

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年5月21日 (2015.5.21)

【公表番号】特表2014-520092(P2014-520092A)

【公表日】平成26年8月21日 (2014.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2014-044

【出願番号】特願2014-511973(P2014-511973)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 Z N A N

C 1 2 N 5/00 2 0 2 L

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 49/00 C

C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月3日 (2015.4.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2、および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを阻害する化合物であって：

( i ) 自己免疫障害または炎症性障害の処置のため、ここで該処置は任意に、

( a ) 個体が炎症性障害または自己免疫障害を有するかどうかを決定すること、および個体が炎症性障害または自己免疫障害を有する場合、K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2、および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを阻害する有効量の化合物を個体に投与すること；

( b ) 個体が炎症性障害の攻撃、危機、増悪または再燃を経験しているかどうかを決定すること、および該個体が炎症性障害の攻撃、危機、増悪または再燃を経験している場合、K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを阻害する有効量の化合物を投与すること；または

( c ) 個体における炎症性障害または自己免疫障害の存在、ステージおよび / または進展を評価すること、および該評価を基に、該個体に、K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを阻害する有効量の化合物を投与すること；

( d ) 自己抗体、C R P、任意のタンパク質分解酵素、炎症メディエータまたは進行中の炎症のマーカーのレベルを分析することを含む、個体における自己免疫障害または炎症性障害の存在、ステージおよび / または進展を評価すること、

を含む；

( i i ) K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを発現する細胞の存在下で、該化合物を T 細胞と接触させることにより、該自己免疫障害または炎症性障害状態に関する該 T 細胞の数を減少させるかまたは除去するため；または

( i i i ) 炎症性障害または自己免疫障害の病理に関与する T 細胞を除去するかまたは数を減少させるため、  
に用いられる、化合物。

## 【請求項 2】

K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを発現する細胞が、ナチュラルキラー ( N K ) 細胞である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

該自己免疫障害または炎症性障害が T 細胞により少なくとも部分的に媒介され、ここで、該 T 細胞は任意に、

( i ) 炎症促進性、活性化および / または増殖性 T 細胞；C D 4 + T 細胞；浸潤性 T 細胞；および H L A - c w 3 および / または H L A - c w 4 を発現する T 細胞；または

( i i ) 循環中の T 細胞、障害組織または炎症組織中の T 細胞、障害組織へ浸潤した T 細胞、滑膜関節組織もしくは滑液中の T 細胞、中枢神経系、結腸または皮膚組織中の T 細胞、

の少なくとも一つを含む T 細胞から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

自己免疫障害が、後天性免疫不全症候群 ( A I D S )、後天性脾臓萎縮症、急性前部ブドウ膜炎、急性播種性脳脊髄炎 ( A D E M )、急性痛風性関節炎、急性壊死性出血性白質脳炎、急性もしくは慢性副鼻腔炎、急性化膿性髄膜炎 ( もしくは他の中枢神経系の炎症性障害 )、急性重症炎症、アジソン病、副腎炎、成人発症型糖尿病 ( I I 型糖尿病 )、成人発症型特発性上皮小体機能低下症 ( A O I H )、無ガンマグロブリン血症、顆粒球減少症、血管炎 [ 大血管血管炎 ( リウマチ性多発筋痛症および巨細胞 ( 高安 ) 動脈炎を含む ) を含む ] を含む脈管炎、アレルギー状態、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、アレルギー性過敏障害、アレルギー性神経炎、アレルギー反応、円形脱毛症、完全脱毛症、アルポート症候群、肺炎 ( 例えば、アレルギー性肺炎および線維化性肺炎 )、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ; ルー - ゲーリック病 )、好酸球関連障害 ( 例えば、好酸球増加症 )、アナフィラキシー、強直性脊椎炎、血管拡張症、抗体媒介性腎炎、抗 G B M / 抗 T B M 腎炎、抗原抗体

