(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529907
(P2024-529907A)
(43)公表日　令和6年8月14日(2024.8.14)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	4B065
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	C07K	16/46		4C076
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4C084
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4C085
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全65頁）　最終頁に続く

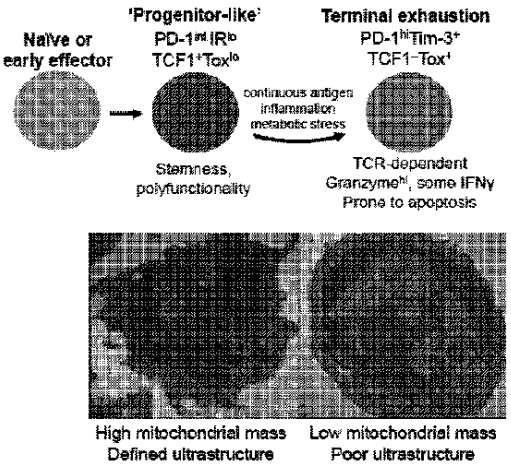
(21)出願番号　特願2024-502644(P2024-502644)
(86)(22)出願日　令和4年7月19日(2022.7.19)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月29日(2024.2.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/073903
(87)国際公開番号　WO2023/004326
(87)国際公開日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(31)優先権主張番号　63/223,473
(32)優先日　令和3年7月19日(2021.7.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　504279968
ユニバーシティ オブ ピッツバーグ － オブ ザ コモンウェルス システム オブ ハイヤー エデュケイション
アメリカ合衆国 １５２６０ ペンシルバニア州，ピッツバーグ，サッカレイ アヴェニュー １３０，ガードナー スティール カンファレンス センター ファースト フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｔ細胞機能の疲弊を処置し、がん免疫療法を強化するためのＭＣＴ１１抗体

(57)【要約】
ＭＣＴ１１に特異的に結合するモノクローナル抗体および抗原結合断片を提供する。前記抗体をコードする核酸分子、これらの核酸分子を含むベクター、およびこれらのベクターでトランスフェクトされた宿主細胞も開示する。がんを処置し、Ｔ細胞疲弊を阻害または処置し、そして／または免疫療法を増強するためにＭＣＴ１１特異的抗体を使用する方法も提供する。本発明は、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合するモノクローナル抗体および抗原結合断片、ならびに被験体におけるがんを処置し、Ｔ細胞疲弊を軽減し、免疫療法に対する応答を増加させるためのその使用に関する。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
可変重鎖（V_H）ドメインおよび可変軽鎖（V_L）ドメインを含む、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合するモノクローナル抗体であって、
前記V_Hドメインが、配列番号１の重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
前記V_Lドメインが、配列番号５の軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む、モノクローナル抗体。
【請求項２】
前記ＣＤＲ配列が、Ｋａｂａｔ、ＩＭＧＴ、またはＣｈｏｔｈｉａナンバリングスキームを使用して定義されている、請求項１に記載のモノクローナル抗体。
【請求項３】
前記重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３が、それぞれ配列番号２、３、および４に記載のアミノ酸配列を含み、
前記軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３が、それぞれ配列番号６、７、および８に記載のアミノ酸配列を含む、請求項１または請求項２に記載のモノクローナル抗体。
【請求項４】
前記V_Hドメインのアミノ酸配列が、配列番号１と少なくとも９０％同一であり、配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含み、
前記V_Lドメインのアミノ酸配列が、配列番号５と少なくとも９０％同一であり、配列番号５の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項５】
前記V_Hドメインが、配列番号１を含むか配列番号１からなり、
前記V_Lドメインが、配列番号５を含むか配列番号５からなる、請求項１～４のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項６】
前記抗体が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、$F(ab)_2$’断片、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦＶ）、単鎖抗体の二量体（$scFV_2$）、およびジスルフィド安定化可変断片（ｄｓＦＶ）から選択される抗原結合断片である、請求項１～５のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項７】
前記モノクローナル抗体がマウス抗体である、請求項１～６のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項８】
前記モノクローナル抗体がヒト化抗体である、請求項１～６のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項９】
前記モノクローナル抗体がヒト抗体である、請求項１～６のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１０】
前記モノクローナル抗体がキメラ抗体である、請求項１～６のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１１】
定常領域を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１２】
前記定常領域が、前記モノクローナル抗体の半減期、安定性、および／または機能を増加させるための少なくとも１つの改変を含む、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１３】
エフェクター分子または検出可能なマーカーに連結された請求項１～１２のいずれか１

項に記載のモノクローナル抗体を含む、抗体コンジュゲート。
【請求項１４】
治療薬に連結された請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体を含む、抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１５】
請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体および追加の抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗体を含む、多重特異性抗体。
【請求項１６】
前記追加の抗原が、ＰＤ－１、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＣＤ１０５、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３／ＨＡＶＣＲ２、ＮＲＰ１、またはＦＡＳである、請求項１５に記載の多重特異性抗体。
【請求項１７】
請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体をコードする単離された核酸分子。
【請求項１８】
配列番号１のヌクレオチド配列、またはその縮重バリアント；
配列番号５のヌクレオチド配列、またはその縮重バリアント；または
配列番号１および配列番号５のヌクレオチド配列、またはその縮重バリアント
を含む、請求項１７に記載の単離された核酸分子。
【請求項１９】
プロモーターに作動可能に連結された、請求項１７または請求項１８に記載の単離された核酸分子。
【請求項２０】
請求項１７～１９のいずれか１項に記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項２１】
請求項１７～２０のいずれか１項に記載の核酸分子またはベクターを含む宿主細胞。
【請求項２２】
請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体、請求項１３に記載のコンジュゲート、請求項１４に記載の抗体－薬物コンジュゲート、請求項１５または請求項１６に記載の多重特異性抗体、請求項１７～１９のいずれか１項に記載の核酸分子、または請求項２０に記載のベクター、および薬学的に許容され得る担体を含む、組成物。
【請求項２３】
Ｔ細胞疲弊を軽減すること、疲弊Ｔ細胞による乳酸取り込みを軽減すること、Ｔ細胞のエフェクター機能を増加させること、または、これらの組み合わせのための方法であって、
（ａ）前記疲弊Ｔ細胞またはＴ細胞を、有効量のモノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体と接触させること；または
（ｂ）前記疲弊Ｔ細胞またはＴ細胞中でＭＣＴ１１に特異的な抗体をコードする核酸分子またはベクターを発現させること；
を含み、
それにより、Ｔ細胞疲弊を軽減すること、疲弊Ｔ細胞による乳酸取り込みを軽減すること、Ｔ細胞のエフェクター機能を増加させること、またはこれらの組み合わせである、方法。
【請求項２４】
ＭＣＴ１１に特異的な抗体が、請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体、請求項１３に記載のコンジュゲート、請求項１４に記載の抗体－薬物コンジュゲート、請求項１５または請求項１６に記載の多重特異性抗体を含むか；
ＭＣＴ１１に特異的な前記抗体をコードする核酸分子またはベクターが、請求項１７～１９のいずれか１項に記載の核酸分子または請求項２０に記載のベクターを含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】
前記疲弊Ｔ細胞またはＴ細胞が、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療用Ｔ細胞である、請求項２３または請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記接触させることが、疲弊Ｔ細胞を有するか、Ｔ細胞エフェクター機能が低下している被験体に投与することを含む、請求項２３～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
前記接触させるステップの前に前記疲弊Ｔ細胞またはＴ細胞を被験体から最初に単離することをさらに含む、請求項２３～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記疲弊Ｔ細胞が終末疲弊Ｔ細胞である、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
被験体におけるがんまたは腫瘍を処置するか、がん免疫療法に対する応答を増加させるための方法であって、前記被験体に治療有効量の以下：
モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体、
請求項１～１２のいずれか１項に記載のモノクローナル抗体，
請求項１３に記載のコンジュゲート、請求項１４に記載の抗体－薬物コンジュゲート、
請求項１５または請求項１６に記載の多重特異性抗体、
請求項１７～１９のいずれか１項に記載の核酸分子、
請求項２０に記載のベクター、
または請求項２２に記載の組成物
を投与することを含み、
それにより、前記がんまたは腫瘍を処置するか、がん免疫療法に対する応答を増加させる、方法。
【請求項３０】
前記被験体ががんを有するか、免疫療法を受けている、請求項２６～２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
前記免疫療法が、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、レラトリマブ、ウレレマブ、およびウトリムマブのうちの１つまたは複数を含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記ＡＣＴ治療が、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）治療、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）治療、または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）治療を含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記方法が、前記被験体におけるエフェクターＴ細胞機能を増加させる、請求項２９～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
前記方法が、前記被験体においてＴ細胞疲弊を軽減させるか、疲弊Ｔ細胞による乳酸更新を低下させるか、その両方である、請求項２９～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
前記方法が、前記被験体において前記免疫療法に対する応答を増加させる、請求項２９～３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
試料から疲弊Ｔ細胞を除去する方法であって、
（１）前記試料を有効量のＭＣＴ１１に特異的な抗体と接触させること、および

（２）前記抗体に結合した細胞を除去して、疲弊Ｔ細胞が枯渇した試料を生成する、除去すること
を含む、方法。
【請求項３７】
前記疲弊Ｔ細胞が終末疲弊Ｔ細胞である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記試料が被験体またはＴ細胞の集団から単離されたＰＢＭＣ試料である、請求項３６または３７に記載の方法。
【請求項３９】
Ｔ細胞の前記集団が、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）、または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞を含む、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記抗体に結合した前記細胞を除去することが、フローサイトメトリー、磁気分離、またはパニングによって前記細胞を除去することを含む、請求項３６～３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
疲弊Ｔ細胞が枯渇した前記試料を、その後にがん免疫療法としてがんを有する被験体に投与する、請求項３６～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
被験体における免疫応答を増加させる方法であって、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体を前記被験体に投与することを含み、必要に応じて、前記被験体ががんを有する、方法。
【請求項４３】
被験体におけるがんを処置する方法であって、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体を前記被験体に投与することを含む、方法。
【請求項４４】
モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体で処置される被験体における免疫応答を増加させる方法であって、免疫療法を前記被験体に施すことを含み、必要に応じて、前記被験体ががんを有する、方法。
【請求項４５】
モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的な抗体で処置される被験体におけるがんを処置する方法であって、免疫療法を前記被験体に施すことを含む、方法。
【請求項４６】
前記被験体が免疫療法を以前に受けている、請求項２９～３５、または４２～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
前記免疫療法が、抗体、ウイルス、核酸、タンパク質、Ｆｃ－融合タンパク質、細胞、Ｔ細胞、またはＮＫ細胞を含む、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記免疫療法が、アベマシクリブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、パルボシクリブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、レラトリマブ、リボシクリブ、ウレレマブ、ウトリムマブ、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療、またはタリモジーン・ラハーパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ）ワクチンのうちの少なくとも１つを含む、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
ＭＣＴ１１に特異的な前記抗体がアンタゴニストである、請求項２９～３５、または４２～４８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５０】

ＭＣＴ１１に特異的な前記抗体が、ＭＣＴ１１を発現する少なくとも１つの細胞による乳酸、ピルビン酸、ケトン体、ブチラート、プロピオナート、またはスクシナートの取り込みを遮断し、必要に応じて、前記少なくとも１つの細胞が、疲弊Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞、または常在性記憶Ｔ細胞のうちの少なくとも１つを含む、請求項２９～３５、または４２～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

ＭＣＴ１１に特異的な前記抗体がヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項２９～３５、または４２～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５２】

ＭＣＴ１１に特異的な前記抗体が、Ｆｃ、必要に応じて、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ、フコシル化Ｆｃ、または非ＦｃＲ結合Ｆｃを含む、請求項２９～３５、または４２～５１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５３】

前記がんが固形がんである、請求項２９～３５、または４２～５２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５４】

前記がんが黒色腫である、請求項５３に記載の方法。

【請求項５５】

前記被験体がヒトである、請求項２９～３５、または４２～５４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、２０２１年７月１９日出願の米国特許仮出願第６３／２２３，４７３号（本明細書中で参考として援用される）の利益を主張する。

【０００２】

分野

本発明は、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合するモノクローナル抗体および抗原結合断片、ならびに被験体におけるがんを処置し、Ｔ細胞疲弊を軽減し、免疫療法に対する応答を増加させるためのその使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景

プログラム細胞死１（ＰＤ－１）受容体は、成熟細胞障害性Ｔリンパ球上で主に発現されるチェックポイント受容体である。がん細胞は、ＰＤ－１リガンド（ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２など）を発現することが多く、それにより、がん性細胞の免疫寛容に至る。ある特定のがん治療は、免疫寛容を軽減するためにＰＤ－１またはそのリガンドを標的にし、それにより、がん性細胞のＴ細胞媒介性消失を増加させる。しかしながら、このいわゆるＰＤ－１遮断に応答する患者は一部しかいない。有効性を制限する潜在因子は、Ｔ細胞疲弊（Ｔ細胞が機能不全状態に至る分化の別の結果）の発現である。疲弊は、Ｔ細胞が免疫療法に応答する能力を制限する。したがって、Ｔ細胞機能を増加させる治療は、がんを処置するか、細胞治療（例えば、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療）を改善するか、あるいは種々のがん免疫療法に対する患者の応答を改善するのに有効なストラテジーであることが判明する可能性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

概要

終末疲弊Ｔ細胞、特に、腫瘍に浸潤するＴ細胞において、ＭＣＴ１１が上方制御される

ことをここに示す。疲弊Ｔ細胞による乳酸取り込みが抗ＭＣＴ１１抗体での処置によって遮断されることもここに示す。さらに、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂでの処置は、マウスがんモデルにおいて腫瘍成長を有意に軽減することを示す。したがって、いかなる特定の理論に拘束されないが、乳酸（または別のＭＣＴ１１基質）のＭＣＴ１１媒介性の取り込みは、Ｔ細胞における抗腫瘍機能を低下させ得る。これらの所見に基づいて、Ｔ細胞ベースの免疫療法などのがん処置を増強することができるＴ細胞疲弊を処置する方法を提供する。

【０００５】

モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合するモノクローナル抗体を、本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合断片は、重鎖可変領域（V_H）および軽鎖可変領域（V_L）（それぞれ配列番号１および５に記載のV_HおよびV_Lの重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３、ならびに軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの例では、モノクローナル抗体は、抗体断片（例えば、抗原結合断片）、例えば、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ）’$_2$断片、Ｆｖ断片、単鎖可変断片（ｓｃＦＶ）、単鎖抗体の二量体（ｓｃＦＶ$_2$）、またはジスルフィド安定化可変断片（ｄｓＦＶ）である。抗体コンジュゲートも本明細書中に開示し、例えば、開示のモノクローナル抗体は、エフェクター分子または検出可能なマーカーに連結することができる。いくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートは、抗体－薬物コンジュゲート（エフェクター分子が治療用分子である場合）である。さらなる実施形態では、開示の抗体は、ＭＣＴ１１に特異的な開示のモノクローナル抗体、および少なくとも１つの他の抗原（ＰＤ－１、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＣＤ１０５、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３／ＨＡＶＣＲ２、ＮＲＰ１、またはＦＡＳなど）に結合する少なくとも１つの追加の抗体を含む多重特異性抗体である。本明細書中に開示のモノクローナル抗体をコードする核酸分子、これらの核酸分子を含むベクター、およびこれらの核酸またはベクターで形質転換された宿主細胞も開示する。

【０００６】

Ｔ細胞疲弊を軽減すること、Ｔ細胞のエフェクター機能を増加させること、またはその両方のための方法を提供する。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療用Ｔ細胞（例えば、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）、または操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞）である。被験体におけるがん（または腫瘍）を処置し、Ｔ細胞疲弊を処置し、そして／またはがん免疫療法に対する応答を増加させるための方法も提供する。いくつかの例では、被験体は、がんを有し、そして／または免疫療法を受けている。いくつかの実施形態では、開示の方法は、被験体におけるエフェクターＴ細胞機能を増加させるか、Ｔ細胞疲弊を軽減する。

【０００７】

本開示の前述および他の目的および特徴は、添付の図面を参照して進めていく以下の詳細な説明からより明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】図１は、「前駆体様」Ｔ細胞または「終末疲弊」Ｔ細胞の典型的な表現型を示す。

【図２Ａ－Ｂ】図２Ａ～２Ｃは、ＭＣＴ１１がマウスおよびヒトの疲弊Ｔ細胞中で上方制御されることを示す。図２Ａは、ＲＮＡ－ｓｅｑについてのＬＮ　ＣＤ８$^+$細胞およびＴＩＬ　ＣＤ８$^+$細胞のＦＡＣＳ分取（左）、ならびに、ＭＣＴ１１が疲弊Ｔ細胞（ＰＤ１^{hi}Ｔｉｍ３$^+$）で上方制御されること（右）を示す。図２Ｂは、黒色腫（ＭＥＬ）患者または頭頸部がん（ＨＮＳＣＣ）患者由来のヒトＰＢＭＣ、ＰＤ１／ＴＩＭ３$^-$細胞およびＰＤ１／ＴＩＭ３$^+$細胞のＭＣＴ１１染色を示す。ヒト腫瘍生検試料を、ＣＤ８、ＰＤ－１、Ｔｉｍ－３、およびＭＣＴ１１に対する抗体で染色し、フローサイトメトリーによって分析した。図２Ｂは、疲弊への進行の関数（ＰＤ－１＋Ｔｉｍ３＋）としてのＭＣＴ１１染色を示す。図２Ｃは、Ｃ５６／ＢＬ６Ｊマウスにおける ＭＣ３８（腺癌）またはＭ

