(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-525298
(P2023-525298A)
(43)公表日　令和5年6月15日(2023.6.15)

(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	4B065
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C085
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28		4H045
C12N 5/077	*(2010.01)*	C12N	5/077		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	

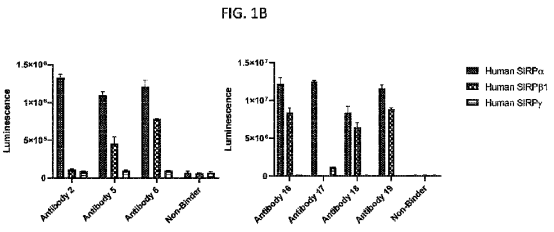
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全75頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-567837(P2022-567837)
(86)(22)出願日　令和3年5月10日(2021.5.10)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月27日(2022.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/031541
(87)国際公開番号　WO2021/226576
(87)国際公開日　令和3年11月11日(2021.11.11)
(31)優先権主張番号　63/022,309
(32)優先日　令和2年5月8日(2020.5.8)
(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　522434565
エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｅｌｅｃｔｒａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６８１、サード・フロア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＩＲＰアルファおよびＳＩＲＰベータ１抗体、ならびにそれらの使用

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、シグナル調節性タンパク質ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１またはＳＩＲＰαとＳＩＲＰβ１の組合せに結合する抗体およびそのような抗体を使用する方法である。一部の実施形態では、抗体は、ヒトＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１に結合するヒトモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、骨髄系細胞の過剰活性化および／もしくは過剰増殖に関連する疾患もしくは状態、またはＳＩＲＰαおよび／もしくＳＩＲＰβ１活性に関連する疾患もしくは状態を処置するのに有用である。
【選択図】図１Ｂ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上に特異的であるＦｃ含有抗体であって、ここで、細胞上のＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上への抗体の結合が細胞の枯渇を誘導する、Ｆｃ含有抗体。
【請求項２】
ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上に特異的である抗体であって、ここで、該抗体は重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、
重鎖可変領域は、
ｉ．配列番号５５、５７～５８、および６６～６９からなる群から選択される相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）配列；
ｉｉ．配列番号７１、７３～７４、および８２～８５からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｈ２配列；および
ｉｉｉ．配列番号８７、９０～９１、および１００～１０３からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｈ３配列
を含み；ならびに／または
軽鎖可変領域は、
ｉ．配列番号６、９～１０、および１９～２２からなる群から選択される軽鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲ－Ｌ１）配列；
ｉｉ．配列番号２３、２５～２６、３２、および３４～３５からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｌ２配列；および
ｉｉｉ．配列番号３７、４０～４１、および５０～５３からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｌ３配列
を含む、抗体。
【請求項３】
ａ．配列番号６、配列番号２３、および配列番号３７、配列番号５５、配列番号７１、および配列番号８７；
ｂ．配列番号９、配列番号２５、配列番号４０、配列番号５７、配列番号７３、および配列番号９０；
ｃ．配列番号１０、配列番号２６、配列番号４１、配列番号５８、配列番号７４、および配列番号９１；
ｄ．配列番号１９、配列番号３２、配列番号５０、配列番号６６、配列番号８２、および配列番号１００；
ｅ．配列番号２０、配列番号３４、配列番号５１、配列番号６７、配列番号８３、および配列番号１０１；
ｆ．配列番号２１、配列番号３４、配列番号５２、配列番号６８、配列番号８４、および配列番号１０２；ならびに
ｇ．配列番号２２、配列番号３５、配列番号５３、配列番号６９、配列番号８５、および配列番号１０３
からなる群から選択される重鎖および軽鎖可変ＣＤＲ配列の組み合わせを含む、請求項１または２に記載の抗体。
【請求項４】
重鎖可変領域が、配列番号１０５、１０８～１０９、１１９～１２２からなる群から選択される配列を含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項５】
軽鎖可変領域が、配列番号１２４、１２７～１２８、１３８～１４１からなる群から選択される配列を含む、請求項１から４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項６】
重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列が、
ａ．配列番号１０５および配列番号１２４；

ｂ．配列番号１０８および配列番号１２７；
ｃ．配列番号１０９および配列番号１２８；
ｄ．配列番号１１９および配列番号１３８；
ｅ．配列番号１２０および配列番号１３９；
ｆ．配列番号１２１および配列番号１４０；ならびに
ｇ．配列番号１２２および配列番号１４１
からなる群から選択される、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項７】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１０５のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１２４のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項８】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１０８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１２７のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項９】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１０９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１２８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１０】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１１９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１３８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１１】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１２０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１３９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１２】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１２１のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１４０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１３】
抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号１２２のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号１４１のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１４】
Ｆｃドメインを含む、請求項２から１３のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１５】
抗体がＦｃ含有抗体であり、細胞上のＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上への抗体の結合が細胞の枯渇を誘導する、請求項１から１４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１６】
細胞枯渇が抗体依存性細胞貪食（ＡＤＣＰ）を伴う、請求項１から１５のいずれか一項

に記載の抗体。
【請求項１７】
細胞枯渇が抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を伴う、請求項１から１６のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１８】
細胞枯渇がＳＩＲＰα陽性細胞の枯渇を伴う、請求項１から１７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１９】
細胞枯渇が、ＳＩＲＰβ１陽性細胞の枯渇を伴う、請求項１から１８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２０】
細胞枯渇がＳＩＲＰα陽性細胞の枯渇およびＳＩＲＰβ１陽性細胞の枯渇を伴う、請求項１から１７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２１】
ＳＩＲＰα陽性細胞が骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞である、請求項１８または２０に記載の抗体。
【請求項２２】
ＳＩＲＰα陽性細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球、および肥満細胞からなる群から選択される、請求項１８または２０に記載の抗体。
【請求項２３】
ＳＩＲＰβ１陽性細胞が骨髄系細胞である、請求項１９から２２のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２４】
ＳＩＲＰβ１陽性細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、好酸球、好塩基球および好中球からなる群から選択される、請求項１９から２２のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２５】
モノクローナル抗体である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２６】
抗体断片である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２７】
ヒト抗体である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２８】
ヒト化抗体である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項２９】
キメラ抗体である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３０】
全長抗体である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３１】
Ｆｃドメインが、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４からなる群から選択される、請求項１および１４から３０のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３２】
Ｆｃドメインが、配列番号３、配列番号４または配列番号１６を含む、請求項３１に記載の抗体。
【請求項３３】
Ｆｃドメインが、配列番号３、配列番号４または配列番号１６に対して１つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項３１に記載の抗体。
【請求項３４】
抗体のＦｃドメインがヒトＩｇＧ１であり、２１４、２１５、２２１、２２２、２２８、２３４、２３５、２３６、２３９、２４０、２４１、２４３、２４４、２４５、２４７、２５０、２５２、２５４、２５６、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７

、２６８、２６９、２７０、２９２、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０５、３１３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３２、３３３、３３４、３４５、３５６、３５８、３９６、４２８、４３０、４３３、４３４、および４４０からなる群から選択される位置に少なくとも１つのアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はＥＵ番号付けスキームのものである、請求項３１に記載の抗体。

【請求項３５】

ＩｇＧ１　Ｆｃが、

ａ．配列番号１１；

ｂ．X_1がＶまたはＡである、配列番号１２；

ｃ．X_1がＶまたはＡであり；X_2がＧまたはＡであり；X_3がＳまたはＤであり；X_4がＩまたはＥである、配列番号１３；

ｄ．X_1がＶまたはＡである、配列番号１４；

ｅ．X_1がＶまたはＡであり；X_2がＭまたはＬであり；X_3がＮまたはＳである、配列番号１５；および

ｆ．X_1がＫまたはＲであり；X_2がＤまたはＥであり；X_3がＬまたはＭである、配列番号１６

からなる群から選択される配列を含む、請求項３１に記載の抗体。

【請求項３６】

ＩｇＧ４　Ｆｃが配列番号１７、１８または２４の配列を含み、配列番号２４におけるX_1がＳまたはＰであり、配列番号２４におけるX_2がＬまたはＥである、請求項３１に記載の抗体。

【請求項３７】

抗体の結合が、ＣＤ４７とＳＩＲＰαの間の相互作用を妨げない、請求項１から３６のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項３８】

抗体の結合が、ＣＤ４７とＳＩＲＰαの間の相互作用を破壊する、請求項１から３６のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項３９】

ＳＩＲＰαに結合し、ＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない、請求項１から３８のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項４０】

ＳＩＲＰβ１に結合し、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない、請求項１から３８のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項４１】

ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合し、ＳＩＲＰｇへの結合をほとんどまたは全く示さない、請求項１から３７のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項４２】

約１００ｐＭ、約１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭまたは約１μＭのＳＩＲＰαに対する結合親和性を含む、請求項１から３９および４１のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項４３】

約０．０５ｎＭ、約０．１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭ、または約１μＭ、または約５μＭのＳＩＲＰβ１に対する結合親和性を含む、請求項１から３８および４０から４１のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項４４】

請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体および適宜薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項４５】

請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体をコードする核酸。

【請求項４６】

配列番号１４３、１４６～１４７、１５７～１６０、１６２、１６５～１６６、および１７６～１７９からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項４５に記載の核酸。

【請求項４７】

重鎖可変ドメインが、配列番号１４３の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１６２の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項４８】

重鎖可変ドメインが、配列番号１４６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１６５の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項４９】

重鎖可変ドメインが、配列番号１４７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１６６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項５０】

重鎖可変ドメインが、配列番号１５７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１７６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項５１】

重鎖可変ドメインが、配列番号１５８の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１７７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項５２】

重鎖可変ドメインが、配列番号１５９の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１７８の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項５３】

重鎖可変ドメインが、配列番号１６０の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ、および／または軽鎖可変ドメインが、配列番号１７９の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる、請求項４５または４６に記載の核酸。

【請求項５４】

請求項４５から５３のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。

【請求項５５】

細胞集団の枯渇を誘導する方法であって、細胞集団を請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体と接触させることを含む方法。

【請求項５６】

細胞集団の少なくとも一部がＳＩＲＰαを発現する、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

ＳＩＲＰαを発現する細胞集団が骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞を含む、請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】

ＳＩＲＰαを発現する細胞集団が単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球または肥満細胞を含む、請求項５５に記載の方法。

【請求項５９】
細胞集団の少なくとも一部がＳＩＲＰβ１を発現する、請求項５５から５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
ＳＩＲＰβ１を発現する細胞集団が骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞を含む、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
ＳＩＲＰβ１を発現する細胞集団が、単球、マクロファージ、樹状細胞、好酸球、好塩基球、好中球、または肥満細胞を含む、請求項５９に記載の方法。
【請求項６２】
細胞集団の少なくとも一部がＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１を発現する、請求項５５から６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
枯渇が誘導される細胞集団が、ＳＩＲＰαを発現する第１の細胞集団およびＳＩＲＰβ１を発現する第２の細胞集団を含む、請求項５５から６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏである、請求項５５から６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
ｉｎ　ｖｉｖｏである、請求項５５から６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
細胞集団が組織常在細胞を含む、請求項５５から６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
細胞集団が循環細胞を含む、請求項５５から６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
細胞枯渇がＡＤＣＣを伴う、請求項５５から６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
細胞枯渇がＡＤＣＰを伴う、請求項５５から６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
細胞枯渇がＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを伴う、請求項５５～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
それを必要とする対象における疾患または状態を処置する方法であって、請求項１～４３のいずれか一項に記載の抗体または請求項４４に記載の医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む方法。
【請求項７２】
疾患または状態が、骨髄系細胞の過剰活性化および／または過剰増殖によって特徴付けられ、抗体が骨髄系細胞の枯渇を誘導する、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
骨髄系細胞が、単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球、または肥満細胞を含む、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
骨髄系細胞が好酸球を含み、疾患または状態が急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、好酸球性心筋症・ロフラー心内膜炎／レフラー心内膜炎、レフラー症候群または好酸球増加を伴うエピソード性血管性浮腫／グライヒ症候群を含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
骨髄系細胞が肥満細胞を含み、疾患または状態が、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、全身性肥満細胞症、肥満細胞活性化症候群、遺伝性アルファトリプタ血症症候群、または慢性蕁麻疹を含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７６】

骨髄系細胞が好中球を含み、疾患または状態が、好中球性皮膚病、乾癬性関節炎、汎発性膿疱性乾癬、壊疽性膿皮症、スウィート症候群、角膜下膿疱性皮膚症、好中球性エクリン汗腺炎、腸関連皮膚症－関節炎症候群（ＢＡＤＡＳ）、リウマチ性好中球性皮膚炎、またはベーチェット病を含む、請求項７３に記載の方法。

【請求項７７】

疾患または状態が自己免疫障害または炎症性障害を含む、請求項７３に記載の方法。

【請求項７８】

自己免疫疾患が、対象の二次リンパ組織の胚中心における抗原提示樹状細胞による自己抗原の提示を含む、請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】

疾患または状態が血液学的悪性腫瘍を含む、請求項７１に記載の方法。

【請求項８０】

血液学的悪性腫瘍が、急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病または慢性好中球性白血病を含む、請求項７９に記載の方法。

【請求項８１】

対象がヒトである、請求項７１から８０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８２】

投与の経路が静脈内である、請求項７１から８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８３】

投与の経路が皮下である、請求項７１から８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８４】

ＳＩＲＰαを発現する細胞であって、ここで、該♪103♪細胞が請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰαに結合する、細胞。

【請求項８５】

ＳＩＲＰβ１を発現する細胞であって、ここで、該♪103♪細胞が請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰβ１に結合する、細胞。

【請求項８６】

ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１を発現する細胞であって、ここで、該♪103♪細胞が請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合する、細胞。

【請求項８７】

請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体、または請求項４４に記載の医薬組成物を含む、キットまたは製造品。

【請求項８８】

それを必要とする対象における疾患または障害を処置するための、請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体、または請求項４４に記載の医薬組成物の使用。

【請求項８９】

それを必要とする対象における疾患または障害を処置するための医薬の製造における、請求項１から４３のいずれか一項に記載の抗体、または請求項４４に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

本出願は、２０２０年５月８日に出願された米国仮特許出願第６３／０２２，３０９号に基づく優先権の利益を主張するものであり、その内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

背景

シグナル調節タンパク質（ＳＩＲＰ）は、Ｉｇ様細胞外ドメインを有する免疫受容体のファミリーである。ＳＩＲＰファミリーは、密接に関連した細胞外領域を有するが、それらの細胞質性ドメインにおいて異なっている３種の阻害性、活性化および非シグナル伝達のメンバーを含有する。ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１ファミリーメンバーは、骨髄系細胞によって主に発現され、免疫調節において役割を果たしている。シグナル調節タンパク質アルファ（ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰアルファ、ＣＤ１７２ａ、ＢＩＴ、ＭＦＲ、ＭＹＤ－１、Ｐ８４、ＰＴＰＮＳ１、ＳＨＰＳ１としても公知である）は、膜貫通糖タンパク質であり、細胞表面受容体のシグナル調節ＳＩＲＰファミリーのメンバーの１つである。ＳＩＲＰαは、骨髄系細胞貪食および炎症誘発活性を下方制御するタンパク質の細胞質ドメインに位置する免疫受容体チロシンに基づく阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）を介して阻害シグナルを送達する。食細胞上のＳＩＲＰαは、インテグリン会合タンパク質（ＩＡＰ）としても公知であり、とりわけ生存細胞上の「自己」のマーカーとして機能する普遍的に発現する細胞表面タンパク質であるＣＤ４７と相互作用する。したがって、ＣＤ４７／ＳＩＲＰαシグナル伝達は、先天性免疫細胞貪食を負に制御するための「自分を食べない」免疫チェックポイントとして作用する。ＳＩＲＰβ１（ＳＩＲＰβ、ＳＩＲＰＢ１、およびＣＤ１７２ｂとしても公知である）は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を有する膜貫通アダプタータンパク質である、１２ｋＤａのＤＮＡポリメラーゼＩＩＩサブユニットタウ（ＤＮＡＸ）活性化タンパク質（ＤＡＰ１２、膜貫通免疫シグナル伝達アダプターＴＹＲＯＢＰ、またはＴＹＲＯＢＰとしても公知である）との会合を介して活性化シグナルを送達する。ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１は、免疫系の骨髄系細胞、ならびに他の細胞型上に発現される。種々の疾患および状態を処置するために、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１発現細胞に結合する薬剤が必要である。

【発明の概要】

【０００３】

概要

本開示は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上に特異的であるＦｃ含有抗体を提供し、細胞上のＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上への抗体の結合は細胞の枯渇を誘導する。

【０００４】

本開示は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上に特異的な抗体を提供し、抗体は重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、（ｉ）配列番号５５、５７～５８、および６６～６９からなる群から選択される相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）配列；（ｉｉ）配列番号７１、７３～７４、および８２～８５からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｈ２配列；および（ｉｉｉ）配列番号８７、９０～９１、および１００～１０３からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｈ３配列を含み；ならびに／または軽鎖可変領域は、（ｉ）配列番号６、９～１０、および１９～２２からなる群から選択される軽鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲ－Ｌ１）配列；（ｉｉ）配列番号２３、２５～２６、３２、および３４～３５からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｌ２配列；ならびに（ｉｉｉ）配列番号３７、４０～４１、および５０～５３からなる群から選択されるＣＤＲ－Ｌ３配列を含む。

【０００５】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号６、配列番号２３、配列番号３７、配列番号５５、配列番号７１、および配列番号８７；（ｂ）配列番号９、配列番号２５、配列番号４０、配列番号５７、配列番号７３、および配列番号９０；（ｃ）配列番号１０、配列番号２６、配列番号４１、配列番号５８、配列番号７４、および配列番号９１；（ｄ）配列番号１９、配列番号３２、配列番号５０、配列番号６６、配列番号８２、および配列番号１００；（ｅ）配列番号２０、配列番号３４、配列番号５１、配列番号６７、配列番号８３、および配列番号１０１；（ｆ）配列番号２１、配列番号３４、配列番号５２、配列番号６８、配列番号８４、および配列番号１０２；ならびに（ｇ）配列番号２２、配列番号３５、配列番号５３、配列番号６９、配列番号８５、および配列番号

１０３からなる群から選択される重鎖および軽鎖可変ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。

【０００６】

本開示の抗体の一部の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１０５、１０８～１０９、１１９～１２２からなる群から選択される配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１２４、１２７～１２８、１３８～１４１からなる群から選択される配列を含む。一部の実施形態では、重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列においては：（ａ）配列番号１０５および配列番号１２４；（ｂ）配列番号１０８および配列番号１２７；（ｃ）配列番号１０９および配列番号１２８；（ｄ）配列番号１１９および配列番号１３８；（ｅ）配列番号１２０および配列番号１３９；（ｆ）配列番号１２１および配列番号１４０；ならびに（ｇ）配列番号１２２および配列番号１４１からなる群から選択される。

【０００７】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０５のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２４のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２７のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１１９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２１のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２２のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４１のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０００８】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体は、Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、抗体はＦｃ含有抗体であり、細胞上のＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１のうちの１つ以上への抗体の結合は、細胞の枯渇を誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞貪食（ＡＤＣＰ）を伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＳＩＲＰα陽性細胞の枯渇を伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＳＩＲＰβ１陽性細胞の枯渇を伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＳＩＲＰα陽性細胞の枯渇およびＳＩＲＰβ１陽性細胞の枯渇を伴う。

