(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6545105号
(P6545105)

(45)発行日　令和1年7月17日(2019.7.17)　(24)登録日　令和1年6月28日(2019.6.28)

(51)Int.Cl.		F I		
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28	ZNA
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10	
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15	
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19	

請求項の数 15　(全 109 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-556340 (P2015-556340)
(86)(22)出願日　平成26年2月6日(2014.2.6)
(65)公表番号　特表2016-515094 (P2016-515094A)
(43)公表日　平成28年5月26日(2016.5.26)
(86)国際出願番号　PCT/AU2014/000083
(87)国際公開番号　WO2014/121325
(87)国際公開日　平成26年8月14日(2014.8.14)
審査請求日　平成28年11月24日(2016.11.24)
(31)優先権主張番号　2013900389
(32)優先日　平成25年2月7日(2013.2.7)
(33)優先権主張国　オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　61/764,756
(32)優先日　平成25年2月14日(2013.2.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　500021413
シーエスエル、リミテッド
オーストラリア連邦ビクトリア州、パークビル、ポプラー、ロード、４５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－１１Ｒ結合タンパク質及びその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが
（ｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号３８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号３８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号３９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉ）配列番号３９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉ）配列番号４０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号４０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含

むＶ$_{L}$；
（ｉｘ）配列番号４１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘ）配列番号４１で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉ）配列番号４２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉ）配列番号４２で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉｉ）配列番号４３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｖ）配列番号４３で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖ）配列番号４４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉ）配列番号４４で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉｉ）配列番号４５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号４５で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｘ）配列番号４６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘ）配列番号４６で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉ）配列番号４７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｉ）配列番号４７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｉｉ）配列番号４８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｖ）配列番号４８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉ）配列番号４９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉｉ）配列番号５０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号５０で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｘ）配列番号５１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘ）配列番号５１で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉ）配列番号５２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｉ）配列番号５２で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列

番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｖ）配列番号５４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉ）配列番号５４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉｉ）配列番号５５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号５５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｘ）配列番号５６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌ）配列番号５６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｉｉ）配列番号５７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｉｖ）配列番号５８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｖ）配列番号５９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｖｉ）配列番号５９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｖｉｉ）配列番号６０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｖｉｉｉ）配列番号６０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉｘ）配列番号６１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌ）配列番号６１で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｉ）配列番号６２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｉｉ）配列番号６２で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｉｉｉ）配列番号６３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｉｖ）配列番号６３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｖ）配列番号６４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｖｉ）配列番号６４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｖｉｉ）配列番号６５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｖｉｉｉ）配列番号６５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を

含むV_L；
（ｌｉｘ）配列番号６６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘ）配列番号６６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉ）配列番号６７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｉｉ）配列番号６７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｉｉ）配列番号６８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｉｖ）配列番号６８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｖ）配列番号６９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｖｉ）配列番号６９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｖｉｉ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｘ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘ）配列番号７０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号６で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号７で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号８で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号９で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１０で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１１で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配

列番号１２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１２で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１３で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１４で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１７で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１９で示される配列を含むV_L；
（ｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２１で示される配列を含むV_L；
（ｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２２で示される配列を含むV_L；
（ｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２３で示される配列を含むV_L；
（ｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２４で示される配列を含むV_L；
（ｃｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２５で示される配列を含む

V_L；
（ｃｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２６で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２７で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２８で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号３０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３０で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号３１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３１で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号３２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３２で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号３３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３３で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号３４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；又は
（ｃｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３４で示される配列を含むV_L；を含む、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
【請求項２】
抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが
（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示

される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；又は
（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列を含むＶ$_{L}$；を含む、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。

【請求項３】
少なくとも重鎖可変領域（Ｖ$_{H}$）及び軽鎖可変領域（Ｖ$_{L}$）を含み、前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が結合して抗原結合ドメインを含むＦｖを形成し、前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$は単一ポリペプチド鎖中にある又は前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$は別個のポリペプチド鎖中にある請求項１または２に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。

【請求項４】
前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が単一ポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
（ｉ）単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）；
（ｉｉ）二量体ｓｃＦｖ（ｄｉ－ｓｃＦｖ）；
（ｉｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（Ｃ$_{H}$）２及び／又はＣ$_{H}$３に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ、又は
（ｉｖ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ；である、又は
前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が別個のポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
（ｉ）二重特異性抗体；
（ｉｉ）三重特異性抗体；
（ｉｉｉ）四重特異性抗体；
（ｉｖ）Ｆａｂ；
（ｖ）Ｆ（ａｂ’）$_{2}$；
（ｖｉ）Ｆｖ
（ｖｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（Ｃ$_{H}$）２及び／又はＣ$_{H}$３に連結される（ｉ）～（ｖｉ）の１つ；
（ｖｉｉｉ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）～（ｖｉ）

の１つ；又は
（ｉｘ）抗体；である請求項３に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
【請求項５】
ＩＬ－１１Ｒαに結合し、且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体であって、前記抗体が、
（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号８で示される配列を含むV_L；
（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_L；
（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；又は
（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示される配列を含むV_L；を含む、前記抗体。
【請求項６】
別の化合物に結合される請求項１～４のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５に記載の抗体。
【請求項７】
請求項１～４のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５に記載の抗体をコードする核酸。
【請求項８】
請求項７に記載の核酸を含む発現構築物。
【請求項９】

請求項１～４のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５に記載の抗体を発現する単離された又は組換えの細胞。
【請求項１０】
請求項１～４又は６のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５又は６に記載の抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成物。
【請求項１１】
対象における避妊に使用するための請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
ＩＬ－１１が介在する疾患を治療するための薬物の製造における請求項１～４又は６のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５又は６に記載の抗体の使用。
【請求項１３】
ＩＬ－１１が介在する疾患の治療で使用するための請求項１０に記載の組成物。
【請求項１４】
試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞の検出方法であって、複合体が生じるように試料を請求項１～４又は６のいずれか１項に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は請求項５又は６に記載の抗体に接触させることと、前記複合体を検出することとを含み、前記複合体の検出が試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞を示す、前記方法。
【請求項１５】
前記ＩＬ－１１が介在する疾患が、自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である請求項１３に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願データ
本出願は、２０１３年２月７日に出願された「ＩＬ－１１Ｒ結合タンパク質及びその使用」と題するオーストラリア特許出願第２０１３９００３８９号及び２０１３年２月１４日に出願された「ＩＬ－１１Ｒ結合タンパク質及びその使用」と題する米国特許出願第６１／７６４，７５６号の優先権を主張する。これらの出願の内容すべては参照によって本明細書に組み入れられる。
【０００２】
配列表
本出願には電子形式で提出された配列表が付属する。配列表の内容すべては参照によって本明細書に組み入れられる。
【０００３】
技術分野
本開示はインターロイキン－１１（ＩＬ－１１）受容体α（ＩＬ－１１Ｒα）に結合する抗体の抗原結合部位を含むタンパク質及び、たとえば、治療法におけるその使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
ＩＬ－１１は、とりわけ、ＩＬ－２７、ＩＬ－３１、白血病阻害因子（ＬＩＦ）、オンコスタチンＭ（ＯＳＭ）及び毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）も含むＩＬ－６サイトカインファミリーのメンバーである。ＩＬ－６ファミリーのサイトカインは共通するシグナル伝達受容体βサブユニットｇｐ１３０及び特異的な受容体αサブユニットを介してシグナル伝達を誘導する。ＩＬ－１１の場合、その特異的な受容体αサブユニットＩＬ－１１Ｒαへのこのサイトカインの結合はｇｐ１３０のホモ二量体化を誘導する。ｇｐ１３０の二量体化はＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路を活性化し、シグナル伝達物質及び転写の活

性化因子（ＳＴＡＴ）３（ＳＴＡＴ３）の活性化をもたらし、より少ない程度にＳＴＡＴ１の活性化をもたらす。

【０００５】

ＩＬ－１１のシグナル伝達は、造血、免疫応答、炎症、脂質生成、破骨細胞形成、神経形成、巨核球の成熟及び血小板の産生にて役割を担うことが知られる。ＩＬ－１１は、種々の状態、たとえば、化学療法が誘導した血小板減少症、及び関節炎、炎症性大腸疾患、放射線が誘導した肺の損傷、敗血症及び乾癬を含む種々の炎症性障害を治療するために臨床で又は開発で使用される。しかしながら、ＩＬ－１１の臨床使用は浮腫を含む深刻な有害事象の報告のために制約されている。さらに、ＩＬ－１１は種々の状態で有害な効果を有することが示されている。

【０００６】

たとえば、ＩＬ－１１は、骨形成の阻害因子として作用することが見いだされており、破骨細胞の形成と活性及び骨吸収に不可欠である。従って、ＩＬ－１１の活性の遮断は骨粗鬆症の治療として、及びたとえば、転移性骨癌、骨髄腫、骨のパジェット病及び骨折及び骨治癒のなどの他の状態で骨吸収を防ぎ／骨形成を促進するために提案されている。

【０００７】

ＩＬ－１１のシグナル伝達は、結核の早期の間に病原性の役割を有することに関係するとされている。抗ＩＬ－１１抗体によるＩＬ－１１の遮断は結核菌を感染させたマウスにて肺組織の組織病理及び好中球の浸潤を減らすことが示された。

【０００８】

ＩＬ－１１の拮抗作用は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、鼻炎、アレルギー性及びアトピー性の皮膚炎を含むＴｈ２が介在する障害を治療する方法としても提案されている。この点で、シグナル伝達を誘導しないＩＬ－１１の変異体形態を用いてＩＬ－１１のシグナル伝達を阻止することは喘息のマウスモデルにて治療利益があると示された。

【０００９】

ＩＬ－１１及び／又はＩＬ－１１Ｒαは肝臓癌、膵臓癌、胃癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌で過剰発現される。さらに上記で考察されたように、ＩＬ－１１が誘導するｇｐ１３０の二量体化はＳＴＡＴ３の活性化をもたらし、それは血管形成（たとえば、ＶＥＧＦ）、細胞周期の進行（たとえば、サイクリンＤ１）及び細胞の生き残り（たとえば、Ｂｃｌ－ＸＬ、サバイバル）に関連する遺伝子の発現を誘導する。持続するＳＴＡＴ３の活性は血液悪性腫瘍及び上皮起源の腫瘍に関連すると思われる。過剰なＳＴＡＴ３の活性化はマウスにて胃細胞の増殖及び生き残りを促進し、胃の血管形成の増加と関連し、胃の腫瘍形成もたらす。しかしながら、胃の炎症、肥厚及び腫瘍形成はＩＬ－１１非応答性マウス又はＩＬ－１１の非シグナル伝達性変異体で処理したマウスにて抑制される。

【００１０】

ＩＬ－１１はまた、たとえば、脂肪生成の阻害、悪液質（たとえば、癌悪液質）の誘導、発熱反応の誘導、細胞外マトリクス代謝の調節、急性期反応物質の刺激及び胚の着床の他の生物過程にも関与する。

【００１１】

ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する試薬が、多数の多様な状態のいずれかにて治療利益を提供する潜在力のために望ましいことは上述から技量のある熟練者には明らかであろう。ＩＬ－１１Ｒαに結合する試薬も、対象全体にわたって可溶性ＩＬ－１１に結合し、中和する必要性とは対照的に生体内で細胞を特異的に標的とすることが可能であるという利点を有するので、望ましい。

【００１２】

この望ましさにもかかわらず、ＩＬ－１１Ｒαに結合する多数の試薬（たとえば、抗体）はＩＬ－１１のシグナル伝達を中和しない。たとえば、Ｂｌａｎｃら(Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、２４１：４３－５９，２０００)は、ヒトＩＬ－１１Ｒαに対して作製した１４のマウスモノクローナル抗体のパネルを記載したが、それらのどれもＩＬ－１１が誘導したＢａＦ３／ｇｐ１３０／ＩＬ－１１Ｒ

細胞の増殖を阻害することができなかったということは、抗体がＩＬ－１１のシグナル伝達を中和しないことを示している。市販されている抗ＩＬ－１１Ｒα抗体、たとえば、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社から入手可能な４Ｄ１２もＩＬ－１１のシグナル伝達を中和しない。

【発明の概要】

【００１３】

本発明を作り出すことにおいて、本発明者らはＩＬ－１１Ｒαに結合し、且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する試薬（たとえば、抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質）を作出しようとした。本発明者らはそのような活性を有する一連の抗体を作出したが、そのうちの一部はＩＬ－１１のシグナル伝達を強く中和し、たとえば、ＩＬ－１１依存性のＢａＦ３細胞の増殖を妨げる。これらの抗体はヒトＩＬ－１１Ｒα（ｈＩＬ－１１Ｒα）及びカニクイザルＩＬ－１１Ｒα（ｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒα）と交差反応性であることが示されたということは、ヒト疾患の霊長類モデルでそれらを使用し得ることを意味する。抗体は重複するエピトープに結合することも見いだされた。次いで本発明者らはこれらの抗体の１つを親和性成熟させ、追加の望ましい特性、たとえば、ＩＬ－１１のシグナル伝達の中和及び／又は改善された親和性及び／又はヒトの生殖系列に類似する配列（たとえば、ヒトに投与した場合、免疫応答を誘導する可能性が低い）を有する一連の追加の抗体を作出した。

【００１４】

前述に基づいて、本発明者らは抗体の抗原結合ドメインを含むタンパク質を作出したが、該抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合する又は特異的に結合することが可能であり、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和することが可能であることが技量のある熟練者には明らかであろう。

【００１５】

一実施例では、本開示は、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、その際、該抗原結合ドメインはｈＩＬ－１１Ｒα及びｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαに結合することが可能である。

【００１６】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はヒトＩＬ－１１（ｈＩＬ－１１）及び／又はカニクイザルＩＬ－１１（ｃｙｎｏＩＬ－１１）のシグナル伝達を中和する。

【００１７】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は、１０μｇ/ｍｌ以下のＩＣ$_{50}$にて、ＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現しているＢａＦ３細胞のＩＬ-１１（たとえば、ｈＩＬ－１１又はｃｙｎｏＩＬ－１１）が介在する増殖を阻害する。一実施例では、ＩＣ$_{50}$は５μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は４μｇ／ｍｌ以下又は３．５μｇ／ｍｌ以下である。一実施例では、ＩＣ$_{50}$は３μｇ／ｍｌ以下又は２μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は１μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は０．９μｇ／ｍｌ以下又は０．８μｇ／ｍｌ以下又は０．７μｇ／ｍｌ以下である。一実施例では、ＩＣ$_{50}$は０．７μｇ／ｍｌ以下である。一実施例では、上述の例のそれぞれに関連して、ＩＣ$_{50}$は１０ｐｇ／ｍｌ以上又は１０ｎｇ／ｍｌ以上である。

【００１８】

一実施例では、ＩＣ$_{50}$は１０ｎＭ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は８ｎＭ以下又は７ｎＭ以下である。一実施例では、ＩＣ$_{50}$は６ｎＭ以下又は６．５ｎＭ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は５ｎＭ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は４．５ｎＭ以下である。たとえば、ＩＣ$_{50}$は４ｎＭ以下である。一実施例では、上述の例のそれぞれに関連して、ＩＣ$_{50}$は１０ｐＭ以上であることができる。

【００１９】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、抗体８Ｅ２（配列番号８３で示される配列を含む重鎖及び配列番号８４で示される配列を含む軽鎖を含む）よりも少なくとも約１．５倍大きいIC_{50}にて、ＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現しているＢａＦ３細胞のＩＬ-１１（たとえば、ｈＩＬ－１１又はｃｙｎｏＩＬ－１１）が介在する増殖を阻害する。一実施例では、IC_{50}は、抗体８Ｅ２よりも少なくとも約２倍大きく、又は少なくとも約２．５倍大きく、又は少なくとも約３倍大きい。

【００２０】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、拮抗性ｈＩＬ－１１突然変異タンパク質（たとえば、配列番号１１０で示される配列を含む）よりも少なくとも約１．５倍大きく（すなわち、ＩＣ５０値が約１．５倍小さい）、又は少なくとも２倍大きく、又は３倍大きいIC_{50}にて、ＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現しているＢａＦ３細胞のＩＬ-１１（たとえば、ｈＩＬ－１１）が介在する増殖を阻害し、その際、IC_{50}はｎＭで測定される。一実施例では、IC_{50}は突然変異タンパク質よりも少なくとも約３．５倍大きく又は少なくとも約４倍大きい。

【００２１】

一実施例では、IC_{50}は、約０．３ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１～約５ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１の存在下（たとえば、約０．３ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１又は約０．５ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１又は約５ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１の存在下）にてＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現しているＢａＦ３細胞（たとえば、ＩＬ－１１Ｒα及び／又はｇｐ１３０を発現するように遺伝子操作された）（たとえば、約$1x10^4$細胞）を約４８～５０時間、又は約４８時間又は約５０時間培養することによって測定される。一実施例では、細胞は、ＩＬ－１１の添加に先立って本開示のタンパク質の存在下で培養される（たとえば、約３０分間）。一実施例では、増殖は培養の最後の６時間でのＤＮＡへの３Ｈ－チミジンの取り込みを測定することによって判定される。ｃｙｎｏＩＬ－１１の中和を測定するために実施されるアッセイでは、約０．５ｎｇ／ｍｌのｃｙｎｏＩＬ－１１～約５ｎｇ／ｍｌのｃｙｎｏＩＬ－１１の存在下（たとえば、約０．５ｎｇ／ｍｌのｃｙｎｏＩＬ－１１又は約５ｎｇ／ｍｌのｃｙｎｏＩＬ－１１の存在下）で細胞を培養することができる。

【００２２】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、配列番号８６のポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルは配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルより低い。

【００２３】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、配列番号８９のポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルは配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルより低い。

【００２４】

一実施例では、結合のレベルはポリペプチドを発現している細胞のウエスタンブロットによって及び／又は蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）によって判定する。

【００２５】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８６又は８９のポリペプチドへの結合のレベルは、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合に比べて、少なくとも約１０倍又は２０倍又は５０倍又は１００倍又は１５０倍又は２００倍低下する。

【００２６】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号８６又は８９のポリペプチド

に検出可能に結合しない。

【００２７】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号８７又は８８のポリペプチドに結合する。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８７又は８８のポリペプチドへの結合のレベルは配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合のレベルに類似する又はほぼ同じである（たとえば、約２０％又は１５％又は１０％又は５％の範囲内）。

【００２８】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαの第１フィブロネクチンＩＩＩドメイン内の残基を含むエピトープに結合する。

【００２９】

一実施例では、エピトープはＩＬ－１１Ｒαの免疫グロブリン様ドメイン内及び第１フィブロネクチンＩＩＩドメイン内の残基を含む。

【００３０】

一実施例では、エピトープは配列番号１のアミノ酸１１１～２１５の間の残基を含む。

【００３１】

一実施例では、エピトープは配列番号１のアミノ酸１～２１５の間の残基を含む。

【００３２】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ２（配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３３】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ４（配列番号７４で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号７３で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３４】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｄ１０（配列番号７６で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号７５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３５】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ２（配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$を含む重鎖及びヒトＩｇＧ４の定常領域及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３６】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ４（配列番号７４で示

される配列を含むV_Hを含む重鎖及びヒトＩｇＧ４の定常領域及び配列番号７３で示される配列を含むV_Lを含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３７】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｄ１０（配列番号７６で示される配列を含むV_Hを含む重鎖及びヒトＩｇＧ４の定常領域及び配列番号７５で示される配列を含むV_Lを含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３８】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ２（配列番号８３で示される配列を含む重鎖及び配列番号８４で示される配列を含む軽鎖を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００３９】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｅ４（配列番号９２で示される配列を含む重鎖及び配列番号９１で示される配列を含む軽鎖を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００４０】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体８Ｄ１０（配列番号９４で示される配列を含む重鎖及び配列番号９３で示される配列を含む軽鎖を含む）のｈＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００４１】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号９５のポリペプチドへの結合のレベルはＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８５のポリペプチドへの結合のレベルより低い。

【００４２】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号９６のポリペプチドへの結合のレベルはＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８５のポリペプチドへの結合のレベルより低い。

【００４３】

一実施例では、置換を含むポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルは少なくとも約１．５倍又は２倍低下する。

【００４４】

一実施例では、置換を含むポリペプチドへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合のレベルは少なくとも約３倍又は４倍又は５倍又は１０倍低下する。

【００４５】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は置換を含むポリペプチドに検出可能に結合しない。

【００４６】

一実施例では、結合のレベルはバイオセンサーを用いて、たとえば、表面プラズモン共鳴によって評価される。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が固定化され、配列番号８５、９５又は９６のポリペプチドへの結合のレベルが測定される。本明細書で例示されるように、幾つかの濃度で結合のレベルを評価することによって親和性を決定することができる。

【００４７】

別の実施例では、結合のレベルはＦＡＣＳを用いて評価される。たとえば、配列番号８５、９５又は９６のポリペプチドを発現している細胞への、又は本明細書で記載される置換を含むＩＬ－１１Ｒαの形態へのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合。

【００４８】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、配列番号９５又は９６のポリペプチドに結合する能力に比べて配列番号８５のポリペプチドに優先的に結合する。

【００４９】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、配列番号９５のポリペプチドに結合する能力に比べて配列番号８５のポリペプチドに優先的に結合する。

【００５０】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、抗体８Ｅ２（配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）及び／又は８Ｅ４（配列番号７４で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号７３で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）及び／又は８Ｄ１０（配列番号７６で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号７５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む）の配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【００５１】

一実施例では、抗原結合ドメインは
（ｉ）配列番号９７のポリペプチド及び／又は
（ｉｉ）配列番号９８のポリペプチド及び／又は
（ｉｉｉ）配列番号９９のポリペプチド
と交差反応する。

【００５２】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、マウスＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２又は１０２）及び／又は配列番号９０のポリペプチドに検出可能に結合しない。

【００５３】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、マウスＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２又は１０２）及び／又は配列番号９０のポリペプチドと交差反応する。

【００５４】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、ヒトＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドについて約９×１０^{-9}Ｍ以下の親和性定数（$Ｋ_{D}$）を有する。たとえば、$Ｋ_{D}$は、約８×１０^{-9}Ｍ以下又は約７×１０^{-9}Ｍ以下又は約６×１０^{-9}Ｍ以下又は約５×１０^{-9}Ｍ以下である。一実施例では、$Ｋ_{D}$は約$４．８\times１０^{-9}$Ｍ以下である。

【００５５】

別の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、ヒトＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドについて約２×１０^{-9}Ｍ以下の親和性定数（$Ｋ_{D}$）を有する。たとえば、$Ｋ_{D}$は、約１×１０^{-9}Ｍ以下又は約９×１０^{-10}Ｍ以下又は約８×１０^{-10}Ｍ以下又は約７×１０^{-10}Ｍ以下である。一実施例では、$Ｋ_{D}$は約５×１０^{-10}Ｍ以下である。一実施例では、$Ｋ_{D}$は約４×１０^{-10}Ｍ以下である。一実施例では、$Ｋ_{D}$は約３×１０^{-10}Ｍ以下である。一実施例では、$Ｋ_{D}$は約$２\times１０^{-}$

10^{-10}Ｍ以下である。一実施例では、K_Dは約１．５×10^{-10}Ｍ以下である。

【００５６】

一実施例では、前述の例のそれぞれに関連してK_Dは０．１×10^{-12}Ｍ以上又は１×10^{-12}Ｍ以上であることができる。

【００５７】

一実施例では、K_Dはバイオセンサーを用いて、たとえば、表面プラズモン共鳴によって評価される。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が固定化され、配列番号８５のポリペプチドへの結合のレベルが測定される。

【００５８】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は約６０℃以上の温度遷移中点（Ｔｍ）を有する。たとえば、Ｔｍは約６１℃以上であり、たとえば、約６３℃以上のような約６２℃以上である。たとえば、Ｔｍは約６５℃以上である。たとえば、Ｔｍは約６９℃以上である。たとえば、Ｔｍは約７０℃以上である。より高いＴｍを有するタンパク質はさらに安定であると見なされ、それによってさらに良好な保存及び／又は投与の際の、たとえば、凝集による影響の低下を提供する。

【００５９】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは

（ｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列に対して少なくとも約４０％同一である（又は５０％同一である又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列に対して少なくとも約７６％同一である（又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列に対して少なくとも約５５％同一である（又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H；

（ｉｉ）配列番号３７で示される配列に対して少なくとも約９５％又は９６％又は９７％又は９８％又は９９％同一である配列を含むV_H；

（ｉｉｉ）配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列に対して少なくとも約４５％同一である（又は５０％同一である又は５５％同一である又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列に対して少なくとも約４４％同一である（又は５６％同一である又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；

（ｉｖ）配列番号５で示される配列に対して少なくとも約９４％同一である（又は９５％同一である又は９６％同一である又は９７％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である）配列を含むV_L；

（ｖ）配列番号７４のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７４のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７４のアミノ酸９９～１１５の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H；

（ｖｉ）配列番号７４で示される配列を含むV_H；

（ｖｉｉ）配列番号７３のアミノ酸２３～３６の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７３のアミノ酸５２～５８の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７３の

アミノ酸９１～１０１の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号７３で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号７６のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７６のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７６のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H；
（ｘ）配列番号７６で示される配列を含むV_H；
（ｘｉ）配列番号７５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７５のアミノ酸５０～５７の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号７５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）（ｉ）で示されるV_Hと（ｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｉｖ）（ｉ）で示されるV_Hと（ｉｖ）で示されるV_L；
（ｘｖ）（ｉｉ）で示されるV_Hと（ｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｖｉ）（ｉｉ）で示されるV_Hと（ｉｖ）で示されるV_L；
（ｘｖｉｉ）（ｖ）で示されるV_Hと（ｖｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｖｉｉｉ）（ｖ）で示されるV_Hと（ｖｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｉｘ）（ｖｉ）で示されるV_Hと（ｖｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘ）（ｖｉ）で示されるV_Hと（ｖｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉ）（ｉｘ）で示されるV_Hと（ｘｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉｉ）（ｉｘ）で示されるV_Hと（ｘｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉｉｉ）（ｘ）で示されるV_Hと（ｘｉ）で示されるV_L；又は
（ｘｘｉｖ）（ｘ）で示されるV_Hと（ｘｉｉ）で示されるV_L；
の少なくとも１つを含む。

【００６０】

一実施例では、抗原結合ドメインは
（ｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列に対して少なくとも約８０％同一である（又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列に対して少なくとも約５５％同一である（又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L若しくは配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列に対して少なくとも約８０％同一である（又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L若しくは配列番号５で示される配列を含むV_L；又は
（ｉｉｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列に対して少なくとも約５５％同一である（又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配

列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含む$Ｖ_{L}$若しくは配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；を含む。

【００６１】

一実施例では、抗原結合ドメインは、

（ｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３と含む$Ｖ_{H}$若しくは配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列に対して少なくとも約５４％同一である（又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列に対して少なくとも約６６％同一である（又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３と含む$Ｖ_{L}$；

（ｉｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３と含む$Ｖ_{H}$若しくは配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列に対して少なくとも約５４％同一である（又は６０％同一である又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含む$Ｖ_{L}$；又は

（ｉｉｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３と含む$Ｖ_{H}$若しくは配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列に対して少なくとも約６６％同一である（又は７０％同一である又は８０％同一である又は９０％同一である又は９５％同一である又は９８％同一である又は９９％同一である又は１００％同一である）配列を含むＣＤＲ３と含む$Ｖ_{L}$；を含む。

【００６２】

一実施例では、タンパク質は、抗体８Ｅ２の$Ｖ_{L}$のＣＤＲ１とＣＤＲ２とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{L}$及び抗体８Ｅ２の$Ｖ_{H}$のＣＤＲ１とＣＤＲ２を含む$Ｖ_{H}$を含む。

【００６３】

一実施例では、タンパク質は、抗体８Ｅ２の$Ｖ_{L}$のＣＤＲ１とＣＤＲ２とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{L}$及びＣＤＲ１及び抗体８Ｅ２の$Ｖ_{H}$のＣＤＲ１とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{H}$を含む。

【００６４】

一実施例では、タンパク質は、抗体８Ｅ２の$Ｖ_{L}$のＣＤＲ１とＣＤＲ２とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{L}$及び抗体８Ｅ２の$Ｖ_{H}$のＣＤＲ２とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{H}$を含む。

【００６５】

一実施例では、タンパク質は、抗体８Ｅ２の$Ｖ_{L}$のＣＤＲ１とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{L}$及び抗体８Ｅ２の$Ｖ_{H}$のＣＤＲ１とＣＤＲ２とＣＤＲ３を含む$Ｖ_{H}$を含む。

【００６６】

一実施例では、抗原結合ドメインは

（ｉ）配列番号７１で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号３５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；又は

（ｉｉ）配列番号７２で示される配列を含むV_H及び配列番号３６で示される配列を含むV_L；を含む。

【００６７】

そのようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、本明細書で記載される機能的な活性のいずれか１以上、たとえば、上記で記載されるような置換を含む配列番号３のポリペプチドの結合のレベルに比べて配列番号３のポリペプチドへの優先的な結合を示すことができる。

【００６８】

一実施例では、引用される配列とＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の間の差異は置換である。

【００６９】

技量のある熟練者は、たとえば、可変領域含有タンパク質のフレームワーク領域の中で、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質への突然変異の部位を決定することが可能である。さらに、本発明者らは、変異させることができるV_HのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及び／又はＣＤＲ３及びV_LのＣＤＲ１及び／又はＣＤＲ３における多数の部位、ならびに本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の活性を維持する又は改善する多数の変異を同定している。たとえば、突然変異、たとえば、置換は、抗体８Ｅ２のＨＣＤＲ１及び／又はＨＣＤＲ２の１以上（たとえば、２又は３又は４）及び／又はＨＣＤＲ３の６つのＮ末端残基又は６つのＣ末端残基の１以上（たとえば、２又は３又は４又は５又は６）の中にある。たとえば、突然変異、たとえば、置換は、抗体８Ｅ２のＬＣＤＲ１の６つのＣ末端アミノ酸の少なくとも１（たとえば、２又は３又は４又は５又は６）及び／又はＬＣＤＲ３の５つのＣ末端の少なくとも１（たとえば、２又は３又は４又は５）の中にある。