ＥＥＲ（頭頸部がん）モデル由来の疲弊または非疲弊の腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）上のＭＣＴ１１表面発現を示す。
【図２Ｃ】同上。
【図３】図３Ａ～３Ｂは、表示の細胞型のＲＮＡ－ｓｅｑ由来の塩基１００万個あたりのＳｌｃ１６ａ１１転写物数（ＴＰＭ）を示す。ＭＣＴ１１は、疲弊Ｔ細胞、特に腫瘍を浸潤するもの（ＴＩＬ）の表面上に発現される（上方制御される）（図３Ａ）。図３Ｂを、公開データから作成し、Ｓｌｃ１６ａ１１が腫瘍浸潤疲弊Ｔ細胞に特異的であることが確認される。
【図４】図４は、疲弊Ｔ細胞が乳酸を特異的に取り込むことを示す。実験デザインの略図を上に示し、下のグラフは、表示した各々の細胞型についての乳酸と３０分間インキュベーション後の乳酸取り込みを示す。
【図５】図５は、疲弊腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）をポリクローナル抗ＭＣＴ抗体（この図では「αＭＣＴ１１」と表示）で処置した場合に乳酸（ＬＡ）取り込みが特異的に遮断されることを示す。
【図６】図６は、疲弊腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）をモノクローナル抗ＭＣＴ抗体（「ＭＣＴ１１　ｍＡｂ」と表示）で処置した場合に乳酸（ＬＡ）取り込みが遮断されることを示す。
【図７Ａ－Ｂ】図７Ａ～７Ｃは、Ｂ１６黒色腫モデルおよびＭＥＥＲ　ＨＮＳＣＣモデルにおいてα－ＭＣＴ１１　ｍＡｂが活性を有することを示す。図７Ａは、実験セットアップの図を示す。図７Ｂは、ＩｇＧ２ａ、α－ＰＤ１、またはα－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（この図では「αＭＣＴ１１」と表示）で処置したＢ１６黒色腫を保有するＢ６マウスにおける腫瘍成長阻害を示す。図７Ｃは、アイソタイプコントロールまたはα－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（この図では「抗ＭＣＴ１１」と表示）で処置したＭＥＥＲ腫瘍を保有するＢ６マウスにおける腫瘍成長阻害を示す。
【図７Ｃ】同上。
【図８Ａ－Ｂ】図８Ａ～８Ｃは、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ遮断の治療効果が適応免疫に少なくとも一部依存することを示す。図８Ａは、実験セットアップの図を示す。図８Ｂは、示された処置で処置したＢ１６黒色腫を保有するＲＡＧＫＯマウスにおける腫瘍成長を示す。図８Ｃは、示された処置で処置したＭＥＥＲ腫瘍を保有するＲＡＧＫＯマウスにおける腫瘍成長を示す。
【図８Ｃ】同上。
【図９Ａ－Ｂ】図９Ａ～９Ｃは、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂがＭＣＴ１１発現細胞を枯渇することというよりはむしろ遮断することによって機能することを示す。図９Ａは、実験セットアップの図を示す。図９Ｂは、ＩｇＧ２ａ、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（この図では「抗ＭＣＴ１１」と表示）、またはα－ＭＣＴ１１　ｍＡｂのＦＣ変異体（「ＦＣ　ｍｕｔ抗ＭＣＴ１１と表示）での処置後の腫瘍面積を示す。ＭＣＴ１１遮断（抗ＭＣＴ１１　ＣＲ）に応答して腫瘍が取り除かれたマウスに、ＭＥＥＲ腫瘍細胞を再度接種した。図９Ｃは、ＭＥＥＲ腫瘍が以前に取り除かれたマウスが腫瘍に対する免疫学的記憶を示すことを示す。
【図９Ｃ】同上。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
核酸配列およびアミノ酸配列を、連邦規則集第３７巻１．８２２に定義の通り、ヌクレオチド塩基については標準的な文字の略号、およびアミノ酸については三文字表記を使用して示す。各々の核酸配列の一方の鎖のみを示すが、表示の鎖を任意に参照することによって相補鎖が含まれると理解される。
【００１０】
配列表を、ＸＭＬファイル（「Ｓｅｑｕｅｎｃｅ．ｘｍｌ」、作成日２０２２年７月１７日、２０，４８０バイト）として提出し、この配列表は、本明細書中で参考として援用される。添付の配列表において：

【００１１】
配列番号１は、ＭＣＴ１１　V_Hのアミノ酸配列である。
【００１２】
配列番号２、３、および４は、ＭＣＴ１１　V_Hの、それぞれ、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のアミノ酸配列である。
【００１３】
配列番号５は、ＭＣＴ１１　V_Lのアミノ酸配列である。
【００１４】
配列番号６、７、および８は、ＭＣＴ１１　V_Lの、それぞれ、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のアミノ酸配列である。
【００１５】
配列番号９は、ヒトＭＣＴ１１の例示的なアミノ酸配列である。
【化１】

MPAPQRKHRRGGFSHRCFPTPQTAMTPQPAGPPDGGWGWVVAAAAFAINGLSYGLLRSL
GLAFPDLAEHFDRSAQDTAWISALALAVQQAASPVGSALSTRWGARPVVMVGGVLASLG
FVFSAFASDLLHLYLGLGLLAGFGWALVFAPALGTLSRYFSRRRVLAVGLALTGNGASSLL
LAPALQLLLDTFGWRGALLLLGAITLHLTPCGALLLPLVLPGDPPAPPRSPLAALGLSLFTR
RAFSIFALGTALVGGGYFVPYVHLAPHALDRGLGGYGAALVVAVAAMGDAGARLVCGW
LADQGWVPLPRLLAVFGALTGLGLWVVGLVPVVGGEESWGGPLLAAAVAYGLSAGSYA
PLVFGVLPGLVGVGGVVQATGLVMMLMSLGGLLGPPLSGFLRDETGDFTASFLLSGSLILS
GSFIYIGLPRALPSCGPASPPATPPPETGELLPAPQAVLLSPGGPGSTLDTTC

【００１６】
配列番号１０は、ヒトＳＬＣ１６Ａ１１ｍＲＮＡをコードする例示的な核酸配列である。
【化２－１】

CATTTCTCGCCGCTCCCCCCTCCCCCGGGCCTGGGGGTTGTGTGTGTACATAATTCAAT
CCCCGTGGGACTGGCGTCTGGCCTCACGCGCGGCTTGCCGGATTGGCTGTTTCAGCTCG
CCCCCGCCCTCCGTACACCCCGCGTCCCAGGTGGCTCAGGCCCCTGTGGTGATCTCTGT
TTACCGAGAGAGCCCGTCCAAGTTGGGCTCCATCGCTGCCCTCGCTCCCCTTCGGGGCC
CCCGCCCGCCTGGGAAGCAGAGAGAAAGCCGGGCCCAGCCCTTCCTCACCCTTCCCCT
CCCCGCACCGCCCGGAGAGGTCGGACGGCGATGACCCCCCAGCCCGCCGGACCCCCG
GATGGGGGCTGGGGCTGGGTGGTGGCGGCCGCAGCCTTCGCGATAAACGGGCTGTCCT
ACGGGCTGCTGCGCTCGCTGGGCCTTGCCTTCCCTGACCTTGCCGAGCACTTTGACCGA
AGCGCCCAGGACACTGCGTGGATCAGCGCCCTGGCCCTGGCCGTGCAGCAGGCAGCCA
GCCCCGTGGGCAGCGCCCTGAGCACGCGCTGGGGGGCCCGCCCCGTGGTGATGGTTGG
GGGCGTCCTCGCCTCGCTGGGCTTCGTCTTCTCGGCTTTCGCCAGCGATCTGCTGCATC
TCTACCTCGGCCTGGGCCTCCTCGCTGGCTTTGGTTGGGCCCTGGTGTTCGCCCCCGCC
CTAGGCACCCTCTCGCGTTACTTCTCCCGCCGTCGAGTCTTGGCGGTGGGGCTGGCGCT
CACCGGCAACGGGGCCTCCTCGCTGCTCCTGGCGCCCGCCTTGCAGCTTCTTCTCGATA
CTTTCGGCTGGCGGGGCGCTCTGCTCCTCCTCGGCGCGATCACCCTCCACCTCACCCCC
TGTGGCGCCCTGCTGCTACCCCTGGTCCTTCCTGGAGACCCCCCAGCCCCACCGCGTAG
TCCCCTAGCTGCCCTCGGCCTGAGTCTGTTCACACGCCGGGCCTTCTCAATCTTTGCTCT

【化２－２】

AGGCACAGCCCTGGTTGGGGGCGGGTACTTCGTTCCTTACGTGCACTTGGCTCCCCACG
CTTTAGACCGGGGCCTGGGGGGATACGGAGCAGCGCTGGTGGTGGCCGTGGCTGCGAT
GGGGGATGCGGGCGCCCGGCTGGTCTGCGGGTGGCTGGCAGACCAAGGCTGGGTGCC
CCTCCCGCGGCTGCTGGCCGTATTCGGGGCTCTGACTGGGCTGGGGCTGTGGGTGGTG
GGGCTGGTGCCCGTGGTGGGCGGCGAAGAGAGCTGGGGGGGTCCCCTGCTGGCCGCG
GCTGTGGCCTATGGGCTGAGCGCGGGGAGTTACGCCCCGCTGGTTTTCGGTGTACTCCC
CGGGCTGGTGGGCGTCGGAGGTGTGGTGCAGGCCACAGGGCTGGTGATGATGCTGATG
AGCCTCGGGGGGCTCCTGGGCCCTCCCCTGTCAGGCTTCCTAAGGGATGAGACAGGAG
ACTTCACCGCCTCTTTCCTCCTGTCTGGTTCTTTGATCCTCTCCGGCAGCTTCATCTACA
TAGGGTTGCCCAGGGCGCTGCCCTCCTGTGGTCCAGCCTCCCCTCCAGCCACGCCTCCC
CCAGAGACGGGGGAGCTGCTTCCCGCTCCCCAGGCAGTCTTGCTGTCCCCAGGAGGCC
CTGGCTCCACTCTGGACACCACTTGTTGATTATTTTCTTGTTTGAGCCCCTCCCCCAATA
AAGAATTTTTATCGGGTTTTCCTGAAA

【００１７】

配列番号１１は、ＭＣＴ１１の例示的な免疫ペプチドである。

【化３】

VHLAPHALDRGLGGYGAALVVAVAAMGDAGARLVCGWLADQGWVPLP

【００１８】

配列番号１２は、マウスＭＣＴ１１の例示的なアミノ酸配列である。

【化４】

MTPKPAGPPDGGWGWVVAAAAFAVNGLSYGLLRSLGLALPDLAEHFERSAQDTAWVSA
LALAVQQAASPVGSALSTRWGARPVVMVGGVLTSLGLVFSAFARSLLHLYLGLGLLAGS
GWALVFAPALGTLSRYFSRRRVLAVGLALTGNGASSLLLAPALQFLLDTFGWRGALLLLG
AVTLHLTPCGALLRPLALSGDPLAPPRTPLAALGLGLFKRRAFSVFALGTALIGGGYFVPY
VHLGPHALDQGMGGYGAALVVAVAAVGDACARLASGWLADQGWVPLPRLLVVFGSLT
GLGVLAMGLVPTVGTEEGWGAPLLAAAGAYGLSAGSYAPLVFGVLPGLVGIGGVVQATG
LVMMLMSLGGLLGPPLSGFLRDKTGDFSASFLVCSSFILSGSFIYMGLPRALPSCRPASPPAT
PPPERGELLPVPQVSLLSAGGTGSIRDTTC

【００１９】

配列番号１３は、マウスＳｌｃ１６ａ１１ｍＲＮＡをコードする例示的な核酸配列である。

【化５－１】

GAGGCGGGGCGCGGCCACCAGGTACGCTCACTCCTCGCGGTTCCCCAACCAGG
GCTGGGGCTCGTGTGTGGATAATTCAATCCTCGTGGGACTCGGCGTCAGGCCTTAGCC
AGGCCTGGGTGGATTGGCTGTCTCTCTTTCCCCCGCCCTCGGTATTCACCCCCACCCCC
ACCCCGTGTCCCAGGTGGCTTGGGCCCCTGTGGTGATCTCTGTTTACTGGAGAGAGCG
GTCCAAGTTGGGCTCCATCTCTGTGCTGGCTAGCTGCTCCGCAGAACCCTTTCTGCGGA
AAGCGCGGAGAAAATCCGGCCGAACCCACCTTCGCCCTTTCCCTACCCCCAACGCCGG
GAGAGGTCGGCAGACGGCGATGACCCCCAAGCCGGCCGGACCCCCGGACGGGGGCTG
GGGCTGGGTGGTGGCGGCCGCAGCATTCGCCGTGAACGGGCTCTCCTACGGGCTCTTA
CGCTCCCTGGGCCTTGCCCTCCCCGACCTCGCGGAGCACTTTGAACGAAGCGCCCAGG
ACACTGCGTGGGTCAGCGCCCTGGCCTTGGCCGTGCAGCAGGCAGCCAGCCCAGTGGG
CAGCGCCCTGAGCACTCGCTGGGGGGCACGCCCCGTGGTGATGGTTGGGGGAGTCCTA
ACCTCGCTTGGCTTGGTCTTCTCGGCTTTCGCCCGAAGCCTCCTGCACCTCTACCTCGG
CCTGGGCCTCCTCGCTGGCTCTGGCTGGGCCCTGGTGTTTGCCCCAGCCCTGGGTACCC
TCTCTCGGTACTTCTCCCGCCGTCGGGTCTTGGCGGTAGGGTTGGCGCTCACCGGTAAT
GGGGCATCCTCGCTGCTCCTGGCACCTGCCTTGCAGTTCCTCCTTGATACTTTCGGCTG
GCGGGGTGCCTTGCTCCTCCTTGGCGCTGTCACCCTTCACCTCACACCCTGTGGCGCCT
TGCTAAGACCTTTAGCTCTCTCTGGTGACCCGCTGGCCCCACCTCGCACCCCCCTAGCT
GCCCTTGGCCTAGGTCTGTTCAAGCGCCGGGCCTTTTCAGTCTTTGCTTTGGGCACCGC
CTTGATCGGGGGCGGATACTTCGTCCCCTACGTTCATTTGGGTCCGCATGCTTTAGATC
AAGGCATGGGTGGTTATGGGGCAGCGTTAGTGGTGGCTGTCGCTGCAGTGGGAGATGC
CTGTGCCCGATTGGCCAGCGGATGGCTGGCAGACCAGGGCTGGGTGCCCCTTCCGAGG

【化５－２】

CTTCTGGTGGTGTTTGGGTCTCTGACTGGGTTAGGGGTACTAGCAATGGGACTAGTGCC
CACTGTGGGGACAGAGGAGGGTTGGGGGGCTCCTCTGCTGGCCGCTGCTGGGGCCTAT
GGGCTGAGCGCTGGGAGTTATGCCCCACTGGTTTTCGGTGTGCTCCCGGGGCTGGTGG
GCATTGGAGGTGTGGTGCAGGCCACAGGGCTGGTGATGATGCTGATGAGCCTCGGGGG
ACTCCTGGGCCCTCCTCTGTCAGGCTTCCTAAGGGATAAGACAGGAGACTTCAGTGCC
TCTTTCCTGGTGTGCAGCTCTTTCATCCTCTCTGGCAGTTTCATCTACATGGGGCTGCCC
AGAGCCCTCCCCTCCTGCCGTCCAGCCTCACCTCCAGCAACCCCTCCACCAGAGAGAG
GGGAGCTGCTCCCAGTTCCACAAGTCTCCCTGCTTTCCGCAGGGGGTACTGGCTCCATC
CGGGATACCACTTGTTGATCATTTTCTTGGTTGACCTCCTTCCCTAATAAAGAATTTTTA
TCTTACAAAAAAAAAAAAAAAAA

【００２０】

詳細な説明

Ｉ．用語の概要

別段の記述がない限り、技術用語を、従来の使用法に従って使用する。分子生物学における多数の一般用語の定義は、Ｋｒｅｂｓ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｌｅｗｉｎ’ｓ ｇｅｎｅｓ ＸＩＩ、Ｊｏｎｅｓ＆Ｂａｒｔｌｅｔｔ Ｌｅａｒｎｉｎｇ発行，２０１７；Ｔｈｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．発行，１９９４；およびＲｏｂｅｒｔ Ａ．Ｍｅｙｅｒｓ（ｅｄ．），Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．発行，１９９５；および他の類似の参考文献で見出され得る。

【００２１】

本明細書中で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈上そうでないと明確に示されない限り、単数および複数の両方を指す。本明細書中で使用される場合、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」を意味する。したがって、「抗体を含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ ａｎ ａｎｔｉｂｏｄｙ）」は、「抗体を含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ ａｎ ａｎｔｉｂｏｄｙ）」を意味

し、他の要素を排除しない。別段の指示がない限り、核酸のために付与されたありとあらゆる塩基サイズは近似値であり、説明のために提供されるとさらに理解すべきである。本明細書中に記載の方法および材料と類似するか等価な多数の方法および材料を使用することができるが、特に好適な方法および材料を以下に記載する。矛盾する場合、用語の説明を含む本明細書を優先する。さらに、材料、方法、および実施例は、例示のみを目的とし、本発明の制限を意図しない。

【００２２】

本開示の種々の実施形態の精査を容易にするために、以下に特定の用語を説明する：

【００２３】

約：文脈上他の意味を示さない限り、「約」は、参照値のプラスまたはマイナス５％を指す。例えば、「約」１００は、９５～１０５を指す。

【００２４】

投与：任意の有効な経路によって被験体に薬剤（ＭＣＴ１１モノクローナル抗体など）を提供するか与えること。投与は、局所投与または全身投与であり得る。例示的な投与経路としては、注射（皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、腫瘍内、前立腺内、髄腔内、動脈内、骨内、および静脈内など）、経口、舌下、直腸、経皮、鼻腔内、膣、および吸入経路が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、モノクローナル抗体を静脈内注射によって投与する。

【００２５】

養子細胞移入（ＡＣＴ）治療：改変されており（例えば、腫瘍抗原を認識するように改変されており）、そして／または拡大されているＴ細胞を、投与することを必要とする患者に投与する免疫療法の１つの型。ＡＣＴ治療のためのＴ細胞は、患者自身のＴ細胞（例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏで改変および／または拡大された）、またはドナー由来のＴ細胞であり得る。ＡＣＴ治療としては、例えば、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）、または腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）での治療が挙げられる。ＡＣＴ治療は、時折、養子細胞治療、細胞養子免疫療法、またはＴ－細胞移入治療とも称される。

【００２６】

抗体および抗原結合断片：分析物（抗原）（ヒトＭＣＴ１１などのＭＣＴ１１など）に特異的に結合して認識する免疫グロブリン、その抗原結合断片、または誘導体。用語「抗体」を、本明細書中で最も広い意味で使用し、所望の抗原結合活性を示す限り、種々の抗体構造（モノクローナル抗体、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）、および抗原結合断片が挙げられるが、これらに限定されない）を包含する。

【００２７】

抗体の非限定的な例としては、例えば、インタクトな免疫グロブリンならびに抗原に対する結合親和性を保持するそのバリアントおよび断片が挙げられる。抗原結合断片の例としては、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ½)；ダイアボディ；線状抗体；単鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）；および抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体断片としては、抗体全体の改変によって産生された抗原結合断片または組換えＤＮＡ法を使用してｄｅ　ｎｏｖｏで合成された抗原結合断片が挙げられる（例えば、Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ　ａｎｄ　Ｄｕｂｅｌ（Ｅｄｓ．），Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｖｏｌｓ．１－２，２ｎｄ　ｅｄ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，２０１０を参照のこと）。

【００２８】

また、抗体としては、キメラ抗体（ヒト化マウス抗体など）およびヘテロコンジュゲート抗体（二重特異性抗体など）などの遺伝子操作形態が挙げられる。

【００２９】

抗体は、１またはそれを超える結合部位を有し得る。１つを超える結合部位が存在する場合、結合部位は、相互に同一であり得るか、異なり得る。例えば、天然に存在する免疫グロブリンは２つの同一の結合部位を有し、単鎖抗体またはＦａｂ断片は１つの結合部位

を有し、一方で、二重特異性抗体または二機能性抗体は２つの異なる結合部位を有する。

【００３０】

典型的には、天然に存在する免疫グロブリンは、ジスルフィド結合によって相互接続された重（Ｈ）鎖および軽（Ｌ）鎖を有する。免疫グロブリン遺伝子としては、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン、およびミュー定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変ドメイン遺伝子が挙げられる。２つのタイプの軽鎖（ラムダ（λ）およびカッパ（κ））が存在する。抗体分子の機能活性を決定づける５つの主要な重鎖クラス（またはアイソタイプ）が存在する：ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥ。

【００３１】

各々の重鎖および軽鎖は、定常領域（または定常ドメイン）および可変領域（または可変ドメイン）を含む。重鎖可変領域および軽鎖可変領域の組み合わせが抗原に特異的に結合する。

【００３２】

「V_H」または「ＶＨ」への言及は、抗体重鎖の可変領域（抗原結合断片（Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、またはＦａｂなど）の可変領域が挙げられる）を指す。「V_L」または「ＶＬ」への言及は、抗体軽鎖の可変ドメイン（Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、またはＦａｂの可変ドメインが挙げられる）を指す。

【００３３】

V_HおよびV_Lは、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」として公知の３つの超可変領域によって遮られた「フレームワーク」領域を含む（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５th ｅｄ．，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９９１を参照のこと）。異なる軽鎖または重鎖のフレームワーク領域の配列は、種内で比較的保存されている。抗体のフレームワーク領域、すなわち、構成性の軽鎖および重鎖のフレームワーク領域の組み合わせは、３次元空間においてＣＤＲを位置決めし、整列させるのに役立つ。