【０００９】

本開示の抗体の一部の実施形態では、ＳＩＲＰα陽性細胞は骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα陽性細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球および肥満細胞からなる群から選択される。一部の実

施形態では、ＳＩＲＰβ１陽性細胞は骨髄系細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１陽性細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、好酸球、好塩基球および好中球からなる群から選択される。

【００１０】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗体は抗体断片である。一部の実施形態では、抗体はヒト抗体である。一部の実施形態では、抗体はヒト化抗体である。一部の実施形態では、抗体はキメラ抗体である。一部の実施形態では、抗体は全長抗体である。

【００１１】

本開示の抗体の一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４からなる群から選択される。一部の実施態様では、Ｆｃドメインは、配列番号３、配列番号４または配列番号１６を含む。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、配列番号３、配列番号４または配列番号１６に対して１つ以上のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、抗体のＦｃドメインはヒトＩｇＧ１であり、２１４、２１５、２２１、２２２、２２８、２３４、２３５、２３６、２３９、２４０、２４１、２４３、２４４、２４５、２４７、２５０、２５２、２５４、２５６、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２９２、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０５、３１３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３２、３３３、３３４、３４５、３５６、３５８、３９６、４２８、４３０、４３３、４３４、および４４０からなる群から選択される位置に少なくとも１つのアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はＥＵ番号付けスキームのものである。一部の実施形態では、ＩｇＧ１　Ｆｃは、（ａ）配列番号１１；（ｂ）X_1がＶまたはＡである、配列番号１２；（ｃ）X_1がＶまたはＡであり；X_2がＧまたはＡであり、X_3がＳまたはＤであり；X_4がＩまたはＥである、配列番号１３；（ｄ）X_1がＶまたはＡである、配列番号１４；（ｅ）X_1がＶまたはＡであり；X_2がＭまたはＬであり；X_3がＮまたはＳである、配列番号１５；および（ｆ）X_1がＫまたはＲであり；X_2がＤまたはＥであり；X_3がＬまたはＭである配列番号１６からなる群から選択される配列を含む。一部の実施形態では、ＩｇＧ４　Ｆｃは配列番号１７、１８または２４の配列を含み、配列番号２４におけるX_1がＳまたはＰであり；配列番号２４におけるX_2がＬまたはＥである。

【００１２】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体の結合は、ＣＤ４７とＳＩＲＰαの間の相互作用を妨げない。本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体の結合は、ＣＤ４７とＳＩＲＰαの間の相互作用を破壊する。一部の実施形態では、抗体はＳＩＲＰαに結合し、ＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない。一部の実施形態では、抗体はＳＩＲＰβ１に結合し、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない。一部の実施形態では、抗体はＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合し、ＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない。

【００１３】

本開示の抗体の一部の実施形態では、抗体は、約１００ｐＭ、約１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭまたは約１μＭのＳＩＲＰαに対する結合親和性を含む。一部の実施形態では、抗体は、約０．０５ｎＭ、約０．１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭまたは約１μＭまたは約５μＭのＳＩＲＰβ１に対する結合親和性を含む。

【００１４】

本開示は、本開示の抗体および適宜薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【００１５】

本開示は、本開示の抗体をコードする核酸を提供する。一部の実施形態では、核酸は、配列番号１４３、１４６～１４７、１５７～１６０、１６２、１６５～１６６、および１

７６～１７９からなる群から選択される核酸配列を含む。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１４３の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１６２の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１４６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１６５の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１４７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１６６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１５７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１７６の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１５８の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１７７の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１５９の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１７８の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号１６０の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９の核酸配列もしくはそれと少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。

【００１６】

本開示は、本開示の核酸を含むベクターを提供する。

【００１７】

本開示は、細胞集団の枯渇を誘導する方法を提供し、該方法は、細胞集団を本開示の抗体と接触させることを含む。

【００１８】

本開示の方法の一部の実施形態では、細胞集団の少なくとも一部はＳＩＲＰαを発現する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαを発現する細胞集団は、骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαを発現する細胞集団は、単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球または肥満細胞を含む。一部の実施形態では、細胞集団の少なくとも一部は、ＳＩＲＰβ１を発現する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１を発現する細胞集団は、骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１を発現する細胞集団は、単球、マクロファージ、樹状細胞、好酸球、好塩基球、好中球、または肥満細胞を含む。一部の実施形態では、細胞集団の少なくとも一部は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１を発現する。一部の実施形態では、枯渇が誘導される細胞集団は、ＳＩＲＰαを発現する第１の細胞集団およびＳＩＲＰβ１を発現する第２の細胞集団を含む。

【００１９】

本開示の方法の一部の実施形態では、方法はインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）においてである。一部の実施形態では、本方法はインビボである。一部の実施形態では、細胞集団は組織常在細胞を含む。一部の実施形態では、細胞集団は循環細胞を含む。

【００２０】

本開示の方法の一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＣを含む。一部の実施態様では、細胞枯渇はＡＤＣＰを伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを伴う。

【００２１】
本開示は、それを必要とする対象における疾患または状態を処置する方法を提供し、本開示の抗体または医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む。
【００２２】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態は、骨髄系細胞の過剰活性化および／または過剰増殖によって特徴付けられ、抗体は骨髄系細胞の枯渇を誘導する。一部の実施形態では、骨髄系細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、好塩基球、好酸球、好中球、または肥満細胞を含む。
【００２３】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、骨髄系細胞は好酸球を含み、疾患または状態は、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、好酸球性心筋症／レフラー心内膜炎、レフラー症候群、または好酸球増加を伴うエピソード性血管性浮腫／グライヒ症候群を含む。一部の実施形態では、骨髄系細胞は肥満細胞を含み、疾患または状態は、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、全身性肥満細胞症、肥満細胞活性化症候群、遺伝性アルファトリプタ血症症候群または慢性蕁麻疹を含む。一部の実施形態では、骨髄系細胞は好中球を含み、疾患または状態は、好中球性皮膚病、乾癬性関節炎、汎発性膿疱性乾癬、壊疽性膿皮症、スウィート症候群、角膜下膿疱性皮膚症、好中球性エクリン汗腺炎、腸関連皮膚症－関節炎症候群（ＢＡＤＡＳ）、リウマチ性好中球性皮膚炎、またはベーチェット病を含む。
【００２４】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態は、自己免疫障害または炎症性障害を含む。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、対象の二次リンパ組織の胚中心における抗原提示細胞による自己抗原の提示を含む。
【００２５】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態は、全身性肥満細胞症、高ＩｇＥ症候群、全身性炎症反応症候群、急性呼吸促迫症候群、自己免疫性溶血性貧血、免疫／特発性血小板減少性紫斑病、後天性表皮水疱症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、抗糸球体基底膜抗体病（グッドパスチャー症候群）、抗糸球体基底膜抗体病（グッドパスチャー症候群）、抗リン脂質症候群、劇症型抗リン脂質症候群、抗糸球体基底膜抗体病（グッドパスチャー症候群）、抗リン脂質症候群、劇症型抗リン脂質症候群、抗体媒介性拒絶反応（ＡＭＲ）、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、肥満細胞活性化症候群、好酸球性心筋症・ロフラー心内膜炎／レフラー心内膜炎、環状動脈疾患（ＣＡＤ）／末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、骨髄線維症、レフラー症候群、慢性好中球性白血病、遺伝性アルファトリプタ血症症候群または慢性蕁麻疹を含む。
【００２６】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態は、血液学的悪性腫瘍を含む。一部の実施形態では、血液学的悪性腫瘍は急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病または慢性好中球性白血病を含む。
【００２７】
本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、全身性肥満細胞症、好酸球増多症候群（一次、二次および特発性を含む）、高ＩｇＥ症候群、全身性炎症反応症候群、急性呼吸促迫症候群、自己免疫性好中球減少症、急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、Ｔ細胞療法に伴う二次血球貪食性リンパ組織球症（ｓＨＬＨ）またはサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法に伴うｓＨＬＨまたはＣＲＳ、Ｔ細胞活性化二重特異性モノクローナル抗体療法に伴うｓＨＬＨまたはＣＲＳ、自己免疫性溶血性貧血、免疫／特発性血小板減少性紫斑病、後天性表皮水疱症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、抗糸球体基底膜抗体病（グ

ッドパスチャー症候群）、抗リン脂質症候群、劇症型抗リン脂質症候群、抗体媒介性拒絶反応（ＡＭＲ）、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、肥満細胞活性化症候群、好酸球性心筋症・ロフラー心内膜炎／レフラー心内膜炎、急性腎障害、慢性腎疾患、環状動脈疾患（ＣＡＤ）／末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、骨髄線維症、ＩｇＧ４関連疾患、レフラー症候群、慢性好中球性白血病、好酸球増加を伴うエピソード性血管性浮腫／グライヒ症候群、遺伝性アルファトリプタ血症症候群および慢性蕁麻疹ならびに甲状腺機能亢進症からなる群から選択される。

【００２８】

本開示の疾患または状態を処置する方法の一部の実施形態では、疾患または状態対象はヒトである。

【００２９】

本開示は、ＳＩＲＰαを発現する細胞であって、本開示の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰαに結合する細胞を提供する。

【００３０】

本開示は、ＳＩＲＰβ１を発現する細胞であって、本開示の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰβ１に結合する細胞を提供する。

【００３１】

本開示は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１を発現する細胞であって、本開示の抗体に結合し、抗体がＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合する細胞を提供する。

【００３２】

本開示は、本開示の医薬組成物の抗体を含むキットまたは製品を提供する。

【００３３】

本開示は、それを必要とする対象における疾患または障害の処置における使用のための本開示の抗体または医薬組成物を提供する。

【００３４】

本開示は、それを必要とする対象における疾患または障害を処置するための医薬の製造における使用のための、本開示の抗体または医薬組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１】酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）による、本開示の選択された抗体のヒトＳＩＲＰαおよびカニクイザル（ｃｙｎｏ）ＳＩＲＰαへの結合を示す。

【図１】図１Ｂは、ＥＬＩＳＡによる、本開示の選択された抗体のヒトＳＩＲＰα、ヒトＳＩＲＰβ１への結合およびヒトＳＩＲＰγへの結合の欠如を示す。

【図２】ＥＬＩＳＡによる、ヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰαに対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図２】図２Ｂは、ＥＬＩＳＡによる、選択された抗体のヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰα（上列）ならびにＳＩＲＰβ１（下列）への結合曲線を示す。

【図２】図２Ｃは、ＥＬＩＳＡによる、選択された抗体のヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰγへの結合曲線を示し、結合をほとんどまたは全く示していない。

【図２】ＥＬＩＳＡによる、ヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰα（上部列）およびＳＩＲＰβ１（下部列）に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図２】ＥＬＩＳＡによる、ヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰγに対する選択された抗体の結合曲線を示し、結合をほとんどまたは全く示していない。

【図３】ＥＬＩＳＡによる、ヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰαに対する抗体２２の結合曲線を示す。

【図３】ＥＬＩＳＡによる、ヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰα（上部列）およびヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰβ１（下部列）に対する抗体２７の結合曲線を示す。

【図３】図３Ｃは、ＥＬＩＳＡによる、抗体２７のヒトおよびカニクイザルＳＩＲＰγへの結合曲線を示し、ヒトＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示していない。

【図４】図４Ａは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、ヒト全血中のヒト単球および好中球（上）への、ならびにヒトＣＤ４＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞（下）への結合曲線を示す。
【図４】図４Ｂは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、ヒト全血中のヒトＣＤ２０＋Ｂ細胞への結合曲線を示す。
【図４】図４Ｃは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、多血小板血漿（ｐｌａｔｅｌｅｔ－ｒｉｃｈ ｐｌａｓｍａ）中のヒト血小板への結合曲線を示す。
【図４】図４Ｄは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、カニクイザル全血中のカニクイザル（Ｃｙｎｏ）単球および顆粒球への結合を示す。
【図４】図４Ｅは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、カニクイザル全血中のカニクイザル（Ｃｙｎｏ）ＣＤ２０＋Ｂ細胞への結合曲線を示す。
【図４】図４Ｆは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体の、カニクイザル多血小板血漿中のカニクイザル（Ｃｙｎｏ）血小板細胞への結合曲線を示す。
【図４】図４Ｇは、フローサイトメトリーによる、本開示の選択された抗体のヒトＳＩＲＰα発現ＣＨＯ細胞（上）およびヒトＳＩＲＰβ１発現ＣＨＯ細胞（下）への結合を示す。
【図４】フローサイトメトリーによる、ヒトＳＩＲＰγ発現ＣＨＯ細胞に対する本開示の選択された抗体の結合曲線を示す。
【図４】図４Ｉは、抗体２７の、ヒトＳＩＲＰα発現ＣＨＯ細胞およびヒトＳＩＲＰβ１発現ＣＨＯ細胞（上）ならびにヒトＳＩＲＰγ発現ＣＨＯ細胞（下）への結合を示す。
【図５】インビトロでの、ヒト単球（上）およびカニクイザル単球（下）のＡＤＣＣに対する抗体２７の効果を示す。
【図５】インビトロでの、ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞のＡＤＣＣに対する抗体２７の効果を示す。
【図５】インビトロでの、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞のＡＤＣＣに対する抗体２７の効果を示す。
【図６】図６は、インビトロでのヒト単球（上）およびカニクイザル単球（下）のＡＤＣＰへの抗体２７の効果を示す。
【図７】ヒトＳＩＲＰαへの結合に対してＣＤ４７と競合する抗体６の能力を評価するＥＬＩＳＡ実験の結果を表示するグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
詳細な説明
本明細書では、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１に結合する抗体が提供される。また、このような抗体を作製し、使用する方法が提供される。抗体は、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１を発現する細胞を伴う疾患または状態を処置するのに有用であり得る。例えば、一部の実施形態では、抗体は、病理学の一部として、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰβ１発現細胞（例えば、骨髄系細胞）の過剰活性化および／または過剰増殖を伴う疾患または状態を処置するために使用され得る。
【００３７】
要素がリスト形式（例えば、マーカッシュグループ）で提示される場合、要素の可能な各サブグループもまた開示され、任意の１つ以上の要素がリストまたはグループから除去され得ることを理解されたい。
【００３８】
明確に示されない限り、１を超える行為を含む本明細書に記載または開示されるいずれの方法においても、行為の順序は、必ずしも、方法の行為が記述される順序に限定されるわけではなく、本開示は、行為の順序がそのように制限される例示的な実施形態を含むことが理解されるべきである。
【００３９】
本明細書を通じて使用される用語は、特定の例において別段の制限がない限り、以下の

ように定義される。本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、文脈が別段明確に指示しない限り、単数形は「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「その（ｔｈｅ）」は複数の指示対象を含む。本明細書および特許請求の範囲において使用されるすべての技術用語および科学用語、頭字語、および略語は、別段定義および記載がない限り、本開示が関係する当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。すべての数値範囲は、別段指示または定義がない限り、範囲を定義する値、ならびにその間のすべての整数値を含む。

【００４０】

用語「個体」、「対象」、および「患者」は、本明細書において互換的に使用され、処置または治療が望ましい任意の対象を指す。対象は哺乳動物対象であり得る。哺乳動物対象には、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類（例えば、ラット、マウス）、ウサギ目（例えば、ウサギ）、有蹄動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）などが含まれ得る。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は、非ヒト霊長類、例えばカニクイザルである。一部の実施形態では、対象はコンパニオン動物（例えば、ネコ、イヌ）である。

【００４１】

本明細書に記載されるすべての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許または特許出願が、参照により組み込まれるように具体的であり、個々に示されたものと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【００４２】

Ｉ．抗体

Ａ．ＳＩＲＰ抗体

【００４３】

本明細書で提供されるのは、ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１、またはＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１の両方に結合する抗体（本明細書においてＳＩＲＰ抗体または抗ＳＩＲＰ抗体と互換的に参照される）である。

【００４４】

当業者は、文脈に応じて、本開示のＳＩＲＰ抗体が、抗体が結合できる標的の一部だけを発現できる結合表面（例えば、細胞）に遭遇することを理解する。例えば、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合できる抗体は、ＳＩＲＰαだけを発現する細胞、またはＳＩＲＰβ１だけを発現する細胞、ならびにＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１の両方を発現する細胞に結合できる。これらの状況のいずれでも抗体は、その表面に結合すると予測される。したがって、本開示のＳＩＲＰ抗体の一部はＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１に結合するが、同時にすべての標的に結合することは活性のために要求されない。

【００４５】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、非ヒト抗体、キメラ抗体、一価抗体、および抗体断片を含む。

【００４６】

例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）である。例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、ヒト抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体はヒト化抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体はモノクローナルヒト抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体はキメラ抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体はモノクローナルキメラ抗体である。

【００４７】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰ抗原結合特異性を保持する抗体断片である。一部の実施形態では、抗体断片は、抗原結合断片（Ｆａｂ）、ＶＨおよびＶＬ配列を含有する可変断片（Ｆｖ）、１つの鎖において互いに連結された

ＶＨおよびＶＬ配列を含有する一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、一本鎖抗体断片（ｓｃＡｂ）、またはＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、ｄｓＦｖダイアボディおよびＦｄポリペプチド断片などの他の抗体可変領域断片である。

【００４８】

また、本明細書では、ＳＩＲＰ抗体－薬物コンジュゲート、ＳＩＲＰに特異的な少なくとも１つのアームを含む二重特異性抗体、およびＳＩＲＰαに対する結合を示す多特異性抗体が提供される。

【００４９】

ＳＩＲＰαタンパク質は高度に多型性であることによって特徴付けられるが、リガンド結合特性には影響しないようである。少なくとも１３個のバリアント（多型）が、ヒトにおいてＶ１およびＶ２が最も一般的であるバリアント１～１３により特徴付けられている（Ｈａｔｈｅｒｌｅｙら、ＪＢＣ　２８９巻：１００２４～１００２８頁、２０１４年）。ＳＩＲＰαはまた、少なくとも３つのアイソフォームを有する。したがって、本明細書で使用される用語「ＳＩＲＰα」は、ＳＩＲＰαのすべてのバリアントおよびアイソフォームを包含する。

