後、列統計関数を用いてシャピロ－ウィルク検定を行い、変換がデータの正規分布をもたらしたことを確認した。変換された正規分布データは、次に、各列の平均を互いに比較するために、テューキーの多重比較検定を用いる通常の一元配置、非対応ＡＮＯＶＡを用いて、統計的に有意な差があるかどうかを評価した。

【０２９６】

健常対照（ＨＣ、ｎ＝１０）、クローン病（ｎ＝１５）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ、ｎ＝１５）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ、ｎ＝１５）および原発性シェーグレン症候群（ｐＳＳ、ｎ＝１５）患者からの血清サンプルにおいて、ＩＬ－７レベルを定量した。ＩＬ－７は、クローン病、ＵＣおよびＳＬＥでは健常対照に比べて有意に増加していた（それぞれ７．３、９．４４および５．５３倍）。また、ｐＳＳコホートのＩＬ－７にもわずかな増加が見られた（ＨＣの３．５５倍）。データは、平均±ＳＤである。＊＊ｐ≦０．０１、＊＊＊ｐ≦０．００１、＊＊＊＊ｐ≦０．０００１；ダンの多重比較補正を用いた一元配置ＡＮＯＶＡを用いて血清を分析。図７Ａおよび図７Ｂ。

【０２９７】

実施例１０：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの作製

細胞株をプラスミドでトランスフェクトした。このプラスミドは、それぞれ別のヒトＥＦ１αプロモーターの転写制御下にある、コドンを最適化したＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ重鎖および軽鎖遺伝子を含んでいた。軽鎖定常領域はヒトκであり、重鎖定常領域は、ＬＡＧＡ置換を含むヒトＩｇＧ１である。ＬＡＧＡ置換は、Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａに相当する。トランスフェクトされた細胞株を拡大培養し、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂの発現に基づいて選別した。

【０２９８】

実施例１１：エピトープ結合

装置

Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｎａｐｔ　Ｇ２－Ｓｉ質量分析計

Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｍ　Ｃｌａｓｓ　ＵＰＬＣ

ＬＥＡＰ　Ｈ／Ｄ－Ｘ　ＰＡＬリキッドハンドリングロボット

【０２９９】

溶液

クエンチ溶液：４００ｍＭリン酸カリウム、６Ｍ塩酸グアニジン、０．５Ｍ　ＴＣＥＰ　ｐＨ２．５（サンプルとＮａＯＨでｐＨを調整したクエンチバッファーとを１：１混合した後、混合時にこのｐＨとなる）

希釈溶液バッファー：５０ｍＭリン酸Ｎａ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ　ｐＨ７．０（H_2O中）

【０３００】

タンパク質：

ＩＬ７：濃度：０．６８ｍｇ／ｍＬ（３３μＭ）（ＰＢＳ中）。プロセシング前の配列（配列番号１）：

【化１】

MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASSDCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKR
HICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPT
KSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEHHHHHH

分泌リーダー(上記の下線)

【０３０１】

ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは、ＨＥＫ細胞で生産し、１５ｍｇ／ｍＬ（１００μＭ）（ＰＢＳ中）で使用した。

【０３０２】

ＨＤＸ

希釈バッファーは、次の通りであった。

非重水素化：H_2O中、５０ｍＭリン酸Ｎａ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ　ｐＨ７．０

重水素化：D_2O中、５０ｍＭリン酸Ｎａ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ　ｐＤ６．６

【０３０３】

最初の試験では、消化の質とシグナル強度を確認するために、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂを単回実施で試験した。

【０３０４】

ＨＤＸ実験では、ＩＬ７：ｍＡｂ混合物を以下のように調製した。

「Ａｐｏ」サンプルは、２０μＬの濃縮ＩＬ７、１５μＬのＰＢＳおよび２５μＬの希釈バッファーから構成された。「ｍＡｂ」サンプルは、２０μＬの濃縮ＩＬ７、１５μＬのＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂおよび２５μＬの希釈バッファーで構成された。これにより、ＩＬ７の最終公称濃度は５０μＭ、ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂは２５μＭとなった。サンプルは氷上で調製し、分析まで０℃で保持した。

【０３０５】

ｍＡｂ結合実験では、サンプルに、ＬＥＡＰ　Ｈ／Ｄ－Ｘ　ＰＡＬロボットを用い、重水素化バッファーでの１０倍希釈を用いる標準的な重水素化法を行った。タンパク質サンプルを０℃のラックに入れた。６μＬのタンパク質サンプルを２０℃に保持したバイアルに移し、次いで５４μＬの希釈バッファー（０時点では非重水素化、その他の時点では重水素化）を加えて水素交換を開始した。適切な時間インキュベートした後、このサンプルの５０μＬを吸引し、５０μＬのクエンチ溶液（４００ｍＭリン酸ナトリウム、６Ｍ塩酸グアニジン、０．５Ｍトリス－カルボキシエチルホスフィン［サンプルと混合後ｐＨ２．５］）を含む予冷バイアル（０℃）に移した。１分間混合およびインキュベートした後、このサンプルの９０μＬを再吸引し、ＨＤＸマネージャーに移し、１００μＬのループを通して固定化ペプシンカラム（Ｅｎｚｙｍａｔｅ　ＢＥＨ、２．１×３０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ　＃１８６００７２３、１５℃に保持）に５０μＬ／分で注入した。得られたペプチドを０．２％ギ酸で溶出し、Ｖａｎｇｕａｒｄ　ＢＥＨ　Ｃ１８プレカラム（２．１×５ｍｍ；Ｗａｔｅｒｓ　＃１８６００３９７５）に捕捉した。その後、捕捉カラムを分析用逆相カラム（ＢＥＨ　Ｃ１８、１×１００ｍＭ、Ｗａｔｅｒｓ　＃１８６００２３４６）にインラインで切り替え、Ａ＝水中、０．２％ギ酸、０．０３％トリフルオロ酢酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．２％ギ酸の、以下の勾配を用いてペプチドを溶出した：

【０３０６】

【表１３】

ステップ	時間(分)	流速(uL/分)	%A	%B	曲線
1.	開始	40.000	88.0	12.0	
2.	8.00	40.000	64.0	36.0	6
3.	9.00	40.000	5.0	95.0	6
4.	10.00	40.000	5.0	95.0	6
5.	10.50	40.000	88.0	12.0	6
6.	11.50	40.000	5.0	95.0	6
7.	13.00	40.000	5.0	95.0	6
8.	13.50	40.000	88.0	12.0	6
9.	15.00	40.000	88.0	12.0	6