【００７０】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列ＱＡＳＱＤX_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6（配列番号７７）を含む軽鎖ＣＤＲ１を含み、その際、X_1＝Ｉ又はＶ；X_2＝Ｎ又はＤ又はＧ又はＳ又はＡ又はＨ；X_3＝Ｎ又はＹ又はＩ又はＫ又はＭ又はＱ又はＧ又はＨ；X_4＝Ｙ又はＷ；X_5＝Ｌ又はＶ又はＩ又はＭ及びX_6＝Ｎ又はＥである。

【００７１】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列X_1 ＱX_2 X_3 X_4 X_5 X_6 ＰX_7（配列番号７８）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含み、その際、X_1＝Ｑ又はＥ又はＳ又はＴ；X_2＝Ｙ又はＨ又はＦ又はＮ又はＳ又はＷ；X_3＝Ｄ又はＥ；X_4＝Ｎ、Ｄ、Ｆ、Ｓ、Ｅ又はＴ；X_5＝Ｌ又はＱ；X_6＝Ｓ又はＡ又はＷ又はＴ又はＭ又はＱ及びX_7＝Ｔ又はＥ又はＦ又はＡ又はＬ又はＦ又はＮ又はＱである。

【００７２】

一実施例ではX_1はＱであり、X_2はＹである。

【００７３】

一実施例ではX_6はＳであり、X_7はＴである。

【００７４】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列X_1 X_2 ＳX_3 X_4を含む重鎖ＣＤＲ１を含み、その際、X_1＝Ｗ又はＲ；X_2＝Ｙ又はＷ又はＦ；X_4＝Ｍ又はＩ又はＶ又はＴ又はＬ及びX_5＝Ｔ又はＡである。

【００７５】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列ＳＩＶＰX_1 X_2 X_3 X_4 ＴＱＹＡＤＳＶＫＧを含む重鎖ＣＤＲ２を含み、その際、X_1＝Ｓ又はＷ又はＹ又はＨ；X_2＝Ｇ又はＡ；X_3＝Ｇ又はＤ又はＴ及びX_4＝Ｈ又はＹ又はＬ又はＩ又はＦである。

【００７６】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列X_1 X_2 X_3 ＷＧX_4 ＦX_5 X_6を含む重鎖ＣＤＲ３を含み、その際、X_1＝Ｇ又はＰ；X_2＝Ｐ又はＥ又はＶ又はＬ又はＮ又はＨ；X_3＝Ｇ又はＤ；X_4＝Ｓ又はＭ又はＲ又はＬ；X_5＝Ｄ又はＡ又は

W及びX_6＝Ｌ又はＶ又はＦ又はＱ又はＥ又はＹ又はＴである。
【００７７】
一実施例では、X_1はＧであり、X_2はＰであり、X_3はＧである。
【００７８】
一実施例では、X_5はＤであり、X_6はＬである。
【００７９】
一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は前述のコンセンサス配列の１つをＣＤＲとして含み、残りのＣＤＲは抗体８Ｅ２に由来する。
【００８０】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは配列番号３７～７０、７４又は７６のいずれか１つで示される配列を含むV_H及び／又は配列番号５～３４、７３又は７５のいずれか１つで示される配列を含むV_Lを含む。
【００８１】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは
（ｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号３８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号３８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号３９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉ）配列番号３９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉ）配列番号４０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号４０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号４１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘ）配列番号４１で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉ）配列番号４２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号４２で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）配列番号４３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及

び３を含むV_L；
（ｘｉｖ）配列番号４３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖ）配列番号４４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉ）配列番号４４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉ）配列番号４５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号４５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｘ）配列番号４６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘ）配列番号４６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉ）配列番号４７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｉｉ）配列番号４７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｉｉ）配列番号４８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｉｖ）配列番号４８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｖｉ）配列番号４９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖｉｉ）配列番号５０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号５０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｘ）配列番号５１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘ）配列番号５１で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉ）配列番号５２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｉｉ）配列番号５２で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、

２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｖ）配列番号５４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉ）配列番号５４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉｉ）配列番号５５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号５５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｘ）配列番号５６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌ）配列番号５６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｉｉ）配列番号５７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｉｖ）配列番号５８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｖ）配列番号５９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｖｉ）配列番号５９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｖｉｉ）配列番号６０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｌｖｉｉｉ）配列番号６０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｌｉｘ）配列番号６１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌ）配列番号６１で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｉ）配列番号６２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｉｉ）配列番号６２で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｉｉｉ）配列番号６３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及

び３を含むV_L；
（ｌｉｖ）配列番号６３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｖ）配列番号６４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｖｉ）配列番号６４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｖｉｉ）配列番号６５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｖｉｉｉ）配列番号６５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｉｘ）配列番号６６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘ）配列番号６６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉ）配列番号６７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｉｉ）配列番号６７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｉｉ）配列番号６８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｉｖ）配列番号６８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｖ）配列番号６９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｖｉ）配列番号６９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｖｉｉ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｘ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘ）配列番号７０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号６で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号７で示される配列のＣＤＲ１、

２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号７で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号８で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号９で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１０で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１１で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１２で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１３で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｌｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１４で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１７で示される配列のＣＤＲ１、

２及び３を含むV_L；
（ｘｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１７で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１９で示される配列を含むV_L；
（ｘｃｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２０で示される配列を含むV_L；
（ｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２１で示される配列を含むV_L；
（ｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２２で示される配列を含むV_L；
（ｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２３で示される配列を含むV_L；
（ｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２４で示される配列を含むV_L；
（ｃｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２５で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２６で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２７で示される配列のＣＤＲ１、

２及び３を含むV_L；
（ｃｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２７で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２８で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号３０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３０で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号３１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３１で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号３２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３２で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号３３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｃｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３３で示される配列を含むV_L；
（ｃｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号３４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；又は
（ｃｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号３４で示される配列を含むV_L；を含む。

【００８２】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは
（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；

（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１６で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；又は
（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号２９で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；を含む。

【００８３】

一実施例では、ＣＤＲは以下のとおりである：
（ｉ）重鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸３１～３５；
（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～６６（任意で、５つのＣ末端アミノ酸のいずれか１以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される）；
（ｉｉｉ）重鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸９９～１０７；
（ｉｖ）軽鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸２４～３４；
（ｖ）軽鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～５６；及び
（ｖｉ）軽鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸８９～９７。

【００８４】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号４９で示される配列のＣＤＲ

１、２及び３を含むＶ$_H$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_L$を含む。

【００８５】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号４９で示される配列を含むＶ$_H$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_L$を含む。

【００８６】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_H$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_L$を含む。

【００８７】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５３で示される配列を含むＶ$_H$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_L$を含む。

【００８８】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_H$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_L$を含む。

【００８９】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５７で示される配列を含むＶ$_H$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_L$を含む。

【００９０】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_H$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_L$を含む。

【００９１】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号５８で示される配列を含むＶ$_H$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_L$を含む。

【００９２】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_H$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_L$を含む。

【００９３】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むＶ

$_H$及び配列番号８で示される配列を含むV_Lを含む。
【００９４】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。
【００９５】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_Lを含む。
【００９６】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。
【００９７】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_Lを含む。
【００９８】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。
【００９９】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_Lを含む。
【０１００】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。
【０１０１】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示される配列を含むV_Lを含む。
【０１０２】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号３７で示される配列を含むV_Hを含む。一実施例では、V_Lは配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含

む。
【０１０３】
本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号１８で示される配列を含むV_Lを含む。一実施例では、V_Hは配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む。
【０１０４】
一実施例では、ＣＤＲは以下のとおりである：
（ｉ）重鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸３１～３５；
（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～６６（任意で、５つのＣ末端アミノ酸のいずれか１以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される）；
（ｉｉｉ）重鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸９９～１０７；
（ｉｖ）軽鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸２４～３４；
（ｖ）軽鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～５６；及び
（ｖｉ）軽鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸８９～９７。
【０１０５】
一実施例では、本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は少なくともV_H及びV_Lを含み、該V_H及びV_Lは結合して抗原結合ドメインを含むＦｖを形成する。技量のある熟練者は抗原結合ドメインが抗体の結合部位を含むことを理解するであろう。
【０１０６】
一実施例では、V_H及びV_Lは一本のポリペプチド鎖中にある。たとえば、タンパク質は
（ｉ）単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）；
（ｉｉ）二量体ｓｃＦｖ（ｄｉ－ｓｃＦｖ）；
（ｉｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（C_H）２及び／又はC_H３に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ、又は
（ｉｖ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ；である。
【０１０７】
一実施例では、V_H及びV_Lは別々のポリペプチド鎖中にある。
【０１０８】
たとえば、タンパク質は
（ｉ）二重特異性抗体；
（ｉｉ）三重特異性抗体；
（ｉｉｉ）四重特異性抗体；
（ｉｖ）Ｆａｂ；
（ｖ）$F(ab')_2$；
（ｖｉ）Ｆｖ
（ｖｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（C_H）２及び／又はC_H３に連結される（ｉ）～（ｖｉ）の１つ；
（ｖｉｉｉ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）～（ｖｉ）の１つ；である。
【０１０９】
（前の２つのリストで記載された）前述のタンパク質も抗体の抗原結合ドメインと呼ぶことができる。
【０１１０】
一実施例では、タンパク質は抗体、たとえば、モノクローナル抗体である。一実施例では、抗体は裸の抗体である。
【０１１１】

一実施例では、タンパク質（又は抗体）は、キメラであり、脱免疫化され、ヒト化され、ヒトのものであり、又は霊長類化される。

【０１１２】

一実施例では、タンパク質又は抗体はヒトのものである。

【０１１３】

本開示はさらに又は代わりに、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、

（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１６で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号１８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$；又は

（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号２９で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；を含む。

【０１１４】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$を含む。一実施例では、$Ｖ_{L}$は配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む。

（ｘｉｘ）本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号１８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む。一実施例では、$Ｖ_{H}$は配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む。

【０１１５】

一実施例では、ＣＤＲは以下のとおりである：

（ｉ）重鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸３１～３５；

（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～６６（任意で、５つのＣ末端アミノ酸のいずれか１以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される）；

（ｉｉｉ）重鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸９９～１０７；

（ｉｖ）軽鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸２４～３４；

（ｖ）軽鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～５６；及び

（ｖｉ）軽鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸８９～９７。

【０１１６】

例となる$Ｖ_{H}$及び$Ｖ_{L}$の配列を表１に示す。

【０１１７】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１１８】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号４９で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１１９】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１２０】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５３で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１２１】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１２２】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$及び配列番号５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$を含む。

【０１２３】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意で

ＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１２４】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号５８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_Lを含む。

【０１２５】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１２６】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号８で示される配列を含むV_Lを含む。

【０１２７】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１２８】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_Lを含む。

【０１２９】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１３０】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_Lを含む。

【０１３１】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１３２】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_Lを含む。

【０１３３】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_Lを含む。

【０１３４】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαに結合し且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示され

る配列を含むV_Lを含む。
【０１３５】
一実施例では、ＣＤＲは以下のとおりである：
（ｉ）重鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸３１～３５；
（ｉｉ）重鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～６６（任意で、５つのＣ末端アミノ酸のいずれか１以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される）；
（ｉｉｉ）重鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸９９～１０７；
（ｉｖ）軽鎖ＣＤＲ１：引用された配列のアミノ酸２４～３４；
（ｖ）軽鎖ＣＤＲ２：引用された配列のアミノ酸５０～５６；及び
（ｖｉ）軽鎖ＣＤＲ３：引用された配列のアミノ酸８９～９７。
【０１３６】
ＩＬ－１１Ｒα「に結合する」タンパク質又は抗体への本明細書での参照は、「特異的に」ＩＬ－１１Ｒに「結合する」又はＩＬ－１１Ｒ「に特異的に結合する」タンパク質又は抗体に対する文字通りの支持を提供する。
【０１３７】
本開示はまた前述の抗体の抗原結合ドメイン又は抗原結合断片も提供する。
【０１３８】
一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体は、ヒト定常領域、たとえば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４のＩｇＧの定常領域を含む。V_H及びV_Lを含むタンパク質又は抗体の場合、V_Hは重鎖定常領域に連結することができ、V_Lは軽鎖定常領域に連結することができる。
【０１３９】
本開示の全抗体（又は定常領域若しくはC_H3を含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質）の重鎖定常領域のＣ末端リジンは、たとえば、抗体又はタンパク質の製造又は精製の間に又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって取り除かれ得る。従って、全抗体（又はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質）は、Ｃ末端のリジン残基がすべて取り除かれた集団、Ｃ末端のリジン残基が取り除かれない集団、及び／又はＣ末端のリジン残基を伴った又は伴わないタンパク質の混合物を有する集団を含み得る。一部の実施例では、集団はさらに、重鎖定常領域の一方でＣ末端のリジン残基が取り除かれるタンパク質を含み得る。同様に、全抗体の組成物は、Ｃ末端のリジン残基を伴った又は伴わない抗体集団の同一の又は類似の混合体を含み得る。
【０１４０】
一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体は、ＩｇＧ４抗体の定常領域又はＩｇＧ４抗体の安定化された定常領域を含む。一実施例では、タンパク質又は抗体は２４１位でプロリンを持つ（Ｋａｂａｔの番号付け方式（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ＤＣ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８７ ａｎｄ／ｏｒ １９９１）に従って）ＩｇＧ４の定常領域を含む。
【０１４１】
一実施例では、重鎖定常領域は配列番号８３の１１９位から４４５位までの配列を含む。一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体又は本明細書で記載されるタンパク質又は抗体の組成物は、Ｃ末端のリジン残基を伴った又は伴わない配列の混合物を完全に又は部分的に含む、安定化された重鎖定常領域を含む重鎖定常領域を含む。
【０１４２】
一実施例では、本開示の抗体は、ＩｇＧ４定常領域又は安定化されたＩｇＧ４定常領域（たとえば、上述のような）に連結された又は融合された本明細書で開示されるV_Hを含み、V_Lはκ軽鎖定常領域に連結されている又は融合されている。
【０１４３】
本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の機能的特徴を利用して本開示の抗体を準用す

るであろう。
【０１４４】
一実施例では、本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体は単離される及び／又は組換えである。
【０１４５】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体は、別の化合物、たとえば、検出可能な標識、又はたとえば、ポリエチレングリコール若しくはアルブミン結合タンパク質などのタンパク質又は抗体の半減期を延ばす化合物に結合される。他の好適な化合物は本明細書で記載される。
【０１４６】
本開示はまた本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質若しくは抗体をコードする核酸又はそのポリペプチドも提供する。
【０１４７】
一実施例では、そのような核酸は、その核酸がプロモータに操作可能に連結される発現構築物に含まれる。そのような発現構築物はベクター、たとえば、プラスミドであることができる。
【０１４８】
単一のポリペプチド鎖ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に関する本開示の実施例では、発現構築物はそのポリペプチド鎖をコードする核酸に連結されたプロモータを含み得る。
【０１４９】
ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を形成する複数のポリペプチド鎖に関する本開示の実施例では、発現構築物は、たとえば、プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸及び、たとえば、プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を含む。
【０１５０】
別の実施例では、発現構築物は、たとえば、５’から３’の順序で以下の操作可能に連結された成分：
（ｉ）プロモータと；
（ｉｉ）第１のポリペプチドをコードする核酸と；
（ｉｉｉ）内部リボソーム侵入部位と；
（ｉｖ）第２のポリペプチドをコードする核酸と
を含む２シストロン性の発現構築物であり、
その際、第１のポリペプチドはV_Hを含み、第２のポリペプチドはV_Lを含み、逆も同様である。
【０１５１】
本開示はまた、別々の発現構築物であって、その一方がV_Hを含む第１のポリペプチドをコードし、その他方がV_Lを含む第２のポリペプチドをコードする、別々の発現構築物も企図する。たとえば、本開示はまた、
（ｉ）プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第１の発現構築物；及び
（ｉｉ）プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第２の発現構築物；を含む組成物も提供する。
【０１５２】
本開示はまた本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を発現する単離された又は組換えの細胞も提供する。
【０１５３】
一実施例では、細胞は、本開示の発現構築物、又は
（ｉ）プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第１の発現構築物；及び
（ｉｉ）プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を

含む第２の発現構築物；を含み、
その際、第１と第２のポリペプチドが会合して本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を形成する。
【０１５４】
本開示の細胞の例には、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞又は哺乳類細胞が挙げられる。
【０１５５】
本開示はさらに本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を作出する方法を提供する。たとえば、そのような方法には、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体が産生されるのに十分な条件下で本開示の発現構築物を維持することが関与する。
【０１５６】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を作出する方法はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体が産生される及び任意で分泌されるのに十分な条件下で本開示の細胞を培養することを含む。
【０１５７】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を作出する方法はさらに、タンパク質又は抗体を単離すること、及び任意でＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を医薬組成物に製剤化することとを含む。
【０１５８】
本開示はさらに、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成物を提供する。
【０１５９】
一実施例では、組成物は
（ｉ）重鎖に由来するＣ末端のリジン残基を含む本開示の抗体；
（ｉｉ）重鎖に由来するＣ末端のリジン残基を欠 本開示の抗体；及び／又は
（ｉｉｉ）一方の重鎖上でＣ末端のリジン残基を含み、別の（他方の）重鎖上でＣ末端のリジン残基を欠く本開示の抗体；
及び任意で薬学上許容可能な担体を含む。
【０１６０】
本開示はまた、対象にてＩＬ－１１が介在する疾患を治療する又は予防する方法を提供し、該方法は本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。この点で、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、抗体又は組成物を用いて疾患の再発を防ぐことができ、これは疾患を予防すると見なされる。
【０１６１】
一実施例では、ＩＬ－１１が介在する疾患は自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である。
【０１６２】
例となる自己免疫性の疾患には、関節炎、炎症性大腸疾患及び乾癬が挙げられる。
【０１６３】
例となる炎症性の疾患には、感染誘導性の炎症（たとえば、結核菌が原因の炎症）、胃の炎症（たとえば、胃癌に関連する）、炎症性の気道の疾患（たとえば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、鼻炎又はアレルギー）、又は炎症性皮膚炎（たとえば、アトピー性皮膚炎）が挙げられる。
【０１６４】
例となる消耗性の疾患には悪液質（たとえば、癌の悪液質又は腎不全が原因の悪液質）又はサルコペニアが挙げられる。
【０１６５】
例となる骨の疾患には、骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症を含む）、骨折、癌（転移性骨癌、骨髄腫又は骨のパジェット病）が原因で生じる骨吸収／損傷、及び癌の治療（たとえば、化学療法、ホルモン除去又はホルモン阻害）が原因で生じる骨吸収／損傷が挙げられる。
【０１６６】

例となる癌には血液癌、上皮起源の癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌が挙げられる。

【０１６７】

一実施例では、癌又は骨の疾患は癌の骨への転移である。

【０１６８】

本開示はまた、対象においてＩＬ－１１を阻害する又は中和する方法を提供し、該方法は本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。一実施例では、対象はＩＬ－１１が介在する疾患を患う。

【０１６９】

本開示はまた、対象において妊娠を防ぐ方法を提供し、該方法は本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。

【０１７０】

一実施例では、本明細書で記載される方法は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの間のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を投与することを含む。たとえば、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの間又は約０．２ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を投与することを含む方法。一実施例では、方法は、約０．５～２ｍｇ／ｋｇのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を投与することを含む。

【０１７１】

本開示はまた、医薬における任意の例における本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体の使用を提供する。

【０１７２】

本開示はまた、ＩＬ－１１が介在する疾患を治療するための薬物の製造における任意の例に従った本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体の使用を提供する。例となる疾患は本明細書で記載される。

【０１７３】

本開示はまた、ＩＬ－１１Ｒαを発現する細胞に関連するＩＬ－１１が介在する疾患を限局する及び／又は検出する及び／又は診断する及び／又は予後診断する方法を提供し、該方法は、存在するならば、ＩＬ－１１Ｒαを発現する細胞に結合する本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を生体内で検出することを含み、その際、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体は検出可能なタグに結合される。

【０１７４】

一実施例では、方法はさらに対象にＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を投与することを含む。

【０１７５】

本開示はまた、試料においてＩＬ－１１Ｒαを検出する又はＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞を検出する方法を提供し、該方法は、複合体が形成するような任意の例に従って本明細書で記載されるようなタンパク質又は抗体に試料を接触させることと、複合体を検出することとを含み、その際、複合体の検出は試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞を示す。一実施例では、方法は生体外又は試験管内で実施される。

【０１７６】

本開示はまた、ＩＬ－１１が介在する疾患を診断する又は予後診断する方法を提供し、該方法は、ＩＬ－１１Ｒαを検出する又はＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞を検出する任意の例に従って本明細書で記載されるような方法を実施することを含み、その際、ＩＬ－１１Ｒα又はＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞の検出は疾患の診断又は予後診断である。一実施例では、方法は生体外又は試験管内で実施される。例となるＩＬ－１１が介在する疾患は本明細書で記載される。

【０１７７】

本開示はまた、本明細書で記載されるような方法での使用のための、任意で指示書と共に包装される、任意の例に従って本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパ

ク質又は抗体を含むキット（たとえば、包装又は製造物品）も提供する。

【０１７８】

配列表へのカギ

配列番号１：ヒトプレ－ＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列

配列番号２：カニクイザルプレ－ＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列

配列番号３：配列番号１のアミノ酸２３～３６３を含むポリペプチドのアミノ酸配列、８×ＨＩＳタグ及び配列番号１の２４８位に相当する位置でのセリン（「ＷＴ　Ｆ／Ｌ」とも呼ばれる）

配列番号４：ヒトｇｐｌ３０のアミノ酸配列

配列番号５：抗体８Ｅ２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号６：抗体ＴＳ－３０３のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号７：抗体ＴＳ－３０５のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号８：抗体ＴＳ－３０６のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号９：抗体ＴＳ－３０７のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１０：抗体ＴＳ－３１０のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１１：抗体ＴＳ－３１１のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１２：抗体ＴＳ－３１２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１３：抗体ＴＳ－３１３のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１４：抗体ＴＳ－３２２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１５：抗体ＴＳ－２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１６：抗体ＴＳ－４のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１７：抗体ＴＳ－６のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１８：抗体ＴＳ－７のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号１９：抗体ＴＳ－９のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２０：抗体ＴＳ－１３のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２１：抗体ＴＳ－１４のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２２：抗体ＴＳ－１７のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２３：抗体ＴＳ－２０のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２４：抗体ＴＳ－２１のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２５：抗体ＴＳ－２２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２６：抗体ＴＳ－２９のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２７：抗体ＴＳ－３２のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２８：抗体ＴＳ－４９のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号２９：抗体ＴＳ－５１のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３０：抗体ＴＳ－５５のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３１：抗体ＴＳ－５７のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３２：抗体ＴＳ－５８のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３３：抗体ＴＳ－６３のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３４：抗体ＴＳ－６４のV_L鎖のアミノ酸配列

配列番号３５：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_L鎖のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号３６：８Ｅ２抗体及び精選誘導体のV_L鎖のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号３７：抗体８Ｅ２のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号３８：抗体ＴＳ－６６のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号３９：抗体ＴＳ－６９のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４０：抗体ＴＳ－７１のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４１：抗体ＴＳ－７６のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４２：抗体ＴＳ－７９のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４３：抗体ＴＳ－８２のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４４：抗体ＴＳ－８８のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４５：抗体ＴＳ－８９のV_H鎖のアミノ酸配列

配列番号４６：抗体ＴＳ－９１のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号４７：抗体ＴＳ－９２のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号４８：抗体ＴＳ－９７のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号４９：抗体ＴＳ－１０１のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５０：抗体ＴＳ－１０３のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５１：抗体ＴＳ－１０４のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５２：抗体ＴＳ－１０７のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５３：抗体ＴＳ－１０８のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５４：抗体ＴＳ－１１５のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５５：抗体ＴＳ－１２９のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５６：抗体ＴＳ－１３３のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５７：抗体ＴＳ－１３４のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５８：抗体ＴＳ－１３５のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号５９：抗体ＴＳ－１３６のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６０：抗体ＴＳ－１４０のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６１：抗体ＴＳ－１４３のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６２：抗体ＴＳ－１５１のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６３：抗体ＴＳ－１５６のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６４：抗体ＴＳ－２１３のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６５：抗体ＴＳ－２１４のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６６：抗体ＴＳ－２１５のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６７：抗体ＴＳ－２１８のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６８：抗体ＴＳ－２２１のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号６９：抗体ＴＳ－２２２のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号７０：抗体ＴＳ－２２４のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号７１：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_H鎖のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号７２：８Ｅ２抗体及び精選誘導体のV_H鎖のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号７３：抗体８Ｅ４のV_L鎖のアミノ酸配列
配列番号７４：抗体８Ｅ４のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号７５：抗体８Ｄ１０のV_L鎖のアミノ酸配列
配列番号７６：抗体８Ｄ１０のV_H鎖のアミノ酸配列
配列番号７７：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_L鎖のＣＤＲ１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号７８：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_L鎖のＣＤＲ３のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号７９：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_H鎖のＣＤＲ１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号８０：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_H鎖のＣＤＲ２のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号８１：８Ｅ２抗体及び誘導体のV_H鎖のＣＤＲ３のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号８２：ハツカネズミプレ－ＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列
配列番号８３：抗体８Ｅ２の重鎖のアミノ酸配列
配列番号８４：抗体８Ｅ２の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号８５：ヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）のアミノ酸２３～３１８を含むポリペプチドのアミノ酸配列、８×ＨＩＳタグ及び配列番号１の２４８位に相当する位置でのセリン（「ＷＴ　Ｄｌ／２」とも呼ばれる）
配列番号８６：ヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）のアミノ酸２３～１１０及びハツカネズミＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２）（配列番号８２の２０６位に相当する位置にセリンがある）のアミノ酸１１１～３６７及び８×ＨＩＳタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列
配列番号８７：ヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）のアミノ酸２３～２１５及びハツカネズミＩＬ－１１Ｒα（配列番号：８２）のアミノ酸２１６～３６７及び８×ＨＩＳタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列
配列番号８８：ヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）（配列番号１の２４８位に相当する位

置にセリンがある）のアミノ酸２３～３１８及びハツカネズミＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２）のアミノ酸３１９～３６７及び８×ＨＩＳタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列
配列番号８９：ハツカネズミＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２）（配列番号８２の２０６位に相当する位置にセリンがある）のアミノ酸２４～２１５及びヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）のアミノ酸２１６～３６３及び８×ＨＩＳタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列
配列番号９０：ハツカネズミＩＬ－１１Ｒα（配列番号８２）のアミノ酸２４～３６７、８×ＨＩＳタグ及び配列番号８２の２０６位に相当する位置でのセリンを含むポリペプチドのアミノ酸配列
配列番号９１：抗体８Ｅ４の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号９２：抗体８Ｅ４の重鎖のアミノ酸配列
配列番号９３：抗体８Ｄ１０の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号９４：抗体８Ｄ１０の重鎖のアミノ酸配列
配列番号９５：配列番号１の１１７位に相当する位置でグルタミン酸を含む配列番号８５のアミノ酸配列
配列番号９６：配列番号１の６６位に相当する位置でアルギニンを含む配列番号８５のアミノ酸配列
配列番号９７：配列番号１の６５位に相当する位置でセリンを含む配列番号８５のアミノ酸配列
配列番号９８：配列番号１の１０１位に相当する位置でセリンを含む配列番号８５のアミノ酸配列
配列番号９９：配列番号１の１７８位に相当する位置でアラニンを含む配列番号８５のアミノ酸配列
配列番号１００：成熟ヒトＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列
配列番号１０１：成熟カニクイザルＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列
配列番号１０２：成熟ハツカネズミＩＬ－１１Ｒαのアミノ酸配列
配列番号１０３：図１で示す８Ｅ２Ｌ１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０４：図１で示す８Ｅ２Ｌ３.１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０５：図１で示す８Ｅ２Ｌ３．２のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０６：図２で示す８Ｅ２Ｈ１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０７：図２で示す８Ｅ２Ｈ２のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０８：図２で示す８Ｅ２Ｈ３．１のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１０９：図２で示す８Ｅ２Ｈ３．２のコンセンサスのアミノ酸配列
配列番号１１０：拮抗性のＩＬ－１１突然変異タンパク質のアミノ酸配列

【図面の簡単な説明】

【０１７９】

【図１】抗体８Ｅ２の$Ｖ_{L}$のＣＤＲの配列及びその親和性成熟の形態を示す図表示である。列記されたコンセンサス配列（配列番号１０３～１０５）は各位置にて最も共通して存在するアミノ酸を表し、ＭｅｇＡｌｉｇｎソフトウエアを用いて決定した。コンセンサス配列以外では、配列は表１にて示す抗体に由来する。

【図２】抗体８Ｅ２の$Ｖ_{H}$のＣＤＲの配列及びその親和性成熟の形態を示す図表示である。列記されたコンセンサス配列（配列番号１０６～１０９）は各位置にて最も共通して存在するアミノ酸を表し、ＭｅｇＡｌｉｇｎソフトウエアを用いて決定した。コンセンサス配列以外では、配列は表１にて示す抗体に由来する。

【図３Ａ－１】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ａは、８Ｅ２及びその抗体誘導体の$Ｖ_{L}$領域の配列及び８Ｅ２及びその抗体誘導体の$Ｖ_{L}$領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。

【図３Ａ－２】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ａは、８Ｅ２及びその抗体誘導体の$Ｖ_{L}$領域の配列及び８Ｅ２及びそ