【００５０】

ヒトＳＩＲＰα（ｈＳＩＲＰα）アイソフォーム１、バリアント１（Ｖ１）のアミノ酸配列は配列番号１に提供され、本明細書ではｈＳＩＲＰαＶ１と称する。

1　MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL

61　IPVGPIQWFR GAGPGRELIY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY

121 CVKFRKGSPD DVEFKSGAGT ELSVRAKPSA PVVSGPAARA TPQHTVSFTC ESHGFSPRDI

181 TLKWFKNGNE LSDFQTNVDP VGESVSYSIH STAKVVLTRE DVHSQVICEV AHVTLQGDPL

241 RGTANLSETI RVPPTLEVTQ QPVRAENQVN VTCQVRKFYP QRLQLTWLEN GNVSRTETAS

301 TVTENKDGTY NWMSWLLVNV SAHRDDVKLT CQVEHDGQPA VSKSHDLKVS AHPKEQGSNT

361 AAENTGSNER NIYIVVGVVC TLLVALLMAA LYLVRIRQKK AQGSTSSTRL HEPEKNAREI

421 TQDTNDITYA DLNLPKGKKP APQAAEPNNH TEYASIQTSP QPASEDTLTY ADLDMVHLNR

481 TPKQPAPKPE PSFSEYASVQ VPRK（配列番号１）

【００５１】

ｈＳＩＲＰαアイソフォーム１、バリアント２（Ｖ２）のアミノ酸配列は配列番号２に提供され、本明細書ではｈＳＩＲＰαＶ２と称する。

1　MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVSVAAGES AILHCTVTSL

61　IPVGPIQWFR GAGPARELIY NQKEGHFPRV TTVSESTKRE NMDFSISISN ITPADAGTYY

121 CVKFRKGSPD TEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAARAT PQHTVSFTCE SHGFSPRDIT

181 LKWFKNGNEL SDFQTNVDPV GESVSYSIHS TAKVVLTRED VHSQVICEVA HVTLQGDPLR

241 GTANLSETIR VPPTLEVTQQ PVRAENQVNV TCQVRKFYPQ RLQLTWLENG NVSRTETAST

301 VTENKDGTYN WMSWLLVNVS AHRDDVKLTC QVEHDGQPAV SKSHDLKVSA HPKEQGSNTA

361 AENTGSNERN IYIVVGVVCT LLVALLMAAL YLVRIRQKKA QGSTSSTRLH EPEKNAREIT
421 QVQSLDTNDI TYADLNLPKG KKPAPQAAEP NNHTEYASIQ TSPQPASEDT LTYADLDMVH
481 LNRTPKQPAP KPEPSFSEYA SVQVPRK（配列番号２）

【００５２】

ｈＳＩＲＰαアイソフォーム２のアミノ酸配列は、配列番号５として本明細書に提供される。

1 MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL
61 IPVGPIQWFR GAGPGRELIY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY
121 CVKFRKGSPD DVEFKSGAGT ELSVRAKPSA PVVSGPAARA TPQHTVSFTC ESHGFSPRDI
181 TLKWFKNGNE LSDFQTNVDP VGESVSYSIH STAKVVLTRE DVHSQVICEV AHVTLQGDPL
241 RGTANLSETI RVPPTLEVTQ QPVRAENQVN VTCQVRKFYP QRLQLTWLEN GNVSRTETAS
301 TVTENKDGTY NWMSWLLVNV SAHRDDVKLT CQVEHDGQPA VSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
361 AAENTGSNER NIYIVVGVVC TLLVALLMAA LYLVRIRQKK AQGSTSSTRL HEPEKNAREI
421 TQVQSLDTND ITYADLNLPK GKKPAPQAAE PNNHTEYASI QTSPQPASED TLTYADLDMV
481 HLNRTPKQPA PKPEPSFSEY ASVQVPRK（配列番号５）

【００５３】

ヒトＳＩＲＰα（ｈＳＩＲＰα）アイソフォーム４のアミノ酸配列は配列番号２５に提供される。

1 MEPAGPAPGR LGPLLCLLLA ASCAWSGVAG EEELQVIQPD KSVLVAAGET ATLRCTATSL
61 IPVGPIQWFR GAGPGRELIY NQKEGHFPRV TTVSDLTKRN NMDFSIRIGN ITPADAGTYY
121 CVKFRKGSPD VEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAARAT PQHTVSFTCE SHGFSPRDIT
181 LKWFKNGNEL SDFQTNVDPV GESVSYSIHS TAKVVLTRED VHSQVICEVA HVTLQGDPLR
241 GTANLSETIR VPPTLEVTQQ PVRAENQVNV TCQVRKFYPQ RLQLTWLENG NVSRTETAST
301 VTENKDGTYN WMSWLLVNVS AHRDDVKLTC QVEHDGQPAV SKSHDLKVSA HPKEQGSNTA
361 AENTGSNERN IYIVVGVVCT LLVALLMAAL YLVRIRQKKA QGSTSSTRLH EPEKNAREIT
421 QDTNDITYAD LNLPKGKKPA PQAAEPNNHT EYASIQTSPQ PASEDTLTYA DLDMVHLNRT
481 PKQPAPKPEP SFSEYASVQV PRK（配列番号２５）

【００５４】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、単一種のＳＩＲＰαの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、１つ以上の種のＳＩＲＰαの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ヒトＳＩＲＰαの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結

合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、非ヒト霊長類ＳＩＲＰα、例えばカニクイザルＳＩＲＰαの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。

【００５５】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、特定の種において見出される複数のＳＩＲＰαバリアントに結合し、例えば、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰαヒトバリアント１～１３の１つ以上に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体はｈＳＩＲＰαＶ１に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体はｈＳＩＲＰαＶ２に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体はｈＳＩＲＰαＶ１およびＶ２に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα、例えばｈＳＩＲＰαＶ１（例えば、Ｖ１のＭｅｔ１－Ａｒｇ３７０、Ｖ１のＧｌｙ２７－Ａｒｇ３７０、またはＶ１のＧｌｕ３１－Ａｒｇ３７０）、または例えばｈＳＩＲＰαＶ２（Ｍｅｔ１－Ａｒｇ３６９）の細胞外ドメインに結合する。

【００５６】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、複数のＳＩＲＰαアイソフォームに結合する。例えば、本開示のＳＩＲＰ抗体は、２つ以上のＳＩＲＰαアイソフォーム、またはすべてのＳＩＲＰαアイソフォームに結合することができる。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰαのアイソフォーム１、２および４に結合する。

【００５７】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ｈＳＩＲＰαＶ１に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ｈＳＩＲＰαＶ２に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ｈＳＩＲＰαＶ１およびｈＳＩＲＰαＶ２に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰαの１つ以上の変異体に特異的に結合するが、ＳＩＲＰγなどの他のＳＩＲＰファミリーメンバーへの結合をほとんどまたは全く示さない。

【００５８】

ヒトＳＩＲＰβ１は少なくとも３つのアイソフォームを有する。ｈＳＩＲＰβ１アイソフォーム１のアミノ酸配列は、配列番号７に提供される。

1 MPVPASWPHL PSPFLLMTLL LGRLTGVAGE DELQVIQPEK SVSVAAGESA TLRCAMTSLI
61 PVGPIMWFRG AGAGRELIYN QKEGHFPRVT TVSELTKRNN LDFSISISNI TPADAGTYYC
121 VKFRKGSPDD VEFKSGAGTE LSVRAKPSAP VVSGPAVRAT PEHTVSFTCE SHGFSPRDIT
181 LKWFKNGNEL SDFQTNVDPA GDSVSYSIHS TARVVLTRGD VHSQVICEIA HITLQGDPLR
241 GTANLSEAIR VPPTLEVTQQ PMRAENQANV TCQVSNFYPR GLQLTWLENG NVSRTETAST
301 LIENKDGTYN WMSWLLVNTC AHRDDVVLTC QVEHDGQQAV SKSYALEISA HQKEHGSDIT
361 HEAALAPTAP LLVALLLGPK LLLVVGVSAI YICWKQKA（配列番号７）

【００５９】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、単一種のＳＩＲＰβ１の１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、１を超える種のＳＩＲＰβ１の１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ヒトＳＩＲＰβ１の１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、非ヒト霊長類ＳＩＲＰβ１、例えばカニクイザルＳＩＲＰβの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに結合する。

【００６０】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、特定の種において見出される複数のＳＩＲＰβ１バリアントまたはアイソフォームに結合する。例えば、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１ヒトアイソフォーム１～３のうちの１つ以上に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ

抗体は、ＳＩＲＰβ１の細胞外ドメイン（例えば、配列番号７のアミノ酸１～３７１）に結合する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１への結合に加えて、ＳＩＲＰαの１つ以上のバリアントまたはアイソフォームに特異的に結合する。

【００６１】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰγへの結合をほとんどまたは全く示さない。例えば、ＳＩＲＰγへのＳＩＲＰ抗体の結合は、当業者に周知である本明細書に記載の方法を使用して、検出できない、または低いレベルでだけ検出可能であり、理論または機序に束縛されることなく、非特異的である場合がある。

【００６２】

標的抗原への結合をほとんどまたは全く示さない抗体は、標的抗原に対する、低親和性、および高い平衡解離定数（ＫＤ）、例えば約１０μＭ以上、約１００μＭ以上、約１ｍＭ以上または約１０ｍＭ以上のＫＤを有するものとして記載できることを当業者は認識する。

【００６３】

一部の実施形態では、本明細書には、約０．０５ｎＭ、約０．１ｎＭ、約０．５ｎＭ、約１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭ、または約１μＭのＳＩＲＰαに対する結合親和性（ＫＤ）を含むＳＩＲＰ抗体が提供される。

【００６４】

一部の実施形態では、本明細書には、約０．０５ｎＭ～１μＭ、約０．５ｎＭ～１μＭ、約１ｎＭ～１μＭ、約５ｎＭ～１μＭ、約０．０５ｎＭ～５００ｎＭ、約０．５ｎＭ～５００ｎＭ、約１ｎＭ～５００ｎＭ、約５ｎＭ～５００ｎＭ、約０．０５ｎＭ～５０ｎＭ、約０．５ｎＭ～５０ｎＭ、約１ｎＭ～５０ｎＭ、または約５ｎＭ～５０ｎＭのＳＩＲＰαに対する結合親和性（ＫＤ）を含むＳＩＲＰ抗体が提供される。

【００６５】

一部の実施形態では、本明細書には、約０．０５ｎＭ、約０．１ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約５ｎＭ、約１０ｎＭ、約５０ｎＭ、約１００ｎＭ、約５００ｎＭ、約１μＭ、または約５μＭのＳＩＲＰβ１に対する結合親和性（ＫＤ）を含むＳＩＲＰ抗体が提供される。

【００６６】

一部の実施形態では、本明細書には、約０．０５ｎＭ～５μＭ、約０．５ｎＭ～５μＭ、約１ｎＭ～５μＭ、約５ｎＭ～５μＭ、約０．０５ｎＭ～１μＭ、約０．５ｎＭ～１μＭ、約１ｎＭ～１μＭ、約５ｎＭ～１μＭ、約０．０５ｎＭ～５００ｎＭ、約０．５ｎＭ～５００ｎＭ、約１ｎＭ～５００ｎＭ、約５ｎＭ～５００ｎＭ、約０．０５ｎＭ～５０ｎＭの間、約０．５ｎＭ～５０ｎＭ、約１ｎＭ～５０ｎＭ、または約５ｎＭ～５０ｎＭのＳＩＲＰβ１に対する結合親和性（ＫＤ）を含むＳＩＲＰ抗体が提供される。

【００６７】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰαへの結合についてＣＤ４７と競合する。他の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰαへの結合についてＣＤ４７と競合しない。ＳＩＲＰαのＣＤ４７結合と競合しない本開示の例示的な抗体は、表１１を参照して抗体６および１７を含む。

【００６８】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体の定常領域（Ｆｃドメイン、Ｆｃ配列または単にＦｃとして互換的に称される）はヒトＦｃドメインである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、またはヒトＩｇＧ４である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはマウスのものである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、マウスＩｇＧ１またはマウスＩｇＧ２ａである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはラットのものである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ラットＩｇＧ１またはラットＩｇＧ２ｂである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはラットＩｇＧ２ｂである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、非ヒト霊長類のものであり

、例えば、それはカニクイザルＦｃドメインである。

【００６９】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は全長抗体である。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のうちの全長抗体の定常領域（Ｆｃドメイン、Ｆｃ配列または単にＦｃとして互換的に称される）は、ヒトＦｃドメインである。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、またはヒトＩｇＧ４である。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはマウスのものである。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、マウスＩｇＧ１またはマウスＩｇＧ２ａである。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはラットのものである。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ラットＩｇＧ１またはラットＩｇＧ２ｂである。一部の実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ラットＩｇＧ２ｂである。実施形態では、全長ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、非ヒト霊長類のものであり、例えば、それはカニクイザルＦｃドメインである。

【００７０】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体はＦｃドメインを含み、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはヒトＩｇＧ１　Ｆｃである。例示的であるが非限定的なヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は、配列番号３～４、１１～１６、２７～３１、３３、３６、３８～３９、および４２～４７として提供される。

1　ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61　GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号３）
1　ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61　GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４）
1　ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61　GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY

SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号１１）
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFP
AVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号２７）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号２８）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号２９）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号３０）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG

121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号３１）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号３３）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK（配列番号３６）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号３８）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW

301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK（配列番号３９）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４２）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４３）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４４）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４５）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA

KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４６）
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP P
CPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号４７）

【００７１】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は配列番号１２であり、X_1はＶまたはＡである。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX_1EP KSCDKTHTCP
PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号１２）

【００７２】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は配列番号１３であり、X_1はＶまたはＡであり；X_2はＧまたはＡであり；X_3はＳまたはＤであり；X_4はＩまたはＥである。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX_1EP KSCDKTHTCP
PCPAPELLX_2G
121 PX_3VFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHN
A KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPX_4EKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号１３）

【００７３】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は配列番号１４であり、X_1はＶまたはＡである。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H

TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX$_1$EP KSCDKTHTCP
PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK（配列番号１４）

【００７４】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は配列番号１５であり、Ｘ$_1$はＶまたはＡであり；Ｘ$_2$はＭまたはＬであり；Ｘ$_3$はＮまたはＳである。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX$_1$EP KSCDKTHTCP
PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV X$_2$HEALHX$_3$HYT QKSLSLSPGK（配列番号１５）

【００７５】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列は配列番号１６であり、Ｘ$_1$はＫまたはＲであり；Ｘ$_2$はＤまたはＥであり；Ｘ$_3$はＬまたはＭである。

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV H
TFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX$_1$VEP KSCDKTHTCP
PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRX$_2$E
241 X$_3$TKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK（配列番号１６）

【００７６】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体はＦｃドメインを含み、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインはヒトＩｇＧ４　Ｆｃである。例示的なヒトＩｇＧ４重鎖Ｆｃドメイン配列は、配列番号１７～１８、２４、および５９～６３８として提供される。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号１７）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF

EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号１８）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFE
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号５９）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号６０）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEA
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号６１）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEA
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号６２）
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号６３）

【００７７】

一部の実施形態では、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列は配列番号３７であり、X_1はＳまたはＰであり；X_2はＬまたはＥである。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPX_1CPAPE
FX_2GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号２４）

【００７８】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体はキメラであり、１つの種由来の可変領域、および別の種由来の定常領域を含み、例えば、ヒト可変領域およびラット定常領域を含む。一部の実施形態では、ラット定常領域はラットＩｇＧ２ｂである。一部の実施形態では、抗体はヒト可変領域およびマウス定常領域を含む。一部の実施形態では、マウス定常領域は、マウスＩｇＧ１またはマウスＩｇＧ２ａである。一部の実施形態では、抗体はヒト可変領域およびヒト定常領域を含む。例示的な実施形態では、ヒト定常領

域はヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４である。

【００７９】

ＥＵ番号付けスキームは、カノニカル抗体配列に割り当てられた残基番号に基づく多くの利用可能な抗体番号付けスキームのうちの１つである。したがって、当業者は、ＥＵ番号付けスキームを使用する特定の残基への言及が、本開示のＳＩＲＰ抗体のうちの１つの残基に正確である場合も、またはそうでない場合もあることを理解するであろう。例えば、本開示のＳＩＲＰ抗体がＦｃ中にＶ２１５Ａ置換を含む場合（アミノ酸残基の位置番号がＥＵ番号付けスキームによるものである）、残基は、その特定のＳＩＲＰ抗体中の実際の残基２１５ではない場合がある。それは、実際の残基番号２１３、または２１４、または２１５、または２１６またはその他のものであり得る。したがって、当業者は、ＥＵ番号付けスキームを使用して列挙された残基を、どのように本開示のＳＩＲＰ抗体中の実際の残基に対応させるかを理解するであろう。抗体についてのＥＵ番号付けスキームは、当該技術分野において既知であり、例えば、ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／ＩＭＧＴＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃＣｈａｒｔ／Ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ／Ｈｕ＿ＩＧＨＧｎｂｅｒ．ｈｔｍｌに記載されている。

【００８０】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン（例えば、配列番号３～４もしくは１１～１６）またはＩｇＧ４ヒトＦｃドメイン（例えば、配列番号１７～１８もしくは２４）であり、２１４、２１５、２２１、２２２、２２８、２３４、２３５、２３６、２３９、２４０、２４１、２４３、２４４、２４５、２４７、２５０、２５２、２５４、２５６、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２９２、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０５、３１３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３２、３３３、３３４、３４５、３５６、３５８、３９６、４２８、４３０、４３３、４３４、および４４０からなる群から選択される位置で少なくとも１つのアミノ酸置換を含み、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。

【００８１】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、例えば、配列番号３～４もしくは１１～１６を含み、適宜、１つ以上のＦｃアミノ酸置換、２１４、２１５、２２１、２２２、２２８、２３４、２３５、２３６、２３９、２４０、２４１、２４３、２４４、２４５、２４７、２５０、２５２、２５４、２５６、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２９２、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、３０５、３１３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３２、３３３、３３４、３４５、３５６、３５８、３９６、４２８、４３０、４３３、４３４、および４４０からなる群から選択される位置で少なくとも１つのアミノ酸置換を含み、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。例示的な置換としては、Ｋ２１４Ｒ、Ｖ２１５Ａ、Ｇ２３６Ａ、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ｄ３５６Ｅ、Ｌ３５８Ｍ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓのうちの１つ以上が挙げられ、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。

【００８２】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ１（例えば、配列番号３～４もしくは１１～１６）であり、Ｖ２１５Ａ、Ｇ２３６Ａ、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ、Ｇ２３６Ａ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ、Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ、Ｋ３２６Ｗ／Ｅ３３３Ｓ、Ｓ２６７Ｅ／Ｈ２６８Ｆ／Ｓ３２４Ｔ、およびＥ３４５Ｒ／Ｅ４３０Ｇ／Ｓ４４０Ｙ、Ｆ２４３Ｌ／Ｒ２９２Ｐ／Ｙ３００Ｌ／Ｖ３０５Ｉ／Ｐ３９６Ｌ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４Ａ、Ｌ２３４Ｙ／Ｌ２３５Ｑ／Ｇ２３６Ｗ／Ｓ２３９Ｍ／Ｈ２６８Ｄ／Ｄ２７０Ｅ／Ｓ２９８Ａ、ならびにＤ２７０Ｅ／Ｋ３２６Ｄ／Ａ３３０Ｍ／Ｋ３３４Ｅからなる群から選択される置換が、エフェクター機能を増加させるために導入され、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。