【０３０７】
勾配相の間、ペプシンカラムは２５μＬ／分で、ペプシン洗浄バッファー（２Ｍグアニジン－ＨＣｌ、０．８％ギ酸、５％アセトニトリル、５％プロパン－２－オール　ｐＨ２．５）、２×８０μＬで洗浄し、次のサンプルに備えて０．２％ギ酸に２５μＬ／分で戻した。分析カラムからの溶出液を、ＥＳＩ－ＭＳを用い、ポジティブ、分離モードで動作するＷａｔｅｒｓ　Ｓｙｎａｐｔ　Ｇ２－Ｓｉ質量分析計を使用し、連続データを収集しつつ分析した。ロイシン－エンケファリンイオンとＧｌｕ－Ｆｉｂイオンを含むロックスプレーデータも取得した。ペプチド同定サンプルについては、ＭＳｅデータを取得し（コリジョンセル内で低エネルギー条件と高エネルギー条件を交互に取得）、確実なペプチド同定に役立つフラグメンテーションデータを得た。ＨＤＸサンプルでは、１回の低エネルギー取得（＋ロックスプレー）を取得した。
【０３０８】
最初のサンプルは、ＰｒｏｔｅｉｎＬｙｎｘ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｓｅｒｖｅｒｖ３．０．２（Ｗａｔｅｒｓ）を使用してペプチド検索リストを作成するためにＭＳ^{e}モードで実行した。ＨＤＸサンプルは、重水素化時間を０、０．５および５分として二反復で実行した。ペプチド検索リストをＤｙｎａｍＸ　ｖ３．０（Ｗａｔｅｒｓ）にインポートし、ＨＤＸサンプルで検索する高品質なペプチド（最小強度＞１０，０００、ペプチドスコア＞７．０）が得られるようにフィルタリングした。次に、ＨＤＸサンプルのデータを取り込み、各サンプルの各同定ペプチドについて重水素化を決定するために処理した。ペプチドとイオンの割り当てを手動で確認し、必要であれば精査した。
【０３０９】
ペプチドレベルのデータを残基レベルのデータに補間するために（ヒートマップと構造表示を可能にするために）、ＤｙａｎａｍＸがヒートマップを生成するために用いているアルゴリズムを使用し、各残基について、最も短い重複ペプチドからのデータを使用した（２つの重複ペプチドが同じ長さの場合、Ｎ末端に最も近いペプチドを使用した）。
【０３１０】
結果
残基６７～８１（完全長非処理構築物の符番）の領域の２つのペプチドがｍＡｂの存在下で強い保護を示した。
（配列番号１２－ＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦＬ）
（配列番号１６－ＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦ）
【０３１１】
ここでも、残基６７～８１にわたる領域は明確な保護シグナルを示した。さらに、ヒートマップデータをＩＬ７（ＩＬ７Ｒαとの複合体）の利用可能な３次元構造、および残基６７～８１にわたる保護領域（ＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦＬ）にマッピングした。この領域は、受容体ＩＬ７Ｒαと相互作用するＩＬ７の領域から遠位であった。エピトープは折り畳まれたタンパク質上のＩＬ７Ｒαとγ鎖の相互作用部位に隣接している。

【０３１２】
実施形態
本開示の他の態様および実施形態は、以下の例示的実施形態から明らかになる。
【０３１３】
実施形態：
実施形態１
配列番号１２に示されるヒトＩＬ－７のアミノ酸配列内の１または２以上のアミノ酸残基に結合するＩＬ－７結合タンパク質。
【０３１４】
実施形態２
ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８１（配列番号１２）を重水素交換から保護する、実施形態１のＩＬ－７結合タンパク質。
【０３１５】
実施形態３
ＨＤＸ－ＭＳ分析において、ＩＬ－７の残基６７～８０（配列番号１６）を重水素交換から保護する、実施形態１のＩＬ－７結合タンパク質。
【０３１６】
実施形態４
１００ｎＭ以下のＫＤで、ＩＬ－７Ｒα結合部位に隣接してヒトＩＬ－７に結合し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ競合結合アッセイで測定した場合に、ＩＬ－７ＲへのＩＬ－７の結合を阻害するＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメント。
【０３１７】
実施形態５
（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２または（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる、実施形態１～４のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３１８】
実施形態６
（ａ）配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２または（ｃ）配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる、実施形態１～５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３１９】
実施形態７
配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる、実施形態１～６のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２０】
実施形態８
配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも９５％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメント。
【０３２１】
実施形態９
（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２または（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３のうち少なくとも１つを含んでなる、実施形態８のＩＬ－７結合タンパク質。

【０３２２】
実施形態１０
配列番号６に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖ＣＤＲ３を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメント。
【０３２３】
実施形態１１
配列番号９に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメント。
【０３２４】
実施形態１２
配列番号５に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域軽鎖を含んでなる、実施形態１０または１１のＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２５】
実施形態１３
配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する可変領域軽鎖を含んでなる、実施形態１～１２のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２６】
実施形態１４
配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ１、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖ＣＤＲ３を含んでなる、実施形態１～１３のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２７】
実施形態１５
配列番号９に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ２および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖ＣＤＲ３を含んでなる、実施形態１～１４のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２８】
実施形態１６
配列番号４に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する可変領域重鎖を含んでなる、実施形態１～１５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３２９】
実施形態１７
配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでなる可変領域重鎖を含んでなる、実施形態１～１６のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３３０】
実施形態１８
配列番号３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなる、実施形態１～１７のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３３１】
実施形態１９
配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる、実施形態１～１８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３３２】
実施形態２０

ＩＬ－７結合タンパク質が低減したＡＤＣＣおよび／または補体活性化あるいは低減したエフェクター機能を有するように、ＩＬ－７結合タンパク質が定常領域を含んでなる、実施形態１～１９のいずれか一項に記載のＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３３】

実施形態２１

ＩＬ－７結合タンパク質が、ＥＵナンバリングに従って位置２３５および２３７にアラニン残基を有する重鎖Ｆｃドメインを含んでなる、実施形態２０に記載のＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３４】

実施形態２２

配列番号２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる、実施形態１～２１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３５】

実施形態２３

配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖を含んでなる、実施形態１～２２のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３６】

実施形態２４

配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでなる重鎖および配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでなる軽鎖を含んでなる、実施形態１～２３のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３７】

実施形態２５

ＩＬ－７結合タンパク質が、抗体またはその抗原結合部分である、実施形態１～２４のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３８】

実施形態２６

抗体がモノクローナル抗体である、実施形態２５のＩＬ－７結合タンパク質。

【０３３９】

実施形態２７

モノクローナル抗体がＩｇＧ１である、実施形態２６のＩＬ－７結合タンパク質。

【０３４０】

実施形態２８

ＩＬ－７結合タンパク質が、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体である、実施形態１～２７のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３４１】

実施形態２９

ＩＬ－７結合タンパク質が、ヒト化抗体である、実施形態１～２８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３４２】

実施形態３０

ＩＬ－７結合タンパク質が、ヒト抗体である、実施形態１～２９のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３４３】

実施形態３１

ＩＬ－７結合タンパク質が、ＩＬ－７に結合して中和する、実施形態１～３０のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３４４】