複合体媒介性疾患、抗糸球体基底膜疾患、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群（A P S）、アフタ、アフタ性口内炎、再生不良性貧血、不整脈、動脈硬化症、動脈硬化障害、関節炎（例えば、急性関節炎、慢性関節リウマチなどの関節リウマチ）、慢性進行性関節炎、変形性関節炎、回虫症、アスペルギルス腫（もしくは好酸球含有肉芽腫）、アスペルギルス症、精子無形成症、喘息（例えば、気管支喘息、気管支喘息、および自己免疫性喘息）、毛細血管拡張性運動失調症、失調性硬化症、アテローム性動脈硬化症、自閉症、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性精巣炎および卵巣炎などの精巣および卵巣の自己免疫疾患、コラーゲン疾患と関連する自己免疫障害、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性耳疾患（例えば、自己免疫性内耳疾患（A G E D））、自己免疫性内分泌疾患、例えば、甲状腺炎、例えば、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性腸疾患症候群、自己免疫性性腺機能不全、自己免疫性聴力低下、自己免疫性溶血、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝臓障害、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（A I E D）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性脾炎、自己免疫性多腺性内分泌障害、I型多腺性自己免疫症候群、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（A T P）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、自己免疫媒介性消化器疾患、軸索およびニューロン神経障害、バロー病、ベーチェット病、良性家族性および虚血 - 再かん流傷害、良性リンパ球性血管炎、ベルガー病（I g A 神経障害）、トリ愛好者肺、失明、ベック病、閉塞性細気管支炎（非移植）対 N S I P、気管支炎、気管支肺炎アスペルギルス症、ブルートン症候群、水疱性類天疱瘡、カプラン症候群、心筋炎、心血管虚血、カッスルマン症候群、セリアック病、セリアックスブルー（グルテン性腸症）、小脳変性症、脳虚血、および血管形成を伴う疾患、シャーガス病、チャネロパチー（例えば、てんかん）、C N S のチャネロパチー、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、自己免疫性血液障害、慢性活動性肝炎もしくは自己免疫性慢性活動性肝炎、慢性接触性皮膚炎、慢性好酸球性肺炎、慢性疲労症候群、慢性肝炎、慢性過敏性肺炎、慢性炎症性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害（C I D P）、慢性難治性炎症、慢性粘膜皮膚カンジダ症、慢性神経障害（例えば、I g M 多発性神経障害もしくは I g M 媒介性神経障害）、慢性閉塞性気道疾患、慢性肺炎症性疾患、慢性再発性多巣性骨髄炎（C R M O）、慢性甲状腺炎（橋本甲状腺炎）もしくは亜急性甲状腺炎、チャージ - ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡 / 良性粘膜類天疱瘡、C N S 炎症性障害、C N S 血管炎、セリアック病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、大腸ポリープ、潰瘍性大腸炎（u l c e r a t i v e c o l i t i s、c o l i t i s u l c e r o s a）、コラーゲン蓄積大腸炎などの大腸炎、T細胞の浸潤および慢性炎症応答を含む状態、先天性心ブロック、先天性風疹感染、クームス試験陽性貧血、冠動脈疾患、コクサッキー心筋炎、C R E S T 症候群（石灰沈着症、レイノー現象）、クローン病、クリオグロブリン血症、クッシング症候群、毛様体炎（例えば、慢性毛様体炎、異虹彩色性毛様体炎、虹彩毛様体炎、もしくはフックス毛様体炎）、嚢胞性線維症、サイトカイン誘導毒性、難聴、変性性関節炎、脱髄疾患（例えば、自己免疫性脱髄疾患）、脱髄神経障害、デング熱、疱疹状皮膚炎およびアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、皮膚筋炎、急性炎症成分を伴う皮膚炎などの皮膚炎、デビック病（視神経脊髄炎）、糖尿病性大動脈障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、ダイヤモンド - ブラックファン貧血、びまん性間質性肺線維症、拡張型心筋症、円板状紅斑性狼瘡、白血球漏出を含む疾患、ドレスラー症候群、デュブイトラン拘縮、エコーウイルス感染、アレルギー性もしくはアトピー性湿疹などの湿疹、ラスムッセン脳炎ならびに辺縁系脳炎および / もしくは脳幹脳炎などの脳炎、脳脊髄炎（例えば、アレルギー性脳脊髄炎もしくはアレルギー性脳脊髄炎および実験的アレルギー性脳脊髄炎（E A E））、動脈内過形成、心内膜炎、内分泌性眼障害、子宮内膜症、心内膜心筋線維症、水晶体過敏性眼内炎、眼内炎、アレルギー性腸炎、好酸球増加 - 筋痛症候群、好酸球性筋膜炎、流行性角結膜炎、後天性表皮水疱症（E B A）、上強膜症、上強膜炎、エプスタイン - バーウイルス感染、持久性隆起性紅斑、多形性紅斑、らい性結節性紅斑、結節性紅斑、胎児赤芽球症、食道運動障害、本態性混合型クリオグロブリン血症、篩骨、エバンス症候群、実験的アレルギー性脳脊髄炎（E A E）、第 V I I I 因子欠乏症、農夫肺、リウマチ熱、