【００３４】

ＣＤＲは、主に抗原のエピトープへの結合を担う。所与のＣＤＲのアミノ酸配列の境界を、いくつかの周知のスキーム（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．に記載のスキーム（Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５th ｅｄ．，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９９１；”「Ｋａｂａｔ」ナンバリングスキーム）、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．に記載のスキーム（”Ｓｔａｎｄａｒｄ ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃａｎｏｎｉｃａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．，２７３（４）：９２７－９４８，１９９７；「Ｃｈｏｔｈｉａ」ナンバリングスキーム）、およびＬｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．に記載のスキーム（”ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ａｎｄ Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ ａｎｄ Ｉｇ ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ Ｖ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ，”Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２７（１）：５５－７７，２００３；「ＩＭＧＴ」ナンバリングスキーム）が挙げられる）のうちのいずれかを使用して容易に決定することができる。各々の鎖のＣＤＲは、典型的にはＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３（Ｎ末端からＣ末端への方向で）と称され、また、典型的には、特定のＣＤＲが配置される鎖によって同定される。したがって、V_H ＣＤＲ３は、これが見出される抗体のV_H由来のＣＤＲ３であるのに対して、V_L ＣＤＲ１は、これが見出される

抗体のVL由来のＣＤＲ１である。軽鎖ＣＤＲは、時折、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３と称される。重鎖ＣＤＲは、時折、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３と称される。

【００３５】

いくつかの実施形態では、開示の抗体は、異種定常ドメインを含む。例えば、抗体は、未変性定常ドメインと異なる定常ドメイン（半減期を増加させるための１またはそれを超える改変を含む定常ドメインなど）を含む。

【００３６】

「単鎖抗体」（ｓｃＦｖ）は、遺伝子融合された単鎖分子として好適なポリペプチドリンカーによって連結された１またはそれを超える抗体のVHドメインおよびVLドメインを含む遺伝子操作された分子である（例えば、Ｂｉｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２：４２３－４２６，１９８８；Ｈｕｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，８５：５８７９－５８８３，１９８８；Ａｈｍａｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｄｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１２，ｄｏｉ：１０．１１５５／２０１２／９８０２５０；Ｍａｒｂｒｙ，ＩＤｒｕｇｓ，１３：５４３－５４９，２０１０を参照のこと）。ｓｃＦｖ中のVH－ドメインおよびVL－ドメインの分子内配向は、典型的にはｓｃＦｖにとって決定的でない。したがって、両方の可能な配置を有するｓｃＦｖ（VH－ドメイン－リンカードメイン－VL－ドメイン；VL－ドメイン－リンカードメイン－VH－ドメイン）が使用され得る。ｄｓＦｖでは、VHおよびVLは、鎖の会合を安定化するためのジスルフィド結合を導入するように変異されている。また、VHドメインおよびVLドメインが単一のポリペプチド鎖上に発現されるが、短すぎて同一鎖上の２つのドメインの間で対合できないリンカーが使用されており、それにより、前述のドメインが別の鎖の相補ドメインとの対合を強制され、それにより２つの抗原結合部位が作出される二価の二重特異性抗体であるダイアボディも含まれる（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，９０：６４４４－６４４８，１９９３；Ｐｏｌｊａｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，２：１１２１－１１２３，１９９４を参照のこと）。

【００３７】

「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得た抗体である。すなわち、前述の集団を含む個別の抗体は、例えば、天然に存在する変異を含むか、あるいはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる可能なバリアント抗体（かかるバリアントは、一般に、微量で存在する）を除き、同一であり、そして／または同一のエピトープに結合する。異なる決定基（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物と対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向する。したがって、修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られた場合の抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体産生を必要とすると解釈されないものとする。例えば、モノクローナル抗体は、種々の技術（ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含むトランスジェニック動物を利用した方法（かかる方法および他の例示的なモノクローナル抗体の作製方法は、本明細書中に記載されている）が挙げられるが、これらに限定されない）によって作製され得る。いくつかの例では、モノクローナル抗体を、被験体から単離する。モノクローナル抗体は、抗原結合や他の免疫グロブリン機能に実質的に影響を及ぼさない保存的アミノ酸置換を有することができる（例えば、Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄ（Ｅｄ．），Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ　ｅｄ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，２０１４を参照のこと）。モノクローナル抗体としては、ヒト化モノクローナル抗体が挙げられる。

【００３８】

「ヒト化」抗体または抗原結合断片は、ヒトフレームワーク領域および非ヒト（マウス、ラット、合成など）抗体または抗原結合断片由来の１またはそれを超えるＣＤＲを含む

。ＣＤＲを提供する非ヒト抗体または抗原結合断片は「ドナー」と称され、フレームワークを提供するヒト抗体または抗原結合断片は、「アクセプター」と称される。１つの実施形態では、全てのＣＤＲは、ヒト化免疫グロブリン中のドナー免疫グロブリンに由来する。定常領域は存在する必要はないが、存在する場合、ヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一であり得る（例えば、少なくとも約８５～９０％同一、例えば、約９５％またはそれを超えて同一）。それ故に、おそらくＣＤＲを除くヒト化抗体または抗原結合断片の全ての部分は、天然のヒト抗体配列の対応する部分と実質的に同一である。

【００３９】

「キメラ抗体」は、典型的には異なる種の２つの異なる抗体に由来する配列を含む抗体である。いくつかの例では、キメラ抗体は、１またはそれを超える、１つのヒト抗体由来のＣＤＲおよび／またはフレームワーク領域ならびに別のヒト抗体由来のＣＤＲおよび／またはフレームワーク領域を含む。

【００４０】

「完全ヒト抗体」または「ヒト抗体」は、ヒトゲノムに由来する（またはそれから得られる）配列を含み、かつ別の種に由来する配列を含まない抗体である。いくつかの実施形態では、ヒト抗体は、ヒトゲノムに由来する（またはそれから得られる）ＣＤＲ、フレームワーク領域、および（存在する場合）Ｆｃ領域を含む。ヒト抗体を、ヒトゲノムから得られる配列に基づいて抗体を作出するテクノロジーを使用して（例えば、ファージディスプレイによるかトランスジェニック動物を使用して）同定および単離することができる（例えば、Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｈａｇｅ ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕｅｌ．１st Ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００４；Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．，２３：１１１７－１１２５，２００５；Ｌｏｎｅｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０：４５０－４５９，２００８を参照のこと）。

【００４１】

また、抗体としては、キメラ抗体（ヒト化マウス抗体など）およびヘテロコンジュゲート抗体（二重特異性抗体など）などの遺伝子操作形態が挙げられる。例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃａｔａｌｏｇ ａｎｄ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，１９９４－１９９５（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）；Ｋｕｂｙ，Ｊ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，３rd Ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９７を参照のこと。

【００４２】

抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）：薬物とコンジュゲートした抗体（または抗体の抗原結合断片）を含む分子。ＡＤＣを使用して、細胞表面上に発現した標的抗原への抗体の特異的結合によって薬物が特定の細胞（がん細胞または疲弊Ｔ細胞など）を特異的に標的にすることができる。ＡＤＣと共に使用される例示的な薬物としては、抗ウイルス剤（例えば、レムデシビル、ガリデシビル、アルビドール、ファビピラビル、バリシチニブ、またはロピナビル／リトナビル）、抗微小管剤（例えば、マイタンシノイド、アウリスタチンＥ、およびアウリスタチンＦ）、鎖間架橋剤（例えば、ピロロベンゾジアゼピン；ＰＢＤ）、カリケアマイシンファミリー（例えば、オゾガマイシン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ゴビテカン／エキセテカン）、ＰＤ－１阻害剤、Ｔ細胞アゴニスト、または細菌毒素（例えば、ＰＥ３８）が挙げられる。いくつかの場合、ＡＤＣは、薬物とコンジュゲートした、２つのモノクローナル抗体またはその抗原結合断片（各々が異なる抗原またはエピトープに向けられている）から構成される二重特異性ＡＤＣである。１つの例では、ＡＤＣは、抗哺乳動物ＭＣＴ１１抗体または抗原結合断片、例えば、抗ヒトＭＣＴ１１、例えば、ヒトＭＣＴ１１に特異的なｍＡｂを含む。

【００４３】

結合親和性：抗原に対する抗体の親和性。１つの実施形態では、親和性は、Ｆｒａｎｋｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６：１０１－１０６，１９７９によって記載されたＳｃａｔｃｈａｒｄ法の修正形態によって計算される。別の実施形態では

、結合親和性は、抗原／抗体解離速度によって測定される。別の実施形態では、高結合親和性は、競合放射免疫アッセイによって測定される。別の実施形態では、結合親和性は、ＥＬＩＳＡによって測定される。いくつかの実施形態では、結合親和性は、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）テクノロジーに基づいたＯｃｔｅｔシステム（Ｃｒｅａｔｉｖｅ Ｂｉｏｌａｂｓ）を使用して測定される。他の実施形態では、Ｋｄは、例えば、ＢＩＡＣＯＲＥＳ－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥＳ－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）を使用した表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。他の実施形態では、抗体親和性は、フローサイトメトリーまたは表面プラズモン共鳴によって測定される。他の例示的な方法は、Ｈａｒｌｏｗ＆Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，2nd ed.，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２０１３）で提供されている。

【００４４】

抗原（例えば、ＭＣＴ１１、例えば、ヒトＭＣＴ１１）「に特異的に結合する」抗体は、親和性の高い抗原に結合するが、他の無関係の抗原には有意に結合しない抗体である。１つの例では、ＭＣＴ１１に特異的に結合する抗体は、タンパク質（すなわち、生物試料中のタンパク質）が結合するＭＣＴ１１基質に実質的に結合する抗体である。抗体と非標的との間にある特定の程度の非特異的相互作用が生じ得る。特異的結合により、典型的には、エピトープを欠くタンパク質または細胞または組織と比較して、エピトープまたは標的エピトープを発現する細胞もしくは組織を含むタンパク質への（単位時間あたりの）結合抗体の量において、２倍超をもたらす（５倍超、１０倍超、または１００倍超の増加など）。かかる条件下でのタンパク質の特異的結合には、特定のタンパク質への抗体特異性について選択された抗体が必要である。種々の免疫アッセイ形式が、特定のタンパク質と特異的に免疫反応性を示す抗体または他のリガンドの選択に適切である。例えば、固相ＥＬＩＳＡ免疫アッセイを使用して、タンパク質と特異的に免疫反応性を示すモノクローナル抗体を選択することができる。いくつかの例では、モノクローナル抗体（ＭＣＴ１１ ｍＡｂなど）は、５０ｎＭまたはそれ未満（４５ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３５ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２５ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１５ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、または５ｎＭまたはそれ未満など）の平衡定数（Ｋｄ）で標的（ヒトＭＣＴ１１など）に特異的に結合する。

【００４５】

二重特異性抗体：２つの異なるモノクローナル抗体の抗原結合断片を含み、それにより、２つの異なる抗原または同一抗原の２つの異なるエピトープに結合することができる組換えタンパク質。同様に、多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なるモノクローナル抗体（２つ、３つ、または４つの異なるモノクローナル抗体など）の抗原結合断片を含む組換えタンパク質である。１つの例では、二重特異性抗体としては、抗ＭＣＴ１１抗体、例えば、抗ヒトＭＣＴ１１、例えば、ヒトＭＣＴ１１に特異的なｍＡｂが挙げられる。

【００４６】

がん：異常または調節されない細胞成長を特徴とする悪性腫瘍。がんに関連することが多い他の特徴としては、転移、隣接細胞の正常機能への干渉、異常なレベルでのサイトカインまたは他の分泌産物の放出、および炎症反応または免疫学的応答の抑制または悪化、周囲または遠位の組織または器官（リンパ節など）の浸潤などが挙げられる。「転移性疾患」は、元の腫瘍部位が残存しており、かつ例えば、血流またはリンパ系を介して身体の他の部分に移動するがん細胞を指す。

【００４７】

チェックポイント阻害剤（またはチェックポイント遮断）：チェックポイントタンパク質を標的にする治療薬。チェックポイントは、過剰に活性な免疫応答または自己免疫応答の防止を補助し、時折、Ｔ細胞ががん性細胞を排除する能力を制限し得る。チェックポイントが遮断された場合（例えば、ＰＤ－１遮断）、Ｔ細胞は、がん性細胞をより良く標的

にして死滅させることができる。Ｔ細胞またはがん性細胞上で見出されるチェックポイントタンパク質の例としては、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－Ｌ２、およびＣＴＬＡ－４／Ｂ７－１／Ｂ７－２が挙げられる。

【００４８】

例示的なチェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））、ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））、ペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、アテゾリズマブ（Ｔｅｎｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、デュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標））、セミプリマブ（Ｌｉｂｔａｙｏ（登録商標））、パルボシクリブ（Ｉｂｒａｎｃｅ（登録商標））、リボシクリブ（Ｋｉｓｑｕａｌｉ（登録商標））、およびアベマシクリブ（Ｖｅｒｚｅｎｉｏ（登録商標））が挙げられる。さらなる例は、Ｑｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１２６（３）：４５０－４６４，２０１８；Ｖｉｓｃｏｎｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．３５（１）：１５３，２０１６；およびＭｉｌｌｓ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７７（２３）：６４８９－６４９８，２０１７に提供されている。

【００４９】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）：免疫エフェクター細胞に任意の特異性をグラフトする人為的な操作されたＴ細胞受容体。典型的には、これらの受容体を使用して、Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ）上にモノクローナル抗体の特異性をグラフトする；前述の抗体のコード配列はベクターによって容易に移入される。したがって、抗原に「特異的に結合する」または「特異的である」ＣＡＲは、抗原に高親和性で結合し、他の無関係の抗原には有意に結合しないＣＡＲである。本開示は、ＭＣＴ１１に特異的なＣＡＲ、例えば、ＭＣＴ１１特異的抗原結合断片（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１に特異的なｓｃＦｖ）を含むＣＡＲを含む。

【００５０】

ＡＣＴ治療では、ＣＡＲは、がんの処置に有用であり得る。例えば、Ｔ細胞（患者またはドナーから得る）を、Ｔ細胞が患者の特定のがんに特異的な受容体を発現するように改変する。改変されたＴ細胞（その後にがん細胞を認識して死滅させることができる）を、患者に導入する。第１世代のＣＡＲは、典型的には、ＣＤ３ζ鎖（内因性ＴＣＲ由来のシグナルの主な伝達物質である）由来の細胞内ドメインを含んでいた。第２世代のＣＡＲには、Ｔ細胞にさらなるシグナルを提供するために種々の共刺激タンパク質受容体（例えば、ＣＤ２８、４１ＢＢ、ＩＣＯＳ）からの細胞内シグナル伝達ドメインがＣＡＲの細胞質尾部に付加された。第３世代のＣＡＲは、効力を増強するために複数のシグナル伝達ドメイン（ＣＤ３ｚ－ＣＤ２８－４１ＢＢまたはＣＤ３ｚ－ＣＤ２８－ＯＸ４０など）を組み合わせている。

【００５１】

多重特異性ＣＡＲは、少なくとも２つの抗原結合ドメイン（ｓｃＦｖおよび／または単一ドメイン抗体など）（各々が異なる抗原または同一抗原上の異なるエピトープに結合する）から構成される単一のＣＡＲ分子である（例えば、ＵＳ２０１８／０２３０２２５号を参照のこと）。例えば、二重特異性ＣＡＲは、２つの抗原結合ドメイン（各々が異なる抗原に結合する）を有する単一のＣＡＲ分子を指す。バイシストロン性ＣＡＲは、２つの完全なＣＡＲ分子（各々が異なる抗原に結合する抗原結合部分を含む）を指す。いくつかの場合、バイシストロン性ＣＡＲ構築物は、切断リンカーによって連結された２つの完全なＣＡＲ分子を発現する。二重特異性またはバイシストロン性のＣＡＲを発現するＴ細胞は、結合部分が向けられる両方の抗原を発現する細胞に結合することができる（例えば、Ｑｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １３０：８１０，２０１７；およびＷＯ／２０１８／２１３３３７号を参照のこと）。これらのＣＡＲのうちのいずれかを、本明細書中に記載の方法を用いて使用することができる。

【００５２】

相補性決定領域（ＣＤＲ）：抗体の結合親和性および特異性を定義する超可変アミノ酸配列領域。哺乳動物免疫グロブリンの軽鎖および重鎖は、各々、それぞれ軽鎖ＣＤＲ１（時折、V_L－ＣＤＲ１またはＬＣＤＲ１と称される）、ＣＤＲ２（時折、V_L－ＣＤＲ２またはＬＣＤＲ２と称される）、およびＣＤＲ３（時折、V_L－ＣＤＲ３またはＬＣＤＲ３と称される）；ならびに重鎖ＣＤＲ１（時折、V_H－ＣＤＲ１またはＨＣＤＲ１と称される）、ＣＤＲ２（時折、V_H－ＣＤＲ２またはＨＣＤＲ２と称される）、およびＣＤＲ３（時折、V_H－ＣＤＲ３またはＨＣＤＲ３と称される）と命名された３つのＣＤＲを有する。

【００５３】

免疫複合体を形成するのに十分な条件：抗体または抗原結合断片がその同族エピトープに、実質的に全ての他のエピトープへの結合より検出可能に大きな程度および／または前述の結合を実質的に排除する程度に結合することを可能にする条件。免疫複合体を形成するのに十分な条件は、結合反応の形式に依存し、典型的には、免疫アッセイプロトコールで利用される条件またはｉｎ ｖｉｖｏで遭遇する条件である。免疫アッセイの形式および条件の記載についてはＧｒｅｅｎｆｉｅｌｄ（Ｅｄ．），Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，2nd ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１４を参照のこと。上記方法で使用される条件は、「生理学的条件」であり、この条件としては、生きている哺乳動物または哺乳動物細胞の内部で典型的な条件に関する言及（例えば、温度、容量オスモル濃度、ｐＨ）が挙げられる。いくつかの器官が極限の条件に供されると認識される一方で、有機体内および細胞内の環境は、通常、およそｐＨ７（例えば、ｐＨ６．０～ｐＨ８．０、より典型的にはｐＨ６．５～７．５）にあり、主要な溶媒として水を含み、０℃超かつ５０℃未満の温度で存在する。容量オスモル濃度は、細胞の生存能および増殖を支持する範囲内にある。

【００５４】

免疫複合体の形成を、従来の方法（例えば、免疫組織化学（ＩＨＣ）、免疫沈降（ＩＰ）、フローサイトメトリー、免疫蛍光顕微鏡法、ＥＬＩＳＡ、イムノブロッティング（例えば、ウェスタンブロット）、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）スキャン、ラジオグラフィ、およびアフィニティクロマトグラフィ）によって検出することができる。

【００５５】

コンジュゲート：一緒に連結した（例えば、共有結合によって一緒に連結した）２つの分子の複合体。１つの実施形態では、抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）が、エフェクター分子または第２のタンパク質（第２の抗体など）に連結されている。エフェクター分子は、例えば、薬物、毒物、治療剤、検出可能な標識、タンパク質、核酸、脂質、ナノ粒子、炭水化物、または組換えウイルスであり得る。抗体コンジュゲートは、しばしば、「免疫コンジュゲート」と称される。コンジュゲートが治療薬に連結された抗体を含む場合、コンジュゲートは、しばしば、「抗体－薬物コンジュゲート」または「ＡＤＣ」と称される。他の抗体コンジュゲートは、例えば、多重特異性（二重特異性または三重特異性など）抗体およびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む。１つの例では、コンジュゲートは、本明細書中に開示のＭＣＴ１１に特異的なモノクローナル抗体を含む。

