(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-507877
(P2021-507877A)
(43)公表日　令和3年2月25日(2021.2.25)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	E	4B063
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		4C084
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02		4C085
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4H045
A61P 37/04	***(2006.01)***	A61P	37/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 75 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-528402 (P2020-528402)
(86)(22)出願日　平成30年11月30日 (2018.11.30)
(85)翻訳文提出日　令和2年7月22日 (2020.7.22)
(86)国際出願番号　PCT/CN2018/118631
(87)国際公開番号　WO2019/105468
(87)国際公開日　令和1年6月6日 (2019.6.6)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2017/114247
(32)優先日　平成29年12月1日 (2017.12.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

(71)出願人　520053809
アダジーン　インコーポレイテッド
英国領ケイマン諸島　グランド　ケイマン　ケーワイ１－１１０３，　サウス　チャーチ　ストリート　１０３，　ハーバープレイス，　ピー．オー．ボックス　２５８２
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＣＤ１３７リガンドを抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けのバイオマーカーとして使用するための方法

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、ＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）発現の使用に関する方法；バイオマーカーとしてのＣＤ１３７Ｌ発現の使用に関する方法；ならびに特定の抗がん療法を用いた治療（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）に対する対象の応答性の予測、評価、及び／または評価の補助を、それを必要とする対象において行うための方法である。
【選択図】図１

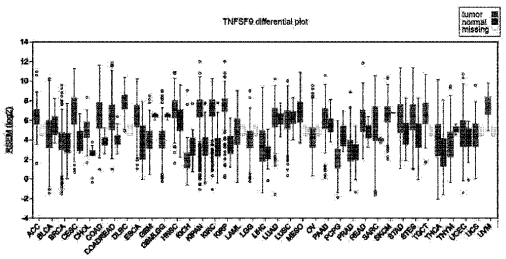


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）の発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
ａ）前記対象から前記試料を得ることと、
ｂ）前記抗ＣＤ１３７抗体を前記対象に投与する前に、前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することとをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を前記対象に投与することを含み、前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに前記対象が前記抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定されている、前記方法。
【請求項４】
対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があるかを判定する方法であって、
ａ）前記対象から試料を得ることと、
ｂ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、
ｃ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに前記対象が前記抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定することとを含む、前記方法。
【請求項５】
抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法であって、
ａ）前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、
ｂ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、前記抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けに前記対象を選択することとを含む、前記方法。
【請求項６】
前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが検出限界未満である、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記抗ＣＤ１３７抗体がヒトＣＤ１３７の細胞外ドメインに結合し、前記抗体またはそのフラグメントが配列番号５３１のアミノ酸残基３４～１０８のうちの１つ以上のアミノ酸残基に結合する、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～９３のうちの１つ以上のアミノ酸残基に結合する、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～３６、５３～５５、及び９２～９３からなる群から選択される１つ以上のアミノ酸残基に結合する、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～３６のうちの１つ以上、アミノ酸残基５３～５５のうちの１つ以上、及びアミノ酸残基９２～９３のうちの１つ以上に結合する、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、配列番号５３１のアミノ酸残基１０９～１１２、１２５、１２６、１３５～１３８、１５０、及び１５１からなる群から選択されるアミノ酸残基のう

ちの１つ以上に結合しない、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、配列番号５３１のアミノ酸残基１０９～１１２、１２５、１２６、１３５～１３８、１５０、及び１５１に結合しない、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、カニクイザル、マウス、ラット、及びイヌからなる群から選択される少なくとも１つの非ヒト種からのＣＤ１３７ポリペプチドと交差反応性である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗ＣＤ１３７抗体がカニクイザルＣＤ１３７に結合する、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗ＣＤ１３７抗体がヒト抗体である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗ＣＤ１３７抗体が抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗ＣＤ１３７抗体が、ＣＤ１３７ＬのＣＤ１３７との結合を遮断する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗ＣＤ１３７抗体がヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、
前記重鎖可変領域が、配列番号１～６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１２１～１８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、
前記軽鎖可変領域が、配列番号１８１～２４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２４１～３００からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３０１～３６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記重鎖可変領域が、配列番号３６１～４２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４２１～４８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号４８１～５０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号５０５～５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、
前記重鎖可変領域が、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、
前記軽鎖可変領域が、配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】

前記重鎖可変領域が配列番号３７５のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号４３５のアミノ酸配列を含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号４８３のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号５０７のアミノ酸配列を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、
前記重鎖可変領域が、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、
前記軽鎖可変領域が、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記重鎖可変領域が配列番号３８５のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号４４５のアミノ酸配列を含む、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号４８４のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号５０８のアミノ酸配列を含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、
前記重鎖可変領域が、配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、
前記軽鎖可変領域が、配列番号２１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記重鎖可変領域が配列番号３９０のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号４５０のアミノ酸配列を含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗ＣＤ１３７抗体が重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が配列番号５０３のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号５２７のアミノ酸配列を含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
前記対象に治療有効量の少なくとも１つの追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、ウイルス遺伝子療法、免疫チェックポイント阻害薬、標的療法、放射線療法、及び化学療法からなる群から選択される、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、ポマリスト、レブリミド、レナリドミド、ポマリドマイド、サリドマイド、ＤＮＡアルキル化白金含有誘導体、シスプラチン、５－フルオロウラシル、シクロホスファミド、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＤＲ５抗体、抗ＣＤ１ｄ抗体、抗ＴＩＭ３抗体、抗ＳＬＡＭＦ７抗体、抗ＫＩＲ受容体抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＥｒｂＢ－２抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、セツキシマブ、リツキシマブ、トラツズマブ、ペムブロリズマブ、放射線療法、単回放射線照射、分割放射線照射、限局放射線照射、全臓器放射線照射、ＩＬ－１２、ＩＦＮα、ＧＭ－ＣＳＦ、キメラ抗原受容体、養子移入されたＴ

細胞、抗がんワクチン、及び腫瘍溶解性ウイルスからなる群から選択される、請求項３１または請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合に、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項３５】
ａ）前記対象から前記試料を得るステップと、
ｂ）前記チェックポイント遮断免疫療法を前記対象に投与する前に、前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定するステップとをさらに含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を前記対象に投与することを含み、前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに前記対象が前記チェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定されている、前記方法。
【請求項３７】
対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があるかを判定する方法であって、
ａ）前記対象から試料を得ることと、
ｂ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、
ｃ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに前記対象が前記チェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定することとを含む、前記方法。
【請求項３８】
チェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法であって、
ａ）前記対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、
ｂ）前記試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合に、前記チェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けに前記対象を選択することとを含む、前記方法。
【請求項３９】
前記チェックポイント遮断免疫療法が抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することを含む、請求項３４～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
有効量の抗ＣＤ１３７抗体を前記対象に投与することをさらに含む、請求項３４～３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
前記対象がヒトである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
前記試料が血清試料である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記試料が腫瘍試料である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
前記腫瘍試料が腫瘍生検である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記試料が１つ以上のがん細胞を含む、請求項１～４４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】
ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルがＣＤ１３７Ｌのタンパク質発現のレベルである、請求項１～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
タンパク質発現のレベルが、免疫測定法、ＰＥＴイメージング、ウェスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学検査、及びフローサイトメトリーからなる群から選択される方法によって測定される、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルがＣＤ１３７ＬのＲＮＡ転写物発現のレベルである、請求項１～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４９】
転写物発現のレベルが、ＲＴ－ＰＣＲ、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、及び次世代シークエンシングからなる群から選択される方法によって測定される、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、がん細胞によるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルである、請求項４６～４９のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１７年１２月１日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／１１４２４７号の優先利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表の参照
ＡＳＣＩＩテキストファイルに関する次の提出内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる：コンピューター可読形態（ＣＲＦ）の配列表（ファイル名：６９５４０２０００４４１ＳＥＱＬＩＳＴ．ＴＸＴ、記録日：２０１８年１１月２８日、サイズ：３６７ＫＢ）。
【０００３】
本開示は、ＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）発現と、バイオマーカーとしてのＣＤ１３７Ｌ発現の使用とに関する。
【背景技術】
【０００４】
Ｔ細胞の活性化は、抗腫瘍免疫において中心的な役割を担っている。２つのキーとなる信号が、ナイーブＴ細胞の活性化に必要とされる。シグナル１はＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を介しもたらされ、一方でシグナル２は共刺激によるものである。ＣＤ２８：Ｂ７分子は、最もよく研究された共刺激経路の一部であり、プライマリーＴ細胞刺激が生じる主な機構であると考えられている。しかし、最初のＴ細胞活性化の後のＴ細胞応答を増幅及び多様化する働きをする複数の他の分子が同定されている。これらの分子にはＣＤ１３７：ＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）分子が含まれ、これは４－１ＢＢ：４－１ＢＢリガンド（４－１ＢＢＬ）としても知られている。ＣＤ１３７：ＣＤ１３７Ｌは、それぞれＴ細胞及び抗原提示細胞（ＡＰＣ）上に発現する腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体（ＴＮＦＲ）：ＴＮＦリガンドファミリーのメンバーである。ＣＤ１３７：ＣＤ１３７Ｌシグナリング経路を標的化する療法は、複数のモデルシステムにおいて抗腫瘍効果を有することが示されており、アゴニスト性抗ＣＤ１３７抗体も臨床開発に入っている（Ｙｏｎｅｚａｗａ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１５ Ｊｕｌ １５；２１（１４）：３１１３－２０；Ｔｏｌｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ Ｓｅｐ １５；２３（１８）：５３４９－５３５７）。また、ＣＤ１３７リガンドは、活性化Ｔ細胞上に発現するその受容体ＣＤ１３７と架橋し、Ｔ細胞活性

を共刺激する。ＣＤ１３７リガンドは、細胞表面上の膜貫通タンパク質としても発現し、発現した細胞内にシグナルを伝送することができる（リバースシグナリング）（Ｈｅｒｂｅｒｔ Ｓｃｈｗａｒｚ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ． Ｂｉｏｌ．８９：２１－２９；２０１１）。

【０００５】

過去の研究からは、複数のマウス腫瘍モデルへのＣＤ１３７Ｌ遺伝子送達により、宿主マウスの野生型腫瘍に対する長期免疫発生（Ｍｅｌｅｒｏ ｅｔ ａｌ． Ｅｕｒ． Ｊ． Ｉｍｍｕｎｏｌ． １９９８ Ｍａｒ；２８（３）：１１１６－２１）、トランスフェクタントからの腫瘍形成の防止もしくは腫瘍退縮の誘導（Ｇｕｉｎｎ ｅｔ ａｌ． Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ． １９９９ Ａｐｒ １５；１６２（８）：５００３－１０；Ｘｉａｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ． Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ． １９９９ Ｏｃｔ；１４（５）：３５３－６１）、または宿主生存期間の改善を可能にし得ることが示された（Ｍａｒｔｉｎｅｔ ｅｔ ａｌ． Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ． ２０００ Ｊｕｎ ７；９２（１１）：９３１－６）。これらの結果は、腫瘍細胞の腫瘍抗原に対するＡＰＣとして作用する能力を改善し、共刺激ＣＤ１３７Ｌ分子が豊富なシグナル２をもたらすことにより、ＣＤ１３７Ｌが全細胞ワクチン接種のために腫瘍細胞を修飾し得ることを示唆している。しかし、がん患者における免疫療法治療に関する判断を知らせるためのバイオマーカーとしてＣＤ１３７Ｌ発現を使用する戦略の適切な開発は、依然として行われていない。

【０００６】

特許出願、特許公報、及びＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号を含む、本明細書において引用される全ての参考文献は、各個々の参考文献が、参照によって込みこまれることを具体的かつ個々に示されているかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【０００７】

上記及び他のニーズを満たすため、本明細書では、１）対象がある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）に応答する可能性があるかどうかを判定する；２）ある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）に対する対象の応答性を予測する、及び／または治療／応答性の評価におけるモニター、評価、もしくは援助を行う；３）ある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）を受ける／受けない対象を選択する；４）有効量の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）を投与することにより、対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる；５）アゴニスト性抗ＣＤ１３７抗体を含む免疫療法に対しがん患者を陰性分類する；及び／または６）チェックポイント遮断指向抗体（例えば、抗ＰＤ－１／抗ＰＤ－Ｌ１抗体）を含む免疫療法に対しがん患者を陽性分類する、ためのバイオマーカーとしてのＣＤ１３７Ｌ発現を使用するための方法が開示される。本開示は、部分的には、ＣＤ１３７Ｌが患者を分類するためのバイオマーカーとして使用され得るという驚くべき発見に基づいており、低レベルのＣＤ１３７Ｌは抗ＣＤ１３７抗体療法に対する応答性を予測し、一方で高レベルのＣＤ１３７Ｌは抗ＣＤ１３７抗体療法に対する非応答性と、チェックポイント遮断免疫療法に対する応答性とを予測する（例えば、後述の図４及び５ならびに実施例３を参照されたい）。

【０００８】

したがって、一態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）の発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、方法はさらに、ａ）対象から試料を得るステップと、ｂ）抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与する前に、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現の

レベルを測定するステップとを含む。
【０００９】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含み、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定されている、方法である。
【００１０】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があるかを判定する方法であって、ａ）対象から試料を得ることと、ｂ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、ｃ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定することとを含む、方法である。
【００１１】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法であって、ａ）対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、ｂ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けに対象を選択することとを含む、方法である。
【００１２】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは検出限界未満である。
【００１３】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒトＣＤ１３７の細胞外ドメインに結合し、このとき、当該抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～１０８内の１つ以上のアミノ酸残基に結合する。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、抗ＣＤ１３７抗体は、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～９３内の１つ以上のアミノ酸残基に結合する。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～３６、５３～５５、及び９２～９３からなる群から選択される１つ以上のアミノ酸残基に結合する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～３６のうちの１つ以上、アミノ酸残基５３～５５のうちの１つ以上、及びアミノ酸残基９２～９３のうちの１つ以上に結合する。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、配列番号５３１のアミノ酸残基１０９～１１２、１２５、１２６、１３５～１３８、１５０、及び１５１からなる群から選択されるアミノ酸残基のうちの１つ以上に結合しない。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、配列番号５３１のアミノ酸残基１０９～１１２、１２５、１２６、１３５～１３８、１５０、及び１５１に結合しない。
【００１４】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、カニクイザル、マウス、ラット、及びイヌからなる群から選択される少なくとも１つの非ヒト種からのＣＤ１３７ポリペプチドと交差反応性である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はカニクイザルＣＤ１３７に結合する。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒト抗体である。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、１つ以上のエフェクター機能（例えば、Ｃ１ｑ結合、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、ＡＤＣＣ、及び／または食作用）を有するＦｃ領域を含む。前述の実施形態のいずれかと

組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体である。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はＣＤ１３７ＬのＣＤ１３７との結合を遮断する。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はＣＤ１３７ＬのＣＤ１３７との結合を、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、または約１０ｎＭ未満のＩＣ５０で遮断する。

【００１５】

前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号１～６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１２１～１８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号１８１～２４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２４１～３００からからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３０１～３６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３６１～４２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号４２１～４８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は配列番号４８１～５０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号５０５～５２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３７５のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号４３５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は配列番号４８３のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号５０７のアミノ酸配列を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３８５のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号４４５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は配列番号４８４のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号５０８のアミノ酸配列を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含み、軽鎖可変領域は、配列番号２１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３９０のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号４５０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は配列番号５０３のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号５２７のアミノ酸配列を含む。

【００１９】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、方法はさらに、対象に治療有効量の少なくとも１つの追加の治療薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ウイルス遺伝子療法、免疫チェックポイント阻害薬、標的療法、放射線療法、及び化学療法から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ポマリスト、レブリミド、レナリドミド、ポマリドマイド、サリドマイド、ＤＮＡアルキル化白金含有誘導体、シスプラチン、５－フルオロウラシル、シクロホスファミド、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＤＲ５抗体、抗ＣＤ１ｄ抗体、抗ＴＩＭ３抗体、抗ＳＬＡＭＦ７抗体、抗ＫＩＲ受容体抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＥｒｂＢ－２抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、セツキシマブ、リツキシマブ、トラツズマブ、ペムブロリズマブ、放射線療法、単回放射線照射、分割放射線照射、限局放射線照射、全臓器放射線照射、ＩＬ－１２、ＩＦＮα、ＧＭ－ＣＳＦ、キメラ抗原受容体、養子移入されたＴ細胞、抗がんワクチン、及び腫瘍溶解性ウイルスから選択される。
【００２０】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合に、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を対象に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、方法はさらに、ａ）対象から試料を得ることと、ｂ）チェックポイント遮断免疫療法を対象に投与する前に、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することとを含む。
【００２１】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を対象に投与することを含み、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定されている、方法である。
【００２２】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があるかを判定する方法であって、ａ）対象から試料を得ることと、ｂ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、ｃ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定することとを含む、方法である。
【００２３】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、チェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法であって、ａ）対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現のレベルを測定することと、ｂ）試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合にチェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けに対象を選択することとを含む、方法である。
【００２４】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することを含む。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はさらに、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を投与される。
【００２５】
前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、対象はヒトである。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、試料は血清試料である。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、試料は腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は

腫瘍生検である。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、試料は１つ以上のがん細胞を含む。

【００２６】

前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルはＣＤ１３７Ｌのタンパク質発現のレベルである。いくつかの実施形態では、タンパク質発現のレベルは、免疫測定法、ＰＥＴイメージング、ウェスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学検査、及びフローサイトメトリーから選択される方法によって測定される。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルはＣＤ１３７ＬのＲＮＡ転写物発現のレベルである。いくつかの実施形態では、転写物発現のレベルは、ＲＴ－ＰＣＲ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、及び次世代シークエンシングから選択される方法によって測定される。前述の実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、（例えば、試料中の）がん細胞によるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルである。

【００２７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）の発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含む、方法で使用するための、（例えば、上記実施形態のいずれか１つに従う）抗ＣＤ１３７抗体である。さらに本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含み、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定されている、方法で使用するための、（例えば、上記実施形態のいずれか１つに従う）抗ＣＤ１３７抗体である。

【００２８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させるための医薬の製造で使用するための（例えば、上記実施形態のいずれか１つに従う）抗ＣＤ１３７抗体であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）の発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に当該医薬が対象に投与される、抗ＣＤ１３７抗体である。さらに本明細書で提供されるのは、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させるための医薬の製造で使用するための（例えば、上記実施形態のいずれか１つに従う）抗ＣＤ１３７抗体であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定されている、抗ＣＤ１３７抗体である。

【００２９】

上記及び本明細書に記載される様々な実施形態の特性のうちの１つ、一部、または全てが本開示の他の実施形態を形成するように組み合わせされてもよいことを理解されたい。本開示のこれら及び他の態様は、当業者には明らかとなるであろう。本開示のこれら及び他の実施形態は、以下の発明を実施するための形態によってさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１】臨床試料からの腫瘍対正常組織におけるＣＤ１３７リガンド転写発現状態を示している。データはＣａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ（ＴＣＧＡ）から得た。ＡＣＣ：副腎皮質癌；ＢＬＣＡ：膀胱尿路上皮癌；ＢＲＣＡ：浸潤性乳癌；ＣＥＳＣ：子宮頸部及び子宮頸管内癌；ＣＨＯＬ：胆管癌；ＣＯＡＤ；結腸腺癌；ＣＯＡＤＲＥＡＤ：結腸直腸腺癌；ＤＬＢＣ：リンパ系新生物びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；ＥＳＣＡ：食道癌；ＧＢＭ：多形膠芽腫；ＧＢＭＬＧＧ：多形膠芽腫／低悪性度グリオーマ；ＨＮＳＣ：

頭頸部扁平上皮癌；ＫＩＣＨ：腎嫌色素；ＫＩＰＡＮ：腎嫌色素／腎明細胞癌／腎乳頭細胞癌；ＫＩＲＣ：腎明細胞癌；ＫＩＲＰ：腎乳頭細胞癌；ＬＡＭＬ：急性骨髄性白血病；ＬＧＧ：低悪性度グリオーマ；ＬＩＨＣ：肝細胞癌；ＬＵＡＤ：肺腺癌、ＬＵＳＣ：肺扁平上皮癌；ＭＥＳＯ：中皮腫；ＯＶ：卵巣漿液性嚢胞腺癌；ＰＡＡＤ：膵臓腺癌；ＰＣＰＧ：褐色細胞腫または傍神経節腫；ＰＲＡＤ：前立腺腺癌；ＲＥＡＤ：直腸腺癌；ＳＡＲＣ：肉腫；ＳＫＣＭ：皮膚黒色腫、ＳＴＡＤ：胃腺癌；ＳＴＥＳ：胃または食道癌；ＴＧＣＴ：精巣胚細胞腫瘍；ＴＨＣＡ：甲状腺癌；ＴＨＹＭ：胸腺腫；ＵＣＥＣ：子宮体部内膜癌；ＵＣＳ：子宮癌肉腫；及びＵＶＭ：ブドウ膜黒色腫。

【図２】ヒトＣＤ１３７を発現するプラスミドを一過的にトランスフェクトした安定統合ＮＦκＢ依存性ルシフェラーゼレポーターを伴ったヒトＢ細胞リンパ腫（ＤａｕｄｉまたはＲａｊｉ）細胞及び２９３Ｔ細胞の共培養物におけるＣＤ１３７リガンド媒介細胞シグナリングを示している。Ａは、様々な細胞比（０：１、１：１、３：１、及び１０：１のＤａｕｄｉ：２９３Ｔ細胞）でインキュベートし、指示濃度のヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照抗体で処置したＤａｕｄｉ及び２９３Ｔレポーター細胞の共培養物におけるルシフェラーゼ活性を示している。Ｂは、様々な細胞比（０：１、１：１、３：１、及び１０：１のＤａｕｄｉ：２９３Ｔ細胞）でインキュベートし、指示濃度の遮断抗ＣＤ１３７抗体で処置したＤａｕｄｉ及び２９３Ｔレポーター細胞の共培養物におけるルシフェラーゼ活性を示している。Ｃは、様々な細胞比（０：１、１：１、３：１、及び１０：１のＲａｊｉ：２９３Ｔ細胞）でインキュベートし、指示濃度のヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照抗体で処置したＲａｊｉ及び２９３Ｔレポーター細胞の共培養物におけるルシフェラーゼ活性を示している。Ｄは、様々な細胞比（０：１、１：１、３：１、及び１０：１のＲａｊｉ：２９３Ｔ細胞）でインキュベートし、指示濃度の遮断抗ＣＤ１３７抗体で処置したＲａｊｉ及び２９３Ｔレポーター細胞の共培養物におけるルシフェラーゼ活性を示している。ＮＦκＢ依存性ルシフェラーゼ活性は、共培養細胞における一晩のインキュベートの後に測定した。

【図３】フローサイトメトリーにより測定された、様々なマウス腫瘍細胞株におけるＣＤ１３７Ｌの発現プロファイルを示している。灰色の線は対照染色を示し、黒色の線は抗マウスＣＤ１３７Ｌ染色を示している。

【図４Ａ－１】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）またはアイソタイプ対照抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図４Ａは、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体処置に対する非応答者として分類された同系マウス腫瘍モデル（αＣＤ１３７－ＡＢ１の投与後とアイソタイプ対照抗体の投与後に腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）＜２０％を示すモデル）を示している。

【図４Ａ－２】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）またはアイソタイプ対照抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図４Ａは、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体処置に対する非応答者として分類された同系マウス腫瘍モデル（αＣＤ１３７－ＡＢ１の投与後とアイソタイプ対照抗体の投与後に腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）＜２０％を示すモデル）を示している。

【図４Ｂ－１】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）またはアイソタイプ対照抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図４Ｂは、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体処置に対する応答者として分類された同系マウス腫瘍モデル（αＣＤ１３７－ＡＢ１の投与後とアイソタイプ対照抗体の投与後にＴＧＩ＞３５％を示すモデル）を示している。

【図４Ｂ－２】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）またはアイソタイプ対照抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図４Ｂは、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体処置に対する応答者として分類された同系マウス腫瘍モデル（αＣＤ１３７－ＡＢ１の投与後とアイソタイプ対照抗体の投与後にＴＧＩ＞３５％を示すモデル）を示している。

【図５】同系Ｐａｎ０２マウス膵臓腫瘍モデルにおけるチェックポイント遮断免疫療法またはビヒクル対照（ＰＢＳ）のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。Ａは、同系Ｐａ

ｎ０２マウス膵臓腫瘍モデルにおける代理抗マウスＰＤ－Ｌ１抗体（クローン１０Ｆ．９Ｇ２）のｉｎ　ｖｉｖｏ活性を示している。Ｂは、同系Ｐａｎ０２マウス膵臓腫瘍モデルにおける代理抗マウスＰＤ－１抗体（クローンＲＭＰ１－１４）のｉｎ　ｖｉｖｏ活性を示している。

【図６Ａ】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）、アイソタイプ対照抗体、または抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）と他の薬剤との組み合わせのｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図６Ａは、ＬＬ／２マウス肺癌腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）の抗ＰＤ－Ｌ１（左）及び抗ＣＤ２０（右）との組み合わせ研究を示している。

【図６Ｂ】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）、アイソタイプ対照抗体、または抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）と他の薬剤との組み合わせのｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図６Ｂは、ＰＤ１耐性ＣＴ２６マウス結腸癌腫瘍モデル（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）における抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）の抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）との組み合わせ研究を示している。