実施形態３２

ＩＬ－７結合タンパク質が、天然ＩＬ－７に結合する、実施形態１～３１のいずれかの

ＩＬ－７結合タンパク質。
【０３４５】
実施形態３３
ＩＬ－７結合タンパク質が、循環ＩＬ－７に結合する、実施形態１～３２のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３４６】
実施形態３４
ＩＬ－７結合タンパク質が、単離されたＩＬ－７結合タンパク質である、実施形態１～３３のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３４７】
実施形態３５
ＩＬ－７に結合し、末梢血単核細胞からのＩＬ－７依存性ＩＦＮ－γまたはＩＬ－１０分泌を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する、実施形態１～３４のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３４８】
実施形態３６
ＩＬ－７に結合し、ＣＤ４＋Ｔ細胞におけるＩＬ－７依存性ＳＴＡＴ５リン酸化を１ｎＭ以下のIC_{50}で阻害する、実施形態１～３５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３４９】
実施形態３７
ＩＬ－７結合タンパク質が、可逆的二量体である、実施形態１～３６のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３５０】
実施形態３８
ＣＤ４＋Ｔ細胞および／またはＣＤ８＋Ｔ細胞のシグナル伝達、活性化、サイトカイン産生および増殖を阻害する、実施形態１～３７のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３５１】
実施形態３９
実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質をコードする核酸。
【０３５２】
実施形態４０
軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる、実施形態３９の核酸。
【０３５３】
実施形態４１
軽鎖をコードする配列番号１３に示される核酸配列を含んでなる、実施形態３９または４０の核酸。
【０３５４】
実施形態４２
重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含んでなる、実施形態３９～４１のいずれかの核酸。
【０３５５】
実施形態４３
重鎖をコードする配列番号１４に示される核酸配列を含んでなる、実施形態３９～４２のいずれかの核酸。
【０３５６】
実施形態４４
シグナルペプチドをコードする配列番号１５に示される核酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列をさらに含んでなる、実施形態３９～４３のいずれかの核酸。
【０３５７】

実施形態４５
　実施形態３９～４４のいずれか一項に記載の核酸を含んでなるベクター。
【０３５８】
実施形態４６
　哺乳動物細胞で機能するプロモーターをさらに含んでなる、実施形態４５のベクター。
【０３５９】
実施形態４７
　実施形態３９～４４のいずれかの核酸、または実施形態４５もしくは４６のベクターを含んでなる宿主細胞。
【０３６０】
実施形態４８
　ＣＨＯ細胞である、実施形態４７の宿主細胞。
【０３６１】
実施形態４９
　実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質を作製する方法であって、実施形態４７または４８の宿主細胞を培地中で維持して、ＩＬ－７結合タンパク質を生産する工程、および宿主細胞により生産されたＩＬ－７結合タンパク質を単離または精製する工程を含んでなる、方法。
【０３６２】
実施形態５０
　実施形態４９の方法により生産されたＩＬ－７結合タンパク質。
【０３６３】
実施形態５１
　ＩＬ－７への結合を、実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質と競合するＩＬ－７結合タンパク質。
【０３６４】
実施形態５２
　薬学上許容可能な担体と、ＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメントとを含んでなる医薬組成物であって、ＩＬ－７結合タンパク質またはそのＩＬ－７結合フラグメントが、配列番号１２に示される配列のうち少なくとも５個の連続するアミノ酸を含んでなるエピトープにおけるＩＬ－７に対する結合を示す、医薬組成物。
【０３６５】
実施形態５３
　ＩＬ－７結合タンパク質が実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質である、実施形態５２の医薬組成物。
【０３６６】
実施形態５４
　実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質と、薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。
【０３６７】
実施形態５５
　少なくとも１種の付加的治療薬をさらに含んでなる、実施形態５２～５４のいずれかの医薬組成物。
【０３６８】
実施形態５６
　ｐＨ４．５～７．０である、実施形態５２～５５のいずれかの医薬組成物。
【０３６９】
実施形態５７
　ｐＨ５．５、６．０、６．２または６．５である、実施形態５２～５６のいずれかの医薬組成物。

【０３７０】
実施形態５８
療法において使用するための実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３７１】
実施形態５９
それを必要とする対象における自己免疫性および／または炎症性病態を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質または実施形態５２～５７の医薬組成物を投与する工程を含んでなる、方法。
【０３７２】
実施形態６０
投与が経動脈、皮下、皮内、腫瘍内、リンパ節内、髄内、筋肉内、静脈内または腹膜内投与である、実施形態５９の方法。
【０３７３】
実施形態６１
投与が皮下投与である、実施形態６０に記載の方法。
【０３７４】
実施形態６２
治療上有効な量が少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇまたは４０ｍｇ／ｋｇである、実施形態５９～６１のいずれかの方法。
【０３７５】
実施形態６３
治療上有効な量が約３ｍｇ／ｋｇである、実施形態５９～６２のいずれかの方法。
【０３７６】
実施形態６４
治療上有効な量が対象に少なくともおよそ１～６０日ごとに１回投与される、実施形態５９～６３のいずれかの方法。
【０３７７】
実施形態６５
治療上有効な量が対象に４週間ごとに１回投与される、実施形態５９～６４のいずれかの方法。
【０３７８】
実施形態６６
自己免疫性および／または炎症性病態がシェーグレン症候群である、実施形態５９～６５のいずれかの方法。
【０３７９】
実施形態６７
自己免疫性および／または炎症性病態が関節リウマチである、実施形態５９～６５のいずれかの方法。
【０３８０】
実施形態６８
自己免疫性および／または炎症性病態が多発性硬化症である、実施形態５９～６５のいずれかの方法。
【０３８１】
実施形態６９
多発性硬化症がクリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である、実施形態６８の方法。
【０３８２】
実施形態７０
自己免疫性および／または炎症性病態がクローン病である、実施形態５９～６５のいず

れかの方法。
【０３８３】
実施形態７１
自己免疫性および／または炎症性病態が潰瘍性大腸炎である、実施形態５９～６５のいずれかの方法。
【０３８４】
実施形態７２
自己免疫性および／または炎症性病態が紅斑性狼瘡である、実施形態５９～６５のいずれかの方法。
【０３８５】
実施形態７３
自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造における、実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質の使用。
【０３８６】
実施形態７４
自己免疫性および／または炎症性病態がシェーグレン症候群である、実施形態７３の使用。
【０３８７】
実施形態７５
自己免疫性および／または炎症性病態が関節リウマチである、実施形態７３の使用。
【０３８８】
実施形態７６
自己免疫性および／または炎症性病態が多発性硬化症である、実施形態７３の使用。
【０３８９】
実施形態７７
多発性硬化症がクリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である、実施形態７６の使用。
【０３９０】
実施形態７８
自己免疫性および／または炎症性病態がクローン病である、実施形態７３の使用。
【０３９１】
実施形態７９
自己免疫性および／または炎症性病態が潰瘍性大腸炎である、実施形態７３の使用。
【０３９２】
実施形態８０
自己免疫性および／または炎症性病態が紅斑性狼瘡である、実施形態７３の使用。
【０３９３】
実施形態８１
自己免疫性および／または炎症性病態の治療における使用のための、実施形態１～３８のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３９４】
実施形態８２
自己免疫性および／または炎症性病態がシェーグレン症候群である、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３９５】
実施形態８３
自己免疫性および／または炎症性病態が関節リウマチである、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。
【０３９６】
実施形態８４