の抗体誘導体のV_L領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。
【図３Ｂ】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ｂは、８Ｅ２及び精選抗体誘導体のV_L領域の配列及び８Ｅ２及び精選抗体誘導体のV_L領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。
【図３Ｃ－１】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ｃは、８Ｅ２及びその抗体誘導体のV_H領域の配列及び８Ｅ２及びその抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。
【図３Ｃ－２】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ｃは、８Ｅ２及びその抗体誘導体のV_H領域の配列及び８Ｅ２及びその抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。
【図３Ｄ】図３Ａ、Ｂ、ＣおよびＤは８Ｅ２抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図３Ｄは、８Ｅ２及び精選抗体誘導体のV_H領域の配列及び８Ｅ２及び精選抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はＫａｂａｔ番号付け方式によって定義されるＣＤＲ（示すように）を含有する。
【図４】ＩＬ－１１がヒト結腸直腸腺癌細胞株ＤＬＤ－１及び胃腺癌細胞株ＭＫＮ－２８にてＳＴＡＴ－３のリン酸化を刺激し、本開示の抗体がこのＩＬ－１１が介在するリン酸化を阻害することができることを示す一連のグラフ表示である。パネルＡ及びＢはそれぞれ、ＤＬＤ－１及びＭＫＮ－２８細胞における、漸増する濃度のｈＩＬ－１１で１５分間刺激したのに続くＳＴＡＴ－３のリン酸化のレベルを示す。パネルＣ及びＤは、８Ｅ２抗ＩＬ－１１Ｒ抗体（○）の濃度を高めることによってそれぞれＤＬＤ－１及びＭＫＮ－２８細胞にてＩＬ－１１が介在するＳＴＡＴ－３のリン酸化を阻害することを示す。対照的に、ＢＭ４アイソタイプ対照抗体（△）はＩＬ－１１が介在するＳＴＡＴ－３のリン酸化に対して効果を有さなかった。（ｈＩＬ－１１（５０ｎｇ／ｍｌ）による刺激に先立って抗体を細胞に加えた。平均値及び標準偏差を示す。）
【発明を実施するための形態】
【０１８０】
概要
本明細書全体を通して、具体的に述べられない限り又は文脈が要求しない限り、単一のステップ、組成物、ステップの群又は組成物の群への参照は、１つ及び複数（すなわち、１以上）のそれらのステップ、組成物、ステップの群又は組成物の群を包含するように解釈されるべきである。
【０１８１】
当業者は、本開示が、具体的に記載されるもの以外の変化及び改変を受けやすいことを理解するであろう。本開示はそのような変化及び改変すべてを含むことが理解されるべきである。本開示はまた、本明細書で指される又は示されるステップ、特徴、組成物及び化合物のすべてを個々に又はまとめて、並びに当該ステップ又は特徴の組み合わせのいずれかまたはすべて又は当該ステップ又は特徴の２以上のいずれかも包含する。
【０１８２】
本開示は、例示のみを目的とするように意図される本明細書で記載される具体例によって範囲において限定されるべきではない。機能的に同等の産物、組成物及び方法は明瞭に本開示の範囲内にある。
【０１８３】
本明細書での本開示の任意の実施例は、具体的に述べれらない限り、本開示の任意の他の実施例に準用されるように解釈されるべきである。
【０１８４】
具体的に定義されない限り、本明細書で使用される専門用語及び科学用語はすべて当該

技術（たとえば、細胞培養、分子遺伝学、免疫学、免疫組織化学、タンパク質化学及び生化学）の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有するように解釈されるべきである。

【０１８５】

別途指示されない限り、本開示で利用される組換えタンパク質、細胞培養及び免疫の技法は当業者に周知の標準手順である。そのような技法は、たとえば、Ｊ．Ｐｅｒｂａｌ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９８４）、Ｊ．Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｕｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）、Ｔ．Ａ．Ｂｒｏｗｎ（編者），Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｖｏｌ．1及び2，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ（１９９１）、Ｄ．Ｍ．Ｇｌｏｖｅｒ及びＢ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ（編者），ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｖｏｌ．１－４，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ（１９９５及び１９９６）、並びにＦ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら（編者），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂ．Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９８８、現在までの更新すべてを含む）、Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ及びＤａｖｉｄ Ｌａｎｅ（編者）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｕｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，（１９８８）、並びにＪ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎら（編者） Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（現在までの更新すべてを含む）のような情報源における文献全体を通して記載され、説明されている。

【０１８６】

本明細書の可変領域及びその一部、免疫グロブリン、抗体及びその断片の記載及び定義は、Ｋａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，１９８７及び１９９１、Ｂｏｒｋら、Ｊ.Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２４２，３０９－３２０，１９９４、Ｃｈｏｔｈｉａ及びＬｅｓｋ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７，１９８７、Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｎａｔｕｒｅ，３４２，８７７－８８３，１９８９及び／又はＡｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３，９２７－９４８，１９９７における考察によってさらに明瞭にされ得る。

【０１８７】

用語「及び／又は」、たとえば、「Ｘ及び／又はＹ」は、「Ｘ及びＹ」又は「Ｘ若しくはＹ」のいずれかを意味し、双方の意味又はいずれかの意味に明確な支持を提供するように解釈されるべきである。

【０１８８】

本明細書の全体を通して、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」又は、たとえば、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」若しくは「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は言及される要素、整数又はステップ、又は要素、整数又はステップの群の包含を暗示するが、任意の他の要素、整数又はステップ、又は要素、整数又はステップの群の排除を暗示しないように理解されるであろう。

【０１８９】

本明細書で使用されるとき、用語「に由来する」は、必ずしも特定の供給源に直接由来するとは限らないにもかかわらず、特定された整数がその供給源から得られ得ることを示すように解釈されるべきである。

【０１９０】

たとえば、残基の範囲に対する本明細書での参照は、包含的であると理解されるであろう。たとえば、「アミノ酸５６～６５を含む範囲」に対する参照は、包含的な方法で理解

され、すなわち、該範囲は特定された配列において５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４及び６５と番号が付されたアミノ酸の配列を含む。

【０１９１】

選択された定義

限定ではなく命名のみを目的として、ヒト前駆体ＩＬ－１１Ｒα（プレ－ＩＬ－１１Ｒα）の例となる配列はＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１１３６２５６．１で提示される（及び配列番号１で提示される）。成熟ヒトＩＬ－１１Ｒαは配列番号１００で提示される。ＮＰ＿００１１３６２５６．１で示される配列の場合、成熟タンパク質はアミノ酸１～２２を欠く。アミノ酸の位置は本明細書ではプレ－ＩＬ－１１Ｒαに対する参照によって指されることが多い。成熟ＩＬ－１１Ｒαにおける位置はシグナル配列（配列番号１の場合におけるアミノ酸１～２２）を説明することによって容易に決定される。カニクイザルプレ－ＩＬ－１１Ｒαの例となる配列は配列番号２にて提示され、成熟ＩＬ－１１Ｒαは配列番号１０１にて提示される。マウスプレ－ＩＬ－１１Ｒαの例となる配列は配列番号８２にて提示され、成熟ＩＬ－１１Ｒαは配列番号１０２にて提示される。他の種に由来するＩＬ－１１Ｒαの配列は、本明細書で提供される配列を用いて及び／又は公的に利用可能なデータベースにて提供される配列を用いて及び／又は標準的な技法を用いて決定することができる（たとえば、Ａｕｓｕｂｅｌら、（編者），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂ．Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９８８、今日までの更新すべてを含む）又はＳａｍｂｒｏｏｋら，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）にて記載されたように）。ヒトＩＬ－１１Ｒαへの参照はｈＩＬ－１１Ｒαに略記されてもよく、カニクイザルＩＬ－１１Ｒαへの参照はｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαに略記されてもよく、マウスＩＬ－１１Ｒαへの参照はｍＩＬ－１１Ｒαに略記されてもよい。可溶性ＩＬ－１１Ｒαへの参照は、ＩＬ－１１Ｒαの細胞外領域を含むポリペプチド、たとえば、配列番号１のアミノ酸２３～３６３又は２３～３１８を含むポリペプチドを指す。本試験では、２４８位にてセリンの置換を伴った配列番号１のアミノ酸２３～３６３又は２３～３１８を含む受容体の可溶性形態が使用され（たとえば、配列番号３又は８５）、配列番号８２の２０６位に相当する位置でセリンの置換を伴ったｍＩＬ－１１Ｒαの対応する断片（たとえば、配列番号９０）をマウスの受容体の試験に使用した。これらのセリンの変異を可溶性ポリペプチドに導入してポリペプチドの発現を改善し、凝集を防いだ。配列番号３及び配列番号８５の可溶性受容体の種々の点突然変異も利用している（たとえば、配列番号９５～９９を参照）。これらの可溶性ポリペプチドは、細胞の表面にて発現された場合、関連する受容体に結合する本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力によって実証されたように、代表的なｈＩＬ－１１Ｒα又はｍＩＬ－１１Ｒαである。従って、変異体ポリペプチドを用いた試験はｈＩＬ－１１Ｒα及び／又はｍＩＬ－１１Ｒαを用いる試験のモデルである。

【０１９２】

本明細書でのＩＬ－１１への参照には、ＩＬ－１１のネイティブな形態及びＩＬ－１１Ｒα（たとえば、ｈＩＬ－１１Ｒα）に結合し、シグナル伝達を誘導する能力を保持しているその変異体形態が含まれる。

【０１９３】

ｈＩＬ－１１Ｒαの特定のドメインへの本明細書での参照は以下：

・免疫グロブリン様（ＩＧ様）ドメイン：配列番号１のアミノ酸２３～１１０；
・第１のフィブロネクチンＩＩＩドメイン：配列番号１のアミノ酸１１１～２１５；
・第２のフィブロネクチンＩＩＩドメイン：配列番号１のアミノ酸２１６～３７０；
・膜貫通ドメイン：配列番号１のアミノ酸３７１～３９１；及び
・細胞質ドメイン：配列番号１のアミノ酸３９２～４２２；

を意味するように理解されるであろう。

【０１９４】

本明細書で使用されるとき、用語「ｈＩＬ－１１突然変異タンパク質」には、５８～６２位での野生型残基（ＡＭＳＡＧ）がＰＡＩＤＹによって置き換えられ、１４７位のトリプトファンがアラニンで置き換えられる（Ｗ１４７Ａ）ｈＩＬ－１１の変異体形態が含まれる。たとえば、突然変異タンパク質は配列番号１１０で示される配列を含む又はそれから成る。ｈＩＬ－１１突然変異タンパク質の他の例は国際公開第２００９／０５２５８８号にて見いだすことができる。任意で、突然変異タンパク質は追加の配列、たとえば、ヘキサ－HISタグを含む。

【０１９５】

用語「単離されたタンパク質」又は「単離されたポリペプチド」は、その起源又は由来源のため、ネイティブな状態でそれに伴う天然に関連する成分に会合しない、同じ供給源に由来する他のタンパク質を実質的に含まないタンパク質又はポリペプチドである。当該技術で既知の精製法を用いて、タンパク質が天然に関連する成分を実質的に含まないようにし、単離によって実質的に精製され得る。「実質的に精製された」によって、タンパク質が混入物質を実質的に含まない、たとえば、混入物質を少なくとも約７０％又は７５％又は８０％又は８５％又は９０％又は９５％又は９６％又は９７％又は９８％又は９９％含まないことを意味する。

【０１９６】

用語「組換え」は人工的な遺伝子組換えの産物を意味するように理解されるべきである。従って、抗体の抗原結合ドメインを含む組換えタンパク質の文脈では、この用語はＢ細胞成熟の間に生じる天然の組換えの産物である対象の体内の天然に存在する抗体を包含しない。しかしながら、そのような抗体が単離されるのであれば、それは抗体の抗原結合ドメインを含む単離されたタンパク質と見なされるべきである。同様に、タンパク質をコードする核酸が単離され、組換え手段を用いて発現されるのであれば、得られるタンパク質は抗体の抗原結合ドメインを含む組換えタンパク質である。組換えタンパク質もまた、たとえば、それが発現される細胞、組織又は対象の中にある場合、人工的な組換え手段によって発現されるタンパク質を包含する。

【０１９７】

用語「タンパク質」は１本のポリペプチド鎖、すなわち、ペプチド結合で連結された一連の隣接するアミノ酸又は互いに共有結合した若しくは非共有結合した一連のポリペプチド鎖（すなわち、ポリペプチド複合体）を含むように解釈されるべきである。たとえば、一連のポリペプチド鎖は好適な化学結合又はジスルフィド結合を用いて共有結合することができる。非共有結合の例には水素結合、イオン結合、ファンデルワールス力及び疎水性相互作用が挙げられる。

【０１９８】

用語「ポリペプチド」又は「ポリペプチド鎖」はペプチド結合によって連結される一連の隣接するアミノ酸を意味することが前述の段落から理解されるであろう。

【０１９９】

本明細書で使用されるとき、用語「抗原結合ドメイン」は抗原に特異的に結合することが可能である抗体の領域、すなわち、V_H又はV_L又はV_HとV_Lの双方を含むＦｖを意味するように解釈されるべきである。抗原結合ドメインは全抗体の文脈にある必要はなく、たとえば、それは単離（たとえば、ドメイン抗体）にて又は、たとえば、ｓｃＦｖのような本明細書で記載されるような別の形態にてあり得る。

【０２００】

本開示の目的で、用語「抗体」には、Ｆｖ内に含有される抗原結合ドメインにより１つの又は２、３の密接に関連する抗原（たとえば、ＩＬ－１１Ｒα）に特異的に結合することが可能であるタンパク質が含まれる。この用語には、４本鎖の抗体（たとえば、２本の軽鎖及び２本の重鎖）、組換え抗体又は修飾抗体（たとえば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、ＣＤＲ移植抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、類似ヒト化（ｓｙｎｈｕｍａｎｉｚｅｄ）抗体、半抗体、二重特異性抗体）が含まれる。抗体は一般に定常ドメインを含み、それは定常領域又は定常断片又は結晶化可能な断片（Ｆｃ）に構成することができ

る。抗体の例となる形態はその基本単位としての４本鎖構造を含む。完全長の抗体は共有結合した２本の重鎖（約５０～７０ｋＤ）及び２本の軽鎖（各約２３ｋＤａ）を含む。軽鎖は一般に可変領域（存在するならば）と定常ドメインを含み、哺乳類ではκ軽鎖又はλ軽鎖のいずれかである。重鎖は一般に可変領域とヒンジ領域によって追加の定常ドメインに連結される１又は２の定常ドメインを含む。哺乳類の重鎖は以下の型、α、δ、ε、γ又はμの１つである。各軽鎖も重鎖の１つに共有結合する。たとえば、２本の重鎖及び重鎖と軽鎖が鎖間ジスルフィド結合によって及び非共有相互作用によって一緒に保持される。鎖間ジスルフィド結合の数は抗体の様々な型の間で変化することができる。各鎖はＮ末端可変領域（それぞれが長さ約１１０アミノ酸であるV_H又はV_L）及びＣ末端にて１以上の定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメイン（長さ約１１０アミノ酸であるC_L）は、重鎖の第１定常ドメイン（長さ３３０～４４０アミノ酸であるC_H1）と並び、ジスルフィド結合する。軽鎖可変領域は重鎖可変領域と並ぶ。抗体の重鎖は２以上の追加のC_Hドメイン（たとえば、C_H2、C_H3等）を含むことができ、C_H1とC_H2の定常ドメインの間でヒンジ領域を含むことができる。抗体は、任意の型（たとえば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（たとえば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及びIgA_2）又はサブクラスであることができる。一実施例では、抗体はネズミ類（マウス又はラット）の抗体又は霊長類（たとえば、ヒト）の抗体である。一実施例では、抗体重鎖はＣ末端のリジン残基を失っている。一実施例では、抗体はヒト化され、類似ヒト化され、キメラであり、ＣＤＲ移植され、又は脱免疫化される。

【０２０１】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」又は「全抗体」は相互交換可能に使用されて抗体の抗原結合断片とは対照的に実質的にインタクトな形態での抗体を指す。具体的には、全抗体はＦｃ領域を含む重鎖及び軽鎖を持つものを含む。定常領域は野生型配列の定常ドメイン（たとえば、ヒト野生型配列の定常ドメイン）であってもよく又はそのアミノ酸配列の変異体であってもよい。

【０２０２】

本明細書で使用されるとき、「可変領域」は、抗原に特異的に結合することが可能である本明細書で定義される抗体の軽鎖及び／又は重鎖の部分を指し、相補性決定領域（ＣＤＲ）、すなわち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３、及びフレームワーク領域（ＦＲ）のアミノ酸配列を含む。たとえば、可変領域は、３つのＣＤＲと共に３又は４のＦＲ（たとえば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３及び任意でＦＲ４）を含む。V_Hは重鎖の可変領域を指す。V_Lは軽鎖の可変領域を指す。

【０２０３】

本明細書で使用されるとき、用語「相補性決定領域」（同義語、ＣＤＲ、すなわち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３）は、その存在が特異的な抗原結合への主要な寄与因子である抗体可変領域のアミノ酸残基を指す。各可変領域ドメイン（V_H又はV_L）はＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３として同定された３つのＣＤＲを通常有する。一実施例では、ＣＤＲ及びＦＲに割り当てられるアミノ酸の位置はＫａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，１９８７及び１９９１（本明細書では「Ｋａｂａｔの番号付け方式」とも呼ばれる）に従って定義される。別の実施例では、ＣＤＲ及びＦＲに割り当てられるアミノ酸の位置は向上させたＣｈｏｔｈｉａ番号付けスキーム（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｂｉｏｉｎｆｏ．ｏｒｇ．ｕｋ／ｍｄｅｘ．ｈｔｍｌ）に従って定義される。Ｋａｂａｔの番号付け方式に従って、V_HのＦＲ及びＣＤＲは以下：残基１～３０（ＦＲ１）、３１～３５（ＣＤＲ１）、３６～４９（ＦＲ２）、５０～６５（ＣＤＲ２）、６６～９４（ＦＲ３）、９５～１０２（ＣＤＲ３）及び１０３～１１３（ＦＲ４）のように位置づけられる。Ｋａｂａｔの番号付け方式に従って、V_LのＦＲ及びＣＤＲは以下：残基１～２３（ＦＲ１）、２４～３４（ＣＤＲ１）、３５～４９（ＦＲ２）、５０～５６（ＣＤＲ２）、５７～８８（ＦＲ３

）、８９～９７（ＣＤＲ３）及び９８～１０７（ＦＲ４）のように位置づけられる。本開示は、Ｋａｂａｔの番号付け方式によって定義されるＦＲ及びＣＤＲに限定されず、Ｃｈｏｔｈｉａ及びＬｅｓｋ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７，１９８７；Ｃｈｏｔｈｉａら，Ｎａｔｕｒｅ、３４２：８７７－８８３，１９８９；及び／又はＡｌ Ｌａｚｉｋａｎｉら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８，１９９７の正準番号付け方式；Ｈｏｎｎｅｇｈｅｒ及びＰｌｕｋｔｈｕｎ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３０９：６５７－６７０，２００１の番号付け方式；又はＧｉｕｄｉｃｅｌｌｉら，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：２０６－２１１ １９９７で考察されたＩＭＧＴ方式を含むあらゆる番号付け方式を包含する。一実施例では、ＣＤＲはＫａｂａｔの番号付け方式に従って定義される。任意で、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従った重鎖ＣＤＲ２は、本明細書で列記される５つのＣ末端アミノ酸を含まず、又はこれらのアミノ酸のいずれか１以上が天然に存在する別のアミノ酸で置換される。この点で、Ｐａｄｌａｎら，ＦＡＳＥＢ Ｊ．，９：１３３－１３９，１９９５は、重鎖ＣＤＲ２の５つのＣ末端アミノ酸が抗原結合に一般に関与しないことを立証した。

【０２０４】

「フレームワーク領域」（ＦＲ）はＣＤＲ残基以外の可変領域残基である。

【０２０５】

本明細書で使用されるとき、用語「Ｆｖ」は、複数のポリペプチドで構成されようと単一のポリペプチドで構成されようと、V_LとV_Hが会合し、抗原結合ドメインを有する複合体を形成する、すなわち、抗原に特異的に結合することが可能である任意のタンパク質を意味するように解釈されるべきである。抗原結合ドメインを形成するV_LとV_Hは単一のポリペプチド鎖又は異なるポリペプチド鎖中にあることができる。さらに、本開示のＦｖは（ならびに本開示の任意のタンパク質は）、同一の抗原を結合してもよく又は結合しなくてもよい複数の抗原結合ドメインを有し得る。この用語は抗体に直接由来する断片ならびに組換え手段を用いて作出したそのような断片に相当するタンパク質を包含するように理解されるべきである。一部の実施例では、V_Hは重鎖定常ドメイン（C_H）１に連結されない及び／又はV_Lは軽鎖定常ドメイン（C_L）に連結されない。ポリペプチドを含有する例となるＦｖ又はタンパク質には、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ｓｃＦｖ、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、又はさらに高次の複合体、又はその定常領域若しくは定常ドメイン、たとえば、C_H２若しくはC_H３ドメインに連結された前述のもののいずれか、たとえば、ミニ抗体が挙げられる。「Ｆａｂ断片」は免疫グロブリンの一価の抗原結合断片から成り、酵素パパインによる全抗体の消化によって作出されてインタクトな軽鎖と重鎖の部分から成る断片を得ることができ、又は組換え手段を用いて作出することができる。抗体の「Ｆａｂ’断片」は、全抗体をペプシンで処理し、その後還元することによって得ることができ、インタクトな軽鎖とV_Hを含む重鎖の部分と単一の定常ドメインとから成る分子が得られる。この方法で処理した抗体当たり２つのＦａｂ’断片が得られる。Ｆａｂ’断片は組換え手段によっても作出することができる。抗体のＦ（ａｂ’）２断片は、２つのジスルフィド結合によって一緒に保持される２つのＦａｂ’断片の二量体から成り、酵素ペプシンで全抗体分子を処理し、その後還元することなく得られる。Fab_2断片は、たとえば、ロイシンジッパー又はC_H３ドメインを用いて連結された２つのＦａｂ断片を含む組換え断片である。「単鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」は、軽鎖の可変領域と重鎖の可変領域が好適な柔軟なポリペプチドリンカーによって共有結合する抗体の可変領域断片（Ｆｖ）を含有する組換え分子である。

【０２０６】

本明細書で使用されるとき、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又はその抗原結合ドメインの抗体との相互作用に関連した用語「結合する」は、相互作用が抗原上の特定の構造（たとえば、抗原決定基又はエピトープ）の存在に依存することを意味する。たとえば、抗体はタンパク質を一般的にではなく、特定のタンパク質の構造を認識し、それに結合する。抗体がエピトープ「Ａ」に結合するのであれば、標識された「Ａ」及びタンパク質を含有する反応物におけるエピトープ「Ａ」を含む分子（又は遊離の非標識の「Ａ」）の存在は

抗体に結合する標識された「Ａ」の量を減らすであろう。

【０２０７】

本明細書で使用されるとき、用語「特異的に結合する（ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ　ｂｉｎｄｓ）」又は「特異的に結合する（ｂｉｎｄｓ　ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ）」は、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が、代わりの抗原又は細胞よりも頻繁に、迅速に、長い時間及び／又は大きな親和性で特定の抗原又は特定の抗原を発現している細胞と反応する又は会合することを意味するように解釈されるべきである。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、他のインターロイキン受容体又は多反応性の天然抗体（すなわち、ヒトにて自然に見いだされる種々の抗原を結合することが知られる天然に存在する抗体）によって一般に認識される抗原よりも著しく大きな親和性で（たとえば、１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は２０倍又は４０倍又は６０倍又は８０倍～１００倍又は１５０倍又は２００倍）ＩＬ－１１Ｒα（たとえば、ｈＩＬ－１１Ｒα又はその領域を含むポリペプチド、たとえば、配列番号３又は８５のポリペプチド）に結合する。本開示の実施例では、配列番号９５で示される配列を含む配列番号３の変異体形態よりも少なくとも１．５倍又は２倍（たとえば、５倍又は１０倍又は２０倍又は５０倍又は１００倍又は２００倍）大きな親和性でｈＩＬ－１１Ｒα又はその領域を含むポリペプチド（たとえば、ｈＩＬ－１１Ｒαの細胞外領域）又は配列番号３又は８５で示される配列のポリペプチドの一形態に「特異的に結合する」ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。一般に、しかし、必ずしもそうではないが、結合への参照は特定の結合を意味し、各用語は他の用語に対して明白な支持を提供すると理解されるべきである。

【０２０８】

本明細書で使用されるとき、用語「検出可能に結合しない」は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、たとえば、抗体がバックグランドを１０％又は８％又は６％又は５％未満上回るレベルで候補抗原に結合することを意味するように理解されるべきである。バックグランドは、タンパク質の非存在下及び／又は陰性対照タンパク質（たとえば、アイソタイプ対照抗体）の存在下で検出される結合シグナルのレベル及び／又は陰性対照抗原の存在下で検出される結合のレベルであることができる。結合のレベルは、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が固定化され、抗原と接触するバイオセンサー解析（たとえば、Ｂｉａｃｏｒｅ）を用いて検出される。

【０２０９】

本明細書で使用されるとき、用語「有意に結合しない」は、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のポリペプチドへの結合のレベルが、バックグランド、たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下及び／又は陰性対照タンパク質（たとえば、アイソタイプ対照抗体）の存在下で検出される結合シグナルのレベル及び／又は陰性対照ポリペプチドの存在下で検出される結合のレベルより統計的に有意に高くないことを意味するように理解されるべきである。結合のレベルは、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が固定化され、抗原と接触するバイオセンサー解析（たとえば、Ｂｉａｃｏｒｅ）を用いて検出される。

【０２１０】

本明細書で使用されるとき、抗原に関して「低下した結合」又は「より低いレベルでの結合」を参照する語句は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、たとえば、抗体が、対照エピトープ又は抗原（たとえば、配列番号３）よりも少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は２０倍又は５０倍又は１００倍又は２００倍低い親和性で抗原（たとえば、配列番号９５で示される配列を含む変異体など、本明細書で記載される配列番号３の変異体）に結合することを意味するように理解されるべきである。

【０２１１】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体は、別のポリペプチドに対するタンパク質又は抗体の解離定数（K_D）より低いK_Dでポリペプチドを結合するのであれば、そのポリペプチドに「優先的に結合する」と見なされ得る。一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体は、別のポリペプチドに対するタンパク質又は抗体のK_Dより少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は２０倍又は５０倍又は１００倍又は２００倍

大きい親和性（すなわち、K_D）でポリペプチドを結合するのであれば、そのポリペプチドに「優先的に結合する」と見なされる。

【０２１２】

本明細書で使用されるとき、用語「ｈＩＬ－１１Ｒα及びｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒα’’に結合することが可能である」は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質がｈＩＬ－１１Ｒα及びｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαと交差反応する、すなわち、いずれかのタンパク質に結合することを意味するように理解されるであろう。

【０２１３】

明確化の目的で及び本明細書の例示される主題に基づいて技量のある熟練者に明らかであるように、本明細書における「親和性」への参照はタンパク質又は抗体のK_Dへの参照である。

【０２１４】

明確化の目的で及び本明細書の記載に基づいて技量のある熟練者に明らかであるように、「少なくとも約　の親和性」への参照は、親和性（又はK_D）が引用された値以上である（すなわち、親和性として引用された値がより低い）、すなわち、２ｎＭの親和性は３ｎＭの親和性より大きいことを意味するように理解されるであろう。言い方を変えれば、この用語はＸが本明細書で引用される値である「Ｘ以下の親和性」であり得る。

【０２１５】

「少なくとも約　のIC_{50}」は、IC_{50}が引用された値以下である（すなわち、IC_{50}として引用された値はより低い）、すなわち、２μｇ／ｍｌのIC_{50}は１μｇ／ｍｌのIC_{50}より大きいことを意味するように理解されるであろう。言い方を変えれば、この用語はＸが本明細書で引用される値である「Ｘ以下のIC_{50}」であり得る。

【０２１６】

本明細書で使用されるとき、用語「エピトープ」（同義語「抗原決定基」）は、抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が結合するＩＬ－１１Ｒαの領域を意味するように理解されるべきである。この用語は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が接触する特定の残基又は構造に必ずしも限定されない。たとえば、この用語には、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が接触するアミノ酸にわたる領域及びこの領域の外側の５～１０（以上）又は２～５又は１～３のアミノ酸が含まれる。一部の実施例では、エピトープは、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が折り畳まれる場合、すなわち、「立体構造エピトープ」である場合、互いに密接に位置する一連の不連続なアミノ酸を含む。技量のある熟練者は用語「エピトープ」がペプチド又はポリペプチドに限定されないことにも気づくであろう。たとえば、用語「エピトープ」には、たとえば、糖側鎖、ホスホリル側鎖又はスルホニル側鎖などの分子の化学的に活性のある表面のグループ分けが含まれ、ある特定の実施例では、特定の三次元構造特性及び／又は特定の荷電特性を有し得る。

【０２１７】

用語「競合的に阻害する」は、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質（又はその抗原結合ドメイン）が、引用された抗体又はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のＩＬ－１１Ｒα、たとえば、ｈＩＬ－１１Ｒαへの結合を減らす又は妨げることを意味するように理解されるべきである。これは、同一の又は重複するエピトープへのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質（又は抗原結合ドメイン）及び抗体の結合により得る。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体の結合を完全に阻害する必要はなく、むしろ、統計的に有意な量、たとえば、少なくとも約１０％又は２０％又は３０％又は４０％又は５０％又は６０％又は７０％又は８０％又は９０％又は９５％結合を減らしさえすれば十分であることが前述から明らかであろう。好ましくは、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、抗体の結合を少なくとも約３０％、さらに好ましくは少なくとも約５０％、さらに好ましくは少なくとも約７０％、一層さらに好ましくは少なくとも約７５％、一層さらに好ましくは少なくとも約８０％又は８５％、及び一層さらに好ましくは少なくとも約９０％減らす。結合の競合阻害を測定する方法は当該技術で既知であり、及び／又は本明細書で記載される。たとえば、抗体は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下でＩＬ－１１Ｒαに暴露される。ＩＬ

－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下よりもＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下で結合する抗体が少ないのであれば、タンパク質は抗体の結合を競合的に阻害すると見なされる。一実施例では、競合阻害は立体障害によらない。

【０２１８】

２つのエピトープの文脈での「重複」は、１つのエピトープに結合するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質（又はその抗原結合ドメイン）が他方のエピトープに結合するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質（又は抗原結合ドメイン）の結合を競合的に阻害することを可能にする十分な数のアミノ酸残基を２つのエピトープが共有することを意味するように解釈されるべきである。たとえば、「重複する」エピトープは少なくとも１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は２０のアミノ酸を共有する。