【００５６】

ペプチドリンカー（短いペプチド配列）を、必要に応じて、抗体とエフェクター分子または第２のタンパク質との間に含めることができる。コンジュゲートを個別の機能性および／または起源を有する２つの分子（抗体およびエフェクター分子など）から調製することができるので、コンジュゲートは、時折「キメラ」とも称される。

【００５７】

保存的バリアント：「保存的」アミノ酸置換は、タンパク質の機能（タンパク質が標的タンパク質と相互作用する能力など）に実質的に影響を及ぼしたり減少させたりしない置換である。例えば、ＭＣＴ１１特異的抗体は、参照抗体配列と比較して１、２、３、４、

５、６、７、８、９まで、または１０までの保存的置換を含むことができ、ＭＣＴ１１（例えば、ヒトＭＣＴ１１）に対する特異的結合活性を保持することができる。また、保存的変動という用語は、非置換の親アミノ酸の代わりの置換アミノ酸の使用を含む。

【００５８】

コードされた配列中の単一のアミノ酸またはわずかな百分率のアミノ酸（例えば、５％未満、いくつかの実施形態では、１％未満）を変化させるか、付加するか、欠失させる個別の置換、欠失、または付加は、変更によってアミノ酸が化学的に類似するアミノ酸に置換される保存的変動である。

【００５９】

以下の６群は、相互について保存的置換であると見なされるアミノ酸の例である：

１）アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）；

２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；

３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；

４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；

５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；および

６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）。

【００６０】

非保存的置換は、抗体の活性または機能（ＭＣＴ１１に特異的に結合する能力など）を低下させる置換である。例えば、あるアミノ酸残基がタンパク質の機能に不可欠である場合、本来ならば保存的置換であってもその活性を破壊し得る。したがって、保存的置換は、目的のタンパク質の基本的機能を変化させない。

【００６１】

接触すること：直接の物理的結合に置くこと；固体および液体の両方の形態での接触が挙げられ、接触は、ｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏのいずれかで生じ得る。接触することは、１つの分子と別の分子との間の接触（例えば、抗原などの１つのポリペプチドの表面上のアミノ酸の、抗体などの別のポリペプチドとの接触）が挙げられる。また、接触することは、抗体を細胞と直接の物理的結合に置くことによる細胞（例えば、Ｔ細胞）の接触を挙げることができる。

【００６２】

対照：参照標準。いくつかの実施形態では、対照は負の対照である。他の実施形態では、対照は正の対照である。さらなる他の実施形態では、対照は、ヒストリカルコントロールまたは標準的な参照値もしくは値の範囲（例えば、以前に試験した対照試料、例えば、公知の予後もしくはアウトカムを有する患者群、またはベースラインもしくは正常値を示す試料群）である。いくつかの例では、対照は、目的の薬剤（例えば、開示のＭＣＴ１１に特異的なモノクローナル抗体）を用いた処置や代替処置を受けていない被験体、または薬剤での処置前の被験体のベースライン読み取り値であり得る。

【００６３】

試験試料と対照との間の相違は、増加し得るか、逆に減少し得る。相違は、定性的相違または定量的相違（例えば、統計的有意差）であり得る。いくつかの例では、相違は、対照と比較した増加である（例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約１００％、少なくとも約１５０％、少なくとも約２００％、少なくとも約２５０％、少なくとも約３００％、少なくとも約３５０％、少なくとも約４００％、または少なくとも約５００％の増加）。他の例では、相違は、対照と比較した減少である（例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または少なくとも約１００％の減少）。

【００６４】

縮重バリアント：本開示の文脈では、「縮重バリアント」は、遺伝暗号の結果として縮重する配列を含むポリペプチド（抗体重鎖または軽鎖など）をコードするポリヌクレオチドを指す。２０種の天然アミノ酸が存在し、そのほとんどが１つを超えるコドンによって特定される。したがって、ヌクレオチド配列によってコードされるペプチドのアミノ酸配列が不変である限り、ペプチドをコードする全縮重ヌクレオチド配列が含まれる。

【００６５】

検出可能なマーカー：第２の分子の検出を容易にするために抗体（ＭＣＴ１１抗体など）などの第２の分子に直接または間接的にコンジュゲートされる検出可能な分子（標識としても公知）。例えば、検出可能なマーカーは、ＥＬＩＳＡ、分光光度法、フローサイトメトリー、顕微鏡法、または画像診断技術（ＣＴスキャン、ＭＲＩ、超音波、光ファイバー試験、および腹腔鏡試験など）によって検出することができる。検出可能なマーカーの非限定的な具体例としては、フルオロフォア、化学発光剤、酵素連結、放射性同位体、および重金属または化合物（例えば、ＭＲＩによる検出のための超常磁性酸化鉄ナノ結晶）が挙げられる。検出可能なマーカーの使用方法および種々の目的に適切な検出可能なマーカーの選択におけるガイダンスは、例えば、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，４ｔｈ ｅｄ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１２）およびＡｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．）（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（増補を含む）、２０１７）で考察されている。

【００６６】

有効量：有利な結果または所望の結果をもたらすのに十分な薬剤（本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体など）の量。有効量（治療有効量とも称される）は、１またはそれを超える以下に応じて変動し得る：臨床医によって決定することができる処置される被験体および病状、被験体の体重および年齢、病状の重症度、および投与様式など。有益な治療効果としては、診断上の決定を下すことができること；疾患、症状、障害、または病的状態の改善；疾患、症状、障害、または状態の発症の軽減または予防；および疾患、症状、障害、または病的状態の一般的な緩和を挙げることができる。

【００６７】

１つの実施形態では、治療剤（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体）の「有効量」は、被験体におけるがん（または腫瘍）を処置するのに十分な量（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、少なくとも５００％、または少なくとも６００％の、腫瘍の体積／サイズ、腫瘍の重量、転移の数を減少させ、転移の体積／サイズ、転移の重量を低下させる量、またはその組み合わせ）である。別の実施形態では、「有効量」は、Ｔ細胞のエフェクター機能または活性を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、少なくとも５００％、または少なくとも６００％増加させるのに十分な（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体の）量である。いくつかの実施形態では、「有効量」は、標的タンパク質（例えば、ＭＣＴ１１）の活性を、例えば、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、またはさらには１００％低下させるのに十分な（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体の）量である。さらなる実施形態では、（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体の）「有効量

」は、Ｔ細胞疲弊を、例えば、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％軽減するのに十分な量である。いくつかの例では、これらの効果の組み合わせが達成される。増加または減少を、好適な対照（例えば、目的の治療薬（例えば、ＭＣＴ１１抗体）の無投与または他の好適な対照）と比較して決定することができる。

【００６８】

エピトープ：抗原決定基。これらは、抗原性を示す（特異的な免疫応答を誘発することを意味する）分子上の特定の化学基またはペプチド配列である。抗体は、ポリペプチド上の特定の抗原エピトープに特異的に結合する。いくつかの例では、開示の抗体または抗原結合断片は、ＭＣＴ１１エピトープに特異的に結合する。１つの例では、エピトープは、配列番号９、１１、または１２の連続配列の一部に特異的である。

【００６９】

Ｆｃ領域：第１の重鎖定常ドメインを除く抗体の定常領域。Ｆｃ領域は、一般に、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＧの最後の２つの重鎖定常ドメイン、ならびにＩｇＥおよびＩｇＭの最後の３つの重鎖定常ドメインを指す。また、Ｆｃ領域は、これらのドメインに対する可動性ヒンジＮ末端の一部または全部を含み得る。ＩｇＡおよびＩｇＭについては、Ｆｃ領域は、尾部を含んでも含まなくてもよく、Ｊ鎖によって結合されていてもされていなくてもよい。ＩｇＧについては、Ｆｃ領域は、典型的には、免疫グロブリンドメインＣγ２およびＣγ３を含み、必要に応じてＣγ１とＣγ２との間のヒンジの下部を含むと理解される。Ｆｃ領域の境界は変動し得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、Ｆｃカルボキシル末端に対してＣ２２６またはＰ２３０の後の残基を含むと定義されており、ここで、ナンバリングは、Ｋａｂａｔに従う。ＩｇＡについては、Ｆｃ領域は、免疫グロブリンドメインＣα２およびＣα３を含み、必要に応じて、Ｃα１とＣα２との間のヒンジの下部を含む。いくつかの例では、ＭＣＴ１１に特異的な抗体は、Ｆｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１　ＦｃまたはヒトＩｇＧ４　ｆｃ）、フコシル化Ｆｃ、または非Ｆｃｒ結合Ｆｃを含む。

【００７０】

異種の：異なる遺伝源に由来すること。遺伝源が発現される細胞以外の、遺伝源に由来する細胞とは異種の核酸分子。１つの非限定的な具体例では、タンパク質（ｓｃＦｖなど）をコードする異種核酸分子は、哺乳動物細胞などの細胞中で発現される。細胞または生物中に異種核酸分子を導入する方法（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション、パーティクルガン加速、または相同組換えが挙げられる形質転換法）は公知である。

【００７１】

宿主細胞：ベクターを増殖させ、そのＤＮＡを発現させることができる細胞。細胞は原核細胞または真核細胞であり得る。本用語には、本件の宿主細胞の任意の子孫も含まれる。複製中に起こる変異が存在し得るので、全ての子孫が親細胞と同一ではない可能性があると理解される。しかしながら、用語「宿主細胞」を使用する場合、かかる子孫が含まれる。いくつかの例では、宿主細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒトＴ細胞（例えば、疲弊Ｔ細胞）またはＰＢＭＣである。

【００７２】

ＩｇＧ：認識された免疫グロブリンガンマ遺伝子によって実質的にコードされた抗体のクラスまたはアイソタイプに属するポリペプチド。ヒトでは、このクラスは、IgG_1、IgG_2、IgG_3、およびIgG_4を含む。

【００７３】

免疫複合体：抗体または抗原結合断片（ｓｃＦｖなど）の可溶性抗原への結合によって免疫複合体が形成される。免疫複合体の形成を、従来の方法（例えば、免疫組織化学、免疫沈降、フローサイトメトリー、免疫蛍光顕微鏡法、ＥＬＩＳＡ、イムノブロッティング（例えば、ウェスタンブロット）、磁気共鳴画像法、ＣＴスキャン、ラジオグラフィ、およびアフィニティクロマトグラフィ）によって検出することができる。

【００７４】
免疫療法：がんなどの疾患を処置するために免疫系を刺激または抑制するための薬物を使用する治療。がん免疫療法のいくつかの例としては、免疫チェックポイント阻害剤、養子細胞治療、ワクチン、および免疫系モジュレーターが挙げられる。免疫療法は、抗体、ウイルス、核酸、タンパク質、Ｆｃ－融合タンパク質、または細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）であり得る。非限定的な具体例としては、アベマシクリブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、パルボシクリブ、ペムブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｍａｂ）、ピディリズマブ、レラトリマブ、リボシクリブ、ウレレマブ、ウトリムマブ、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療（例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）（例えば、チサゲンレクロイセル））、または操作されたＴＣＲまたは腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ））、および腫瘍溶解性ウイルス（例えば、タリモジーン・ラハーパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ））が挙げられる。

【００７５】
増加または減少：対照値（ＭＣＴ１１抗体なしなどの治療剤なしを示す値など）からの量のそれぞれ正または負の変化。増加は、対照値と比較した正の変化（少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、または少なくとも５００％の増加など）である。減少は、対照値と比較した負の変化（少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも１００％の減少など）である。いくつかの例では、増加または減少は、好適な対照と比較して統計的に有意である。

【００７６】
例えば、いくつかの実施形態では、薬剤（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１特異的抗体）を投与すると、タンパク質標的（例えば、ＭＣＴ１１）の活性が、標的（例えば、乳酸輸送）の１またはそれを超える活性の低下（消失または阻害が挙げられる）によって減少する。いくつかの実施形態では、ＭＣＴ１１の活性は、好適な対照（例えば、薬剤（例えば、ＭＣＴ１１抗体）の非存在下で認められるＭＣＴ１１活性の量）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．９％、またはさらに１００％低下する。

【００７７】
いくつかの実施形態では、標的細胞（例えば、疲弊Ｔ細胞）は、試料中またはｉｎ　ｖｉｖｏで増加または減少する。例えば、いくつかの実施形態では、試料を有効量のＭＣＴ１１に特異的な抗体と接触させ、抗体に結合した細胞を除去することにより、試料中の疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞が挙げられる）の数を減少させる（例えば、前述の方法は、疲弊Ｔ細胞試料を枯渇させる）。いくつかの例では、前述の方法は、ＰＢＭＣ集団中の疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）の数を、例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％減少させる。いくつかの実施形態では、標的細胞（例えば、終末疲弊Ｔ細胞が挙げられる疲弊Ｔ細胞）は、ｉｎ　ｖｉｖｏで減少する。例えば、抗体を被験体に投与し、例えば、細胞毒性剤を標的細胞に送達させるか、そうでなければ細胞死を誘導することにより、ｉｎ　ｖｉｖｏでの標的細胞の消失を容易にする。いくつかの例では、前述の方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの標的細胞（終末疲弊Ｔ細胞が挙げられる疲弊Ｔ細胞など）の数を、例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％、またはそれを超えて減少させる

。

【００７８】

単離された：「単離された」生物学的成分（モノクローナル抗体など）は、前述の成分が生じる生物の細胞または組織中の他の生物学的成分（他の細胞、染色体および染色体外のＤＮＡおよびＲＮＡ、ならびにタンパク質など）から実質的に分離されているか、別に産生されているか、精製されて取り出されている。「単離」されている核酸およびタンパク質として、標準的な精製方法によって精製された核酸およびタンパク質が挙げられる。また、この用語は、宿主細胞中での組換え発現によって調製された核酸およびタンパク質ならびに化学合成された核酸およびタンパク質を包含する。例えば、被験体（被験体由来の腫瘍、または他の試料が挙げられる）から単離したＴ細胞は、少なくとも５０％の純度、例えば、少なくとも６０％、例えば、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはそれを超える純度であり得る。

【００７９】

リンカー：例えば、検出可能なマーカーを抗体に連結するために、２つの分子を１つの連続した分子に連結するために使用することができる二機能性分子。ペプチドリンカーの非限定的な例としては、グリシン－セリン（ＧＳ）リンカーが挙げられる。

【００８０】

用語「コンジュゲートすること」、「接合すること」、「結合すること」、または「連結すること」は、２つの分子を１つの連続した分子にすることを指すことができる；例えば、２つのポリペプチドの１つの連続したポリペプチドへの連結、またはエフェクター分子もしくは検出可能なマーカー放射性核種もしくは他の分子のポリペプチド（開示のモノクローナル抗体など）への共有結合性の付着。化学的手段または組換え手段のいずれかによって連結することができる。「化学的手段」は、抗体部分とエフェクター分子との間の、２つの分子間で共有結合が形成されて１つの分子が形成されるような反応を指す。

【００８１】

モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）：ＭＣＴ１１は、乳酸などのモノカルボキシラートを輸送し得る最近特徴づけられた輸送タンパク質である。ＭＣＴ１１タンパク質は、Ｓｌｃ１６ａ１１（ＳＬＣ１６Ａ１１）遺伝子によってコードされる。ＭＣＴ１１／Ｓｌｃ１６ａ１１の配列は公的に入手可能であり、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号：ＫＪ９００３４８．１、ＮＭ＿１５３０８１．３、ＮＭ＿１５３３５７．３、およびＮＭ＿００１３７０５４９．１（例示的なＳｌｃ１６ａ１１核酸配列を提供する）、ならびにＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｑ８ＮＣＫ７、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号：ＮＰ＿００１３５７４７８．１、ＮＰ＿６９４７２１．２およびＮＰ＿００１０９９２６７．２（例示的なＭＣＴ１１タンパク質配列を提供する）を参照のこと。例はまた、配列番号９、１０、１２、および１３に提供される。

【００８２】

作動可能に連結された：第１の核酸配列が第２の核酸配列と機能的関係にある場合、第１の核酸配列は第２の核酸配列と作動可能に連結されている。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、プロモーターはコード配列に作動可能に連結されている（例えば、本明細書中に開示の異種核酸配列の発現を駆動するプロモーター）。一般に、作動可能に連結されたＤＮＡ配列は連続しており、２つのタンパク質コード領域を接合する必要がある場合、同一の読み枠中に存在する。

【００８３】

プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ－１）：免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、Ｔ細胞およびプロＢ細胞上で発現する細胞表面受容体。ＰＤ－１は、２つのリガンドＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２に結合する。ヒト形態は、２６８個のアミノ酸の１型膜貫通タンパク質である。ＰＤ－１は、Ｔ細胞疲弊を媒介する抑制性受容体である。ＰＤ－１配列は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ（登録商標）配列データベースから公的に入手可能である（例えば、受託番号ＮＰ＿００５００９．２（成熟ペプチドはａａ２１～２８８である）

、ＣＡＡ４８１１３．１、ＮＰ＿００１３０１０２６．１（成熟ペプチドはａａ２５～２８８である）、およびＣＡＡ４８１１３．１（成熟ペプチドはａａ２１～２８８である）は例示的なＰＤ－１タンパク質配列を提供し、一方、受託番号Ｌ２７４４０．１、ＮＭ＿００５０１８．２、Ｘ６７９１４．１、ＡＢ８９８６７７．１、およびＥＵ２９５５２８．２は例示的なＰＤ－１核酸配列を提供する）。

【００８４】

薬学的に許容され得る担体：本発明で有用な薬学的に許容され得る担体は、従来の担体である。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，（２０２０）は、治療剤（本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体など）の医薬送達に好適な組成物および製剤を記載している。

【００８５】

一般に、担体の性質は、使用される特定の投与形態に依存する。例えば、非経口製剤は、通常、ビヒクルとして薬学的におよび生理学的に許容され得る流体（水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、５％ヒト血清アルブミン、またはグリセロールなど）を含む注射液を含む。生物学的に天然の担体に加えて、投与すべき医薬組成物は、少量の無毒の補助剤（湿潤剤または乳化剤、防腐剤、およびｐＨ緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウラートなど）を含むことができる。また、補足活性化合物を、組成物中に組み込むことができる。

【００８６】

プロモーター：核酸の転写を指示する一連の核酸調節配列。プロモーターは、転写開始部位付近の必要な核酸配列（ポリメラーゼＩＩ型プロモーターの場合、ＴＡＴＡエレメントなど）を含む。また、プロモーターは、必要に応じて、転写開始部位から数千塩基対程度の位置に存在することができる遠位のエンハンサーエレメントまたはリプレッサーエレメントを含む。

【００８７】

プロモーターの例としては、ＳＶ４０プロモーター、ＣＭＶエンハンサー－プロモーター、ＣＭＶエンハンサー／β－アクチンプロモーター、ＥＦ１ａ、およびＰＧＫが挙げられるが、これらに限定されない。構成性プロモーターおよび誘導性プロモーターの両方が含まれる（例えば、Ｂｉｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １５３：５１６－５４４，１９８７を参照のこと）。プロモーター依存性遺伝子発現を、外部のシグナルまたは薬剤によって細胞型特異的、組織特異的、または誘導性に調節可能にするのに十分なプロモーターエレメントも含まれる；かかるエレメントは、遺伝子の５’または３’領域中に配置され得る。また、組換えＤＮＡまたは合成技術によって産生されたプロモーターを使用して、核酸配列を転写することができる。

【００８８】

組換え：組換え核酸またはアミノ酸は、天然に存在しない配列を有するか、あるいは本来は分離されている２つの配列セグメントの人為的組み合わせによって作製された配列を有するものである。