自己免疫性および／または炎症性病態が多発性硬化症である、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３９７】

実施形態８５

多発性硬化症がクリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性である、実施形態８４の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３９８】

実施形態８６

自己免疫性および／または炎症性病態がクローン病である、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。

【０３９９】

実施形態８７

自己免疫性および／または炎症性病態が潰瘍性大腸炎である、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。

【０４００】

実施形態８８

自己免疫性および／または炎症性病態が紅斑性狼瘡である、実施形態８１の使用のためのＩＬ－７結合タンパク質。

【０４０１】

実施形態８９

疾患または病態の診断のための実施形態１～３８または５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質の使用。

【０４０２】

実施形態９０

ある部分またはその抗原フラグメントに結合された、実施形態１～３８または５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる組成物。

【０４０３】

実施形態９１

その部分がＩＬ－７またはそのフラグメントである、実施形態９０の組成物。

【０４０４】

実施形態９２

実施形態１～３８または５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる固相支持体。

【０４０５】

実施形態９３

アレイである、実施形態９２の固相支持体。

【０４０６】

実施形態９４

ａ．実施形態９２または９３の固相支持体、および

ｂ．シグナルを検出するためのプロセッサ、ここで、このシグナルは、実施形態１～３８または５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質へのある部分の結合の指標となる、

を含んでなる、デバイス。

【０４０７】

実施形態９５

実施形態１～３８もしくは５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質または実施形態５２～５７のいずれかの医薬組成物を含んでなる、充填済み注射器またはオートインジェクターデバイス。

【０４０８】

実施形態９６

実施形態１～３８または５０～５１のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質および使用説明書を含んでなるキット。

【０４０９】

実施形態９７

配列番号１８、配列番号２０または配列番号２２に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する軽鎖を含んでなるＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１０】

実施形態９８

配列番号１８、配列番号２０または配列番号２２のＣＤＲと少なくとも８０％の同一性を含んでなる、実施形態９７のＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１１】

実施形態９９

配列番号１９、配列番号２１または配列番号２３に示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％の同一性を有する重鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１２】

実施形態１００

配列番号１９、配列番号２１または配列番号２３のＣＤＲと少なくとも８０％の同一性を含んでなる、実施形態９９のＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１３】

実施形態１０１

配列番号１８、配列番号２０または配列番号２２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖および配列番号１９、配列番号２１または配列番号２３に示されるアミノ酸配列を有する重鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１４】

実施形態１０２

配列番号１８、配列番号２０または配列番号２２のＣＤＲおよび配列番号１９、配列番号２１または配列番号２３のＣＤＲを含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１５】

実施形態１０３

配列番号１８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖および配列番号１９に示されるアミノ酸配列を有する重鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１６】

実施形態１０４

配列番号２０に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖および配列番号２１に示されるアミノ酸配列を有する重鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１７】

実施形態１０５

配列番号２２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖および配列番号２３に示されるアミノ酸配列を有する重鎖を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４１８】

実施形態１０６

実施形態９７～１０５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質を含んでなる、組成物。

【０４１９】

実施形態１０７

自己免疫性および／または炎症性病態の治療における使用のための、実施形態９７～１０５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質であって、自己免疫性および／または炎症性病態が、シェーグレン症候群、関節リウマチ、多発性硬化症（クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性）、クローン病、潰瘍性大腸炎または紅斑性狼瘡を含んでなる、ＩＬ－７結合タンパク質。

【０４２０】

実施形態１０８
対象に実施形態１０６の組成物を投与する工程を含んでなる、自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための方法。
【０４２１】
実施形態１０９
自己免疫性および／または炎症性病態が、シェーグレン症候群、関節リウマチ、多発性硬化症（クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性）、クローン病、潰瘍性大腸炎または紅斑性狼瘡を含んでなる、実施形態１０８の方法。
【０４２２】
実施形態１１０
自己免疫性および／または炎症性病態の治療のための医薬の製造における、実施形態９７～１０５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質の使用。
【０４２３】
実施形態１１１
自己免疫性および／または炎症性病態が、シェーグレン症候群、関節リウマチ、多発性硬化症（クリニカリーアイソレーテッドシンドローム、再発寛解型、一次進行性または二次進行性）、クローン病、潰瘍性大腸炎または紅斑性狼瘡を含んでなる、実施形態１１０の使用。
【０４２４】
実施形態１１２
実施形態９７～１０５のいずれかのＩＬ－７結合タンパク質および使用説明書を含んでなるキット。
【０４２５】
配列
配列番号１：リーダー配列を含むヒトＩＬ－７配列
ＭＦＨＶＳＦＲＹＩＦＧＬＰＰＬＩＬＶＬＬＰＶＡＳＳＤＣＤＩＥＧＫＤＧＫＱＹＥＳＶ
ＬＭＶＳＩＤＱＬＬＤＳＭＫＥＩＧＳＮＣＬＮＮＥＦＮＦＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦ
ＬＦＲＡＡＲＫＬＲＱＦＬＫＭＮＳＴＧＤＦＤＬＨＬＬＫＶＳＥＧＴＴＩＬＬＮＣＴＧＱ
ＶＫＧＲＫＰＡＡＬＧＥＡＱＰＴＫＳＬＥＥＮＫＳＬＫＥＱＫＫＬＮＤＬＣＦＬＫＲＬＬ
ＱＥＩＫＴＣＷＮＫＩＬＭＧＴＫＥＨ
【０４２６】
配列番号２：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ重鎖
【化２】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYGVH**WVRQAPGKGLEWLA**AIWTGGSTDYNSAFSS**RFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**NGYGESFAY**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAG
APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４２７】
配列番号３：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ軽鎖
【化３】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASESLDHDGDSYIN**WYQQKPGKAPKLLIY**MGSNVEF**GVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYC**QQSNVDPLT**FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０４２８】
配列番号４：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　V_H
【化４】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYGVH**WVRQAPGKGLEWLA**AIWTGGSTDYNSAFSS**RFTISRDNSKNT
LYLQM NSLRAEDTAVYYCAR**NGYGESFAY**WGQGTLVTVSS

【０４２９】
配列番号５：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　V_L
【化５】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASESLDHDGDSYIN**WYQQKPGKAPKLLIY**MGSNVEF**GVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPE DFATYYC**QQSNVDPLT**FGGGTKVEIK