【０２１９】

本明細書で使用されるとき、用語「中和する」は、タンパク質が細胞にてＩＬ－１１Ｒαを介したＩＬ－１１が介在するシグナル伝達を阻止する、低減する又は妨害することが可能であることを意味するように解釈されるべきである。中和を測定する方法は当該技術で既知であり、及び／又は本明細書で記載される。

【０２２０】

本明細書で使用されるとき、用語「疾患」(condition)は正常機能の崩壊又は妨害を指し、任意の特定の疾患に限定されず、疾患(disease)又は障害を含むであろう。

【０２２１】

本明細書で使用されるとき、「ＩＬ－１１が関連する疾患」は過剰なＩＬ－１１又はＩＬ－１１を発現する細胞又はＩＬ－１１の投与が原因で生じる又はそれに関連する任意の疾患を指す。技量のある熟練者はそのような疾患を容易に判定することができるであろう。例となる疾患は本明細書で記載される。

【０２２２】

本明細書で使用されるとき、用語「予防すること」、「予防する」又は「予防」には、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を投与し、それによって疾患の少なくとも１つの症状の発症を止める又は妨げることが含まれる。この用語はまた再発を防ぐ又は妨げるための寛解中の対象の治療も包含する。

【０２２３】

本明細書で使用されるとき、用語「治療すること」、「治療する」又は「治療」には、本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を投与し、それによって特定の疾患又は疾患の少なくとも１つの症状を軽減する又は排除することが含まれる。

【０２２４】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」はヒト、たとえば、哺乳類を含む任意の動物を意味するように解釈されるべきである。例となる対象にはヒト及び非ヒト霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、対象はヒトである。

【０２２５】

抗体

一実施例では、任意の例に従って本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体である。

【０２２６】

抗体を生成する方法は当該技術で既知であり、及び／又はＨａｒｌｏｗ及びＬａｎｅ（編者）、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，（１９８８）にて記載されている。一般に、そのような方法では、任意の好適な又は望ましい担体、アジュバント又は薬学上許容可能な賦形剤と共に処方されたＩＬ－１１Ｒα（たとえば、ｈＩＬ－１１Ｒα）又はその領域（たとえば、細胞外領域）又はその免疫原性断片又はエピトープ又はそれ（すなわち、免疫原）を発現している若しくは提示している細胞を非ヒト動物、たとえば、マウス、ニワトリ、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ウマ、ウシ、ヤギ又はブタに投与する。免疫原が鼻内に、筋肉内に、皮下に、静脈内に、皮内に、腹腔内に又は他の既知の

経路によって投与され得る。

【０２２７】

免疫後、種々の時点で免疫された動物の血液を採取することによってポリクローナル抗体の産生をモニターし得る。必要に応じて１以上のさらなる免疫を行い、所望の抗体力価を達成する。好適な力価が達成されるまで追加免疫と力価測定の過程を繰り返す。所望のレベルの免疫原性が得られると、免疫された動物から採血し、血清を単離し、保存する及び／又は動物を用いてモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を生成する。

【０２２８】

モノクローナル抗体は本開示によって企図される抗体の例となる形態の１つである。用語「モノクローナル抗体」又は「ｍＡｂ」は同一抗原、たとえば、抗原内の同一エピトープに結合することが可能である均質な抗体集団を指す。この用語は抗体の供給源又はそれを作製する方法に関して限定されるようには意図されない。

【０２２９】

ｍＡｂの作出については、多数の既知の技法のいずれか１つ、たとえば、米国特許第４１９６２６５号又は上記Ｈａｒｌｏｗ及びＬａｎｅ（１９８８）上記にて例示された手順を使用し得る。

【０２３０】

たとえば、抗体産生細胞を刺激するのに十分な条件下で好適な動物を免疫原で免疫する。ウサギ、マウス及びラット等の齧歯類は例となる動物である。ヒトの抗体を発現し、たとえば、マウスの抗体を発現しないように遺伝子操作したマウスを用いて本開示の抗体を生成することもできる（たとえば、国際公開第２００２／０６６６３０号にて記載されたように）。

【０２３１】

免疫に続いて、抗体を産生する潜在力のある体細胞、特にＢリンパ球（Ｂ細胞）をｍＡｂ生成プロトコールでの使用のために選択する。これらの細胞は脾臓、扁桃腺、若しくはリンパ節の生検から又は末梢血試料から得られ得る。次いで、免疫原で免疫した動物と同じ種に一般に由来する不死の骨髄腫細胞の細胞と免疫した動物に由来するＢ細胞を融合する。

【０２３２】

組織培養培地にてヌクレオチドのデノボ合成を阻止する剤を含む選択培地における培養によってハイブリッドを増幅させる。例となる剤はアミノプテリン、メソトレキセート及びアザセリンである。

【０２３３】

たとえば、フローサイトメトリー及び／又は免疫組織化学及び／又は免疫アッセイ（たとえば、放射性免疫アッセイ、酵素免疫アッセイ、細胞傷害性アッセイ、プラークアッセイ、ドット免疫アッセイ等）などの、抗体の特異性及び／又は力価についての機能的な選択に増幅したハイブリッドを供する。

【０２３４】

或いは、ＡＢＬ－ＭＹＣ技術(ＮｅｏＣｌｏｎｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ　ＷＩ　５３７１３，ＵＳＡ)を用いてｍＡｂを分泌する細胞を作出する(たとえば、Ｌａｒｇａｅｓｐａｄａら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．１９７：８５－９５，１９９６にて記載されたように)。

【０２３５】

ディスプレイライブラリ、たとえば、米国特許第６３００６４号及び／又は米国特許第５８８５７９３号にて記載されたようなファージディスプレイライブラリをスクリーニングすることによって抗体を作出する又は単離することができる。たとえば、本発明者らはファージディスプレイライブラリからヒト抗体を完全に単離している。

【０２３６】

本明細書で記載されるように、ｈＩＬ－１１Ｒαを結合する本開示の一部のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαと交差反応し、及び／又はｈＩＬ－１１Ｒ

αの一部の変異体形態又は変異させたｈＩＬ－１１Ｒαの領域を含むポリペプチドに結合し、及び／又は他には結合しない。これらの特徴は抗体又はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の生成にて使用することができる。

【０２３７】

たとえば、配列番号３を含むポリペプチドでファージディスプレイライブラリをスクリーニングしてそれに結合するタンパク質を同定する。次いでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が検出可能に結合しないポリペプチドの変異体形態（たとえば、配列番号１の１１７位に相当する位置でのバリンがグルタミン酸で置換される（たとえば、配列番号９５の配列を含む））を用いて、交差反応性のタンパク質を取り除き、及び／又はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が結合すべきであるポリペプチドの変異体形態（たとえば、配列番号９７、９８又は９９の配列を含む）を用いて正しく交差反応するタンパク質を単離する。非ヒト哺乳類の免疫についてのスクリーニング方法も前述に基づいて考案することができる。

【０２３８】

別の実施例では、ファージディスプレイライブラリをスクリーニングし、又は動物をｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαの細胞外ドメイン（又は配列番号１のアミノ酸２３～２１５又は１１０～２１５に相当する領域）を含むポリペプチドで免疫し、同定されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質及び／又は抗体をスクリーニングしてｈＩＬ－１１Ｒα又は配列番号３及び／又は８５のポリペプチドと交差反応するものを同定する。

【０２３９】

さらなる実施例では、ＩＬ－１１Ｒα又はその細胞外領域（任意で８Ｅ２または８Ｄ１０又は８Ｅ４が結合する変異体形態）を前述の抗体の１つと接触させる。次いでファージディスプレイライブラリをＩＬ－１１Ｒα又は領域と接触させ、結合について抗体と競合することができるタンパク質を発現しているファージを選択する。

【０２４０】

その上さらなる実施例では、ｈＩＬ－１１Ｒαに由来する対象エピトープが対応するマウスの配列について置換される、たとえば、マウスＩＬ－１１Ｒαを含むキメラタンパク質。次いでこのキメラタンパク質を用いて（マウスのタンパク質に対しては免疫応答を誘導しそうにない）マウスを免疫する及び／又はファージディスプレイライブラリをスクリーニングする。次いで得られた抗体／タンパク質をスクリーニングしてｈＩＬ－１１Ｒαに（特に対象エピトープで）結合するが、マウスＩＬ－１１Ｒαには結合しないものを同定する。

【０２４１】

本開示の抗体は合成抗体であり得る。たとえば、抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、類似ヒト化抗体、霊長類化抗体又は脱免疫化抗体である。

【０２４２】

脱免疫化した、キメラの、ＣＤＲ移植した、ヒト化した、類似ヒト化した、霊長類化した、ヒトの及び複合のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、ヒト抗体に由来するＦＲに移植された又は挿入された非ヒト種（たとえば、マウス又はラット又は非ヒト霊長類）に由来する抗体のＣＤＲを含む、又は別の型の抗体（たとえば、別の型のヒト抗体）に由来するＦＲに移植された又は挿入された或る型の抗体（或る型のヒト抗体）に由来する抗体のＣＤＲを含むＣＤＲが移植されたタンパク質であり得る。この用語は、たとえば、１以上のＣＤＲが移植された可変領域、及び１以上の、たとえば、ヒト可変領域、キメラ可変領域、類似ヒト化可変領域、又は霊長類化可変領域を含む複合ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質も包含する。

【０２４３】

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はヒト化タンパク質であり得る。

【０２４４】

用語「ヒト化タンパク質」は、ヒト抗体に由来するＦＲに移植された又は挿入された非ヒト種（たとえば、マウス又はラット又は非ヒト霊長類）に由来する抗体のＣＤＲを含む

ヒト様可変領域を含むタンパク質を指すように理解されるべきである（この型の抗体は「ＣＤＲ移植抗体」の部類の範囲内に入る）。ヒト化ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はまた、ヒトタンパク質の１以上の残基が１以上のアミノ酸置換によって修飾される及び／又はヒトタンパク質の１以上のＦＲ残基が対応する非ヒトの残基によって置き換えられるタンパク質も含む。ヒト化タンパク質はまたヒト抗体にも非ヒト抗体にも見いだされない残基も含み得る。タンパク質の任意の追加の領域（たとえば、Ｆｃ領域）は一般にヒトである。ヒト化は、当該技術で既知方法、たとえば、米国特許第５２２５５３９号、米国特許第６０５４２９７号、米国特許第７５６６７７１号又は米国特許第５５８５０８９号を用いて実施することができる。用語「ヒト化タンパク質」は、たとえば、米国特許第７７３２５７８号にて記載されたような超ヒト化タンパク質も包含する。この用語はまた、たとえば、１以上のヒト化可変領域、及び１以上の、たとえば、ヒト可変領域、キメラ可変領域、類似ヒト化可変領域、又は霊長類化可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

【０２４５】

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はヒトＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であり得る。用語「ヒトタンパク質」は本明細書で使用されるとき、ヒトにて、たとえば、ヒトの生殖細胞系列又は体細胞にて見いだされる抗体の可変領域及び任意で定常領域を有する、又はそのような領域を用いて作出されたライブラリに由来するタンパク質を指す。「ヒト」タンパク質は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基、たとえば、試験管内における無作為の又は部位特異的な変異誘発によって導入される突然変異（特に、タンパク質の少数の残基、たとえば、タンパク質の残基の１、２、３、４、又は５における保存的な置換又は突然変異が関与する突然変異）を含むことができる。これらの「ヒトタンパク質」は必ずしもヒトの免疫応答の結果として生成される必要はなく、むしろ、それらは、組換え手段（たとえば、ファージディスプレイライブラリをスクリーニングすること）を用いて、及び／又はヒト抗体の定常領域及び／又は可変領域をコードする核酸を含むトランスジェニック動物（たとえば、マウス）によって、及び／又はガイド選択（たとえば、米国特許第５５６５３３２号にて記載されたように）を用いて生成することができる。この用語はまた、そのような抗体の親和性成熟した形態も包含する。本開示の目的では、ヒトタンパク質は、ヒト抗体に由来するＦＲを含む、又はヒトＦＲのコンセンサス配列に由来する配列を含むＦＲを含む、及びＣＤＲの１以上が米国特許第６３００００６４号及び／又は米国特許第６２４８５１６号にて記載されたように無作為又は半無作為であるタンパク質を含むとも見なされるであろう。

【０２４６】

例となるヒトＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は以下の対の可変領域を含む抗体である：
（ｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号３８で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号３９で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号４０で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号４１で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉ）配列番号４２で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉ）配列番号４３で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号４４で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号４５で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘ）配列番号４６で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；

（ｘｉ）配列番号４７で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号４８で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｖ）配列番号５０で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖ）配列番号５１で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉ）配列番号５２で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉ）配列番号５３で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号５４で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｘ）配列番号５５で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘ）配列番号５６で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉ）配列番号５７で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｉ）配列番号５８で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｉｉ）配列番号５９で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｖ）配列番号６０で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖ）配列番号６１で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖｉ）配列番号６２で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖｉｉ）配列番号６３で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号６４で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｘ）配列番号６５で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘ）配列番号６６で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉ）配列番号６７で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｉ）配列番号６８で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号６９で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｘｖ）配列番号７０で示される配列を含むV_Hと配列番号５で示される配列を含むV_L；

（ｘｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号６で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号７で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号９で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１０で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１１で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１２で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１３で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｉｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１４で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｖｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１６で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｖｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１７で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｘｌｉｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号１９で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２０で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２１で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２２で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２３で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｉｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２４で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｖ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２５で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｖｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２６で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｖｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２７で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２８で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｉｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号２９で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；
（ｌｘ）配列番号３７で示される配列を含む$Ｖ_{H}$と配列番号３０で示される配列を含む$Ｖ_{L}$；

（ｌｘｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号３１で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号３２で示される配列を含むV_L；
（ｌｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号３３で示される配列を含むV_L；又は
（ｌｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_Hと配列番号３４で示される配列を含むV_L。

【０２４７】
任意で、V_Hは重鎖定常領域、たとえば、ＩｇＧ４の重鎖定常領域に連結される。一実施例では、重鎖定常領域はＣ末端のリジン残基を欠く。

【０２４８】
任意で、V_Lは軽鎖定常領域に連結される。

【０２４９】
本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は類似ヒト化タンパク質であり得る。用語「類似ヒト化タンパク質」は、国際公開第２００７／０１９６２０号にて記載された方法によって調製されるタンパク質を指す。類似ヒト化ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、抗体の可変領域を含み、該可変領域は、新世界霊長類の抗体の可変領域に由来するＦＲと非新世界霊長類の抗体の可変領域に由来するＣＤＲを含む。たとえば、類似ヒト化ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体の可変領域を含み、該可変領域は、新世界霊長類の抗体の可変領域に由来するＦＲとマウス又はラットの抗体に由来するＣＤＲを含む。一実施例では、類似ヒト化ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、可変領域の一方又は双方が類似ヒト化されるＩＬ－１１Ｒα結合抗体である。この用語は、たとえば、１以上の類似ヒト化可変領域、及び１以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

【０２５０】
本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は霊長類化タンパク質であり得る。「霊長類化タンパク質」は非ヒト霊長類（たとえば、カニクイザル）の免疫に続いて生成される抗体に由来する可変領域を含む。任意で、非ヒト霊長類抗体の可変領域は、ヒトの定常領域に連結されて霊長類化抗体を作出する。霊長類化抗体を作出する例となる方法は米国特許第６１１３８９８号にて記載されている。この用語はまた、たとえば、１以上の霊長類化可変領域、及び１以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

【０２５１】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はキメラタンパク質である。用語「キメラタンパク質」は、抗原結合ドメインが特定の種（たとえば、マウス又はラットなどのネズミ類）に由来する又は特定の抗体のクラス若しくはサブクラスに属する一方でタンパク質の残りの部分が別の種（たとえば、ヒト又は非ヒト霊長類）に由来する又は抗体の別のクラス若しくはサブクラスに属するタンパク質を指す。一実施例では、キメラタンパク質は、非ヒト抗体（たとえば、マウス抗体）に由来するV_H及び／又はV_Lを含むキメラ抗体であり、抗体の残りの領域はヒト抗体に由来する。そのようなキメラタンパク質の作出は当該技術で既知であり、（たとえば、米国特許第６３３１４１５号；米国特許第５８０７７１５号；米国特許第４８１６５６７号及び米国特許第４８１６３９７号にて記載されたような）標準の手段によって達成され得る。この用語は、たとえば、１以上のキメラ可変領域、及び１以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

【０２５２】
本開示はまた、たとえば、国際公開第２０００／３４３１７号及び国際公開第２００４／１０８１５８号にて記載されたような脱免疫化ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質も企図する。脱免疫した抗体及びタンパク質は１以上のエピトープ、たとえば、Ｂ細胞エピトープ

又はＴ細胞エピトープを排除させ（すなわち、変異させ）、それによって対象が抗体又はタンパク質に対して免疫応答を生じる可能性を低下させる。たとえば、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を解析して１以上のＢ又はＴ細胞エピトープを同定し、エピトープ内の１以上のアミノ酸を変異させ、それによってＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の免疫原性を低下させる。

【０２５３】

「複合」タンパク質がV_Hの一形態（たとえば、ヒト）及びV_Lの別の形態（たとえば、ヒト化）を含むことは前述の開示から技量のある熟練者に明らかであろう。本開示はV_Hの形態及びV_Lの形態の組み合わせすべてを明白に包含する。

【０２５４】

抗体結合ドメインを含有するタンパク質

単一ドメイン抗体

一部の実施例では、本開示のタンパク質は単一ドメイン抗体（用語「ドメイン抗体」又は「ｄＡｂ」と相互交換可能に使用される）である又はそれを含む。単一ドメイン抗体は抗体の重鎖可変領域のすべて又は一部を含む１本のポリペプチド鎖である。ある特定の実施例では、単一ドメイン抗体はヒトの単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ；たとえば、米国特許第６２４８５１６号を参照のこと）。

【０２５５】

二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体

一部の実施例では、本開示のタンパク質は、国際公開第９８／０４４００１号及び／又は国際公開第９４／００７９２１号にて記載されたもののような二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、又はさらに高次のタンパク質複合体である、又はそれを含む。

【０２５６】

たとえば、二重特異性抗体は、２本の会合したポリペプチド鎖を含むタンパク質であり、各ポリペプチド鎖は構造V_L－Ｘ－V_H又はV_H－Ｘ－V_Lを含み、その際、V_Lは抗体の軽鎖可変領域であり、V_Hは抗体の重鎖可変領域であり、ＸはV_HとV_Lが１本のポリペプチド鎖で会合する（又はＦｖを形成する）ことができるのに不十分な残基を含むリンカーであり、又は存在せず、１本のポリペプチド鎖のV_Hは他方のポリペプチド鎖のV_Lに結合して１以上の抗原を特異的に結合することが可能である抗原結合ドメインを形成し、すなわち、Ｆｖ分子を形成する。V_L及びV_Hは各ポリペプチド鎖で同一であることができ、又はV_L及びV_Hは二重特異性抗体（すなわち、異なる特異性を有する２つのＦｖを含む）を形成するように各ポリペプチド鎖で異なることができる。

【０２５７】

単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）

技量のある熟練者は、ｓｃＦｖが１本のポリペプチド鎖にてV_H領域とV_L領域を含み、且つ抗原結合のための所望の構造をｓｃＦｖが形成するのを可能にするV_HとV_Lの間でのポリペプチドリンカー（すなわち、互いに会合してＦｖを形成する１本のポリペプチド鎖のV_HとV_Lのための）を含むことに気付くであろう。たとえば、リンカーは、１２を上回るアミノ酸残基を含み、ｓｃＦｖのためのさらに好都合なリンカーの１つは$(Gly_4Ser)_3$である。

【０２５８】

本開示はまた、単一のシステイン残基がV_HのＦＲ又はV_LのＦＲに導入され、ジスルフィド結合によってシステイン残基が連結されて安定なＦｖを得る、ジスルフィドが安定化するＦｖ（又はｄｉＦｖ又はｄｓＦｖ）も企図する。

【０２５９】

代わりに又はさらに、本開示は、二量体ｓｃＦｖ、すなわち、非共有結合又は共有結合によって、たとえば、ロイシンジッパードメイン（たとえば、Ｆｏｓ又はＪｕｎに由来する）によって連結される２つのｓｃＦｖ分子を含むタンパク質を包含する。或いは、たとえば、米国特許第２００６０２６３３６７号にて記載されたように２つのｓｃＦｖは双方

のｓｃＦｖが形成し、抗原に結合するのを可能にするのに十分な長さのペプチドリンカーによって連結される。

【０２６０】

重鎖抗体

重鎖抗体は、それらが重鎖を含むが、軽鎖を含まない限りにおいて抗体の多数の他の形態とは構造的に異なる。従って、これらの抗体は「重鎖のみの抗体」とも呼ばれる。重鎖抗体は、たとえば、ラクダ科動物及び軟骨魚類（ＩｇＮＡＲとも呼ばれる）にて見いだされる。

【０２６１】

天然に存在する重鎖抗体に存在する可変領域は、従来の４本鎖抗体に存在する重鎖可変領域（「V_Hドメイン」と呼ばれる）から及び従来の４本鎖抗体に存在する軽鎖可変領域（「V_Lドメイン」と呼ばれる）から区別するために、一般にラクダ科動物の抗体では「V_{HH}ドメイン」と呼ばれ、ＩｇＮＡＲではＶ－ＮＡＲと呼ばれる。

【０２６２】

ラクダ科動物に由来する重鎖抗体及びその可変領域及びその生成及び／又は単離及び／又は使用の方法の一般的な記載はとりわけ、以下の参照文献国際公開第９４／０４６７８号、国際公開第９７／４９８０５号及び国際公開第９７／４９８０５号にて見いだされる。

【０２６３】

軟骨魚類に由来する重鎖抗体及びその可変領域及びその生成及び／又は単離及び／又は使用の方法の一般的な記載はとりわけ、国際公開第２００５／１１８６２９号にて見いだされる。

【０２６４】

他の抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質

本開示は、たとえば、

（ｉ）米国特許第５７３１１６８号にて記載されたような「カギとカギ穴」二重特異性タンパク質；

（ｉｉ）たとえば、米国特許第４６７６９８０号にて記載されたようなヘテロ複合体タンパク質；

（ｉｉｉ）たとえば、米国特許第４６７６９８０号にて記載されたような化学的架橋剤を用いて作出されるヘテロ複合体タンパク質；及び

（ｉｖ）Fab_3（たとえば、ＥＰ１９９３０３０２８９４にて記載されたような）

のような他の抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質も企図する。

【０２６５】

タンパク質への突然変異

本開示はまた、本明細書で開示される配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又はそれをコードする核酸も提供する。一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は核酸は、本明細書で開示される配列に対して少なくとも約８５％又は９０％又は９５％又は９７％又は９８％又は９９％同一の配列を含み、該タンパク質は任意の例に従って本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合する。

【０２６６】

代わりに又はさらに、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、任意の例に従って本明細書で記載されるようなV_H又はV_LのＣＤＲに対して少なくとも約８０％又は約８５％又は９０％又は９５％又は９７％又は９８％又は９９％同一のＣＤＲ（たとえば、３つのＣＤＲ）を含み、該タンパク質は任意の例に従って本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒαに特異的に結合することが可能である。この点で本発明者らは、そのＣＤＲ内に多様な配列を有する多数の抗体を作出してきた。タンパク質のＩＬ－１１Ｒαへの結合を測定する方法は本明細書で記載される。

【０２６７】

たとえば、本発明者らは、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＨＣＤＲ１（及び任意でＨＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸）にて少なくとも４０％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の群、及びそのＨＣＤＲ１にて８０％の同一性を共有するタンパク質の別の亜群を同定している。

【０２６８】

本発明者らはまた、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＨＣＤＲ２にて７７％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のクラス、及びＫａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＨＣＤＲ２にて少なくとも約８２％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のサブクラスも同定している。

【０２６９】

本明細書で考察されるように、重鎖ＣＤＲ２の５つのＣ末端残基を保存的な又は非保存的なアミノ酸置換に変異させることができる（残基の３１％）（Ｐａｄｌａｎら，ＦＡＳＥＢ　Ｊ．９：１３３－１３９，１９９５）ことも当該技術で既知である。従って、タンパク質は本明細書で開示される重鎖ＣＤＲ２配列に対して少なくとも約４７％の同一性を有するＣＤＲ２を含むことができる。

【０２７０】

たとえば、本発明者らは、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＨＣＤＲ３にて少なくとも約４４％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の群を同定している。

【０２７１】

たとえば、本発明者らは、機能を喪失しないで置換することができる又は機能の改善を生じる配列番号３７で示される配列を含むV_Hにて幾つかの残基を同定している。一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べて１～１１の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べて１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１のアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べて３のアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べて４のアミノ酸置換を含む。

【０２７２】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べてＣＤＲ３にて１～４の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べて１又は２又は３又は４のアミノ酸置換を含む。

【０２７３】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べてＣＤＲ２にて１～３の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７と比べてＣＤＲ３にて１又は２又は３のアミノ酸置換を含む。

【０２７４】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の５４位にてトリプトファンを少なくとも含む。

【０２７５】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の５６位にてスレオニンを少なくとも含む。

【０２７６】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の５７位にてアスパラギン酸を少なくとも含む。

【０２７７】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の５７位にてトリプトファンを少なくとも

含む。
【０２７８】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の５７位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２７９】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の９９位にてプロリンを少なくとも含む。
【０２８０】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の１００位にてグルタミン酸を少なくとも含む。
【０２８１】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の１００位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８２】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の１０１位にてアスパラギン酸を少なくとも含む。
【０２８３】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の１０４位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８４】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号３７の１０４位にてアルギニンを少なくとも含む。
【０２８５】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号３７に関して５４位にてトリプトファン、５６位にてアスパラギン酸及び５７位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８６】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号３７に関して５４位にてトリプトファン、５６位にてアスパラギン酸及び５７位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８７】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号３７に関して５４位にてトリプトファン、５６位にてスレオニン及び５７位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８８】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号３７に関して９９位にてプロリン、１００位にてロイシン、１０１位にてアスパラギン酸及び１０４位にてロイシンを少なくとも含む。
【０２８９】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号３７で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号３７に関して９９位にてプロリン、１００位にてロイシン、１０１位にてアスパラギン酸及び１０４位にてアルギニンを少なくとも含む。
【０２９０】

たとえば、本発明者らは、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＬＣＤＲ１にて少なくとも４５％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の群、及びそのＬＣＤＲ１にて約５４％の同一性を共有するタンパク質の別の亜群を同定している。

【０２９１】

本発明者らはまた、Ｋａｂａｔの番号付け方式に従ってそのＬＣＤＲ３にて少なくとも約５５％又は５６％の同一性を共有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のクラスも同定している。

【０２９２】

たとえば、本発明者らは、機能を喪失しないで置換することができる又は機能の改善を生じる配列番号５で示される配列を含むV_Lにて幾つかの残基を同定している。一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べて１～１１の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べて１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１のアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べて３のアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べて４のアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べて５のアミノ酸置換を含む。

【０２９３】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べてＣＤＲ３にて１～４の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べてＣＤＲ３にて１又は２又は３又は４のアミノ酸置換を含む。

【０２９４】

一実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べてＣＤＲ１にて１～５の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５と比べてＣＤＲ３にて１又は２又は３又は４又は５のアミノ酸置換を含む。

【０２９５】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の２９位でバリンを少なくとも含む。

【０２９６】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の３０位でアスパラギン酸を少なくとも含む。

【０２９７】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の３１位でリジンを少なくとも含む。

【０２９８】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の３３位でバリンを少なくとも含む。

【０２９９】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の３４位でグルタミン酸を少なくとも含む。

【０３００】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９１位でアラニンを少なくとも含む。

【０３０１】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９１位でヒスチジンを少なくとも含む。

【０３０２】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９１位でグルタミン酸を少なくとも含む。

【０３０３】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９３位でアスパラギン酸を少なくとも含む。

【０３０４】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９３位でフェニルアラニンを少なくとも含む。

【０３０５】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９３位でセリンを少なくとも含む。

【０３０６】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号５の９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３０７】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して２９位でバリン、３０位でアスパラギン酸、３１位でリジン、３３位でバリン及び３４位でグルタミン酸を少なくとも含む。

【０３０８】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して９１位でアラニン、９２位でグルタミン酸、９３位でアスパラギン酸及び９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３０９】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して９１位でヒスチジン、９２位でグルタミン酸、９３位でフェニルアラニン及び９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３１０】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して９１位でヒスチジン、９２位でグルタミン酸及び９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３１１】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して９１位でヒスチジン、９２位でグルタミン酸及び９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３１２】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は配列番号５で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号５に関連して９２位でグルタミン酸、９３位でセリン及び９４位でグルタミンを少なくとも含む。

【０３１３】

別の実施例では、本開示の核酸は、本明細書で示される配列に対して少なくとも約８０％又は８５％又は９０％又は９５％又は９７％又は９８％又は９９％同一であり、任意の例に従って本明細書で記載されるような機能を有するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質をコードする配列を含む。本開示はまた、遺伝子コードの縮重の結果、本明細書で例示される配列とは異なる、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質をコードする核酸も包含する。

【０３１４】

核酸及びポリペプチドの同一性％は、ギャップ生成ペナルティ＝５及びギャップ伸長ペナルティ＝０．３を伴うＧＡＰ（Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８，４４３－４５３，１９７０）解析（ＧＣＧプログラム）によって決定される。クエリ配列は少なくとも５０残基の長さであり、ＧＡＰ解析は少なくとも５０残基の領域にわたって２つの配列を並べる。たとえば、クエリ配列が長さ少なくとも１００残基であ