フェルティ症候群、線維筋痛、線維化性肺炎、フィラリア症、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、食中毒、前部胃萎縮、巨細胞関節炎（側頭関節炎）、巨細胞肝炎、巨細胞多発筋痛、糸球体腎炎、慢性もしくは急性糸球体腎炎などのネフローゼ症候群を含むかもしくは含まない糸球体腎炎（GN）（例えば、原発性GN）、グッドパスチャー症候群、痛風性関節炎、顆粒球輸血関連症候群、リンパ腫様肉芽腫症、多発性血管炎を有する肉芽腫症（GPA）、肉芽腫性ブドウ膜炎、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、滴状乾癬、血色素尿症発作、ハンマン・リッチ病、橋本病、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、血色素症、溶血性貧血もしくは免疫介在性溶血性貧血、例えば、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、溶血性貧血、血友病A、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、妊娠性疱疹、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、痛覚過敏、低グロブリン血症、性腺機能低下症、上皮小体機能低下症、特発性尿崩症、特発性顔面神経麻痺、特発性甲状腺機能低下症、特発性IgA腎障害、特発性膜性GNもしくは特発性膜性腎障害、特発性腎炎症候群、特発性肺線維症、特発性スプルー、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎障害、IgE媒介性疾患（例えば、アナフィラキシーならびにアレルギー性およびアトピー性鼻炎）、IgG4関連硬化疾患、局所性腸炎、免疫複合体腎炎、サイトカインおよびTリンパ球により媒介される急性および遅延型過敏症と関連する免疫応答、免疫媒介性GN、免疫調節リボタンパク質、例えば、成人もしくは急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、封入体筋炎、感染性関節炎、抗精子抗体による不妊症、ブドウ膜の全部もしくは一部の炎症、炎症性腸疾患（IBD）、炎症性過増殖性皮膚疾患、炎症性筋障害、インスリン依存性糖尿病（1型）、脾臓炎、間質性膀胱炎、間質性肺疾患、間質性肺線維症、虹彩炎、虚血再かん流障害、関節炎、若年性関節炎、若年性皮膚筋炎、若年性糖尿病、若年発症型（I型）糖尿病、例えば、小児インスリン依存性糖尿病（IDDM）、若年発症型関節リウマチ、川崎症候群、乾性角結膜炎、キパノソミアシス、ランバート・イートン症候群、リーシュマニア症、らい、白血球減少症、白血球接着不全症、白血