【００８３】
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ４（例えば、配列番号３～４もしくは１１～１６）であり、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、Ｎ２９７Ｇ、Ｌ２３５Ｅ、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｋ２１４Ｒ、Ｄ３５６Ｅ、およびＬ３５８Ｍのうちの１つ以上を含む置換が、エフェクター機能を低下させるために導入され、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８４】
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ４（例えば、配列番号１７～１８もしくは２４）であり、Ｌ２３５Ｅ、およびＦ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａのうちの１つ以上を含む置換が、エフェクター機能を低下させるために導入され、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８５】
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ２であり、Ｈ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１ＳおよびＶ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｐ２３８Ｓ／Ｈ２６８Ａ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓを含む置換が、エフェクター機能を低下させるために導入され、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８６】
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ＩｇＧ４ヒトＦｃドメイン（例えば、配列番号１７～１８もしくは２４）であり、抗体は、Ｆａｂ－アーム交換の動的プロセスを受けやすい。したがって、一部の実施形態では、ＩｇＧ４　Ｆｃドメインは、このプロセスの低減をもたらすＳ２２８Ｐ置換を含み、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８７】
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、ヒトＩｇＧ４（例えば、配列番号１７～１８もしくは２４）であり、次の置換：Ｌ２３５Ａ、Ｌ２３５Ｅ、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ／Ｓ２２８Ｐ、Ｓ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ、Ｓ２２８Ｐ／Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａのうちの１つ以上が導入され、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８８】
他の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体のＦｃドメインは、その血清半減期を増加させるために変更される。そのような変更は、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ３４３Ｓ、Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、Ｓ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ／Ｌ３２８Ｆ、およびＨ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆなどの、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４の置換を含み、このアミノ酸残基の位置番号は、ＥＵ番号付けスキームのものである。
【００８９】
ｉ．ＳＩＲＰ抗体媒介細胞枯渇
本明細書で提供されるＦｃドメインを含有するＳＩＲＰ抗体は、枯渇のために種々の細胞型を標的化することができ、これらの細胞の枯渇を誘導することができる。
【００９０】
一部の実施形態では、本明細書に提供されるＦｃドメインを含有するＳＩＲＰ抗体は、例えば骨髄系細胞および骨髄系前駆細胞であり、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、および好中球が挙げられるが、これらに限定されない、ＳＩＲＰα発現細胞および／またはＳＩＲＰβ１発現細胞の枯渇を誘発することができる。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰ抗体は、非ＳＩＲＰα発現細胞、例えばＳＩＲＰβ１発現細胞の枯渇を誘導することができる。
【００９１】
いかなる理論によってもとらわれるものではないが、ＳＩＲＰ抗原結合ドメインが、抗体の抗原結合性断片（Ｆａｂ）がＳＩＲＰ発現細胞に結合することを可能にすること、お

よび抗体のＦｃ部分が枯渇を誘発することが想定される。したがって、一部の実施形態では、抗体は全長抗体であり、細胞枯渇は抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を伴う。一部の実施形態では、抗体は全長抗体であり、細胞枯渇は抗体依存性細胞性貪食（ＡＤＣＰ）を伴う。一部の実施形態では、抗体は全長抗体であり、細胞枯渇はＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを伴う。本開示のＦｃ含有ＳＩＲＰ抗体は、全長抗体、またはＦｃドメインに結合する抗体断片、例えば、ＶＨ－ＶＬ－Ｆｃ一本鎖抗体を含む。

【００９２】

ｉｉ．例示的なＳＩＲＰ抗体－相補性決定領域（ＣＤＲ）配列

本開示の例示的なＳＩＲＰ抗体についての配列が、本明細書に提供される。ＳＩＲＰ抗原結合ドメインを構成する例示的なＣＤＲ－Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｈ１、Ｈ２、およびＨ３配列は、以下の表１～６に提示される。以下に言及するように、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインＣＤＲ１領域は、ＣＤＲ－Ｌ１と称され、ＶＬ　ＣＤＲ２領域は、ＣＤＲ－Ｌ２と称され、ＶＬ　ＣＤＲ３領域は、ＣＤＲ－Ｌ３と称され、重鎖可変（ＶＨ）ドメインＣＤＲ１領域は、ＣＤＲ－Ｈ１と称され、ＶＨ　ＣＤＲ２領域は、ＣＤＲ－Ｈ２と称され、ＶＨ　ＣＤＲ３領域は、ＣＤＲ－Ｈ３と称される。表７および８は、本開示のＳＩＲＰ抗体の軽鎖および重鎖についての例示的なＣＤＲトリプレットを提供する。表９は、本開示の抗体の例示的なＣＤＲ組合せを提供する。

【００９３】

【表１】

表1: 例示的SIRP抗体CDR-L1配列

CDR-L1	配列番号
QSLLHSNGYNY	6
QSISSW	9
TGAVTTSNY	10
QSLLYSTNQKNY	19
QSIVHSNGNTY	20
QSLVHSNGNTY	21
QSVSND	22

【００９４】

【表２】

表2: 例示的SIRP抗体CDR-L2配列

CDR-L2	配列番号
LGS	23
KAS	25
GTN	26
WAS	32
KVS	34
YAS	35

【００９５】

【表３】

表3: 例示的SIRP抗体CDR-L3配列

CDR-L3	配列番号
MQALQTPRT	37
QQYNSYSWT	40
ALWYSNHWV	41
QQYYSYPWT	50
FQGSHFPYT	51
SQSTHVPFT	52
QQDYSSPWT	53

【００９６】

【表４】

表4: 例示的SIRP抗体CDR-H1配列

CDR-H1	配列番号
GYTFTGYY	55
GFTFSNYG	57
GFTLSSYA	58
GYTFTSYW	66
GFAFSSYD	67
GYTFTSYY	68
GYTFTDYE	69

【００９７】

【表５】

表5: 例示的SIRP抗体CDR-H2配列

CDR-H2	配列番号
INPNSGGT	71
IWYDGSYK	73
SSGSGANT	74
IDPSTGYT	82
ISSGGGSI	83
IYPGNVHT	84
IDPETGGT	85

【００９８】

【表６】

表6: 例示的SIRP抗体CDR-H3配列

CDR-H3	配列番号
AREDCTSISCSFDY	87
VRESVGYSSGWSFDY	90
ARLRFFDWFDY	91
ARRDYGSSFYAMDY	100
VRHGYHEYFDV	101
SRGGTNSWFAY	102
TGITRFAY	103

【００９９】

【表７】

表7: 例示的SIRP抗体軽鎖CDRトリプレット

CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3	配列番号
QSLLHSNGYNY	6	LGS	23	MQALQTPRT	37
QSISSW	9	KAS	25	QQYNSYSWT	40
TGAVTTSNY	10	GTN	26	ALWYSNHWV	41
QSLLYSTNQKNY	19	WAS	32	QQYYSYPWT	50
QSIVHSNGNTY	20	KVS	34	FQGSHFPYT	51
QSLVHSNGNTY	21	KVS	34	SQSTHVPFT	52
QSVSND	22	YAS	35	QQDYSSPWT	53

【０１００】

【表８】

表8: 例示的SIRP抗体重鎖CDRトリプレット

CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
GYTFTGYY	55	INPNSGGT	71	AREDCTSISCSFDY	87
GFTFSNYG	57	IWYDGSYK	73	VRESVGYSSGWSFDY	90
GFTLSSYA	58	SSGSGANT	74	ARLRFFDWFDY	91
GYTFTSYW	66	IDPSTGYT	82	ARRDYGSSFYAMDY	100
GFAFSSYD	67	ISSGGGSI	83	VRHGYHEYFDV	101
GYTFTSYY	68	IYPGNVHT	84	SRGGTNSWFAY	102
GYTFTDYE	69	IDPETGGT	85	TGITRFAY	103

【０１０１】

【表９】

表9: 例示的SIRP抗体CDR組合せ、抗体2、5、6および16～19

抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
抗体2	QSLLHSNGYNY(配列番号6)	LGS(配列番号23)	MQALQTPRT(配列番号37)	GYTFTGYY(配列番号55)	INPNSGGT(配列番号71)	AREDCTSISCSFDY(配列番号87)
抗体5	QSISSW（配列番号9)	KAS(配列番号25)	QQYNSYSWT(配列番号40)	GFTFSNYG(配列番号57)	IWYDGSYK(配列番号73)	VRESVGYSSGWSFDY(配列番号90)
抗体6	TGAVTTSNY（配列番号10)	GTN(配列番号26)	ALWYSNHWV(配列番号41)	GFTLSSYA(配列番号58)	SSGSGANT(配列番号74)	ARLRFFDWFDY(配列番号91)
抗体16	QSLLYSTNQKNY（配列番号19)	WAS(配列番号32)	QQYYSYPWT(配列番号50)	GYTFTSYW(配列番号66)	IDPSTGYT(配列番号82)	ARRDYGSSFYAMDY(配列番号100)
抗体17	QSIVHSNGNTY（配列番号20)	KVS(配列番号34)	FQGSHFPYT(配列番号51)	GFAFSSYD(配列番号67)	ISSGGGSI(配列番号83)	VRHGYHEYFDV(配列番号101
抗体18	QSLVHSNGNTY（配列番号21)	KVS(配列番号34)	SQSTHVPFT(配列番号52)	GYTFTSYY(配列番号68)	IYPGNVHT(配列番号84)	SRGGTNSWFAY(配列番号102)
抗体19	QSVSND（配列番号22)	YAS(配列番号35)	QQDYSSPWT(配列番号53)	GYTFTDYE(配列番号69)	IDPETGGT(配列番号85)	TGITRFAY(配列番号103)

【０１０２】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるＳＩＲＰ抗体は、表１～６に提供されるＣＤＲ配列のアミノ酸配列のうちのいずれか１つ以上を含む。

【０１０３】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、この抗体は、下記を含む：

（ａ）表１に記載される、配列番号６、９～１０、および１９～２２のＣＤＲ－Ｌ１アミノ酸配列のいずれか１つ；

（ｂ）表２に記載される、配列番号２３、２５～２６、３２、または３４～３５のＣＤＲ－Ｌ２アミノ酸配列のいずれか１つ；

（ｃ）表３に記載される、配列番号３７、４０～４１、または５０～５３のＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列のいずれか１つ；

（ｄ）表４に記載される、配列番号５５、５７～５８、または６６～６９のＣＤＲ－Ｈ１アミノ酸配列のいずれか１つ；

（ｅ）表５に記載される、配列番号７１、７３～７４、または８２～８５のＣＤＲ－Ｈ２アミノ酸配列のいずれか１つ；および／または

（ｆ）表６に記載される、配列番号８７、９０～９１、および１００～１０３のＣＤＲ－Ｈ３アミノ酸配列のいずれか１つ。

【０１０４】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の軽鎖可変ドメインは、下記を含む：

（ｇ）配列番号６、９～１０、または１９～２２のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ１；

（ｈ）配列番号２３、２５～２６、３２、または３４～３５のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ２；および

（ｉ）配列番号３７、４０～４１、または５０～５３のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ３。

【０１０５】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の重鎖可変ドメインは、下記を含む：

（ｊ）配列番号５５、５７～５８、または６６～６９のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ１；

（ｋ）配列番号７１、７３～７４、または８２～８５のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ２；および

（ｌ）配列番号８７、９０～９１、または１００～１０３のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ３。

【０１０６】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の軽鎖可変ドメインは、表１～３に提供される配列のうちのいずれか１つを含み、抗体の重鎖可変ドメインは、下記を含む：

（ｍ）配列番号５５、５７～５８、または６６～６９のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ１；

（ｎ）配列番号７１、７３～７４、または８２～８５のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ２；および

（ｏ）配列番号８７、９０～９１、または１００～１０３のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｈ３。

【０１０７】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の重鎖可変ドメインは、表４～６に提供される配列のうちのいずれか１つを含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、下記を含む：

（ｐ）配列番号６、９～１０、または１９～２２のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ１；

（ｑ）配列番号２３、２５～２６、３２、または３４～３５のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ２；および

（ｒ）配列番号３７、４０～４１、または５０～５３のアミノ酸配列のうちのいずれか１つを含むＣＤＲ－Ｌ３。

【０１０８】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の軽鎖は、下記のアミノ酸配列を含む：

ａ．配列番号６、配列番号２３、および配列番号３７；

ｂ．配列番号９、配列番号２５、および配列番号４０；

ｃ．配列番号１０、配列番号２６、および配列番号４１；

ｄ．配列番号１９、配列番号３２、および配列番号５０；

ｅ．配列番号２０、配列番号３４、および配列番号５１；

ｆ．配列番号２１、配列番号３４、および配列番号５２；または

ｇ．配列番号２２、配列番号３５、および配列番号５３。

【０１０９】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体の重鎖は、下記のアミノ酸配列を含む：

ａ．配列番号５５、配列番号７１、および配列番号８７；

ｂ．配列番号５７、配列番号７３、および配列番号９０；

ｃ．配列番号５８、配列番号７４、および配列番号９１；

ｄ．配列番号６６、配列番号８２、および配列番号１００；

ｅ．配列番号６７、配列番号８３、および配列番号１０１；

ｆ．配列番号６８、配列番号８４、および配列番号１０２；または

ｇ．配列番号６９、配列番号８５、および配列番号１０３。
一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に提供され、抗体は、下記のアミノ酸配列を含む：
ａ．配列番号６、配列番号２３、および配列番号３７、配列番号５５、配列番号７１、および配列番号８７；
ｂ．配列番号９、配列番号２５、配列番号４０、配列番号５７、配列番号７３、および配列番号９０；
ｃ．配列番号１０、配列番号２６、配列番号４１、配列番号５８、配列番号７４、および配列番号９１；
ｄ．配列番号１９、配列番号３２、配列番号５０、配列番号６６、配列番号８２、および配列番号１００；
ｅ．配列番号２０、配列番号３４、配列番号５１、配列番号６７、配列番号８３、および配列番号１０１；
ｆ．配列番号２１、配列番号３４、配列番号５２、配列番号６８、配列番号８４、および配列番号１０２；または
ｇ．配列番号２２、配列番号３５、配列番号５３、配列番号６９、配列番号８５、および配列番号１０３。
【０１１０】
ｉｖ．例示的なＳＩＲＰ抗体－可変領域配列
可変領域および可変ドメインという用語は互換的に使用され、相補性決定領域とフレームワーク領域（ＦＲ）とを含む、抗体の軽鎖および重鎖の部分を指す。
【０１１１】
表１０は、本開示の例示的なＳＩＲＰ抗体の可変ドメインについてのアミノ酸配列を提供する。したがって、一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、配列番号１０５、１０８～１０９、および１１９～１２２から選択されるか、またはそれらと少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖を含む。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、配列番号１２４、１２７～１２８、および１３８～１４１から選択されるか、またはそれらと少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、配列番号１０５、１０８～１０９、および１１９～１２２から選択されるか、またはそれらと少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖を含み、かつ配列番号１２４、１２７～１２８、１３８～１４１から選択されるか、またはそれらと少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む。
【０１１２】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、表１０に提示される抗体２、５、６および１６～１９のうちのいずれか１つのＶＨ／ＶＬ可変鎖配列の組合せを含む。
【０１１３】

【表１０】

表10: SIRP抗体の例示的可変重鎖および可変軽鎖アミノ酸配列VH/VL対

抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIFWMRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTDYAQKFQGRVTMTMDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREDCTSISCSFDYWGQGTLVTVSS (配列番号105)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCCMQALQTPRTFGQGTKVEIK (配列番号124)
5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWYDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRESVGYSSGWSFDYWGQGILVTVSS (配列番号108)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKVPKLLIYKASSLKTGVPSRFSGNGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYSWTFGQGTKVEIK (配列番号127)
6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSISSGSGANTYNADSLKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARLRFFDWFDYWGQGALVTVSS (配列番号109)	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRTPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNHWVFGGGTKLTVL (配列番号128)
16	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGYIDPSTGYTFHNQKFKDKATLTADKSSTTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARRDYGSSFYAMDYWGHGTSITVSS (配列番号119)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSTNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPWTFGGGTKLEIK (配列番号138)
17	EVQVVESGGGLVKPGGSLKISCAASGFAFSSYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGSIYYAETVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCVRHGYHEYFDVWGAGTTVTVSS (配列番号120)	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQGSHFPYTFGGGTKLEIK (配列番号139)
18	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYIHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNVHTQYNEKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCSRGGTNSWFAYWGQGTLVTVSA (配列番号121)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIK (配列番号140)
19	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGITRFAYWGQGTLVTVSA (配列番号122)	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYSSPWTFGGGTKLEIK (配列番号141)

【０１１４】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０５のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２４のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の

実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０５のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２４のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号６、２３および３７のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号５５、７１および８７のＣＤＲ配列を含む。

【０１１５】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２７のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０８のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２７のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号９、２５および４０のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号５７、７３および９０のＣＤＲ配列を含む。

【０１１６】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１０９のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１２８のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号１０、２６および４１のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号５８、７４および９１のＣＤＲ配列を含む。

【０１１７】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１１９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３８のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１１９のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３８のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号１９、３２および５０のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号６６、８２および１００のＣＤＲ配列を含む。

【０１１８】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３９のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８

６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２０のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１３９のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号２０、３４および５１のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号６７、８３および１０１のＣＤＲ配列を含む。

【０１１９】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１１７のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４０のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２１のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４０のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号２１、３４および５２のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号６８、８４および１０２のＣＤＲ配列を含む。

【０１２０】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体が本明細書に開示され、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２２のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４１のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含み、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１４１のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号２２、３５および５３のＣＤＲ配列を含み、重鎖可変ドメインは、配列番号６９、８５および１０３のＣＤＲ配列を含む。

【０１２１】

表１１は、本開示の全長の例示的なＳＩＲＰ抗体を提供する。

【０１２２】

【表１１】

表11: SIRP抗体のFc領域を含むアミノ酸の例示的組合せ

抗体番号	VH/VL対アミノ酸	Fc
抗体2	配列番号105/配列番号124	ラットIgG2b Fc
抗体5	配列番号108/配列番号127	ラットIgG2b Fc
抗体6	配列番号109/配列番号128	ラットIgG2b Fc
抗体16	配列番号119/配列番号138	マウスIgG2a Fc
抗体17	配列番号120/配列番号139	マウスIgG2a Fc
抗体18	配列番号121/配列番号140	マウスIgG2a Fc
抗体19	配列番号122/配列番号141	マウスIgG1 Fc
抗体20	配列番号109/配列番号128	エフェクター機能が低減し、Fab腕交換が低減したヒトIgG4 Fc
抗体22	配列番号109/配列番号128	ヒトIgG1 Fc
抗体27	配列番号109/配列番号128	FcγRに対する親和性が増加したヒトIgG1 Fc

【０１２３】

Ｂ．ＳＩＲＰ抗体の生成

本明細書に提供される抗体の産生は、当業者に既知である任意の方法を使用により得る。一部の実施形態では、抗体はハイブリドーマによって産生される。一部の実施形態では、抗体は核酸によってコードされ、発現、精製および単離される。

【０１２４】

ポリヌクレオチドおよび核酸という用語は、本明細書では互換的に使用され、リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドであり得る、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。この用語は、一本鎖、二本鎖、もしくはマルチストランドＤＮＡまたはＲＮＡ、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド、またはプリンおよびピリミジン塩基もしくは他の天然の、化学的もしくは生化学的に修飾された非天然の、あるいは誘導体ヌクレオチド塩基を含むポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。この用語は、特に限定されない限り、または別段の記載がない限り、天然ヌクレオチドの既知の類似体を含有し、同様な結合特性を有し、天然型のヌクレオチドと同様な方法で代謝される核酸を包含する。

【０１２５】

したがって、本明細書に開示される抗体のいずれかをコードする核酸、そのような抗体をコードする核酸のいずれかを含むベクター、および任意のそのようなベクターを含む宿主細胞が、本明細書に提供される。本明細書に開示されるＳＩＲＰ抗体の可変重鎖および可変軽鎖をコードする例示的な核酸配列も本明細書に提供される。