り、ＧＡＰ解析は少なくとも１００残基の領域にわたって２つの配列を並べる。たとえば、２つの配列はその長さ全体にわたって並べられる。

【０３１５】

本開示はまたストリンジェントなハイブリッド形成条件下で、本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質をコードする核酸とハイブリッド形成する核酸も企図する。「適度なストリンジェンシー」は本明細書では、４５℃～６５℃の温度にて２×ＳＳＣ緩衝液、０．１％（ｗ／ｖ）のＳＤＳ、又は同等の条件で行われるハイブリッド形成及び／又は洗浄であると定義される。「高いストリンジェンシー」は本明細書では、０．１×ＳＳＣ緩衝液、０．１％（ｗ／ｖ）のＳＤＳ又はさらに低い塩濃度及び少なくとも６５℃の温度、又は同等の条件で行われるハイブリッド形成及び／又は洗浄であると定義される。特定のレベルのストリンジェンシーに対する本明細書での参照は、当業者に既知のＳＳＣ以外の洗浄／ハイブリッド形成の溶液を用いた同等の条件を包含する。たとえば、二本鎖核酸の鎖が解離する温度（融解温度又はＴｍとしても知られる）を算出する方法は当該技術で既知である。核酸のＴｍに類似する（たとえば、５℃以内又は１０℃以内）又は同等である温度は高いストリンジェンシーであると見なされる。中間のストリンジェンシーは核酸の算出されたＴｍの１０℃～２０℃又は１０℃～１５℃以内であると見なされるべきである。

【０３１６】

本開示はまた、本明細書で示される配列と比べて１以上の保存的なアミノ酸置換を含む本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の変異体形態も企図する。一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は１０以下の、たとえば、９又は８又は７又は６又は５又は４又は３又は２又は１の保存的なアミノ酸置換を含む。「保存的なアミノ酸置換」は、類似の側鎖及び／又は疎水性及び／又は親水性を有するアミノ酸残基でアミノ酸残基が置き換えられるものである。

【０３１７】

塩基性側鎖（たとえば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（たとえば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（たとえば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（たとえば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β分岐側鎖（たとえば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（たとえば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術で定義されている。疎水性指標は、たとえば、Ｋｙｔｅ及びＤｏｏｌｉｔｔｌｅ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１５７：１０５－１３２，１９８２に記載され、親水性指標は、たとえば、米国特許第４５５４１０１号に記載されている。

【０３１８】

本開示はまた、非保存的なアミノ酸の変化も企図する。たとえば、特に興味深いのは荷電アミノ酸の別の荷電アミノ酸による及び中性の又は正に荷電したアミノ酸による置換である。一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は１０以下の、たとえば、９又は８又は７又は６又は５又は４又は３又は２又は１の非保存的なアミノ酸置換を含む。

【０３１９】

一実施例では、突然変異は本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の抗原結合ドメインのＦＲの範囲内で起きる。別の実施例では、突然変異は本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のＣＤＲの範囲内で起きる。

【０３２０】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の変異体形態を作出する例となる方法には

・ＤＮＡ（Ｔｈｉｅら，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．５２５：３０９－３２２，２００９）又はＲＮＡ（Ｋｏｐｓｉｄａｓら，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｌｅｔｔ．１０７：１６３－１６８，２００６；Ｋｏｐｓｉｄａｓら　ＢＭＣ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，７：１８，２００７；及び国際公開第１９９９／０５８６６１号）の変異誘発；

・突然変異誘発遺伝子細胞、たとえば、ＸＬ－１Ｒｅｄ、ＸＬ－ｍｕｔＳ及びＸＬ－ｍｕｔＳ－Ｋａｎｒ細菌細胞（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）へのポリペプチドをコードする核酸の導入；
・たとえば、Ｓｔｅｍｍｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ、３７０：３８９－９１，１９９４にて開示されたようなＤＮＡシャフリング；及び
・たとえば、Ｄｉｅｆｆｅｎｂａｃｈ（ｅｄ）及びＤｖｅｋｓｌｅｒ（ｅｄ）（ＰＣＲ Ｐｒｉｍｅｒ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，ＮＹ，１９９５における)で記載されたような部位特異的突然変異が挙げられる。

【０３２１】

本開示の変異体ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の生物活性、たとえば、抗原結合を測定する例となる方法は、技量のある熟練者に明らかであろう、及び／又は本明細書で記載されるであろう。たとえば、抗原結合、結合の競合阻害、親和性、会合、解離及び治療有効性を測定する方法が本明細書で記載される。

【０３２２】

定常領域

本開示は抗体の定常領域を含む本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質及び／又は抗体を包含する。これにはＦｃに融合された抗体の抗原結合断片が含まれる。

【０３２３】

本開示のタンパク質を作出するのに有用な定常領域の配列は多数の異なる供給源から得られ得る。一部の実施例では、タンパク質の定常領域又はその一部はヒト抗体に由来する。定常領域又はその一部は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＥを含む任意の抗体のクラス及びＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４を含む任意の抗体のアイソタイプに由来し得る。一実施例では、定常領域はヒトのアイソタイプＩｇＧ４又は安定化されたＩｇＧ４の定常領域である。

【０３２４】

一実施例では、定常領域のＦｃ領域は、たとえば、ネイティブの又は野生型のヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ３のＦｃ領域と比べてエフェクター機能を誘導する低い能力を有する。一実施例では、エフェクター機能は抗体依存性細胞介在性の細胞傷害性（ＡＤＣＣ）及び／又は抗体依存性細胞介在性の貪食作用（ＡＤＣＰ）及び／又は補体依存性の細胞傷害性（ＣＤＣ）である。Ｆｃ領域を含有するタンパク質のエフェクター機能のレベルを評価する方法は当該技術で既知であり、及び／又は本明細書で記載される。

【０３２５】

一実施例では、Ｆｃ領域はＩｇＧ４のＦｃ領域（すなわち、ＩｇＧ４の定常領域に由来する）、たとえば、ヒトのＩｇＧ４のＦｃ領域である。好適なＩｇＧ４のＦｃ領域の配列は当業者に明らかであろうし、及び／又は公的に利用可能なデータベース（たとえば、全米バイオテクノロジー情報センターから利用可能）にて利用可能であろう。

【０３２６】

一実施例では、定常領域は安定化されたＩｇＧ４の定常領域である。用語「安定化されたＩｇＧ４の定常領域」は、Ｆａｂアーム交換を減らす又はＦａｂアーム交換若しくは半抗体の形成を受ける傾向又は半抗体を形成する傾向を減らすように修飾されているＩｇＧ４の定常領域を意味するように理解されるであろう。「Ｆａｂアーム交換」はＩｇＧ４重鎖と連結された軽鎖（半分子）が別のＩｇＧ４分子からの重鎖／軽鎖の対について交換されるヒトＩｇＧ４についてのタンパク質修飾の型を指す。従って、ＩｇＧ４分子は２つの別個の抗原を認識する２つの別個のＦａｂアームを獲得し得る（結果として二重特異性分子を生じる）。Ｆａｂアーム交換は生体内で自然に生じ、精製した血液細胞又は還元グルタチオンなどの還元剤によって試験管内で誘導することができる。「半抗体」は、ＩｇＧ４抗体が解離してそれぞれ単一の重鎖及び単一の軽鎖を含有する２つの分子を形成する場合に生じる。

【０３２７】

一実施例では、安定化されたＩｇＧ４の定常領域はＫａｂａｔの方式に従ったヒンジ領域の２４１位にてプロリンを含む（Ｋａｂａｔら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ＤＣ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８７及び／又は１９９１）。この位置はＥＵ番号付け方式に従ったヒンジ領域の２２８位に相当する（Ｋａｂａｔら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ＤＣ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，２００１及びＥｄｅｌｍａｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ＵＳＡ，６３，７８－８５，１９６９）。ヒトＩｇＧ４ではこの残基は一般にセリンである。セリンのプロリンへの置換に続いて、ＩｇＧ４のヒンジ領域は配列ＣＰＰＣを含む。この点で、当業者は「ヒンジ領域」が、抗体の２つのＦａｂアーム上で可動性を付与する、ＦｃとＦａｂの領域を連結する抗体の重鎖定常領域のプロリンリッチ部分であることに気付くであろう。ヒンジ領域には重鎖間のジスルフィド結合に関与するシステイン残基が含まれる。それは一般にＫａｂａｔの番号付け方式に従ってヒトＩｇＧ１のＧｌｕ２２６からＰｒｏ２４３までの伸張として定義される。他のＩｇＧアイソタイプのヒンジ領域は、最初と最後にシステイン残基を置いて同じ位置で重鎖間のジスルフィド（Ｓ－Ｓ）結合を形成することによってＩｇＧ１配列と共に並べられ得る（たとえば、国際公開第２０１０／０８０５３８号を参照）。

【０３２８】

安定化されたＩｇＧ４抗体の追加の例は、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域における４０９位のアルギニン（ＥＵ番号付け方式に従った）がリジン、スレオニン、メチオニン又はロイシンで置換される抗体である（たとえば、国際公開第２００６／０３３３８６号にて記載されたような）。定常領域のＦｃ領域は、さらに又は代わりに４０５位（ＥＵ番号付け方式に従った）に相当する位置でアラニン、バリン、グリシン、イソロイシン及びロイシンから成る群から選択される残基を含む。任意で、（上述したように）ヒンジ領域は２４１位でプロリン（すなわち、ＣＰＰＣ配列）を含む。

【０３２９】

別の実施例では、Ｆｃ領域は低下したエフェクター機能、すなわち、「免疫刺激性ではないＦｃ領域」を有するように修飾される領域である。たとえば、Ｆｃ領域は２６８、３０９、３３０及び３３１から成る群から選択される１以上の位置で置換を含むＩｇＧ１のＦｃ領域である。別の実施例では、ＦＣ領域は、以下の変化、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａの１以上及びＧ２３６の欠失の１以上及び／又は以下の変化、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ及びＰ３３１Ｓの１以上を含むＩｇＧ１のＦｃ領域である（Ａｒｍｏｕｒら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９：２６１３－２６２４，１９９９；Ｓｈｉｅｌｄｓら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（９）：６５９１－６０４，２００１）。免疫刺激性ではないＦｃ領域の追加の例は、たとえば、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７７：１１２９－１１３８、２００６；及び／又はＨｅｚａｒｅｈ Ｊ Ｖｉｒｏｌ；７５：１２１６１－１２１６８，２００１にて記載されている。

【０３３０】

別の実施例では、Ｆｃ領域は、たとえば、ＩｇＧ４抗体に由来する少なくとも１つのC_H2ドメイン及びＩｇＧ１抗体に由来する少なくとも１つのC_H3ドメインを含むキメラＦｃ領域であり、その際、Ｆｃ領域は２４０、２６２、２６４、２６６、２９７、２９９、３０７、３０９、３２３、３９９、４０９及び４２７（ＥＵ番号付け）から成る群から選択される１以上のアミノ酸の位置で置換を含む（たとえば、国際公開第２０１０／０８５６８２号にて記載されたように）。例となる置換には、２４０Ｆ、２６２Ｌ、２６４Ｔ、２６６Ｆ、２９７Ｑ、２９９Ａ、２９９Ｋ、３０７Ｐ、３０９Ｋ、３０９Ｍ、３０９Ｐ、３２３Ｆ、３９９Ｓ、及び４２７Ｆが挙げられる。

【０３３１】

エフェクター機能の増強

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はエフェクター機能又は高いエフェクター機能を誘導し得る。

【０３３２】

本開示の文脈では、「エフェクター機能」は、細胞の殺傷を生じる抗体のＦｃ領域（ネイティブ配列のＦｃ領域又はアミノ酸配列変異体のＦｃ領域）に結合する細胞又はタンパク質が介在する生物活性を指す。抗体によって誘導されるエフェクター機能の例には、補体依存性の細胞傷害性；抗体依存性細胞介在性の細胞傷害性（ＡＤＣＣ）；抗体依存性の細胞貪食作用（ＡＤＣＰ）；及びＢ細胞の活性化が挙げられる。

【０３３３】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、それが、たとえば、ＡＤＣＣ又はＣＤＣなどのエフェクター機能を誘導することが可能であるような方法で細胞の表面上のＩＬ－１１Ｒαに結合する。

【０３３４】

たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、たとえば、ＡＤＣＣ及び／又はＣＤＣなどのエフェクター機能を誘導するのに十分な時間、細胞の表面上のＩＬ－１１Ｒαに結合したままである。

【０３３５】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、たとえば、修飾されたＦｃ領域により又は免疫エフェクター細胞に結合することが可能な領域を含むことにより高いエフェクター機能を誘導することが可能である。たとえば、エフェクター機能のレベルはヒトのＩｇＧ１又はＩｇＧ３のＦｃ領域によって誘導されるレベルに比べて高められる。本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質によって誘導されるエフェクター機能の増強は、たとえば、ＩＬ－１１Ｒαの作用を遮断することによってだけではなく、疾患を引き起こす細胞を殺傷する又は枯渇させる、たとえば、自己反応性Ｔ細胞を殺傷することによっても高い治療効果又は予防効果を生じ得る。

【０３３６】

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のＦｃ領域は、修飾のないＦｃ領域に比べて誘導することが可能であるエフェクター機能のレベルを高めるように修飾される。そのような修飾は、アミノ酸レベル及び／又は二次構造レベル及び／又は三次構造レベルであり及び／又はＦｃ領域のグリコシル化に及ぶ。

【０３３７】

当業者は、さらに大きなエフェクター機能が多数の方法のいずれかで、たとえば、さらに高いレベルの効果として、さらに持続する効果として又はさらに速い速度の効果として表され得ることを理解するであろう。

【０３３８】

一実施例では、Ｆｃ領域は、高いエフェクター機能を誘導する能力を高める１以上のアミノ酸の修飾を含む。一実施例では、Ｆｃ領域はさらに大きな親和性で１以上のたとえば、ＦｃγＲＩＩＩなどのＦｃγＲに結合する。一実施例では、Ｆｃ領域はＫａｂａｔのＥＵ指標に従って番号付けした２３０、２３３、２３４、２３５、２３９、２４０、２４３、２６４、２６６、２７２、２７４、２７５、２７６、２７８、３０２、３１８、３２４、３２５、３２６、３２８、３３０、３３２、及び３３５から成る群から選択される位置にて少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。一実施例では、Ｆｃ領域はＫａｂａｔのＥＵ指標に従って番号付けした以下のアミノ酸置換Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅを含む。このＦｃ領域は野生型のＦｃ領域と比べてＦｃγＲＩＩＩａについて約１４倍高い親和性を有し、野生型のＦｃ領域と比べて約３．３倍高いＡＤＣＣを誘導する能力を有する。一実施例では、Ｆｃ領域はＫａｂａｔのＥＵ指標に従って番号付けした以下のアミノ酸置換Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含む。このＦｃ領域は野生型のＦｃ領域と比べてＦｃγＲＩＩＩａについて約１３８倍高い親和性を有し、野生型のＦｃ領域と比べて約３２３倍高いＡＤＣＣを誘導する能力を有する。

【０３３９】

エフェクター機能を誘導するＦｃ領域の能力を高める追加のアミノ酸置換は当該技術で既知であり、及び／又はたとえば、米国特許第６７３７０５６号又は米国特許第７３１７０９１号にて記載されている。

【０３４０】

一実施例では、Ｆｃ領域のグリコシル化を変更して高いエフェクター機能を誘導するその能力を高める。この点で、哺乳類細胞によって産生されるネイティブな抗体は、Ｆｃ領域のC_H2ドメインのＡｓｎ２９７にＮ結合によって一般に連結される分岐した二分岐オリゴ糖を通常含む。オリゴ糖には、種々の糖質、たとえば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」におけるＧｌｃＮＡｃに連結されるフコースが含まれ得る。一部の実施例では、本開示に係るＦｃ領域は、Ｆｃ領域に（直接又は間接的に）連結されるフコースを欠く糖質構造を含む、すなわち、Ｆｃ領域が「非フコシル化される」。そのような変異体はＡＤＣＣを誘導する改善された能力を有し得る。非フコシル化された抗体を作出する方法には、（たとえば、Ｙｕｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉら，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒ．８７：６１４－６２２，２００４にて記載されたように）α－１，６－フコシルトランスフェラーゼ（ＦＵＴ８）を発現できない細胞株にて抗体又はその抗原結合断片を発現させること、（たとえば、Ｍｏｒｉら，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒ．，８８：９０１－９０８，２００４にて記載されたように）ＦＵＴ８に対する小分子干渉ＲＮＡを発現する細胞にて抗体又はその抗原結合断片を発現させること、（たとえば、Ｋａｎｄａら，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１３０：３００－３１０，２００７にて記載されたように）グアノシン二リン酸（ＧＤＰ）－マンノース４，６－デヒドラターゼ（ＧＭＤ）を発現できない細胞にて抗体又はその抗原結合断片を発現させることが挙げられる。本開示はまた、（たとえば、Ｕｍａｎａら，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１７：１７６－１８０，１９９９にて記載されたように）たとえば、β－（１，４）－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ（ＧｎＴ－ＩＩＩ）を発現するように改変された細胞株を用いて作出される低下したレベルのフコシル化を有するタンパク質の使用も企図する。

【０３４１】

他の方法には、Ｆｃが介在する高いエフェクター機能を誘導することが可能である抗体を生得的に産生する細胞株の使用が挙げられる（たとえば、ウイルスワクチンの製造のためのアヒル胚性幹細胞、国際公開第２００８／１２９０５８号；鳥類ＥＢＸ（登録商標）細胞における組換えタンパク質の産生、国際公開第２００８／１４２１２４号）。

【０３４２】

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質にはまた、ＦＣ領域に連結された二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二等分される二等分オリゴ糖を伴うものも含まれる。そのようなタンパク質は低下したフコシル化及び／又は改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。そのようなタンパク質の例は、たとえば、米国特許第６６０２６８４号及び米国特許出願公開第２００５０１２３５４６号にて記載されている。

【０３４３】

ＦＣ領域に連結されたオリゴ糖にて少なくとも１つのガラクトース残基を伴うＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質も企図される。そのようなタンパク質は改善されたＣＤＣ機能を有し得る。そのようなタンパク質は国際公開第１９９７／３００８７号及び国際公開第１９９９／２２７６４号にて記載されている。

【０３４４】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は高いレベルのＣＤＣを誘導することが可能であるＦｃ領域を含むこともできる。たとえば、ＩｇＧ１とＩｇＧ３のハイブリッドは高いＣＤＣ活性を有する抗体を作出する（Ｎａｔｓｕｍｅら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６８：３８６３－３８７２，２００８）。

【０３４５】

又は代わりにＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を、たとえば、ＣＤ３又はＣＤ１６への結

合により、免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質（たとえば、抗体可変領域）に融合する又は結合させることもできる。

【０３４６】

エフェクター機能を測定する方法は当該技術で既知である。一実施例では、ＡＤＣＣ活性のレベルは^{51}Ｃｒ放出アッセイ、ユーロピウム放出アッセイ又は^{35}Ｓ放出アッセイを用いて評価される。これらのアッセイのそれぞれでは、ＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞を引用された化合物の１以上とともに細胞によって化合物が取り込まれるのに十分な時間及び条件下で培養される。^{35}Ｓ放出アッセイの場合では、細胞は^{35}Ｓ標識したメチオニン及び／又はシステインと共に新しく合成されたタンパク質に標識されたアミノ酸が取り込まれるのに十分な時間培養することができる。次いでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下及び免疫エフェクター細胞、たとえば、ＰＢＭＣ及び／又はＮＫ細胞の存在下で細胞を培養する。次いで細胞培養培地における^{51}Ｃｒ、ユーロピウム及び／又は^{35}Ｓの量を検出し、タンパク質の非存在下と比べてタンパク質の存在下での増加は結合する分子／剤がエフェクター機能を有することを示す。タンパク質によって誘導されるＡＤＣＣのレベルを評価するためのアッセイを開示している例となる出版物にはＨｅｌｌｓｔｒｏｍら Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８３：７０５９－７０６３，１９８６及びＢｒｕｇｇｅｍａｎｎら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１，１９８７が挙げられる。

【０３４７】

タンパク質によって誘導されるＡＤＣＣのレベルを評価するための他のアッセイにはフローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．ＣＡ，ＵＳＡ)又はＣｙｔｏＴｏｘ９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ(Ｐｒｏｍｅｇａ，ＷＩ，ＵＳＡ）が挙げられる。

【０３４８】

代わりに又はさらに、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のエフェクター機能は、たとえば、米国特許第７３１７０９１号にて記載されたように１以上のＦｃγＲについてのその親和性を測定することによって評価される。

【０３４９】

Ｃ１ｑ結合アッセイを行ってＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質がＣ１ｑを結合することができ、ＣＤＣを誘導し得ることも確認し得る。補体の活性化を評価するには、ＣＤＣアッセイを行い得る（たとえば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ、２０２：１６３，１９９６を参照）。

【０３５０】

追加の修飾

本開示はまた、Ｆｃ領域又は定常領域を含む抗体又はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質への追加の修飾も企図する。

【０３５１】

たとえば、抗体はタンパク質の半減期を増やす１以上のアミノ酸置換を含む。たとえば、抗体は、新生児のＦｃ領域（ＦｃＲｎ）についてのＦｃ領域の親和性を高める１以上のアミノ酸置換を含むＦｃ領域を含む。たとえば、ＦＣ領域は低いｐＨ、たとえば、ｐＨ６．０にてＦｃＲｎに対する高い親和性を有してエンドソームにおけるＦｃ／ＦｃＲｎの結合を円滑にする。一実施例では、Ｆｃ領域は、ほぼｐＨ７．４での親和性に比べてほぼｐＨ６．０でＦｃＲｎに対する高い親和性を有し、それは細胞のリサイクルに続く血中へのＦｃの再放出を促進する。これらのアミノ酸置換は血液からのクリアランスを減らすことによってタンパク質の半減期を延ばすのに有用である。

【０３５２】

例となるアミノ酸置換には、ＥＵ番号付け方式に従ったＴ２５０Ｑ及び／又はＭ４２８Ｌ又はＴ２５２Ａ、Ｔ２５４Ｓ及びＴ２６６Ｆ又はＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ及びＴ２５６Ｅ又はＨ４３３Ｋ及びＮ４３４Ｆが挙げられる。追加の又は代わりのアミノ酸置換は、たとえば、米国特許出願公開第２００７０１３５６２０号又は米国特許第７０８３７８４号

にて記載されている。

【０３５３】

例となるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質

本発明者らによって作出された例となる可変領域含有のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を表１に記載する。

【表１－１】

表１.例となるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列

	抗体名	V_Lのアミノ酸配列番号	V_Hのアミノ酸配列番号
1	8E2	5	37
2	TS-303	6	37
3	TS-305	7	37
4	TS-306	8	37
5	TS-307	9	37
6	TS-310	10	37
7	TS-311	11	37
8	TS-312	12	37
9	TS-313	13	37
10	TS-322	14	37
11	TS-2	15	37
12	TS-4	16	37
13	TS-6	17	37
14	TS-7	18	37
15	TS-9	19	37
16	TS-13	20	37
17	TS-14	21	37
18	TS-17	22	37
19	TS-20	23	37
20	TS-21	24	37
21	TS-22	25	37
22	TS-29	26	37
23	TS-32	27	37
24	TS-49	28	37
25	TS-51	29	37
26	TS-55	30	37
27	TS-57	31	37
28	TS-58	32	37
29	TS-63	33	37
30	TS-64	34	37
31	TS-66	5	38
32	TS-69	5	39
33	TS-71	5	40
34	TS-76	5	41
35	TS-79	5	42
36	TS-82	5	43
37	TS-88	5	44
38	TS-89	5	45

【表１－２】

39	TS-91	5	46
40	TS-92	5	47
41	TS-97	5	48
42	TS-101	5	49
43	TS-103	5	50
44	TS-104	5	51
45	TS-107	5	52
46	TS-108	5	53
47	TS-115	5	54
48	TS-129	5	55
49	TS-133	5	56
50	TS-134	5	57
51	TS-135	5	58
52	TS-136	5	59
53	TS-140	5	60
54	TS-143	5	61
55	TS-151	5	62
56	TS-156	5	63
57	TS-213	5	64
58	TS-214	5	65
59	TS-215	5	66
60	TS-218	5	67
61	TS-221	5	68
62	TS-222	5	69
63	TS-224	5	70
64	8E4	73	74
65	8D10	75	76

【０３５４】

タンパク質の産生

一実施例では、任意の例に従って本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、たとえば、本明細書で記載されるような及び／又は当該技術で既知であるような、タンパク質を産生させるのに十分な条件下でハイブリドーマを培養することによって産生される。

【０３５５】

組換え発現

別の実施例では、任意の例に従って本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は組換えである。

【０３５６】

組換えタンパク質の場合、それをコードする核酸を発現構築物又は発現ベクターにクローニングし、次いでそれを、たとえば、大腸菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、又はたとえば、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞若しくはタンパク質をさもなければ産生しない骨髄腫細胞などの哺乳類細胞などの宿主細胞で形質移入する。タンパク質を発現させるのに使用される例となる細胞はＣＨＯ細胞、骨髄腫細胞又はＨＥＫ細胞である。これらの目的を達成するための分子クローニン

グ技法は当該技術で既知であり、たとえば、Ａｕｓｕｂｅｌら，（編者），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂ．Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９８８、現在までの更新をすべて含む）又はＳａｍｂｒｏｏｋら，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８９）にて記載されている。多種多様なクローニング及び試験管内の増幅法が組換え核酸の構築に好適である。組換え抗体を作出する方法も当該技術で既知であり、たとえば、米国特許第４８１６５６７号又は米国特許第５５３０１０１号を参照のこと。

【０３５７】

単離に続いて、さらなるクローニング（ＤＮＡの増幅）又は無細胞系若しくは細胞における発現のために、核酸を発現構築物又は発現ベクターにおけるプロモータに挿入し、操作可能に連結する。

【０３５８】

本明細書で使用されるとき、用語「プロモータ」は最も広い文脈で解釈されるべきであり、それには、たとえば、発生及び／又は外部の刺激に応答して又は組織特異的に核酸の発現を変化させる追加の調節要素（たとえば、上流の活性化配列、転写因子結合部位、エンハンサ及びサイレンサ）と共に又はそれを伴わずに正確な転写開始に必要とされるＴＡＴＡボックス又は開始要素を含むゲノム遺伝子の転写調節配列が含まれる。現在の文脈では、用語「プロモータ」は、それが操作可能に連結される核酸の発現を付与する、活性化する又は高める組換えの、合成の又は融合の核酸又は誘導体を記載するのにも使用される。例となるプロモータは、発現をさらに高めるための及び／又は当該核酸の空間的発現及び／又は時間的発現を変化させるための１以上の特定の調節要素の追加のコピーを含有することができる。

【０３５９】

本明細書で使用されるとき、用語「操作可能に連結される」は、核酸の発現がプロモータによって制御されるように核酸に対してプロモータを位置付けることを意味する。

【０３６０】

細胞での発現のために多数のベクターが利用可能である。ベクターの成分には一般に以下：シグナル配列、タンパク質をコードする配列（たとえば、本明細書で提供される情報に由来する）、エンハンサ要素、プロモータ及び転写終結配列の１以上が挙げられるが、これらに限定されない。技量のある熟練者はタンパク質の配列に好適な配列に気付くであろう。例となるシグナル配列には、原核細胞の分泌シグナル（たとえば、ｐｅｌＢ、アルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、Ｉｐｐ、又は熱安定性の腸毒素ＩＩ）、酵母の分泌シグナル（たとえば、インベルターゼのリーダー、α因子のリーダー又は酸ホスファターゼのリーダー）又は哺乳類のの分泌シグナル（たとえば、単純性ヘルペスｇＤシグナル）が挙げられる。

【０３６１】

哺乳類細胞で活性のある例となるプロモータには、サイトメガロウイルス前初期プロモータ（ＣＭＶ－ＩＥ）、ヒト伸長因子１－αプロモータ（ＥＦ１）、核内低分子ＲＮＡプロモータ（Ｕ１ａ及びＵ１ｂ）、α－ミオシン重鎖プロモータ、サルウイルス４０プロモータ（ＳＶ４０）、ラウス肉腫ウイルスプロモータ（ＲＳＶ）、アデノウイルス主要後期プロモータ、β－アクチンプロモータ、ＣＭＶエンハンサ／β－アクチンプロモータを含むハイブリッド調節要素又は免疫グロブリンプロモータ又はその活性断片が挙げられる。有用な哺乳類宿主細胞株の例は、ＳＶ４０で形質転換したサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣ ＣＲＬ１６５１）、ヒト胚性腎株（２９３細胞又は浮遊培養で増殖させるためにサブクローニングした２９３細胞）、幼若ハムスター腎細胞（ＢＨＫ、ＡＴＣＣ ＣＣＬ１０）又はチャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）である。

【０３６２】

たとえば、ピキア・パストリス、出芽酵母及び分裂酵母を含む群から選択される酵母細

胞などの酵母細胞における発現に好適な典型的なプロモータには、ＡＤＨ１プロモータ、ＧＡＬ１プロモータ、ＧＡＬ４プロモータ、ＣＵＰｌプロモータ、ＰＨＯ５プロモータ、ｎｍｔプロモータ、ＲＰＲ１プロモータ、又はＴＥＦ１プロモータが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３６３】

単離された核酸又はそれを含む発現構築物を発現のために細胞に導入する手段は当業者に既知である。所与の細胞に使用される技法は既知の上手く行った技法に左右される。細胞に組換えＤＮＡを導入する手段には、とりわけ、微量注入、ＤＥＡＥ／デキストランが介在する形質移入、たとえば、リポフェクトアミン（Ｇｉｂｃｏ，ＭＤ，ＵＳＡ）及び／又はセルフェクチン（Ｇｉｂｃｏ，ＭＤ，ＵＳＡ）などを用いることによるリポソームが介在する形質移入、ＰＥＧが介在するＤＮＡの取り込み、エレクトロポレーション及びＤＮＡをコーティングしたタングステン又は金の粒子を用いることによる微粒子衝撃（Ａｇｒａｃｅｔｕｓ　Ｉｎｃ．，ＷＩ，ＵＳＡ）が挙げられる。

【０３６４】

タンパク質を産生させるのに使用される宿主細胞は使用される細胞型に応じて種々の培地で培養され得る。たとえば、Ｈａｍ’ｓ　Ｆ１０（Ｓｉｇｍａ）、基礎培地（（ＭＥＭ）、（Ｓｉｇｍａ）、ＲＰＭ１－１６４０（Ｓｉｇｍａ）及びダルベッコの改変イーグル培地（（ＤＭＥＭ），Ｓｉｇｍａ）は哺乳類細胞を培養するのに好適である。本明細書で考察される他の細胞型を培養するための培地は当該技術で既知である。