球破壊性血管炎、白血球減少症、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA水疱性皮膚症、線状IgA症（LAD）、レフラー症候群、ルポイド肝炎、狼瘡（腎炎、脳炎、小児性、非腎性、腎外、円形脱毛症を含む）、狼瘡（SLE）、播種性紅斑性狼瘡、ライム関節炎、ライム病、リンパ球性間質性肺炎、マラリア症、男性および女性の自己免疫性不妊症、上顎中血管炎（川崎病および結節性多発動脈炎を含む）、膜性増殖性GN（MPGN）、例えば、I型およびII型、ならびに急速進行型GN、膜性GN（膜性腎炎）、メニエール病、髄膜炎、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発性血管炎、偏頭痛、微小変化型腎障害、混合結合組織疾患（MCTD）、伝染性単核球症、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー、多発性内分泌腺不全症、敗血症、外傷もしくは出血に続発するものなどの多臓器損傷症候群、多臓器損傷症候群、脊椎・眼MS、多発性硬化症などの多発性硬化症（MS）、おたふく風邪、筋肉障害、胸腺腫関連重症筋無力症、重症筋無力症などの重症筋無力症、心筋炎、筋炎、ナルコレプシー、壊死性小腸結腸炎、および全層性大腸炎、および自己免疫性炎症性腸疾患、壊死性、皮膚性、もしくは過敏性血管炎、新生児ループス症候群（NLE）、ネフローゼ、ネフローゼ症候群、神経疾患、視神経脊髄炎（デビック病）、視神経脊髄炎、神経性筋緊張病、好中球減少症、非がん性リンパ球増加症、非肉芽腫性ブドウ膜炎、非悪性胸腺腫、眼および眼窩の炎症性障害、眼の瘢痕性類天疱瘡、卵巣炎、交感性眼炎、オブソクローヌスミオクローヌス症候群（OMS）、オブソクローヌスもしくはオブソクローヌスミオクローヌス症候群（OMS）、および感覚神経障害、視神経炎、肉芽腫性睾丸炎、骨関節炎、回帰性リウマチ、脾炎、汎血球減少、連鎖球菌と関連する小児性自己免疫性神経精神障害（PANDAS）、傍腫瘍性小脳変性症、傍腫瘍性症候群、複数の傍腫瘍性症候群、例えば、傍腫瘍性神経症候群（例えば、ランバート・イートン筋無力症症候群もしくはイートン・ランバート症候群）、リーシュマニア症などの寄生虫疾患、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、バリー・ロンバーグ症候群、扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、パーソナー・ジュ・ターナー症候群、パルボウイルス感染、類天疱瘡、例えば、水疱性類天疱瘡および皮膚類天疱瘡、天疱瘡（尋常性天疱瘡を含む）、紅斑性天疱瘡、落葉性天疱瘡、粘膜類天疱瘡、天疱瘡、消化性潰瘍、周期性麻痺、末梢神経障害、静脈周囲脳炎