【図６Ｃ】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）、アイソタイプ対照抗体、または抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）と他の薬剤との組み合わせのｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図６Ｃは、ＭＣ３８マウス結腸癌腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）の抗ＣＴＬＡ４との組み合わせ研究を示している。

【図６Ｄ】様々な同系マウス腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）、アイソタイプ対照抗体、または抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）と他の薬剤との組み合わせのｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を示している。図６Ｄは、ＭＣ３８マウス結腸癌腫瘍モデルにおける抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体（αＣＤ１３７－ＡＢ１）の放射線照射との組み合わせ研究を示している。

【図７】正常ヒト組織及び腫瘍からのＣＤ１３７Ｌの代表的な免疫組織化学（ＩＨＣ）染色画像を示している。ヒトの正常な乳房、肺、卵巣、及び子宮内膜組織、ならびに異なる患者からのそれぞれの腫瘍からのＦＦＰＥ切片をマウス抗ヒトＣＤ１３７Ｌ抗体により処理及び染色し、次いでＨＲＰ標識抗マウス二次抗体、続いてＤＡＢ色素原で検出した。組織スライドをヘマトキシリンで対比染色した。

【図８】安定したトランスフェクト細胞株を用いて、抗ＣＤ１３７抗体がＣＤ１３７リガンドとその受容体との間の結合相互作用に対し濃度依存的に競合する、競合アッセイにおけるαＣＤ１３７－ＡＢ１試験の結果を示している。

【発明を実施するための形態】

【００３１】

Ｉ．一般技法

本明細書において記載または言及されている技法及び手順は、概して当業者に十分理解され、従来の方法論、例えば、以下文献に記載の広く利用されている方法論などを使用して一般的に用いられている：Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　３ｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，　Ｎ．Ｙ．；Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ，　ｅｔ　ａｌ．　ｅｄｓ．，（２００３））；ｔｈｅ　ｓｅｒｉｅｓ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｉｎｃ．）：　ＰＣＲ　２：　Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｍ．Ｊ．　ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ，　Ｂ．Ｄ．　Ｈａｍｅｓ　ａｎｄ　Ｇ．Ｒ．　Ｔａｙｌｏｒ　ｅｄｓ．（１９９５））、Ｈａｒｌｏｗ　ａｎｄ　Ｌａｎｅ，　ｅｄｓ．（１９８８）　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，　ａｎｄ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃｅ

ll Culture（R. I. Freshney, ed.（1987））；Oligonucleotide Synthesis（M. J. Gait, ed., 1984）；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook（J. E. Cellis, ed., 1998）Academic Press；Animal Cell Culture（R. I. Freshney）, ed., 1987）；Introduction to Cell and Tissue Culture（J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998）Plenum Press；Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures（A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993−8）J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology（D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.）；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells（J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987）；PCR: The Polymerase Chain Reaction,（Mullis et al., eds., 1994）；Current Protocols in Immunology（J. E. Coligan et al., eds., 1991）；Short Protocols in Molecular Biology（Wiley and Sons, 1999）；Immunobiology（C. A. Janeway and P. Travers, 1997）；Antibodies（P. Finch, 1997）；Antibodies: A Practical Approach（D. Catty., ed., IRL Press, 1988−1989）；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach（P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000）；Using Antibodies: A Laboratory Manual（E. Harlow and D. Lane（Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999）；The Antibodies（M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995）；及びCancer: Principles and Practice of Oncology（V. T. DeVita et al., eds., J. B. Lippincott Company, 1993）。

【００３２】

ＩＩ．定義

本開示を詳細に説明する前に、本開示は、特定の組成物または生体系に限定されず、言うまでもなく多様であり得ることを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。

【００３３】

本明細書及び付属の請求項で使用する単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、内容による明確な別段の定めがない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば「分子（ａ ｍｏｌｅｃｕｌｅ）」と言及した場合、任意選択で２つ以上のこのような分子の組み合わせが含まれる。

【００３４】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、当業者にとって容易に知られているそれぞれの値に対する通常の誤差範囲を指す。本明細書で「約」の値またはパラメーターに言及することは、その値またはパラメーターをそれ自体で対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

【００３５】
本明細書に記載される本開示の態様及び実施形態は、態様及び実施形態を「含む」、態様及び実施形態「からなる」、及び態様及び実施形態「から本質的になる」を含むことを理解されたい。
【００３６】
「及び／または」という用語は、本明細書で「Ａ及び／またはＢ」などの表現が使用される場合、「Ａ及びＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、ならびに「Ｂ」（単独）のいずれも含むように意図されている。同様に、「及び／または」という用語は、本明細書で「Ａ、Ｂ、及び／またはＣ」などの表現が使用される場合、以下の実施形態の各々を包含するように意図されている：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。
【００３７】
「抗体」という用語は、本明細書において最も広い意味で使用され、所望の生物学的活性を示す限り、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体フラグメント（例えば、単鎖可変フラグメントまたはｓｃＦｖ）を具体的に包含する。
【００３８】
「抗体」という用語は、当該技術分野で認識されている用語であり、２つの同一の重（Ｈ）鎖及び２つの同一の軽（Ｌ）鎖からなる基本的な４ポリペプチド鎖構造を有する抗原結合タンパク質（すなわち免疫グロブリン）を指し得る。各々のＬ鎖は、１つの共有ジスルフィド結合によってＨ鎖に連結され、一方で２つのＨ鎖は、Ｈ鎖のアイソタイプに応じて１つ以上のジスルフィド結合によって互いに連結される。各重鎖は、Ｎ末端に、可変領域（本明細書ではV_Hと略す）とそれに続く定常領域を有する。重鎖定常領域は、３つのドメイン、C_{H1}、C_{H2}、及びC_{H3}からなる。各軽鎖は、Ｎ末端に可変領域（本明細書ではV_Lと略す）とそれに続く他端の定常領域を有する。軽鎖定常領域は、１つのドメイン、C_Lからなる。V_Lは、V_Hと並列し、C_Lは、重鎖の第１定常ドメイン（ＣＨ１）と並列する。V_H及びV_Lの対形成は、共に単一の抗原結合部位を形成する。ＩｇＭ抗体は、Ｊ鎖と呼ばれるさらなるポリペプチドを伴って５つの基本的なヘテロ四量体単位からなり、したがって、１０の抗原結合部位を含むが、一方で分泌されたＩｇＡ抗体は、重合してＪ鎖と共に２～５個の基本的な４本鎖単位からなる多価集合体を形成することができる。
【００３９】
V_H及びV_L領域は、構造解析及び配列解析に基づいて、超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる超可変の領域にさらに細分化できる。ＨＶＲには、フレームワーク領域（ＦＷ）と呼ばれる、より保存された領域が散在している。比較のために、Ｙｖｏｎｎｅ Ｃｈｅｎ等によるＫａｂａｔ ＣＤＲ定義（Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ａｎ Ｏｐｔｉｍｉｚｅｄ Ａｎｔｉ－ＶＥＧＦ Ａｎｔｉｂｏｄｙ：Ｃｒｙｓｔａｌ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａｎ Ａｆｆｉｎｉｔｙ－ｍａｔｕｒｅｄ Ｆａｂ ｉｎ Ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ Ａｎｔｉｇｅｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（１９９９） ２９３，８６５－８８１）を以下に列挙する。各々のV_H及びV_Lは、アミノ末端からカルボキシ末端に向けて以下の順番：ＦＷ１、ＨＶＲ１、ＦＷ２、ＨＶＲ２、ＦＷ３、ＨＶＲ３、ＦＷ４で配置された、３つのＨＶＲ及び４つのＦＷからなる。本開示を通じて、重鎖の３つのＨＶＲは、ＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、及びＨＶＲ＿Ｈ３と呼ばれる。同様に、軽鎖の３つのＨＶＲは、ＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、及びＨＶＲ＿Ｌ３と呼ばれる。
【００４０】
重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第１成分（Ｃ１ｑ）を含む宿主の組織または因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介することができ

る。軽鎖及び重鎖内では、可変領域と定常領域は約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域で結合され、重鎖は約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む。概して、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．，ｅｄ．，２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９））を参照されたい。

【００４１】

いずれかの脊椎動物由来のＬ鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと呼ばれる２つの明確に異なるタイプのうちの一方に割り当てることができる。それらの重鎖の定常ドメイン（ＣＨ）のアミノ酸配列に応じて、抗体は異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。５つのクラスの抗体が存在する：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭ、それぞれα（アルファ）、δ（デルタ）、ε（イプシロン）、γ（ガンマ）、及びμ（ミュー）と呼ばれる重鎖を有する。抗体のＩｇＧクラスは、ガンマ重鎖Ｙ１～Ｙ４によって、それぞれ４つのサブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４にさらに分類できる。

【００４２】

抗体の「抗体誘導体」または「誘導体」という用語は、抗体が結合するのと同一の抗原（例えば、ＣＤ１３７）に結合することができ、追加の分子エンティティに連結された抗体のアミノ酸配列を含む分子を指す。抗体誘導体に含まれる抗体のアミノ酸配列は、抗体の、完全長重鎖、完全長軽鎖、完全長重鎖の任意の部分もしくは複数部分、完全長軽鎖の任意の部分もしくは複数部分、抗体の任意の他のフラグメント（複数可）、または完全抗体であり得る。追加の分子エンティティは、化学分子または生物学的分子であり得る。追加の分子エンティティの例には、化学基、アミノ酸、ペプチド、タンパク質（酵素、抗体など）、及び化合物が含まれる。追加の分子エンティティは、検出剤、標識、マーカー、医薬品、または治療薬としての使用など、任意の有用性を有し得る。抗体のアミノ酸配列は、化学的カップリング、遺伝的融合、非共有結合、またはその他の方法により、追加の分子エンティティに結合または連結してもよい。「抗体誘導体」という用語はまた、キメラ抗体、ヒト化抗体、ならびに保存アミノ酸の置換、付加、及び挿入など、抗体（例えば、ＣＤ１３７抗体）のアミノ酸配列の修飾から誘導される分子を含む。

【００４３】

抗体の「抗原結合フラグメント」または「抗原結合部分」という用語は、抗体が結合する抗原（例えば、ＣＤ１３７）に結合する能力を保持する抗体の１つ以上の部分を指す。抗体の「抗原結合フラグメント」の例には、（ｉ）V_L、V_H、C_L、及びC_{H1}ドメインからなる一価フラグメントであるＦａｂフラグメント；（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメントである$F(ab')_2$フラグメント；（ｉｉｉ）V_H及びC_{H1}ドメインからなるＦｄフラグメント；（ｉｖ）抗体の単一アームのV_L及びV_HドメインからなるＦｖフラグメント、（ｖ）V_HドメインからなるｄＡｂフラグメント（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６（１９８９））；（ｖｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）が含まれる。

【００４４】

「結合分子」という用語は、（１）抗体、（２）抗体の抗原結合フラグメント、及び（３）抗体の誘導体を包含し、それぞれ本明細書で定義されるとおりである。

【００４５】

「ＣＤ１３７に結合すること」、「ＣＤ１３７に結合する」、「ＣＤ１３７へと結合すること」、または「ＣＤ１３７へと結合する」という用語は、本明細書で定義される結合分子の、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイなどのｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイにおける、１００ｎＭ以下の親和性（K_D）でのヒトＣＤ１３７への結合を指す。

【００４６】

「ＣＤ１３７」及び「ＣＤ１３７受容体」という用語は、本願において交換可能に使用され、ヒトＣＤ１３７受容体、ならびにその変異体、アイソフォーム、及び種相同体を含む。したがって、本明細書で定義及び開示される結合分子は、ヒト以外の種由来のＣＤ１

３７にも結合し得る。他の場合、結合分子はヒトＣＤ１３７に完全に特異的であり得、種または他のタイプの交差反応性を示さないものであり得る。

【００４７】

「ＣＤ１３７抗体」という用語は、本明細書で定義されるように、ヒトＣＤ１３７受容体に結合することができる抗体を指す。

【００４８】

「キメラ抗体」という用語は、ヒト抗体から誘導される可変領域及びマウス免疫グロブリン定常領域を有するものなど、異なる動物種に由来するアミノ酸配列を含む抗体を指す。

【００４９】

「結合について競合する」という用語は、それらの結合標的への結合における２つの抗体の相互作用を指す。一次抗体とその同族エピトープとの結合が、二次抗体の非存在下の一次抗体の結合と比較して二次抗体の存在下で検出可能に減少する場合、一次抗体は結合について二次抗体と競合する。代替的に、二次抗体のそのエピトープへの結合もまた、一次抗体の存在下で検出可能に減少する場合は、必ずしもそうであることはないが、そうである可能性がある。すなわち、一次抗体のそれぞれのエピトープへの結合を二次抗体が阻害することなく、一次抗体は、二次抗体のそのエピトープへの結合を阻害することができる。しかしながら、各抗体が、他の抗体とその同族のエピトープとの結合を検出可能に阻害する場合、同程度、それ以上、またはそれ以下の範囲で、抗体はそれぞれのエピトープ（複数可）の結合について互いに「交差競合」すると言われる。

【００５０】

「エピトープ」という用語は、抗体（またはその抗原結合フラグメント）が結合する抗原の一部を指す。エピトープは、タンパク質の三次フォールディングによって並置された連続アミノ酸または非連続アミノ酸の両方から形成し得る。連続アミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒への暴露時に保持されるが、三次フォールディングによって形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒による処置で失われる。エピトープは、特有の空間的コンフォメーションで様々な数のアミノ酸を含むことができる。エピトープの空間的コンフォメーションを決定する方法には、例えば、Ｘ線結晶学、２次元核磁気共鳴、質量分析と組み合わせた重水素水素交換、または部位特異的変異導入、または抗原とその結合抗体及びその変異体との複合体構造の計算モデリングと組み合わせて使用される全ての方法が含まれる。例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇ．Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．（１９９６）を参照されたい。抗原の所望のエピトープが決定されると、例えば、本明細書に記載の技術を使用して、そのエピトープに対する抗体を生成することができる。抗体の生成と特性解析により、所望のエピトープに関する情報を解明できる。この情報から、同一のエピトープへの結合について競合的に抗体をスクリーニングすることができる。これを達成するためのアプローチは、相互競合研究を実施して、互いに競合的に結合する抗体、すなわち、抗原への結合について競合する抗体を見つけることである。相互競合に基づいて抗体を「ビニング」するためのハイスループットプロセスは、ＰＣＴ公開番号ＷＯ０３／４８７３１に記載されている。

【００５１】

「生殖系列」という用語は、生殖細胞を介して親から子孫に渡されるときの抗体遺伝子及び遺伝子セグメントのヌクレオチド配列を指す。生殖系列配列は、Ｂ細胞成熟過程での組み換え及び高頻度変異事象により変化した成熟Ｂ細胞の抗体をコードするヌクレオチド配列とは区別される。

【００５２】

「グリコシル化部位」という用語は、真核細胞により糖残基の付加位置として認識されるアミノ酸残基を指す。オリゴ糖などの炭水化物が付加するアミノ酸は、典型的には、アスパラギン（Ｎ結合）、セリン（Ｏ結合）、及びトレオニン（Ｏ結合）残基である。特定

の付加部位は、典型的には、本明細書で「グリコシル化部位配列」と呼ばれるアミノ酸配列によって示される。Ｎ－結合型グリコシル化のグリコシル化部位配列は次のとおりである：－Ａｓｎ－Ｘ－Ｓｅｒ－または－Ａｓｎ－Ｘ－Ｔｈｒ－、式中、Ｘは、プロリン以外の標準的なアミノ酸のいずれでもよい。「Ｎ結合」及び「Ｏ結合」という用語は、糖分子とアミノ酸残基の間の付加部位として機能する化学基を指す。Ｎ結合型糖はアミノ基を介して付加し、Ｏ結合糖は、ヒドロキシル基を介して付加する。「グリカン占有」という用語は、グリコシル化部位に連結された（すなわち、グリカン部位が占有されている）糖部分の存在を指す。ポリペプチド上に少なくとも２つの潜在的なグリコシル化部位がある場合、なし（０－グリカン部位占有）、１つ（１－グリカン部位占有）、または両方（２－グリカン部位占有）のいずれかの部位が、糖部分によって占有され得る。

【００５３】

「宿主細胞」という用語は、目的のタンパク質、タンパク質フラグメント、またはペプチドを生成するように遺伝子操作できる細胞系を指す。宿主細胞には、非限定的に、例えばＣＨＯ、ＢＨＫ、ＮＳＯ、ＳＰ２／０、ＹＢ２／０などのげっ歯類（ラット、マウス、モルモット、もしくはハムスター）、またはヒト組織もしくはハイブリドーマ細胞に由来する哺乳動物培養細胞、酵母細胞、昆虫細胞、及びトランスジェニック動物または培養組織内に含まれる細胞などの培養細胞が含まれる。この用語は、特定の対象細胞だけでなく、このような細胞の子孫も包含する。変異や環境の影響により、ある特定の修飾が後続の世代で発生する可能性があるため、このような子孫は親細胞と同一ではない可能性があるが、なおも「宿主細胞」という用語の範囲内に含まれる。

【００５４】

「ヒト抗体」という用語は、軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列全体がヒト免疫グロブリン遺伝子に由来する抗体を指す。マウス、マウス細胞、またはマウス細胞から誘導されるハイブリドーマで産生される場合、ヒト抗体はマウス糖鎖を含み得る。ヒト抗体は、当該技術分野で公知の様々な方法で調製され得る。

【００５５】

「ヒト化抗体」という用語は、ヒト抗体配列に由来するアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ヒト化抗体は、非ヒト動物または合成抗体由来のＣＤＲまたはＨＶＲの一部または全てを含むことができ、一方で抗体のフレームワーク及び定常領域は、ヒト抗体配列に由来するアミノ酸残基を含む。

【００５６】

「例示的抗体」という用語は、本開示に記載の抗体のいずれか１つを指す。これらの抗体は、どのクラスのものでもよい（例えば、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭ）。したがって、上述で特定された各抗体は、V_L及びV_H領域に対して同一のアミノ酸配列を有する５つのクラス全ての抗体を包含する。さらに、ＩｇＧクラスの抗体は、任意のサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４）のものであり得る。したがって、上述で特定されたＩｇＧサブクラスの各抗体は、V_L及びV_H領域に対して同一のアミノ酸配列を有する４つのサブクラス全ての抗体を包含する。５つのクラス及び４つのＩｇＧサブクラスのヒト抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列は、当該技術分野で公知である。

【００５７】

「単離された抗体」または「単離された結合分子」という用語は、本明細書で定義されるような抗体または結合分子を指し、（１）天然状態においてそれと付随する天然で関連付けられた成分と関連付けられていない；（２）同一種に由来する他のタンパク質を含まない；（３）異なる種の細胞によって発現される；または（４）天然に存在しない。単離された抗体の例には、ＣＤ１３７を使用してアフィニティ精製されたＣＤ１３７抗体、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでハイブリドーマまたは他の細胞株によって生成されたＣＤ１３７抗体、及びトランスジェニック動物に由来するＣＤ１３７抗体が含まれる。

【００５８】

「k_a」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度定数を指し、「k_d」と

いう用語は、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度定数を指す。

【００５９】

「K_D」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を指す。これは、k_dのk_aに対する比（すなわちk_d/k_a）から得られ、モル濃度（Ｍ）で表される。K_Dは、結合パートナーに結合する抗体の親和性の尺度として使用される。K_Dが小さければ小さいほど、抗体はより強く結合するか、または抗体と抗原の間の親和性が高くなる。例えば、ナノモル濃度（ｎＭ）の解離定数を持つ抗体は、マイクロモル濃度（μＭ）の解離定数を持つ抗体よりも特定の抗原により強く結合する。抗体のK_Dは、当該技術分野で十分に確立された方法を使用して決定することができる。抗体のK_Dを決定する１つの方法は、典型的には、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムを使用して、表面プラズモン共鳴を使用することによる。

【００６０】

哺乳動物のある特定の疾患状態に対する「予防する」または「予防すること」という用語は、疾患の発症を予防または遅延させること、またはその臨床的または無症状症状の発現を予防することを指す。

【００６１】

本明細書で使用されるとき、２つのポリペプチド配列間の「配列同一性」は、配列間で同一であるアミノ酸のパーセンテージを示す。ポリペプチドのアミノ酸配列同一性は、Ｂｅｓｔｆｉｔ、ＦＡＳＴＡ、またはＢＬＡＳＴなどの公知のコンピュータープログラムを使用して従来どおりに決定できる（例えば、Ｐｅａｒｓｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８３：６３－９８（１９９０）；Ｐｅａｒｓｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１３２：１８５－２１９（２０００）；Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）；Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｅｌｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９９７）を参照されたい）。Ｂｅｓｔｆｉｔまたは他の配列アライメントプログラムを使用して、特定の配列が、例えば参照アミノ酸配列と９５％同一であるかどうかを決定するとき、パラメーターは、同一のパーセンテージが参照アミノ酸配列の全長にわたって計算され、参照配列内のアミノ酸残基の総数の最大５％の相同性のギャップが許容されるように設定される。ポリペプチド間の同一性のパーセンテージを決定するこの前述の方法は、本明細書に開示される全てのタンパク質、フラグメント、または変異体に適用可能である。

【００６２】

本明細書で定義されるとき、結合分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との相互作用に関して、「特異的に結合する」または「～へと特異的に結合する」という用語は、所定の条件下で、動物種からの目的の抗原と、異なる動物種からの抗原オーソログとを識別する結合分子の能力を指す。ＣＤ１３７結合分子は、ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイで決定されるとき、ラットまたはマウスのＣＤ１３７に結合するＥＣ５０の５０％未満のＥＣ５０でヒトＣＤ１３７に結合する場合、ヒトＣＤ１３７に特異的に結合すると言われる。抗体の結合特異性は、当該技術分野で公知の方法を使用して決定できる。このような方法の例には、ＰＨＡ刺激一次細胞を使用するＦＡＣＳ、ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、ＲＩＡ、ＥＣＬ、ＩＲＭＡ試験、及びペプチドスキャンが含まれる。

【００６３】

本明細書で定義されるとき、結合分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との相互作用に関して、「選択的に結合する」または「～へと選択的に結合する」という用語は、所定の条件下で、動物種からの目的の抗原（ヒトＣＤ１３７など）と、同一の動物種からの異なる抗原（ヒトＣＤ４０など）とを識別する結合分子の能力を指す。ＣＤ１３７結合分子は、ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイで決定されるとき、ヒトＣＤ４０またはヒトＣＤ１３４に結合するＥＣ５０の１０％未満のＥＣ５０でヒトＣＤ１３７に結合する場合、ヒトＣＤ１３７に選択的に結合すると言われる。

【００６４】

哺乳動物のある特定の疾患状態に対する「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患状態を有する哺乳動物に望ましいまたは有益な効果を引き起こすことを指す。望ましいまたは有益な効果には、疾患の１つ以上の症状の頻度または重症度の低下（すなわち、腫瘍増殖及び／もしくは転移、または免疫細胞の数及び／もしくは活性などによって媒介される他の効果）、あるいは疾患、状態、または障害のさらなる進行の停止または阻害が含まれ得る。哺乳動物におけるがん治療の文脈では、望ましいまたは有益な効果には、がん細胞のさらなる増殖または拡散の阻害、がん細胞の死滅、がんの再発の阻害、がんに関連する疼痛の軽減、または哺乳動物の生存率の改善が含まれ得る。効果は主観的または客観的のいずれかであり得る。例えば、哺乳動物がヒトである場合、ヒトは、活力またはバイタリティーの改善、または疼痛の減少を、治療の改善または応答の自覚症状として指摘する場合がある。代替的に、臨床医は、身体検査、検査値、腫瘍マーカー、またはＸ線所見に基づいて、腫瘍サイズまたは腫瘍量の減少を指摘する場合がある。臨床医が治療に対する応答について観察する可能性のあるいくつかの臨床検査の兆候には、白血球数、赤血球数、血小板数、赤血球沈降速度、及び様々な酵素レベルなどの検査の正常化が含まれる。さらに、臨床医は、検出可能な腫瘍マーカーの減少を観察する場合がある。あるいは、ソノグラム、核磁気共鳴試験、及び陽電子放出試験など、他の試験を使用して客観的な改善を評価することができる。

【００６５】

「ベクター」という用語は、外来核酸分子を輸送することができる核酸分子を指す。外来核酸分子は、連結または組み換えなどの組み換え技術によりベクター核酸分子に連結されている。これにより、宿主細胞または生物において外来核酸分子を増殖、選択、さらに操作または発現させることができる。ベクターは、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ウイルス、またはビリオンであり得る。ベクターの１つの種類は、宿主細胞への導入の際、宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それによって、宿主ゲノムと共に複製される（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）。ベクターの別の種類は、それが導入された宿主細胞において自律的複製が可能である（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーム哺乳動物ベクター）。それらが作動可能に連結されている発現可能な外来核酸の発現を誘導することができる別の特定のタイプのベクターは、一般に「発現ベクター」と呼ばれる。発現ベクターは一般に、発現可能な外来核酸の発現を駆動する制御配列を有する。「転写ベクター」として知られるより単純なベクターは、転写のみが可能で、翻訳はできない：それらは、標的細胞で複製できるが、発現しない。「ベクター」という用語は、その機能に関係なく、全てのタイプのベクターを包含する。それらが作動可能に連結されている発現可能な核酸の発現を誘導することができるベクターは、一般に「発現ベクター」と呼ばれる。