【０１２６】

表１２は、本開示のＳＩＲＰ抗体についての例示的な核酸配列を提供する。したがって、一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体をコードする核酸配列は、配列番号１４３、１４６～１４７、および１５７～１６０から選択されるか、またはそれと少なくとも８０％の同一性を有する可変重鎖核酸配列を含む。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体をコードする核酸配列は、配列番号１６２、１６５～１６６、および１７６～１７９から選択されるか、またはそれと少なくとも８０％の同一性を有する可変軽鎖核酸配列を含む。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体をコードする核酸配列は、配列番号１４３、１４６～１４７、および１５７～１６０から選択されるか、またはそれと少なくとも８０％の同一性を有する可変重鎖核酸配列と、配列番号１６２、１６５～１６６、および１７６～１７９から選択されるか、またはそれと少なくとも８０％の同一性を有する可

変軽鎖核酸配列を含む。当業者は、トリプレットコードにおける冗長性のために、複数の核酸が同じアミノ酸配列をコードする場合があることを理解するであろう。したがって、表１２に記載されるものと同一ではない核酸配列が、表１０に記載されるアミノ酸配列を依然としてコードし得る。

【０１２７】

【表１２－１】

表12: 例示的SIRP抗体の可変重鎖および可変軽鎖核酸配列

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
2	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATATTCTGGATGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAGACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCATGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGATTGTACTAGTATCAGTTGCTCTTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号143)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTGCTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号162)
5	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCCGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTTATAAATACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATTTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGTGAGAGAGAGCGTCGGGTATAGCAGTGGCTGGTCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号146)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGTTTAAAAACTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAATGGTTCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAAATCAAA (配列番号165)
6	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTAAGTAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAATTAGTAGTGGTAGTGGTGCTAACACATATAACGCAGACTCCCTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTCCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATTACGATTTTTTGACTGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGGGCCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号147)	CAGGCTGTTGTGACTCAGGAATCTGCACTCACCACATCACCTGGTGAAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCAAGTACTGGGGCTGTTACAACTAGTAACTATGCCAACTGGGTCCAAGAAAAACCAGATCATTTATTCACTGGTCTAATAGGTGGTACCAACAACCGAACTCCAGGTGTTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGATTGGAGACAAGGCTGCCCTCACCATCACAGGGGCACAGACTGAGGATGAGGCAATATATTTCTGTGCTCTATGGTACAGCAACCATTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA (配列番号166)

【表１２－２】

16	CAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGGGCTG AACTGGCAAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCT TTACTAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAA CAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGA TTGGATACATTGATCCTAGCACTGGTTAT ACTTTCCACAATCAGAAGTTCAAGGACAA GGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCA CCACAGCCTACATGCAACTGAGAAGCCTG ACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTG TGCAAGAAGGGACTACGGTAGTAGCTTC TATGCTATGGACTACTGGGGTCACGGAAC CTCAATCACCGTCTCCTCA (配列番号157)	GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCC TCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAG GTTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGCCTTTTATATAGTACCAATCAAAAG AACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA CCGGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATT TACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGG GGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATA GCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGC ACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号176)
17	GAAGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGA AAATCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCGCT TTCAGTAGCTATGACATGTCTTGGGTTCG CCAGACTCCGGAGAAGAGGCTGGAGTGG GTCGCATACATTAGTAGTGGCGGTGGTA GTATCTACTATGCAGAGACTGTGAAGGG CCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCA AGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGT CTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTA CTGCGTAAGACATGGTTACCACGAGTACT TCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGT CACCGTCTCCTCA (配列番号158)	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTC TCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAA GCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAG AGCATTGTACATAGTAATGGAAACACC TATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCA GGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC AAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATC AGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAG TTTATTTCTGCTTTCAAGGTTCACATTT TCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCA AGCTGGAAATAAAA (配列番号177)
18	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTG AGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAG GATATCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCT TCACAAGCTACTATATACACTGGGTGAAG CAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGA TTGGATGGATTTATCCTGGAAATGTTCAT ACTCAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCA AGGCCACACTGACTGCAGACAAGTCCTCC ACCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCT GACCTCTGAAGACTCTGCGGTCTATTTCT GTTCAAGAGGCGGGACTAACTCTTGGTTT GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CTGTCTCTGCA (配列番号159)	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTC TCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAA GCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAG AGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACC TATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC AAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATC AGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAG TTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGT TCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAA GTTGGAAATAAAA (配列番号178)

【０１２８】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＳＩＲＰ抗体のいずれかをコードする核酸が本明細書に提供される。一部の実施形態では、表１２の核酸配列のうちのいずれか１つ以上を含む核酸が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に開示されるＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインは、表１２の核酸配列のうちのいずれか１つ以上を含む核酸によってコードされる。

【０１２９】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４３の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、

８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６２の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４３の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６２の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４３の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは配列番号１６２の核酸配列によりコードされる。

【０１３０】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４６の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６５の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４６の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６５の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４６の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６５の核酸配列によりコードされる。

【０１３１】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の可変ドメインは、配列番号１４７の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６６の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１４７の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１６６の核酸配列によりコードされる。

【０１３２】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５７の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７６の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８

％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５７の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７６の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５７の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは配列番号１７６の核酸配列によりコードされる。

【０１３３】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５８の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７７の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５８の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７７の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは配列番号１５８の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７７の核酸配列によりコードされる。

【０１３４】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５９の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７８の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１５９の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７８の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは配列番号１５９の核酸配列によりコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは配列番号１７８の核酸配列によりコードされる。

【０１３５】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１６０の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／あるいは抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９の核酸配列、またはそれと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、配列番号１６０の核酸配列、もしくはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされ；および／または抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９の核酸配列、またはそれと少なくとも９７％の配列同一性を有する核酸配列によりコードされる。一部の実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインは、

配列番号１６０の核酸配列によってコードされ、抗体の軽鎖可変ドメインは、配列番号１７９の核酸配列によってコードされる。本開示はまた本開示の任意の核酸を含むベクターを提供する。一部の実施形態では、ベクターの核酸は、表１２から選択される核酸配列のいずれか１つ以上を含む。一部の実施形態では、ベクターは発現ベクターまたは発現構築物である。一部の実施形態では、ベクターは哺乳動物ベクターである。一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。

【０１３６】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰ抗体の発現をもたらすのに好適な条件下で細胞を培養することによって、産生され、この細胞は、ベクターを含む。

【０１３７】

ＩＩ．ＳＩＲＰ抗体の使用

Ａ．ＳＩＲＰ抗体媒介細胞枯渇

本明細書で提供されるのは、細胞を本開示のＳＩＲＰ抗体のいずれかと接触させることを含む、細胞枯渇を誘導する方法であって、ＳＩＲＰ抗体がＦｃドメインを含有する方法である。本方法は、インビトロまたはインビボで行うことができる。一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＣを伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＰを伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇は、ＡＤＣＣおよびＡＤＣＰの両方を伴う。

【０１３８】

一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰα発現細胞である。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰβ１発現細胞である。一部の実施形態では、細胞は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１発現細胞である。例えば、単一の細胞は、ＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１の両方を発現する。一部の実施形態では、細胞は、ＳＩＲＰα発現細胞の第１の集団およびＳＩＲＰβ１発現細胞の第２の集団を含む。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰγを発現しない。

【０１３９】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現細胞は骨髄系細胞である。骨髄系または骨髄系の（ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ）細胞は、顆粒球、単球、赤血球または血小板についての前駆細胞から生じる血液細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、好中球またはある特定の生理的条件下の（例えば、活性化された）リンパ球である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現細胞は骨髄系前駆細胞である。

【０１４０】

一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は、骨髄系細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は、顆粒球、例えば好酸球または好中球である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は単球である。一部の実施形態では、単球は、古典的、中間体、非古典的、またはこれらの組合せである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞はマクロファージである。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は、クッパー細胞またはホフバウアー細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は樹状細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は肺胞細胞である。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰγ発現細胞ではない。例示的ＳＩＲＰγ発現細胞として、リンパ球、例えばＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞およびＢ細胞が挙げられる。一部の実施形態では、細胞枯渇は、抗体用量依存性である。

【０１４１】

対象に本開示のＳＩＲＰ抗体のいずれかを投与することを含む、対象において細胞の集団を枯渇する方法も本明細書に開示される。一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＣを伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇はＡＤＣＰを伴う。一部の実施形態では、細胞枯渇は、ＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを伴う。一部の実施形態では、細胞は、ＳＩＲＰα発現細胞、ＳＩＲＰβ１発現細胞、またはこれらの組合せを含む。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰα発現細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現細胞は骨髄系細胞である

。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、または好中球である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰα発現細胞は骨髄系前駆細胞である。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰα発現細胞、例えばリンパ球ではなく、枯渇される。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰβ１発現細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は骨髄系細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は、顆粒球、単球、マクロファージまたは樹状細胞を含む。一部の実施形態では、顆粒球は、好酸球または好中球である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞はマクロファージを含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰβ１発現細胞は、クッパー細胞またはホフバウアー細胞を含む。一部の実施形態では、細胞は組織常在細胞である。一部の実施形態では、対象において枯渇される細胞集団は、ＳＩＲＰαを発現する第１の細胞集団およびＳＩＲＰβ１を発現する第２の細胞集団を含む。一部の実施形態では、細胞は循環細胞である。一部の実施形態では、細胞枯渇は、抗体用量依存性である。

【０１４２】

一部の実施形態では、方法はインビトロでＡＤＣＣをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＣを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％増加させる。

【０１４３】

一部の実施形態では、方法はインビトロでＡＤＣＰをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＰを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。

【０１４４】

一部の実施形態では、方法はインビトロでＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１４５】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％

、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１４６】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞のＡＤＣＰおよびＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＰおよびＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞のＡＤＣＰおよびＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１４７】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞およびＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１４８】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞およびＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１４９】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球細胞およびＳＩＲＰβ１発現単球細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５０】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆

細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５１】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５２】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよびＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５３】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージのＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージおよびＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５４】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージのＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージおよびＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５５】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージのＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導す

る。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージおよびＳＩＲＰβ１発現マクロファージのＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５６】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現樹状細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現樹状細胞およびＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５７】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現樹状細胞のＡＤＣＰを誘発する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現樹状細胞およびＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５８】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現樹状細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを誘発する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現樹状細胞およびＳＩＲＰβ１発現樹状細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを誘発する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１５９】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現好塩基球のＡＤＣＣを誘発する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６０】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現好塩基球のＡＤＣＰを誘発する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なく

とも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６１】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰα発現好塩基球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを誘発する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６２】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビトロでＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＣを誘発する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球およびＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６３】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球およびＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６４】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球およびＳＩＲＰβ１発現好中球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１６５】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球およびＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９

５％、または少なくとも９９％だけ増加する。
【０１６６】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球およびＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。
【０１６７】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球のＡＤＣＰおよびＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球およびＳＩＲＰβ１発現好酸球のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。
【０１６８】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現肥満細胞のＡＤＣＣをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。
【０１６９】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現肥満細胞のＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。
【０１７０】
一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現肥満細胞のＡＤＣＣおよびＡＤＣＰをインビトロで誘導する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、細胞の抗体媒介枯渇を誘発し、この細胞はＳＩＲＰαを発現しないか、または活性化されるときなどの特定の生理的条件下でのみＳＩＲＰαを発現する（例えば、活性化リンパ球）。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、細胞の抗体媒介枯渇を誘発し、この細胞はＳＩＲＰβ１を発現しないか、または特定の生理的条件下でのみＳＩＲＰβ１を発現する。一部の実施形態では、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰは、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５

０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１７１】

一部の実施形態では、本方法は、インビボでのＡＤＣＣをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＣを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。

【０１７２】

一部の実施形態では、本方法は、インビボでのＡＤＣＰをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＰを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。

【０１７３】

一部の実施形態では、本方法は、インビボでのＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰをもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。

【０１７４】

一部の実施形態では、本方法は、インビボでの細胞枯渇をもたらし、ＳＩＲＰ抗体は、ＡＤＣＣおよびＡＤＣＰを少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加させる。

【０１７５】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）で誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも９９％増加する。

【０１７６】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現単球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現単球およびＳＩＲＰβ１発現単球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６

５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１７７】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好中球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好中球およびＳＩＲＰβ１発現好中球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１７８】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現好酸球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現好酸球およびＳＩＲＰβ１発現好酸球の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１７９】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビボでのＳＩＲＰα発現好塩基球の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）を誘発する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８０】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、細胞がＳＩＲＰαを発現しない、またはある特定の生理的条件下、例えば、活性化された場合（例えば、活性化リンパ球）などでだけＳＩＲＰαを発現する場合に、細胞の抗体媒介性枯渇を誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、細胞がＳＩＲＰβ１を発現しない、またはある特定の生理的条件下でだけＳＩＲＰβ１を発現する場合に、細胞の抗体媒介性枯渇を誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８１】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現骨髄系前駆細胞およびＳＩＲＰβ１発現骨髄系前駆細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％

、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８２】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージの細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現マクロファージの細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現マクロファージおよびＳＩＲＰβ１発現マクロファージの細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８３】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現樹状細胞の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰβ１発現樹状細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、ＳＩＲＰα発現樹状細胞およびＳＩＲＰβ１発現樹状細胞の細胞枯渇をインビボで誘導する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８４】

一部の実施形態では、本開示のＳＩＲＰ抗体は、インビボでＳＩＲＰα発現肥満細胞の細胞枯渇（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰ）を誘発する。一部の実施形態では、細胞枯渇は、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％だけ増加する。

【０１８５】

Ｂ．治療用ＳＩＲＰ抗体

上記ＩＡ節で考察したとおり、本明細書で提供されるのは、ＳＩＲＰα変異体を含むＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１を認識し、結合する抗体である。本明細書に開示される抗体は、対象において治療薬に使用され得る。

【０１８６】

したがって、疾患または状態の治療を必要とする対象において、疾患または状態を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、治療有効量の、本開示のＳＩＲＰ抗体、またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は哺乳動物対象である。一部の実施形態では、哺乳動物対象はヒト対象である。一部の実施形態では、哺乳動物対象は、非ヒト対象、例えば、カニクイザルである。

【０１８７】

ｉ．疾患／状態の処置

一部の実施形態では、本明細書で提供したＳＩＲＰ抗体は、対象の疾患または状態の処置のために、対象の細胞集団を枯渇させるのに有用である。一部の実施形態では、本明細書で提供した治療用ＳＩＲＰ抗体は、病理の一部として、ある特定の細胞、例えば、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現細胞（例えば、骨髄系細胞）の過剰活性化または過剰増殖が関与する疾患または状態を処置するのに有用である。

【０１８８】
一部の実施形態では、抗体または医薬組成物の治療有効量は、例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＡＤＣＰによって、対象の細胞集団を枯渇させるのに十分である。一部の実施形態では、細胞は過剰活性化しているかまたは過剰増殖している。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現細胞である。一部の実施形態では、細胞はＳＩＲＰγを発現しない。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現細胞は、骨髄系細胞または骨髄系前駆細胞である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現骨髄系細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球および好中球からなる群から選択される。一部の実施形態では、細胞は組織常在細胞である。他の実施形態では、細胞は循環細胞である。一部の実施形態では、細胞枯渇は抗体用量依存的である。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物の治療有効量は、対象のＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１の発現集団を枯渇させるのに十分である。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現細胞は骨髄系細胞を含む。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１発現細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、好中球またはそれらの任意の組合せを含む。

【０１８９】
一部の実施形態では、疾患または状態は、骨髄系細胞（骨髄系前駆細胞を含む）または他のＳＩＲＰα発現もしくはＳＩＲＰβ１発現細胞の過剰活性化および／または過剰増殖によって特徴付けられる。一部の実施形態では、疾患または状態は、リンパ球などの追加的細胞型の過剰活性化および／または過剰増殖によって特徴付けられる。

【０１９０】
一部の実施形態では、疾患または状態はサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）を含む。一部の実施形態では、ＣＲＳは、医原性免疫活性化と関連する、例えば、悪性腫瘍の処置のためのチェックポイント阻害剤と関連する、Ｔ細胞療法と関連する、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法もしくはＴＣＲ　Ｔ細胞療法などのＴ細胞療法と関連する、Ｔ細胞活性化二重特異性モノクローナル抗体療法と関連する、またはＮＫ細胞活性化二重特異性モノクローナル抗体療法と関連する。他の実施形態では、ＣＲＳは、ウイルス感染、例えば、ＣＯＶＩＤ－１９などの感染と関連している。

【０１９１】
一部の実施形態では、疾患または状態は、顆粒細胞の異常な活性および／または増殖によって特徴付けられる疾患または状態を含む。一部の実施形態では、顆粒球は、好中球、好酸球または肥満細胞を含む。

【０１９２】
一部の実施形態では、本明細書で提供される治療用ＳＩＲＰ抗体は、好中球の異常な活性および／または増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するために有用である。一部の実施形態では、疾患または状態は、好中球性皮膚病、乾癬性関節炎、汎発性膿疱性乾癬、壊疽性膿皮症、スウィート症候群、角膜下膿疱性皮膚症、好中球性エクリン汗腺炎、腸関連皮膚症－関節炎症候群（ＢＡＤＡＳ）、リウマチ性好中球性皮膚炎、またはベーチェット病を含む。

【０１９３】
一部の実施形態では、本明細書で提供される治療用ＳＩＲＰ抗体は、好酸球の異常な活性および／または増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するために有用である。一部の実施形態では、疾患または状態は、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、好酸球性心筋症／レフラー心内膜炎、レフラー症候群、または好酸球増多症／グライヒ症候群を伴うエピソード性血管性浮腫を含む。

【０１９４】
一部の実施形態では、本明細書で提供される治療用ＳＩＲＰ抗体は、肥満細胞の異常な活性および／または増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するために有用で

ある。一部の実施形態では、疾患または状態は、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、全身性肥満細胞症、肥満細胞活性化症候群、遺伝性アルファトリプタ血症症候群、または慢性蕁麻疹を含む。

【０１９５】

一部の実施形態では、疾患または状態は自己免疫障害を含む。一部の実施形態では、自己免疫障害には、二次リンパ組織の胚中心で生じる抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）による自己抗原の提示が関与し、自己反応性ＴおよびＢ細胞の活性化が引き起こされ、Ｂ細胞はサイトカイン放出、時にはＩｇＧ誘導性食作用も媒介する自己抗体を産生する。これらの抗原提示樹状細胞および自己反応性リンパ球を標的にして枯渇させることによって、ここで記載した抗体は、自己抗原提示のこの過程を停止させて、これらの疾患を処置することができる。

【０１９６】

他の実施形態では、本明細書で提供される治療用ＳＩＲＰ抗体は、自己抗体と関連する疾患または状態、例えば、自己免疫性溶血性貧血、免疫／特発性血小板減少性紫斑病、後天性表皮水疱症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、抗糸球体基底膜抗体病（グッドパスチャー症候群）、抗リン脂質症候群、劇症型抗リン脂質症候群および抗体媒介性拒絶反応（ＡＭＲ）を処置するために有用である。

【０１９７】

一部の実施形態では、本開示の治療用ＳＩＲＰ抗体は、血液学的悪性腫瘍を処置することに有用である。一部の実施形態では、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病または慢性好中球性白血病を含む。