【００８９】

配列同一性：アミノ酸配列またはヌクレオチド配列の間の類似性は、配列間の類似性について表されるか、そうでなければ、配列同一性と称される。配列同一性は、同一率（または類似性もしくは相同性）について測定されることが多い；百分率が高いほど２つの配列は類似性が高い。ポリペプチド（またはヌクレオチド配列）のホモログは、標準的な方法を使用してアラインメントしたときに配列同一度が比較的高い。

【００９０】

比較のための配列のアラインメントの方法は、記載されている。種々のプログラムおよびアラインメントアルゴリズムは、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２，１９８１；Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３，１９７０；Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍ

ａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：２４４４，１９８８；Ｈｉｇｇｉｎｓ ａｎｄ Ｓｈａｒｐ，Ｇｅｎｅ ７３：２３７，１９８８；Ｈｉｇｇｉｎｓ ａｎｄ Ｓｈａｒｐ，ＣＡＢＩＯＳ ５：１５１，１９８９；Ｃｏｒｐｅｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １６：１０８８１，１９８８；およびＰｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：２４４４，１９８８に記載されている。Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．６：１１９，１９９４は、配列アラインメント法および相同性計算の詳細な検討事項を提示している。

【００９１】

配列解析プログラムｂｌａｓｔｐ、ｂｌａｓｔｎ、ｂｌａｓｔｘ、ｔｂｌａｓｔｎ、およびｔｂｌａｓｔｘと関連付けて用いるためのＮＣＢＩの基本的な局所アラインメント検索ツール（ＢＬＡＳＴ）（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３，１９９０）は、いくつかの情報源（国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）が挙げられる）およびインターネットから入手可能である。このプログラムを用いた配列同一性の決定方法の説明は、インターネット上のＮＣＢＩウェブサイトで利用可能である。

【００９２】

被験体：脊椎動物（哺乳動物、例えば、ヒトなど）。哺乳動物としては、マウス、類人猿、ヒト、農場動物、競技用動物、およびペットが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。他の実施形態では、被験体は、非ヒト哺乳動物（サルまたは他の非ヒト霊長類、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、またはウシなど）である。いくつかの例では、被験体は、がん（または腫瘍）を有するか、あるいは、がん免疫療法（養子細胞移入（ＡＣＴ）治療など）を受けている。いくつかの例では、被験体は、実験動物／生物（マウス、ウサギ、またはラットなど）である。

【００９３】

Ｔ細胞アゴニスト：抗腫瘍機能を促進するためにＴ細胞を活性化する免疫療法。非限定的な例としては、ウレルマブおよびウトミルマブが挙げられる。

【００９４】

Ｔ細胞：免疫応答の重要なメディエーターである白血球（リンパ球）。Ｔ細胞としては、ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞が挙げられるが、これらに限定されない。ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞は、その表面上に「表面抗原分類４」（ＣＤ４）として公知のマーカーを保有する免疫細胞である。ヘルパーＴ細胞としても公知のこれらの細胞は、免疫応答（抗体応答およびキラーＴ細胞応答が挙げられる）の調整を補助する。ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞は、「表面抗原分類８」（ＣＤ８）マーカーを保有する。いくつかの例では、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞は、細胞障害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）である。ＣＤ３＋Ｔ細胞は、「表面抗原分類３」（ＣＤ３）マーカー（歴史的にＴ３複合体として公知の多量体タンパク質複合体）を保有する。

【００９５】

活性化されたＴ細胞を、細胞増殖および／または１またはそれを超えるサイトカイン（ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、またはＴＮＦαなど）の発現もしくは分泌の増加によって検出することができる。また、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化を、抗原に応答した細胞溶解活性の増加によって検出することができる。疲弊Ｔ細胞は、がん環境でよく認められる機能不全Ｔ細胞（低応答性）である。Ｔ細胞疲弊は、エフェクター機能の進行性の喪失（例えば、ＩＬ－２、ＴＮＦ－α、およびＩＦＮ－γの産生の喪失）および抑制性受容体（ＰＤ－１、Ｔ細胞免疫グロブリンドメイン、およびムチンドメイン含有タンパク質３（Ｔｉｍ－３）、ＣＴＬＡ－４、リンパ球活性化遺伝子３（ＬＡＧ－３）、およびＣＤ１６０など）の発現の持続を特徴とする。いくつかの例では、疲弊Ｔ細胞は、ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞である。いくつかの例では、疲弊Ｔ細胞は、終末疲弊Ｔ細胞（疲弊した最終分化Ｔ細胞）である。終末疲弊Ｔ細胞は、Ｔｉｍ３を発現し、他のＴ細胞

と比較してＰＤ－１発現が高く維持される（Ｔｉｍ３$^{+}$ＰＤ－１^{hi}Ｔ細胞）。Ｔｉｍ３$^{+}$および／またはＰＤ－１^{hi}であるＴ細胞を、ＦＡＣｓ分析、例えば、Ｔ細胞の集団のＦＡＣｓ分析によって決定することができる。いくつかの例では、終末疲弊Ｔ細胞はＭＣＴ１１を発現する。Ｔ細胞疲弊の考えられる原因は、慢性の活性化または長期の抗原刺激である。

【００９６】

Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）：主要組織適合性遺伝子複合体（ＭＨＣ）分子に結合したペプチドとしての抗原断片の認識を担うＴリンパ球（またはＴ細胞）の表面上に見出される受容体。ＴＣＲは、２つの異なるタンパク質鎖から構成される。ヒトでは、９５％のＴ細胞においてＴＣＲがアルファ（α）鎖およびベータ（β）鎖からなるのに対して、５％のＴ細胞においてＴＣＲがガンマおよびデルタ（γ／δ）鎖からなる。この比は、個体発生中および罹患状態ならびに異なる種において変化する。ＴＣＲが抗原ペプチドおよびＭＨＣ（ペプチド／ＭＨＣ）と会合するとき、Ｔリンパ球は、シグナル伝達、すなわち、関連する酵素、共受容体、特殊化されたアダプター分子、および活性化または放出された転写因子によって媒介される一連の生化学的事象を介して活性化される。１つの例では、ＴＣＲは、組換えＴＣＲ（ＡＣＴ治療のためのＴＣＲ操作されたＴ細胞で使用されるものなど）である。

【００９７】

形質転換された：形質転換された細胞は、核酸分子が分子生物学技術によって導入されている細胞である。本明細書中で使用される場合、形質転換されたなどの用語（例えば、形質転換、トランスフェクション、形質導入など）は、核酸分子がかかる細胞に導入され得る全ての技術（ウイルスベクターを用いた形質導入、プラスミドベクターを用いた形質転換、ならびにエレクトロポレーション、リポフェクション、およびパーティクルガン加速によるＤＮＡの導入が挙げられる）を包含する。

【００９８】

例示的な形質導入法としては、化学的方法（例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション）、物理的方法（例えば、エレクトロポレーション、微量注入、粒子衝突）、融合（例えば、リポソーム）、リポフェクション、ヌクレオフェクション、受容体媒介エンドサイトーシス（例えば、ＤＮＡ－タンパク質複合体、ウイルスエンベロープ／キャプシド－ＤＮＡ複合体）、パーティクルガン加速法（遺伝子銃）、および組換えウイルスなどのウイルスによる生物学的感染が挙げられる（Ｗｏｌｆｆ，Ｊ．Ａ．，ｅｄ，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｂｉｒｋｈａｕｓｅｒ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＵＳＡ（１９９４））。レトロウイルスによる感染の場合、感染レトロウイルス粒子が標的細胞によって吸収され、それにより、レトロウイルスＲＮＡゲノムが逆転写され、得られたプロウイルスが細胞ＤＮＡ中に組み込まれる。

【００９９】

処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）、処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）、および治療：傷害、病理、または状態の減弱または改善の任意の成功または成功の兆候（任意の客観的または主観的なパラメーター（症状の緩和、寛解、減少、または患者が状態により耐えられるようにすること、変性もしくは減退の速度の遅延、変性の最終点の衰弱を少なくすること、被験体の身体または精神の健康の改善、または延命など）が挙げられる）。処置は、客観的または主観的なパラメーター（身体検査、血液検査、および他の臨床試験などの結果が挙げられる）によって査定され得る。いくつかの例では、開示の方法を用いた処置により、腫瘍および／または転移の数、体積、および／または重量が減少する。いくつかの例では、開示の方法を用いた処置により、Ｔ細胞疲弊が軽減する（被験体中の疲弊Ｔ細胞（例えば、Ｔｉｍ３$^{+}$ＰＤ－１^{hi}Ｔ細胞）の数の減少など）。いくつかの例では、開示の方法を用いた処置により、Ｔ細胞疲弊が軽減する（Ｔ細胞（疲弊Ｔ細胞（例えば、Ｔｉｍ３$^{+}$ＰＤ－１^{hi}Ｔ細胞）など）による乳酸取り込みの低下など）。いくつかの例では、これらの効果の組み合わせが達成される。

【０１００】

腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）：腫瘍組織に侵入するリンパ球。例えば、腫瘍試料を用いて見出されるＴ細胞。ＡＣＴ治療では、ＴＩＬ治療は、一般に、患者の腫瘍からＴＩＬを単離すること、培養物中でＴＩＬを活性化および拡大すること、次いで、患者に再注入することを含む。いくつかの例では、Ｔ細胞はＴＩＬである。

【０１０１】

腫瘍、新形成、または悪性疾患：新生物は、過剰な細胞分裂に起因する組織または細胞の異常な成長である。新生物が成長すると腫瘍を産生することができる。個体中の腫瘍負荷量は「全身腫瘍組織量」であり、腫瘍の数、体積、または重量として測定することができる。「非がん性組織」は同一臓器由来の組織であり、悪性新生物が形成されたが、新生物の特徴的な病理を持たない。一般に、非がん性組織は、組織学的に正常と考えられる。「正常組織」は臓器由来の組織であり、前述の臓器は、臓器のがんまたは別の疾患もしくは障害の影響を受けない。「無がん状態の」被験体は、対象の臓器ががんと診断されておらず、検出可能ながんを持たない。

【０１０２】

開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体を使用して処置することができる例示的な腫瘍（がんなど）としては、固形腫瘍、例えば、乳癌（例えば、小葉癌および管癌、例えば、トリプルネガティブ乳がん）、肉腫、肺の癌（例えば、非小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌、および腺癌）、肺の中皮腫、結腸直腸腺癌、胃の癌、前立腺腺癌、卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌および粘液性嚢胞腺癌など）、卵巣胚細胞腫瘍、睾丸癌および胚細胞腫瘍、膵臓腺癌、胆管腺癌、肝細胞癌、膀胱癌（例えば、移行上皮癌、腺癌、および扁平上皮癌が挙げられる）、腎細胞腺癌、子宮内膜癌（例えば、腺癌およびミューラー管混合腫瘍（癌肉腫）が挙げられる）、子宮頸部内膜、子宮頸部外膜、および膣の癌（これら各々の腺癌および扁平上皮癌など）、皮膚の腫瘍（例えば、扁平上皮癌、基底細胞癌、悪性黒色腫、皮膚付属器腫瘍、カポジ肉腫、皮膚リンパ腫、皮膚の付属器腫瘍、ならびに種々のタイプの肉腫およびメルケル細胞癌）、食道癌、上咽頭および中咽頭の癌（その扁平上皮癌および腺癌が挙げられる）、唾液腺癌、脳および中枢神経系の腫瘍（例えば、神経膠、ニューロン、および髄膜起源の腫瘍が挙げられる）、末梢神経の腫瘍、軟組織肉腫ならびに骨および軟骨の肉腫、頭頸部扁平上皮癌、ならびにリンパ系腫瘍（Ｂ細胞およびＴ細胞悪性リンパ腫が挙げられる）が挙げられる。１つの例では、腫瘍は黒色腫である。１つの例では、腫瘍は、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）（ＨＰＶ陽性ＨＮＳＣＣなど）である。

【０１０３】

また、開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体を使用して、液性腫瘍、例えば、リンパ、白血球、または他の白血病型を処置することができる。具体例では、処置される腫瘍は、血液の腫瘍、例えば、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、毛様細胞白血病（ＨＣＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、および成人Ｔ細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫など）、または骨髄腫である。

【０１０４】

ベクター：（例えば、トランスフェクションまたは形質導入によって）宿主細胞に導入し、それにより、形質転換された宿主細胞（形質転換された疲弊Ｔ細胞など）を産生することができる核酸分子。組換えＤＮＡベクターは、組換えＤＮＡを有するベクターである。ベクターは、複製起点などの宿主細胞中での複製を可能にする核酸配列を含むことができる。また、ベクターは、１またはそれを超える選択可能なマーカー遺伝子および他の遺伝要素を含むことができる。ウイルスベクター（ＡＶＶなど）は、１またはそれを超えるウイルス由来の少なくともいくつかの核酸配列を有する組換え核酸ベクターである。複製欠損性ウイルスベクターは、少なくとも１つの複製に不可欠な遺伝子機能の欠損に起因して複製に必要な１またはそれを超えるウイルスゲノム領域の補足を必要とするベクターである。

【０１０５】

ＩＩ．いくつかの実施形態の説明

モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合するモノクローナル抗体を本明細書中に提供する。いくつかの例では、抗体はヒトＭＣＴ１１に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は、抗体断片（例えば、抗原結合断片）である。ＭＣＴ１１に特異的に結合するモノクローナル抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を含む多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）も開示する。多重特異性抗体は、ＭＣＴ１１に加えて少なくとも１つの抗原を認識する。抗体は、例えば、がんを処置すること、Ｔ細胞疲弊を軽減することもしくはＴ細胞のエフェクター機能を増加させること、または被験体のがん免疫療法に対する応答を増加させることに有用である。

【０１０６】

Ａ．ＭＣＴ１１に特異的に結合するモノクローナル抗体およびその断片

ＭＣＴ１１、例えば、配列番号９または１２などの哺乳動物ＭＣＴ１１に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体を本明細書中に開示する。いくつかの例では、モノクローナル抗体は、ヒトＭＣＴ１１またはその一部（配列番号９または１１など）に特異的に結合する。開示の抗体は、それぞれＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含むV_HドメインおよびV_Lドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含むV_Hドメインならびに／または配列番号５の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含むV_Lドメインを含む。種々のＣＤＲナンバリングスキーム（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、またはＩＭＧＴのナンバリングスキームなど）を使用して、ＣＤＲの位置を決定することができる。いくつかの例では、ＣＤＲを決定するために使用されるナンバリングスキームは、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームである（例えば、表１を参照のこと）。非限定的な例では、モノクローナル抗体は、表１に提供した重鎖および軽鎖のアミノ酸配列およびＣＤＲを含む。

【表１－１】

表1．MCT11特異的抗体のChothia CDRおよび配列番号

V_H
QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGLGVGWIRQPSGKGLEWLSHIWWND
VKRYNPALESRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTSDTATYYCARIIRSSLITGAVDYWGQ
GTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSG
VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP
PCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE

【表１－２】

VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG (配列番号 1)			
V_H	配列番号 1 位置	CDR タンパク質配列	CDR 配列番号
CDR1	26-34	GFSLSTSGL	2
CDR2	54-58	WWNDV	3
CDR3	100-112	IIRSSLITGAVDY	4
V_L DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGIYNYLNWYRQKPDGTVELLIYYTSSLHSG VPSRFSGSGSGTAYSLTISNLEPEDFATYYCQQYRKLPWTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (配列番号 5)			
V_L	配列番号 5 位置	CDR タンパク質配列	CDR 配列番号
CDR1	24-34	SASQGIYNYLN	6
CDR2	50-56	YTSSLHS	7
CDR3	89-97	QQYRKLPWT	8

【０１０７】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１に記載のアミノ酸配列と少なくとも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％など）同一のアミノ酸配列を含むV_Hを含む。いくつかの例では、抗体は、配列番号５に記載のアミノ酸配列と少なくとも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％など）同一のアミノ酸配列を含むV_Lを含む。さらなる例では、抗体は、それぞれ配列番号１および５に記載のアミノ酸配列と少なくとも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％など）同一のアミノ酸配列を独立して含むV_HおよびV_Lを含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１に記載のアミノ酸配列と少なくとも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％など）同一のアミノ酸配列を含むV_Hを含み、それぞれ配列番号２、３、および４の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、また、配列番号５に記載のアミノ酸配列と少なくとも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％など）同一のアミノ酸配列を含むV_Lを含み、それぞれ配列番号６、７、および８の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む。したがって、この特定の実施形態では、配列同一性に起因する変動は、ＣＤＲの範囲外である。

【０１０９】

いくつかの例では、抗体は、配列番号１を含むV_Hを含み、そして／または配列番号５を含むV_Lを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１からなるV_Hを含み、そして／または配列番号５からなるV_Lを含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は抗原結合断片である。抗原結合断片は、抗原（例えば、ヒトＭＣＴ１１などのＭＣＴ１１抗原）に選択的に結合する能力を保持している抗体断片である。かかる断片の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

（１）Ｆａｂ（酵素パパインでの抗体全体の消化によってインタクトな軽鎖および１つの重鎖の一部を生成することによって産生することができる抗体分子の一価の抗原結合断

片を含む断片）；
（２）Ｆａｂ’（ペプシンで抗体全体を処置し、その後に還元することによってインタクトな軽鎖および重鎖の一部を生成することによって得ることができる抗体分子の断片）；
（３）$(Fab')_2$（その後に還元することなく酵素ペプシンで抗体全体を処置することによって得ることができる抗体の断片）；$F(ab')_2$は、２つのジスルフィド結合によって相互に保持された２つのＦａｂ’断片の二量体である；
（４）Ｆｖ（２つの鎖として発現されたV_HおよびV_Lを含む遺伝子操作された断片）；および
（５）単鎖抗体（ｓｃＦｖなど）（遺伝子融合された単鎖分子として好適なポリペプチドリンカーによって連結されたV_HおよびV_Lを含む遺伝子操作された分子として定義される）（例えば、Ａｈｍａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｄｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１２，ｄｏｉ：１０．１１５５／２０１２／９８０２５０；Ｍａｒｂｒｙ ａｎｄ Ｓｎａｖｅｌｙ，ＩＤｒｕｇｓ，１３（８）：５４３－５４９，２０１０を参照のこと）。ｓｃＦｖ中のV_H－ドメインおよびV_L－ドメインの分子内配向は、提供された抗体について（例えば、提供された多重特異性抗体について）決定的でない。したがって、両方の可能な配置を有するｓｃＦｖ（V_H－ドメイン－リンカードメイン－V_L－ドメイン；V_L－ドメイン－リンカードメイン－V_H－ドメイン）が使用され得る。
（６）単鎖抗体の二量体（$scFV_2$）（ｓｃＦＶの二量体と定義される）。これは「ミニ抗体」とも称されている。
（７）ジスルフィド安定化可変断片（ｄｓＦｖ）

【０１１１】
いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、$F(ab')_2$断片、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦＶ）、単鎖抗体の二量体（$scFV_2$）、およびジスルフィド安定化可変断片（ｄｓＦＶ）からなる群から選択される抗原結合断片である。いくつかの例では、抗原結合断片は、ＭＣＴ１１に特異的に結合するｓｃＦｖである。

【０１１２】
抗原結合断片を、抗体のタンパク質分解性加水分解または断片をコードするＤＮＡの宿主細胞（大腸菌細胞など）中での発現によって調製することができる。また、抗原結合断片を、従来の方法による抗体全体のペプシンまたはパパインでの消化によって得ることができる。例えば、抗原結合断片を、抗体をペプシンで酵素的に切断して$F(ab')_2$と表される５Ｓ断片を得ることによって産生することができる。この断片を、チオール還元剤を使用してさらに切断し、必要に応じてジスルフィド結合の切断に起因するスルフヒドリル基の基を保護して、３．５Ｓ Ｆａｂ’一価断片を産生することができる。