【００６６】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣物を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸、及び後で修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、ガンマーカルボキシグルタミン酸、及びＯ－ホスホセリンである。「アミノ酸類似体」という用語は、天然に存在するアミノ酸と同一の基本化学構造を有するが、Ｃ末端カルボキシ基、Ｎ末端アミノ基、または側鎖官能基が別の官能基に化学修飾された化合物を指す。「アミノ酸模倣物」という用語は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化合物を指す。

【００６７】

本明細書で使用されるとき、２０個の従来のアミノ酸及びそれらの略語は従来の用法に従う。Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ－Ａ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｓ．Ｇｏｌｕｂ ａｎｄ Ｄ．Ｒ．Ｇｒｅｎ，Ｅｄｓ．，Ｓｉｎａｕｅｒ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｓｕｎｄｅｒｌａｎｄ，Ｍａｓｓ．（１９９１））を参照されたい。

【００６８】
「ポリペプチド」、「タンパク質」、及び「ペプチド」という用語は、本明細書では互換的に使用され、２つ以上のアミノ酸のポリマーを指し得る。
【００６９】
本明細書で交換可能に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、ＤＮＡ及びＲＮＡを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれらの類似体、あるいはＤＮＡまたはＲＮＡポリメラーゼによりまたは合成反応によりポリマーに組み込むことができる任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びその類似体などの修飾ヌクレオチドを含むことができる。存在する場合、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーの集成の前に付与されても後に付与されてもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断され得る。ポリヌクレオチドは、標識との結合などの、合成後になされた修飾（複数可）を含むことができる。他のタイプの修飾としては、例えば、天然に存在するヌクレオチドのうちの１つ以上を類似体と置換する「キャップ」、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷性結合（例えば、メチルホスホン酸塩、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメート等）によるもの、及び電荷性結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート等）によるもの、例えば、タンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ－Ｌ－リジン等）等の懸垂部分を含むもの、挿入剤（例えば、アクリジン、ソラーレン等）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属等）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、アルファアノマー核酸等）によるもの、ならびにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態が挙げられる。さらに、糖類に通常存在するヒドロキシル基のいずれかが、例えば、ホスホネート基、ホスフェート基によって置換されてもよく、標準の保護基によって保護されてもよく、または活性化されてさらなるヌクレオチドに対するさらなる結合を調製してもよく、または固体もしくは半固体の支持体と結合してもよい。５’及び３’末端のＯＨは、リン酸化することができ、またはアミンもしくは１～２０個の炭素原子からの有機キャッピング基部分によって置換することができる。他のヒドロキシルも標準的な保護基に誘導体化され得る。ポリヌクレオチドは、例えば、２’－Ｏ－メチル－、２’－Ｏ－アリル、２’－フルオロまたは２’－アジド－リボース、炭素環糖の類似体、α－アノマー糖、アラビノース、キシロースまたはリキソースなどのエピマー糖、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、アクリル酸類似体、及びメチルリボシドなどの塩基性ヌクレオシド類似体を含む、当技術分野で一般的に公知のリボース糖またはデオキシリボース糖の類似形態も含むことができる。１つ以上のホスホジエステル結合は、代替的な連結基に置き換えられてもよい。これらの代替的な連結基としては、リン酸がＰ（Ｏ）Ｓ（「チオエート」）、Ｐ（Ｓ）Ｓ（「ジチオエート」）、（Ｏ）ＮＲ２（「アミデート」）、Ｐ（Ｏ）Ｒ、Ｐ（Ｏ）ＯＲ’、ＣＯ、またはＣＨ２（「ホルムアセタール」）に置き換えられる実施形態が挙げられるが、これらに限定されず、各ＲまたはＲ’は独立して、Ｈであるか、または置換もしくは非置換アルキル（１－２０Ｃ）（必要に応じてエーテル（－Ｏ－）結合を含有する）、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラルジルである。ポリヌクレオチド内の全ての結合が同一である必要はない。前述の説明は、ＲＮＡ及びＤＮＡを含む、本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用される。
【００７０】
「単離された核酸」という用語は、核酸の天然源に存在する他の核酸分子から分離された、ゲノム、ｃＤＮＡ、もしくは合成起源、またはそれらの組み合わせの核酸分子を指す。例えば、ゲノムＤＮＡに関して、「単離された」という用語には、ゲノムＤＮＡが天然で関連している染色体から分離された核酸分子が含まれる。好ましくは、「単離された」核酸は、天然で核酸に隣接する配列（すなわち、目的の核酸の５’及び３’末端に位置する配列）を含まない。例えば、ゲノムＤＮＡに関して、「単離された」という用語には、ゲノムＤＮＡが天然で関連している染色体から分離された核酸分子が含まれる。好ましく

は、「単離された」核酸は、天然で核酸に隣接する配列（すなわち、目的の核酸の５’及び３’末端に位置する配列）を含まない。

【００７１】

本明細書で使用されるとき、用語「バイオマーカー」または「マーカー」とは、一般的に、対象の組織もしくは細胞の中もしくは上での発現、または対象の組織もしくは細胞により分泌されるものが公知の方法（または本明細書に開示される方法）によって検出され得る分子（例えば、プレｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ、タンパク質等）を指し、治療レジメン（例えば、抗ＣＤ１３７抗体を含む治療、チェックポイント遮断免疫療法を含む治療等）に対する対象の感受性を予測するものであるか、または予測する（もしくは予測を援助する）ために使用され得、またいくつかの実施形態では当該治療レジメンに対する対象の応答性を予測する（または予測を援助する）ために使用され得る。

【００７２】

本明細書で使用されるとき、「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／または生理学的特徴に基づいて特徴付けられる、及び／または同定される細胞及び／または他の分子のエンティティを含む、目的対象から得られるまたは目的対象由来の組成物を指す。

【００７３】

本明細書で使用されるとき、「組織または細胞試料」とは、対象または患者の組織から得られる同様の細胞の集合を指す。組織または細胞試料の供給源は、新鮮、凍結、及び／または保管された臓器もしくは組織試料または生検もしくは吸引液からの固形組織；血液または任意の血液組成成分；脳脊髄液、羊膜液、腹腔液、または組織液などの体液；対象の妊娠期間または発育における任意の時点からの細胞であり得る。また、組織試料は、初代細胞であっても培養細胞であってもよい。任意選択で、組織または細胞試料は疾患組織または臓器から得られる。組織試料は、自然界の組織とは天然には混ざり合わない化合物、例えば、防腐剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養素、抗生物質などを含んでもよい。

【００７４】

本明細書で使用されるとき、「対象」、「患者」、「個体」はヒトまたは非ヒト動物を指し得る。「非ヒト動物」とは、ヒトに分類されない任意の動物、例えば、飼育動物、家畜、または動物園の動物、競技用動物、ペット動物（例えば、イヌ、ウマ、ネコ、ウシ等）、及び研究に使用される動物を指し得る。研究動物とは、非限定的に、線虫、節足動物、脊椎動物、哺乳動物、カエル、げっ歯類（例えば、マウスまたはラット）、魚類（例えば、ゼブラフィッシュまたはフグ）、鳥類（例えば、ニワトリ）、イヌ、ネコ、及び非ヒト霊長類（例えば、アカゲザル、カニクイザル、チンパンジー等）を指し得る。いくつかの実施形態では、対象、患者、または個体はヒトである。

【００７５】

「哺乳動物」という用語は、哺乳綱の任意の動物種を指す。哺乳動物の例には以下が含まれる：ヒト；ラット、マウス、サル、及びモルモットなどの実験動物；ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、及びブタなどの家畜；ならびにライオン、トラ、ゾウなどの飼育下の野生動物。

【００７６】

本明細書で使用されるとき、「参照値」または「参照レベル」とは、絶対値；相対値；上限及び／または下限を有する値；値の範囲；平均値（ａｖｅｒａｇｅ　ｖａｌｕｅ）；中央値；平均値（ｍｅａｎ　ｖａｌｕｅ）；あるいは特定のレベルまたはベースラインレベルと比較した値であり得る。

【００７７】

「有効量」とは、１つ以上の所望または指示される効果（治療的結果または予防的結果を含む）を達成するために必要な、薬用量及び時間期間における少なくとも有効な量を指す。有効量は、１回以上の投与でもたらされ得る。本開示の目的に関しては、薬物、化合物、または医薬組成物の有効量は、予防的または治療的治療を直接または間接的に達成するのに十分な量である。臨床的文脈において理解されるように、有効量の薬物、化合物、

または医薬組成物は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と併せて達成される場合も達成されない場合もある。したがって、「有効量」は１つ以上の治療薬を投与する文脈で検討され得、単一薬剤は、望ましい結果が１つ以上の他の薬剤と併せて達成され得るか、または達成される場合、有効量で投与されるとみなすことができる。

【００７８】

ＩＩＩ．方法

概要

本開示のある特定の態様は、対象から得られた１つ以上の試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルに基づいて有効量の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）を投与することにより、対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法に関する。

【００７９】

本開示の他の態様は、対象から得られた１つ以上の試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現を測定することにより、対象がある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）に応答する可能性があるかどうかを判定する方法に関する。

【００８０】

本開示の他の態様は、対象がその療法に応答する可能性があることが判定された後に、有効量の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）を投与することにより、対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法に関する。

【００８１】

本開示の他の態様は、対象から得られた１つ以上の試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルに基づいて、ある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）を受けるまたは受けない対象を選択することに関する。

【００８２】

本開示の他の態様は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現を測定することにより、ある特定の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法、チェックポイント遮断免疫療法）に対する対象の応答性を予測する、及び／または対象の治療及び／または当該療法に対する応答性をモニターするための方法に関する。

【００８３】

本開示のまた他の態様は、患者から得られた１つ以上の試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現のレベルに基づいて、患者を特定の治療レジメン群に陽性／陰性分類する方法に関する。

【００８４】

ＣＤ１３７Ｌ発現の測定

いくつかの実施形態では、本開示は、試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現のレベルを測定することに関する。いくつかの実施形態では、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することは、ＣＤ１３７Ｌをコードする核酸分子の発現のレベルを測定すること（例えば、ＣＤ１３７Ｌをコードする遺伝子からのＲＮＡ（例えば、プレｍＲＮＡまたはｍＲＮＡ）転写物発現のレベルを測定すること）、及び／またはＣＤ１３７Ｌのタンパク質発現のレベルを測定することを含む。ヒトＣＤ１３７Ｌをコードする例示的な核酸の核酸配列、及び例示的なヒトＣＤ１３７Ｌポリペプチドのアミノ酸配列を以下に示す。

ＣＤ１３７Ｌ核酸配列：

ａｔｇｇａａｔａｃｇｃｃｔｃｔｇａｃｇｃｔｔｃａｃｔｇｇａｃｃｃｃｇａａｇｃｃｃ
ｃｇｔｇｇｃｃｔｃｃｃｇｃｇｃｃｃｃｇｃｇｃｔｃｇｃｇｃｃｔｇｃｃｇｃｇｔａｃｔ
ｇｃｃｔｔｇｇｇｃｃｃｔｇｇｔｃｇｃｇｇｇｇｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｔｇ
ｃｔｃｇｃｔｇｃｃｇｃｃｔｇｃｇｃｃｇｔｃｔｔｃｃｔｃｇｃｃｔｇｃｃｃｃｔｇｇｇ
ｃｃｇｔｇｔｃｃｇｇｇｇｃｔｃｇｃｇｃｃｔｃｇｃｃｃｇｇｃｔｃｃｇｃｇｇｃｃａｇ
ｃｃｃｇａｇａｃｔｃｃｇｃｇａｇｇｇｔｃｃｃｇａｇｃｔｔｔｃｇｃｃｃｇａｃｇａｔ
ｃｃｃｇｃｃｇｇｃｃｔｃｔｔｇｇａｃｃｔｇｃｇｇｃａｇｇｇｃａｔｇｔｔｔｇｃｇｃ
ａｇｃｔｇｇｔｇｇｃｃｃａａａａｔｇｔｔｃｔｇｃｔｇａｔｃｇａｔｇｇｇｃｃｃｃｔ

ｇａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｇａｃｃｃａｇｇｃｃｔｇｇｃａｇｇｃｇｔｇｔｃｃｃｔｇ
ａｃｇｇｇｇｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔａｃａａａｇａｇｇａｃａｃｇａａｇｇａｇｃｔｇｇ
ｔｇｇｔｇｇｃｃａａｇｇｃｔｇｇａｇｔｃｔａｃｔａｔｇｔｃｔｔｃｔｔｔｃａａｃｔ
ａｇａｇｃｔｇｃｇｇｃｇｃｇｔｇｇｔｇｇｃｃｇｇｃｇａｇｇｇｃｔｃａｇｇｃｔｃｃ
ｇｔｔｔｃａｃｔｔｇｃｇｃｔｇｃａｃｃｔｇｃａｇｃｃａｃｔｇｃｇｃｔｃｔｇｃｔｇ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｇｃｃｇｃｃｃｔｇｇｃｔｔｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｃａｃｃ
ｃｇｃｃｔｃｃｔｃｃｇａｇｇｃｔｃｇｇａａｃｔｃｇｇｃｃｔｔｃｇｇｔｔｔｃｃａｇ
ｇｇｃｃｇｃｔｔｇｃｔｇｃａｃｃｔｇａｇｔｇｃｃｇｇｃｃａｇｃｇｃｃｔｇｇｇｃｇ
ｔｃｃａｔｃｔｔｃａｃａｃｔｇａｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｇｃｃａｔｇｃｃｔｇｇｃａ
ｇｃｔｔａｃｃｃａｇｇｇｃｇｃｃａｃａｇｔｃｔｔｇｇｇａｃｔｃｔｔｃｃｇｇｇｔｇ
ａｃｃｃｃｃｇａａａｔｃｃｃａｇｃｃｇｇａｃｔｃｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｇｔｃｇｇ
ａａ（配列番号５２９）

ＣＤ１３７Ｌポリペプチド配列：

ＭＥＹＡＳＤＡＳＬＤ　ＰＥＡＰＷＰＰＡＰＲ　ＡＲＡＣＲＶＬＰＷＡ　ＬＶＡＧＬＬＬ
ＬＬＬ　ＬＡＡＡＣＡＶＦＬＡ
ＣＰＷＡＶＳＧＡＲＡ　ＳＰＧＳＡＡＳＰＲＬ　ＲＥＧＰＥＬＳＰＤＤ　ＰＡＧＬＬＤＬ
ＲＱＧ　ＭＦＡＱＬＶＡＱＮＶ
ＬＬＩＤＧＰＬＳＷＹ　ＳＤＰＧＬＡＧＶＳＬ　ＴＧＧＬＳＹＫＥＤＴ　ＫＥＬＶＶＡＫ
ＡＧＶ　ＹＹＶＦＦＱＬＥＬＲ
ＲＶＶＡＧＥＧＳＧＳ　ＶＳＬＡＬＨＬＱＰＬ　ＲＳＡＡＧＡＡＡＬＡ　ＬＴＶＤＬＰＰ
ＡＳＳ　ＥＡＲＮＳＡＦＧＦＱ
ＧＲＬＬＨＬＳＡＧＱ　ＲＬＧＶＨＬＨＴＥＡ　ＲＡＲＨＡＷＱＬＴＱ　ＧＡＴＶＬＧＬ
ＦＲＶ　ＴＰＥＩＰＡＧＬＰＳ
ＰＲＳＥ（配列番号５３０）

【００８５】

いくつかの実施形態では、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、ＣＤ１３７ＬのＲＮＡ転写物発現のレベルを決定することにより測定される。試料におけるＲＮＡ転写物レベルを測定する適切な方法は当技術分野で公知であり、例えば、ノーザンブロット分析、ヌクレアーゼ保護アッセイ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、ＰＣＲ分析（例えば、ｑＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、ＲＴ－ｑＰＣＲ等）、及び次世代シークエンシング（例えば、ＲＮＡｓｅｑ）がこれに含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの転写物発現のレベルは、ＲＴ－ＰＣＲ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、及び／またはＲＮＡｓｅｑによって測定される。

【００８６】

いくつかの実施形態では、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、ＣＤ１３７Ｌのタンパク質発現のレベルを決定することにより測定される。試料におけるタンパク質の発現を測定する適切な方法は当技術分野において公知であり、例えば、免疫測定法、免疫組織化学検査（ＩＨＣ）、ＰＥＴイメージング、ウェスタンブロッティング、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、フローサイトメトリー、及び質量分析がこれに含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌタンパク質発現のレベルは、免疫測定法、ウェスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、ＩＨＣ、及び／またはフローサイトメトリーによって測定される。

【００８７】

対象

いくつかの実施形態では、本開示は、がんを患っているか、またはがんを患っていると考えられる対象に関する。いくつかの実施形態では、対象は、がんと診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、がんと診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、がんを発症するリスクがある。

【００８８】

対象は、当技術分野で公知の任意のがんを患っているか、または患っていると考えるこ

とができ、このようながんには例えば以下のものが含まれる：気管支癌（例えば、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌、及び腺癌）、肺胞細胞癌、気管支腺腫、軟骨腫過誤腫（非がん性）、中皮腫、肉腫（がん性）などの肺癌；粘液腫、線維腫、横紋筋腫などの心臓癌；骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、巨細胞腫、軟骨肉腫、多発性骨髄腫、骨肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、ユーイング腫瘍（ユーイング肉腫）、及び細網肉腫などの骨癌；神経膠腫（例えば、多形性膠芽腫）、悪性星状細胞腫、星状細胞腫、乏突起神経膠腫、髄芽腫、脊索腫、神経鞘腫、上衣腫、髄膜腫、下垂体腺腫、松果体腫、骨腫、血管芽腫、頭蓋咽頭腫、脊索腫、胚細胞腫、奇形腫、類皮嚢胞、及び血管腫などの脳癌；副腎癌（例えば、副腎皮質癌）；食道癌、平滑筋腫、類表皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、胃腺癌、腸脂肪腫、腸神経線維腫、腸線維腫、大腸ポリープ、結腸及び結腸直腸癌などの消化器系のがん；肝細胞腺腫、血管腫、肝細胞癌、線維層癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫などの肝臓癌；腎腺癌、腎乳頭細胞癌、腎細胞癌、腎明細胞癌、副腎腫、腎盂の移行上皮癌などの腎癌；膀胱癌；急性リンパ性（リンパ芽球性）白血病、急性骨髄性（骨髄球性、骨髄性、骨髄芽球性、骨髄単球性）白血病、慢性リンパ球性白血病（例えば、セザリー症候群及び有毛細胞白血病）、慢性骨髄性（骨髄性、骨髄性、顆粒球性）白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、菌状息肉腫、及び骨髄増殖性疾患（真性赤血球増加症、骨髄線維症、血小板血症、慢性骨髄性白血病などの骨髄増殖性疾患を含む）などの血液癌；基底細胞癌、扁平上皮癌、黒色腫、カポジ肉腫、パジェット病などの皮膚癌；頭頸部癌；網膜芽細胞腫や眼内黒色腫などの眼関連のがん；良性前立腺過形成、前立腺癌、及び精巣癌（例えば、セミノーマ、奇形腫、胚性癌、生殖細胞癌、絨毛癌）などの男性生殖器系のがん；乳癌；子宮癌（子宮内膜癌及び子宮癌肉腫）、子宮頸癌（子宮頸癌）、卵巣の癌（卵巣癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌）、外陰癌、膣癌、卵管癌、及び胞状奇胎などの女性生殖器系のがん；甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌、未分化癌、または髄様癌を含む）及び胸腺腫；褐色細胞腫（副腎）及び傍神経節腫；副甲状腺の非がん性増殖；ならびに膵臓癌。

【００８９】

いくつかの実施形態では、対象は、過去に１つ以上の抗がん療法を受けたことがない。いくつかの実施形態では、対象は、過去に１つ以上の抗がん療法を受けたことがある、及び／または現在１つ以上の抗がん療法を受けている。

【００９０】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は以下のことに有用である：（例えば、本明細書に記載の）抗ＣＤ１３７抗体療法及び／または（例えば、本明細書に記載の）チェックポイント遮断免疫療法を用いた治療に応答する可能性があるまたは可能性がないがんを有する対象を同定すること；抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法を投与するための対象の選択を援助すること；抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法を用いて対象を治療したときの成功の可能性を予測すること；抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法を用いて治療した対象における疾患進行を評価またはモニターすること；抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法を用いた治療有効性を評価またはモニターすること；及び／または対象の予後を判定すること。

【００９１】

対象から得られた試料

いくつかの実施形態では、本開示は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することに関する。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、対象から得られた１つ以上（例えば、１つ以上、２つ以上、３つ以上、４つ以上等）の試料において測定する。疾患細胞及び／または目的標的（例えば、全長ＣＤ１３７Ｌ、可溶性ＣＤ１３７Ｌフラグメントを含めたＣＤ１３７Ｌフラグメント）を含むことが知られているまたは含むと考えられている組織及び／または体液の形態をとる任意の適切な試料が、本明細書に記載の方法で使用することができ、例えば、喀痰、胸膜液、リンパ液、骨髄、血液、血漿、血清、尿、組織試料（がん細胞を含むことが知られているまたは

含むと予想される試料）、腫瘍試料、腫瘍生検等がこれに含まれる。いくつかの実施形態では、試料は血清試料である。いくつかの実施形態では、試料は腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、試料は腫瘍生検である。いくつかの実施形態では、試料は１つ以上のがん細胞を含む。

【００９２】

適切な組織及び／または体液試料を得る方法（例えば、特定のタイプ、位置、疾患組織等から代表的な試料を得るのに適した方法）は当業者に周知されており、例えば、切除、骨髄生検または骨髄吸引、内視鏡生検または内視鏡吸引（例えば、膀胱鏡検査、気管支鏡検査、結腸鏡検査等）、針生検または針吸引（例えば、穿刺吸引、コア針生検、吸引生検、画像誘導下生検等）、皮膚生検（例えば、薄片生検、パンチ生検、切開生検、切除生検等）、様々な他の外科組織（例えば、腫瘍組織）の生検及び／または切除戦略、ならびに体液収集（例えば、採尿、血液、血清、血漿、喀痰等）がこれに含まれる。

【００９３】

いくつかの実施形態では、対象から得られた１つ以上の試料における疾患（例えば、がん性）細胞が濃縮される。組織または体液調製物における疾患（例えば、がん性）細胞の濃縮方法は当技術分野で公知であり、例えば、フローサイトメトリーにより正常細胞から疾患（例えば、がん性）細胞を分離することによる方法がこれに含まれる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、濃縮試料において測定される。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、単離後に濃縮されていない、または別の方法で改変されていない試料において測定される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、１つ以上の試料は、従来の方法論によって固定（すなわち、保存）される（例えば、“Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｔｈｅ Ａｒｍｅｄ Ｆｏｒｃｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，” ３rd ｅｄｉｔｉｏｎ（１９６０）Ｌｅｅ Ｇ．Ｌｕｎａ，ＨＴ（ＡＳＣＰ）Ｅｄｉｔｏｒ，Ｔｈｅ Ｂｌａｋｓｔｏｎ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｔｈｅ Ａｒｍｅｄ Ｆｏｒｃｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ（１９９４）Ｕｌｒｅｋａ Ｖ．Ｍｉｋｅｌ，Ｅｄｉｔｏｒ，Ａｒｍｅｄ Ｆｏｒｃｅｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．を参照されたい）。固定液の選択は、当業者により、試料が分析される目的のために決定され得る。固定の長さは、当業者に認識されるように、使用する組織試料及び固定液（例えば、中性緩衝ホルマリン、パラホルムアルデヒド等）のサイズ及びタイプに依存する。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、固定されている試料において測定される。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、単離後に固定されていない、または別の方法で改変されていない試料において測定される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、１つ以上の試料は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法）による投与の前に対象から得られる。いくつかの実施形態では、１つ以上の試料は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法）の第１及び／または後続の用量の投与の後に対象から得られる。いくつかの実施形態では、１つ以上の試料は、抗がん療法レジメン（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法）の完了後に対象から得られる。いくつかの実施形態では、１つ以上の試料は、抗がん療法レジメン（例えば、抗ＣＤ１３７抗体療法及び／またはチェックポイント遮断免疫療法）の前、最中、及び完了後に対象から得られる。

【００９６】

参照レベルとの比較

いくつかの実施形態では、本開示は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルをＣＤ１３７Ｌの発現の参照レベルと比較することに関する。いくつかの実施形態では、参照レベルは、参照試料（例えば、参照細胞（Ｒａｊｉ（ＡＴＣＣ、ＣＣ－８６）またはＤａｕｄｉ（ＡＴＣＣ、ＣＣＬ－２１３）細胞株を含むがこれに限定されない細胞株など）、抗ＣＤ１３７抗体療法に応答性であると判定された１例以上の患者から採取された対応する試料、抗ＣＤ１３７抗体療法に非応答性であると判定された１例以上の患者から採取された対応する試料、対応する隣接正常組織等）におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、対象の試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定するのに使用されたものと同じ方法を用いて、参照試料において測定される。いくつかの実施形態では、参照レベルは、対象の試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定するのに使用されたものとは異なる方法を用いて、参照試料において測定される。