【０４３０】
配列番号６：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＨ１
ＳＹＧＶＨ
【０４３１】
配列番号７：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＨ２
ＡＩＷＴＧＧＳＴＤＹＮＳＡＦＳＳ
【０４３２】
配列番号８：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＨ３
ＮＧＹＧＥＳＦＡＹ
【０４３３】
配列番号９：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＬ１
ＫＡＳＥＳＬＤＨＤＧＤＳＹＩＮ
【０４３４】
配列番号１０：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＬ２
ＭＧＳＮＶＥＦ
【０４３５】
配列番号１１：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ　ＣＤＲＬ３
ＱＱＳＮＶＤＰＬＴ
【０４３６】
配列番号１２：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ第１保護部位
ＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦＬ
【０４３７】
配列番号１３：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ軽鎖をコードする核酸配列
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡ
ＧＣＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＡ
ＧＴＣＣＣＴＧＧＡＣＣＡＣＧＡＣＧＧＣＧＡＣＡＧＣＴＡＣＡＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣ
ＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＧＴＧＧＡＧＴＴＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＴＡＧ
ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ
ＡＧＣＣＴＣＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣ
ＡＧＡＧＣＡＡＣＧＴＧＧＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡ
ＧＧＴＧＧＡＧＡＴＴＡＡＧＣＧＴＡＣＧＧＴＧＧＣＣＧＣＣＣＣＣＡＧＣＧＴＧＴＴＣ
ＡＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＧＣＧＡＴＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧ
ＣＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＴＧＴＣＴＧＣＴＧＡＡＣＡＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＣＣＧＧＧＡ
ＧＧＣＣＡＡＧＧＴＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＴＧＣＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣ
ＧＧＣＡＡＣＡＧＣＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧ

ＡＣＴＣＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡ
ＧＧＣＣＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＧＣＡＣＡＡＧＧＴＧＴＡＣＧＣＣＴＧＴＧＡＧＧＴＧ
ＡＣＣＣＡＣＣＡＧＧＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＣＣＣＧＴＧＡＣＣＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡ
ＡＣＣＧＧＧＧＣＧＡＧＴＧＣ

【０４３８】

配列番号１４：ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ重鎖をコードする核酸配列

ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＣＧＧＡＡＧＧＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴ
ＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＧＧＧＴＣＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣ
ＣＣＣＧＧＡＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＧＧＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＧＡＣＣＧ
ＧＣＧＧＣＴＣＣＡＣＣＧＡＣＴＡＣＡＡＣＡＧＣＧＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣＡＧＧＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧ
ＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴ
ＡＴＴＧＣＧＣＡＡＧＧＡＡＣＧＧＣＴＡＣＧＧＣＧＡＧＡＧＣＴＴＣＧＣＣＴＡＣＴＧ
ＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＣＣＡＧＣＡＣＣ
ＡＡＧＧＧＣＣＣＣＡＧＣＧＴＧＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＡＡＧＡ
ＧＣＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＡＧＣＣＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡ
ＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＧＣＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＴＣＣＴＧＧＡＡＣＡＧＣ
ＧＧＡＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＧＣ
ＴＧＣＡＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣ
ＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＴ
ＡＡＣＧＴＧＡＡＣＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡ
ＡＧＧＴＧＧＡＧＣＣＣＡＡＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣＡＡＧＡＣＣＣＡＣＡＣＣＴＧＣＣＣ
ＣＣＣＣＴＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＧＡＧＣＴＧＧＣＣＧＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＧＴＧ
ＴＴＣＣＴＧＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＧＣＣＴＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＧＡＴＧＡＴＣＡ
ＧＣＡＧＡＡＣＣＣＣＣＧＡＧＧＴＧＡＣＣＴＧＴＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＧＴＧＡＧ
ＣＣＡＣＧＡＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣ
ＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＣＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＣＡＡＧＣＣＣＡＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＣＡＧＴＡＣＡＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＣＧＧＧＴＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＧＴＧＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＴＴＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧ
ＴＧＴＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＴＧＣＣＣＣＴＡＴＣＧＡＧＡ
ＡＡＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＡＧＧＣＣＡＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＣＡＧＡＧＡＧＣＣＣＣＡ
ＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＡＧＣＡＧＡＧＡＴＧＡＧＣＴＧＡＣＣＡＡＧ
ＡＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＧＧＧＣＴＴＣＴＡＣＣ
ＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＣＧＧＣＣＡＧＣＣ
ＣＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＣＣＣＣＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣ
ＧＡＴＧＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＣＣＴＧＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＧＡＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＡＡＣＧＴＧＴＴＣＡＧＣＴＧＣＴＣＣＧＴ
ＧＡＴＧＣＡＣＧＡＧＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＡＴＣＡＣＴＡＣＡＣＣＣＡＧＡＡＧＡＧＣ
ＣＴＧＡＧＣＣＴＧＴＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＧ

【０４３９】

配列番号１５：シグナル伝達ペプチドをコードする核酸配列

ＡＴＧＧＧＣＴＧＧＴＣＣＴＧＣＡＴＣＡＴＣＣＴＧＴＴＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＣＣＧ
ＣＣＡＣＣＧＧＴＧＴＧＣＡＣＡＧＣ

【０４４０】

配列番号１６：　ＤＲＳＰＡＩ－Ｌ７Ｂ第２保護部位

ＦＫＲＨＩＣＤＡＮＫＥＧＭＦ

【０４４１】

配列番号１７：ヒトＩＬ－７配列（分泌リーダーを含まない）

ＤＣＤＩＥＧＫＤＧＫＱＹＥＳＶＬＭＶＳＩＤＱＬＬＤＳＭＫＥＩＧＳＮＣＬＮＮＥＦＮ

FFKRHICDANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLL
KVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLK
EQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH

【０４４２】

配列番号１８：Ａ１２９０軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDDDGDSFINWY
QQKPGKAPKLLIYVASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

【０４４３】

配列番号１９：Ａ１２９０重鎖

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGLHWVRQA
PGKGLEWLAAIWTGGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARNGYGESFAYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

【０４４４】

配列番号２０：Ａ１２９１軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASHSVDDDGDSYMNWY
QQKPGKAPKLLIYMASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

【０４４５】

配列番号２１：Ａ１２９１重鎖

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGLHWVRQA
PGKGLEWLAAIWTGGSTDYNAEFSSRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARNGYGESFAYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

【０４４６】

配列番号２２：Ａ１２９４軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDDDGDSYMNWY

QQKPGKAPKLLIYMASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

【0447】

配列番号23：A1294重鎖

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGVHWVRQA
PGKGLEWLAAIWSGGSTDYNVAFSSRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARNGYGESFAYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

【0448】

配列番号24：A1290 V_L

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDDDGDSFINWY
QQKPGKAPKLLIYVASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGGGTKVEIK

【0449】

配列番号25：A1290 V_H

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGLHWVRQA
PGKGLEWLAAIWTGGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARNGYGESFAYWGQGTLVTVSS

【0450】

配列番号26：A1290 CDRH1

SYGLH

【0451】

配列番号27：A1290 CDRH2

AIWTGGSTDYNAAFIS

【0452】

配列番号28：A1290 CDRH3

NGYGESFAY

【0453】

配列番号29：A1290 CDRL1

KASQSVDDDGDSFIN

【0454】

配列番号30：A1290 CDRL2

VASNLES

【0455】

配列番号31：A1290 CDRL3

QQSNEDPLT

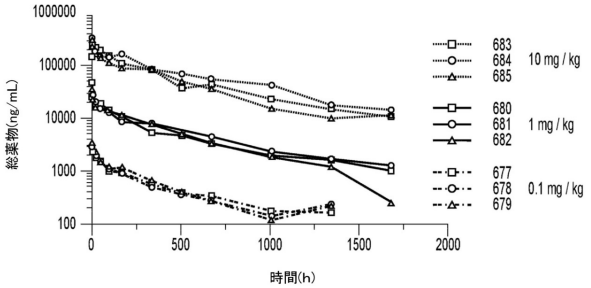
【0456】

配列番号32：A1291 V_L

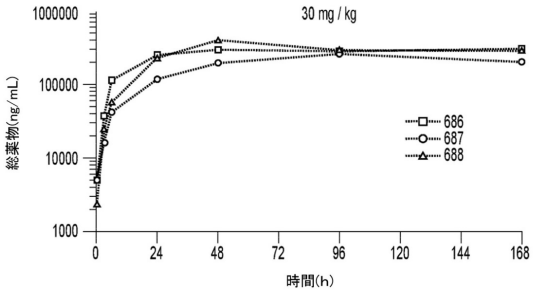
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASHSVDDDGDSYMNWY

ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＭＡＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＮＥＤＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
【０４５７】
配列番号３３：Ａ１２９１　V_H
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＬＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＬＡＡＩＷＴＧＧＳＴＤＹＮＡＥＦＳＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＮＧＹＧＥＳＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
【０４５８】
配列番号３４：Ａ１２９１　ＣＤＲＨ１
ＳＹＧＬＨ
【０４５９】
配列番号３５：Ａ１２９１　ＣＤＲＨ２
ＡＩＷＴＧＧＳＴＤＹＮＡＥＦＳＳ
【０４６０】
配列番号３６：Ａ１２９１　ＣＤＲＨ３
ＮＧＹＧＥＳＦＡＹ
【０４６１】
配列番号３７：Ａ１２９１　ＣＤＲＬ１
ＫＡＳＨＳＶＤＤＤＧＤＳＹＭＮ
【０４６２】
配列番号３８：Ａ１２９１　ＣＤＲＬ２
ＭＡＳＮＬＥＳ
【０４６３】
配列番号３９：Ａ１２９１　ＣＤＲＬ３
ＱＱＳＮＥＤＰＬＴ
【０４６４】
配列番号４０：Ａ１２９４　V_L
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＫＡＳＱＳＶＤＤＤＧＤＳＹＭＮＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＭＡＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＮＥＤＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
【０４６５】
配列番号４１：Ａ１２９４　V_H
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＶＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＬＡＡＩＷＳＧＧＳＴＤＹＮＶＡＦＳＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＮＧＹＧＥＳＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
【０４６６】
配列番号４２：Ａ１２９４　ＣＤＲＨ１
ＴＹＧＶＨ
【０４６７】
配列番号４３：Ａ１２９４　ＣＤＲＨ２
ＡＩＷＳＧＧＳＴＤＹＮＶＡＦＳＳ
【０４６８】
配列番号４４：Ａ１２９４　ＣＤＲＨ３
ＮＧＹＧＥＳＦＡＹ
【０４６９】
配列番号４５：Ａ１２９４　ＣＤＲＬ１
ＫＡＳＱＳＶＤＤＤＧＤＳＹＭＮ
【０４７０】
配列番号４６：Ａ１２９４　ＣＤＲＬ２
ＭＡＳＮＬＥＳ

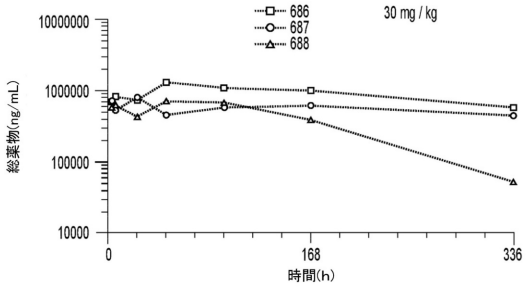
【０４７１】
配列番号４７：Ａ１２９４　ＣＤＲＬ３
ＱＱＳＮＥＤＰＬＴ
【図面】
【図１Ａ】