【０３６５】

タンパク質の単離

タンパク質を単離するための方法は当該技術で既知であり、及び／又は本明細書で記載される。

【０３６６】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が培養培地に分泌される場合、市販のタンパク質濃縮フィルター、たとえば、Ａｍｉｃｏｎ又はＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｐｅｌｌｉｃｏｎの限外濾過ユニットを用いてそのような発現系に由来する上清を先ず濃縮することができる。前述のステップのいずれかでＰＭＳＦなどのプロテアーゼ阻害剤を含めてタンパク質分解を阻害し、抗生剤を含めて偶発的な混入物の増殖を防ぎ得る。代わりに又はさらに、上清を濾過し、たとえば、連続遠心を用いてタンパク質を発現する細胞から分離することができる。

【０３６７】

細胞から調製されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、たとえば、イオン交換、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィ、疎水性相互作用クロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析、親和性クロマトグラフィ（たとえば、プロテインＡ親和性クロマトグラフィ又はプロテインＧクロマトグラフィ）、又は前述の任意の組み合わせを用いて精製することができる。これらの方法は当該技術で既知であり、たとえば、ＷＯ９９／５７１３４又はＥｄ　Ｈａｒｌｏｗ及びＤａｖｉｄ　Ｌａｎｅ（編者）、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，（１９８８）にて記載されている。

【０３６８】

技量のある熟練者は、タンパク質が、タグ、たとえば、ポリヒスチジンタグ、たとえば、ヘキサヒスチジンタグ、又はインフルエンザウイルス血球凝集素（ＨＡ）タグ、又はサルウイルス５（Ｖ５）タグ又はＦＬＡＧタグ又はグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）タグを含むように修飾して精製又は検出を円滑にすることができることにも気付くであろう。次いで親和性精製などの当該技術で既知の方法を用いて、得られたタンパク質を精製する。たとえば、固体又は半固体の支持体に固定化されたヘキサＨｉｓタグを特異的に結合するニッケル／ニトリロトリ酢酸（Ｎｉ-ＮＴＡ）にタンパク質を含む試料を接触させ、試料を洗浄して未結合のタンパク質を取り除き、その後結合したタンパク質を溶出することによってヘキサＨｉｓタグを含むタンパク質が精製される。代わりに又は

さらに、親和性精製法にてタグに結合するリガンド又は抗体を使用する。

【０３６９】

複合体

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は化合物に結合される。たとえば、化合物は、放射性同位元素、検出可能な標識、治療用化合物、コロイド、毒素、核酸、ペプチド、タンパク質、対象にてＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の半減期を増やす化合物、及びそれらの混合物から成る群から選択される。

【０３７０】

その他の化合物をＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に直接又は間接的に結合することができる（たとえば、間接的な結合の場合リンカーを含むことができる）。化合物の例には、放射性同位元素（たとえば、ヨウ素－１３１、イットリウム－９０又はインジウム－１１１）、検出可能な標識（たとえば、蛍光色素分子又は蛍光ナノ結晶又は量子ドット）、治療用化合物（たとえば、化学療法剤又は抗炎症剤）、コロイド（たとえば、金）、毒素（たとえば、リシン毒素又は破傷風類毒素）、核酸、ペプチド（たとえば、血清アルブミン結合ペプチド）、タンパク質（たとえば、抗体の抗原結合ドメインを含むタンパク質又は血清アルブミン）、対象にてＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の半減期を増やす化合物（たとえば、ポリエチレングリコール又はこの活性を有する他の水溶性ポリマー）及びそれらの混合物が挙げられる。本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に結合されることができる例となる化合物及びそのような結合の方法は当該技術で既知であり、たとえば、国際公開第２０１０／０５９８２１号にて記載されている。

【０３７１】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はナノ粒子に結合され得る（たとえば、Ｋｏｇａｎら，Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｌｏｎｄ）．２：２８７－３０６，２００７にて概説されたように）。ナノ粒子は金属ナノ粒子であり得る。

【０３７２】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体標的の細菌性のミニ細胞（たとえば、ＰＣＴ／ＩＢ２００５／０００２０４で記載されたような）に含まれ得る。

【０３７３】

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に結合されることができる一部の例となる化合物を表２に載せる。

【表２】
表２.結合にて有用な化合物

群	詳細
放射性同位元素（直接又は間接のいずれか）	・ ^{123}I、^{125}I、^{130}I、^{133}I、^{135}I、^{47}Sc、^{72}As、^{72}Sc、^{90}Y、^{88}Y、^{97}Ru、^{100}Pd、^{101m}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{128}Ba、^{197}Hg、^{211}At、^{212}Bi、^{153}Sm、^{169}Eu、^{212}Pb、^{109}Pd、^{111}In、^{67}Gu、^{68}Gu、^{67}Cu、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{99m}Tc、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}I、^{188}Rc、^{203}Pb、^{64}Cu、^{105}Rh、^{198}Au、^{199}Ag又は^{177}Lu
半減期延長剤	・ ポリエチレングリコール ・ グリセロール ・ グルコース
蛍光プローブ	・ フィコエリスリン(PE) ・ アロフィコシアニン(APC) ・ アレクサフルオール488 ・ Cy5.5
生物製剤	・ Renillaルシフェラーゼ､GFPのような蛍光タンパク質 ・ サイトカイン、たとえば、インターフェロンのような免疫調節剤又はタンパク質 ・ 毒素 ・ 免疫グロブリン又は抗体又は抗体可変領域 ・ アルブミン又は抗体可変領域又はアルブミンに結合するペプチドのような半減期延長剤
化学療法剤	・ タキソール ・ 5-ＦＵ ・ ドキソルビシン ・ イダルビシン

【０３７４】
ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の活性をアッセイすること
ＩＬ－１１Ｒα及びその変異体への結合
本開示の一部のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が、ｈＩＬ－１１Ｒαの細胞外領域（たとえば、本明細書で記載されるような領域）及びｈＩＬ－１１Ｒαの細胞外領域の特定の変異体形態（たとえば、ある特定の点突然変異を伴う又は伴わない配列番号３又は配列番号８５）に結合し、及び／又はヒト及びカニクイザルのＩＬ－１１Ｒα双方に結合することは本明細書の開示から技量のある熟練者には明らかであろう。タンパク質への結合を評価する方法は、たとえば、Ｓｃｏｐｅｓ（Ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ ｐｒａｃｔｉｃｅ，第3版，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，１９９４にて)にて記載されたように当該技術で既知である。そのような方法には一般にＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を固定化し、それを標識された抗原に接触させることが関与する。洗浄して非特異的な結合タンパク質を取り除くことに続いて、標識の量、結果として結合した抗原の量を検出する。当然、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を標識し、抗原を固定化することができる。パニング型のアッセイも使用することができる。代わりに又はさらに、表面プラズモン共鳴アッセイを使用することができる。
【０３７５】
上述のアッセイを使用してｈＩＬ－１１Ｒα又はその細胞外領域（たとえば、配列番号３の中に含有されるような）又は配列番号３又は配列番号８５のポリペプチド又はそれらの変異体形態へのタンパク質の結合のレベルを検出することもできる。

【０３７６】
一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、それが配列番号８５のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は５０倍又は１００倍又は１５０倍又は１６０倍又は２００倍低いレベルで配列番号９５のポリペプチドに結合する。
【０３７７】
一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号８５のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は５０倍又は１００倍又は１５０倍又は１６０倍又は２００倍低いレベルで配列番号９６のポリペプチドに結合する。
【０３７８】
一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号８５のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は５０倍又は１００倍又は１５０倍又は１６０倍又は２００倍低いレベルで配列番号８６のポリペプチドに結合する。
【０３７９】
一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号８５のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約１．５倍又は２倍又は５倍又は１０倍又は５０倍又は１００倍又は１５０倍又は１６０倍又は２００倍低いレベルで配列番号８９のポリペプチドに結合する。
【０３８０】
結合のレベルはバイオセンサーを用いて簡便に決定される。
【０３８１】
本開示は前述の特性の任意の組み合わせを企図する。一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質は上記５つの段落で示された結合特性のすべてを有する。
【０３８２】
エピトープマッピング
別の実施例では、本明細書で記載されるタンパク質が結合するエピトープがマッピングされる。エピトープマッピング法は技量のある熟練者に明らかであろう。たとえば、対象エピトープ、たとえば、１０～１５アミノ酸を含むペプチドを含むＩＬ－１１Ｒα配列又はその領域にわたる一連の重複するペプチドが作出される。次いでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を各ペプチドに接触させ、それが結合するペプチドを決定する。これによってタンパク質が結合するエピトープを含むペプチドの決定が可能になる。複数の隣接しないペプチドにタンパク質が結合するのであれば、タンパク質は立体構造のエピトープを結合し得る。
【０３８３】
代わりに又はさらに、たとえば、アラニン走査変異誘発又は進化的に保存されたアミノ酸の置換によってＩＬ－１１Ｒα内のアミノ酸残基を変異させ、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合を低下させる又は妨げる突然変異を決定する。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合を低下させる又は妨げる任意の突然変異はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が結合するエピトープの中にありそうである。
【０３８４】
この点で、本明細書で示すように、配列番号１に関連してＩＬ－１１Ｒの１１７位でのバリンの突然変異は８Ｅ２及び８Ｄ１０の結合を低下させた又は妨げた。さらに、８Ｅ２の親和性成熟させた変異体の試験は、ＩＬ－１１ＲのＶ１１７残基が突然変異によって解析したその他の残基に比べて結合についてさらに重要であることを裏付けた。
【０３８５】
ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が結合するエピトープを含む領域を決定する別の方法には、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が結合しないＩＬ－１１Ｒαの形態（たとえば、ｍＩＬ－１１Ｒα）の相当する領域でｈＩＬ－１１Ｒαの領域を置換することが関与した。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質がＩＬ－１１Ｒαの変異体形態に結合しないのであれば、そのときは、タンパク質のエピトープの一部を形成する残基は置換された領域の範囲内にあり得る。

【０３８６】
エピトープを含む領域を決定するさらなる方法には、固定化した本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質にＩＬ－１１Ｒα又はその領域を結合させ、得られた複合体をプロテアーゼで消化することが関与する。次いで固定化したＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に結合したままのペプチドを単離し、たとえば、質量分光分析を用いて解析し、その配列を決定する。
【０３８７】
さらなる方法には、ＩＬ－１１Ｒα又はその領域における水素を重陽子に変換し、得られたタンパク質を固定化した本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に結合させることが関与する。次いで重陽子を水素に変換し戻し、ＩＬ－１１Ｒα又はその領域を単離し、酵素で消化し、質量分光分析を用いて解析して重陽子を含む領域を同定するが、それは本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の結合による水素への変換から保護されている。
【０３８８】
任意で、ＩＬ－１１Ｒα又はそのエピトープについての固定化されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の解離定数（Ｋｄ）、会合定数（Ｋａ）及び／又は親和性定数（K_D）を測定する。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質についての「Ｋｄ」又は「Ｋａ」又は「K_D」は一実施例では、放射性標識した又は蛍光標識したＩＬ－１１Ｒα結合アッセイによって測定される。「Ｋｄ」の場合、このアッセイは、非標識のＩＬ－１１Ｒαの滴定系列の存在下で最低濃度の標識ＩＬ－１１ＲαによってＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を平衡化する。洗浄して未結合のＩＬ－１１Ｒαを取り除いた後、標識の量を測定し、それがタンパク質のＫｄを示す。
【０３８９】
別の例によれば、Ｋｄ、Ｋａ又はK_Dは固定化されたＩＬ－１１Ｒα若しくはその領域による又は固定化されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質による表面プラズモン共鳴アッセイ、たとえば、ＢＩＡｃｏｒｅ表面プラズモン共鳴（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を用いることによって測定される。
【０３９０】
一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、それらがＩＬ－１１Ｒαの結合について競合しそうなので、抗体８Ｅ２に類似したK_D又はそれより改善したK_D（すなわち、それより低いK_D値）を有する。
【０３９１】
競合結合を測定すること
抗体８Ｅ２及び／又は８Ｄ１０及び／又は８Ｅ４の結合を競合して阻害するタンパク質を測定するアッセイは技量のある熟練者に明らかであろう。そのような方法の１つが本明細書で例示される。
【０３９２】
たとえば、抗体は検出可能な標識、たとえば、蛍光標識又は放射性標識に結合される。次いで、標識された抗体と試験ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を混合し、ＩＬ－１１Ｒα又はその領域（たとえば、配列番号３を含むポリペプチド内に含有されるような）又はそれを発現する細胞と接触させる。次いで標識された抗体のレベルを測定し、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下で標識された抗体をＩＬ－１１Ｒα又はその領域と接触させた場合に測定されたレベルと比較する。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下に比べて試験ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下で標識された抗体のレベルが下がっていれば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体のＩＬ－１１Ｒαへの結合を競合して阻害すると見なされる。
【０３９３】
任意で、試験ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は抗体に対する異なる標識に結合される。この交互標識は、試験ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質のＩＬ－１１Ｒα又はその領域又は細胞への結合のレベルの検出を可能にする。

【０３９４】
別の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、抗体にＩＬ－１１Ｒα、領域又は細胞を接触させることに先立って、ＩＬ－１１Ｒα又はその領域（たとえば、配列番号３を含むポリペプチド内に含有されるような）又はそれを発現する細胞に結合することが許される。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下に比べてＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下での結合した抗体の量の低下は、タンパク質が抗体のＩＬ－１１Ｒαへの結合を競合して阻害することを示す。標識したＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を用い、先ずＩＬ－１１Ｒαに抗体を結合させて逆アッセイを行うこともできる。この場合、抗体の非存在下に比べて抗体の存在下でのＩＬ－１１Ｒαに結合した標識されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の低下した量は、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質が抗体のＩＬ－１１Ｒαへの結合を競合して阻害することを示す。

【０３９５】
上述のアッセイのいずれかは、ＩＬ－１１Ｒα及び／又は配列番号３及び／又は配列番号８５の変異体形態、及び／又はたとえば、本明細書で記載されるような８Ｅ２及び／又は８Ｄ１０及び／又は８Ｅ４が結合するＩＬ－１１Ｒαの細胞外領域で実施することができる。

【０３９６】
中和を測定すること
本開示の一部の実施例では、タンパク質はＩＬ－１１のシグナル伝達を中和することが可能である。

【０３９７】
受容体を介したリガンドのシグナル伝達を中和するタンパク質の能力を評価するための種々のアッセイが当該技術で既知である。

【０３９８】
一実施例では、タンパク質はＩＬ－１１ＲαへのＩＬ－１１の結合を低下させる又は妨げる。これらのアッセイは標識されたＩＬ－１１及び／又は標識されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を用いて本明細書で記載されるような競合アッセイとして実施することができる。

【０３９９】
さらなる実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、ＩＬ－１１の存在下で培養されるＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現している細胞（たとえば、ＢａＦ３細胞）（双方のタンパク質を発現するように改変された細胞）の増殖を低下させる。細胞（たとえば、約1×10^{4}個の細胞）は、ＩＬ－１１（たとえば、約０．３ｎｇ／ｍＬ～約５ｎｇ／ｍＬの間（たとえば、ｈＩＬ－１１については０．３ｎｇ／ｍＬ若しくは０．５ｎｇ／ｍＬ若しくは５ｎｇ／ｍＬ又はｃｙｎｏＩＬ－１１については０．５ｎｇ／ｍＬ若しくは５ｎｇ／ｍＬ）又はｍＩＬ－１１については約１ｎｇ／ｍＬ～約５ｎｇ／ｍＬ（たとえば、１ｎｇ／ｍＬ若しくは３ｎｇ／ｍＬ若しくは５ｎｇ／ｍＬ））の存在下で及び試験ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養される。細胞の増殖を評価する方法は当該技術で既知であり、それには、たとえば、ＭＴＴ還元及び／又はチミジンの取り込みが挙げられる。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下で見られるレベルと比較して増殖のレベルを低下させるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はＩＬ－１１Ｒのシグナル伝達を中和すると見なされる。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の複数の濃度を調べることによってIC_{50}、すなわち、細胞増殖の最大阻害の５０％が生じる濃度が決定される。１０μｇ／ｍｌ以下のIC_{50}。一実施例では、IC_{50}は９μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は８μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は７μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は６μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は５μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は４μｇ／ｍｌ以下である。たとえば、IC_{50}は３μｇ／ｍｌ以下である。一実施例では、前述の実施例のそれぞれに関してIC_{50}は１０ｐｇ／ｍｌ以上又は１０ｎｇ／ｍｌ以上である。

【０４００】

前述の段落で記載されたものに類似するアッセイはＢ９細胞又はＴ１０細胞で実施することができる（Ｄａｍｓ－Ｋｏｚｌｏｗｓｋａら，ＢＭＣ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１２：８，２０１２；及びＹｏｋｏｔｅら，Ｊ．ＡＯＡＣ，８３：１０５３－１０５７，２０００）。Ｔ１０細胞を使用するアッセイの場合、増殖はテトラゾリウム化合物、４－［３－（４－ヨードフェニル）－２－（４－ニトロフェニル）－２Ｈ－５－テトラゾリオ］－１，３－ベンゼンジスルホネート（ＷＳＴ－１）の還元を比色で検出することによって測定することができる。

【０４０１】

さらなる実施例では、ＩＬ－１１が介在する赤血球生成を抑制するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力を評価する。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下でＬｉｎ$^{-}$ＣＤ３４$^{+}$細胞（たとえば、臍帯血に由来する）をＩＬ－１１に接触させる。たとえば、ＦＡＣＳを用いてＣＤ２３５ａを発現する細胞の数を検出することによって赤血球生成の量を決定する。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下における数と比べてＣＤ２３５ａを発現する細胞の数を低下させるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はＩＬ－１１が介在するシグナル伝達を中和すると見なされる。

【０４０２】

その上さらなる実施例では、ＩＬ－１１が介在するＳＴＡＴ３のリン酸化を抑制するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力を評価する。たとえば、ＩＬ－１１Ｒαとｇｐ１３０を発現する細胞をＩＬ－１１の存在下及びＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養する。次いでリン酸化されたＳＴＡＴ３に特異的な抗体を用いたウエスタンブロット又はＦＡＣＳによってＳＴＡＴ３のリン酸化のレベルを評価する。ＦＡＣＳを用いる例となるアッセイは、Ｄａｍｓ－Ｋｏｚｌｏｗｓｋａら，ＢＭＣ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１２：８，２０１２にて記載されている。

【０４０３】

別の実施例では、癌細胞、たとえば、胃癌細胞又は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）細胞のＩＬ－１１が介在する増殖を抑制するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力を評価する。これらのアッセイでは、癌細胞（たとえば、ＡＧＮ又はＭＫＮ４５胃癌細胞）をＩＬ－１１の存在下にてＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養する。ＡＭＬ細胞の場合、細胞はＧ－ＣＳＦの存在下でも培養され得る。次いで、たとえば、上記で記載されるような標準的な技法を用いて及び／又はＡＭＬ細胞の場合、Ｌ－ＣＦＵの形成を評価することによって細胞の増殖を測定する。本開示に適合可能な例となるアッセイは、Ｚｈａｎｇら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．ＳｃＬ，８：３８３－３９３，２０１２及びＫｉｍｕｒａら，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，１３：１０１８－１０２７，１９９９に含まれている。

【０４０４】

ＩＬ－１１のシグナル伝達の中和を評価する他の方法は本開示によって企図される。

【０４０５】

エフェクター機能を測定すること

本明細書で考察されるように、本開示の一部のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は低下したエフェクター機能を有する又はエフェクター機能（又は高いエフェクター機能）を有する。ＡＤＣＣ活性を評価する方法は当該技術で既知である。

【０４０６】

一実施例では、ＡＤＣＣ活性のレベルは^{51}Ｃｒ放出アッセイ、ユーロピウム放出アッセイ又は^{35}Ｓ放出アッセイを用いて評価される。これらのアッセイのそれぞれでは、ＩＬ－１１Ｒを発現している細胞が引用された化合物の１以上とともに細胞によって化合物が取り込まれるのに十分な時間及び条件下で培養される。^{35}Ｓ放出アッセイの場合では、ＩＬ－１１Ｒαを発現している細胞は^{35}Ｓ標識したメチオニン及び／又はシステインと共に新しく合成されたタンパク質に標識されたアミノ酸が取り込まれるのに十分な時間培養することができる。次いでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下又は非存在下及び免疫エフェクター細胞、たとえば、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及び／又はＮＫ細胞の存在下で細胞を培養する。次いで細胞培養培地における^{51}Ｃｒ、ユーロピウム及び／又は

^{35}Ｓの量を検出し、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下に比べてＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下での少ない変化又は無変化は、タンパク質が低下したエフェクター機能を有することを示し、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の非存在下に比べて多い量（又はＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の存在下に比べて多い量）はエフェクター機能又は高いエフェクター機能を示す。タンパク質によって誘導されるＡＤＣＣのレベルを評価するためのアッセイを開示している例となる出版物にはＨｅｌｌｓｔｒｏｍら．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８３：７０５９－７０６３，１９８６及びＢｒｕｇｇｅｍａｎｎら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１，１９８７が挙げられる。

【０４０７】

タンパク質によって誘導されるＡＤＣＣのレベルを評価するための他のアッセイにはフローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．ＣＡ，ＵＳＡ)又はＣｙｔｏＴｏｘ９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ(Ｐｒｏｍｅｇａ，ＷＩ，ＵＳＡ）が挙げられる。

【０４０８】

Ｃ１ｑ結合アッセイを行ってＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質がＣ１ｑを結合することができ、ＣＤＣを誘導し得ることも確認し得る。補体の活性化を評価するには、ＣＤＣアッセイを行い得る（たとえば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ、２０２：１６３，１９９６を参照）。

【０４０９】

半減期を決定すること

本開示によって包含される一部のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は改善された半減期を有し、たとえば、修飾されないＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に比べてその半減期を延ばすように修飾される。改善された半減期を持つＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を判定する方法は当業者に明らかであろう。たとえば、新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力が評価される。この点で、ＦｃＲｎに対する結合親和性の上昇はＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の血清半減期を上昇させる（たとえば、Ｋｉｍら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２４：２４２９，１９９４を参照）。

【０４１０】

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の半減期は、たとえば、Ｋｉｍら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２４：５４２，１９９４により記載された方法に従って薬物動態試験によっても測定することができる。この方法によれば、放射性標識したＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質をマウスに静脈注射し、たとえば、注射後３分から７２時間、時間の関数としてその血漿濃度を定期的に測定する。そうして得られたクリアランス曲線は二相性、すなわち、α相とβ相であるはずである。タンパク質の生体内半減期の測定については、β相のクリアランス速度を算出し、野生型又は未修飾のタンパク質のそれと比較する。

【０４１１】

治療有効性を評価すること

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質による中和を測定することに関連して治療有効性を評価するアッセイを上文で記載している。

【０４１２】

別の実施例では、生体内のアッセイを用いて疾患を治療するタンパク質の有効性を評価する。

【０４１３】

たとえば、関節炎の動物モデルでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を調べる。例となるモデルにはマウスのＳＫＧ系統（Ｓａｋａｇｕｃｈｉら，Ｎａｔｕｒｅ，４２６：４５４－４６０）、ラットのＩＩ型コラーゲン関節炎モデル、マウスのＩＩ型コラーゲン関節炎モデル、又は幾つかの種における抗原誘導性の関節炎モデル（Ｂｅｎｄｅｌｅ，Ｊ．Ｍｕｓｃｕｌｏｓｋｅｌ　Ｎｅｕｒｏｎ　Ｉｎｔｅｒａｃｔ；１（４）：３７７－３８５，２００１）が挙げられる。これらのアッセイでは、関節炎が誘導され、関節炎の１以上の症状

、たとえば、関節の炎症及び／又は滑液における炎症のマーカーを軽減するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の能力が評価される。関節炎の症状を低下させるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、この疾患又はＩＬ－１１が介在する疾患（たとえば、ＩＬ－１１が介在する炎症性の疾患）を治療するのに有用であると見なされる。

【０４１４】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はまた又は代わりに、たとえば、非ヒト哺乳類（たとえば、マウスなどの齧歯類）がタバコの煙にさらされるＣＯＰＤのモデルにて調べられることができる。暴露に続いて、哺乳類にＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を投与し、標準的な技法を用いて肺の炎症のレベル及び／又は肺における好中球の数を評価し、又は推定する。肺の炎症及び／又は好中球の数を減らすＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、肺の炎症またはＣＯＰＤ又はＩＬ－１１が介在する疾患（たとえば、ＩＬ－１１が介在する炎症性の肺の疾患などのＩＬ－１１が介在する炎症性の疾患）を治療するのに有用であると見なされる。

【０４１５】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はまた又は代わりに、たとえば、喘息又は気道過敏症などのＴｈ２型炎症性の疾患にて調べることができる。アレルギー性喘息の例となるモデルは、たとえば、Ｗａｎｇら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６５：２２２２，２０００にて記載されたようなマウスのＯＶＡモデルである。炎症の誘導に続いて、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質をマウスに投与し、たとえば、気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬ）における好酸球の数、粘液分泌及び／又は杯細胞過形成などの喘息の症状を評価する。喘息の他のモデルは当該技術で既知であり、それには国際公開第２００２／０９８２１６号で記載されたような炎症性喘息のヒツジモデル、たとえば、宿主のイエダニタンパク質によって誘導されるアレルギー性喘息のマウスモデル（Ｆａｔｔｏｕｈら，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．１７２：３１４－３２１，２００５）、ＩＬ－５とエオタキシンが過剰発現される重症喘息のマウスモデル、又はエアゾールで送達された場合メタコリンに過敏症であるポリ－ｌ－リジンの気道内注入を受けたマウス（Ｈｏｍｍａら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ　Ｃｅｌｌ　Ｍｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２８９：Ｌ４１３－Ｌ４１８，２００５）が挙げられる。

【０４１６】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はさらに又は代わりに、癌、たとえば、胃癌のモデルで調べることができる。たとえば、ｇｐ１３０のＹ７５７Ｆ変異体について相同なマウス（ｇｐｌ３０$^{Ｙ７５７Ｆ／Ｙ７５７Ｆ}$）は胃腫瘍を発症する（Ｊｅｎｋｉｎｓら，Ｂｌｏｏｄ、１０９：２３８０－２３８８，２００７）。マウス（たとえば、８週齢）をＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質で処理し、胃ポリープの数及び重量を評価する。ポリープのサイズ及び／又は重量を減らすＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は癌を治療するのに有用であると見なされる。同様のアッセイを用いて結腸癌に対する効果について調べることができ、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質による処理に先立って、Ｇｒｅｔｅｎら(Ｃｅｌｌ，１１８：２８５－２９６，２００４)によって本質的に記載されたようにｇｐｌ３０$^{Ｙ７５７Ｆ／Ｙ７５７Ｆ}$マウスをアゾキシメタン（ＡＯＭ）で処理し、その後デキストラン硫酸ナトリウムで処理して結腸癌を誘導する。

【０４１７】

ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質はさらに又は代わりに、たとえば、Ｌｉら，Ｏｎｃｏｌ．Ｌｅｔｔ．３：８０２－８０６，２０１２にて記載されたように癌の転移又は癌関連の骨疾患のモデルで調べることができる。

【０４１８】

治療される疾患

本開示は対象においてＩＬ－１１によって引き起こされる又は悪化させられる任意の疾患の治療又は予防を企図する。

【０４１９】

一実施例では、疾患は自己免疫性又は炎症性の疾患である。

【０４２０】
一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、炎症性関節炎、関節リウマチ又は特発性関節炎、たとえば、若年性特発性関節炎などの自己免疫性の関節の疾患である。一実施例では、疾患は関節リウマチである。
【０４２１】
一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、潰瘍性大腸炎又はクローン病などの炎症性大腸疾患などの自己免疫性の大腸の疾患である。
【０４２２】
一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、乾癬などの自己免疫性の皮膚の疾患である。
【０４２３】
一実施例では、炎症性の疾患は、たとえば、好中球の浸潤に関連する肺疾患などの炎症性の肺の疾患である。たとえば、疾患は喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、鼻炎又はアレルギーである。一実施例では、疾患は喘息である。
【０４２４】
他の例となる炎症性の疾患には、感染が誘導する炎症（たとえば、結核菌によって誘導される炎症）、胃の炎症（たとえば、胃癌に関連する）、又は炎症性皮膚炎（たとえば、アトピー性皮膚炎）が挙げられる。
【０４２５】
一実施例では、疾患は、たとえば、悪液質又はサルコペニアなどの消耗性の疾患である。一実施例では、消耗性の疾患は悪液質である。たとえば、悪液質は関節リウマチ、糖尿病、心疾患、慢性腎疾患、慢性肺炎症、腸管炎症、炎症性大腸疾患、加齢、敗血症又はＡＩＤＳから選択される疾患に関連する又はそれが原因になって生じる。一実施例では、悪液質は癌に関連する又はそれが原因になって生じる。
【０４２６】
一実施例では、疾患は骨の疾患であり、たとえば、不十分な骨形成及び／又は過剰な骨異化が原因で生じる。例となる骨の疾患には、骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症を含む）、骨折、癌（転移骨癌、骨髄腫、骨のパジェット病）が原因で生じる骨吸収／損傷、及び癌の治療（たとえば、化学療法、ホルモン除去又はホルモン阻害）が原因で生じる骨吸収／損傷が挙げられる。
【０４２７】
一実施例では、疾患は癌である。例となる癌には血液癌、上皮起源の癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌が挙げられる。
【０４２８】
一実施例では、対象は病気を治療する別の化合物による治療に抵抗性である、適正に応答しない、又は好適ではない。たとえば、自己免疫性又は炎症性の疾患を患っている対象はコルチコステロイド及び／又は免疫抑制剤及び／又はサイクロホスファミド及び／又はメソトレキセート及び／又は抗ＴＮＦ抗体又は可溶性ＴＮＦ受容体及び／又は抗ＣＤ２０抗体及び／又は抗ＩＬ－６抗体及び／又は抗ＣＤ２２抗体による治療に抵抗性である、適正に応答しない、又は好適ではない。
【０４２９】
組成物
一部の実施例では、本明細書で記載されるようなＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は従来の非毒性で薬学上許容可能な担体を含む投与製剤にて又は任意の他の使いやすい剤形によって、経口で、非経口で、吸入スプレー、吸収、吸着によって、局所で、直腸内に、鼻内に、頬内に、膣内に、脳室内に、埋め込みリザーバを介して投与される。用語「非経口的な」は本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、クモ膜下、脳室内、胸骨内及び頭蓋内の注射及び注入の技法を含む。
【０４３０】
ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を対象への投与に好適な形態（たとえば、医薬組成物）