【００９７】

理論に束縛されることは望まないが、抗ＣＤ１３７抗体処置は、ＣＤ１３７Ｌ：ＣＤ１３７相互作用ほど顕著には免疫細胞上のＣＤ１３７の下方調節をもたらさない可能性があると考えられている。そのため、低いＣＤ１３７Ｌ発現を有する腫瘍またはがん細胞は、（例えば、相互作用細胞においてＣＤ１３７の下方調節を引き起こすより高いレベルのＣＤ１３７Ｌ発現を有する腫瘍またはがん細胞と比較して）より高いＣＤ１３７を有する抗腫瘍Ｔ細胞と相互作用する可能性がある。さらに、ＣＤ１３７ＬのＣＤ１３７との結合を遮断する抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体の使用は、ＣＤ１３７シグナリングを刺激し、一方で応答細胞におけるＣＤ１３７のＣＤ１３７Ｌ媒介下方調節を遮断するという点において、有利であり得る。

【００９８】

いくつかの実施形態では、参照レベルは、１つ以上の参照細胞におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベル（例えば、発現の平均レベル）である。いくつかの実施形態では、１つ以上の参照細胞は、がん患者から単離された疾患組織から採取された細胞（例えば、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、子宮頸癌または子宮頸管内癌、胆管癌、結腸腺癌、結腸直腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、食道癌、多形膠芽腫及び／または低悪性度グリオーマ、頭頸部扁平上皮癌、腎嫌色素、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、低悪性度グリオーマ、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫または傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、胃または食道癌、精巣胚細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮体部内膜癌、子宮癌肉腫、ブドウ膜黒色腫などを患っている患者からの１つ以上のがん細胞、等）である。いくつかの実施形態では、１つ以上の参照細胞は、がん細胞株（例えば、肝臓癌細胞株、結腸癌細胞株、黒色腫細胞株、肺癌細胞株、膵臓癌細胞株、前立腺癌細胞株、Ｂ細胞リンパ腫細胞株、Ｔ細胞リンパ腫細胞株等）からの１つ以上の細胞である。いくつかの実施形態では、１つ以上の参照細胞は、対象における隣接正常組織の１つ以上の細胞である（例えば、（免疫組織化学的染色などにより）患者からの腫瘍試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現を、腫瘍に隣接する正常組織におけるＣＤ１３７Ｌ発現と比較する、等）。

【００９９】

いくつかの実施形態では、参照レベルは、抗ＣＤ１３７抗体療法に応答性であると判定された１例以上の患者（例えば、臨床医により抗ＣＤ１３７抗体療法に応答性であると判定された１例以上の患者（例えば、臨床試験で抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療を受けている患者）から単離された１つ以上の試料）から単離された１つ以上の試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、抗ＣＤ１３７抗体療法に非応答性であると判定された１例以上の患者から単離された１つ以上の試料（例えば、臨床医により抗ＣＤ１３７抗体療法に非応答性であると判定された１例以上の患者（例えば、臨床試験で抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療を受けている患者）から単離された

１つ以上の試料）におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルである。
【０１００】
いくつかの実施形態では、参照レベルは、ＣＤ１３７Ｌ発現の所定のレベル（例えば、複数の参照患者から単離された疾患試料（例えば、組織生検または血清試料など）のデータベースにおけるＣＤ１３７Ｌの発現の平均レベル；複数の健康な参照患者から単離された試料（例えば、組織生検または血清試料など）のデータベースにおけるＣＤ１３７Ｌの発現の平均レベル；等）である。
【０１０１】
いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌの発現の参照レベルは発現の検出可能レベルを指す。すなわち、いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されたＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが検出不可能、例えば、検出限界未満であるときに、参照レベルよりも低いとみなされる。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されたＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約２５％低いときに、参照レベルよりも低いとみなされる。例えば、対象から得られた試料において測定されたＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％低いときに、参照レベルよりも低いとみなされる。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約１倍低いときに、参照レベルよりも低いとみなされる。例えば、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３．５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約５．５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約６．５倍、少なくとも約７倍、少なくとも約７．５倍、少なくとも約８倍、少なくとも約８．５倍、少なくとも約９倍、少なくとも約９．５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１００倍、または少なくとも約１０００倍低いときに、参照レベルよりも低いとみなされる。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、検出限界未満である。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが検出限界未満であり、一方で参照レベルが検出限界を上回るとき、検出可能であるとき、及び／またはゼロではないときに、参照レベルよりも低いとみなされる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌ発現のレベルを測定するためのアッセイを実施したときに、レベルが認識可能なシグナル、検出可能なシグナルをもたらさないとき、及び／または適切な陰性対照と有意差がない（例えば、ＣＤ１３７ＬのＲＮＡ転写物発現を測定するアッセイ（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、及び／または次世代シークエンシングなど）の検出限界を下回る、ＣＤ１３７Ｌタンパク質発現を測定するアッセイ（例えば、免疫測定法、ＰＥＴイメージング、ウェスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学検査、及び／またはフローサイトメトリーなど）の検出限界を下回る、等）ときに、レベルは検出限界未満とみなされる。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を投与される。いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに、抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定され

る。いくつかの実施形態では、対象は、抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定された後に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を投与される。いくつかの実施形態では、がんを有する対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けに選択される。いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに、抗ＣＤ１３７抗体療法への登録に陽性分類される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されたＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも少なくとも約５％高いときに、参照レベルよりも高いとみなされる。例えば、対象から得られた試料において測定されたＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％高いとき、参照レベルよりも高いとみなされる。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約１倍高いときに、参照レベルよりも高いとみなされる。例えば、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが、参照レベルよりも少なくとも約１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３．５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約５．５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約６．５倍、少なくとも約７倍、少なくとも約７．５倍、少なくとも約８倍、少なくとも約８．５倍、少なくとも約９倍、少なくとも約９．５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１００倍、または少なくとも約１０００倍高いときに、参照レベルよりも高いとみなされる。いくつかの実施形態では、参照試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、検出限界未満である。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料において測定されるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが検出限界を上回り、検出可能であり、及び／またはゼロではなく、一方で参照試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが検出限界未満であるときに、参照レベルよりも高いとみなされる。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７Ｌ発現のレベルを測定するためのアッセイを実施したときに、レベルが認識可能なシグナル、検出可能なシグナルをもたらさないとき、及び／または適切な陰性対照と有意差がない（例えば、ＣＤ１３７ＬのＲＮＡ転写物発現を測定するアッセイ（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、及び／または次世代シークエンシングなど）の検出限界を下回る、ＣＤ１３７Ｌタンパク質発現を測定するアッセイ（例えば、免疫測定法、ＰＥＴイメージング、ウェスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学検査、及び／またはフローサイトメトリーなど）の検出限界を下回る、等）ときに、レベルは検出限界未満とみなされる。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を投与される。いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに、チェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定される。いくつかの実施形態では、対象は、チェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定された後に、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を投与される。いくつかの実施形態では、がんを有する対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに、チェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けに選択される。いくつかの実施形態では、対象は、対象

から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときにチェックポイント遮断免疫療法への登録に対し陽性分類される。いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに、抗ＣＤ１３７抗体療法への登録に対し陰性分類される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体は、ＣＤ１３７の１つ以上の活性を活性化または強化する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７アゴニスト抗体は、（例えば、Ｔ細胞などのＣＤ１３７発現細胞を用いたｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで）以下の特性のうちの１つ以上を示す：Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋　Ｔ細胞）増殖の刺激、Ｔ細胞によるサイトカイン（例えば、ＩＦＮ－γ）分泌の誘導、及び（例えば、ＮＦκＢレポーターアッセイにおいて）ＮＦκＢ活性化の誘導。

【０１０７】

ＣＤ１３７Ｌ発現及び抗ＣＤ１３７抗体療法

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ることと、抗ＣＤ１３７抗体を投与する前に、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することとを含む。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、検出限界未満である。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤ１３７Ｌ発現が検出限界未満であるときに、抗ＣＤ１３７抗体を投与される。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、本明細書に記載の抗ＣＤ１３７抗体のうちのいずれか１つ以上である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があるかどうかを判定する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ることと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低いときに対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定することとを含む。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、検出限界未満である。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤ１３７Ｌ発現が検出限界未満であるときに、抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があると判定される。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象が抗ＣＤ１３７抗体に応答する可能性があることが判定された後に、有効量の抗ＣＤ１３７抗体を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、本明細書に記載の抗ＣＤ１３７抗体のうちのいずれか１つ以上である。いくつかの実施形態では、対象の応答性は治療有効性を含む。いくつかの実施形態では、対象の応答性は腫瘍体積の低減を含む。いくつかの実施形態では、対象の応答性は血清学的応答性を含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも低い場合に、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けに対象を選択することとを含む。いくつかの実施形態では、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルは、検出限界未満である。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤ１３７Ｌ発現が検出限界未満であるときに、抗ＣＤ１３７抗体を用いた治療向けに選択される。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、本明細書に記載の抗ＣＤ１３７

抗体のうちのいずれか１つ以上である。

【０１１１】

抗ＣＤ１３７抗体

いくつかの実施形態では、本開示は抗ＣＤ１３７抗体の使用に関する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒトＣＤ１３７に結合する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号５３１のアミノ酸残基３４～１０８または３４～９３内のエピトープでヒトＣＤ１３７に結合する単離された抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、表面プラズモン共鳴により測定されるとき、５０ｎＭ以下のK_DでヒトＣＤ１３７に結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、カニクイザル、マウス、ラット、及びイヌからなるリストから選択される少なくとも１つの非ヒト種と交差反応性であり得る。

【０１１２】

一態様では、本開示は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む単離された抗体を提供し、ａ）重鎖可変領域はＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、及びＨＶＲ－Ｈ３を含み、ＨＶＲ－Ｈ１は、以下からなる群から選択される式によるアミノ酸配列を含み：式（Ｉ）：Ｘ１ＴＦＸ２Ｘ３ＹＸ４ＩＨＷＶ（配列番号５３２）、式中、Ｘ１はＦもしくはＹであり、Ｘ２はＳもしくはＴであり、Ｘ３はＧ、Ｎ、もしくはＳであり、及びＸ４は、Ａ、Ｇ、もしくはＷであり；式（ＩＩ）：ＹＳＩＸ１ＳＧＸ２Ｘ３ＷＸ４ＷＩ（配列番号５３３）、式中、Ｘ１はＳもしくはＴであり、Ｘ２はＨもしくはＹであり、Ｘ３はＨもしくはＹであり、及びＸ４はＡ、Ｄ、Ｇ、Ｎ、Ｓ、もしくはＴであり；ならびに式（ＩＩＩ）：ＦＳＬＳＴＸ１ＧＶＸ２ＶＸ３ＷＩ（配列番号５３４）、式中、Ｘ１はＧもしくはＳであり、Ｘ２はＡもしくはＧであり、及びＸ３はＡ、Ｇ、Ｓ、もしくはＴであり；ＨＶＲ－Ｈ２は、以下からなる群から選択される式によるアミノ酸配列を含み：式（ＩＶ）：ＬＡＬＩＤＷＸ１Ｘ２ＤＫＸ３ＹＳＸ４ＳＬＫＳＲＬ（配列番号５３５）、式中、Ｘ１はＡ、Ｄ、もしくはＹであり、Ｘ２はＤもしくはＧであり、Ｘ３はＲ、Ｓ、もしくはＹであり、及びＸ４はＰもしくはＴであり；式（Ｖ）：ＩＧＸ１ＩＹＨＳＧＸ２ＴＹＹＸ３ＰＳＬＫＳＲＶ（配列番号５３６）、式中、Ｘ１はＤもしくはＥであり、Ｘ２はＮもしくはＳであり、及びＸ３はＮもしくはＳであり；ならびに式（ＶＩ）：ＶＳＸ１ＩＳＧＸ２ＧＸ３Ｘ４ＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦ（配列番号５３７）、式中、Ｘ１はＡ、Ｇ、Ｓ、Ｖ、もしくはＹであり、Ｘ２はＡ、Ｄ、Ｓ、もしくはＹであり、Ｘ３はＤ、Ｇ、もしくはＳであり、Ｘ４はＳもしくはＴであり；ならびにＨＶＲ－Ｈ３は、式（ＶＩＩ）によるアミノ酸配列を含む：ＡＲＸ１ＧＸ２Ｘ３Ｘ４ＶＸ５ＧＤＷＦＸ６Ｙ（配列番号５３８）、式中、Ｘ１はＥもしくはＧであり、Ｘ２はＥもしくはＳであり、Ｘ３はＤもしくはＴであり、Ｘ４はＡ、Ｔ、もしくはＶであり、Ｘ５はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｔ、もしくはＶであり、及びＸ６はＡ、Ｄ、もしくはＧであり；ならびに／またはｂ）軽鎖可変領域は、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含み、ＨＶＲ－Ｌ１は式（ＶＩＩＩ）によるアミノ酸配列を含み：Ｘ１ＡＳＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８（配列番号５３９）、式中、Ｘ１はＱもしくはＲであり、Ｘ２はＤ、Ｇ、もしくはＳであり、Ｘ３はＩもしくはＶであり、Ｘ４はＧ、Ｒ、Ｓ、もしくはＴであり、Ｘ５はＰ、Ｒ、Ｓ、もしくはＴであり、Ｘ６はＡ、Ｄ、Ｆ、Ｓ、Ｖ、もしくはＹであり、Ｘ７はＬもしくはＶであり、及びＸ８はＡ、Ｇ、もしくはＮであり；ＨＶＲ－Ｌ２は、式（ＩＸ）によるアミノ酸配列を含み：Ｘ１ＡＳＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＧＸ６（配列番号５４０）、式中、Ｘ１はＡもしくはＤであり、Ｘ２はＮ、Ｓ、もしくはＴであり、Ｘ３はＬもしくはＲであり、Ｘ４はＡ、Ｅ、もしくはＱであり、Ｘ５はＳもしくはＴであり、及びＸ６はＩもしくはＶであり；ならびにＨＶＲ－Ｌ３は、以下からなる群から選択される式によるアミノ酸配列を含み：式（Ｘ）：ＹＣＱＱＸ１ＹＸ２Ｘ３Ｘ４Ｔ（配列番号５４１）、式中、Ｘ１はＡ、Ｇ、Ｓ、もしくはＹであり、Ｘ２はＱ、Ｓ、もしくはＹであり、Ｘ３はＩ、Ｌ、Ｔ、もしくはＹであり、及びＸ４はＩ、Ｓ、Ｖ、もしくはＷであり；ならびに式（ＸＩ）：ＹＣＸ１ＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＰＸ６Ｔ（配列番号５４２）、式中、Ｘ１はＥもしくはＱであり、Ｘ２はＰ、Ｓ、もしくはＹであり、Ｘ３はＤ、Ｌ、Ｓ、Ｔ、もしくはＹであり、Ｘ４はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｓ、もしくはＴであり、Ｘ５はＤ、Ｌ、Ｔ、もしくはＷであり、及びＸ６はＬ、Ｐ、Ｒ、もしくはＶである。

【０１１３】
いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１～６０～３１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｈ２、配列番号１２１～１８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｈ３、配列番号１８１～２４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２４１～３００からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３０１～３６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ－Ｌ３を含み得る。
【０１１４】
ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号３６１～４８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ及び／またはＶＨを含み得る。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号４８１～５０４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖及び／または重鎖（例えば、ＩｇＧ４などのＩｇＧのもの）を含み得る。
【０１１５】
本明細書に記載のＣＤ１３７抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、またはＩｇＤなどの任意のクラスのものであり得る。ＣＤ１３７抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４サブクラスなどのＩｇＧクラスのものであることが好ましい。ＣＤ１３７抗体は、当該技術分野で公知の方法を使用して、１つのクラスまたはサブクラスから別のクラスまたはサブクラスに変換され得る。所望のクラスまたはサブクラスで抗体を産生するための例示的な方法は、ＣＤ１３７抗体の重鎖をコードする核酸及びＣＤ１３７抗体の軽鎖をコードする核酸を単離するステップと、V_H領域をコードする配列を単離するステップと、V_H配列を所望のクラスまたはサブクラスの重鎖定常領域をコードする配列に連結するステップと、細胞内で軽鎖遺伝子及び重鎖コンストラクトを発現させるステップと、ＣＤ１３７抗体を収集するステップとを含む。
【０１１６】
さらに、本開示により提供される抗体はモノクローナルまたはポリクローナルであり得るが、好ましくはモノクローナルである。
【０１１７】
本開示により提供される特定の単離された抗体（またはその抗原結合フラグメント）の例には、表１～３に列挙されるものが含まれる。これらの抗体の重鎖可変領域、ＩｇＧ２及びＩｇＧ４サブクラスの全長重鎖、軽鎖可変領域、及び全長軽鎖のアミノ酸配列もまた、以下に提供される。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、ＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８３３２号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の任意の抗ＣＤ１３７抗体である。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒトＦｃ領域、例えば、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、１つ以上のエフェクター機能を有し、これには、Ｃ１ｑ結合、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）、ＦｃｇＲＩＩｂにより媒介される架橋、Ｆｃ受容体結合（例えば、ＦｃｇＲＩＩｂ１もしくはＦｃｇＲＩＩｂ２などのＦｃｇＲＩＩａ及び／またはＦｃｇＲＩＩｂとの結合）、抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）、及び／または食作用を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、Ｃ１ｑ結合、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）、ＦｃｇＲＩＩｂにより媒介される架橋、Ｆｃ受容体結合（例えば、ＦｃｇＲＩＩｂ１もしくはＦｃｇＲＩＩｂ２などのＦｃｇＲＩＩａ及び／またはＦｃｇＲＩＩｂとの結合）、抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）、及び／または食作用を含むがこれらに限定されない、１つ以上のエフェクター機能を増大または強化するための、１つ以上の変異（例えば、置換）を有するヒトＦｃ領域、例えば、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、以下の残基：Ｓ２６７及びＬ３２８（Ｋａｂａｔに従うＥＵインデックスに基づいたナンバリング）のうちの１つ以上における変異（例えば、置換）を含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を有する。いくつかの実

施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、Ｓ２６７Ｅ及びＬ３２８Ｆ置換（Ｋａｂａｔに従うＥＵインデックスに基づいたナンバリング）を含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、以下の残基：Ｅ２３３、Ｇ２３７、Ｐ２３８、Ｈ２６８、Ｐ２７１、及びＡ３３０（Ｋａｂａｔに従うＥＵインデックスに基づいたナンバリング）のうちの１つ以上における変異（例えば、置換）を含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、以下の置換：Ｅ２３３Ｄ、Ｇ２３７Ｄ、Ｐ２３８Ｄ、Ｈ２６８Ｄ、Ｐ２７１Ｇ、及びＡ３３０Ｒ（Ｋａｂａｔに従うＥＵインデックスに基づいたナンバリング）のうちの１つ以上（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全て）を含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を有する。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒトＣＤ１３７に結合し、以下の機能的性質のうちの少なくとも１つ（例えば、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、または９つ全て）を有する：（ａ）ヒトＣＤ１３７に対し５００ｎＭ以下のＫＤで結合する；（ｂ）ヒトＣＤ１３７に対するアゴニスト活性を有する；（ｃ）ヒトＯＸ４０、ＣＤ４０、ＧＩＴＲ、及び／またはＣＤ２７受容体に対し１０００ｎＭまでの濃度では結合しない；（ｄ）サル（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ遺伝子ＩＤ１０２１２７９６１）、マウス（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ遺伝子ＩＤ２１９４２）、ラット（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ遺伝子ＩＤ５００５９０）、またはイヌ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ遺伝子ＩＤ６０８２７４）のＣＤ１３７と交差反応性である；（ｅ）ＡＤＣＣ効果を誘導しない；（ｆ）腫瘍細胞成長を阻害可能である；（ｇ）がんに対する治療効果を有する；（ｈ）ＣＤ１３７とＣＤ１３７Ｌとの間の結合を遮断する；ならびに（ｉ）活性化Ｔ細胞からＡＰＣへのＣＤ１３７のトロゴサイティック（ｔｒｏｇｏｃｙｔｉｃ）移動を介したＡＰＣ上のＣＤ１３７Ｌの除去を阻害する。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７とＣＤ１３７Ｌとの間の結合は、ＢＩＡｃｏｒｅ（例えば、表面プラズモン共鳴、すなわちＳＰＲ）、ＥＬＩＳＡ、またはフローサイトメトリーにより（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで）測定される。いくつかの実施形態では、抗体はカニクイザルＣＤ１３７に結合する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はアゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体はヒト抗体である。いくつかの実施形態では、ヒト抗体は、ヒトもしくはヒト細胞により産生された、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト供給源由来の、抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体または抗体結合フラグメントのうちの１つ以上は、ＣＤ１３７とそのリガンドと（例えば、ヒトＣＤ１３７とヒトＣＤ１３７Ｌと）の間の結合を阻害または遮断する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、ＣＤ１３７とそのリガンドとの間の結合をｉｎ　ｖｉｔｒｏで遮断する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、ＣＤ１３７のそのリガンドとの結合を遮断するための約５００ｎＭ以下（例えば、約５００ｎＭ以下、約４００ｎＭ以下、約３００ｎＭ以下、約２００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約２５ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、等）の半数阻害濃度（ＩＣ５０）を有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、ＣＤ１３７のそのリガンドとの結合を遮断するための約１００ｎＭ以下の半数阻害濃度（ＩＣ５０）を有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、ＣＤ１３７のそのリガンドとの結合を遮断するための約１０ｎＭ以下の半数阻害濃度（ＩＣ５０）を有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、配列番号５４５及び５４６のそれぞれＶＨ及びＶＬドメイン配列を含む（例えば、ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む）参照抗体のものよりも低い半数阻害濃度（ＩＣ５０）を有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、配列番号５４７及び５４８のそれぞれＶＨ及びＶＬドメイン配列を含む（例えば、ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む）参照抗体のものよりも低い半数阻害濃度（ＩＣ５０）を有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、

約１００ｎＭ以上（例えば、約１００ｎＭ以上、約５００ｎＭ以上、約１μＭ以上、約１０μＭ以上、等）の濃度でもたらされたときに、ヒトＣＤ１３７のそのリガンドとの結合を完全に遮断する。本明細書で使用されるとき、「完全に遮断すること」または「完全に遮断する」という用語は、第１のタンパク質と第２のタンパク質との間の結合を少なくとも約８０％（例えば、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９９％、等）低減する抗体または抗体結合フラグメントの能力を指す。第１のタンパク質（例えば、ＣＤ１３７）及び第２のタンパク質（例えば、ＣＤ１３７Ｌ）の結合を遮断する抗体または抗体結合フラグメントの能力を測定する方法は、非限定的に、ＢＩＡｃｏｒｅ分析、ＥＬＩＳＡアッセイ、及びフローサイトメトリーを介するものを含めて、当技術分野において公知である（例えば、後述の実施例６を参照されたい）。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体または抗体結合断片のうちの１つ以上は、活性化Ｔ細胞からＡＰＣへのＣＤ１３７のトロゴサイティック移動を介したＡＰＣ上のＣＤ１３７Ｌの除去を阻害または遮断する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、配列番号５４５のＶＨドメイン配列及び配列番号５４６のＶＬドメイン配列を含む（例えば、ＩｇＧ２　Ｆｃ領域を含む）参照抗体よりも有効に、活性化Ｔ細胞からＡＰＣへのＣＤ１３７のトロゴサイティック移動を介したＡＰＣ上のＣＤ１３７Ｌの除去を阻害または遮断する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体結合フラグメントは、配列番号５４７のＶＨドメイン配列及び配列番号５４８のＶＬドメイン配列を含む（例えば、ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む）参照抗体よりも有効に、活性化Ｔ細胞からＡＰＣへのＣＤ１３７のトロゴサイティック移動を介してＡＰＣ上のＣＤ１３７Ｌの除去を阻害または遮断する。理論に拘泥することは望まないが、ＣＤ１３７は、トロゴサイトーシスによってある細胞タイプから別の細胞タイプへ（例えば、活性化Ｔ細胞及び／または腫瘍細胞から抗原提示細胞へ）移動され得、ＣＤ１３７Ｌが受容細胞上に存在する場合、移動したＣＤ１３７はＣＤ１３７Ｌに結合し、内在化された複合体を形成し、よって表面発現したＣＤ１３７Ｌを除去し得る。例えば、Ｓｈａｏ，Ｚ．　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）．　Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ　Ｂｉｏｌ．９７：９０９－９１９を参照されたい。そのため、本開示の抗ＣＤ１３７抗体は、細胞（例えば、ＡＰＣ）からのＣＤ１３７Ｌ除去及びその後に続く免疫活性の低減を防止し、ＡＰＣ上のＣＤ１３７Ｌによるリバースシグナリングを消去することができる。いくつかの実施形態では、トロゴサイティック移動により誘導されるＣＤ１３７Ｌ除去は、例えば、ＣＤ１３７を発現する細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）をＣＤ１３７Ｌを発現する細胞（例えば、ＡＰＣまたは腫瘍細胞）と混合しＣＤ１３７Ｌ発現を測定することにより、測定することができる。

【０１２２】

ヒトＣＤ１３７は、２５５アミノ酸のタンパク質である（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００１５６１；ＮＰ＿００１５５２；配列番号５３１）。いくつかの実施形態では、タンパク質は、シグナル配列（アミノ酸残基１～１７）、次いで細胞外ドメイン（１６９アミノ酸）、膜貫通領域（２７アミノ酸）、及び細胞内ドメイン（４２アミノ酸）を含む（Ｃｈｅｕｋ　ＡＴＣ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１１：２１５－２２６）。