【０１９８】

一部の実施形態では、本開示の治療用ＳＩＲＰ抗体は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、全身性肥満細胞症、好酸球増多症候群（一次、二次および特発性を含む）、高ＩｇＥ症候群、全身性炎症反応症候群、急性呼吸促迫症候群、自己免疫性好中球減少症、急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、慢性骨髄単球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、Ｔ細胞療法に関連する二次血球貪食性リンパ組織球症（ｓＨＬＨ）またはサイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、Ｔ細胞受容体Ｔ細胞療法（ＴＣＲ－Ｔ）に関連するｓＨＬＨまたはＣＲＳ、Ｔ細胞活性化二重特異性モノクローナル抗体療法に関連するｓＨＬＨまたはＣＲＳ、自己免疫性溶血性貧血、免疫／特発性血小板減少性紫斑病、後天性表皮水疱症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、抗糸球体基底膜抗体病（グッドパスチャー症候群）、抗リン脂質症候群、劇症型抗リン脂質症候群、抗体媒介性拒絶反応（ＡＭＲ）、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性腸炎、好酸球性大腸炎、皮膚肥満細胞症、肥満細胞性腸炎、肥満細胞活性化症候群、好酸球性心筋症・ロフラー心内膜炎／レフラー心内膜炎、環状動脈疾患（ＣＡＤ）／末梢動脈疾患（ＰＡＤ）、骨髄線維症、レフラー症候群、慢性好中球性白血病、好酸球増加を伴うエピソード性血管性浮腫／グライヒ症候群、遺伝性アルファトリプタ血症症候群および慢性蕁麻疹からなる群から選択される疾患または状態を処置することに有用である。

【０１９９】

Ｃ．医薬組成物

本開示はまた、本明細書で開示したＳＩＲＰ抗体のいずれか１つおよび薬学的に許容される賦形剤または適宜担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は滅菌されている。医薬組成物は、それらの意図する投与経路に適合するように製剤化することができる。一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、ヒト対象への投与に適している。

【０２００】

Ｄ．組合せ療法

本明細書で提供した治療用ＳＩＲＰ抗体のいずれか１つの投与は、ＩＩＣに記載されて

いるような疾患または状態のための任意の他の公知の薬物また処置と組み合わせることができる。一部の実施形態では、疾患または状態は、骨髄系細胞、他のＳＩＲＰαおよび／もしくはＳＩＲＰβ１発現細胞またはリンパ球の過剰活性化および／または過剰増殖と関連する。一部の実施形態では、疾患もしくは状態は、ＩｇＧ媒介性貪食と関連する、または疾患もしくは状態は、ＩｇＧ媒介性サイトカイン放出と関連する。一部の実施形態では、疾患または状態は、自己免疫疾患または状態である。一部の実施形態では、疾患または状態は、新生物障害または悪性腫瘍を含む。例示的な実施形態では、処置される疾患または状態は、ＨＬＨなどの過炎症性症候群またはＣＲＳであり、治療用ＳＩＲＰ抗体はコルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）と組み合わせて使用することができる。

【０２０１】

一部の実施形態では、治療用ＳＩＲＰ抗体は、ウイルス感染の処置に適切な抗ウイルス剤と組み合わせて、または細菌感染の処置に適切な抗生物質療法と組み合わせて、感染により生じるＣＲＳを処置するために提供される。ほんの一例として、本開示の治療用抗体は、抗ウイルス療法、例えば、ＣＯＶＩＤ－１９、ＳＡＲＳ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、ＭＥＲＳ、エボラ、もしくはエプスタインバーウイルスのための抗ウイルス療法と組み合わせて、または抗生物質療法、例えば、敗血症の処置のための抗生物質療法と組み合わせて投与することができた。一部の実施形態では、ＳＩＲＰ抗体は、感染症の標準治療と組み合わせて投与される。

【０２０２】

一部の実施形態では、悪性腫瘍によって生じるＣＲＳまたはｓＨＬＨを処置するために本明細書で提供した治療用ＳＩＲＰ抗体は、腫瘍学的適応症の適切な化学療法薬または悪性腫瘍関連処置と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本明細書で提供した治療用ＳＩＲＰ抗体は、全身性エリテマトーデスまたは関節リウマチを含むリウマチ学的障害などの自己免疫障害によって生じるＣＲＳまたはｓＨＬＨを処置するために、このような障害の適切な処置と組み合わせて使用される。適切な処置の例には、コルチコステロイドが含まれるが、これに限定されない。

【０２０３】

Ｅ．治療用ＳＩＲＰ抗体の投与

本明細書で記載した治療用ＳＩＲＰ抗体のインビボ投与は、静脈内、筋肉内、皮下、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、くも膜下腔内、脳室内、鼻腔内、経粘膜、移植、または吸入によって実施することができる。静脈内投与は、注射または点滴によって行うことができる。治療用ＳＩＲＰ抗体の投与は、任意の適切な賦形剤、担体、または他の薬剤と共に実施して、適切なまたは改善された耐性、移動、送達などを実現することができる。例示的実施形態では、投与の経路は皮下である。例示的実施形態では、投与の経路は静脈内である。

【０２０４】

Ｆ．診断用抗体

本明細書で提供した抗体はまた、診断目的に使用することができる。例えば、診断用抗体は、ＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１媒介障害の存在を検出するために、または投薬前に対象のＳＩＲＰαおよび／またはＳＩＲＰβ１レベルを検出するために使用することができる（例えば、コンパニオン診断として）。

【０２０５】

ＩＩＩ．キットおよび製品

本開示はまた、本明細書で開示した抗体のいずれか１つ、または本明細書で開示した任意の医薬組成物を含むキットまたは製品を提供する。一部の実施形態では、キットは、本明細書で開示した方法のいずれかを実施するための指示資料をさらに含むことができる。一部の実施形態では、キットは、本明細書で開示した抗体および／または医薬組成物を保持するための滅菌容器またはバイアルをさらに含むことができる。一部の実施形態では、キットは、本明細書で開示した抗体および／または医薬組成物を投与するための滅菌送達デバイスをさらに含むことができる。一部の実施形態では、製品は開示の任意の医薬組成

物を含むことができる。
【実施例】
【０２０６】
［実施例１］
抗ヒトＳＩＲＰαおよびＳＩＲＰβ１抗体を同定するためのハイブリドーマライブラリスクリーン
抗ヒトＳＩＲＰモノクローナル抗体（この実施例では、ＳＩＲＰ抗体と互換的に称される）を、様々な免疫化のげっ歯類モデルから同定した。げっ歯類系統を、ヒトＳＩＲＰα（ｈＳＩＲＰα）の細胞外ドメインで免疫化した。標準的な手法を使用して、ハイブリドーマライブラリ（６つのライブラリ）を免疫化した動物の脾臓細胞から生成した。抗ｈＳＩＲＰα抗体産生クローンを、個々のクローンの上清中でインキュベートしたｈＳＩＲＰα発現細胞のフローサイトメトリー分析によって同定した。１７個の個別のクローンが同定された（抗体２、５、６および１６－１９）。抗体２、５および６は、ヒト可変領域およびラットＩｇＧ２ｂ　Ｆｃドメインを有する。抗体１６～１８は、ヒト可変領域およびマウスＩｇＧ２ａ　Ｆｃドメインを有する。抗体１９は、ヒト可変領域およびマウスＩｇＧ１　Ｆｃドメインを有する。
【０２０７】
［実施例２］
ＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１およびＳＩＲＰγタンパク質へのＳＩＲＰ抗体の結合
実施例１の選択されたハイブリドーマ上清を、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）によって、ヒトＳＩＲＰα　Ｖ１およびカニクイザルＳＩＲＰαへの結合についてさらにテストした。簡単に述べると、１μｇ／ｍＬのＳＩＲＰαの細胞外ドメインを、高タンパク質結合プレートにコーティングし、ブロックした。上清を１：５に希釈し、コーティングされたプレートに添加した。抗ラットもしくは抗マウスＩｇＧ抗体および化学発光基質によって、抗体を検出した。図１Ａは、選択されたＳＩＲＰの結合の結果を示し、データは、化学発光を検出することができるプレートリーダーによって読み取られた相対発光量を示す。
【０２０８】
実施例１の選択されたハイブリドーマ上清を、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）によって、ヒトＳＩＲＰα　Ｖ１、ＳＩＲＰβ１、およびＳＩＲＰγへの結合についてさらにテストした。簡単に述べると、２μｇ／ｍＬのＳＩＲＰの各々の細胞外ドメインを、高タンパク質結合プレートにコーティングし、ブロックした。上清を希釈せずに、コーティングされたプレートに添加した。抗ラットもしくは抗マウスＩｇＧ抗体および化学発光基質によって、抗体を検出した。図１Ｂは、３個のヒトＳＩＲＰタンパク質の細胞外ドメインへの選択されたＳＩＲＰ抗体の結合の結果を示す。データは、化学発光を検出することができるプレートリーダーによる、相対ルミネセンス単位の読み取り値を表示する。
【０２０９】
図２Ａは、ＥＬＩＳＡによる、抗体５および６のヒトＳＩＲＰα　Ｖ１およびカニクイザルＳＩＲＰαへの結合曲線を示す。選択ＳＩＲＰ抗体を、ハイブリドーマ上清からのプロテインＧによって精製し、ＥＬＩＳＡによるタイトレーションで分析した。簡単に述べると、１μｇ／ｍＬの細胞外ドメインＳＩＲＰαを高タンパク質結合プレートにコーティングし、ブロックした。精製された抗体をコーティングプレートにタイトレーションで添加した。抗ラットＩｇＧ抗体および化学発光基質によって、抗体を検出した。
【０２１０】
図２Ｂ～２Ｅは、ＥＬＩＳＡによる、ＳＩＲＰ抗体の、ヒトＳＩＲＰα　Ｖ１、ヒトＳＩＲＰβ１、ヒトＳＩＲＰγ、カニクイザルＳＩＲＰα、カニクイザルＳＩＲＰβ１、およびカニクイザルＳＩＲＰγに対する結合曲線を示す。選択されたＳＩＲＰ抗体を、融合細胞上清からプロテインＧによって精製し、ＥＬＩＳＡを介する滴定で分析した。簡単に述べると、２μｇ／ｍＬのＳＩＲＰの各々の細胞外ドメインを高タンパク質結合プレートにコーティングし、ブロックした。精製された抗体をコーティングプレートにタイトレー

ションで添加した。抗ラットＩｇＧもしくは抗マウスＩｇＧ抗体および化学発光基質によって、抗体を検出した。

【０２１１】

図３Ａは、ＥＬＩＳＡによる、ヒトＦｃを含むＳＩＲＰ抗体の、ヒトＳＩＲＰα　Ｖ１およびカニクイザルＳＩＲＰαへの結合曲線を示す。実施例２からのＳＩＲＰ抗体は、完全にヒト由来である。ＤＮＡを７日間ＣＨＯ細胞に一過的にトランスフェクトした。抗体を細胞上清からプロテインＡによって精製し、抗ヒトＩｇＧ抗体を検出抗体として使用する図２Ａについて既に記載したＥＬＩＳＡを介する滴定において分析した。結果は、アイソタイプ対照、無関係のＣＤＲを有する関連のないヒトＩｇＧ１抗体と比較して示す。

【０２１２】

図３Ｂ～３Ｃは、図２Ｂ～２Ｅについて既に記載したＥＬＩＳＡによる、ヒトＦｃを有する選択されたＳＩＲＰ抗体の、ヒトＳＩＲＰα　Ｖ１、ヒトＳＩＲＰβ１、ヒトＳＩＲＰγ、カニクイザルＳＩＲＰα、カニクイザルＳＩＲＰβ１およびカニクイザルＳＩＲＰγへの結合曲線を示す。

【０２１３】

抗体２、６、２２および２７を、２種のｈＳＩＲＰα変異体（Ｖ１およびＶ２）への、ならびにカニクイザル（本明細書において「ｃｙｎｏ」と称される）ＳＩＲＰαへのそれらの親和性について検査した。抗体２、６、２２および２７の組成を表１０および１１に表す。これらのＳＩＲＰα抗体の親和性は、表面プラズモン共鳴を使用して決定した。ＳＩＲＰα抗体をチップ上に流し、チップの表面に共有結合された抗ヒトＩｇＧによって捕捉した。ｈＳＩＲＰαの細胞外結合ドメインの三点タイトレーションを、製造元の推奨するプロトコールに従って実施した。得られた動態データを分析し、１：１結合モデルを使用してグローバルフィットさせ、算出された親和性を、以下の表１３および表１４に提示する。これらの表は、ＢＩＡＣＯＲＥによってアッセイした、選択された抗体の単量体ヒトＳＩＲＰαおよび単量体カニクイザルＳＩＲＰαの結合のＫＤ（親和性）を示す。

【０２１４】

【表１３】

表13: ラットFcを有するSIRP抗体のヒトSIRPα V1およびCyno SIRPαに対する親和性

抗体番号	ヒトSIRPα V1 (M)	Cyno SIRPα (M)
2	8.95E-08	非結合
6	4.10E-09	5.61E-08

【０２１５】

【表１４】

表14 -ヒトFcを有するSIRP抗体のヒトSIRPα V1およびCyno SIRPαに対する親和性

抗体番号	ヒト SIRPα V1 (M)	ヒト SIRPα V2 (M)	Cyno SIRPα (M)
22	2.59E-09	1.15E-08	3.55E-08
27	2.00E-09	未検査	3.06E-08

【０２１６】

ＳＩＲＰ抗体を、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）Ｏｃｔｅｔシステム（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して、ヒトＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１、およびＳＩＲＰγに対す

るそれらの親和性についてテストした。これらの抗体の組成は、表１０および１１に提示されている。ラットもしくはマウスＦｃを含む各ＳＩＲＰ抗体を、抗マウスＩｇＧキャプチャー（ＡＭＣ）によって、バイオセンサーチップ上に固定化した。ＳＩＲＰ－Ｈｉｓ単量体タンパク質を、３つの濃度（１００ｎＭ、３３．３ｎＭ、１１．１ｎＭ）で、バイオセンサーに曝し、ＳＩＲＰ－Ｈｉｓタンパク質に結合しているＳＩＲＰ抗体の結合速度（ｏｎ－ｒａｔｅ）動態を測定した。次いで、バイオセンサーを洗浄用緩衝液に曝し、解離速度（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）動態を測定した。得られた動態データを分析し、１：１結合モデルを使用して、ＳＩＲＰ－Ｈｉｓタンパク質の各濃度においてk_{on}およびk_{dis}を別個にフィットさせた状態でフィットさせた。K_D親和性は、ＳＩＲＰ－Ｈｉｓの各濃度におけるk_{dis}対k_{on}比として計算され、平均化された。各抗体についてのK_D親和性の平均を、以下の表１５に提示する。表は、ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔによってアッセイした、選択された抗体の単量体ヒトＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１、およびＳＩＲＰγに対する結合のK_Dを示す。

【０２１７】

【表１５】

表15: ラットまたはマウスFcsを有するSIRP抗体のヒトSIRPα V1、SIRPβ1およびSIRPγに対する親和性

抗体番号	ヒトSIRPα V1 (M)	ヒトSIRPβ1 (M)	ヒトSIRPγ (M)
2	1.10E-08	3.62E-06	N/A
5	1.73E-08	N/A	N/A
6	1.21E-09	4.56E-10	N/A
16	1.21E-09	8.39E-08	N/A
17	2.06E-07	N/A	N/A
19	3.79E-09	7.59E-08	N/A

N/A = 非適用、フィット$R^2 < 0.75$

【０２１８】

［実施例３］

フローサイトメトリーを介するインビトロでの細胞へのＳＩＲＰ抗体の結合

選択された抗体およびアイソタイプ対照をヒト単球、好中球およびリンパ球ならびに血小板への結合について検査した。アイソタイプ対照は、図３Ａと同じ無関係のＣＤＲを有するが、ＦｃγＲ結合の増加のために一部のＳＩＲＰ抗体と同じアミノ酸置換をＦｃ領域中に含有する（表１１を参照）。図４Ａ～４Ｂは、ヒト全血中でＳＩＲＰ抗体を用いて実施された単球、好中球、ＣＤ４＋Ｔリンパ球、ＣＤ８＋Ｔリンパ球およびＢリンパ球への結合研究の結果を示す。図４Ｃは、多血小板血漿中でＳＩＲＰ抗体を用いて実施されたヒト血小板への結合研究の結果を示す。蛍光色素コンジュゲートＳＩＲＰ抗体の滴定は、全血または多血小板血漿とインキュベートした。陽性シグナルが単球、好中球および血小板においてフローサイトメトリーを介して検出された；しかし、アイソタイプ対照も同等の陽性シグナルを血小板について示し、ＳＩＲＰ抗体のヒト血小板への観察された結合がＦｃ／ＦｃｇＲ相互作用を介して生じていることを示唆している。単球は、SSC^{low}／ＣＤ１４＋集団として同定された。好中球は、SSC^{high}／ＣＤ１６＋集団として同定された。ＣＤ４＋Ｔ細胞は、SSC^{low}／ＣＤ１４－／ＣＤ４＋集団として同定された。ＣＤ８＋Ｔ細胞は、SSC^{low}／ＣＤ３＋／ＣＤ８＋集団として同定された。Ｂ細胞は、SSC^{low}／ＣＤ３－／ＣＤ２０＋集団として同定された。血小板は、SSC^{low}／ＣＤ４１＋集団として同定された。グラフは、各集団の蛍光強度中央値（ＭＦＩ）を示す。選択された抗体およびアイソタイプ対照をカニクイザル単球、顆粒球およびリン

パ球ならびに血小板への結合について検査した。アイソタイプ対照は、図３Ａと同じ無関係のＣＤＲを有するが、ＦｃγＲ結合の増加のために一部のＳＩＲＰ抗体と同じアミノ酸置換をＦｃ領域中に含有する（表１１を参照）。図４Ｄ～４Ｅは、カニクイザル全血中でＳＩＲＰ抗体を用いて実施された単球、顆粒球およびＢリンパ球への結合研究の結果を示す。図４Ｆは、多血小板血漿中でＳＩＲＰ抗体を用いて実施されたカニクイザル血小板への結合研究の結果を示す。蛍光色素コンジュゲートＳＩＲＰ抗体の滴定は、全血または多血小板血漿とインキュベートした。陽性シグナルが単球、顆粒球、Ｔ細胞および血小板においてフローサイトメトリーを介して検出された；しかし、アイソタイプ対照も同等の陽性シグナルを血小板について示し、カニクイザル血小板へのＳＩＲＰ抗体の観察された結合がＦｃ／ＦｃγＲ相互作用を介して生じていることを示唆している。カニクイザル細胞集団は、カニクイザル顆粒球が高側方散乱（ｈｉｇｈ　ｓｉｄｅ　ｓｃａｔｔｅｒ）（ＳＳＣ）ＳＳＣ^{high}としてだけ同定されたことを除いて、ヒト細胞についてと同じ方法で同定した。グラフは、各集団の蛍光強度中央値（ＭＦＩ）を表示する。

【０２１９】

選択された抗体を、フローサイトメトリーを介して、安定的にトランスフェクトされたヒトＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ１（ＤＡＰ１２で同時トランスフェクトされた）、またはＳＩＲＰγのチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞への結合についてテストした。ＳＩＲＰ抗体のタイトレーションを細胞に添加し、蛍光標識二次抗体を使用して検出した。グラフは、各濃度の蛍光強度中央値（ＭＦＩ）を表示する。図４Ｇ～４Ｈは、抗ラットもしくは抗マウスＩｇＧ抗体を使用して検出された、ヒトＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ、またはＳＩＲＰγ発現ＣＨＯ細胞に対するＳＩＲＰ抗体の結合曲線を示す。図４Ｉは、抗ヒトＩｇＧ抗体を使用して検出された、ヒトＳＩＲＰα、ＳＩＲＰβ、またはＳＩＲＰγ発現ＣＨＯ細胞に対する選択されたＳＩＲＰ抗体の結合曲線を示す。