、悪性貧血（アネミアペルニシオーサ）、悪性貧血、水晶体抗原性ブドウ膜炎、肺硬変、P O E M S 症候群、結節性多発動脈炎、I、I I および I I I 型原発性慢性多発性関節炎、多発性軟骨炎（例えば、難治性もしくは再発性多発性軟骨炎）、多腺性自己免疫疾患、多腺不全症、多腺性症候群 [ 例えば、自己免疫性多腺性症候群（もしくは多腺性内分泌障害症候群）]、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、多発性筋炎 / 皮膚筋炎、多発性神経障害、急性灰白髄炎、心切開術後症候群、後部ブドウ膜炎、もしくは自己免疫性ブドウ膜炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、溶連菌感染後糸球体腎炎、ワクチン接種後症候群、初老性認知症、原発性胆汁性肝硬変、原発性甲状腺機能低下症、原発性特発性粘液水腫、モノクローナル B 細胞リンパ球増加症を含む原発性リンパ球増加症（例えば、良性単クローン性ガンマグロブリン血症および意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、M G U S）、原発性粘液水腫、原発性進行性 M S（P P M S）、および再発寛解型 M S（R R M S）、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、進行性全身性硬化症、増殖性関節炎、乾癬、例えば、プラーク乾癬、乾癬、乾癬性関節炎、肺胞蛋白症、肺浸潤性好酸球増加症、真正赤血球性貧血もしくは赤血球系無形成症（P R C A）、赤血球系無形成症、化膿性もしくは非化膿性副鼻腔炎、膿疱性乾癬および爪乾癬、腎盂炎、壊疽性膿皮症、ケルバン甲状腺炎、レイノー現象、反応性関節炎、反復流産、血圧応答の低下、反射性交感神経性ジストロフィー、難治性スブルー、ライター病もしくは症候群、再発性多発性軟骨炎、心筋もしくは他の組織の再かん流傷害、再かん流傷害、呼吸窮迫症候群、むずむず脚症候群、網膜自己免疫、後腹膜線維症、レイノー症候群、リウマチ疾患、リウマチ熱、リウマチ、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、ルペラウイルス感染、サンブター症候群、サルコイドーシス、住血吸虫症、シュミット症候群、S C I D およびエプスタイン - バーウイルス関連疾患、強膜症、強膜炎、強指症、強皮症（全身性強皮症を含む）、硬化性胆管炎、播種性硬化症、硬化症、例えば、全身性硬化症、感音性難聴、血清反応陰性脊椎関節炎、シーハン症候群、シャルマン症候群、珪肺症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、蝶形骨洞炎、ステーブンス - ジョンソン症候群、スティッフマン（もしくはスティッフパーソン）症候群、亜急性細菌性心内膜炎（S B E）、亜急性皮膚エリテマトーデス、突発性難聴、スザック症候群、シデナム舞蹈病、交感性眼炎、全身性紅斑性狼瘡（S L E）もしくは全身性紅斑性狼瘡（例えば、皮膚 S L E）、全身性壊死性血管炎、ならびに A N C A 関連血管炎、例えば、チャージ - ストラウス血管炎もしくは症候群（C S S）]、脊髄癆、高安動脈炎、毛細血管拡張症、側頭動脈炎 / 巨細胞動脈炎、閉塞性血栓性血管炎、血小板減少症（例えば、心筋梗塞患者により発症される）、例えば、血栓性血小板減少性紫斑病（T T P）および自己免疫性もしくは免疫媒介性血小板減少症、例えば、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、例えば、慢性もしくは急性 I T P、血小板減少性紫斑病（T T P）、甲状腺中毒症、組織損傷、トロアザ - ハント症候群、中毒性表皮壊死症、毒素ショック症候群、輸血反応、一過性乳児低ガンマグロブリン血症、横断性脊髄炎（t r a n s v e r s e m y e l i t i s、t r a v e r s e m y e l i t i s）、熱帯性肺好酸球増多症、結核、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（U C T D）、蕁麻疹（例えば、慢性アレルギー性蕁麻疹および慢性特発性蕁麻疹、例えば、慢性自己免疫性蕁麻疹）、ブドウ膜炎（例えば、前部ブドウ膜炎）、網膜ブドウ膜炎、弁膜炎、血管障害、血管炎、脊椎関節炎、小水疱水疱性皮膚病、白斑、ヴェグナー肉芽腫症（現在は多発血管炎性肉芽腫症（G P A）と呼ばれる）、ウィスコット - アルドリッチ症候群、または X 連鎖高 I g M 症候群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