【０１２３】

例示的なＣＤ１３７ポリペプチドのアミノ酸配列を以下に示す：

ヒトＣＤ１３７ポリペプチド配列：

ＭＧＮＳＣＹＮＩＶＡ　ＴＬＬＬＶＬＮＦＥＲ　ＴＲＳＬＱＤＰＣＳＮ　ＣＰＡＧＴＦＣＤＮＮ　ＲＮＱＩＣＳＰＣＰＰ

ＮＳＦＳＳＡＧＧＱＲ　ＴＣＤＩＣＲＱＣＫＧ　ＶＦＲＴＲＫＥＣＳＳ　ＴＳＮＡＥＣＤＣＴＰ　ＧＦＨＣＬＧＡＧＣＳ

ＭＣＥＱＤＣＫＱＧＱ　ＥＬＴＫＫＧＣＫＤＣ　ＣＦＧＴＦＮＤＱＫＲ　ＧＩＣＲＰＷＴＮＣＳ　ＬＤＧＫＳＶＬＶＮＧ

ＴＫＥＲＤＶＶＣＧＰ　ＳＰＡＤＬＳＰＧＡＳ　ＳＶＴＰＰＡＰＡＲＥ　ＰＧＨＳＰＱＩ
ＩＳＦ　ＦＬＡＬＴＳＴＡＬＬ
ＦＬＬＦＦＬＴＬＲＦ　ＳＶＶＫＲＧＲＫＫＬ　ＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲ　ＰＶＱＴＴＱＥ
ＥＤＧ　ＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥ
ＧＧＣＥＬ（配列番号５３１）；
マウスＣＤ１３７ポリペプチド配列：
ＭＧＮＮＣＹＮＶＶＶ　ＩＶＬＬＬＶＧＣＥＫ　ＶＧＡＶＱＮＳＣＤＮ　ＣＱＰＧＴＦＣ
ＲＫＹ　ＮＰＶＣＫＳＣＰＰＳ
ＴＦＳＳＩＧＧＱＰＮ　ＣＮＩＣＲＶＣＡＧＹ　ＦＲＦＫＫＦＣＳＳＴ　ＨＮＡＥＣＥＣ
ＩＥＧ　ＦＨＣＬＧＰＱＣＴＲ
ＣＥＫＤＣＲＰＧＱＥ　ＬＴＫＱＧＣＫＴＣＳ　ＬＧＴＦＮＤＱＮＧＴ　ＧＶＣＲＰＷＴ
ＮＣＳ　ＬＤＧＲＳＶＬＫＴＧ
ＴＴＥＫＤＶＶＣＧＰ　ＰＶＶＳＦＳＰＳＴＴ　ＩＳＶＴＰＥＧＧＰＧ　ＧＨＳＬＱＶＬ
ＴＬＦ　ＬＡＬＴＳＡＬＬＬＡ
ＬＩＦＩＴＬＬＦＳＶ　ＬＫＷＩＲＫＫＦＰＨ　ＩＦＫＱＰＦＫＫＴＴ　ＧＡＡＱＥＥＤ
ＡＣＳ　ＣＲＣＰＱＥＥＥＧＧ
ＧＧＧＹＥＬ（配列番号５４３）；
カニクイザルＣＤ１３７ポリペプチド配列：
ＭＧＮＳＣＹＮＩＶＡ　ＴＬＬＬＶＬＮＦＥＲ　ＴＲＳＬＱＤＬＣＳＮ　ＣＰＡＧＴＦＣ
ＤＮＮ　ＲＳＱＩＣＳＰＣＰＰ
ＮＳＦＳＳＡＧＧＱＲ　ＴＣＤＩＣＲＱＣＫＧ　ＶＦＫＴＲＫＥＣＳＳ　ＴＳＮＡＥＣＤ
ＣＩＳ　ＧＹＨＣＬＧＡＥＣＳ
ＭＣＥＱＤＣＫＱＧＱ　ＥＬＴＫＫＧＣＫＤＣ　ＣＦＧＴＦＮＤＱＫＲ　ＧＩＣＲＰＷＴ
ＮＣＳ　ＬＤＧＫＳＶＬＶＮＧ
ＴＫＥＲＤＶＶＣＧＰ　ＳＰＡＤＬＳＰＧＡＳ　ＳＡＴＰＰＡＰＡＲＥ　ＰＧＨＳＰＱＩ
ＩＦＦ　ＬＡＬＴＳＴＶＶＬＦ
ＬＬＦＦＬＶＬＲＦＳ　ＶＶＫＲＳＲＫＫＬＬ　ＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰ　ＶＱＴＴＱＥＥ
ＤＧＣ　ＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧ
ＧＣＥＬ（配列番号５４４）。

表１：抗ＣＤ１３７抗体のＨＶＲ配列

抗体ＩＤ	ＶＨ／ＶＬ	ＨＶＲ－Ｈ１配列番号	ＨＶＲ－Ｈ２配列番号	ＨＶＲ－Ｈ３配列番号	ＨＶＲ－Ｌ１配列番号	ＨＶＲ－Ｌ２配列番号	ＨＶＲ－Ｌ３１配列番号
３７６０	ＶＨ１／ＶＬ１	１	６１	１２１	１８１	２４１	３０１
４０７２	ＶＨ２／ＶＬ２	２	６２	１２２	１８２	２４２	３０２
７０７４	ＶＨ３／ＶＬ３	３	６３	１２３	１８３	２４３	３０３
４０７６	ＶＨ４／ＶＬ４	４	６４	１２４	１８４	２４４	３０４
４０７９	ＶＨ５／ＶＬ５	５	６５	１２５	１８５	２４５	３０５
４１３４	ＶＨ６／ＶＬ６	６	６６	１２６	１８６	２４６	３０６
４１３７	ＶＨ７／ＶＬ７	７	６７	１２７	１８７	２４７	３０７
４１３９	ＶＨ８／ＶＬ８	８	６８	１２８	１８８	２４８	３０８
４１４０	ＶＨ９／ＶＬ９	９	６９	１２９	１８９	２４９	３０９
４２１７	ＶＨ１０／ＶＬ１０	１０	７０	１３０	１９０	２５０	３１０
５２９９	ＶＨ１１／ＶＬ１１	１１	７１	１３１	１９１	２５１	３１１
５３００	ＶＨ１２／ＶＬ１２	１２	７２	１３２	１９２	２５２	３１２
５３０２	ＶＨ１３／ＶＬ１３	１３	７３	１３３	１９３	２５３	３１３
５３０３	ＶＨ１４／ＶＬ１４	１４	７４	１３４	１９４	２５４	３１４
５３１０	ＶＨ１５／ＶＬ１５	１５	７５	１３５	１９５	２５５	３１５

514	VH16／VL16	16	76	136	196	256	316
516	VH17／VL17	17	77	137	197	257	317
518	VH18／VL18	18	78	138	198	258	318
523	VH19／VL19	19	79	139	199	259	319
541	VH20／VL20	20	80	140	200	260	320
542	VH21／VL21	21	81	141	201	261	321
546	VH22／VL22	22	82	142	202	262	322
548	VH23／VL23	23	83	143	203	263	323
549	VH24／VL24	24	84	144	204	264	324
551	VH25／VL25	25	85	145	205	265	325
553	VH26／VL26	26	86	146	206	266	326
559	VH27／VL27	27	87	147	207	267	327
560	VH28／VL28	28	88	148	208	268	328
563	VH29／VL29	29	89	149	209	269	329

536	VH30／VL30	30	90	150	210	270	330
537	VH31／VL31	31	91	151	211	271	331
537	VH32／VL32	32	92	152	212	272	332
537	VH33／VL33	33	93	153	213	273	333
504	VH34／VL34	34	94	154	214	274	334
507	VH35／VL35	35	95	155	215	275	335
508	VH36／VL36	36	96	156	216	276	336
509	VH37／VL37	37	97	157	217	277	337
513	VH38／VL38	38	98	158	218	278	338
517	VH39／VL39	39	99	159	219	279	339
707	VH40／VL40	40	100	160	220	280	340
708	VH41／VL41	41	101	161	221	281	341
709	VH42／VL42	42	102	162	222	282	342
708	VH43／VL43	43	103	163	223	283	343

7081	VH44／VL44	44	104	164	224	284	344
7087	VH45／VL45	45	105	165	225	285	345
7088	VH46／VL46	46	106	166	226	286	346
7090	VH47／VL47	47	107	167	227	287	347
7092	VH48／VL48	48	108	168	228	288	348
7097	VH49／VL49	49	109	169	229	289	349
7100	VH50／VL50	50	110	170	230	290	350
7105	VH51／VL51	51	111	171	231	291	351
7109	VH52／VL52	52	112	172	232	292	352
7120	VH53／VL53	53	113	173	233	293	353
7128	VH54／VL54	54	114	174	234	294	354
7131	VH55／VL55	55	115	175	235	295	355
7133	VH56／VL56	56	116	176	236	296	356
7135	VH57／VL57	57	117	177	237	297	357

7 1 5 9	VH58／VL58	58	118	178	238	298	358
7 1 6 3	VH59／VL59	59	119	179	239	299	359
7 1 6 6	VH60／VL60	60	120	180	240	300	360

【０１２４】
いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列ＦＳＬＳＴＳＧＶＧＶＧＷＩ（配列番号１５）を含むＨＶＲ－Ｈ１、アミノ酸配列ＬＡＬＩＤＷＤＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬ（配列番号７５）を含むＨＶＲ－Ｈ２、アミノ酸配列ＡＲＧＧＳＤＴＶＬＧＤＷＦＡＹ（配列番号１３５）を含むＨＶＲ－Ｈ３、アミノ酸配列ＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡ（配列番号１９５）を含むＨＶＲ－Ｌ１、アミノ酸配列ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号２５５）を含むＨＶＲ－Ｌ２、及びアミノ酸配列ＹＣＱＱＧＹＳＬＷＴ（配列番号３１５）を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列ＹＳＩＴＳＧＨＹＷＡＷＩ（配列番号２５）を含むＨＶＲ－Ｈ１、アミノ酸配列ＶＳＳＩＳＧＹＧＳＴＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦ（配列番号８５）を含むＨＶＲ－Ｈ２、アミノ酸配列ＡＲＧＧＳＤＡＶＬＧＤＷＦＡＹ（配列番号１４５）を含むＨＶＲ－Ｈ３、アミノ酸配列ＲＡＳＱＧＩＧＳＦＬＡ（配列番号２０５）を含むＨＶＲ－Ｌ１、アミノ酸配列ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号２６５）を含むＨＶＲ－Ｌ２、及びアミノ酸配列ＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴ（配列番号３２５）を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列ＦＳＬＳＴＧＧＶＧＶＧＷＩ（配列番号３０）を含むＨＶＲ－Ｈ１、アミノ酸配列ＬＡＬＩＤＷＡＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬ（配列番号９０）を含むＨＶＲ－Ｈ２、アミノ酸配列ＡＲＧＧＳＤＴＶＩＧＤＷＦＡＹ（配列番号１５０）を含むＨＶＲ－Ｈ３、アミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＧＳＹＬＡ（配列番号２１０）を含むＨＶＲ－Ｌ１、アミノ酸配列ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号２７０）を含むＨＶＲ－Ｌ２、及びアミノ酸配列ＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴ（配列番号３３０）を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１２５】
いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表１に示される単一抗体のＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む。例えば、いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表１の抗体３７６０において示されるような配列番号１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３；または表１の抗体４０７２において示されるような配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

表２：抗ＣＤ１３７抗体のＶＨ及びＶＬ配列

ヒットＩＤ	ＶＨ及びＶＬ　ＩＤ	配列番号
３７６０	ＶＨ１	３６１
	ＶＬ１	４２１
４０７２	ＶＨ２	３６２
	ＶＬ２	４２２
４０７４	ＶＨ３	３６３
	ＶＬ３	４２３
４０７６	ＶＨ４	３６４
	ＶＬ４	４２４
４０７９	ＶＨ５	３６５
	ＶＬ５	４２５
４１３４	ＶＨ６	３６６
	ＶＬ６	４２６
４１３７	ＶＨ７	３６７
	ＶＬ７	４２７
４１３９	ＶＨ８	３６８
	ＶＬ８	４２８
４１４０	ＶＨ９	３６９
	ＶＬ９	４２９
４２１７	ＶＨ１０	３７０
	ＶＬ１０	４３０
５２９９	ＶＨ１１	３７１
	ＶＬ１１	４３１
５３００	ＶＨ１２	３７２
	ＶＬ１２	４３２
５３０２	ＶＨ１３	３７３
	ＶＬ１３	４３３
５３０３	ＶＨ１４	３７４
	ＶＬ１４	４３４
５３１０	ＶＨ１５	３７５
	ＶＬ１５	４３５
５３１４	ＶＨ１６	３７６
	ＶＬ１６	４３６
５３１６	ＶＨ１７	３７７
	ＶＬ１７	４３７
５３１８	ＶＨ１８	３７８
	ＶＬ２８	４３８
５３２３	ＶＨ１９	３７９
	ＶＬ１９	４３９

５３４１	ＶＨ２０	３８０
	ＶＬ２０	４４０
５３４２	ＶＨ２１	３８１
	ＶＬ２１	４４１
５３４６	ＶＨ２２	３８２
	ＶＬ２２	４４２
５３４８	ＶＨ２３	３８３
	ＶＬ２３	４４３
５３４９	ＶＨ２４	３８４
	ＶＬ２４	４４４
５３５１	ＶＨ２５	３８５
	ＶＬ２５	４４５
５３５３	ＶＨ２６	３８６
	ＶＬ２６	４４６
５３５９	ＶＨ２７	３８７
	ＶＬ２７	４４７
５３６０	ＶＨ２８	３８８
	ＶＬ２８	４４８
５３６３	ＶＨ２９	３８９
	ＶＬ２９	４４９
５３６５	ＶＨ３０	３９０
	ＶＬ３０	４５０
５３６７	ＶＨ３１	３９１
	ＶＬ３１	４５１
５３７０	ＶＨ３２	３９２
	ＶＬ３２	４５２
５３７１	ＶＨ３３	３９３
	ＶＬ３３	４５３
５４０４	ＶＨ３４	３９４
	ＶＬ３４	４５４
５４０７	ＶＨ３５	３９５
	ＶＬ３５	４５５
５４０８	ＶＨ３６	３９６
	ＶＬ３６	４５６
５４０９	ＶＨ３７	３９７
	ＶＬ３７	４５７
５４１３	ＶＨ３８	３９８
	ＶＬ３８	４５８
５４１７	ＶＨ３９	３９９
	ＶＬ３９	４５９
７０７７	ＶＨ４０	４００

	ＶＬ４０	４６０
７０７８	ＶＨ４１	４０１
	ＶＬ４１	４６１
７０７９	ＶＨ４２	４０２
	ＶＬ４２	４６２
７０８０	ＶＨ４３	４０３
	ＶＬ４３	４６３
７０８１	ＶＨ４４	４０４
	ＶＬ４４	４６４
７０８７	ＶＨ４５	４０５
	ＶＬ４５	４６５
７０８８	ＶＨ４６	４０６
	ＶＬ４６	４６６
７０９０	ＶＨ４７	４０７
	ＶＬ４７	４６７
７０９２	ＶＨ４８	４０８
	ＶＬ４８	４６８
７０９７	ＶＨ４９	４０９
	ＶＬ４９	４６９
７１００	ＶＨ５０	４１０
	ＶＬ５０	４７０
７１０５	ＶＨ５１	４１１
	ＶＬ５１	４７１
７１０９	ＶＨ５２	４１２
	ＶＬ５２	４７２
７１２０	ＶＨ５３	４１３
	ＶＬ５３	４７３
７１２８	ＶＨ５４	４１４
	ＶＬ５４	４７４
７１３１	ＶＨ５５	４１５
	ＶＬ５５	４７５
７１３３	ＶＨ５６	４１６
	ＶＬ５６	４７６
７１３５	ＶＨ５７	４１７
	ＶＬ５７	４７７
７１５９	ＶＨ５８	４１８
	ＶＬ５８	４７８
７１６３	ＶＨ５９	４１９
	ＶＬ５９	４７９
７１６６	ＶＨ６０	４２０
	ＶＬ６０	４８０

ＡＣ１０９７	ＨＣ２５	５４５
	ＬＣ２５	５４６
ＡＣ１１２１	ＨＣ２６	５４７
	ＬＣ２６	５４８

【０１２６】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＴＳＧＶＧＶＧＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＬＡＬＩＤＷＤＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＴＶＬＧＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３７５）を含む重鎖可変領域と、アミノ酸配列：ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号４３５）を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＴＳＧＨＹＷＡＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＧＹＧＳＴＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＡＶＬＧＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３８５）を含む重鎖可変領域と、アミノ酸配列：ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＧＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号４４５）を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、アミノ酸配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＴＧＧＶＧＶＧＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＬＡＬＩＤＷＡＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＴＶＩＧＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３９０）を含む重鎖可変領域と、アミノ酸配列：ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＧＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号４５０）を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表２に示される単一抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含む。例えば、いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表２の抗体３７６０において示されるような配列番号３６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または表２の抗体４０７２において示されるような配列番号３６２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４２２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

表３：抗ＣＤ１３７抗体の重鎖及び軽鎖配列

ヒットＩＤ	ＩｇＧ　ＩＤ	重鎖（ＨＣ）及び軽鎖（ＬＣ）ＩＤ	配列番号
４０７２	ＡＧ１００５４	ＨＣ１	４８１
		ＬＣ１	５０５
５３０３	ＡＧ１００５７	ＨＣ２	４８２
		ＬＣ２	５０６
５３１０	ＡＧ１００５８	ＨＣ３	４８３
		ＬＣ３	５０７
５３５１	ＡＧ１００５９	ＨＣ４	４８４
		ＬＣ４	５０８
５３５９	ＡＧ１００６０	ＨＣ５	４８５
		ＬＣ５	５０９
５３７０	ＡＧ１００６１	ＨＣ６	４８６
		ＬＣ６	５１０
５４０４	ＡＧ１００６２	ＨＣ７	４８７
		ＬＣ７	５１１
５４１３	ＡＧ１００６３	ＨＣ８	４８８
		ＬＣ８	５１２
４０７４	ＡＧ１００７９	ＨＣ９	４８９
		ＬＣ９	５１３
４２１７	ＡＧ１００８０	ＨＣ１０	４９０
		ＬＣ１０	５１４
５２９９	ＡＧ１００８１	ＨＣ１１	４９１
		ＬＣ１１	５１５
５３００	ＡＧ１００８２	ＨＣ１２	４９２
		ＬＣ１２	５１６
５３２３	ＡＧ１００８３	ＨＣ１３	４９３
		ＬＣ１３	５１７
５３６０	ＡＧ１００８４	ＨＣ１４	４９４
		ＬＣ１４	５１８
５３６７	ＡＧ１００８５	ＨＣ１５	４９５
		ＬＣ１５	５１９
５４０９	ＡＧ１００８６	ＨＣ１６	４９６
		ＬＣ１６	５２０
５３０２	ＡＧ１０１２４	ＨＣ１７	４９７
		ＬＣ１７	５２１
５３１４	ＡＧ１０１２５	ＨＣ１８	４９８
		ＬＣ２８	５２２
５３１６	ＡＧ１０１２６	ＨＣ１９	４９９
		ＬＣ１９	５２３

５３１８	ＡＧ１０１２７	ＨＣ２０	５００
		ＬＣ２０	５２４
５３４２	ＡＧ１０１２８	ＨＣ２１	５０１
		ＬＣ２１	５２５
５３５３	ＡＧ１０１２９	ＨＣ２２	５０２
		ＬＣ２２	５２６
５３６５	ＡＧ１０１３１（αＣＤ１３７－ＡＢ１）	ＨＣ２３	５０３
		ＬＣ２３	５２７
５４０８	ＡＧ１０１３２	ＨＣ２４	５０４
		ＬＣ２４	５２８

【０１２８】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＴＳＧＶＧＶＧＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＬＡＬＩＤＷＤＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＴＶＬＧＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号４８３）のアミノ酸配列を含む重鎖と、ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５０７）のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＴＳＧＨＹＷＡＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＧＹＧＳＴＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＡＶＬＧＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号４８４）のアミノ酸配列を含む重鎖と、ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＧＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳ

ＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳ
ＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲ
ＧＥＣ（配列番号５０８）のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬ
ＳＴＧＧＶＧＶＧＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＬＡＬＩＤＷＡＤＤＫＹＹＳＰＳＬＫＳＲＬ
ＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＳＤＴＶＩＧＤＷ
ＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧ
ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳ
ＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣ
ＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶ
ＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬ
ＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ
ＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱ
ＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳ
ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号５０３）のアミノ酸配列を含む重鎖と、ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＧＳＹＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＹＬＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５２７）のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表３に示される単一抗体の重鎖及び軽鎖を含む。例えば、いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１３７抗体は、表３の抗体４０７２において示されるような配列番号４８１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５０５のアミノ酸配列を含む軽鎖；または表３の抗体５３０３において示されるような配列番号４８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５０６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０１３０】

抗原結合フラグメント

いくつかの態様では、本開示は、本開示により提供されるＣＤ１３７抗体のいずれかの抗原結合フラグメントを提供する。

【０１３１】

抗原結合フラグメントは抗体の任意の配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、以下のアミノ酸配列を含む：（１）ＣＤ１３７抗体の軽鎖；（２）ＣＤ１３７抗体の重鎖；（３）ＣＤ１３７抗体の軽鎖からの可変領域；（４）ＣＤ１３７抗体の重鎖からの可変領域；（５）ＣＤ１３７抗体の１つ以上のＨＶＲ（２つ、３つ、４つ、５つ、もしくはは６つのＨＲＶ）；または（６）ＣＤ１３７抗体の軽鎖からの３つのＨＶＲ及び重鎖からの３つのＨＶＲ。

【０１３２】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、表１～３に列挙されたものから選択される抗体の抗原結合フラグメントを提供する。

【０１３３】

他のいくつかの特定の実施形態では、ＣＤ１３７抗体の抗原結合フラグメントには、（ｉ）V_L、V_H、C_L、及びC_H1ドメインからなる一価フラグメントであるＦａｂフラグメント；（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメントである$F(ab')_2$フラグメント；（ｉｉｉ）V_H及びC_H1ドメインからなるＦｄフラグメント；（ｉｖ）抗体の単一アームのV_L及びV_HドメインからなるＦｖフラグメント、（ｖ）V_HドメインからなるｄＡｂフラグメント（Ｗ

ａｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；（ｖｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）、ならびに（ｖｉｉ）抗体のV_H領域に連結された抗体のV_L領域を含むポリペプチドである単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、が含まれる。Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６及びＨｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３。