【０１１３】
断片がインタクトな抗体によって認識される抗原に結合する限り、他の抗体切断方法（一価軽鎖－重鎖断片を形成するための重鎖の分離、断片のさらなる切断、または他の酵素的、化学的、もしくは遺伝的な技術など）も使用され得る。他の好適な抗原結合断片の調製方法は、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２nd，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１３に記載されている。

【０１１４】
いくつかの実施形態では、抗体は、非ヒト哺乳動物またはトリの抗体（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ニワトリ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、またはウマ）である。非限定的な具体例では、抗体はマウス抗体である。いくつかの例では、抗体はヒト化抗体である。いくつかの例では、抗体はヒト抗体である。さらなる例では、抗体は、キメラ抗体（例えば、１つの種（例えば、マウス）由来の可変領域および別の種（例えば、ヒト）由来の定常領域を有する抗体）である。いくつかの実施形態では、抗体は定常領域を含む。定常領域は、モノクローナル抗体の半減期、安定性、および

／または機能を増加させるための少なくとも１つの改変を含み得る。
【０１１５】
抗体は、任意の好適なフレームワーク領域（ヒトフレームワーク領域、または最適化もしくはヒト化されたフレームワーク領域など（制限されない））を含むことができる。あるいは、異種フレームワーク領域（マウスまたはサルのフレームワーク領域などであるが、これらに限定されない）を、抗体の重鎖または軽鎖中に含めることができる。
【０１１６】
抗体は、任意のアイソタイプの抗体であり得る。抗体は、例えば、ＩｇＡ、ＩｇＭ、またはＩｇＧ抗体（IgG_1、IgG_2、IgG_3、またはIgG_4など）であり得る。ＭＣＴ１１に特異的に結合する抗体のクラスを別のクラスにスイッチすることができ、例えば、元はＩｇＧであったＭＣＴ１１に特異的に結合する抗体は、ＩｇＡにスイッチしたクラスであり得る。クラスを、例えば、抗体の定常領域部分を別のクラスに変更するが、可変領域を同一に保持することによってスイッチすることができる。クラススイッチを使用して、１つのＩｇＧサブクラスを別のサブクラス（IgG_1からIgG_2、IgG_3、またはIgG_4へなど）に変換することができる。
【０１１７】
抗体を、別の分子（別のペプチドまたはタンパク質など）に誘導するか連結することができる。いくつかの例では、抗体は、（化学的カップリング、遺伝子融合、または非共有結合性会合などによって）抗体または抗体の一部の、別の分子（ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグなど）との会合を媒介することができる１またはそれを超える他の分子（別の抗体（例えば、二重特異性抗体またはダイアボディ）、検出可能なマーカー、エフェクター分子、またはタンパク質もしくはペプチドなど）に連結されている。一般に、抗体または抗原結合断片は、ＭＣＴ１１への結合が誘導体化またはラベリングに悪影響を受けないように誘導体化される。
【０１１８】
いくつかの例では、開示の抗体は、オリゴマー（二量体、三量体、四量体、五量体、六量体、セプタマー、および八量体（ｏｃｔｏｍｅｒ）など）である。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、抗体は、1.0×10^{-8}Ｍ以下、5.0×10^{-8}Ｍ以下、1.0×10^{-9}Ｍ以下、5.0×10^{-9}Ｍ以下、1.0×10^{-10}Ｍ以下、5.0×10^{-10}Ｍ以下、1.0×10^{-11}Ｍ以下、または5.0×10^{-11}Ｍ以下の親和性（例えば、K_D（抗体とその抗原との間の平衡解離定数）によって測定）でＭＣＴ１１に特異的に結合する。いくつかの例では、K_D値は、約10^{-4}～10^{-6}Ｍ、10^{-7}～10^{-9}Ｍ、10^{-10}～10^{-12}Ｍ、10^{-13}～10^{-15}Ｍ、10^{-6}～10^{-9}Ｍ、10^{-5}～10^{-6}Ｍ、10^{-5}～10^{-7}Ｍ、または10^{-5}～10^{-9}Ｍである。K_Dを、例えば、目的の抗体のＦａｂバージョンおよびその抗原を用いて実施する放射性標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定することができる。他の方法としては、ＥＬＩＳＡベースの方法、マイクロスケール熱泳動（ＭＳＴ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、および生体層干渉法（ＢＬＩ）が挙げられる。いくつかの例では、K_Dを、例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ、Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）でのＳＰＲを使用して測定する。例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照のこと。いくつかの例では、K_Dを、２またはそれを超える方法を使用して（例えば、ＳＰＲ法およびＢＬＩ法の両方によってK_Dを決定することによって）交差検証する。
【０１２０】
Ｉ．多重特異性抗体
本明細書中に開示のＭＣＴ１１に特異的に結合する抗体を含む多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）も開示する。いくつかの例では、多重特異性抗体は、ＭＣＴ１１抗原ではない抗原を標的にする少なくとも１つの他の抗体（例えば、ＰＤ－１、４－１ＢＢ／

ＣＤ１３７、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＣＤ１０５、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３／ＨＡＶＣＲ２、ＮＲＰ１、またはＦＡＳを標的にする抗体）を含む。いくつかの例では、多重特異性抗体は、例えば、多重特異性抗体がＴ細胞を標的にするためのＴ細胞抗原を標的にする少なくとも１つの他の抗体を含む。さらなる例では、多重特異性抗体は、本明細書中に開示のＭＣＴ１１特異的モノクローナル抗体、およびＭＣＴ１１の異なる抗原を標的にする少なくとも１つの他の抗体を含む。

【０１２１】

任意の好適な方法を使用して、多重特異性抗体をデザインして産生することができる（同一のタイプまたは異なるタイプの２またはそれを超える抗体の架橋（例えば、本明細書中に開示のモノクローナル抗体および別の抗原に結合する抗体の架橋）または抗原結合断片（ｓｃＦｖなど）の架橋など）。例示的な多重特異性抗体の作製方法は、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１３／１６３４２７号に記載の方法を含む。好適な架橋剤の非限定的な例としては、適切なスペーサーによって分離された２つの個別の反応基を有するヘテロ二機能性の架橋剤（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など）またはホモ二機能性の架橋剤（スベリン酸ジスクシンイミジルなど）が挙げられる。多重特異性抗体は、本明細書中に提供した抗体によってＭＣＴ１１に結合可能な任意の好適な形式を有し得る。

【０１２２】

二重特異性単鎖抗体を、単一の核酸分子によってコードすることができる。二重特異性単鎖抗体およびかかる抗体の構築方法の非限定的な例は、米国特許第８，０７６，４５９号、同第８，０１７，７４８号、同第８，００７，７９６号、同第７，９１９，０８９号、同第７，８２０，１６６号、同第７，６３５，４７２号、同第７，５７５，９２３号、同第７，４３５，５４９号、同第７，３３２，１６８号、同第７，３２３，４４０号、同第７，２３５，６４１号、同第７，２２９，７６０号、同第７，１１２，３２４号、同第６，７２３，５３８号に提供されている。二重特異性単鎖抗体のさらなる例を、ＰＣＴ出願番号ＷＯ９９／５４４４０号；Ｍａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５８（８）：３９６５－３９７０，１９９７；Ｍａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，９２（１５）：７０２１－７０２５，１９９５；Ｋｕｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．，４５（３－４）：１９３－１９７，１９９７；Ｌｏｅｆｆｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，９５（６）：２０９８－２１０３，２０００；およびＢｒｕｈｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６６（４）：２４２０－２４２６，２００１に見出すことができる。二重特異性Ｆａｂ－ｓｃＦｖ（「バイボディ（bibody）」）分子の産生は、例えば、Ｓｃｈｏｏｎｊａｎｓ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６５（１２）：７０５０－７０５７，２０００）およびＷｉｌｌｅｍｓ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ Ａｎａｌｙｔ．Ｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｍｅｄ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．７８６（１－２）：１６１－１７６，２００３）に記載されている。バイボディについて、ｓｃＦｖ分子を、ＶＬ－ＣＬ（Ｌ）鎖またはＶＨ－ＣＨ１鎖のうちの１つに融合して、例えば、１つのｓｃＦｖがＦａｂ鎖のＣ末端に融合しているバイボディを産生することができる。

【０１２３】

最外側またはＮ末端の可変ドメインはＶＤ１と称され、最内側の可変ドメインはＶＤ２と称される；ＶＤ２は、Ｃ末端ＣＨ１またはＣＬの近位にある。ＤＶＤ－免疫グロブリン分子を、大量に製造して均一に精製することができ、この分子は、従来のＩｇＧ$_1$に類似の薬理学的性質を有し、ｉｎ ｖｉｖｏ有効性を示す。開示のモノクローナル抗体のうちのいずれかを、ＤＶＤ－免疫グロブリン形式に含めることができる。

【０１２４】

ＩＩ．抗体コンジュゲート

本明細書中に開示の抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）を、作用物質（agent）（エフェクター分子または検出可能なマーカーなど）に

コンジュゲートすることができる。エフェクター分子または検出可能なマーカーを、開示の抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体に共有結合性にまたは非共有結合性に付着させることができる。種々のエフェクター分子および検出可能なマーカーを使用することができ、特定のエフェクター分子または検出可能なマーカーの選択は、特定の標的分子または細胞、および所望の生物学的効果に依存する。

【０１２５】

いくつかの例では、エフェクター分子は、受容体または受容体断片（人工受容体が挙げられる）である。非限定的な具体例では、抗体コンジュゲートは、ＭＣＴ１１特異的抗原結合断片（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１に特異的なｓｃＦｖ）を含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【０１２６】

いくつかの例では、エフェクター分子は、薬物（例えば、抗体－薬物コンジュゲート）である。例示的な薬物としは、抗ウイルス剤（例えば、レムデシビル、ガリデシビル、アルビドール、ファビピラビル、バリシチニブ、またはロピナビル／リトナビル）、抗微小管剤（例えば、マイタンシノイド、アウリスタチンＥ、およびアウリスタチンＦ）、鎖間架橋剤（例えば、ピロロベンゾジアゼピン；ＰＢＤ）、カリケアマイシンファミリー（例えば、オゾガマイシン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ゴビテカン／エキセテカン）、ＰＤ－１阻害剤、Ｔ細胞アゴニスト、または細菌毒素（例えば、ＰＥ３８）が挙げられる。いくつかの場合、ＡＤＣは、薬物とコンジュゲートした、２つのモノクローナル抗体またはその抗原断片（各々が異なる抗原またはエピトープに向けられている）から構成される二重特異性ＡＤＣである。

【０１２７】

検出可能なマーカーは、例えば、ＥＬＩＳＡ、分光光度法、フローサイトメトリー、顕微鏡法、または画像診断技術（ＣＴ、コンピュータ体軸断層撮影（ＣＡＴ）、ＭＲＩ、磁気共鳴断層撮影（ＭＴＲ）、超音波、光ファイバー試験、および腹腔鏡試験など）による検出が可能なマーカーである。検出可能なマーカーの非限定的な具体例としては、フルオロフォア、化学発光剤、酵素連結、放射性同位体、および重金属または化合物（例えば、ＭＲＩによる検出のための超常磁性酸化鉄ナノ結晶）が挙げられる。例えば、有用な検出可能なマーカーとしては、蛍光化合物（フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、５－ジメチルアミン－１－ナフタレン（ｎａｐｔｈａｌｅｎｅ）スルホニルクロリド、フィコエリトリン、およびランタニドリン光体などが挙げられる）が挙げられる。生物発光マーカー（ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、および黄色蛍光タンパク質（ＹＦＰ）など）も有用である。また、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体を、検出に有用な酵素（セイヨウワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、およびグルコースオキシダーゼなど）とコンジュゲートすることができる。抗体が検出可能な酵素にコンジュゲートされる場合、抗体を、識別することができる反応生成物を産生するために酵素が使用するさらなる試薬を添加することによって検出することができる。例えば、作用物質セイヨウワサビペルオキシダーゼが存在する場合、過酸化水素およびジアミノベンジジンを添加すると有色反応性生成物が得られ、この生成物は視覚的に検出可能である。また、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体をビオチンとコンジュゲートし、アビジンまたはストレプトアビジンの結合の間接的測定によって検出してもよい。アビジン自体を酵素または蛍光標識とコンジュゲートすることができることに留意すべきである。

【０１２８】

抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体を、常磁性剤（ガドリニウムなど）とコンジュゲートすることができる。また、超常磁性酸化鉄などの常磁性剤は、標識として有用である。また、抗体を、ランタニド（ユウロピウムおよびジスプロシウムなど）、およびマンガンとコンジュゲートすることができる。また、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体を、二次レポーター（ロイシンジッパーペア配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグなど）によって認識される所定のポリペプチドエピトープと

コンジュゲートしてもよい。

【０１２９】

また、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体を、例えば、診断目的で、放射性標識アミノ酸とコンジュゲートすることができる。例えば、放射標識を使用して、ラジオグラフィ、発光スペクトル、または他の診断技術によって疲弊Ｔ細胞を検出してもよい。ポリペプチドのための標識の例としては、以下の放射性同位体が挙げられるが、これらに限定されない：^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ。放射標識を、例えば、写真用フィルムまたはシンチレーションカウンターを使用して検出してよく、蛍光マーカーを、光検出器を使用して照射された照明光を検出してもよい。酵素標識は、典型的には、酵素に基質を提供し、基質に対する酵素の作用によって産生された反応生成物を検出することによって検出され、比色定量標識は、有色標識を簡潔に可視化することによって検出される。

【０１３０】

コンジュゲート中の抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体あたりの検出可能なマーカー部分の平均数は、例えば、抗体または抗原結合断片あたり１～２０の部分の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲート中の抗体または抗原結合断片あたりのエフェクター分子部分または検出可能なマーカー部分の平均数は、約１～約２、約１～約３、約１～約８；約２～約６；約３～約５；または約３～約４の範囲である。コンジュゲートの負荷（例えば、抗体あたりのエフェクター分子比）を、異なる方法で、例えば、（ｉ）抗体と比較したモル過剰のエフェクター分子－リンカー中間体またはリンカー試薬の制限、（ｉｉ）コンジュゲーション反応の時間または温度の制限、（ｉｉｉ）システインチオールの改変のための一部の制限または制限された還元条件、（ｉｖ）システイン残基の数および位置がリンカー－エフェクター分子結合の数または位置を調節するために改変されるような組換え技術による抗体のアミノ酸配列の操作によって調節してよい。

【０１３１】

抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体へのエフェクター分子または検出可能なマーカーの結合手順は、エフェクターまたは検出可能なマーカーの化学構造に応じて変動する。ポリペプチドは、典型的には、エフェクター分子または検出可能なマーカーを結合するためにポリペプチド上の好適な官能基との反応に利用可能な種々の官能基（カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、遊離アミン基（－ＮＨ$_2$）、またはスルフヒドリル基（－ＳＨ）など）を含む。あるいは、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体を、追加の反応性官能基を露出または結合するように誘導体化する。誘導体化は、任意の好適なリンカー分子の結合を含み得る。リンカーは、抗体または抗原結合断片の両方ならびにエフェクター分子または検出可能なマーカーと共有結合を形成することができる。好適なリンカーとしては、直鎖もしくは分岐鎖の炭素リンカー、複素環炭素リンカー、またはペプチドリンカーが挙げられるが、これらに限定されない。抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体、およびエフェクター分子または検出可能なマーカーがポリペプチドである場合、リンカーを、構成性アミノ酸に、その側鎖（システインへのジスルフィド結合を介するなど）またはアルファ炭素を介するか、末端アミノ酸のアミノ基、および／またはカルボキシル基を介して連結してよい。

【０１３２】

種々の放射線診断用化合物、放射線治療用化合物、標識（酵素または蛍光分子など）、毒素、および他の薬剤を抗体に結合させることが報告されている多数の方法を考慮して、所与の薬剤を抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）に結合させるための好適な方法を決定することができる。

【０１３３】

ＩＩＩ．バリアント

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の抗体のアミノ酸配列バリアント、抗原結合断片、および多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）を提供する。例えば、結合親和性および／または他の生物学的性質を改善することが望ましい場合がある。アミノ酸配

列バリアントを、抗体のＶ$_H$ドメインおよび／またはＶ$_L$ドメインをコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入すること、またはペプチド合成によって調製してよい。かかる改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、および／または挿入、および／または置換が挙げられる。最終構築物が所望の特徴（例えば、ヒトＭＣＴ１１などのＭＣＴ１１の特異的結合）を保有するという条件で、最終構築物に到達するように欠失、挿入、および置換を任意に組み合わせることができる。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、１またはそれを超えるアミノ酸置換を有するバリアントを提供する。置換変異誘発のための目的の部位は、ＣＤＲおよびフレームワーク領域を含む。アミノ酸置換を目的の抗体に導入し、所望の活性（例えば、抗原結合の保持／改善、ＭＣＴ１１活性の減少、またはＴ細胞特異性の改善）について産物をスクリーニングし得る。バリアントは、典型的には、正確な折りたたみおよびＶ$_H$領域とＶ$_L$領域との間の安定化に必要なアミノ酸残基を保持し、分子の低ｐＩおよび低毒性を維持するために残基の電荷の特徴を保持する。宿主細胞の抗体収量を増加させるためにＶ$_H$領域およびＶ$_L$領域中のアミノ酸を置換することができる。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、抗体のＶ$_H$は、配列番号１の１つとして記載のアミノ酸配列と比較して１０まで（１まで、２まで、３まで、４まで、５まで、６まで、７まで、８まで、または９までなど）のアミノ酸置換（保存的アミノ酸置換など）を含む。いくつかの実施形態では、抗体のＶ$_L$は、配列番号５の１つとして記載のアミノ酸配列と比較して１０まで（１まで、２まで、３まで、４まで、５まで、６まで、７まで、８まで、または９までなど）のアミノ酸置換（保存的アミノ酸置換など）を含む。いくつかの例では、アミノ酸置換は、ＣＤＲ配列内にない（ＣＤＲ領域の外側にある）。かかる実施形態では、バリアント抗体は、ＭＣＴ１１の特異的結合を保持する。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、置換、挿入、または欠失は、かかる変化が抗体の抗原結合能を実質的に低下させない限り、１またはそれを超えるＣＤＲ内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変化（例えば、本明細書中に提供した保存的置換）がＣＤＲに生じてよい。いくつかの例では、ＣＤＲ中の置換、挿入、または欠失は、ＭＣＴ１１に対する結合親和性を増加させる。上記で提供したバリアントＶ$_H$配列およびＶ$_L$配列のいくつかの実施形態では、各ＣＤＲは、１つ以下、２つ以下、または３つ以下のアミノ酸置換を含む。いくつかの例では、ＣＤＲは、置換を含まない。バリアントＶ$_H$配列およびＶ$_L$配列のいくつかの実施形態では、フレームワーク残基のみが改変され、それにより、ＣＤＲは不変である。