【０２２０】

［実施例４］

ＡＤＣＣに対するＳＩＲＰ抗体の効果

初代ヒトおよびカニクイザル単球ならびに静止Ｔリンパ球（ヒト）での選択されたＳＩＲＰ抗体およびアイソタイプ対照によって誘導されたＡＤＣＣを評価した。ＳＩＲＰ発現－ヒトおよびカニクイザル初代単球またはヒト静止Ｔリンパ球（標的）細胞を細胞内ＣｅｌｌＴｒａｃｋｅｒ（商標）Ｇｒｅｅｎを用いて染色し、洗浄し、ＳＩＲＰ抗体またはアイソタイプ対照抗体に種々の濃度で曝露した。アイソタイプ対照は、図３Ａのアイソタイプ対照と同じ無関係のＣＤＲを有するが、ＦｃγＲ結合の増加のためにＳＩＲＰ抗体と同じアミノ酸置換をＦｃ領域中に含有した（表１１を参照）。標的細胞を、ヒトＮＫ（エフェクター）細胞と、２：１のエフェクター細胞対標的細胞比で、３７℃で４時間共インキュベートした。試料をＺｏｍｂｉｅ　Ｖｉｏｌｅｔ色素で染色し、フローサイトメトリーを介して分析した。図５Ａ～５Ｃのグラフは、ＣｅｌｌＴｒａｃｋｅｒ（商標）Ｇｒｅｅｎに陽性の総細胞数に対するＺｏｍｂｉｅ　Ｖｉｏｌｅｔ色素に陽性の細胞のパーセント（ＡＤＣＣの％）を表示する。図５Ａは、本開示の選択された抗体によって誘導されたヒトおよびｃｙｎｏ単球のＡＤＣＣを示す。図５Ｂは、選択されたＳＩＲＰ抗体によってヒトＣＤ４＋Ｔ細胞のＡＤＣＣがほとんどから全く誘導されなかったことを示す。図５Ｃは、選択されたＳＩＲＰ抗体によってヒトＣＤ８＋Ｔ細胞のＡＤＣＣがほとんどから全く誘導されなかったことを示す。ＡＤＣＣ効果は、抗体用量依存性である。

【０２２１】

［実施例５］

ＡＤＣＰに対するＳＩＲＰ抗体の効果

図６は、標的細胞に結合する選択されたＳＩＲＰ抗体によるＦｃγＲＩＩａの結合および活性化を測定する代替ＡＤＣＰバイオアッセイの結果を示す。簡潔には、ＳＩＲＰ発現ヒトおよびカニクイザル初代単球（標的）細胞をＳＩＲＰ抗体またはアイソタイプ対照に種々の濃度で曝露した。アイソタイプ対照は、図３Ａと同じ無関係のＣＤＲを有するが、ＦｃγＲ結合の増加のためにＳＩＲＰ抗体と同じアミノ酸置換をＦｃ領域中に含有した（

表１１を参照）。オプソニン化された細胞をＰｒｏｍｅｇａからのＦｃγＲＩＩａ－Ｈ　Ｊｕｒｋａｔ（エフェクター）細胞と、エフェクター細胞対標的細胞比、２：１で６時間、３７℃でインキュベートした。Ｂｉｏ－Ｇｌｏ（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬を加え、相対発光をプレートリーダーを用いて測定した。

【０２２２】

［実施例６］

ＳＩＲＰαへの結合に対するＳＩＲＰ抗体のＣＤ４７との競合の決定

ＥＬＩＳＡ分析を実施して、本開示のＳＩＲＰ抗体が、ｈＳＩＲＰαへの結合に対してＣＤ４７－Ｆｃと競合するかどうか、およびＳＩＲＰα抗体のいずれかがｈＳＩＲＰαへの結合でＣＤ４７－Ｆｃに取って代わることができるかどうかを評価した。競合実験を行うために、ＳＩＲＰαの細胞外結合ドメインを、３８４－ウェルプレート上にコーティングし、一晩インキュベートさせた。次に、ブロッキング溶液を添加した。次に、ＳＩＲＰ抗体および対照を１０μｇ／ｍＬの濃度でプレート上、１時間インキュベートした。２．５μｇ／ｍＬの濃度のビオチン化ＣＤ４７－Ｆｃを次に添加し、１時間平衡化させた。次に、洗浄後、ストレプトアビジン－ＨＲＰを添加し、プレートを再度洗浄し、次に、標準プロトコールに従って、基質を使用して発色させた。次いで、プレートを、プレートリーダー上で読み取り、ルミネセンスを評価した。非ＳＩＲＰα結合ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体を、陰性結合対照として使用した。非ビオチン化ＣＤ４７－Ｆｃを陽性対照として使用した。抗体６を検査し、データを図７に示す。抗体６は、アイソタイプ対照と比較してＣＤ４７－Ｆｃシグナルの減弱を示さず、抗体６がＳＩＲＰａへの結合についてＣＤ４７と競合しないことを示唆している。

【０２２３】

ＳＩＲＰ抗体を、それらのＳＩＲＰα－ＣＤ４７結合を妨害する能力について、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）Ｏｃｔｅｔシステム（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用してテストした。ストレプトアビジン（ＳＡ）バイオセンサーを、ビオチン化組換えＣＤ４７－Ｈｉｓでコーティングした。Ｆｃ領域にコンジュゲートされたヒトＳＩＲＰαをバイオセンサーに固定化したＣＤ４７に結合するその能力を判定するために検査し、会合の際の応答値（ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｖａｌｕｅ）を生じさせた。ＳＩＲＰα－ＣＤ４７結合の阻害を検査するために、選択されたＳＩＲＰ抗体（２００ｎＭ）を１０倍モル過剰でＳＩＲＰαタンパク質（２０ｎＭ）とそれぞれプレインキュベートし、次にバイオセンサーに固定化したＣＤ４７－Ｈｉｓ－ビオチンへのＳＩＲＰαの結合を遮断するそれらの能力について検査した。表１６は、測定され、ＳＩＲＰαだけのＣＤ４７への結合と応答のパーセントとして比較した、各抗体－ＳＩＲＰα複合体について会合の際に算出された合計応答値を示す。１００％以上の応答は、ＳＩＲＰαへの抗体の結合が、ＳＩＲＰαのＣＤ４７への結合を妨げないことを示している。１００％未満の応答は、抗体がＳＩＲＰαのＣＤ４７への結合を遮断するまたは部分的に遮断することを示している。

【０２２４】

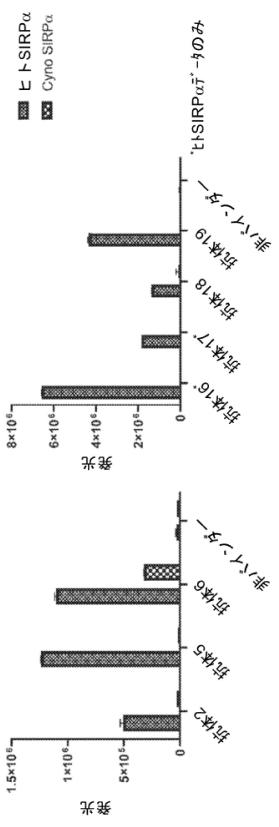
【表１６】

表16: SIRPα-CD47相互作用を遮断するSIRP抗体の評価

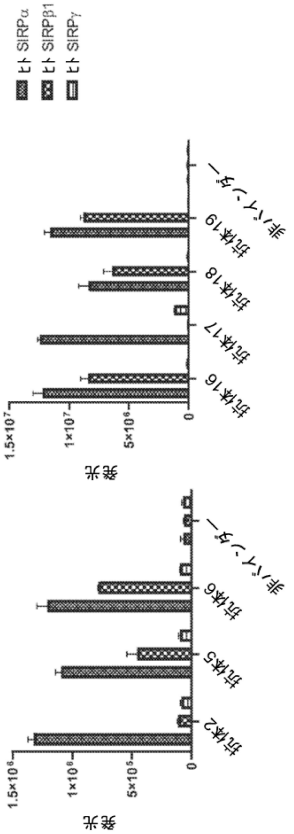
抗体番号	応答 (%)
2	53.32
5	70.88
6	101.58
16	66.45
17	126.50
19	93.12