【０１３４】

いくつかの特定の実施形態では、抗原結合フラグメントは、表１に列挙されたものから選択されるＦａｂフラグメントである。

【０１３５】

抗体誘導体

本明細書に記載の抗ＣＤ１３７抗体は、本開示の抗ＣＤ１３７抗体から誘導された抗体を含み得る。

【０１３６】

いくつかのさらなる態様では、本開示は、本開示により提供されるＣＤ１３７抗体のいずれかの誘導体を提供する。

【０１３７】

一態様では、抗体誘導体は、本開示の例示的な抗体（「親抗体」）のアミノ酸配列の修飾に、親抗体のアミノ酸配列の全体的な分子構造を保存しながら、由来する。フレームワーク領域、ＨＶＲ領域、または定常領域など、親抗体鎖の任意の領域のアミノ酸配列を修飾してもよい。修飾の種類には、親抗体の１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、欠失、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号３６１～４８０に記述されるアミノ酸配列に対して、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一である、V_LまたはV_H領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号１～６０に記述されるアミノ酸配列に対して、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一である、ＨＶＲ＿Ｈ１アミノ酸配列領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号６１～１２０に記述されるアミノ酸配列に対して、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一である、ＨＶＲ＿Ｈ２アミノ酸配列領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号１２１～１８０に記述されるアミノ酸配列に対して、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一である、ＨＶＲ＿Ｈ３アミノ酸配列領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号１８１～２４０に見いだすことができる、表１～２に示される任意のヒットのＨＶＲ＿Ｌ１アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号２４１～３００に見いだすことができる、表１～２に示される任意のヒットのＨＶＲ＿Ｌ２アミノ酸配列を含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号３０１～３６０に見いだすことができる、表１～２に示される任意のヒットのＨＶＲ＿Ｌ３アミノ酸配列を含む。いくつかの特定の実施形態では、誘導体は、配列番号３６１～４８０のいずれかに記述されるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５の保存的もしくは非保存的置換、及び／または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５の付加及び／または欠失を含む。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、配列番号４８１～５２８に記述されるアミノ酸配列に対して、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一である、軽鎖または重鎖を含む。
【０１４１】
アミノ酸置換には、保存的置換と非保存的置換の両方が包含される。「保存的アミノ酸置換」という用語は、２つのアミノ酸が、関係する残基の極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性、及び／または両親媒性などのある特定の物理化学的特性において類似性を有する場合に、１つのアミノ酸を別のアミノ酸で置き換えることを意味する。例えば、置換は典型的には、以下の群の各々内でなされる：（ａ）アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンなどの非極性（疎水性）アミノ酸；（ｂ）グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、及びグルタミンなどの極性中性アミノ酸；（ｃ）アルギニン、リジン、及びヒスチジンなどの正荷電（塩基性）アミノ酸；（ｄ）アスパラギン酸とグルタミン酸などの負荷電（酸性）アミノ酸。
【０１４２】
修飾は、ＨＶＲ、フレームワーク領域、または定常領域を含む、抗体のアミノ酸配列の任意の位置で実施してもよい。一実施形態では、本開示は、本開示の例示的な抗体のV_H及びV_L ＨＶＲ配列を含むが、例示的な抗体のものとは異なるフレームワーク配列を含む抗体誘導体を提供する。このようなフレームワーク配列は、生殖細胞系抗体遺伝子配列を含む公的なＤＮＡデータベースまたは公開された参考文献から入手できる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系ＤＮＡ配列は、Ｇｅｎｂａｎｋデータベースまたは「ＶＢａｓｅ」ヒト生殖細胞系配列データベースに見いだすことができる（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ，Ｉ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：７７６－７９８（１９９２）；及びＣｏｘ，Ｊ．Ｐ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：８２７－８３６（１９９４））。抗体誘導体の構築に使用できるフレームワーク配列には、本開示の例示的な抗体によって使用されるフレームワーク配列と構造的に類似するもの、例えば本開示の例示的な抗体によって使用される、V_H３－２３フレームワーク配列及び／またはV_Lλ３もしくはλ１－１３フレームワーク配列に類似するものが含まれる。例えば、例示的な抗体のＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、及びＨＶＲ＿Ｈ３配列、ならびにＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、及びＨＶＲ＿Ｌ３配列は、フレームワーク配列が由来する生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子に見られるものと同一の配列を有するフレームワーク領域に移植することができ、または、ＨＶＲ配列は、生殖系列配列と比較して１つ以上の変異を含むフレームワーク領域に移植できる。
【０１４３】
特定の実施形態では、抗体誘導体は、本開示の例示的な抗体のアミノ酸配列を含むキメラ抗体である。一例において、１つ以上の例示的なヒト抗体由来の１つ以上のＨＶＲは、マウスまたはラットなどの非ヒト動物由来の抗体からのＨＶＲと組み合わされる。別の例において、キメラ抗体の全てのＨＶＲは、１つ以上の例示的な抗体に由来する。いくつかの特定の実施形態では、キメラ抗体は、例示的な抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域由来の１、２、または３つのＨＶＲを含む。キメラ抗体は、当該技術分野で公知の従来の方法を使用して生成され得る。
【０１４４】
別のタイプの修飾は、V_H及び／またはV_L鎖のＨＲＶ領域内のアミノ酸残基を変異さ

せることである。部位特異的変異導入またはＰＣＲ媒介変異導入を実施して変異（複数可）を導入し、抗体結合または他の目的の機能特性に対する効果を、当該技術分野で公知のｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏアッセイで評価できる。典型的には、保守的な置換が導入される。変異は、アミノ酸の付加及び／または欠失であり得る。さらに、典型的には、ＨＶＲ領域内の１、２、３、４、または５残基以下が変更される。いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、重鎖ＨＶＲ及び／または軽鎖ＨＶＲに１、２、３、または４個のアミノ酸置換を含む。別の実施形態では、アミノ酸置換は、抗体中の１つ以上のシステインを、非限定的にアラニンまたはセリンなどの別の残基に変更することである。システインは、標準的または非標準的なシステインであり得る。一実施形態では、抗体誘導体は、例示的な抗体のアミノ酸配列と比較して、重鎖ＨＶＲ領域に１、２、３、または４個の保存的アミノ酸置換を有する。

【０１４５】

修飾は、V_H及び／またはV_L領域内のフレームワーク残基でもなし得る。典型的には、このようなフレームワーク変異体は、抗体の免疫原性を低下させるために作製される。１つのアプローチは、１つ以上のフレームワーク残基を対応する生殖系列配列に「逆変異」させることである。体細胞変異を受けた抗体は、抗体が由来する生殖系列配列とは異なるフレームワーク残基を含むことができる。このような残基は、抗体のフレームワーク配列を、抗体が由来する生殖系列配列と比較することにより同定できる。フレームワーク領域配列をそれらの生殖系列構成に戻すために、体細胞変異は、例えば、部位特異的変異導入またはＰＣＲ媒介変異導入により生殖系列配列に「逆変異」することができる。

【０１４６】

さらに、典型的には血清半減期、補体結合、Ｆｃ受容体結合、及び／または抗原依存性細胞傷害性のような抗体の１つ以上の機能的特性を変更するために、例示的な抗体のＦｃ領域内で修飾を行ってもよい。一例では、ＣＨ１のヒンジ領域は、ヒンジ領域のシステイン残基の数が変化するように、例えば増加または減少するように修飾される。このアプローチについては、米国特許第５，６７７，４２５号にさらに記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖及び重鎖のアセンブリを促進するために、または抗体の安定性を増加または減少させるために変更される。別の場合には、抗体の生物学的半減期を減少させるために、抗体のＦｃヒンジ領域が変異される。

【０１４７】

さらに、本開示の抗体は、当該技術分野で公知の日常的な実験に従って、潜在的なグリコシル化部位またはパターンを変更するために修飾され得る。別の態様では、本開示は、可変領域のグリコシル化のパターンを変化させる軽鎖または重鎖の可変領域に少なくとも１つの変異を含む本開示のＣＤ１３７抗体の誘導体を提供する。このような抗体誘導体は、抗原に結合について、増加した親和性及び／または修飾された特異性を有し得る。変異により、Ｖ領域に新規のグリコシル化部位が追加されたり、１つ以上のＶ領域のグリコシル化部位（複数可）の位置が変更されたり、既存のＶ領域のグリコシル化部位が削除されたりする。一実施形態では、本開示は、重鎖可変領域のアスパラギンに潜在的なＮ結合型グリコシル化部位を有するＣＤ１３７抗体の誘導体を提供し、１つの重鎖可変領域の潜在的なＮ結合型グリコシル化部位が除去される。別の実施形態では、本開示は、重鎖可変領域のアスパラギンに潜在的なＮ結合型グリコシル化部位を有するＣＤ１３７抗体の誘導体を提供し、両方の重鎖可変領域の潜在的なＮ結合型グリコシル化部位が除去される。抗体のグリコシル化パターンを変更する方法は、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第６，９３３，３６８号に記載されているものであり、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４８】

別の態様では、本開示は、追加の分子エンティティに連結された、本明細書に記載のＣＤ１３７抗体またはその抗原結合フラグメントを含む抗体誘導体を提供する。追加の分子エンティティの例には、医薬品、ペプチドまたはタンパク質、検出剤または標識、及び抗体が含まれる。

【０１４９】
いくつかの実施形態では、抗体誘導体は、医薬品に連結された本開示の抗体を含む。医薬品の例には、細胞毒性薬または他のがん治療薬、及び放射性同位体が含まれる。細胞毒性薬の具体例には、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロマイド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びピューロマイシン、ならびにそれらの類似体または同族体が含まれる。治療薬にはまた、例えば、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、及びロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロトスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、及びｃｉｓ－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（従前のダウノマイシン）及びドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（従前はアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ））、ならびに有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン及びビンブラスチン）が含まれる。診断的または治療的に使用するために抗体に結合させることができる放射性同位体の例には、ヨウ素^{131}、インジウム^{111}、イットリウム^{90}、及びルテチウム^{177}が含まれるが、これらに限定されない。様々なリンカー技術を使用するなどの抗体を医薬品に連結する方法は、当該技術分野で公知である。リンカーの種類の例には、ヒドラゾン、チオエーテル、エステル、ジスルフィド、及びペプチド含有リンカーが含まれる。治療薬を抗体に連結する方法の詳細については、Ｓａｉｔｏ ｅｔ ａｌ．, Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５５：１９９－２１５（２００３）；Ｔｒａｉｌ, ｅｔ ａｌ．, Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：３２８－３３７（２００３）；Ｐａｙｎｅ, Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ３：２０７－２１２（２００３）；Ａｌｌｅｎ, Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ ２：７５０－７６３（２００２）；Ｐａｓｔａｎ, Ｉ．ａｎｄ Ｋｒｅｉｔｍａｎ, Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ３：１０８９－１０９１（２００２）；Ｓｅｎｔｅｒ, Ｐ．Ｄ．ａｎｄ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ, Ｃ．Ｊ．（２００１）Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５３：２４７－２６４も参照されたい。

【０１５０】
特定の実施形態において、抗体誘導体はＣＤ１３７抗体多量体であり、これは抗体二量体、三量体、または単量体抗体の高次多量体などのＣＤ１３７抗体の多量体形態である。抗体多量体内の個々のモノマーは同一でも異なっていてもよい。さらに、多量体内の個々の抗体は、同一または異なる結合特異性を有してもよい。抗体の多量体化は、抗体の自然な凝集により達成され得る。例えば、精製された抗体調製物（例えば、精製されたＩｇＧ４分子）の一部は、抗体ホモ二量体及びその他の高次抗体多量体を含むタンパク質凝集体を自発的に形成する。代替的に、抗体ホモ二量体は、架橋剤の使用など、当該技術分野で公知の化学結合技術によって形成されてもよい。適切な架橋剤には、適切なスペーサーで分離された２つの明確な反応基を有するヘテロ二官能性（ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、スクシンイミジル４－（マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート、及びＮ－スクシンイミジルＳ－アセチルチオ－酢酸塩など）、またはホモ二官能性（スベリン酸ジスクシンイミジルなど）であるものが含まれる。このようなリンカーは、例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ, Ｒｏｃｋｆｏｒｄ, ＩＬから市販されている。抗体はまた、当該技術分野で公知の組み換えＤＮＡ技術によって多量体化するように作製され得る。

【０１５１】

本開示により提供される他の抗体誘導体の例には、単鎖抗体、ダイアボディ、ドメイン抗体、ナノボディ、及びユニボディが含まれる。「単鎖抗体」（ｓｃＦｖ）は、V_Hドメインに連結されたV_Lドメインを含む単一のポリペプチド鎖からなり、V_LドメインとV_Hドメインが対になって一価分子を形成する。単鎖抗体は、当該技術分野で公知の方法に従って調製され得る（例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６及びＨｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３を参照されたい）。「ダイアボディ」は２本の鎖からなり、各鎖は短いペプチドリンカーによって接続された同一のポリペプチド鎖上の軽鎖可変領域に接続された重鎖可変領域を含み、同一の鎖上の２つの領域は互いに対にならないが、他の鎖に相補的なドメインを持ち、二重特異性分子を形成する。ダイアボディを調製する方法は、当該技術分野で公知である（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ Ｐ．ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８、及びＰｏｌｊａｋ Ｒ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ２：１１２１－１１２３を参照されたい）。ドメイン抗体（ｄＡｂｓ）は抗体の小さな機能的結合単位であり、抗体の重鎖または軽鎖のいずれかの可変領域に対応する。ドメイン抗体は、細菌、酵母、哺乳動物の細胞系で良好に発現する。ドメイン抗体及びその産生方法のさらなる詳細は、当該技術分野で公知である（例えば、米国特許第６，２９１，１５８号；米国特許第６，５８２，９１５号；米国特許第６，５９３，０８１号；米国特許第６，１７２，１９７号；米国特許第６，６９６，２４５号；欧州特許第０３６８６８４号、及び欧州特許第０６１６６４０号；ＷＯ０５／０３５５７２、ＷＯ０４／１０１７９０、ＷＯ０４／０８１０２６、ＷＯ０４／０５８８２１、ＷＯ０４／００３０１９、ならびにＷＯ０３／００２６０９を参照されたい）。ナノボディは、抗体の重鎖に由来する。ナノボディは、典型的には、単一の可変ドメインと２つの定常ドメイン（ＣＨ２及びＣＨ３）を含み、元の抗体の抗原結合能を保持する。ナノボディは、当該技術分野で公知の方法により調製され得る（例えば、米国特許第６，７６５，０８７号、米国特許第６，８３８，２５４号、ＷＯ０６／０７９３７２を参照されたい）。ユニボディは、ＩｇＧ４抗体の１つの軽鎖と１つの重鎖からなる。ユニボディは、ＩｇＧ４抗体のヒンジ領域の除去により作製することができる。ユニボディ及びそれらを調製する方法のさらなる詳細は、ＷＯ２００７／０５９７８２に見いだすことができる。

【０１５２】

抗体産生

本開示の抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載のような組み換え法及び組成物を用いて産生することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の抗体をコードする単離された核酸が提供される。このような核酸は、抗体のV_Lを含むアミノ酸配列及び／または抗体のV_Hを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び／または重鎖）をコードし得る。いくつかの実施形態では、本明細書では、このような核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。いくつかの実施形態では、このような核酸を含む宿主細胞が提供される。１つのこのような実施形態において、宿主細胞は、（１）抗体のV_Lを含むアミノ酸配列及び抗体のV_Hを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗体のV_Lを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１のベクター及び抗体のV_Hを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２のベクターを含む（例えば、これらで形質転換されている）。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。いくつかの実施形態では、本開示の抗体はＣＨＯ細胞内で産生される。いくつかの実施形態では、本開示の抗体は修飾されており、Ｃ末端リジン残基を含まない（例えば、本明細書に記載の抗体重鎖のＣ末端リジン残基が（例えば、抗体産生の前または最中に）除去されている）。例えば、本開示の抗体は、配列番号５０３のアミノ酸配列を有する抗体重鎖を含む場合もあれば、アミノ酸配列が配列番号５０３の位置４５０におけるＣ末端リジン残基を欠いているこ

と以外は配列番号５０３と同一のアミノ酸配列を有する抗体重鎖を含む場合もある。いくつかの実施形態では、抗体を作製する方法であって、上記に示されるように、抗体の発現に適した条件下で、抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を培養することと、任意選択で、宿主細胞（または宿主細胞培地）から抗体を回収することとを含む、方法が提供される。

【０１５３】

本開示の抗体の組み換え産生に関しては、抗体をコードする核酸は、例えば上述のように、宿主細胞内でのさらなるクローニング及び／または発現のために単離され１つ以上のベクター内に挿入される。このような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能である、オリゴヌクレオチドプローブを使用することにより）、容易に単離され、配列決定され得る。

【０１５４】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に適切な宿主細胞には、原核生物細胞または真核生物細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要とされない場合、細菌内で産生されてもよい。細菌内での抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照されたい。（また、Ｅ．ｃｏｌｉにおける抗体フラグメントの発現について説明しているＣｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．２４５－２５４も参照されたい）発現後、抗体は、可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離され得、さらに精製され得る。

【０１５５】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物は、抗体コードベクターに適したクローニングまたは発現宿主であり、これにはグリコシル化経路が「ヒト化」され、部分的または完全なヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす菌及び酵母菌株が含まれる。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）及びＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。

【０１５６】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）由来である。無脊椎動物細胞の例には、植物細胞及び昆虫細胞が含まれる。特にＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞のトランスフェクション向けに、昆虫細胞と併せて使用され得る多数のバキュロウイルス株が同定されている。

【０１５７】

植物細胞培養物も、宿主細胞として利用され得る。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術について説明）を参照されたい。

【０１５８】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用され得る。例えば、懸濁液中で成長するように適合された哺乳動物細胞株が有用であり得る。他の有用な哺乳動物宿主細胞株の例は、ＳＶ４０により形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）；ヒト胎児由来腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載の２９３または２９３細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）；マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０）に記載のＴＭ４細胞）；サル腎臓細胞（ＣＶ１）；アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）；イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ）；バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３Ａ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）；マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）；例えば、Ｍａ

ｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）に記載のＴＲＩ細胞；ＭＲＣ ５細胞；及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株には、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（ＤＨＦＲ－ ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６ （１９８０）を含む）；ならびにＹ０、ＮＳ０、及びＳｐ２／０などの骨髄腫細胞株が含まれる。抗体産生に適したある特定の哺乳動物宿主細胞株の概説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ），ｐｐ．２５５－２６８ （２００３）を参照されたい。

【０１５９】

ハイブリドーマ産生は非常によく確立された手順である。ハイブリドーマを調製するための一般的な動物系は、マウス系である。免疫化プロトコール及び融合のための免疫脾細胞の単離のための技術は、当該技術分野で公知である。融合パートナー（例えば、マウス骨髄腫細胞）及び融合手順も公知である。本開示により提供される抗体を作製するために使用され得る１つの周知の方法は、ＸｅｎｏＭｏｕｓｅ（商標）動物系の使用を含む。ＸｅｎｏＭｏｕｓｅ（商標）マウスは、ヒト免疫グロブリン重鎖及び軽鎖遺伝子座の大きなフラグメントを含み、マウス抗体の産生が欠失する、遺伝子操作されたマウス系統である。例えば、Ｇｒｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ７：１３－２１ （１９９４）及びＷＯ２００３／０４０１７０を参照されたい。例えば、動物はＣＤ１３７抗原で免疫される。ＣＤ１３７抗原は、単離及び／または精製されたＣＤ１３７、好ましくはＣＤ１３７である。それは、ＣＤ１３７の細胞外ドメインなどのＣＤ１３７のフラグメント、特に配列番号５３１のアミノ酸残基３４～１０８または３４～９３を含むＣＤ１３７細胞外ドメインフラグメントであってもよい。動物の免疫化は、当該技術分野で公知の任意の方法により実施され得る。例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，１９９０を参照されたい。マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウシ、及びウマなどの非ヒト動物を免疫化する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、前出のＨａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ、及び米国特許第５，９９４，６１９号を参照されたい。ＣＤ１３７抗原は、免疫応答を刺激するためにアジュバントと共に投与してもよい。例示的なアジュバントには、完全または不完全フロイントアジュバント、ＲＩＢＩ（ムラミルジペプチド）、またはＩＳＣＯＭ（免疫刺激複合体）が含まれる。ＣＤ１３７抗原で動物を免疫化した後、免疫動物から単離された細胞から抗体産生不死化細胞株を調製する。免疫後、動物を屠殺し、リンパ節及び／または脾臓Ｂ細胞を不死化する。細胞を不死化する方法には、非限定的に、それらにがん遺伝子を導入すること、それらに腫瘍ウイルスを感染させること、不死化細胞を選択する条件下でそれらを培養すること、それらを発がん性または変異化合物に供すること、不死化細胞、例えば骨髄腫細胞と融合すること、及び腫瘍抑制遺伝子を不活性化することが含まれる。例えば、前出のＨａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅを参照されたい。骨髄腫細胞との融合が使用される場合、骨髄腫細胞は免疫グロブリンポリペプチドを分泌しないことが好ましい（非分泌細胞株）。不死化細胞は、ＣＤ１３７、その一部、またはＣＤ１３７を発現する細胞を使用してスクリーニングされる。ＣＤ１３７抗体産生細胞、例えばハイブリドーマは、以下でさらに考察されるように、強力な増殖、高い抗体産生、及び望ましい抗体特性を含む望ましい特性について選択され、クローニングされ、さらにスクリーニングされる。ハイブリドーマは、同系動物、免疫系を欠く動物、例えばヌードマウス内でｉｎ ｖｉｖｏで、またはｉｎ ｖｉｔｒｏでの細胞培養で増殖させることができる。ハイブリドーマを選択、クローニング、及び増殖する方法は、当業者に周知である。

【０１６０】

ＣＤ１３７Ｌ発現及びチェックポイント遮断免疫療法

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする

対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合に、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ることと、チェックポイント遮断免疫療法を投与する前に、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することとを含む。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、本明細書に記載のチェックポイント遮断免疫療法のうちの任意の１つ以上である。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があるかどうかを判定する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ることと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高いときに対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があると判定することとを含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療またはがんの進行の遅延を必要とする対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させる方法であって、対象がチェックポイント遮断免疫療法に応答する可能性があることが判定された後に、有効量のチェックポイント遮断免疫療法を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、本明細書に記載のチェックポイント遮断免疫療法のうちの任意の１つ以上である。いくつかの実施形態では、対象の応答性は治療有効性を含む。いくつかの実施形態では、対象の応答性は腫瘍体積の低減を含む。いくつかの実施形態では、対象の応答性は血清学的応答性を含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、本開示はチェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けにがんを有する対象を選択する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルを測定することと、試料におけるＣＤ１３７Ｌの発現のレベルが参照レベルよりも高い場合にチェックポイント遮断免疫療法を用いた治療向けに対象を選択することとを含む。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、本明細書に記載のチェックポイント遮断免疫療法のうちの任意の１つ以上である。

【０１６４】

チェックポイント遮断免疫療法

いくつかの実施形態では、本開示は、チェックポイント遮断免疫療法の使用に関する。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法の使用は、１つ以上の免疫チェックポイント経路（例えば、ＰＤ－１：ＰＤ－Ｌ１経路）を標的化する抗体を対象に投与することを含む。例えば、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、及び／またはＫＩＲを標的化する１つ以上の抗体を含む療法を含む、当技術分野で公知の任意のチェックポイント遮断免疫療法が本開示の方法で使用され得る。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、抗ＰＤ－１抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態では、チェックポイント遮断免疫療法は、（本明細書に記載の）抗ＣＤ１３７抗体と組み合わせて使用される。

【０１６５】

追加の治療薬

本明細書に記載の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、単剤療法として単独で投与される場合もあれば、１つ以上の追加の治療薬または療法を含む場合もある。いくつかの実施形態では、１つ以上（例えば、１つ以上、２つ以上、３つ以上、４つ以上、５つ以上、等）の追加の治療薬は、ウイルス遺伝子療法、免疫チェックポイント阻害薬、標的療法、放射線療法、及び／または化学療法のうちの１つ

以上である。いくつかの実施形態では、本開示は、別個、逐次、または同時投与のための、１つ以上の追加の療法または治療薬と組み合わせた本明細書に記載の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）を含む、組み合わせ療法を提供する。「追加の療法」または「追加の治療薬」という用語は、抗がん療法で提供されるものと同じ免疫療法を用いない療法または治療薬を指し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳動物におけるがんを治療するための組み合わせ療法であって、１つ以上の追加の治療薬と組み合わせた有効量の本開示の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）を哺乳動物に投与することを含む、組み合わせ療法を提供する。

【０１６６】

多種多様ながん治療薬を、本開示により提供される結合分子と組み合わせて使用することができる。当業者は、本開示の方法及び結合分子と組み合わせて使用することができ、本明細書に記述の療法の形態に限定されない、他のがん療法の存在及び開発を認識することができるであろう。がんを治療するための組み合わせ療法で使用できる追加の治療薬のカテゴリーの例には、（１）化学療法薬、（２）免疫療法薬、及び（３）ホルモン療法薬が含まれる。

【０１６７】

「化学療法薬」という用語は、がん細胞の死を引き起こすか、がん細胞の増殖、分裂、修復、及び／または機能を妨げる可能性のある化学物質または生物学的物質を指す。化学療法薬の例には、ＷＯ２００６／１２９１６３及びＵＳ２００６０１５３８０８に開示されているものが含まれ、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。特定の化学療法薬の例として、以下が挙げられる：（１）クロラムブシル（ロイケラン）、ムシクロホスファミド（シトキサン）、イホスファミド（ＩＦＥＸ）、塩酸メクロレタミン（ムスタルゲン）、チオテパ（チオプレックス）、ストレプトゾトシン（ザノサール）、カルムスチン（ＢＩＣＮＵ、グリアデルウェーハ）、ロムスチン（ＣＥＥＮＵ）、及びダカルバジン（ＤＴＩＣ－ＤＯＭＥ）などのアルキル化剤；（２）ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エピルビシン（ＥＬＬＥＮＣＥ、ＰＨＡＲＭＯＲＵＢＩＣＩＮ）、ダウノルビシン（セルビジン、ダウノキサム）、ネモルビシン、イダルビシン（ＩＤＡＭＹＣＩＮ ＰＦＳ、ＺＡＶＥＤＯＳ）、ミトキサントロン（ＤＨＡＤ、ＮＯＶＡＮＴＲＯＮＥ）、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、コスメゲン）、プリカマイシン（ミトラシン）、マイトマイシン（ムタマイシン）、及びブレオマイシン（ブレノキサン）などの細胞毒性抗生物質、酒石酸ビノレルビン（ナベルビン））、ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ）、ビンクリスチン（オンコビン）、及びビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ）を含む、アルカロイドまたは植物ビンカアルカロイド；（３）カペシタビン（ゼローダ）、シタラビン（ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ）、フルダラビン（フルダラ）、ゲムシタビン（ジェムザール）、ヒドロキシ尿素（ＨＹＤＲＡ）、メトトレキサート（ＦＯＬＥＸ、ＭＥＸＡＴＥ、ＴＲＥＸＡＬＬ）、ネララビン（アラノン）、トリメトレキサート（ＮＥＵＴＲＥＸＩＮ）、及びペメトレキセド（アリムタ）などの代謝拮抗剤；（４）５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；カペシタビン（ゼローダ）、ラルチトレキセド（ＴＯＭＵＤＥＸ）、テガフールウラシル（ＵＦＴＯＲＡＬ）、及びゲムシタビン（ジェムザール）などのピリミジン拮抗薬；（５）ドセタキセル（タキソテール）、パクリタキセル（タキソール）などのタキサン；（６）シスプラチン（プラチノール）やカルボプラチン（パラプラチン）、オキサリプラチン（エロキサチン）などのプラチナ製剤；（７）イリノテカン（ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ）、トポテカン（ハイカムチン）、エトポシド（ＥＴＯＰＯＰＨＯＳ、ＶＥＰＥＳＳＩＤ、ＴＯＰＯＳＡＲ）、テニポシド（ＶＵＭＯＮ）などのトポイソメラーゼ阻害薬；（８）エトポシド（ＥＴＯＰＯＰＨＯＳ、ＶＥＰＥＳＳＩＤ、ＴＯＰＯＳＡＲ）などのエピポドフィロトキシン（ポドフィロトキシン誘導体）；（９）ロイコボリン（ウェルコボリン）などの葉酸誘導体；（１０）カルムスチン（ＢｉＣＮＵ）、ロムスチン（ＣｅｅＮＵ）などのニトロソ尿素；（１１）ゲフィチニブ（イレッサ）、エルロチニブ（タルセバ）、ボルテゾミブ（ベルケイド）、メシル酸イマチニブ（グリーベック）、ジェネフィチニブ、ラパチニ