炎症性障害、任意で既に罹患している炎症性障害、が、リウマチ疾患（例えば、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎）、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群）、結晶性関節症（例えば、痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症）、多発性硬化症、ライム病、リウマチ性多発筋痛症；結合組織疾患（例えば、全身性紅斑性狼瘡、全身硬化症、多発筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群）；血管炎（例えば、結節性多発動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャージ - ストラウス症候群）；外傷もしくは虚血、サルコイドーシスの結果を含む炎症状態；アテローム性動脈硬化血管疾患、アテ

ローム性動脈硬化症、および血管閉塞疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患）を含む血管疾患、血管ステント再狭窄；ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障などの眼の疾患、胃酸逆流／胸焼け、ニキビ、尋常性座瘡、アレルギーおよび過敏症、アルツハイマー病、喘息、アテローム性動脈硬化症および血管閉塞疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患）および血管ステント再狭窄、自己免疫疾患、気管支炎、がん、心臓炎、白内障、セリアック病、慢性疼痛、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、結合組織疾患（例えば、全身性紅斑性狼瘡、全身硬化症、多発筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群）、角膜疾患、クローン病、結晶性関節症（例えば、痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症）、認知症、皮膚炎、糖尿病、ドライアイ、湿疹、浮腫、気腫、線維筋痛、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、心臓病、肝炎、高血圧、過敏症、炎症性腸疾患、外傷もしくは虚血の結果を含む炎症状態、インスリン耐性、間質性膀胱炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、関節疼痛／関節炎／関節リウマチ、ライム病、代謝症候群（X症候群）、多発性硬化症、筋炎、腎炎、肥満、ブドウ膜炎を含む眼の疾患、骨減少症、骨粗鬆症、パーキンソン病、骨盤内炎症性疾患、歯周病、多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬、再かん流傷害、リウマチ性関節炎、リウマチ疾患（例えば、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎）、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、副鼻腔炎、シェーグレン症候群、痙攣性結腸、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群）、全身性カンジダ症、腱炎、移植片拒絶、UTI、膣炎、アテローム性動脈硬化性血管疾患、脈管炎（例えば、結節性多発動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャージ-ストラウス症候群）、および血管炎を含む血管疾患から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

該化合物が、抗体、抗体断片、ペプチド、グリコアルコイド、アンチセンス核酸、リボザイム、レチノイド、アベミル、小分子、またはその任意の組合せである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

該化合物が、抗KIR2DL1、KIR2DL2および／またはKIR2DL3抗体またはこれらの抗原結合断片である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

該抗体または抗原結合断片が、キメラ、ヒト化、抗イディオタイプ、単鎖、二官能性、または共特異的である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

該抗体または抗原結合断片が、

(i) 配列番号1、3または5のアミノ酸配列を有し、任意に、配列番号3のアミノ酸配列の残基3、4、9、24、32、41、47、50、55、71および74が、それぞれQ、L、S、R、A、G、L、D、E、FおよびAである、軽鎖可変領域；

(ii) 配列番号2、4または6のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域；

(iii) 配列番号1のアミノ酸配列の残基24～34に対応する軽鎖CDR1アミノ酸配列、配列番号1のアミノ酸配列の残基50～56に対応する軽鎖CDR2アミノ酸配列、または配列番号1のアミノ酸配列の残基89～97に対応する軽鎖CDR3アミノ酸配列；

(iv) 配列番号3のアミノ酸配列の残基24～34に対応する軽鎖CDR1アミノ酸配列、配列番号3のアミノ酸配列の残基50～56に対応する軽鎖CDR2アミノ酸配列、または配列番号3のアミノ酸配列の残基89～97に対応する軽鎖CDR3アミノ酸配列；

(v) 配列番号2のアミノ酸配列の残基31～35に対応する重鎖CDR1アミノ酸配列、配列番号2のアミノ酸配列の残基50～65に対応する重鎖CDR2アミノ酸配列、または配列番号2のアミノ酸配列の残基99～112に対応する重鎖CDR3アミノ酸配列；

(vi) 配列番号4のアミノ酸配列の残基31～35に対応する重鎖CDR1アミノ酸

配列、配列番号 4 のアミノ酸配列の残基 50 ~ 66 に対応する重鎖 CDR2 アミノ酸配列、または配列番号 4 のアミノ酸配列の残基 99 ~ 113 に対応する重鎖 CDR3 アミノ酸配列；

(v i i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域および配列番号 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域；

(v i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域および配列番号 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域；または

(i x) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、  
を含む、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

該抗体または抗原結合断片が、

(i) 配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 または配列番号 24 のアミノ酸配列内のエピトープ；

(i i) 配列番号 7 の、105、106、107、108、109、110、111、127、129、130、131、132、133、134、135、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、181 および 192 からなる群から選択されるアミノ酸残基の少なくとも 1 つにより定義される領域内で K I R 2 D L 1；および / または

(i i i) 配列番号 8 または配列番号 9 の、105、106、107、108、109、110、111、127、129、130、131、132、133、134、135、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、181 および 192 からなる群から選択されるアミノ酸残基の少なくとも 1 つにより定義される領域内で K I R 2 D L 2 / 3、  
に結合する、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