【０１３７】

抗体の結合親和性を増加させるために、Ｖ$_L$セグメントおよびＶ$_H$セグメントを、天然の免疫応答中の抗体の親和性成熟を担うｉｎ　ｖｉｖｏ体細胞変異プロセスに類似のプロセスにおいて、重鎖ＣＤＲ３領域内または軽鎖ＣＤＲ３領域内などを無作為に変異させることができる。したがって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ親和性成熟を、それぞれ重鎖ＣＤＲ３または軽鎖ＣＤＲ３に相補的なＰＣＲプライマーを使用してＶ$_H$領域およびＶ$_L$領域を増幅させることによって行うことができる。このプロセスでは、プライマーは、得られたＰＣＲ産物がＶ$_H$および／またはＶ$_L$のＣＤＲ３領域に無作為な変異が導入されているＶ$_H$セグメントおよびＶ$_L$セグメントをコードするように、ある特定の位置が４つのヌクレオチド塩基の無作為な混合物で「スパイク」されている。これらの無作為に変異したＶ$_H$セグメントおよびＶ$_L$セグメントを試験して、ＭＣＴ１１に対する結合親和性を決定することができる。特定の例では、Ｖ$_H$のアミノ酸配列は配列番号１である。他の例では、Ｖ$_L$のアミノ酸配列は配列番号５である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体は、抗体または抗原結合断片がグリコシル化される範囲を増加または減少させるように変化している。１

またはそれを超えるグリコシル化部位が作出されるか除去されるようにアミノ酸配列を変化させることによって、グリコシル化部位を付加または欠失させ得る。抗体がＦｃ領域を含む場合、この領域に結合した炭水化物を変化させ得る。哺乳動物細胞によって産生される未変性抗体は、典型的には、Ｆｃ領域のCH_2ドメインのＡｓｎ２９７へのＮ結合によって一般に結合される二分岐の分岐オリゴサッカリドを含む。いくつかの例では、抗体（例えば、ＭＣＴ１１に特異的な抗体）は、Ｆｃ（例えば、ヒトＩｇＧ１　ＦｃまたはヒトＩｇＧ４　ｆｃ）、アフコシル化Ｆｃ、または非ＦｃＲ結合Ｆｃを含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１５（１）：２６－３２，１９９７を参照のこと。オリゴサッカリドは、種々の炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐オリゴサッカリド構造の「ステム」中のＧｌｃＮＡｃに結合したフコースを含み得る。いくつかの実施形態では、ある特定の改善された性質を有する抗体バリアントを作出するために、抗体中のオリゴサッカリドを改変し得る。

【０１３９】

バイセクト型オリゴサッカリドを有する抗体バリアントをさらに提供する（例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴサッカリドがＧｌｃＮＡｃによって二分されている）。かかる抗体バリアントは、フコシル化が低下し得る。いくつかの例では、ＭＣＴ１１に特異的な抗体は、アフコシル化Ｆｃを含む。Ｆｃ領域に結合したオリゴサッカリド中に少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体バリアントも提供する。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、開示の抗体の定常領域は、抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を最適にするための１またはそれを超えるアミノ酸置換を含む。ＩｇＧ　Ａｂの血清半減期は、新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）によって制御される。したがって、いくつかの実施形態では、抗体は、ＦｃＲｎへの結合を増加させるアミノ酸置換を含む。かかる置換の非限定的な例としては、ＩｇＧ定常領域での置換Ｔ２５０ＱおよびＭ４２８Ｌ（例えば、Ｈｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１７６（１）：３４６－３５６，２００６を参照のこと）；Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ（「ＬＳ」変異、例えば、Ｚａｌｅｖｓｋｙ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２８（２）：１５７－１５９，２０１０を参照のこと）；Ｎ４３４Ａ（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１８（１２）：１７５９－１７６９，２００６を参照のこと）；Ｔ３０７Ａ、Ｅ３８０Ａ、およびＮ４３４Ａ（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１８（１２）：１７５９－１７６９，２００６を参照のこと）；ならびにＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、およびＴ２５６Ｅ（例えば、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２８１（３３）：２３５１４－２３５２４，２００６を参照のこと）を含む。開示の抗体および抗原結合断片を、上記列挙の置換のうちのいずれかを含むＦｃポリペプチドに連結するか前述のポリペプチドを含めることができる（例えば、Ｆｃポリペプチドは、Ｍ４２８Ｌ置換およびＮ４３４Ｓ置換を含むことができる）。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の抗体を、追加の非タンパク質性部分を含むようにさらに改変し得る。抗体の誘導体化に好適な部分としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／マレイン酸無水物コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、およびデキストランまたはポリ（ｎ－ビニル　ピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ　ｏｘｉｄｅ）／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙

げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中で安定性であるので製造において有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量のポリマーであってよく、分岐または非分岐であってよい。抗体へのポリマーの結合数は変動する場合があり、１つを超えるポリマーが結合する場合、ポリマーは、同一分子または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数および／またはタイプを、定義された条件下での適用において抗体誘導体が使用されるかどうかなど、改善されるべき抗体の特定の性質または機能が挙げられるがこれらに限定されない検討事項に基づいて決定することができる。

【０１４２】

ＩＶ．追加の説明

同一のエピトープ（例えば、開示のモノクローナル抗体が結合する同一のＭＣＴ１１エピトープ）に特異的に結合する抗体および抗原結合断片を、例えば、所望の結合特性を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって同定および単離することができる。いくつかの例では、ファージディスプレイライブラリーを生成し、所望の結合特性（例えば、ＭＣＴ１１の結合）を保有する抗体についてスクリーニングする。かかる方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００１）；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３）；Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；およびＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）に記載されている。

【０１４３】

ある特定のファージディスプレイ法では、V_H遺伝子およびV_L遺伝子のレパートリーを、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって個別にクローン化し、ファージライブラリー中で無作為に組換え、次いで、例えば、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５（１９９４）に記載のように、抗原結合ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは、典型的には、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片またはＦａｂ断片のいずれかとして抗体断片をディスプレイする。免疫供給源由来のライブラリーは、ハイブリドーマの構築を必要とせずに免疫原に高い親和性を示す抗体を提供する。あるいは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）に記載のように、ナイーブレパートリーを、（例えば、ヒトから）クローン化して、いかなる免疫も用いずに広範な非自己抗原、さらに自己抗原に対する抗体の単一の供給源を提供することができる。最後に、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８（１９９２）に記載のように、幹細胞から非再編成Ｖ－遺伝子セグメントをクローニングし、高可変ＣＤＲ３領域をコードし、かつｉｎ ｖｉｔｒｏで再編成を達成するための無作為配列を含むＰＣＲプライマーを使用することによってナイーブライブラリーを合成することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーを記載している特許公報としては、例えば、米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許出願公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７／０２９２９３６号、および同第２００９／０００２３６０が挙げられる。以下

の実施例の節に開示の競合的結合アッセイに類似の競合的結合アッセイを使用して、所望の結合特性を有する抗体を選択することができる。

【０１４４】

いくつかの例では、目的のエピトープ（例えば、ＭＣＴ１１エピトープ）に結合する抗体を、結合アッセイにおいて、前述の抗体が、本明細書中に提供した抗体と交差競合する（例えば、統計的に有意な様式でその結合を競合的に阻害する）能力に基づいて同定することができる。

【０１４５】

ＭＣＴ１１の同一のエピトープ（例えば、開示のモノクローナル抗体が結合する同一のＭＣＴ１１エピトープ）に結合するヒト抗体を、任意の好適な方法を使用して産生することができる。かかる抗体を、例えば、抗原チャレンジに応答してインタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように改変されているトランスジェニック動物への免疫原の投与によって調製し得る。かかる動物は、典型的には、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含み、この遺伝子座は、内因性免疫グロブリン遺伝子座が置換されているか、あるいは染色体外に存在するか、あるいは動物の染色体中に無作為に組み込まれている。かかるトランスジェニックマウスでは、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に、不活化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得る方法の概説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照のこと。例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）テクノロジーを記載している米国特許第６，０７５，１８１号および同第６，１５０，５８４号；ＨＵＭＡＢ（登録商標）テクノロジーを記載している米国特許第５，７７０，４２９号；Ｋ－Ｍ　ＭＯＵＳＥ（登録商標）テクノロジーを記載している米国特許第７，０４１，８７０号、およびＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）テクノロジーを記載している米国特許出願公開第２００７／００６１９００号も参照のこと）。かかる動物によって生成されたインタクトな抗体由来のヒト可変領域を、例えば、異なるヒト定常領域との組み合わせによってさらに改変し得る。

【０１４６】

また、同一のエピトープに結合する追加のヒト抗体を、ハイブリドーマベースの方法によって作製することができる。ヒトモノクローナル抗体産生のためのヒト骨髄腫細胞株およびマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞株が記載されている（例えば、Ｋｏｚｂｏｒ　Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８７）；およびＢｏｅｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９１）を参照のこと）。また、ヒトＢ細胞ハイブリドーマテクノロジーによって生成されヒト抗体は、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。さらなる方法には、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生を記載）およびＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ　Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載）に記載の方法が挙げられる。また、ヒトハイブリドーマテクノロジー（トリオーマテクノロジー）は、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ　ａｎｄ　Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）およびＶｏｌｌｍｅｒｓ　ａｎｄ　Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｆｉｎｄｉｎｇｓ　ｉｎ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　ａｎｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）に記載されている。また、ヒト抗体を、ヒト由来ファージディスプレイライブラリーから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成し得る。次いで、かかる可変ドメイン配列を、所望のヒト定常ドメインと組み合わせることができる。

【０１４７】

Ｂ．ポリヌクレオチドおよび発現

本明細書中に記載のＭＣＴ１１に特異的に結合する抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、またはコンジュゲートのアミノ酸配列をコードする核酸分子（例えば、ＤＮＡ、ｃＤＮＡ、またはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ））も提供する。これらの分子をコードする核酸を、本明細書中に提供したアミノ酸配列（表１に列挙したV_H配列およびV_L配列ならびに各ＣＤＲ配列など）、当該分野で入手可能な配列（フレームワーク配列または定常領域配列など）、および遺伝暗号を使用して容易に産生することができる。遺伝暗号を使用して、種々の機能的に等価な核酸配列（配列は異なるが、同一の抗体配列をコードするか、あるいはV_Lおよび／またはV_H核酸配列を含むコンジュゲートまたは融合タンパク質をコードする核酸など）を構築することができる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、それぞれ配列番号２、３、および４の重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３をコードし、それぞれ配列番号６、７、および８の軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３をコードする。いくつかの実施形態では、核酸分子は、それぞれ配列番号１および５のV_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの両方をコードする。

【０１４８】

また、開示の核酸配列の縮重バリアントを開示する。コード配列のサイレント変異は、遺伝暗号の縮重（すなわち、重複）に起因し、それにより、１つ以上のコドンが同一のアミノ酸残基をコードすることができる。したがって、例えば、ロイシンを、ＣＴＴ、ＣＴＣ、ＣＴＡ、ＣＴＧ、ＴＴＡ、またはＴＴＧがコードすることができる；セリンを、ＴＣＴ、ＴＣＣ、ＴＣＡ、ＴＣＧ、ＡＧＴ、またはＡＧＣがコードすることができる；アスパラギンを、ＡＡＴまたはＡＡＣがコードすることができる；アスパラギン酸を、ＧＡＴまたはＧＡＣがコードすることができる；システインを、ＴＧＴまたはＴＧＣがコードすることができる；アラニンを、ＧＣＴ、ＧＣＣ、ＧＣＡ、またはＧＣＧがコードすることができる；グルタミンを、ＣＡＡまたはＣＡＧがコードすることができる；チロシンを、ＴＡＴまたはＴＡＣがコードすることができる；イソロイシンを、ＡＴＴ、ＡＴＣ、またはＡＴＡがコードすることができる。

【０１４９】

開示の核酸配列を、特定の宿主細胞（ヒト、マウス、または細菌など）中での発現のためにコドン最適化することができる。特定の種についてのコドン優先度およびコドン使用頻度の表を使用することにより、前述の特定の種のコドン使用優先度を利用してタンパク質産物（開示のモノクローナル抗体など）をコードする単離された核酸分子を操作することができる。例えば、核酸を、目的の特定の生物（例えば、モノクローナル抗体を発現するための生物）によって優先的に使用されるコドンを有するようにデザインすることができる。いくつかの例では、核酸を、ヒトでの発現のためにコドン最適化する。いくつかの例では、核酸を、特定のタンパク質発現系（細菌、酵母、昆虫、またはＣＨＯの発現系など）のためにコドン最適化する。

【０１５０】

開示の核酸を、任意の好適な方法（例えば、適切な配列のクローニングまたは標準的な方法による直接的な化学合成が挙げられる）によって調製することができる。いくつかの例では、開示の核酸を、クローニング技術によって調製する。好適なクローニング技術および配列決定技術の例を、例えば、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，４th ｅｄ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１２）およびＡｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．）（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、増補含む）に見出すことができる。また、核酸を、増幅法によって調製することができる。増幅法としては、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、転写ベースの増幅系（ＴＡＳ）、自己持続性配列複製系（３ＳＲ）、およびＱβレプリカーゼ増幅系（ＱＢ）が挙げられる。多種多様のクローニング方法論およびｉｎ ｖｉｔｒｏ増幅方法論が以前に記載されている。

いくつかの例では、開示の核酸を、直接化学合成によって調製する。多数の化学合成法が記載されている（例えば、Ｎａｒａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：９０－９９，１９７９のホスホトリエステル法；Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：１０９－１５１，１９７９のホスホジエステル法；Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．２２：１８５９－１８６２，１９８１のジエチルホスホルアミダイト法；例えば、Ｎｅｅｄｈａｍ－ＶａｎＤｅｖａｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：６１５９－６１６８，１９８４に記載の自動合成機を使用したＢｅａｕｃａｇｅ＆Ｃａｒｕｔｈｅｒｓ，Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔｓ．２２（２０）：１８５９－１８６２，１９８１に記載の固相ホスホルアミダイトトリエステル法；および米国特許第４，４５８，０６６号の固体支持法）。化学合成により一本鎖オリゴヌクレオチドが産生される。これを、相補配列を用いたハイブリッド形成、またはテンプレートとして一本鎖を使用したＤＮＡポリメラーゼでの重合によって二本鎖ＤＮＡに変換することができる。ＤＮＡの化学合成は一般に約１００塩基の配列に制限されるが、より短い配列のライゲーションによってより長い配列が得られる場合がある。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、開示の核酸は、宿主細胞（例えば、ヒト細胞、Ｔ細胞、疲弊Ｔ細胞、タンパク質発現細胞（例えば、細菌、昆虫、酵母、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、ヒト胎児由来腎臓（ＨＥＫ２９３））中での発現のための発現ベクター（例えば、ウイルスベクター、プラスミド、または他のビヒクル）中に含まれる。いくつかの例では、ベクターは、選択マーカー（抗生物質耐性遺伝子（例えば、ピューロマイシン）またはレポーター遺伝子（例えば、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）など）を含む。他の例では、選択マーカーおよび／またはレポーターは、ベクター中に含まれない。いくつかの例では、発現ベクターは、開示の核酸分子に作動可能に連結されたプロモーターを含む。例えば、プロモーターを、本明細書中に開示のＭＣＴ１１に特異的なモノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、または抗体コンジュゲートをコードする核酸に作動可能に連結することができる。プロモーターは、構成性または誘導性であり得る。プロモーターは、目的の任意のプロモーター（サイトメガロウイルスプロモーターが挙げられる）であり得る。典型的な発現ベクターは、タンパク質（例えば、開示のＭＣＴ１１特異的抗体）をコードするＤＮＡの発現の制御に有用な配列（例えば、適切なプロモーター、エンハンサー、転写および翻訳ターミネーター、開始配列、タンパク質コード遺伝子の前の開始コドン（すなわち、ＡＴＧ）、イントロンのスプライシングシグナル、ｍＲＮＡの適切な翻訳を可能にするための遺伝子の正確な読み枠の維持のための配列、および終止コドン）を含むことができる。ベクターは、選択マーカー（薬物耐性（例えば、アンピシリン耐性またはテトラサイクリン耐性）をコードするマーカーなど）をコードすることができる。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、開示の核酸は、ウイルスベクター中に含まれる。使用することができる例示的なウイルスベクターとしては、トリ、マウス、およびヒト起源のポリオーマ、ＳＶ４０、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、ヘルペスウイルス（ＨＳＶおよびＥＢＶが挙げられる）、シンドビス・ウイルス、アルファウイルス、およびレトロウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。また、バキュロウイルス（Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ多核多角体病ウイルス（ｍｕｌｔｉｎｕｃｌｅａｒ ｐｏｌｙｈｅｄｒｏｓｉｓ ｖｉｒｕｓ）；ＡｃＭＮＰＶ）ベクターを使用することができる。他の好適なベクターとしては、オルトポックスベクター、アビポックスベクター、鶏痘ベクター、カプリポックスベクター、スイポックスベクター、レンチウイルスベクター、アルファウイルスベクター、およびポリオウイルスベクターが挙げられる。ベクターの具体例は、ポックスウイルスベクター（ワクシニアウイルス、鶏痘ウイルス、および高弱毒化ワクシニアウイルス（ＭＶＡ）、アデノウイルス、およびバキュロウイルスなど）である。有用なポックスウイルスとしては、オルトポックス、スイポックス、アビポックス、およびカプリポックスの各ウイルスが挙げられる。オ

ルトポックスとしては、ワクシニア、エクトロメリア、およびアライグマポックスが挙げられる。有用なオルトポックスの一例は、ワクシニアである。アビポックスとしては、鶏痘、カナリヤポックス、およびハトポックスが挙げられる。カプリポックスとしては、ヤギポックスおよびヒツジポックスが挙げられる。１つの例では、スイポックスはブタポックスである。使用することができる他のウイルスベクターとしては、他のＤＮＡウイルス（ヘルペスウイルスおよびアデノウイルスなど）、およびＲＮＡウイルス（レトロウイルスおよびポリオなど）が挙げられる。細胞（例えば、Ｔ細胞、疲弊Ｔ細胞、細菌、酵母、昆虫、ＣＨＯ、ＨＥＫ２９３、ヒト）中での発現および複製が可能な生物学的に機能的なウイルスおよびプラスミドのＤＮＡベクターは公知であり、当業者は好適なベクターを同定することができる。

【０１５３】

開示の核酸または開示の核酸をコードするベクターを、宿主細胞中にてｉｎ　ｖｉｔｒｏで、または宿主生物の細胞中にてｉｎ　ｖｉｖｏで、細胞へのＤＮＡ移入によって発現させることができる。いくつかの例では、本明細書中に開示の核酸またはベクターを、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで発現させる。宿主細胞は、原核生物または真核生物の宿主細胞であり得る。多数の発現系は、タンパク質の発現のために利用可能である（大腸菌、他の細菌宿主、酵母、昆虫、または種々の真核生物細胞（ＣＯＳ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、ＨｅＬａ、骨髄腫細胞、ヒト胎児由来腎臓（ＨＥＫ２９３）株など）が挙げられる）。これらの細胞株のうちのいずれかを使用して、本明細書中に開示の抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートを発現させることができる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、Ｔ細胞または疲弊Ｔ細胞である。安定な移入方法（外来ＤＮＡが宿主中で継続的に保持されることを意味する）が使用され得る。

【０１５４】

開示の核酸を最適に発現させるために、発現カセットまたはベクターは、例えば、転写を指示するための強力なプロモーター、翻訳開始のためのリボソーム結合部位（例えば、内部リボゾーム結合配列）、および転写／翻訳ターミネーターを含むことができる（使用することができる）。細菌細胞（大腸菌など）における発現のために、プロモーター（Ｔ７、ｔｒｐ、ｌａｃ、またはラムダプロモーターなど）、リボソーム結合部位、および好ましくは転写終結シグナルを使用することができる。ヒトなどの真核細胞については、調節配列は、例えば、免疫グロブリン遺伝子、ＨＴＬＶ、ＳＶ４０、またはサイトメガロウイルス由来のプロモーターおよび／またはエンハンサー、ならびにポリアデニル化配列を含むことができ、スプライスドナー配列および／またはスプライスアクセプター配列（例えば、ＣＭＶおよび／またはＨＴＬＶスプライスアクセプター配列およびドナー配列）をさらに含むことができる。追加の操作エレメントとしては、リーダー配列、終結コドン、ポリアデニル化シグナル、ならびに核酸配列の適切な転写およびその後の翻訳に必要な任意の他の配列が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５５】