ブ、ソラフェニブ、サリドマイド、スニチニブ（サテン）、アキシチニブ、リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、セツキシマブ（エルビタックス）、ベバシズマブ（アバスチン）、ラニビズマブ（ルセンティス）、ｌｙｍ－１（オンコリム）、ＷＯ２００２／０５３５９６に開示されているインスリン様成長因子－１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に対する抗体などの、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）、インスリン受容体、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）、及び血小板由来成長因子受容体（ＰＤＧＦＲ）を含む受容体チロシンキナーゼの阻害剤；（１２）ベバシズマブ（アバスチン）、スラミン（ＧＥＲＭＡＮＩＮ）、アンジオスタチン、ＳＵ５４１６、サリドマイド、及びマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤（バチマスタットやマリマスタットなど）などの血管新生阻害剤、及びＷＯ２００２０５５１０６に開示されているもの；ならびに（１３）ボルテゾミブ（ベルケイド）などのプロテアソーム阻害剤。

【０１６８】

「免疫療法剤」という用語は、哺乳動物の免疫応答を増強することができる化学物質または生物学的物質を指す。免疫療法剤の例として以下が挙げられる：無菌化ウシ型結核菌（ＢＣＧ）；インターフェロンなどのサイトカイン；ＭｙＶａｘパーソナライズ免疫療法、Ｏｎｙｖａｘ－Ｐ、オンコファージ、ＧＲＮＶＡＣ１、Ｆａｖｌｄ、プロベンジ、ＧＶＡＸ、Ｌｏｖａｘｉｎ　Ｃ、ＢｉｏｖａｘＩＤ、ＧＭＸＸ、ＮｅｕＶａｘなどのワクチン；ならびにアレムツズマブ（キャンパス）、ベバシズマブ（アバスチン）、セツキシマブ（アービタックス）、ゲムツズナブオゾガミシン（マイロターグ）、イブリツモマブチウキセタン（ゼバリン）、パニツムマブ（ベクチビックス）、リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、トシツモマブ（ベキサール）、イピリムマブ（ヤーボイ）、トレメリムマブ、ＣＡＴ－３８８８、ＯＸ４０受容体に対するアゴニスト抗体（ＷＯ２００９／０７９３３５に開示されているものなど）、ＣＤ４０受容体に対するアゴニスト抗体（ＷＯ２００３／０４０１７０に開示されているものなど）、及びＴＬＲ－９アゴニスト（ＷＯ２００３／０１５７１１、ＷＯ２００４／０１６８０５、及びＷＯ２００９／０２２２１５に開示されているものなど）などの抗体。

【０１６９】

「ホルモン治療薬」という用語は、ホルモンの産生を阻害または排除するか、がん性細胞の増殖及び／または生存に対するホルモンの効果を阻害または相殺する化学物質または生物学的物質を指す。本明細書の方法に適したこのような薬剤の例には、ＵＳ２００７０１１７８０９に開示されているものが含まれる。特定のホルモン治療薬の例には、タモキシフェン（ノルバデックス）、トレミフェン（フェアストン）、フルベストラント（フェソロデックス）、アナストロゾール（アリミデックス）、エキセメスタン（アロマシン）、レトロゾール（フェマーラ）、酢酸メゲストロール（ＭＥＧＡＣＥ）、ゴセレリン（ゾラデックス）、及びリュープロリド（ループロン）が含まれる。本開示の結合分子は、（１）卵巣、睾丸、副腎、及び下垂体などのホルモンの産生に関与する臓器または腺の全てまたは一部を除去する外科的方法、ならびに（２）患者の臓器または腺が、標的ホルモンの産生を阻害または排除するのに十分な量の放射線にさらされる放射線照射治療などの非薬物ホルモン療法と組み合わせて使用することもできる。

【０１７０】

がんを治療するための組み合わせ療法には、結合分子と腫瘍を切除する手術の組み合わせも包含される。結合分子は、手術の前、その最中、またはその後に哺乳動物に投与することができる。

【０１７１】

がんを治療するための組み合わせ療法にはまた、結合分子と、電離（電磁）放射線療法（例えば、Ｘ線またはガンマ線）及び粒子線療法（例えば、高線形エネルギー放射線）などの放射線療法との組み合わせも包含される。放射線源は、哺乳動物の外部または内部にあり得る。結合分子は、放射線療法の前、その最中、またはその後に哺乳動物に投与することができる。

【０１７２】
免疫療法の投与
いくつかの実施形態では、本開示は、有効量の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）の投与に関する。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象におけるがんを治療するまたはがんの進行を遅延させるために使用される。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、がんの発生中に提示するがんの生化学的、組織学的、及び／または行動的な症状、その合併症、及び中間的な病理学的表現型を含む、がんの発症を遅延させる。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、がんの発症を遅延させる、及び／またはがんの進行を遅らせる、及び／または対象の生存期間を延長する。

【０１７３】
いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、腫瘍細胞の成長及び／または増殖を阻害可能である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞の成長及び／または増殖は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）と接触したとき、抗がん療法と非接触の対応する腫瘍細胞との対比で、少なくとも約５％阻害される。例えば、腫瘍細胞の成長及び／または増殖は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）と接触したとき、抗がん療法と非接触の対応する腫瘍細胞との対比で、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％阻害される。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞の成長及び／または増殖は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）と接触したとき、抗がん療法と非接触の対応する腫瘍細胞との対比で、少なくとも約１倍阻害される。例えば、腫瘍細胞の成長及び／または増殖は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）と接触したとき、抗がん療法と非接触の対応する腫瘍細胞との対比で、少なくとも約１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３．５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約５．５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約６．５倍、少なくとも約７倍、少なくとも約７．５倍、少なくとも約８倍、少なくとも約８．５倍、少なくとも約９倍、少なくとも約９．５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１００倍、または少なくとも約１０００倍阻害される。

【０１７４】
いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象が抗がん療法を投与されたとき、対象における腫瘍体積を低減可能である。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象における腫瘍体積を、対象における最初の腫瘍体積（例えば、抗がん療法を投与する前）との対比で、少なくとも約５％低減可能である。例えば、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象における腫瘍体積を、対象における最初の腫瘍体積（例えば、抗がん療法を投与する前）との対比で、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％低減可能である。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１

３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象における腫瘍体積を、対象における最初の腫瘍体積（例えば、抗がん療法を投与する前）との対比で、少なくとも約１倍低減可能である。例えば、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、対象における腫瘍体積を、対象における最初の腫瘍体積（例えば、抗がん療法を投与する前）との対比で、少なくとも約１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３．５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約５．５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約６．５倍、少なくとも約７倍、少なくとも約７．５倍、少なくとも約８倍、少なくとも約８．５倍、少なくとも約９倍、少なくとも約９．５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１００倍、または少なくとも約１０００倍阻害される。腫瘍細胞の成長及び／または増殖、腫瘍体積、及び／または腫瘍阻害をモニターする方法は当技術分野で公知であり、例えば、後述の実施例３に記載の方法を介するものがこれに含まれる。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、がんに及ぼす治療効果を有する。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、がんの１つ以上の兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、がんを患っている対象は、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）を投与されたとき、部分または完全寛解になる。

【０１７６】

本開示の結合分子及び医薬組成物は、治療目的、診断目的、またはその他の目的（例えば、免疫応答の調整、がんの治療、他のがん療法の有効性の強化、ワクチン有効性の強化、または自己免疫疾患の治療など）に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳動物における障害を（例えば、哺乳動物から採取した試料におけるＣＤ１３７Ｌ発現を測定した後に）治療する方法であって、治療を必要とする哺乳動物に、有効量の本明細書に記載の抗がん療法を投与することを含む、方法を提供する。

【０１７７】

本開示の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、投与の任意の適切な経腸経路または非経口経路を介して投与することができる。投与の「経腸経路」という用語は、胃腸管の任意の部分を介した投与を指し得る。投与の経腸経路には、例えば、経口、粘膜、頬側、経直腸、または胃内などが含まれる。投与の「非経口経路」という用語は、経腸経路以外の投与経路を指し得る。非経口投与経路には、例えば、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、腫瘍内、膀胱内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、経気管、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内、皮下、局所の投与などが含まれる。本開示の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、経口摂取、経鼻胃管、胃瘻管、注射、注入、埋め込み可能な注入ポンプ、及び浸透圧ポンプなどによる任意の適切な方法を使用して投与することができる。適切な投与経路及び投与方法は、使用される特定の抗体、所望の吸収速度、使用される特定の製剤または剤形、治療される障害の種類または重症度、特定の作用部位、及び患者の状態などの多くの要因に応じて異なり得、当業者によって容易に選択され得る。

【０１７８】

本開示の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）の有効量は、対象の体重に基づいて約０．００１～約５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇを含む）の範囲であり得る。例えば、有効量は、対象の体重に基づいて約０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、または１００ｍｇ／ｋｇであり得る。いくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）の有効量は、対象の体重に基づいて約０．０１～３０ｍｇ／ｋｇの範囲である。他のいくつかの実施形態では、抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）の有効量は、対象の体重に基づいて約０．０５～１５ｍｇ／ｋｇの範囲である。投与される正確

な薬用量レベルは、治療される障害の種類及び重症度、使用される特定の抗がん療法、投与経路、投与時間、治療期間、使用される特定の追加の療法、治療中の患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康状態、及び過去の病歴の多くの要因、ならびに医学分野で周知の同様の要因に応じて、当業者によって容易に決定され得る。

【０１７９】

本開示の抗がん療法（例えば、抗ＣＤ１３７抗体、チェックポイント遮断免疫療法）は、複数の場合に投与され得る。単回用量間の間隔は、例えば、毎日、毎週、毎月、３か月毎、または毎年であり得る。例示的な治療レジメンは、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、１か月に１回、または３～６か月に１回の投与を伴う。投与される薬用量の正確なタイミングは、当業者によって容易に決定され得る。

【０１８０】

本開示は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。しかしながら、実施例は、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に記載される実施例及び実施形態は例示のみを目的とするものであり、それを考慮した様々な修正または変更が当業者に示唆され、それらは本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれることは理解されよう。

【実施例】

【０１８１】

実施例１：複数のタイプのヒトがんにおけるＣＤ１３７Ｌ発現

ＣＤ１３７Ｌ発現とがんとの間に関連性が存在するかどうかの特定を始めるため、ヒトがんにおけるＣＤ１３７Ｌ（ＴＮＦＳＦ９としても知られる）の発現状態をＴｈｅ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ（ＴＣＧＡ）データベースに対しチェックした。図１に示されるように、ＣＤ１３７リガンドは、対応するマッチした正常組織と比較すると、複数のヒト腫瘍パネルにおいて転写レベルで頻繁に過剰発現した。

【０１８２】

実施例２：ヒトがん細胞は機能的ＣＤ１３７Ｌを発現する

方法

いくつかのヒトがん細胞が機能的ＣＤ１３７Ｌを発現するかどうかを検証するため、細胞ＮＦκＢルシフェラーゼレポーターアッセイを実施した。簡潔に述べると、ＮＦκＢルシフェラーゼレポーターを安定して発現する２９３Ｔ細胞に、ヒトＣＤ１３７を発現するＤＮＡコンストラクトをトランスフェクトし、細胞を異なる比率でヒトＢ細胞リンパ腫細胞ＤａｕｄｉまたはＲａｊｉと共培養した。細胞混合物を、アイソタイプ対照またはリガンド遮断抗ＣＤ１３７抗体の連続希釈液と共に一晩インキュベートし、製造者の取扱説明書に従ってＰｒｏｍｅｇａルシフェラーゼアッセイキットを使用してルシフェラーゼ活性を測定した。相対ルシフェラーゼ単位（ＲＬＵ）は、抗体処置のない２９３Ｔ細胞で発現したルシフェラーゼのレベルに対して計算された。

【０１８３】

結果

ＣＤ１３７Ｌは、下流のＮＦκＢシグナリングを活性化するようにＣＤ１３７を介しシグナル伝達することができる。ヒトがん細胞が機能的ＣＤ１３７Ｌを発現させるかどうかを判定するため、細胞ＮＦκＢルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて、ヒトＤａｕｄｉ及びＲａｊｉ　Ｂ細胞リンパ腫細胞株を試験してこれらの細胞がＣＤ１３７媒介シグナリングを特異的に活性化することができるかを特定した。図２Ａ及び２Ｃに示されるように、Ｄａｕｄｉ（図２Ａ）またはＲａｊｉ（図２Ｃ）細胞をＣＤ１３７発現２９３Ｔレポーター細胞と混合したところ、ＮＦκＢシグナリングが細胞比依存的に活性化された。ＤａｕｄｉまたはＲａｊｉ細胞の細胞上に発現したＣＤ１３７リガンド以外の因子が２９３Ｔレポーター細胞内のＮＦκＢシグナル伝達を刺激している可能性を除外するため、ＣＤ１３７リガンド結合を遮断可能な抗ＣＤ１３７抗体をこのアッセイに加えた。図２Ｂ及び２Ｄに示されるように、抗体は、両方の細胞タイプによって刺激されるＮＦκＢシグナリングを顕著に阻害した。このことは、Ｄａｕｄｉ及びＲａｊｉ　Ｂリンパ腫細胞が、Ｃ

Ｄ１３７を通じて近隣細胞内のＮＦκＢ依存的シグナリングを引き起こし得る機能的ＣＤ１３７Ｌを発現させることを示唆するものである。

【０１８４】

実施例３：ある特定のマウス腫瘍細胞におけるＣＤ１３７リガンド発現

方法

マウスの腫瘍細胞におけるＣＤ１３７Ｌの発現状態を調べるため、一連のマウス腫瘍細胞株（肝臓癌Ｈ２２（ＣＣＴＣＣ、カタログ番号：３１４２Ｃ０００１０００００００１１０）、結腸癌ＣＴ２６（ＳＩＢＳ、カタログ番号：ＴＣＭ３７）及びＭＣ３８（ＦＤＣＣ、カタログ番号：ＦＤＣＣ－ＨＪＣ３４９）、黒色腫Ｂ１６Ｆ１０（ＳＩＢＳ、カタログ番号：ＴＣＭ３６）、肺癌ＬＬ／２（ＳＩＢＳ、カタログ番号：ＴＣＭ７）、膵臓癌Ｐａｎ０２（ＮＩＨ）、前立腺癌ＲＭ－１（ＳＩＢＳ、カタログ番号：ＴＣＭ１４）、Ｂリンパ腫Ａ２０（ＡＴＣＣ、カタログ番号：ＴＩＢ－２０８）、Ｔリンパ腫Ｌ５１７８－Ｓ（ＡＴＣＣ、カタログ番号：ＣＲＬ－１７２３）及びＬ５１７８－Ｒ（ＡＴＣＣ、カタログ番号：ＣＲＬ－１７２２）細胞株を含む）を、製造業者の指示に従ってそれぞれの成長培地中で増やし、フローサイトメトリー分析フローに供してＣＤ１３７Ｌ発現を検出した。簡潔に述べると、細胞株当たり５×１０^{6}の細胞（指数関数的成長期にあるもの）を１ｍＬ　ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ中２％ＢＳＡ）に再懸濁し、２００μＬ／ウェルに等分して９６ウェルプレートに入れた。細胞を遠心分離により回収し、上清を廃棄した。ＰＥ結合アイソタイプ対照抗体または抗マウスＣＤ１３７Ｌ抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、カタログ番号１０７１０５）の１：１００希釈液１００μＬ／ウェルをウェルに加え、試料を暗中氷上で３０分間インキュベートした。試料をＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した後、細胞をＦＡＣＳ緩衝液２００μＬに再懸濁し、フローサイトメトリー分析に供した。

【０１８５】

抗ＣＤ１３７免疫療法のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍応答を調べるため、上記のＣＤ１３７Ｌ表面発現について試験した１０種の異なるマウス同系腫瘍モデルをαＣＤ１３７－ＡＢ１抗体処置でプロファイリングし、アイソタイプ対照抗体処置と比較した。簡潔に述べると、これらの異なるマウス腫瘍細胞を、空気中５％　CO_2雰囲気中３７℃における１０％ウシ胎仔血清を補充したＤＭＥＭまたはＲＰＭＩ－１６４０培地中での単層培養として、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで維持した。腫瘍細胞をルーチン的に継代培養した。指数関数的成長期に成長している細胞を採取し、腫瘍接種について計数した。７～８週齢の雌マウスの右側腹領域に、腫瘍発達のため、ＰＢＳ　０．１ｍｌ中対応する腫瘍細胞（パイロット実験で決定した腫瘍成長動態に基づいて、接種部位当たり２×１０^{5}～３×１０^{6}細胞）を皮下接種した。各腫瘍細胞株の起源に応じて、対応するマウス系統を腫瘍モデル発達用に使用した：ＢＡＬＢ／ｃマウスはＨ２２、ＣＴ２６、ＥＭＴ６、Ａ２０腫瘍モデル用に使用し、Ｃ５７ＢＬ／６マウスをＢ１６Ｆ１０、ＭＣ３８、ＲＭ－１、及びＰａｎ０２腫瘍モデル用に使用し、ＤＢＡ／２　マウスをＬ５１７８－Ｒ及びＬ５１７８－Ｓ　Ｔリンパ腫モデル用に使用した。平均腫瘍サイズが約１００ｍｍ^{3}に到達したら、アイソタイプ対照またはαＣＤ１３７－ＡＢ１抗体について、処置群当たりマウス８～１０匹に対し、処置を開始した。１０～５０ｍｇ／ｋｇのレベルの抗体を腹腔内注入により、週に２回で３週間、または平均群腫瘍体積が２０００ｍｍ^{3}に到達するまで投与した。Ｐａｎ０２腫瘍モデルを代理抗マウスＰＤ－１または抗マウスＰＤ－Ｌ１抗体を用いて調べた。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）：ＴＧＩ（％）を抗腫瘍有効性の指標とし、ＴＧＩ（％）＝１００×（１－Ｔ／Ｃ）として表現した。Ｔ及びＣは、所与の日におけるそれぞれ処置群及び対照群の平均腫瘍体積（または重量）であった。

【０１８６】

結果

マウス腫瘍細胞におけるＣＤ１３７リガンド発現を検出するため、いくつかの一般的に使用されるマウス腫瘍細胞株を、抗マウスＣＤ１３７リガンド抗体を用いてフローサイトメトリーによりプロファイリングした（図３）。試験した１０種の腫瘍細胞株のうち、６種の細胞株（Ｈ２２、ＣＴ２６、Ｂ１６Ｆ１０、ＬＬ／２、Ａ２０、及びＬ５１７８－Ｓ

細胞）はその表面上に検出可能なＣＤ１３７Ｌをほとんどまたは全く有さず、一方で４種の細胞株は認識可能なＣＤ１３７Ｌレベルを有した（ＭＣ３８、Ｌ５１７８－Ｓ、ＲＭ－１、及びＰａｎ０２細胞）。

【０１８７】

次に、マウスＣＤ１３７（抗体αＣＤ１３７－ＡＢ１）を認識するアゴニスト抗体によるＣＤ１３７標的化のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍活性を、上記のＣＤ１３７Ｌ表面発現について試験した１０種の同系マウス腫瘍モデル（すなわち、Ｈ２２、ＣＴ２６、Ｂ１６Ｆ１０、ＬＬ／２、ＭＣ３８、Ａ２０、Ｌ５１７８－Ｓ、Ｌ５１７８－Ｒ、ＲＭ－１、及びＰａｎ０２細胞株）に対し調べた。αＣＤ１３７－ＡＢ１は完全ヒトＩｇＧ４抗ＣＤ１３７モノクローナル抗体であり、ヒト、サル、及びげっ歯類ＣＤ１３７からのＣＤ１３７媒介シグナリングを活性化可能である（全体が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８３３２号を参照されたい）。１０種の同系マウス腫瘍モデルにおけるαＣＤ１３７－ＡＢ１の抗腫瘍有効性をプロファイリングした（図４Ａ～Ｂ）。図４Ａ及び４Ｂに示されるように、αＣＤ１３７－ＡＢ１に対する腫瘍応答を、それぞれ非応答者群（腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）＜２０％）及び応答者群（ＴＧＩ＞３５％）に分類した。興味深いことに、ＣＤ１３７Ｌ発現とアゴニスト抗ＣＤ１３７抗体に対する応答性との間に逆相関が観察された。

【０１８８】

Ｐａｎ０２細胞株は、同系マウスモデルにおいて、ＣＤ１３７Ｌの発現について陽性であり（図３）抗ＣＤ１３７単剤療法に耐性であった（図４Ａ）。しかし、この同じ同系マウス腫瘍モデルは、抗ＰＤ－Ｌ１（Ｂｉｏ　Ｘ　Ｃｅｌｌ）単剤療法（図５Ａ）または抗ＰＤ－１（Ｂｉｏ　Ｘ　Ｃｅｌｌ）単剤療法（図５Ｂ）に対し応答性であった。

【０１８９】

まとめると、上記に示す実験のデータは、ＣＤ１３７Ｌ$^{+}$がん細胞は、抗ＣＤ１３７抗体療法を用いた治療に耐性であり得るが、チェックポイント遮断免疫療法（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＰＤ－１療法）に感受性であり得ることを示唆し得る。そのため、腫瘍細胞におけるＣＤ１３７Ｌ発現は、患者を抗ＣＤ１３７抗体療法への登録に陰性分類する及び／または患者をチェックポイント遮断免疫療法（例えば、抗ＰＤ－１及び／または抗ＰＤ－Ｌ１免疫療法など）への登録に陽性登録するためのバイオマーカーとして働き得る。

【０１９０】

実施例４：異なる組み合わせ研究で応答するバイオマーカー

抗ＣＤ１３７のｉｎ　ｖｉｖｏ抗腫瘍応答をさらに調べるため、上述のＣＤ１３７Ｌ表面発現について試験したマウス同系腫瘍モデルにおける５つの異なる組み合わせ研究をαＣＤ１３７－ＡＢ１抗体処置でプロファイリングし、アイソタイプ対照抗体処置と比較した。ａ）確立したＬＬ／２マウス肺癌腫瘍を有するＣ５７ＢＬ／６雌マウスに対し、週２回腹腔内注入によりアイソタイプ対照、抗ＣＤ１３７、抗ＰＤＬ１、または抗ＣＤ１３７と抗ＰＤＬ１との組み合わせで処置した；ｂ）ヒトＣＤ２０を異所的に発現する確立したＬＬ／２マウス肺癌腫瘍を有するＣ５７ＢＬ／６雌マウスに対し、週２回腹腔内注入によりアイソタイプ対照、抗ＣＤ１３７、リツキシマブ、または抗ＣＤ１３７とリツキシマブとの組み合わせで処置した；ｃ）確立したＣＴ２６マウス結腸癌腫瘍を有するＢＡＬＢ／ｃ雌マウスに対し、週２回腹腔内注入によりビヒクル、抗ＣＤ１３７、抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）、または抗ＣＤ１３７と抗ＰＤ１との組み合わせで処置した；ｄ）確立したＭＣ３８マウス結腸癌腫瘍を有するＣ５７ＢＬ／６雌マウスに対し、週２回腹腔内注入によりアイソタイプ対照、抗ＣＤ１３７、抗ＣＴＬＡ４、または抗ＣＤ１３７と抗ＣＴＬＡ４との組み合わせで処置した；ｅ）確立したＭＣ３８マウス結腸癌腫瘍を有するＣ５７ＢＬ／６雌マウスに対し、腫瘍部位における単回用量（２０Ｇｙ）の放射線を投与し、次いで週２回の抗ＣＤ１３７の腹腔内注入による処置を行ったか、または行わなかった。

【０１９１】

図６Ａ～６Ｄに示されるように、抗ＣＤ１３７組み合わせ研究の全てが抗腫瘍有効性を強化しており、このことから、これらは単剤療法では非応答者であるが、ＣＤ１３７Ｌ－がんであっても応答者であり得ることを示す。下記の表４に示されるように、ＣＤ１３７Ｌ＋がん細胞は抗ＣＤ１３７単剤療法に耐性であり、一方ＣＤ１３７Ｌ－がんの５６％超（４／７の試験したマウスモデル）は抗ＣＤ１３７単剤療法に感受性であったが、組み合わせ研究ではＣＤ１３７Ｌ－がんの８５％超（６／７）が応答した。