該抗体または抗原結合断片が、標識、細胞傷害剤、治療剤、または免疫抑制剤に直接的または間接的にコンジュゲートし、

該標識は、化学発光標識、常磁性標識、MRI 造影剤、蛍光標識、生物発光標識、または放射性標識であり、さらに該常磁性標識は、アルミニウム、マンガン、白金、酸素、ランタン、ルテチウム、スカンジウム、イットリウム、またはガリウムであり；かつ

細胞傷害剤は、DNA、RNA、またはタンパク質合成、放射性核種、またはリボソーム阻害タンパク質を阻害する部分であり、<sup>212</sup>Bi、<sup>131</sup>I、<sup>188</sup>Re、ビンデシン、メトトレキサート、アドリアマイシン、シスプラチン、ボークウィード抗ウイルスタンパク質、シュードモナス (Pseudomonas) 外毒素 A、リシン、ジフテリア (diphtheria) 毒素、リシン A 鎖、または細胞傷害性ホスホリパーゼ酵素から選択される、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

該抗体または抗原結合断片が、

(i) NK 細胞の細胞傷害性の、K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 により媒介される阻害を中和する；

(i i) K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 と同じ抗原決定基への結合に関して、モノクローナル抗体 1 - 7 F 9、D F 2 0 0、および / または N K V S F 1 と競合する；

(i i i) K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 に対して、少なくとも約  $10^4$  ~ 約  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、好ましくは少なくとも約  $10^7$  ~ 約  $10^9 \text{ M}^{-1}$  の親和性を有する；

(i v) 約 100 nM 未満の解離定数で K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / また

は K I R 2 D L 3 に結合する；

( v ) K I R 2 D L 1 および K I R 2 D L 2 / 3 ; K I R 3 D L 1 および K I R 3 D L 2 ; K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 / 3 および K I R 2 D S 4 ; および K I R 2 D 2 4 ではなく、K I R 2 D L 1 および K I R 2 D L 2 / 3 と交差反応する；

( v i ) D F 2 0 0、1 - 7 F 9、または N V S F 1 から選択される；

( v i i ) 単剤療法として投与される；または

( v i i i ) 任意に、( a ) 炎症を減少させる薬剤；( b ) 小分子化学物質；( c ) D M A R D、好ましくは抗 T N F 抗体、小分子チロシンキナーゼ阻害剤、またはメトトレキサート ( M T X ) ；および ( d ) I g G 1 または I g G 3 アイソタイプを有する抗体以外の薬剤、から選択される、第二の治療剤と組み合わせて投与される、

請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

抗 K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 抗体または抗原結合断片が、任意で他の薬学的に活性な薬剤を含まずに、有効量の抗 K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 抗体を含む薬学的に許容される組成物として投与される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

抗 K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 抗体または抗原結合断片が、

( i ) 少なくとも約 1 週間、少なくとも約 2 週間、または少なくとも約 1 ヶ月にわたって N K 細胞上での K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 の実質的に完全な飽和をもたらす量で投与される；および / または

( i i ) 約 2 週間毎に 1 回、約 1 ヶ月毎に 1 回、または約 2 ヶ月毎に 1 回または 2 ヶ月を超える期間毎に 1 回の投薬頻度で数回投与される、

請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

炎症性障害または自己免疫障害の処置のための抗体を生成するための方法であって、

( a ) K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドを含む免疫原で非ヒト哺乳動物を免疫する工程、

( b ) 該免疫された哺乳動物から該 K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 および / または K I R 2 D L 3 ポリペプチドに結合する抗体を選択する工程、および

( c ) T 細胞の N K 細胞が媒介する除去を強化する ( b ) の抗体を選択する工程、を含む方法。

【請求項 1 6】

ファージディスプレイ技術ライブラリーにより該 K I R 2 D L 1、2 および / または 3 ポリペプチドに結合する抗体のライブラリーを用意すること、および N K 細胞による T 細胞の除去または枯渇を強化する抗体を選択することを含む、炎症性障害または自己免疫障害の処置のための抗体を生成する方法。