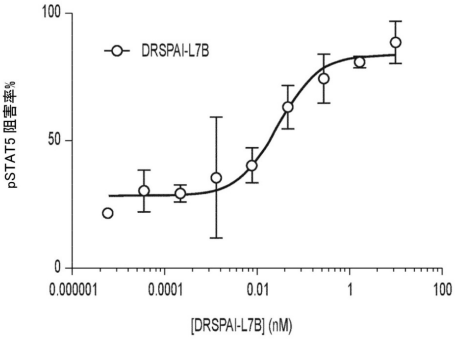
【図１Ｂ】



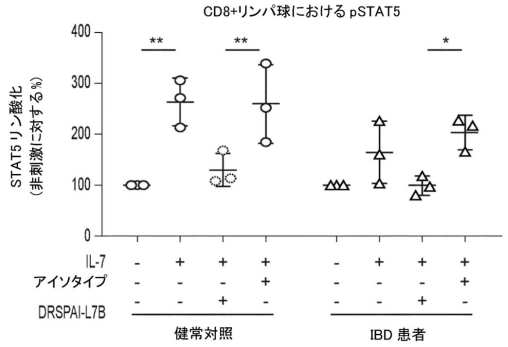
【図１Ｃ】



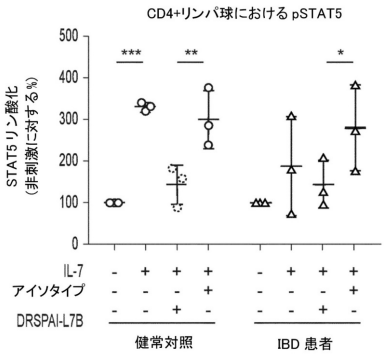
【図２Ａ】



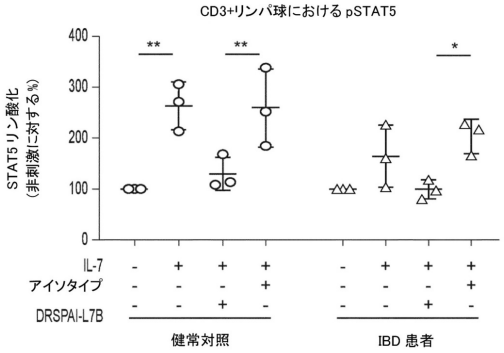
【図２Ｂ】



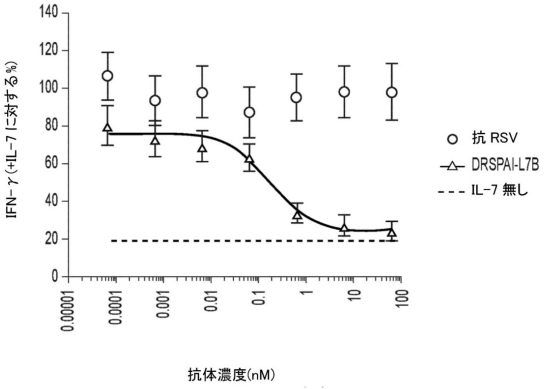
【図２Ｃ】



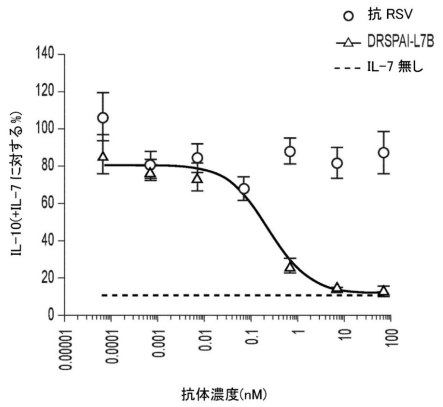
【図２Ｄ】



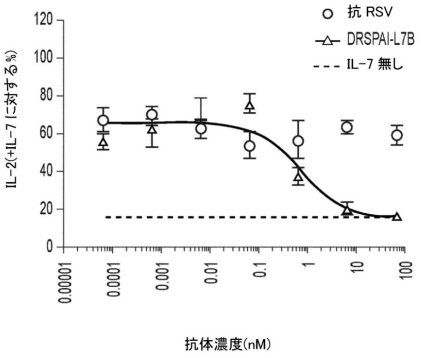
【図３Ａ】



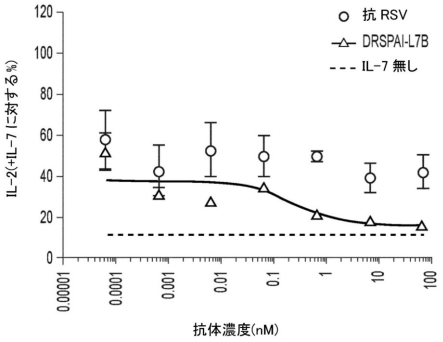
【図３Ｂ】



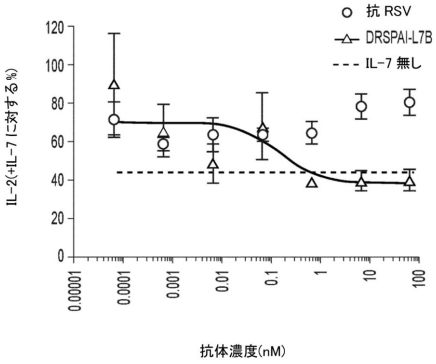
【図３Ｃ】



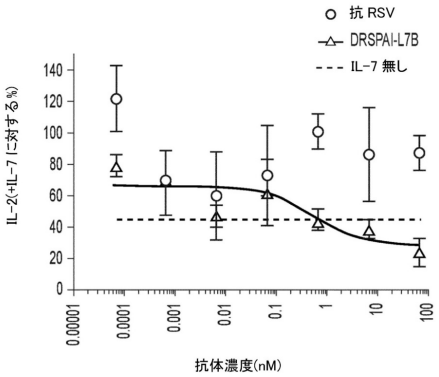
【図３Ｄ】



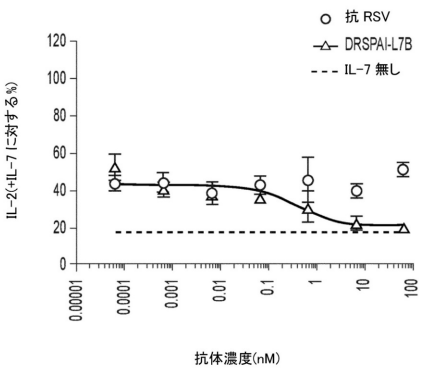
【図３Ｅ】



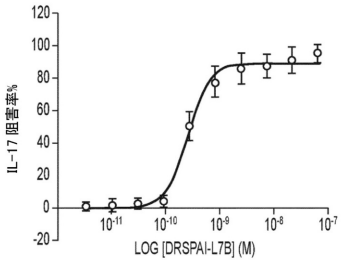
【図３Ｆ】



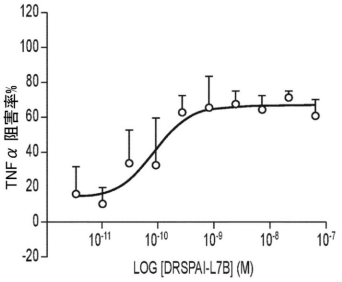
【図３Ｇ】



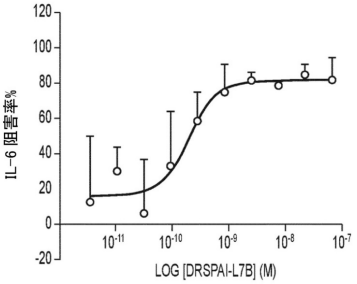
【図４Ａ】



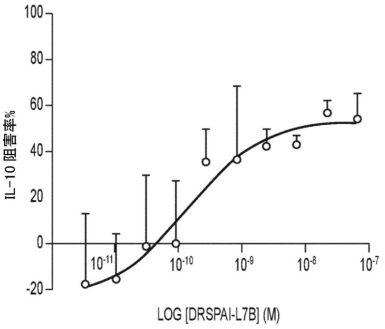
【図４Ｂ】



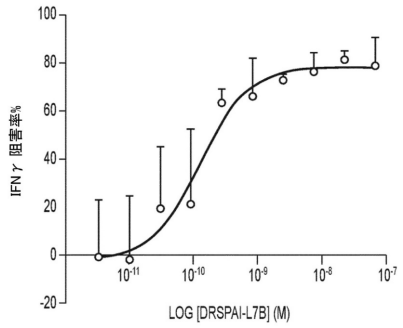
【図４Ｃ】



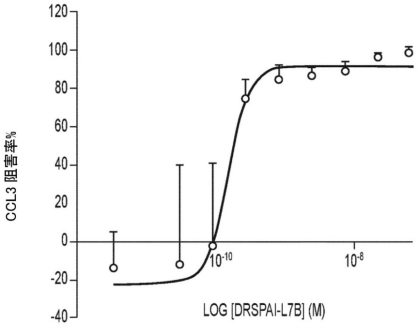
【図４Ｄ】



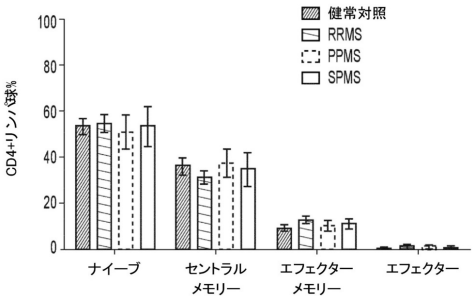
【図４Ｅ】



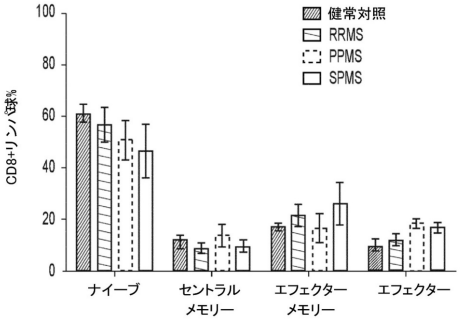
【図４Ｆ】



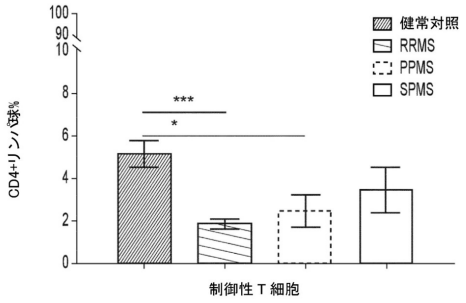
【図５Ａ】



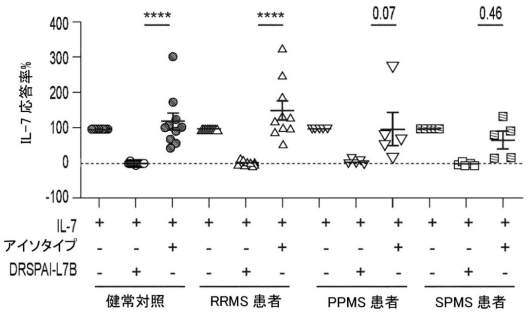
【図５Ｂ】



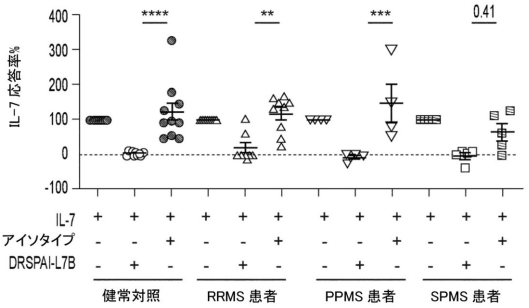
【図５Ｃ】



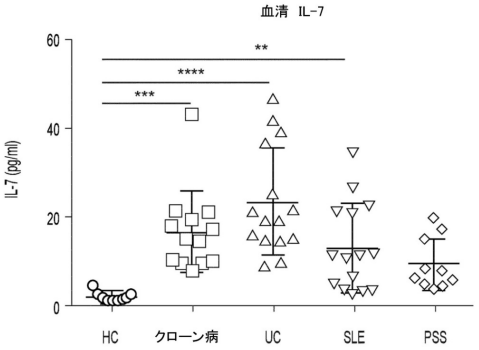
【図６Ａ】



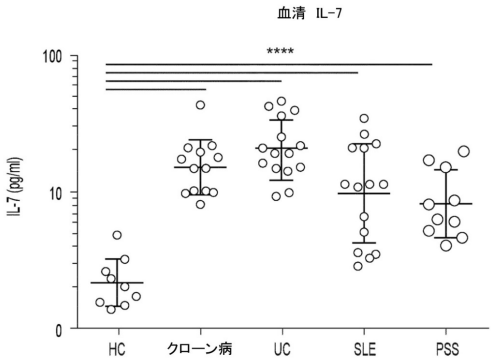
【図６Ｂ】



【図７Ａ】



【図７Ｂ】



【配列表】

<u>２０２３５５１９３５０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/083465

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/083465

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

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	CHEN ZHENLONG ET AL: "The Novel Role of IL-7 Ligation to IL-7 Receptor in Myeloid Cells of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 190, no. 10, 15 May 2013 (2013-05-15) , pages 5256-5266, XP055895742, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1201675 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/190/10/5256.full.pdf> e.g. page 5257, right-hand column, paragraph 1; the whole document ----- -/--	1,4, 26-28,35

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] 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
28 February 2022	14/03/2022

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	Gruber, Andreas

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/083465