表４　６／７（８５％超の確率）の陽性バイオマーカーが薬物応答を示す

腫瘍モデル	ＣＤ１３７Ｌ発現	抗ＣＤ１３７に応答	組み合わせ研究で抗ＣＤ１３７に応答
Ｐａｎ０２	（＋）	非応答者	
ＲＭ－１	（＋）	非応答者	
Ｌ５１７８－Ｒ	（＋）	非応答者	
Ｌ５１７８－Ｓ	（－）	応答者	
Ｈ２２	（－）	応答者	
ＣＴ２６	（－）	応答者	抗ＰＤ１の組み合わせで非常に強い応答
ＬＬ／２	（－）	弱い応答者	抗ＰＤＬ１または抗ＣＤ２０の組み合わせでより強い応答
Ａ２０	（－）	応答者	
Ｂ１６Ｆ１０	（－）	非応答者	
ＭＣ３８	（－）	非応答者	抗ＣＴＬＡ４または放射線照射の組み合わせで強い応答

【０１９２】

実施例５：患者試料におけるＣＤ１３７Ｌ　ＩＨＣ染色

正常なヒト組織及び異なる患者からの腫瘍からのＦＦＰＥ切片をマウス抗ヒトＣＤ１３７Ｌ抗体により処理及び染色し、次いでＨＲＰ標識抗マウス二次抗体、続いてＤＡＢ色素原で検出した。組織スライドをヘマトキシリンで対比染色した。図７は、正常なヒト乳房、肺、卵巣、及び子宮内膜組織がＣＤ１３７Ｌ染色に陰性であるが、ＩＨＣ染色によりある特定の患者からの腫瘍組織においてＣＤ１３７Ｌの陽性発現が検出され得ることを示している。

【０１９３】

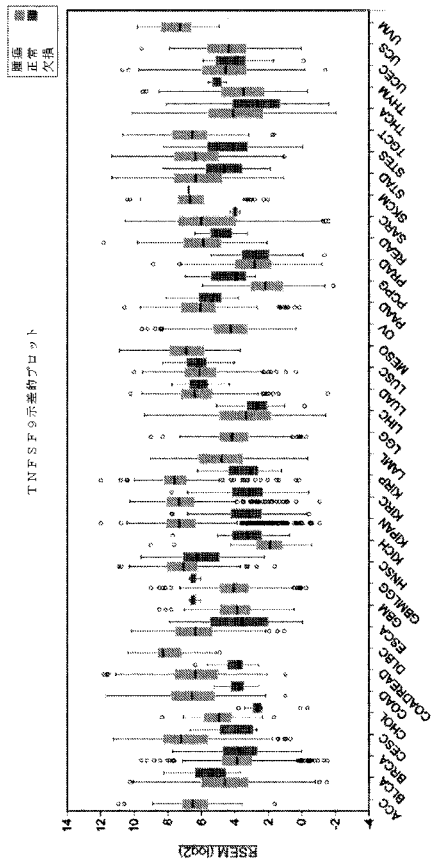
実施例６：抗ＣＤ１３７はＣＤ１３７Ｌの競合アゴニストである

ＥＬＩＳＡアッセイを用いて、抗ＣＤ１３７抗体の不在下及び存在下におけるＣＤ１３７リガンドとＣＤ１３７との相互作用を調べた。組み換えヒトＣＤ１３７タンパク質をＥＬＩＳＡマイクロプレートにコーティングして、αＣＤ１３７－ＡＢ１、ＡＣ１０９７（配列番号５４５及び５４６のそれぞれＶＨ及びＶＬドメイン配列を有するＩｇＧ２ベース抗体；表２参照）、ＡＣ１１２１（配列番号５４７及び５４８のそれぞれＶＨ及びＶＬドメイン配列を有するＩｇＧ４ベース抗体；表２参照）、またはアイソタイプ対照抗体を含めた抗ＣＤ１３７抗体の系列希釈液の存在下で、ビオチン化ＣＤ１３７リガンドを捕捉し、次いで、ＨＲＰ標識ニュートラアビジンで捕捉したビオチン化ＣＤ１３７リガンドを検出した。

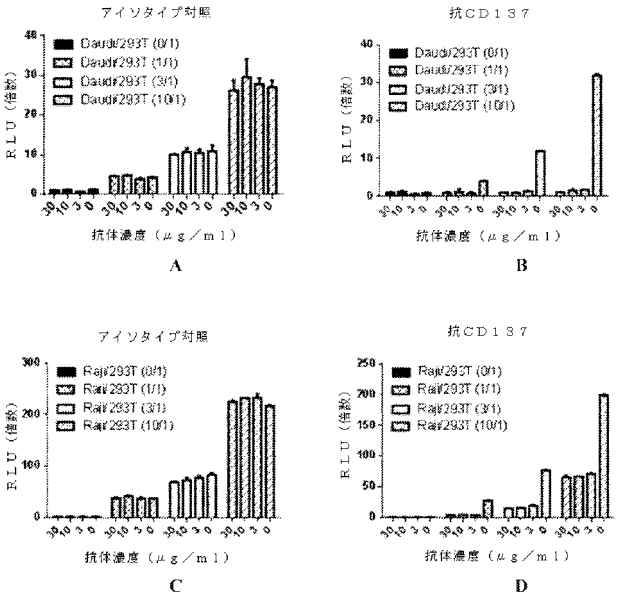
【０１９４】

表８に示されるように、αＣＤ１３７－ＡＢ１は、用量依存的にＣＤ１３７リガンドのＣＤ１３７との結合を遮断し、一方ＡＣ１１２１は当該結合を遮断しなかった。ＡＣ１０９７は弱いリガンド遮断活性を示すにとどまった。予想されたように、ＩｇＧ４アイソタイプ対照抗体はこのような遮断活性を有さなかった。このことはアッセイの特異性を示すものである。これらの結果は、αＣＤ１３７－ＡＢ１が、ＣＤ１３７／ＣＤ１３７Ｌ相互作用を中断し、その結果ＣＤ１３７受容体によるＣＤ１３７Ｌ刺激シグナリング、及びＣＤ１３７刺激ＣＤ１３７Ｌリバースシグナリングを阻害することにより、強力なリガンドブロッカーとして作用し得ることを示している。

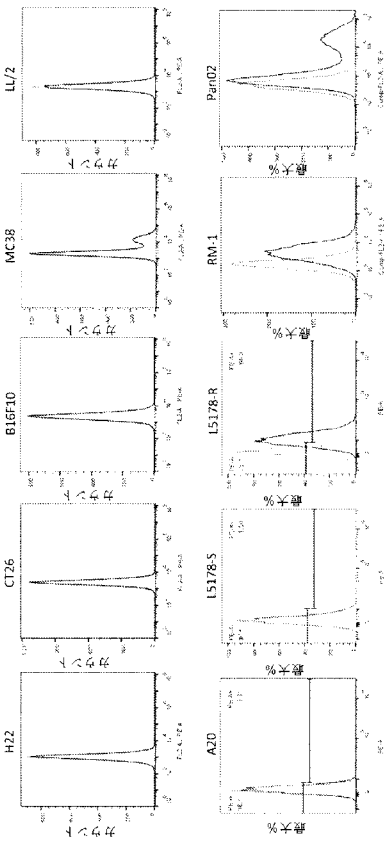
【図１】



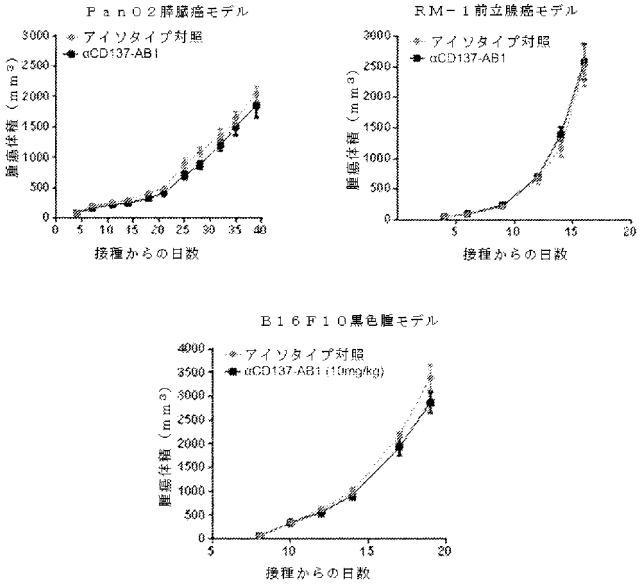
【図２】



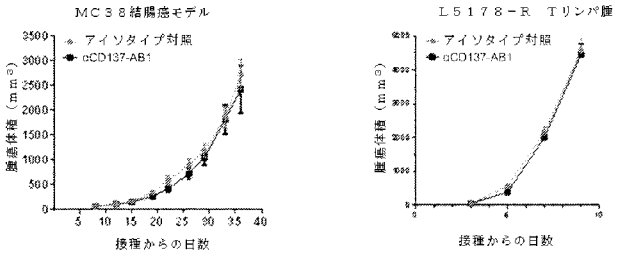
【図３】



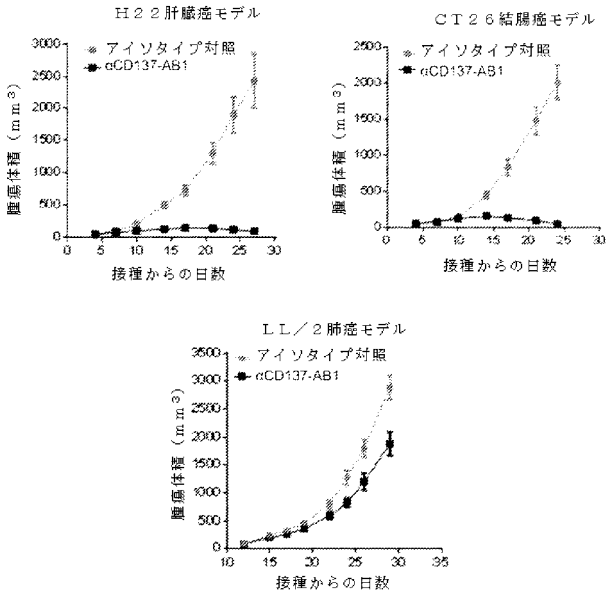
【図４Ａ－１】



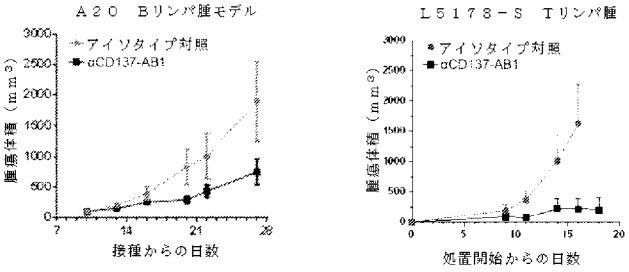
【図４Ａ－２】



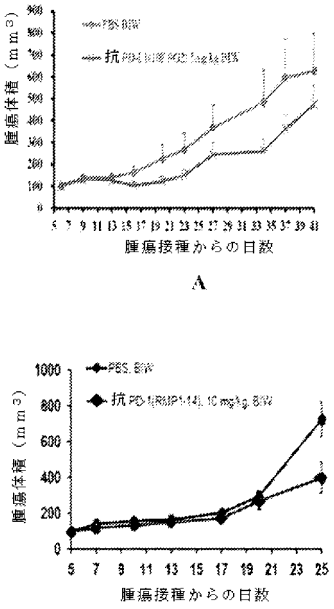
【図４Ｂ－１】



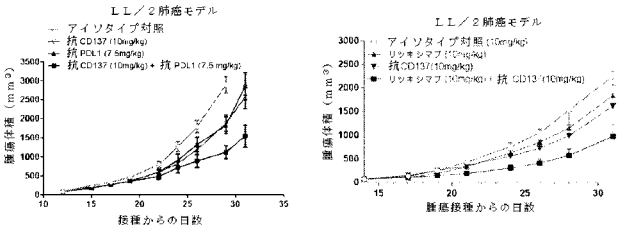
【図４Ｂ－２】



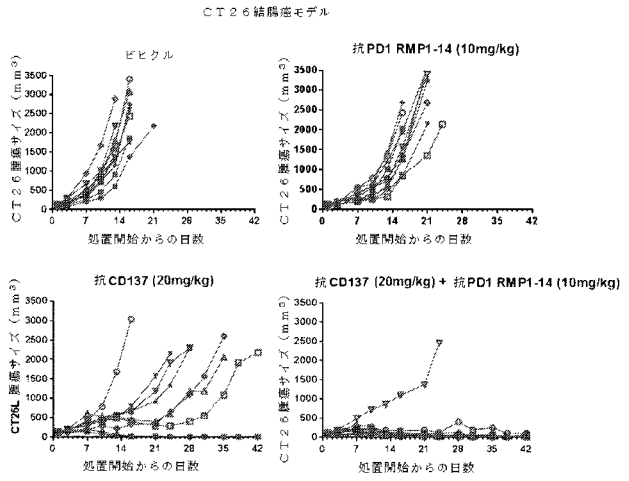
【図５】



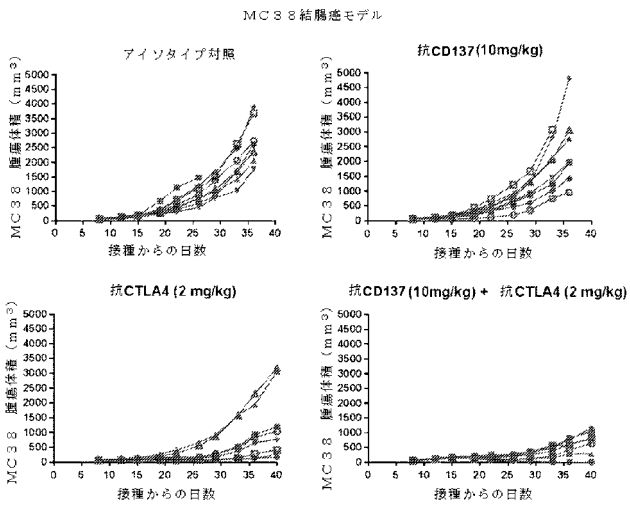
【図６Ａ】



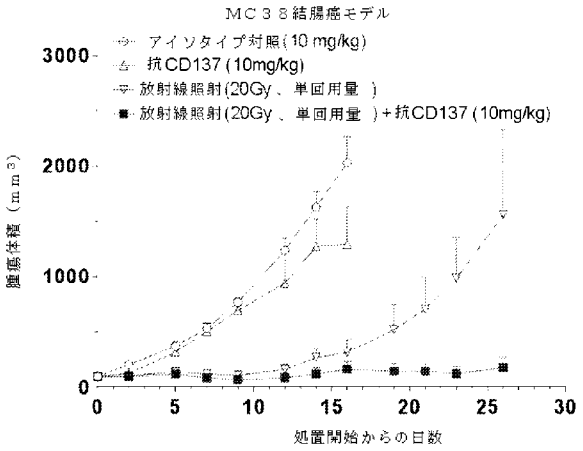
【図６Ｂ】



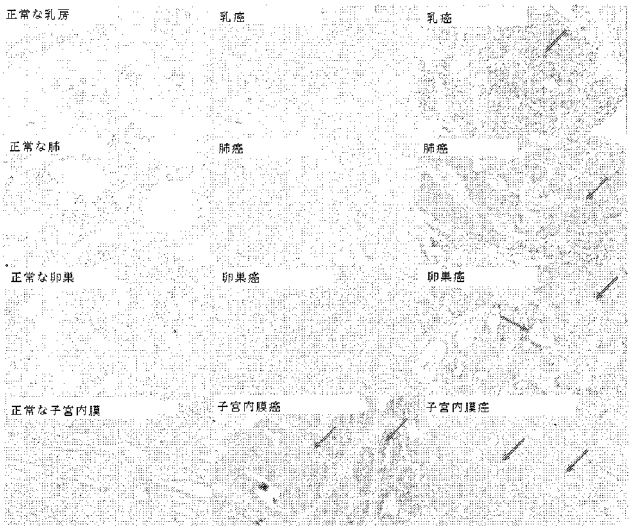
【図６Ｃ】



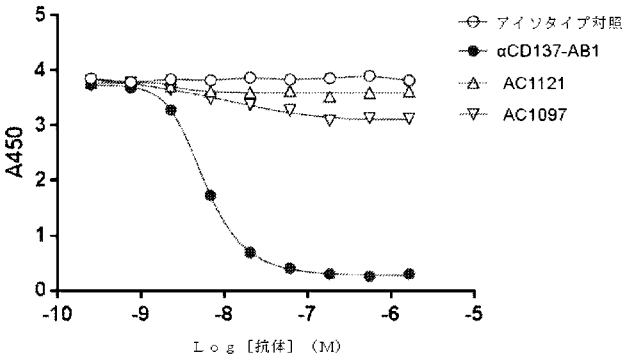
【図６Ｄ】


ＭＣ３８結腸癌モデル
アイソタイプ対照(10 mg/kg)
抗CD137 (10mg/kg)
放射線照射(20Gy、単回用量)
放射線照射(20Gy、単回用量)+抗CD137 (10mg/kg)
腫瘍体積（ｍｍ３）
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
処置開始からの日数

【図７】


正常な乳房
乳癌
乳癌
正常な肺
肺癌
肺癌
正常な卵巣
卵巣癌
卵巣癌
正常な子宮内膜
子宮内膜癌
子宮内膜癌

【図８】


アイソタイプ対照
αCD137-AB1
AC1121
AC1097
A450
5
4
3
2
1
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Ｌｏｇ［抗体］（Ｍ）

【配列表】
2021507877000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/118631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i; A61K 39/00(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; C07K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, PubMed, CNKI, ISI Web of Knowledge, Google: CD137 Ligand, CD137L, level, expression, biomarker, anti-CD137 antibody, predicate, cancer, tumor, respond, responsiveness, checkpoint blockade immunotherapy, anti-PD-1 antibody

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017049452 A1 (SUZHOU DINGFU BADIAN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 30 March 2017 (2017-03-30) description, abstract, pages 1-3, example 9	1-3, 6-33
X	US 2003118588 A1 (LINDA DIEHL ET AL.) 26 June 2003 (2003-06-26) claims 1-10	1-3, 6-33
X	EP 2161336 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. ET AL.) 10 March 2010 (2010-03-10) description, paragraphs [0006] - [0041]	34-36, 39-50
X	WO 2017106656 A1 (NOVARTIS AG) 22 June 2017 (2017-06-22) claims 1-82	34-36, 39-50
X	YONEZAWA, A.et al. "Boosting Cancer Immunotherapy with Anti-CD137 Antibody Therapy" *CLIN CANCER RES*, Vol. 21, No. 14, 31 July 2015 (2015-07-31), pages 3113–3120	1-3, 6-33
A	CN 1749270 A (UNIV. SHANDONG) 22 March 2006 (2006-03-22) the whole document	1-50

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 February 2019	**27 February 2019**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088** **China**	Authorized officer **DAI,Yuehan**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **86-(010)-53962039**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/118631

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005120568 A1 (ULSAN INDUSTRIAL EDUCATION FOUNDATION) 22 December 2005 (2005-12-22) the whole document	1-50
A	NARAZAKI, H.et al. "CD137 agonist antibody prevents cancer recurrence: contribution of CD137 on both hematopoietic and nonhematopoietic cells" *IMMUNOBIOLOGY*, Vol. 115, No. 10, 11 March 2010 (2010-03-11), pages 1941–1948	1-50

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/118631

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/118631

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **1-3, 6-36, 39-50**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Although claims 1-3, 6-36, and 39-50 direct to a method of treatment of the patients, the report has been carried out and based on the use of the derivative or pharmaceutical composition for the manufacturing of a medicament for the treatment of diseases.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/118631

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017049452	A1	30 March 2017	US	2018282422	A1	04 October 2018
				CN	108026169	A	11 May 2018
				EP	3354661	A1	01 August 2018
				JP	2018527939	A	27 September 2018
US	2003118588	A1	26 June 2003	DE	60313859	D1	28 June 2007
				KR	100717901	B1	14 May 2007
				SI	EP1490407	T1	31 August 2007
				KR	20040098048	A	18 November 2004
				WO	03084999	A1	16 October 2003
				EP	1490407	B1	16 May 2007
				AU	2003225431	B2	27 July 2006
				NZ	535729	A	29 February 2008
				CA	2480162	C	12 July 2011
				DK	1490407	T3	13 August 2007
				CA	2480162	A1	16 October 2003
				SI	1490407	T1	31 August 2007
				AT	362491	T	15 June 2007
				DE	60313859	T2	24 January 2008
				JP	2005538043	A	15 December 2005
				ES	2285157	T3	16 November 2007
				AU	2003225431	A1	20 October 2003
				EP	1490407	A1	29 December 2004
				CN	1646566	A	27 July 2005
EP	2161336	A1	10 March 2010	TW	200716743	A	01 May 2007
				JP	2006340714	A	21 December 2006
				US	9358289	B2	07 June 2016
				EP	2161336	B1	31 July 2013
				RU	2010135087	A	27 February 2012
				NL	300782	I2	18 May 2016
				HU	S1500067	I1	29 February 2016
				RU	2013133714	A	27 January 2015
				US	9084776	B2	21 July 2015
				US	2009217401	A1	27 August 2009
				CA	2970873	A1	16 November 2006
				US	9387247	B2	12 July 2016
				ES	2427646	T3	31 October 2013
				LT	C2161336	I2	10 July 2017
				US	2014348743	A1	27 November 2014
				SI	2161336	T1	29 November 2013
				JP	2016033135	A	10 March 2016
				AU	2006244885	B2	31 March 2011
				KR	101339628	B1	09 December 2013
				DK	2161336	T3	28 October 2013
				IL	208642	A	30 August 2012
				JP	5028700	B2	19 September 2012
				CA	2607147	C	17 July 2018
				US	2017088615	A1	30 March 2017
				EP	2418278	A2	15 February 2012
				ES	2427646	T5	22 August 2017
				KR	101498834	B1	05 March 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/118631

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	2418278	A3	04 July 2012
				JP	2012158605	A	23 August 2012
				CN	103059138	B	28 October 2015
				US	8008449	B2	30 August 2011
				US	2015165025	A1	18 June 2015
				JP	5872377	B2	01 March 2016
				DK	2161336	T4	24 April 2017
				EP	1896582	A4	08 April 2009
				JP	6185971	B2	23 August 2017
				CN	103059138	A	24 April 2013
				KR	20130032908	A	02 April 2013
				CN	101213297	A	02 July 2008
				TW	I379898	B	21 December 2012
				US	2014328833	A1	06 November 2014
				KR	20130114226	A	16 October 2013
				CN	105315373	A	10 February 2016
				US	2013133091	A1	23 May 2013
				CN	101213297	B	13 February 2013
				IL	187108	A	30 June 2011
				NO	20170138	A1	11 February 2008
				US	8779105	B2	15 July 2014
				NO	20075697	L	11 February 2008
WO	2017106656	A1	22 June 2017	US	2018371093	A1	27 December 2018
				CN	108495651	A	04 September 2018
				KR	20180088907	A	07 August 2018
				EP	3389712	A1	24 October 2018
				IL	259987	D0	31 July 2018
				CA	3007671	A1	22 June 2017
				AU	2016369537	A1	28 June 2018
				BR	112018012138	A2	04 December 2018
				CL	2018001560	A1	27 July 2018
				WO	2017106656	A8	28 June 2018
CN	1749270	A	22 March 2006	CN	1294146	C	10 January 2007
WO	2005120568	A1	22 December 2005	CN	101720230	A	02 June 2010
				US	2007253961	A1	01 November 2007
				KR	100694507	B1	13 March 2007
				KR	20050116981	A	14 December 2005
				JP	2008518882	A	05 June 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	***48/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	48/00		
G01N	***33/574***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
G01N	***33/543***	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/574	Ａ	
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/543	５０１Ａ	
C12Q	*1/6869*	*(2018.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	
C12Q	*1/6851*	*(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6869	Ｚ	
C12Q	*1/6841*	*(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6851	Ｚ	
			Ｃ１２Ｑ	1/6841	Ｚ	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者　ルオ，　ピーター　ペイチー
中華人民共和国　２１５１２３　チャンスー，　スーチョウ　インダストリアル　パーク，　シンフー　ストリート　２１８，　ビルディング　シー１４，　４階，　シー／オー　アダジーン　インコーポレイテッド
(72)発明者　リュウ，　ギジョン
中華人民共和国　２１５１２３　チャンスー，　スーチョウ　インダストリアル　パーク，　シンフー　ストリート　２１８，　ビルディング　シー１４，　４階，　シー／オー　アダジーン　インコーポレイテッド
(72)発明者　トゥー，　ファンヨン
中華人民共和国　２１５１２３　チャンスー，　スーチョウ　インダストリアル　パーク，　シンフー　ストリート　２１８，　ビルディング　シー１４，　４階，　シー／オー　アダジーン　インコーポレイテッド

Ｆターム(参考)　4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QQ79 QR08 QR42 QR62 QS25 QS33 QS34 QX02
4C084 AA13 AA19 MA02 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA65 MA66 MA67 NA05 ZB092 ZB262 ZB272 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB36 BB42 CC22 CC23 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06 GG08
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA22 EA28