【図面】

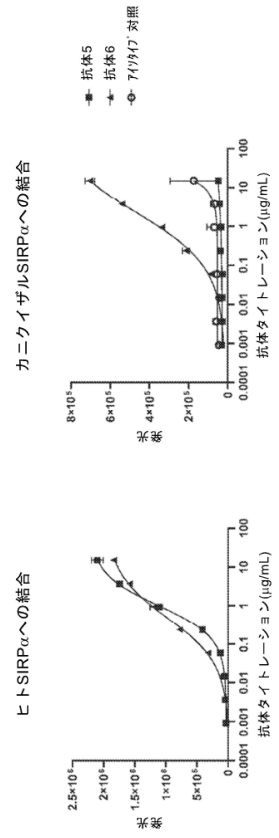
【図１Ａ】



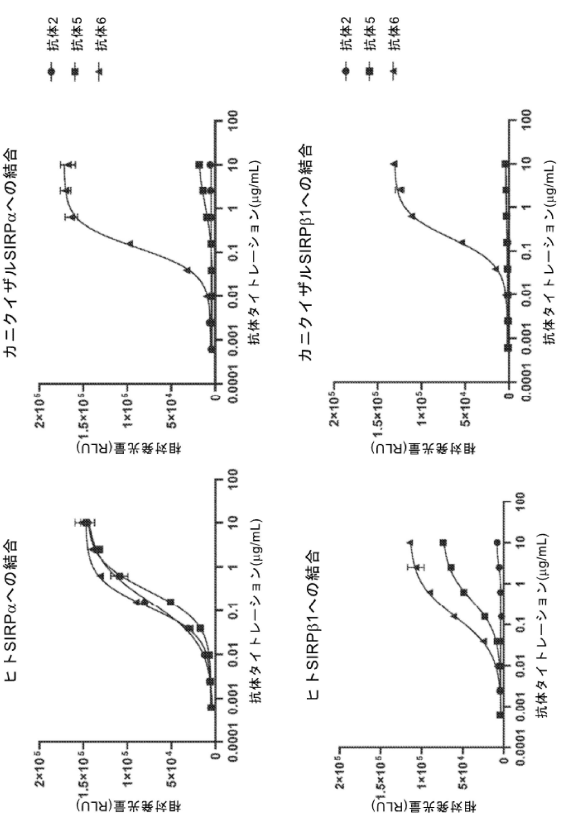
【図１Ｂ】



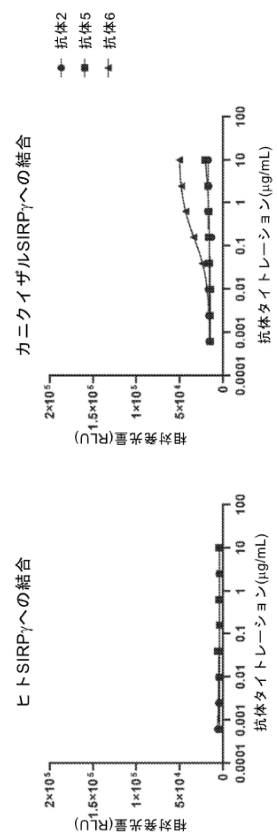
【図２Ａ】



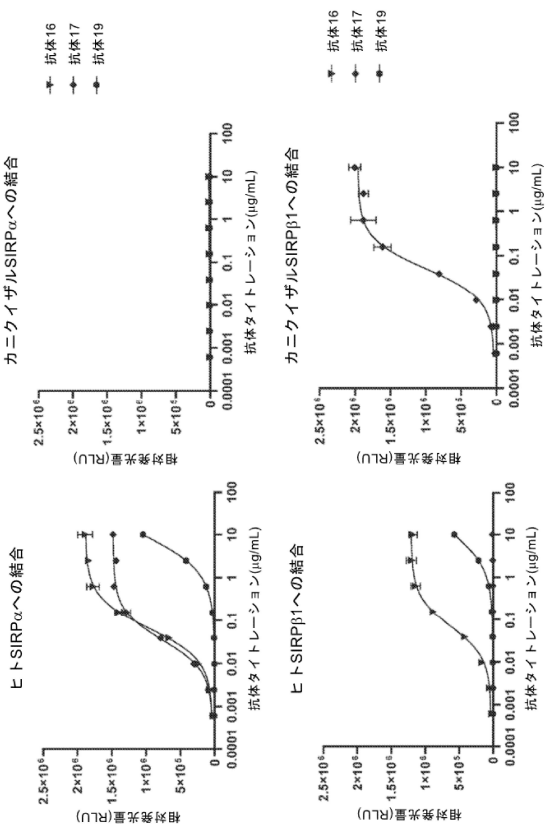
【図２Ｂ】



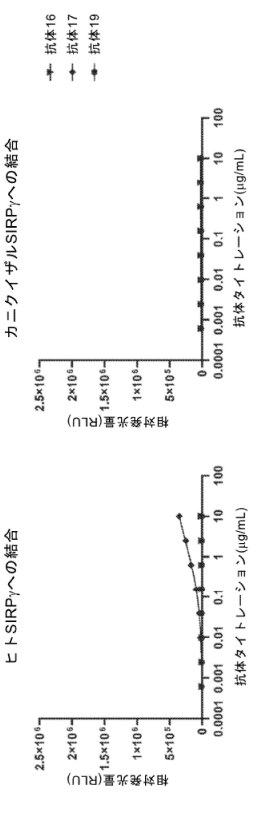
【図２Ｃ】



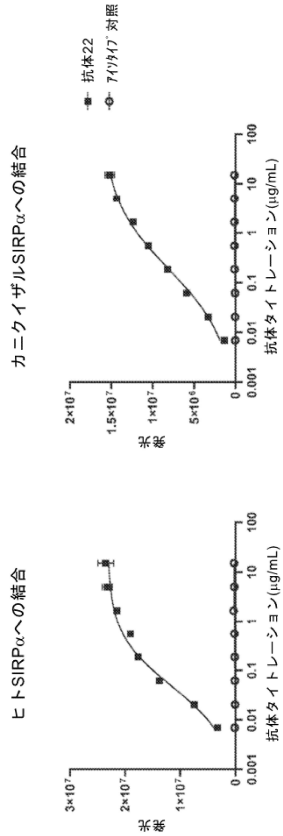
【図２Ｄ】



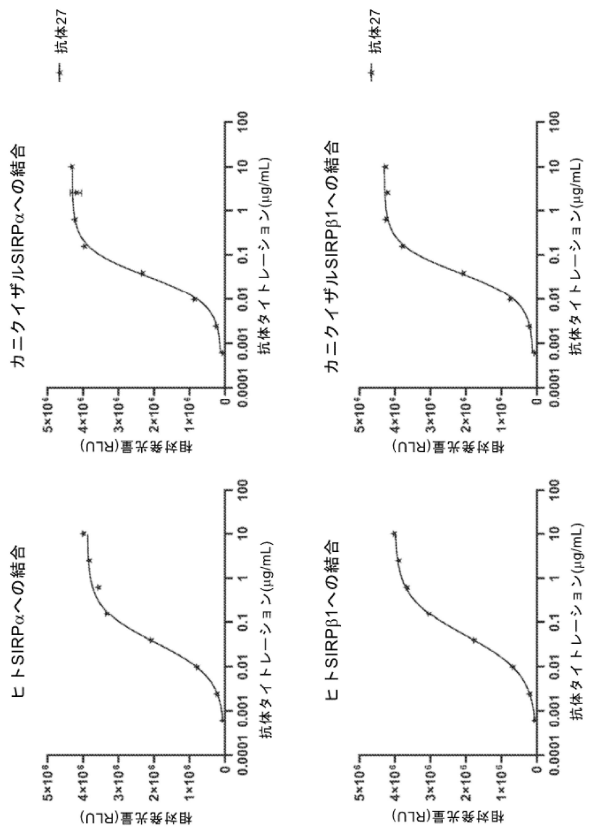
【図２Ｅ】



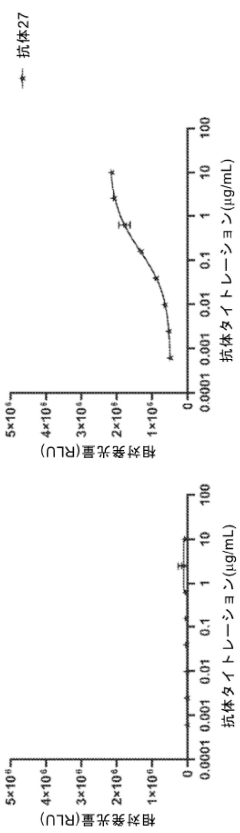
【図３Ａ】



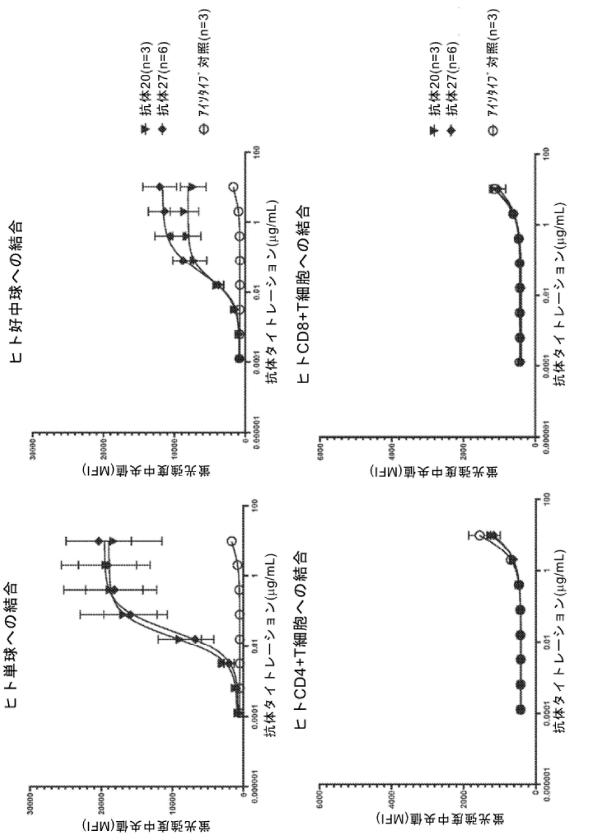
【図３Ｂ】



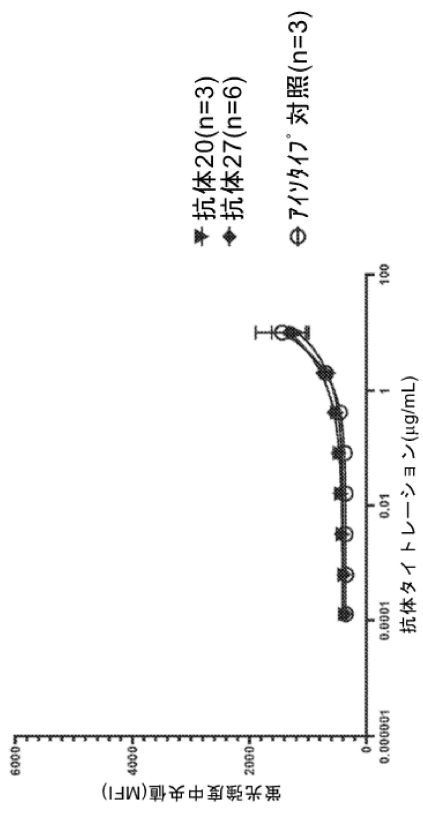
【図３Ｃ】



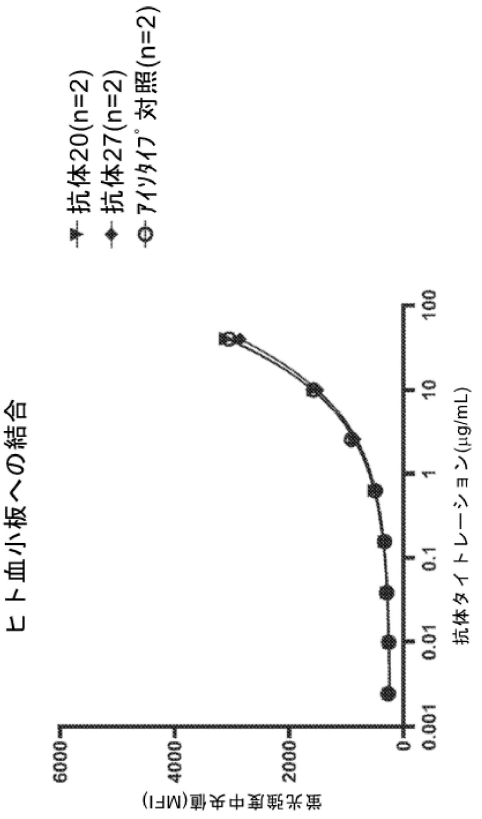
【図４Ａ】



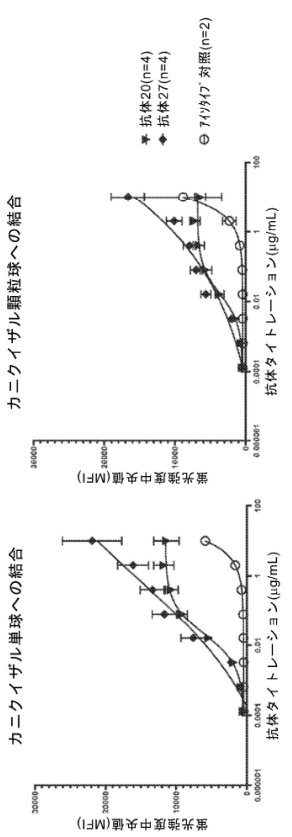
【図４Ｂ】



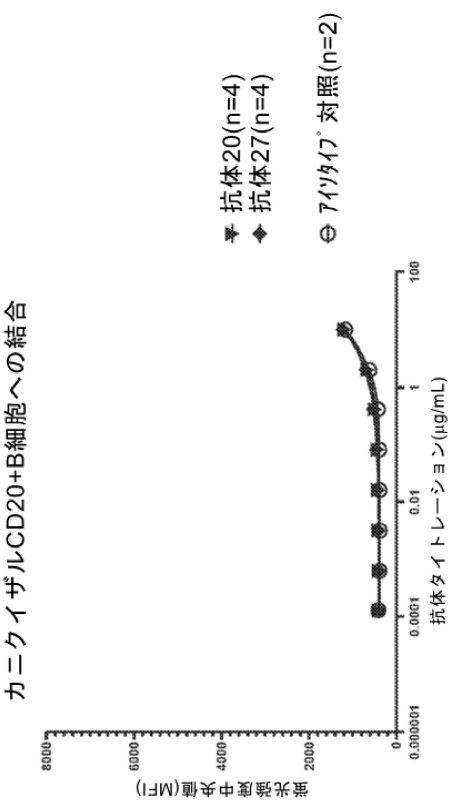
【図４Ｃ】



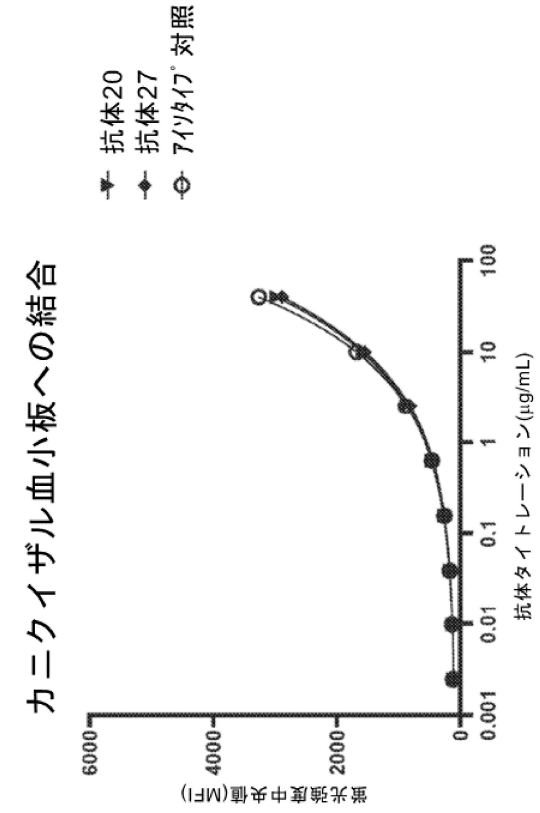
【図４Ｄ】



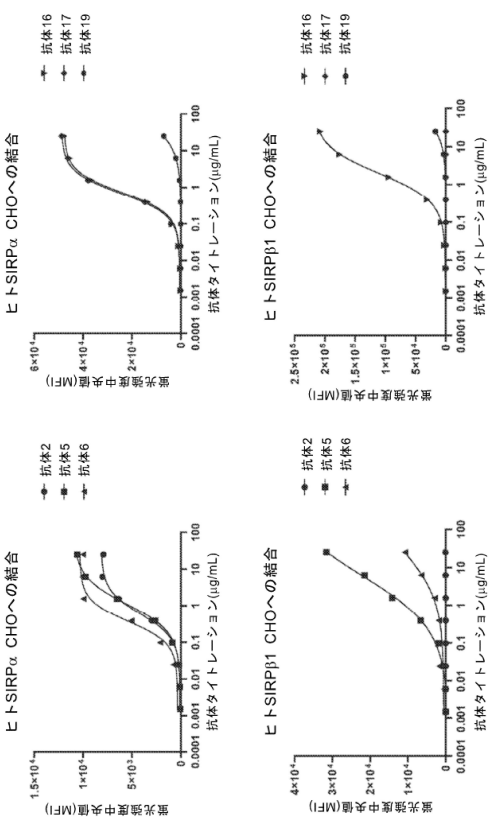
【図４Ｅ】



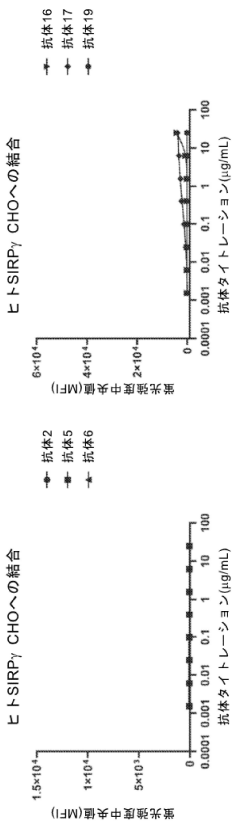
【図４Ｆ】



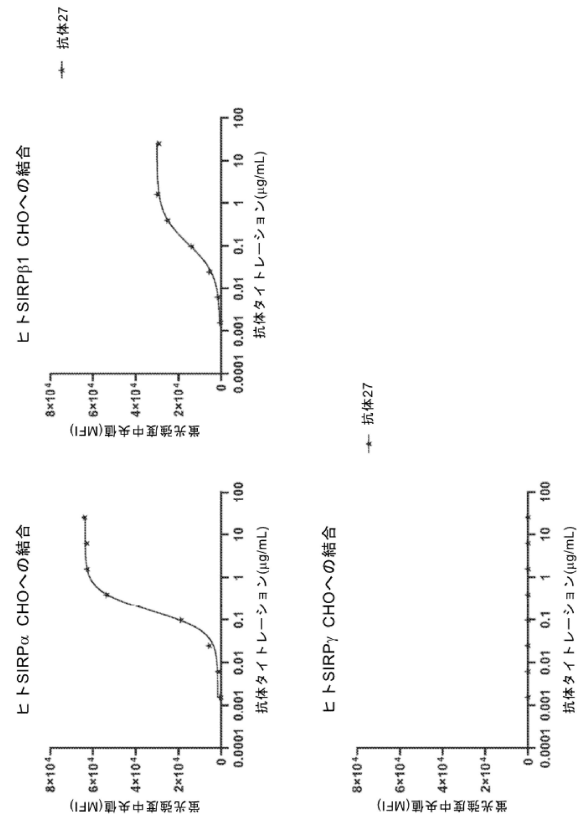
【図４Ｇ】



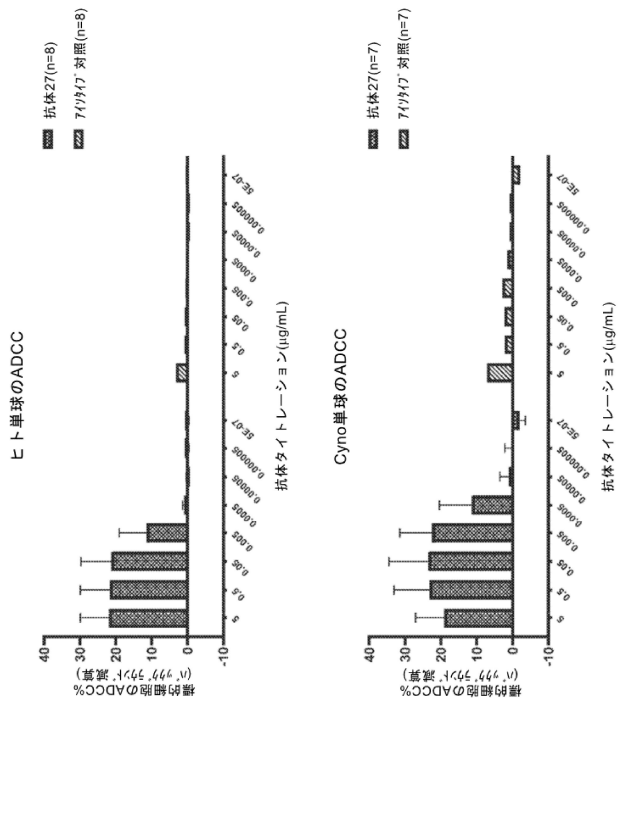
【図４Ｈ】



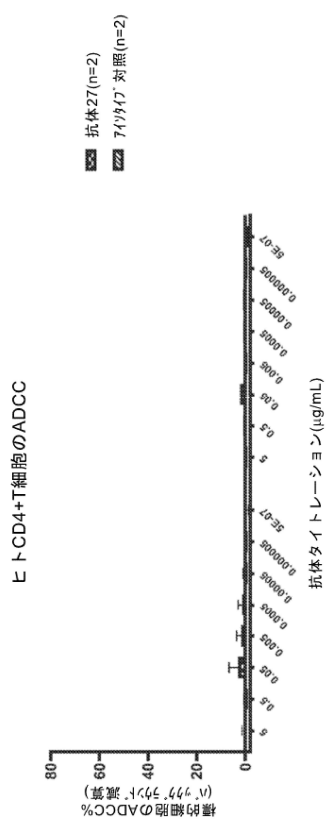
【図４Ｉ】



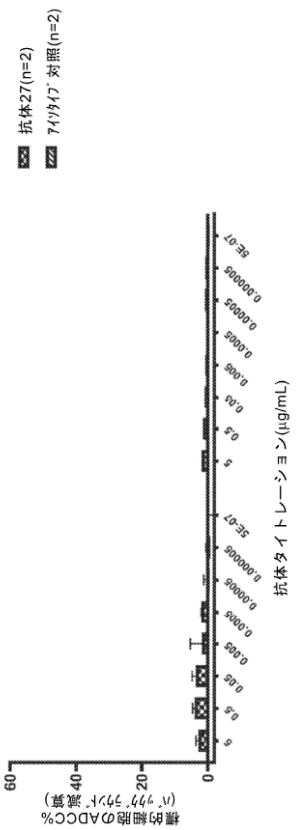
【図５Ａ】



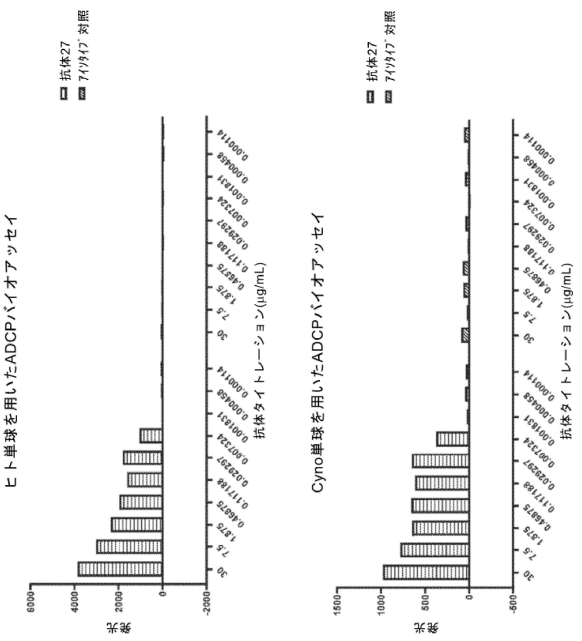
【図５Ｂ】


抗体27(n=2)
アイソタイプ対照(n=2)
ヒトCD4+T細胞のADCC
標的細胞のADCC%
(A' 999' ラット減算)
抗体タイトレーション(μg/mL)

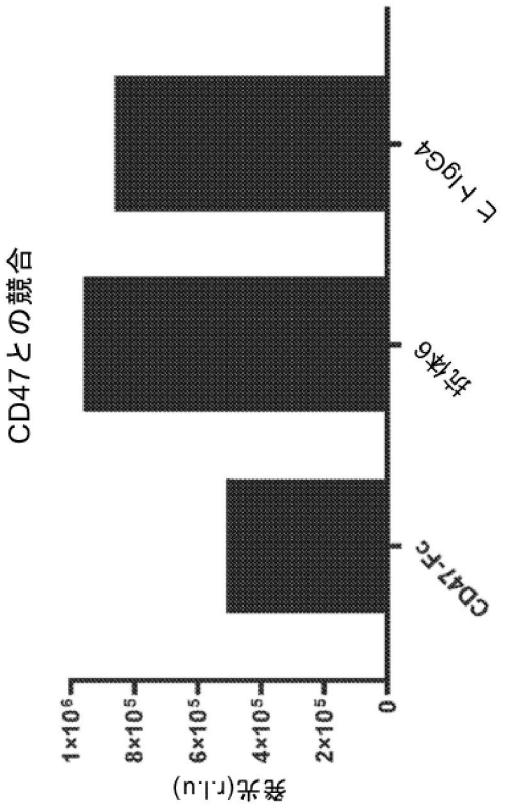
【図５Ｃ】


抗体27(n=2)
アイソタイプ対照(n=2)
ヒトCD8+T細胞のADCC
標的細胞のADCC%
(A' 999' ラット減算)
抗体タイトレーション(μg/mL)

【図６】


抗体27
アイソタイプ対照
ヒト単球を用いたADCPバイオアッセイ
発光
抗体タイトレーション(μg/mL)
抗体27
アイソタイプ対照
Cyno単球を用いたADCPバイオアッセイ
発光
抗体タイトレーション(μg/mL)

【図７】


CD47との競合
発光(r.l.u)
CD47-Fc
抗体6
ヒトIgG4

【配列表】
20235252980000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/031541

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. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ 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 13*ter*.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 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.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/US2021/031541

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

7, 47(completely); 1-6, 14-46, 54-89(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/031541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28
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

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, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/149938 A1 (OSE IMMUNOTHERAPEUTICS [FR]) 23 August 2018 (2018-08-23) page 31; claims 5-7; figures 4,10; examples 4,7,9 ----- -/--	1-7,14, 15, 18-20, 25-41, 44-47, 54-80, 82-89

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 July 2021	05/10/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/031541

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAN GUO RING ET AL: "Anti-SIRP[alpha] antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 20 November 2017 (2017-11-20), XP055429669, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1710877114 figures 5c,5d	1,14, 16-31, 42-45, 54-56, 71,81, 84-89
X	WO 2019/073080 A1 (OSE IMMUNOTHERAPEUTICS [FR]) 18 April 2019 (2019-04-18) page 33, line 15 - line 19	1,14-18, 84,87
A	WO 2018/190719 A2 (ADURO BIOTECH HOLDINGS EUROPE B V [NL]) 18 October 2018 (2018-10-18) paragraph [0424]	1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/031541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018149938 A1	23-08-2018	AU 2018221774 A1	08-08-2019
		BR 112019016356 A2	07-04-2020
		CA 3051318 A1	23-08-2018
		CN 110300764 A	01-10-2019
		EP 3583128 A1	25-12-2019
		JP 2020510643 A	09-04-2020
		KR 20190117670 A	16-10-2019
		MA 47494 A	25-12-2019
		US 2019382483 A1	19-12-2019
		WO 2018149938 A1	23-08-2018
WO 2019073080 A1	18-04-2019	CN 111511766 A	07-08-2020
		EP 3694881 A1	19-08-2020
		JP 2020536573 A	17-12-2020
		US 2021179728 A1	17-06-2021
		WO 2019073080 A1	18-04-2019
WO 2018190719 A2	18-10-2018	AU 2018252546 A1	10-10-2019
		CA 3058134 A1	18-10-2018
		CN 110650976 A	03-01-2020
		EP 3609922 A2	19-02-2020
		JP 2020516300 A	11-06-2020
		KR 20190140454 A	19-12-2019
		SG 11201908813Q A	30-10-2019
		TW 201841943 A	01-12-2018
		US 2018312587 A1	01-11-2018
		WO 2018190719 A2	18-10-2018

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

International Application No. PCT/US2021/031541

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 7, 47(completely); 1-6, 14-46, 54-89(partially)

An antibody that is specific for one or more of SIRPa and SIRPb1, wherein the antibody comprises a combination of heavy and light chain CDRs comprising SeqIdNo.6, 23, 37, 55, 71 and 87, as recited in claim 3(a); A pharmaceutical composition comprising said antibody; A nucleic acid encoding said antibody; A vector comprising said nucleic acid; A method of depleting a cell population relying on said antibody; A cell expressing SIRPa and/or SIRPb1 and bound by said antibody; A kit comprising said antibody; Use of said antibody for treating a disease; Use of said antibody in the manufacture of a medicament.

2-7. claims: 1-6, 8-46, 48-89(all partially)

As for invention 1, but wherein the antibody comprises a combination of heavy and light chain CDRs as recited in claim 3(b)-3(g), respectively.

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）
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/14		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*17/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*17/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	

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

(72)発明者　パニッカー，サンディップ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６８１、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ローゼンタール，アダム デイビッド
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６８１、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ローズ，アイリーン リングシュー
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６８１、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4B065　AA90X BD39 CA44
4C085　AA13 AA14 AA16 BB36 CC22 CC23 EE01 GG02 GG04
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA28 FA72 FA74