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KONDRACK ROBYN M. ET AL: "Interleukin 7 Regulates the Survival and Generation of Memory CD4 Cells", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 198, no. 12, 15 December 2003 (2003-12-15), pages 1797-1806, XP055895744, US ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20030735 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194153/pdf/20030735.pdf> e.g. page 1798, right-hand column, paragraph 2; the whole document	1,4, 26-28,35
X	DOOMS HANS ED - GERSHWIN M ERIC ET AL: "Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack", JOURNAL OF AUTOIMMUNITY, LONDON, GB, vol. 45, 4 July 2013 (2013-07-04), pages 40-48, XP028718883, ISSN: 0896-8411, DOI: 10.1016/J.JAUT.2013.06.007 e.g. page 42, left-hand column, paragraph 1; the whole document	1-35
X	Grabstein K. H ET AL: "Inhibition of murine B and T lymphopoiesis in vivo by an anti-interleukin 7 monoclonal antibody", The Journal of experimental medicine, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 257-264, XP055895753, New York, NY DOI: 10.1084/jem.178.1.257 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2191094/pdf/je1781257.pdf [retrieved on 2022-02-25] e.g. page 258, left-hand column, paragraph 2; the whole document	1,4, 26-28,35

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (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	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ１２Ｐ	*21/08 (2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		
Ｃ０７Ｋ	*16/24 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/24		
Ｃ１２Ｍ	*1/34 (2006.01)*	Ｃ１２Ｍ	1/34	Ｆ	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ｃ１２Ｍ	1/34	Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
		Ａ６１Ｐ	1/04		
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

２．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　鈴木 啓靖

(72)発明者　ヘルベン、ボウマ
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者　エドワード、トーマス、クールストック
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者　デイビッド、ディクソン
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者　ステファニー、ホープリー
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者　アラン、ピーター、ルイス
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者　ジェシカ、リン、ニーゼン
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

Ｆターム（参考）　4B029　AA07 BB17 CC01 FA15 GA08 GB06 GB10
4B064　AG27 CA19 CC24 DA01
4B065　AA93X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C085　AA14 AA16 BB11 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 FA74