に調製する方法は当該技術で既知であり、たとえば、ＲｅｍｉｎｇｔｏｎのＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（第１８版，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，　１９９０）及び米国薬局方：国民医薬品集（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８４）にて記載された方法を含む。

【０４３１】

本開示の医薬組成物は、たとえば、静脈内投与又は臓器若しくは関節の体腔若しくは管腔への投与などの非経口投与に特に有用である。投与のための組成物は一般に、薬学上許容可能な担体、たとえば、水性担体に溶解されたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の溶液を含む。種々の水性担体、たとえば、緩衝化生理食塩水等を使用することができる。組成物は、ｐＨ調整剤及び緩衝化剤、毒性調整剤等、たとえば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム等などの生理的条件に近づけるのに必要とされるような薬学上許容可能な補助物質を含有し得る。これらの製剤における本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の濃度は広く変化することができ、選択される投与の特定の方式及び患者のニーズに従った流体体積、粘度、体重等に主として基づいて選択されるであろう。例となる担体には、水、生理食塩水、リンガー溶液、デキストロース溶液及び５％ヒト血清アルブミンが挙げられる。混合油及びオレイン酸エチルなどの非水性媒体も使用され得る。リポソームも担体として使用され得る。媒体は、等張性及び化学的安定性を高める、たとえば、緩衝液及び保存剤などの少量の添加剤を含有し得る。

【０４３２】

製剤化されると、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、投与製剤に相溶性の方法で治療上／予防上有効であるような量にて投与されるであろう。製剤は、たとえば、上述の注射用溶液の型のような種々の剤形で容易に投与されるが、他の薬学上許容可能な形態、たとえば、錠剤、丸薬、カプセル、又は経口投与のための他の固形物、座薬、ペッサリー、鼻内溶液又はスプレー、エアゾール、吸入剤、リポソーム形態等も企図される。薬学上「徐放性」のカプセル又は組成物も使用され得る。徐放性製剤は一般に長い時間にわたって一定の薬剤レベルを与えるように設計され、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を送達するのに使用され得る。

【０４３３】

国際公開第２００２／０８０９６７号は、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の投与にも好適である、たとえば、喘息の治療のための抗体を含む噴霧化した組成物及び組成物を投与する方法を記載している。

【０４３４】

併用療法

一実施例では、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、併用治療ステップ又は追加の治療ステップのいずれかとして又は治療製剤の追加の成分として本明細書で記載される疾患を治療するのに有用な別の化合物との併用で投与される。

【０４３５】

たとえば、その別の化合物は抗炎症性化合物である。代わりに又はさらに、その別の化合物は免疫抑制剤である。代わりに又はさらに、その別の化合物は、たとえば、プレドニゾン及び／又はプレドニゾロンなどのコルチコステロイドである。代わりに又はさらに、その別の化合物はメソトレキセートである。代わりに又はさらに、その別の化合物はサイクロホスファミドである。代わりに又はさらに、その別の化合物はミコフェノール酸モフェチルである。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗ＣＤ２０抗体（たとえば、リツキシマブ又はオファツムマブ）である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗ＣＤ２２抗体（たとえば、エプラツズマブ）である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗ＴＮＦ抗体（たとえば、インフリキシマブ又はアダリムマブ又はゴリムマブ）又は可溶性ＴＮＦ受容体（たとえば、エタネルセプト）である。代わりに又はさらに、その別の化合物はＣＴＬＡ－４拮抗剤（たとえば、アバタセプト、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ）である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗ＩＬ－６抗体である。代わりに又はさらに、その別の

化合物は、たとえば、抗ＢＬｙｓ抗体（たとえば、ベリムマブ）などのＢＬｙｓ拮抗剤である。

【０４３６】

別の実施例では、その別の化合物は化学療法剤又は癌を治療するのに使用される他の薬剤である。

【０４３７】

別の実施例では、本明細書で記載されるタンパク質は癌の治療のための放射線療法の前又は後に投与される。

【０４３８】

投与量及び投与のタイミング

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の好適な投与量は、特定のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、治療される疾患及び／又は治療される対象に応じて変化するであろう。たとえば、準最適な投与量で開始し、投与量を徐々に変更して最適な又は有用な投与量を決定することによって好適な投与量を決定することは技量のある内科医の能力の範囲内である。或いは、治療／予防に適した投与量を決定するために細胞培養アッセイ又は動物試験に由来するデータを使用し、その際、好適な用量は毒性がほとんどない又はない活性化合物のＥＤ$_{50}$を含む循環する濃度の範囲内である。投与量は、採用される剤形及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変化し得る。治療上／予防上有効な用量は細胞培養アッセイから最初に推定することができる。動物モデルにて用量を処方し、細胞培養にて決定されたＩＣ$_{50}$（すなわち、症状の最大半分の阻害を達成する化合物の濃度又は量）を含む循環する血漿濃度の範囲を達成する。そのような情報を用いてヒトにて有用な用量をさらに正確に決定することができる。血漿におけるレベルは、たとえば、高速液体クロマトグラフィによって測定され得る。

【０４３９】

一部の実施例では、本開示の方法は、予防上又は治療上有効な量の本明細書で記載されるタンパク質を投与することを含む。

【０４４０】

用語「治療上有効な量」は、治療を必要とする対象に投与した場合、対象の予後及び／又は状態を改善し、及び／又は本明細書で記載される病態の１以上の症状を、その病態の臨床診断又は臨床的な特徴として認められる又は受け入れられるものを下回るレベルまで軽減する又は抑制する量である。対象に投与される量は、治療される疾患の特定の特徴、治療される疾患の種類及び病期、投与の方法、及びたとえば、全身状態、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型及び体重のような対象の特徴に左右されるであろう。当業者はこれらの因子及び他の因子に応じて適当な投与量を決定することができるであろう。従って、この用語は、特定の量、たとえば、タンパク質の重量又は量に本開示を限定するように解釈されるべきではなく、むしろ、本開示は対象にて言及される結果を達成するのに十分なＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の任意の量を包含する。

【０４４１】

本明細書で使用されるとき、用語「予防上有効な量」は、病態の１以上の検出可能な症状の発症を防ぐ又は抑制する又は遅延させるのに十分なタンパク質の量を意味するように解釈されるべきである。技量のある熟練者は、そのような量が、たとえば、投与されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質及び／又は特定の対象及び／又は疾患の種類若しくは重症度若しくはレベル及び／又は疾患になる素養（遺伝的又はその他）に応じて変化するであろうことに気付くであろう。従って、この用語は、特定の量、たとえば、タンパク質の重量又は量に本開示を限定するように解釈されるべきではなく、むしろ、本開示は対象にて言及される結果を達成するのに十分なＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の任意の量を包含する。

【０４４２】

本明細書で記載されるＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の生体内投与については、正常な投与量は、１日当たり個体の体重以上の約１０ｎｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇまで変

化し得る。治療される疾患又は障害の重症度に応じた数日以上にわたる反復投与については、治療は症状の所望の抑制が達成されるまで持続することができる。

【０４４３】

一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、約１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、又は約１ｍｇ／ｋｇ又は約２ｍｇ／ｋｇ又は５ｍｇ／ｋｇの当初（又は負荷）用量で投与される。次いでＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ又は０．５ｍｇ／ｋｇ又は１ｍｇ／ｋｇのより低い維持用量で投与することができる。維持用量は、７～３０日ごとに、たとえば、１０～１５日ごとに、たとえば、１０又は１１又は１２又は１３又は１４又は１５日ごとに投与され得る。

【０４４４】

一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇの間の用量で投与される。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの間、たとえば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、たとえば、約０．２ｍｇ／ｋｇ又は０．３ｍｇ／ｋｇ又は０．５ｍｇ／ｋｇ又は１ｍｇ／ｋｇ又は１．５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される（たとえば、高い負荷用量又はより低い維持用量なしで）。一部の実施例では、多数の用量が、たとえば、７～３０日ごとに、たとえば、１０～２２日ごとに、たとえば、１０～１５日ごとに、たとえば、１０又は１１又は１２又は１３又は１４又は１５又は１６又は１７又は１８又は１９又は２０又は２１又は２２日ごとに投与される。たとえば、ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質は７日ごとに又は１４日ごとに又は２１日ごとに投与される。

【０４４５】

一部の実施例では、治療法を開始する時点で、哺乳類は７日以下連続して又は６日連続して又は５日連続して又は４日連続してＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を投与される。

【０４４６】

治療に適正に応答していない哺乳類の場合、複数回の用量が１週間で投与され得る。代わりに又はさらに、漸増用量が投与され得る。

【０４４７】

別の実施例では、有害反応を経験している哺乳類については、当初（又は負荷）用量を１週間又は多数の連続した日にわたって分け得る。

【０４４８】

本開示の方法に係るＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の投与は、たとえば、レシピエントの生理的状態、投与の目的が治療か又は予防か、及び技量のある実行者に既知の他の因子に応じて連続的又は間欠的であることができる。ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の投与は、事前に選択された期間にわたって本質的に連続的であってもよく、又は一連の間隔を空けた投薬、たとえば、疾患の発症の間又はその後であってもよい。

【０４４９】

ＩＬ－１１Ｒαの検出アッセイ

本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質、たとえば、本明細書で考察されるような検出可能な標識に結合させたＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質とともに以下のアッセイを行うことができる。本明細書で記載されるアッセイによるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞の検出は疾患を診断する又は予後診断するのに有用である。

【０４５０】

免疫アッセイは、対象にて疾患を診断するための又は試料にてＩＬ－１１Ｒαおよびそれを発現する細胞を検出するための例となるアッセイ形式である。本開示は、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、蛍光結合免疫吸着アッセイ（ＦＬ

ＩＳＡ）、競合アッセイ、放射性免疫アッセイ、側方流動免疫アッセイ、フロースルー免疫アッセイ、電気化学発光アッセイ、比濁分析に基づくアッセイ、比濁法に基づくアッセイ、及び蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）に基づくアッセイを含む免疫アッセイの任意の形態を企図する。

【０４５１】

好適な免疫アッセイの一形態は、たとえば、ＥＬＩＳＡ又はＦＬＩＳＡである。

【０４５２】

一形態では、そのようなアッセイには、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を固体マトリクス、たとえば、ポリスチレン又はポリカーボネートのマイクロウェル若しくはディップスティック、膜又はガラス支持体（たとえば、ガラススライド）に固定化させることが関与する。次いで試験試料をＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に直接接触させ、試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞を結合させ、又は捕捉する。試料におけるいずれの未結合のタンパク質をも取り除く洗浄に続いて、異なるエピトープでＩＬ－１１Ｒαに結合する又は細胞上の異なる抗原に結合するＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質を、捕捉されたＩＬ－１１Ｒα又は細胞に直接接触させる。この検出体タンパク質は一般に、ＥＬＩＳＡの場合、たとえば、酵素（たとえば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）、又はβ－ガラクトシダーゼ）、又はＦＬＩＳＡの場合蛍光色素分子などの検出可能なレポーター分子で標識される。或いは、検出体タンパク質に結合する第２の標識されたタンパク質を使用することができる。いずれの未結合のタンパク質をも取り除く洗浄に続いて、ＥＬＩＳＡの場合、たとえば、過酸化水素、ＴＭＢ又はトルイジン又は５－ブロモ－４－クロロ－３－インドール－β－Ｄ－ガラクトピラノシド（ｘ－ｇａｌ）などの基質の添加によって検出可能なレポーター分子を検出する。当然、固定化された（捕捉）タンパク質及び検出体タンパク質は逆の方法で使用され得る。

【０４５３】

次いで試料における抗原のレベルは、マーカーの既知の量を用いて作製されている検量線を用いて又は対照試料との比較によって決定される。

【０４５４】

上述のアッセイは、検出の基礎として化学発光又は電気化学発光を使用するように容易に改変される。

【０４５５】

技量のある熟練者に明らかであるように、免疫吸着アッセイに基づく他の検出法は本開示の実行に有用である。たとえば、検出用の放射性標識又は検出用の金標識（たとえば、コロイド状金）又はたとえば、検出用のＮＡＤ＋を被包するリポソームを用いた又はアクリジニウム結合免疫吸着アッセイを用いた上記の記載に基づく免疫吸着法。

【０４５６】

本開示の一部の実施例では、ＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞のレベルは、表面プラズモン共鳴検出器（たとえば、ＢＩＡｃｏｒｅ（商標）,ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ）、たとえば、米国特許第７２０５１５９号にて記載されたようなフロースルー装置、マイクロ又はナノ免疫アッセイ装置（たとえば、米国特許出願公開第２００３０１２４６１９号にて記載されたような）、側方流動装置（たとえば、米国特許出願公開第２００４０２２８７６１号又は米国特許出願公開第２００４０２６５９２６号にて記載されたような）、又は免疫比濁アッセイ（たとえば、米国特許第５５７１７２８号又は米国特許第６２４８５９７号にて記載されたような）を用いて決定される。

【０４５７】

試料及び対照試料

技量のある熟練者に明らかであるように、本明細書で記載される実施例の一部は、ＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞のレベルを決定するある程度の定量性を必要とする。そのような定量性は本開示のアッセイにて好適な対照試料を含めることによって判定され得る。

【０４５８】
一実施例では、好適な対照試料は健常な対象又は正常な対象に由来する試料である。
【０４５９】
本文脈では、用語「健常な対象」はＩＬ－１１Ｒαに関連する疾患、たとえば、炎症性の疾患を患っていないことが分かっている個体を意味するように解釈されるべきである。
【０４６０】
用語「正常な対象」は、個体の集団に比べて試料にて正常なレベルのＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞を有する個体を意味するように解釈されるべきである。
【０４６１】
本開示はまた、正常な及び／又は健常な対象又は正常な及び／又は健常な対象の集団から得られるデータセットであることとしての対照試料も企図する。
【０４６２】
一実施例では、本開示の方法はさらに、たとえば、本明細書で記載される方法を用いて対照試料におけるＩＬ－１１Ｒαのレベルを決定することを含む。
【０４６３】
一実施例では、対象に由来する試料及び対照試料をほぼ又は実質的に同時にアッセイする。
【０４６４】
一実施例では、いずれか１以上の試料において本明細書で記載されるような本開示の同じ方法を用いて対象に由来する試料及び対照試料をアッセイして結果の比較を可能にする。
【０４６５】
キット
本開示はさらに以下：
（ｉ）本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又はそれをコードする発現構築物；
（ｉｉ）本開示の細胞；又は
（ｉｉｉ）本開示の医薬組成物
の１以上を含むキットを含む。
【０４６６】
ＩＬ－１１Ｒαを検出するためのキットの場合、キットはさらに、たとえば、本開示のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質に連結される検出手段を含むことができる。
【０４６７】
治療上／予防上の使用のためのキットの場合、キットはさらに、薬学上許容可能な担体を含むことができる。
【０４６８】
任意で、本開示のキットは任意の例に従って本明細書で記載される方法での使用のための指示書と共に包装される。
【０４６９】
本開示は以下の非限定の実施例を含む。
【０４７０】
非限定の実施例
材料及び方法
ファージディスプレイ
ヒトＩＬ－１１Ｒαに特異的な抗体をヒトＦａｂ－ファージミド抗体ライブラリから単離した。野生型ｈＩＬ－１１又はｈＩＬ－１１突然変異タンパク質の存在下で、固定化されたｈＩＬ－１１Ｒα－Ｆｃ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　カタログ番号１９７７－ＭＲ）に結合するファージを溶出した。（ファージミドＥＬＩＳＡによって確認された）多数の陽性クローンをヒトＩｇＧ４抗体に再設定した。
【０４７１】
ＩＬ－１１応答性細胞の増殖アッセイ

ｈＩＬ－１１、ｃｙｎｏＩＬ－１１及びｍＩＬ－１１に反応性のＢａＦ３細胞株を用いてＩＬ－１１の生物活性を阻止する抗体の能力を調べた。ｍＩＬ－１１に反応性のＢａＦ３細胞株は国際公開第２００９／０５２５８８号に記載されている。

【０４７２】

ｈＩＬ－１１及びｃｙｎｏＩＬ－１１に反応性のＢａＦ３細胞株に、それぞれ野生型のヒト及びカニクイザルのＩＬ－１１Ｒα及びそれぞれヒトｇｐ１３０及びカニクイザルｇｐ１３０をコードする構築物で安定的に形質移入した。ｈＩＬ－１１又はｃｙｎｏＩＬ－１１を含有する培地における増殖によって細胞を選抜し、限界希釈クローニングによってクローンの細胞株を導出した。多数の安定的に形質移入したクローンを、ｈＩＬ－１１又はｃｙｎｏＩＬ－１１の存在下で培養した場合のその用量反応性増殖（チミジンの取り込みアッセイを用いて）について解析した。ｈＩＬ－１１反応性のクローンを１つ及びｃｙｎｏＩＬ－１１反応性のクローンを１つ、抗体の解析のためにそれぞれ選択した。

【０４７３】

総体積２００μＬ／ウェルにて最大値より低い濃度のＩＬ－１１（ｈＩＬ－１１：０．３ｎｇ／ｍＬ又は０．５ｎｇ／ｍＬ又は５ｎｇ／ｍＬ；ｍＩＬ－１１：１ｎｇ／ｍＬ、３ｎｇ／ｍＬ又は５ｎｇ／ｍＬ；ｃｙｎｏＩＬ－１１：０．５ｎｇ／ｍＬ又は５ｎｇ／ｍＬ）及び漸増する濃度の精製モノクローナル抗体又はｈＩＬ－１１突然変異タンパク質（配列番号１１０を含み、Ｎ末端のヘキサＨｉｓタグを有する）の存在下でＲＰＭＩ／１０％ＦＣＳ／Ｇｌｕｔａｍａｘ／ＰｅｎＳｔｒｅｐにて９６穴プレート中で約1×10^{4}個の細胞／ウェルでＩＬ－１１反応性のＢａＦ３細胞を播いた。サイトカインの添加に先立って、細胞は抗体又は最初にｈＩＬ－１１突然変異タンパク質の存在下で３０分間培養した。細胞を３７℃で約４８～５０時間培養し、培養の最後の６時間、^{3}Ｈ－チミジンを適用した。細胞をガラス繊維フィルター上に回収し、ＤＮＡに取り込まれた放射性チミジンのレベルを液体シンチレーション計数によって測定した。アッセイは２つ組で行い、次いで各アッセイ点での平均値をプロットした。

【０４７４】

抗体８Ｅ２の親和性成熟

以下の方法を用いて抗体８Ｅ２を親和性成熟させた。８Ｅ２のV_HとV_Lをコードする配列をファージミドの構築物に挿入し、生殖細胞系列化したＦａｂをコードさせ、ＣＤＲ－Ｌ２を除くＣＤＲすべてにおける１８コドン（６アミノ酸残基）をＴＡＡ停止コドンで置き換えることによって生殖細胞系列の停止鋳型を創った。Ｓｉｄｈｕら、（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ：２３８：３３３－３３６，２０００)によって本質的に記載されたような方法を用いてライブラリを構築した。Ｋｕｎｋｅｌ変異誘発法(Ｋｕｎｋｅｌら, Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ：１５４：３６７－３８２，１９８７)のための鋳型として各停止鋳型を用い、変異原性のオリゴヌクレオチドは同時に停止コドンを修復し、計画部位に突然変異を導入するように設計した。エレクトロポレーションによって変異誘発反応物を大腸菌に導入し、ヘルパーファージの添加によってファージ産生を開始させた。３０℃での一晩の増殖の後、ＰＥＧ／ＮａＣｌによる沈殿によってファージを回収した。

【０４７５】

ライブラリは、配列番号３を含むビオチン化ポリペプチドの濃度を低下させると共に数回の選択を介して循環させた。標的の濃度を各回で１０倍減らした。

【０４７６】

ドメイン交換したＩＬ－１１Ｒ変異体ポリペプチドへの抗体の結合

ｈＩＬ－１１Ｒ及びｍＩＬ－１１Ｒの領域を含むＩＬ－１１Ｒの種々の可溶性形態を作製したが、それらは配列番号３及び８６～９０で示される配列を含み、ウエスタンブロット又はＢｉａｃｏｒｅ解析を用いてそれらのポリペプチドへの抗体８Ｅ２、８Ｄ１０及び８Ｅ４の結合を測定した。

【０４７７】

Ｂｉａｃｏｒｅ解析については、抗ヒトＩｇＧを約１０，０００～１２，０００ＲＵで

センサー表面に固定化し、サイクルごとに１２０秒間で０．２μｇ／ｍＬ～０．５μｇ／ｍＬの間にて各抗体を捕捉した。緩衝液ブランクの注入を含めて１μＭから２．５ｎＭに下がる範囲の様々な濃度で捕捉抗体にＩＬ－１１受容体を注入した。会合を３～５分間モニターし、解離を３～１０分間モニターした。１：１の動態モデルに各相互作用の結合曲線を当て嵌めることによっておおよその親和性を決定した。

【０４７８】

可溶性ｈＩＬ－１１Ｒの点突然変異体への抗体結合

ｍＩＬ－１１に由来するアミノ酸をｈＩＬ－１１（配列番号８５）（たとえば、配列番号１に対する突然変異の位置について及び各ポリペプチドの配列番号への参照について表５を参照）の可溶性形態に導入したＩＬ－１１Ｒの可溶性形態の種々の点突然変異体を作出し、Ｂｉａｃｏｒｅ解析又はＦＡＣＳを用いて、これらのポリペプチド又は配列番号３若しくは配列番号８５のポリペプチドに対する抗体の結合を測定した。

【０４７９】

抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃに特異的な抗体を約９０００ＲＵまでＣＭ５チップに化学的に固定化した。各フローセルにて２スポットで１２０秒間、約０．３～１μｇ／ｍＬにて抗体を捕捉した。抗ヒトＩｇＧのみから成る隣接するスポットを参照として使用した。２つ組にて４０、１０、５及び２．５ｎＭで捕捉抗体及び参照のスポットにＩＬ－１１受容体を注入した。緩衝液のみのブランク注入も２つ組で行った。注入を３分間行い、解離をさらに５分間モニターした。

【０４８０】

結合曲線は、１：１の動態モデルに当て嵌めるまえに参照を差し引き、緩衝液をブランクにした。

【０４８１】

癌細胞におけるＩＬ－１１のシグナル伝達の抗体が介在する阻害

ＤＬＤ－１細胞（結腸直腸癌細胞株）及びＭＫＮ－２８細胞（胃癌細胞株）を漸増する濃度のｈＩＬ－１１で１５分間刺激した、又はｈＩＬ－１１（５０ｎｇ／ｍＬ）による刺激に先立って、漸増する濃度の８Ｅ２抗ＩＬ－１１Ｒ若しくはＢＭ４アイソタイプ対照抗体の存在下で細胞をインキュベートした。細胞を固定し、透過処理し、ＰＥ結合した抗ホスホＳＴＡＴ３抗体で染色した。細胞をフローサイトメトリーによって解析した。アッセイは２つ組で行った。

【実施例１】

【０４８２】

抗体の単離及び性状分析

３つの抗体８Ｅ２、８Ｄ１０及び８Ｅ４を、形質移入されたＢａＦ３細胞のＩＬ－１１依存性の増殖を阻害するその能力に基づいてＦａｂ－ファージミド抗体ライブラリから単離した。８Ｅ４はまたＢａＦ３細胞のマウスＩＬ－１１依存性の増殖を阻害した。

【０４８３】

８Ｅ２、８Ｄ１０及び８Ｅ４はｈＩＬ－１１Ｒα又はｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαを形質移入した細胞に結合した。８Ｅ４はｍＩＬ－１１Ｒαを形質移入した細胞に結合したが、８Ｅ２及び８Ｄ１０は結合しなかった。

【０４８４】

３つの抗体のうち、８Ｅ２は示差走査熱量測定によって評価したとき、最良の熱安定性を有した（８Ｄ１０及び８Ｅ４についての６３．２℃～７１．４℃の間に比べて６９．８℃～７６．６℃の間のＴｍを持つ）。

【０４８５】

８Ｅ２を選択し、親和性成熟させた。重鎖及び軽鎖のライブラリを用いて変異させたＣＤＲを持つクローンを生成した（図１、２及び３）。これらの親和性変異体のうち６２のｈＩＬ－１１Ｒへの結合をＢｉａｃｏｒｅによって評価し、ＢａＦ３細胞のｈＩＬ－１１が誘導する増殖を阻害する相対的な能力を測定した。結果を表３にて示す。

【表３－１】

表３．親和性成熟させた抗体の特徴

mAb[1]	IC_{50}(μg/ml)[2]	KD(M)[3]	8E2と比べた有効性の上昇倍率
hu8E2-TS-82	0.26	2.05E-09	4.3
hu8E2-TS-79	0.21	2.13E-09	5.3
hu8E2-TS-88	0.36	2.25E-09	3.0
hu8E2-TS-71	0.29	2.49E-09	3.8
hu8E2-TS-76	0.32	2.73E-09	3.4
hu8E2-TS-92	0.18	3.20E-09	2.3
hu8E2-TS-69	1.46	3.56E-09	0.9
hu8E2-TS-89	0.12	4.50E-09	1.4
hu8E2-TS-91	0.34	4.73E-09	1.3
hu8E2-TS-66	2.84	7.46E-09	0.5
hu8E2-TS-115	0.26	7.35E-10	5.7
hu8E2-TS-101	0.19	7.85E-10	2.1
hu8E2-TS-104	0.28	9.95E-10	5.2
hu8E2-TS-97	0.26	1.22E-09	1.6
hu8E2-TS-107	0.20	1.29E-09	7.4
hu8E2-TS-108	0.12	1.93E-09	12.7
hu8E2-TS-151	0.26	2.42E-10	2.4
hu8E2-TS-136	0.16	2.32E-10	6.0
hu8E2-TS-143	0.39	4.16E-10	1.6
hu8E2-TS-140	0.42	4.71E-10	1.5
hu8E2-TS-133	0.23	5.13E-10	4.1
hu8E2-TS-134	0.22	5.20E-10	4.3
hu8E2-TS-135	0.20	5.25E-10	4.8
hu8E2-TS-129	0.20	6.30E-10	4.7
hu8E2-TS-156	0.13	6.31E-10	4.9
hu8E2-TS-221	0.20	6.34E-10	2.6
hu8E2-TS-214	0.31	1.11E-09	1.6
hu8E2-TS-218	0.19	1.39E-09	2.7
hu8E2-TS-215	0.34	1.85E-09	1.5
hu8E2-TS-224	0.39	1.91E-09	1.2
hu8E2-TS-222	0.16	1.91E-09	3.3
hu8E2-TS-213*	0.51	>0.00000000900	1.2
hu8E2-TS-306	0.15	1.07E-09	3.3
hu8E2-TS-307	0.25	1.32E-09	1.9
hu8E2-TS-305	0.23	1.58E-09	2.1
hu8E2-TS-311	0.60	1.69E-09	0.6
hu8E2-TS-312	0.29	1.76E-09	1.2

【表３－２】

hu8E2-TS-310	0.84	2.09E-09	0.4
hu8E2-TS-303	0.35	4.09E-09	1.4
hu8E2-TS-313	0.51	5.56E-09	0.7
hu8E2-TS-322	0.33	6.01E-09	1.1
hu8E2-TS-7	0.63	1.08E-10	3.3
hu8E2-TS-20	1.30	2.84E-10	0.6
hu8E2-TS-6	0.41	2.89E-10	1.4
hu8E2-TS-4	0.31	2.95E-10	6.6
hu8E2-TS-14	0.52	3.42E-10	1.6
hu8E2-TS-21	0.31	2.30E-10	2.7
hu8E2-TS-17	0.35	3.90E-10	2.3
hu8E2-TS-103	0.33	4.97E-10	4.5
hu8E2-TS-22	0.40	8.38E-10	2.0
hu8E2-TS-2	0.26	5.29E-10	7.9
hu8E2-TS-29	0.33	1.06E-09	2.5
hu8E2-TS-9	0.68	2.29E-09	3.1
hu8E2-TS-32	0.41	9.56E-09	2.4
hu8E2-TS-13	NP		NP
hu8E2-TS-51	0.28	4.55E-10	3.6
hu8E2-TS-55	0.21	4.83E-10	4.8
hu8E2-TS-64	0.26	6.36E-10	5.4
hu8E2-TS-63	0.27	6.42E-10	5.1
hu8E2-TS-57	0.25	6.58E-10	3.9
hu8E2-TS-58	0.23	9.57E-10	6.0
hu8E2-TS-49	0.19	1.50E-09	5.2
hu8E2WT		4.54E-09	
hu8E2WT2		5.03E-09	
平均 hu8E2WT(n=2)	N/D	4.78E-09	

[1]表１で提示された抗体のV_H及びV_Lの配列
[2]ＢａＦヒトＩＬ－１１Ｒ細胞増殖アッセイで決定された有効性（μｇ／ｍｌ）
[3]ｐＨ８．５及び３７℃で生成されたＢｉａｃｏｒｅデータ
ＮＰは有効性なしを意味し；Ｎ／Ｄは測定されずを意味する
*若干の不均質性が認められた、正確なK_Dを決定するのは困難。

【０４８６】
８Ｅ２、８Ｄ１０及び８Ｅ４に比べたＢａＦ３細胞におけるｈＩＬ－１１が誘導する増殖を阻害する改善された能力及び８Ｅ２に比べたヒトＩＬ－１１Ｒαに対する改善された親和性に基づいて１０の親和性成熟させた抗体（ＴＳ－３０６、ＴＳ－２、ＴＳ－４、ＴＳ－７、ＴＳ－１４、ＴＳ－５１、ＴＳ－１０１、ＴＳ－１０８、ＴＳ－１３４及びＴＳ－１３６）を選択した。これらの親和性成熟させた抗体を選択することにおいてＣＤＲの配列も考慮した。関連するコンセンサス配列に近い又はそれと同一のＣＤＲ配列を有する幾つかのクローンを選択した。

【０４８７】
ヒト、カニクイザル又はマウスのＩＬ－１１Ｒを形質移入したＢａＦ３細胞のヒト、カニクイザル及び／又はマウスのＩＬ－１１が誘導する増殖の阻害についてこれらの抗体を調べた。ヒト及びカニクイザルのＩＬ－１１Ｒを形質移入した細胞への結合及びフローサイトメトリーによる平均蛍光強度の測定も実施した。８Ｅ２親クローンと比べて、選択したクローンのそれぞれはｈＩＬ－１１及びｃｙｎｏＩＬ－１１が誘導する増殖をさらに強力に阻害し、大きな親和性でヒト及びカニクイザルのＩＬ－１１Ｒに結合した。
【実施例２】
【０４８８】
ｈＩＬ－１１突然変異タンパク質と抗体による拮抗作用の比較
ヒトＩＬ－１１Ｒ及びヒトｇｐ１３０をコードする核酸で形質移入したＢａＦ３細胞株及び０．３ｎｇ／ｍｌのヒトＩＬ－１１を用いた上述のアッセイを用いて、幾つかの抗体の拮抗活性をｈＩＬ－１１突然変異タンパク質（配列番号１１０を含み、Ｎ末端のヘキサＨｉｓタグを有する）のそれと比較した。結果を表４に提示する。
【表４】
表４．抗ＩＬ－１１Ｒ抗体とｈＩＬ－１１突然変異タンパク質の間のＩＬ－１１シグナル伝達拮抗作用の比較

		平均IC50（nM）	SD（nM）
8E2		2.24	0.73
8E4		5.84	5.61
8D10		0.43	0.46
8E2-TS-51		1.14	0.13
8E2-TS-2		0.65	0.24
8E2-TS-134		2.50	0.63
8E2-TS-7		4.00	2.62
8E2-TS-4		1.22	0.32
8E2-TS-136		2.19	1.36
6xHis hIL-11突然変異タンパク質		19.39	14.51

【０４８９】
表４にて提示されたデータは調べた抗体すべてがｈＩＬ－１１突然変異タンパク質よりも有効にＩＬ－１１シグナル伝達を阻害することを示す。突然変異タンパク質と抗体の間での分子量の大きな差異の故に、IC_{50}値はｎＭで表される。
【実施例３】
【０４９０】
エピトープマッピング
競合ＥＬＩＳＡ及びＢｉａｃｏｒｅのデータは８Ｅ２、８Ｅ４及び８Ｄ１０がｈＩＬ－１１αへの結合について互いに競合すること及びｈＩＬ－１１Ｒαの同じ領域を認識し得ることを示す。
【０４９１】
ドメイン交換（マウス／ヒト）のＢｉａｃｏｒｅデータは、８Ｅ２及び８Ｄ１０の結合にはｈＩＬ－１１Ｒα（配列番号１）の少なくともアミノ酸１１１～２１５（Ｆｎ型３ドメイン１）が必要とされ、この領域にてマウスの配列をヒトの配列で置き換えることは８Ｅ４の結合の親和性を低下させることを示した（表５）。

【表５】

表５．抗体へのＩＬ－１１受容体の結合

配列	8E4	8E2	8D10	4E5
配列番号86	弱い結合	N/B	N/B	強い結合
配列番号87	強い結合	強い結合	強い結合	強い結合
配列番号88	強い結合	強い結合	強い結合	弱い結合
配列番号89	弱い結合	N/B	N/B	弱い結合
配列番号3	N/A	強い結合	強い結合	弱い結合
配列番号90	N/A	N/B	N/B	強い結合

Ｎ／Ａ：評価せず

Ｎ／Ｂ：結合なし又は切断された結合

４Ｅ５はマウスＩＬ－１１Ｒαに対して強い親和性を持つマウスのモノクローナル抗体

【０４９２】

表５で提示された結果では、「強い結合」への参照は約１０ｎＭ以下の親和性（K_D）を指す。「弱い結合」への参照は約５０ｎＭ以上の親和性（K_D）を指す。

【０４９３】

ネイティブのヒトアミノ酸を対応するマウスのアミノ酸残基で置き換えることによってｈＩＬ－１１ＲαのＩｇ様ドメインとフィブロネクチン３型ドメイン１の双方を網羅する領域にて単一のアミノ酸置換を有する２８の構築物を作製した。切り詰めたｈＩＬ－１１Ｒ（配列番号８５）の５つの変異体（Ｐ６５Ｓ、Ｋ６６Ｒ、Ｌ１０１Ｓ、Ｖ１１７Ｅ、Ａ１７８Ｓ）を発現させ、精製した（配列番号１のアミノ酸位置に対する番号付け）。対応する構築物を用いて細胞に形質移入し、それをその後８Ｅ２、８Ｅ４及び８Ｄ１０で染色した。フローサイトメトリーによって８Ｅ２及び８Ｅ１０の結合はＶ１１７Ｅを形質移入した細胞で低下することが示された。

【０４９４】

フローサイトメトリーのデータはＢｉａｃｏｒｅによって確認された。Ｂｉａｃｏｒｅのセンサーグラムはすべて１：１の結合モデルに上手く適合したが、導出されたK_D値を表６に提供する。

【０４９５】

このアッセイで使用した濃度ではＶ１１７Ｅ変異体は８Ｅ２及び８Ｄ１０に結合せず、この相互作用のK_Dは決定することができなかった。この残基はこれら２つの抗体の結合相互作用に寄与する。

【０４９６】

Ｋ６６Ｒの変異は、抗体８Ｅ２及び８Ｄ１０についてＷＴ　Ｄ１／２（配列番号８５）と比べた場合ちょうど２倍を超えるK_Dの低下をもたらしたということは、抗体結合におけるこの残基の若干の関与を示している。

【０４９７】

変異体Ｖ１１７Ｅ及びＫ６６ＲもＷＴ　Ｄ１／２（配列番号８５）より有意に低い親和性で抗体８Ｅ４に結合した。これらの残基は抗体８Ｅ４のｈＩＬ－１１Ｒαとの結合相互作用に寄与し得る。

【０４９８】

ＡＮＯＶＡ及びＴｕｋｅｙの多重比較検定は、Ｖ９５Ｅ及びＫ４４Ｒの双方の親和性が調べた抗体すべてについてＷＴ　Ｄ１／２（配列番号８５）に対して有意に（ｐ＜０．０５）異なることを示した。

【０４９９】

本実施例で調べたＩＬ－１１Ｒの変異体形態のすべてがＩＬ－１１に結合することができたということは、突然変異は受容体にて実質的な立体構造の変化を誘導しなかったことを示している。

【表６】

表６．可溶性ヒトＩＬ－１１Ｒα（配列番号８５）の点突然変異体についての抗体の親和性

受容体/変異体	KD(nM)		
	8E2	8E4	8D10
K66R(配列番号:96)	2.4±0.13	5.6±0.1	1.3±0.09
L101S(配列番号:98)	1.17±0.03	2.98±0.06	0.7±0.03
P65S(配列番号:97)	1.08±0.02	2.71±0.1	0.67±0.02
A178S(配列番号:99)	1.1±0.05	2.63±0.1	0.6±0.03
V117E(配列番号:95)	*	5.54±0.1	*
配列番号:85	1.0,1.1	3.2,3.7	0.57,0.69
配列番号:85	1.0±0.04	2.78±0.08	0.58±0.03
配列番号:3	1.8±0.06	4.0±0.1	1.0±0.03

種々の受容体変異体についての抗体の親和性。ＷＴ　Ｄ１／２（配列番号８５）についてＮ＝２、双方の値を示す。他の値はすべて平均値±ＳＥである。ＷＴ　Ｆ／Ｌ（配列番号３）についてＮ＝３、他のすべてについてＮ＝４。太字で強調した値はＷＴ　Ｄ１／２に対して有意に（ｐ＜０．０５）異なるK_D値を有する。突然変異の位置は配列番号１に対するものである。*は検出できない結合を示す。

【実施例４】

【０５００】

比較データ

非中和性の抗ＩＬ－１１Ｒ抗体（４Ｄ１２；Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚから市販される抗体）はＥＬＩＳＡによってヒトＩＬ－１１Ｒαに結合することが示された。４Ｄ１２はヒトＩＬ－１１Ｒαを形質移入したＢａＦ３細胞に結合することが示され、マウスＩＬ－１１Ｒαを形質移入した２９３の細胞に結合することが示された。

【０５０１】

４Ｄ１２は、０．５ｎｇ／ｍｌのｈＩＬ－１１又は３ｎｇ／ｍｌのｍＩＬ－１１Ｒと共にインキュベートしたＢａＦ３細胞におけるヒト又はマウスのＩＬ－１１が誘導した細胞増殖を中和しなかった。

【０５０２】

競合ＥＬＩＳＡを用いて４Ｄ１２がＩＬ－１１Ｒαへの結合について８Ｄ１０又は８Ｅ２と競合しないことを示した。

【実施例５】

【０５０３】

抗ＩＬ－１１Ｒ抗体は癌細胞におけるＩＬ－１１のシグナル伝達を阻害する

図４にて示すように、ＩＬ－１１はＤＬＤ－１結腸癌細胞及びＭＫＮ－２８胃癌細胞にてＳＴＡＴ－３のリン酸化を誘導する。図４はまた、抗体８Ｅ２がこれらの細胞におけるＳＴＡＴ－３のリン酸化を阻害するのに対してアイソタイプ対照抗体は阻害しないことも示す。

本発明は次の実施態様を含む。

［１］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインがｈＩＬ－１１Ｒ及びｃｙｎｏＩＬ－１１Ｒαに結合することが可能である、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。

［２］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記タンパク質はＩＬ－１１Ｒα及びｇｐ１３０を発現するＢａＦ３細胞のＩ

Ｌ－１１が介在する増殖を１０μｇ／ｍｌ以下のＩＣ$_{50}$で阻害する、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［３］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８６又は８９のポリペプチドへの結合のレベルが前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合のレベルより低い、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［４］前記タンパク質が配列番号８６又は８９のポリペプチドに検出可能に結合しない上記［３］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［５］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαの第１フィブロネクチンＩＩＩドメイン内の残基を含むエピトープに結合する、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［６］前記エピトープが、ＩＬ－１１Ｒαの免疫グロブリン様ドメイン及び前記第１フィブロネクチンＩＩＩドメイン内の残基を含む上記［５］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［７］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記タンパク質が（配列番号８３で示される配列を含む重鎖と配列番号８４で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｅ２及び／又は（配列番号９２で示される配列を含む重鎖と配列番号９１で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｅ４及び／又は（配列番号９４で示される配列を含む重鎖と配列番号９３で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｄ１０の配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合して阻害する、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［８］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号９５のポリペプチドへの結合のレベルが前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質の配列番号８５のポリペプチドへの結合のレベルより低い、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［９］（配列番号８３で示される配列を含む重鎖と配列番号８４で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｅ２及び／又は（配列番号９２で示される配列を含む重鎖と配列番号９１で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｅ４及び／又は（配列番号９４で示される配列を含む重鎖と配列番号９３で示される配列を含む軽鎖を含む）抗体８Ｄ１０の配列番号３及び／又は８５のポリペプチドへの結合を競合して阻害する上記［８］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１０］前記抗原結合ドメインが
（ｉ）配列番号９７のポリペプチド及び／又は
（ｉｉ）配列番号９８のポリペプチド及び／又は
（ｉｉｉ）配列番号９９のポリペプチド
と交差反応する上記［８］又は［９］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１１］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが、
（ｉ）配列番号３７のアミノ酸３１～３５の間で示される配列に対して少なくとも約４０％同一である配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、配列番号３７のアミノ酸５０～６６の間で示される配列に対して少なくとも約７６％同一である配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３７のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列に対して少なくとも約５５％同一である配列を含むＣＤＲ３とを含むＶ$_H$；
（ｉｉ）配列番号３７で示される配列に対して少なくとも約９５％又は９６％又は９７％又は９８％又は９９％同一である配列を含むＶ$_H$；

（ｉｉｉ）配列番号５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列に対して少なくとも約４５％同一である配列を含むＣＤＲ１と、配列番号５のアミノ酸５０～５６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列に対して少なくとも約４４％同一である配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；
（ｉｖ）配列番号５で示される配列に対して少なくとも約９４％同一である配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号７４のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７４のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７４のアミノ酸９９～１１５の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H；
（ｖｉ）配列番号７４で示される配列を含むV_H；
（ｖｉｉ）配列番号７３のアミノ酸２３～３６の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７３のアミノ酸５２～５８の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７３のアミノ酸９１～１０１の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号７３で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号７６のアミノ酸３１～３５の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７６のアミノ酸５０～６６の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７６のアミノ酸９９～１０７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_H；
（ｘ）配列番号７６で示される配列を含むV_H；
（ｘｉ）配列番号７５のアミノ酸２４～３４の間で示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７５のアミノ酸５０～５７の間で示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号７５のアミノ酸８９～９７の間で示される配列を含むＣＤＲ３とを含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号７５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）（ｉ）で示されるV_Hと（ｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｉｖ）（ｉ）で示されるV_Hと（ｉｖ）で示されるV_L；
（ｘｖ）（ｉｉ）で示されるV_Hと（ｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｖｉ）（ｉｉ）で示されるV_Hと（ｉｖ）で示されるV_L；
（ｘｖｉｉ）（ｖ）で示されるV_Hと（ｖｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｖｉｉｉ）（ｖ）で示されるV_Hと（ｖｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｉｘ）（ｖｉ）で示されるV_Hと（ｖｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘ）（ｖｉ）で示されるV_Hと（ｖｉｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉ）（ｉｘ）で示されるV_Hと（ｘｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉｉ）（ｉｘ）で示されるV_Hと（ｘｉｉ）で示されるV_L；
（ｘｘｉｉｉ）（ｘ）で示されるV_Hと（ｘｉ）で示されるV_L；又は
（ｘｘｉｖ）（ｘ）で示されるV_Hと（ｘｉｉ）で示されるV_L；
の少なくとも１つを含む、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１２］前記抗原結合ドメインが、
（ｉ）配列番号７１で示される配列を含むV_Hと配列番号３５で示される配列を含むV_L；又は
（ｉｉ）配列番号７２で示される配列を含むV_Hと配列番号３６で示される配列を含むV_L；を含む上記［１１２］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１３］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが
（ｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｉｉ）配列番号３８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び

３を含むV_L；
（ｉｖ）配列番号３８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖ）配列番号３９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉ）配列番号３９で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｖｉｉ）配列番号４０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号４０で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号４１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘ）配列番号４１で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉ）配列番号４２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号４２で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）配列番号４３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｖ）配列番号４３で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖ）配列番号４４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉ）配列番号４４で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉ）配列番号４５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉｉｉ）配列番号４５で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｘ）配列番号４６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘ）配列番号４６で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉ）配列番号４７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｘｉｉ）配列番号４７で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｘｘｉｉｉ）配列番号４８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２

及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｖ）配列番号４８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉ）配列番号４９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉｉ）配列番号５０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号５０で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｉｘ）配列番号５１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘ）配列番号５１で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉ）配列番号５２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｉ）配列番号５２で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｖ）配列番号５４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｖｉ）配列番号５４で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｖｉｉ）配列番号５５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号５５で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｘｘｉｘ）配列番号５６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌ）配列番号５６で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｉ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｉｉ）配列番号５７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｉｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２

及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｉｖ）配列番号５８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｖ）配列番号５９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｖｉ）配列番号５９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｖｉｉ）配列番号６０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｖｉｉｉ）配列番号６０で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｌｉｘ）配列番号６１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌ）配列番号６１で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｉ）配列番号６２で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｉｉ）配列番号６２で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｉｉｉ）配列番号６３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｉｖ）配列番号６３で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｖ）配列番号６４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｖｉ）配列番号６４で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｖｉｉ）配列番号６５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｖｉｉｉ）配列番号６５で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｉｘ）配列番号６６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘ）配列番号６６で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｉ）配列番号６７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｉｉ）配列番号６７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｉｉｉ）配列番号６８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２

及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｉｖ）配列番号６８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｖ）配列番号６９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｖｉ）配列番号６９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｖｉｉ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｉｘ）配列番号７０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘ）配列番号７０で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号６で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号７で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号９で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１０で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１１で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１２で示される配列のＣＤＲ

１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１２で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１３で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１４で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｌｘｘｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１７で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１９で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｃｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２０で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２１で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２２で示される配列のＣＤＲ１、２

及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２２で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２３で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２４で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２６で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２７で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号３０で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号３０で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号３１で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号３１で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号３２で示される配列のＣＤＲ１

、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号３２で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号３３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号３３で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｃｘｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号３４で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；又は
（ｃｘｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号３４で示される配列を含むＶ$_{L}$；を含む、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１４］抗体の抗原結合ドメインを含むＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがＩＬ－１１Ｒαに結合し又は特異的に結合し、ＩＬ－１１のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが
（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１６で示される配列を含

むＶ$_{L}$；
（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号１８で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；又は
（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号２９で示される配列を含むＶ$_{L}$；を含む、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１５］少なくとも重鎖可変領域（Ｖ$_{H}$）及び軽鎖可変領域（Ｖ$_{L}$）を含み、前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が結合して抗原結合ドメインを含むＦｖを形成し、前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$は単一ポリペプチド鎖中にある又は前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$は別個のポリペプチド鎖中にある上記［１］～［１４］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１６］前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が単一ポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
（ｉ）単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）；
（ｉｉ）二量体ｓｃＦｖ（ｄｉ－ｓｃＦｖ）；
（ｉｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（Ｃ$_{H}$）２及び／又はＣ$_{H}$３に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ、又は
（ｉｖ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）若しくは（ｉｉ）の１つ；である、又は
前記Ｖ$_{H}$とＶ$_{L}$が別個のポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
（ｉ）二重特異性抗体；
（ｉｉ）三重特異性抗体；
（ｉｉｉ）四重特異性抗体；
（ｉｖ）Ｆａｂ；
（ｖ）Ｆ（ａｂ’）$_{2}$；
（ｖｉ）Ｆｖ
（ｖｉｉ）抗体の定常領域、Ｆｃ若しくは重鎖定常ドメイン（Ｃ$_{H}$）２及び／又はＣ$_{H}$３に連結される（ｉ）～（ｖｉ）の１つ；
（ｖｉｉｉ）免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される（ｉ）～（ｖｉ）の１つ；又は
（ｉｘ）抗体；である上記［１５］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質。
［１７］ＩＬ－１１Ｒαに結合し、且つＩＬ－１１のシグナル伝達を中和する抗体であって、前記抗体が、
（ｉ）配列番号４９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｉｉ）配列番号４９で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｉｉｉ）配列番号５３で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｉｖ）配列番号５３で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ$_{L}$；
（ｖ）配列番号５７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）Ｖ$_{H}$及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むＶ$_{L}$；
（ｖｉ）配列番号５７で示される配列を含むＶ$_{H}$及び配列番号５で示される配列を含むＶ

$_{L}$；
（ｖｉｉ）配列番号５８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｖｉｉｉ）配列番号５８で示される配列を含むV_H及び配列番号５で示される配列を含むV_L；
（ｉｘ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号８で示される配列を含むV_L；
（ｘｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１５で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１５で示される配列を含むV_L；
（ｘｉｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１６で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｉｖ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１６で示される配列を含むV_L；
（ｘｖ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号１８で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；
（ｘｖｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号１８で示される配列を含むV_L；
（ｘｖｉｉ）配列番号３７で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含む（任意でＣＤＲ１に対してＮ末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号２９で示される配列のＣＤＲ１、２及び３を含むV_L；又は
（ｘｖｉｉｉ）配列番号３７で示される配列を含むV_H及び配列番号２９で示される配列を含むV_L；を含む、前記抗体。
［１８］別の化合物に結合される上記［１］～［１６］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］に記載の抗体。
［１９］上記［１］～［１６］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］に記載の抗体又はそのポリペプチドをコードする核酸。
［２０］上記［１９］に記載の核酸を含む発現構築物。
［２１］上記［１］～［１６］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］に記載の抗体を発現する単離された又は組換えの細胞。
［２２］上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成物。
［２３］対象にてＩＬ－１１が介在する疾患の治療方法又は予防方法であって、上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体又は上記［２２］に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。
［２４］対象における避妊方法であって、上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体又は上記［２２］に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。
［２５］上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体又は上記［２２］に記載の組成物の医

薬における使用。
［２６］ＩＬ－１１が介在する疾患を治療するための薬物の製造における上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体の使用。
［２７］ＩＬ－１１が介在する疾患の治療で使用するための上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体又は上記［２２］に記載の組成物。
［２８］ＩＬ－１１Ｒαを発現する細胞に関連するＩＬ－１１が介在する疾患の限局化方法及び／又は検出方法及び／又は診断方法及び／又は予後診断方法であって、存在するならば前記ＩＬ－１１Ｒαを発現する細胞に結合した上記［１８］に記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１８］に記載の抗体を生体内で検出することを含み、前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体が検出可能なタグに結合される、前記方法。
［２９］さらに、対象に前記ＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体を投与することを含む上記［２８］に記載の方法。
［３０］試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞の検出方法であって、複合体が生じるように試料を上記［１］～［１６］又は［１８］のいずれかに記載のＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は上記［１７］又は［１８］に記載の抗体に接触させることと、前記複合体を検出することとを含み、前記複合体の検出が試料におけるＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞を示す、前記方法。
［３１］ＩＬ－１１Ｒαが介在する疾患の診断方法又は予後診断方法であって、上記［３０］に記載の方法を実施してＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞を検出することを含み、前記ＩＬ－１１Ｒα又はそれを発現する細胞の検出が前記疾患の診断又は予後診断である、前記方法。
［３２］前記ＩＬ－１１が介在する疾患が、自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である上記［２３］、［２８］又は［３１］のいずれかに記載の方法又は上記［２６］に記載の使用又は上記［２７］に記載の使用のためのＩＬ－１１Ｒα結合タンパク質又は抗体又は組成物。

【図１】

8E2 L1	INNYLN
TS-303	VDYWVE
TS-305	VGIYVE
TS-306	VDKYVE
TS-307	VSMYVE
TS-310	VAMYIE
TS-311	VSQYIE
TS-312	IGQYVE
TS-313	VSGYVE
TS-322	VHHYME
コンセンサス	**VSXYVE**

8E2 L3.1	QQYDNL
TS-2	QQAEDQ
TS-4	QQHEFQ
TS-6	EQFESQ
TS-7	QQHENQ
TS-9	QQAEEQ
TS-13	QQNETQ
TS-14	QQHDNQ
TS-17	SQFESQ
TS-20	QQNESQ
TS-21	QQSESQ
TS-22	QQFETQ
TS-29	QQSEEQ
TS-32	TQWETQ
コンセンサス	**QQXESQ**

8E2 L3.2	DNLSPT
TS-49	ESQAPE
TS-51	ESQWPF
TS-55	ETQTPA
TS-57	ETQMPL
TS-58	ETQQPF
TS-63	DTQQPN
TS-64	ESQWPQ
コンセンサス	**ETQXPF**

【図２】

8E2 H1	SHYSMT
TS-66	AWWSIA
TS-69	GWWSVT
TS-71	NRWSTT
TS-76	NRWSIT
TS-79	AWFSVT
TS-82	NRWSVT
TS-88	NRWSTT
TS-89	NRWSIT
TS-90	EWYSIT
TS-91	GWWSLT
TS-92	SWWSIT
コンセンサス	**WWWSIT**

8E2 H2	VPSGGH
TS-97	VPWADY
TS-101	VPWGDL
TS-103	VPYGDL
TS-104	VPWGIT
TS-107	VPWGDF
TS-108	VPWGTL
TS-115	VPHGDL
コンセンサス	**VPWGDL**

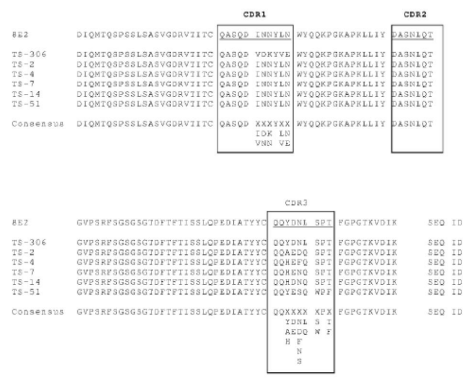
8E2 H3.1	GPGWGS
TS-129	PEDWGN
TS-133	PVDWGR
TS-134	PEDWGL
TS-135	PLDWGL
TS-136	PLDWGR
TS-140	PNDWGL
TS-143	PHDWGL
TS-151	PHDWGR
TS-156	PEDWGR
コンセンサス	**PEDWGX**

8E2 H3.2	WGSFDL
TS-213	WGQFAV
TS-214	WGSFWT
TS-215	WGSFWQ
TS-218	WGSFWE
TS-221	WGSFWY
TS-222	WGTFAY
TS-224	WGSFWT
コンセンサス	**WGSFWY**

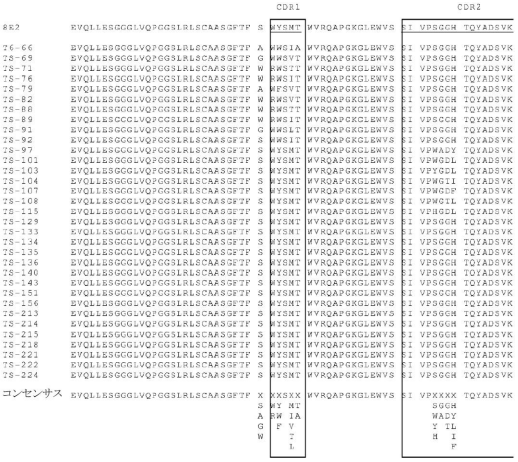
【図３Ａ－１】

```
                                                CDR1                                                
```

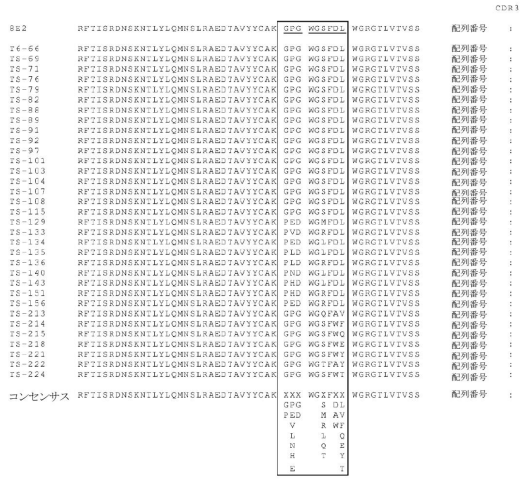
【図３Ｂ】



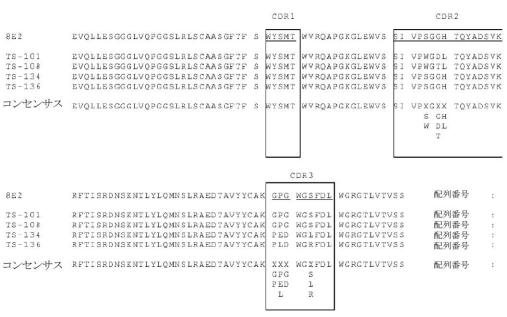
【図３Ｃ－１】



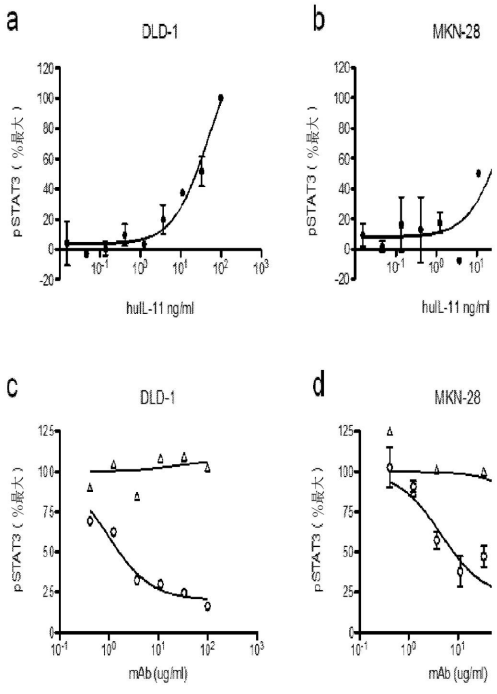
【図３Ｃ－２】



【図３Ｄ】



【図４】



【配列表】
0006545105000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12Q	*1/04*	*(2006.01)*	C12Q	1/04	
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	Y
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P	*19/00*	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	

(72)発明者 エドワーズ, クリステン マエ
オーストラリア国 ビクトリア州 ３０５２, パークビレ, ポプラー ロード ４５, シーエスエル リミテッド内
(72)発明者 ハーディ, マシュー フィリップ
オーストラリア国 ビクトリア州 ３０５２, パークビレ, ポプラー ロード ４５, シーエスエル リミテッド内
(72)発明者 レイズマン, ベロニカ
オーストラリア国 ビクトリア州 ３０５２, パークビレ, ポプラー ロード ４５, シーエスエル リミテッド内
(72)発明者 ウィルソン, マイケル
オーストラリア国 ビクトリア州 ３０５２, パークビレ, ポプラー ロード ４５, シーエスエル リミテッド内

審査官 高山 敏充

(56)参考文献 米国特許出願公開第２００９／０２０２５３３（ＵＳ, Ａ１）
特表２００２－５１５４４４（ＪＰ, Ａ）
特表平１０－５１１２６６（ＪＰ, Ａ）
Journal of Immunological Methods, ２０００年, Vol. 241, pp.43-59
PLos ONE, ２００８年, Vol. 3, Issue 10, e3452

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ
Ｃ０７Ｋ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