開示の核酸またはベクターを、任意の好適な方法（例えば、形質転換）によって宿主細胞中に導入することができる。以下などの多数の形質転換法が公知である：化学的方法（例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション）、物理的方法（例えば、エレクトロポレーション、微量注入、粒子衝突）、融合（例えば、リポソーム）、リポフェクション、ヌクレオフェクション、受容体媒介エンドサイトーシス（例えば、ＤＮＡ－タンパク質複合体、ウイルスエンベロープ／キャプシド－ＤＮＡ複合体）、パーティクルガン加速法（遺伝子銃）、または組換えウイルスなどのウイルスによる生物学的感染（Ｗｏｌｆｆ，Ｊ．Ａ．，ｅｄ，Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｂｉｒｋｈａｕｓｅｒ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＵＳＡ（１９９４））。レトロウイルスによる感染の場合、感染レトロウイルス粒子が標的細胞によって吸収され、それにより、レトロウイルスＲＮＡゲノムが逆転写され、得られたプロウイルスが細胞ＤＮＡ中に組み込まれる。首尾よく形質転換された細胞を、ベクター中に含まれる遺伝子（ａｍｐ、ｇｐｔ、ｎｅｏ、およびｈｙｇ遺伝子など）によって付与された抗生物質耐性によって選択することができる。

【０１５６】
コードされた産物の生物学的活性を減少させることなく開示の核酸を改変することができる。例えば、標的分子のクローニング、発現、または融合タンパク質への組み込みを容易にするために改変することができる。かかる改変としては、例えば、終結コドン、都合よく配置された制限部位を作製するための配列、および開始部位を提供するためにアミノ末端にメチオニンを付加するための配列、または精製ステップで役立てるためのさらなるアミノ酸（ポリＨｉｓなど）が挙げられる。
【０１５７】
抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、およびコンジュゲートを、（必要に応じてエフェクター分子または検出可能なマーカーに連結された）ＶＨおよび／またはＶＬを含む個別のタンパク質として発現させることができるか、融合タンパク質として発現させることができる。また、イムノアドヘシンを発現させることができる。したがって、いくつかの例では、V_HおよびV_L（例えば、配列番号２、３、および４のＣＤＲ配列を含むV_H、ならびに配列番号６、７、および８のＣＤＲ配列を含むV_L）ならびにイムノアドヘシンをコードする核酸を提供する。核酸配列は、必要に応じてリーダー配列をコードすることができる。
【０１５８】
ｓｃＦｖを作製するために、V_HおよびV_LをコードするＤＮＡ断片を、V_H配列およびV_L配列を可動性リンカーによって接合されたV_LドメインおよびV_Hドメインを有する連続的な単鎖タンパク質として発現することができるように、可動性リンカーをコードする（例えば、アミノ酸配列（$Gly_4-Ser)_3$をコードする）別の断片に作動可能に連結することができる（例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２（４８７７）：４２３－４２６，１９８８；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８５（１６）：５８７９－５８８３，１９８８；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４，１９９０；Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ（Ｅｄｓ．），Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｖｏｌｓ．１－２，２nd ｅｄ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，２０１０；Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄ（Ｅｄ．），Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２nd ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１４を参照のこと）。必要に応じて、切断部位（フューリン切断部位など）を、リンカー中に含めることができる。ｓｃＦｖは、一価（例えば、単一のV_HおよびV_Lを使用する場合のみ）、二価（２つのV_HおよびV_Lを使用する場合）、または多価（２つを超えるV_HおよびV_Lを使用する場合）であり得る。ＭＣＴ１１および別の抗原に特異的に結合する多重特異性または多価の抗体が生成され得る。コードされたV_HおよびV_Lは、必要に応じて、V_HドメインとV_Lドメインとの間にフューリン切断部位を含むことができる。核酸分子がＤＶＤ－Ｉｇ（商標）形式で二重特異性抗体をコードする場合などにおいて、リンカーをコードすることもできる。
【０１５９】
任意の好適な抗体および抗原結合断片の発現および単離方法が使用され得る；硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティカラム、およびカラムクロマトグラフィが挙げられる（一般に、Ｓｉｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．），Ｂａｓｉｃ ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００９を参照のこと）。さらなる非限定的な例は、Ａｌ－Ｒｕｂｅａｉ（Ｅｄ．），Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ，Ｄｏｒｄｒｅｃｈｔ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，２０１１に提供されている。単離された抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートは、純度１００％である必要はない。いくつかの例では、単離された抗体は、有害な夾雑物（例えば、ヒトに投与した場合に有害な組成物）を実質的に含まない。

【０１６０】
哺乳動物細胞および細菌（大腸菌など）に由来する抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、およびコンジュゲートの発現方法、ならびに／または適切な活性形態に再度折りたたむ方法は記載されており、本明細書中に開示の抗体に適用可能である。例えば、Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄ（Ｅｄ．），Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２０１４、Ｓｉｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．），Ｂａｓｉｃ ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００９、およびＷａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４１（６２４２）：５４４－５４６，１９８９を参照のこと。

【０１６１】
Ｃ．組成物および投薬量
薬学的に許容され得る担体中に開示のモノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、かかる分子をコードする核酸分子またはベクターのうちの１つまたは複数を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、ＭＣＴ１１に特異的なモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を含む。組成物は、例えば、がん（または腫瘍）の処置、Ｔ細胞のエフェクター機能の増加、Ｔ細胞疲弊に対する耐性の増加（または逆にＴ細胞疲弊の減少）、免疫療法に対する被験体の応答の増加、またはこれらの効果の組み合わせに有用である。いくつかの例では、組成物は、免疫療法に対する被験体の応答の増加、例えば、チェックポイント阻害剤、腫瘍溶解性ウイルス（例えば、Ｔ－ＶＥＣ）、または養子細胞移入（ＡＣＴ）治療に対する応答の増加に有用である。いくつかの例では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６、および／またはそのリガンドを標的にする阻害剤である。非限定的な具体例では、チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、セミプリマブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブである。

【０１６２】
組成物を、被験体への投与のためのキット中などの単位投薬形態で調製することができる。投与の量およびタイミングは、所望の目的を達成するために投与する医師の裁量に任されている。組成物を、全身投与または局所投与のために製剤化することができる。１つの例では、抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子を、非経口投与（静脈内投与など）のために製剤化する。

【０１６３】
いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも７０％（少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．９％、または少なくとも９９．９９％など）の純度である。いくつかの実施形態では、組成物は、１０％未満（５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１％未満、０．５％未満、またはそれ未満など）の夾雑物（他のタンパク質または高分子（例えば、ヒト、細菌、酵母）など）を含む。

【０１６４】
組成物は、薬学的に許容され得る担体（水性担体など）に溶解されたＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子もしくはベクターの溶液であり得る。種々の水性担体（例えば、緩衝化食塩水など）を使用することができる。これらの溶液は無菌であり、一般に、望ましくない物質を含まない。これらの組成物を、任意の好適な技術によって滅菌し得る。組成物は、ｐＨ調整剤および緩衝剤、毒性調整剤などの生理学的条件に近づけることが必要な場合の薬学的に許容され得る補助剤（例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム

、塩化カリウム、塩化カルシウム、および乳酸ナトリウムなど）を含み得る。これらの製剤中の抗体の濃度は大きく変動する可能性があり、選択される特定の投与様式および被験体のニーズに従って、主に流体の体積、粘度、および体重などに基づいて選択される。

【０１６５】

任意の好適な方法が、投与可能な組成物を調製するために使用され得る；非限定的な例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ ｅｄ．，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１３などの刊行物に提供されている。いくつかの実施形態では、組成物は、液体製剤であり、開示のＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートのうちの１つまたは複数を、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．５ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、または約１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、約５ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、約１０ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、約１５ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、約２０ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約２５ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約３０ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約３５ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約４０ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約４５ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ，約０．５ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約１ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約５ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約１５ｍｇ／ｍｌ、約０．５ｍｇ／ｍｌ～約１５ｍｇ／ｍｌ、約１ｍｇ／ｍｌ～約１５ｍｇ／ｍｌ、約５ｍｇ／ｍｌ～約１５ｍｇ／ｍｌ、約１０ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約１５ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約２０ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌ、約１０ｍｇ／ｍｌ～約４０ｍｇ／ｍｌ、約１０ｍｇ／ｍｌ～約３０ｍｇ／ｍｌ、または約１５ｍｇ／ｍｌ～約３０ｍｇ／ｍｌの濃度で含む。非限定的な具体例では、組成物は、約１０～２５ｍｇ／ｍｌまたは約５０～２００ｍｇ／ｍｌの本明細書中に開示された開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、組成物は、開示のＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートのうちの１つまたは複数を、約０．１ｍｇ／ｍｌ、０．２ｍｇ／ｍｌ、０．３ｍｇ／ｍｌ、０．４ｍｇ／ｍｌ、０．５ｍｇ／ｍｌ、０．６ｍｇ／ｍｌ、０．７ｍｇ／ｍｌ、０．８ｍｇ／ｍｌ、０．９ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌ、２ｍｇ／ｍｌ、３ｍｇ／ｍｌ、４ｍｇ／ｍｌ、５ｍｇ／ｍｌ、６ｍｇ／ｍｌ、７ｍｇ／ｍｌ、８ｍｇ／ｍｌ、９ｍｇ／ｍｌ、１０ｍｇ／ｍｌ、１１ｍｇ／ｍｌ、１２ｍｇ／ｍｌ、１３ｍｇ／ｍｌ、１４ｍｇ／ｍｌ、１５ｍｇ／ｍｌ、１６ｍｇ／ｍｌ、１７ｍｇ／ｍｌ、１８ｍｇ／ｍｌ、１９ｍｇ／ｍｌ、２０ｍｇ／ｍｌ、２５ｍｇ／ｍｌ、３０ｍｇ／ｍｌ、３５ｍｇ／ｍｌ、４０ｍｇ／ｍｌ、４５ｍｇ／ｍｌ、または５０ｍｇ／ｍｌの濃度で含む。いくつかの例では、組成物は、少なくとも１ｍｇ、少なくとも１０ｍｇ、少なくとも２５ｍｇ、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、または少なくとも５００ｍｇ、例えば、１ｍｇ～１ｇ、例えば、１ｍｇ～５００ｍｇ、または１０～１００ｍｇの開示のＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートのうちの１つまたは複数を含む。

【０１６７】

開示のＭＣＴ１１抗体、その抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、かかる分子をコードする核酸またはベクターを含む組成物を凍結乾燥形態で提供し、投与前に好適な無菌溶液で再水和することができる。次いで、溶液を、０．９％塩化ナトリウム（ＵＳＰ）を含む輸液バッグに添加し、典型的には、０．５～１５ｍｇ／ｋｇ体重の投薬量で投与することができる。１９９７年のリツキシマブの承認以来、米国で販売されている抗体薬の投与においては当該分野で相当な経験が積まれている。組成物を、静注またはボーラスよりもむしろ低速注入によって投与することができる。１つの例では、より高い負荷用量を投与し、続いてより低いレベルの維持量を投与する。例えば、４ｍｇ／ｋｇの最初の負荷用量をおよそ９０分間にわたって注入し、その後、前の用量に高い忍容性が認めら

れた場合、３０分間にわたる２ｍｇ／ｋｇの維持量を４～８週間にわたって毎週注入し得る。

【０１６８】

調節放出非経口製剤を、埋込剤、油性注射液として、または粒子システムとして作製することができる。タンパク質送達システムの概観については、Ｂａｎｇａ，Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ，ａｎｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｌａｎｃａｓｔｅｒ，ＰＡ：Ｔｅｃｈｎｏｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．，１９９５を参照のこと。粒子システムとしては、ミクロスフェア、微粒子、マイクロカプセル、ナノカプセル、ナノスフェア、およびナノ粒子が挙げられる。マイクロカプセルは、セントラルコアとして活性タンパク質剤（細胞毒素または薬物など）を含む。ミクロスフェアでは、活性タンパク質剤は、粒子の至る所に分散している。１μｍ未満の粒子、ミクロスフェア、およびマイクロカプセルは、一般に、それぞれ、ナノ粒子、ナノスフェア、およびナノカプセルと称され、静脈内投与することができる。微粒子は、典型的には、直径がおよそ１００μｍであり、皮下または筋肉内に投与される。例えば、Ｋｒｅｕｔｅｒ，Ｃｏｌｌｏｉｄａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｊ．Ｋｒｅｕｔｅｒ（Ｅｄ．），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．２１９－３４２，１９９４；およびＴｉｃｅ ａｎｄ Ｔａｂｉｂｉ，Ｔｒｅａｔｉｓｅ ｏｎ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ：Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌｓ，Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ａ．Ｋｙｄｏｎｉｅｕｓ（Ｅｄ．），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ：Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．３１５－３３９，１９９２を参照のこと。

【０１６９】

ポリマーを、本明細書中に開示の組成物のイオン調節放出のために使用することができる。調節薬物送達における使用のためにデザインされた分解性または非分解性のポリマーマトリックスなどの任意の好適なポリマーが使用され得る。あるいは、タンパク質の調節放出のためのマイクロキャリアとしてヒドロキシアパタイトが使用されている。さらに別の態様では、調節放出および脂質でカプセル化した薬物の薬物ターゲティングのためにリポソームを使用する。

【０１７０】

Ｄ．使用方法

Ｔ細胞疲弊を処置するかＴ細胞のエフェクター機能を増加させるためにＭＣＴ１１抗体（本明細書中に提供したもののうちの１つまたは複数など）を使用する方法を本明細書中に開示する。例えば、治療有効量の１またはそれを超えるＭＣＴ１１抗体（本明細書中に提供したもののうちの１つまたは複数など）を、被験体（免疫療法（例えば、ＡＣＴ治療）で処置することができるがんなどのがんを有する被験体など）に投与することができる。いくつかの例では、単回用量のＭＣＴ１１抗体（またはその断片もしくはコンジュゲート）を投与する。いくつかの例では、複数回用量のＭＣＴ１１抗体（またはその断片もしくはコンジュゲート）を、少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回、またはそれを超える回数の個別の用量などで投与する。いくつかの例では、核酸分子（ＭＣＴ１１抗体（またはその断片もしくはコンジュゲート）をコードするベクターなど）を、（例えば、１回またはそれを超える個別の用量で、例えば、少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回、またはそれを超える回数の個別の用量で）投与する。

【０１７１】

いくつかの例では、開示の方法で使用されるＭＣＴ１１抗体は、本明細書中に提供したものである（例えば、モノクローナルＭＣＴ１１抗体またはＭＣＴ１１に特異的な抗原結合断片）。非限定的な例では、開示の方法で使用されるＭＣＴ１１抗体は、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合し、それぞれ配列番号１の可変重鎖（V_H）ドメインおよび配列番号５の可変軽鎖（V_L）ドメインを含む。さらなる例では、開示の

方法で使用されるＭＣＴ１１抗体は、モノカルボン酸輸送体１１（ＭＣＴ１１）に特異的に結合し、配列番号１に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、それぞれ配列番号２、３、および４の可変重鎖（V_H）のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む；配列番号５に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、それぞれ配列番号６、７、および８の可変軽鎖（V_L）のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む。

【０１７２】

いくつかの例では、開示の方法で使用されるＭＣＴ１１抗体は、市販のＭＣＴ１１抗体（ＭＣＴ１１拮抗性抗体またはＭＣＴ１１に特異的な抗原結合断片など）である（例えば、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙの抗ＭＣＴ１１抗体（Ｇ－４）ｓｃ－５１５１４５；ＵＳＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅの抗ＳＬＣ１６Ａ１１（品目番号：０４１８０２－ＡＰＣ．２００）；ＭｙＢｉｏＳｏｕｒｃｅの抗ＭＣＴ１１（カタログ番号：ＭＢＳ８２９２６５２）；ＡｂｃａｍのＭＣＴ－ＭＣＴ１１（ａｂ２３０８４５）；Ａｂｃａｍの抗ＭＣＴ１／モノカルボン酸輸送体１抗体（ＥＲＲ１３７０６（Ｂ））（Ａｂ１７９８３２）；ＴｈｅｒｍｏのＳＬＣ１６Ａ１１ポリクローナル抗体（カタログ番号：ＰＡ５－９８７１０）；ＢｉｏｒｂｙｔのＳＬＣ１６Ａ１１抗体（カタログ番号：Ｏｒｂ３７６０９５））。いくつかの例では、ＭＣＴ１１抗体は、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、またはＭＣＴ１１および別の抗原に特異的に結合する二重特異性抗体の一部である。他の抗原は、Ｔ細胞特異的抗原であり得る。他の抗原の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＰＤ－１、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＣＤ１０５、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３／ＨＡＶＣＲ２、ＮＲＰ１、またはＦＡＳ。

【０１７３】

いくつかの例では、方法は、Ｔ細胞を有効量の本明細書中に開示のモノクローナル抗体と接触させるか、あるいは本明細書中に開示のモノクローナル抗体をコードする核酸分子またはベクターをＴ細胞中で発現させ、それにより、Ｔ細胞疲弊を低下させるか、Ｔ細胞のエフェクター機能を増加させることを含む。いくつかの例では、接触することは、疲弊Ｔ細胞またはエフェクター機能が低下したＴ細胞を有する被験体に投与することを含む。いくつかの例では、被験体は、がんを有するか、あるいは、免疫療法（例えば、アベマシクリブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、パルボシクリブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、レラトリマブ、リボシクリブ、ウレレマブ、ウトリムマブ、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療（例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）（例えば、チサゲンレクロイセル））、または操作されたＴＣＲもしくは腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ））、および腫瘍溶解性ウイルス（例えば、タリモジーン・ラハーパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ））を受けているか、受ける予定である。

【０１７４】

いくつかの例では、Ｔ細胞を、接触させるステップ前に被験体（例えば、ドナー被験体、または疲弊Ｔ細胞もしくはエフェクター機能が低下したＴ細胞を有する被験体）から単離する。いくつかの例では、Ｔ細胞は、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）である。いくつかの例では、Ｔ細胞は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）である。いくつかの例では、Ｔ細胞は、腫瘍特異的抗原（例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＢＣＭＡ、ＭＵＣ１、ＰＳＡ、ＣＥＡ、ＨＥＲ１、ＨＥＲ２、ＴＲＰ－２、ＥｐＣＡＭ、ＧＰＣ３、メソテリン１（ＭＳＬＮ）、またはＥＧＦＲのうちの１つまたは複数）に反応性である。いくつかの例では、Ｔ細胞は、疲弊Ｔ細胞である。いくつかの例では、Ｔ細胞は、終末疲弊Ｔ細胞である。細胞（例えば、ＰＢＭＣ、Ｔ細胞、疲弊Ｔ細胞）を、被験体（例えば、被験体由来の血液試料（例えば、静脈血試料）、生検（例えば、腫瘍試料）、他の試料）から単離することができる。目的の細胞を単離するためのいくつかの技術が公知である（例えば、密度遠心分離（Ｆｉｃｏｌｌアプローチ）、細胞調製管（ＣＰＴ）による単離、またはＳｅｐＭａｔｅ（商標）管による単離）。いくつかの例では、アフェレーシス（ａｐｈｅｒｓｉｓ）または白血球

搬出を使用する。フローサイトメトリー技術（例えば、ＦＡＣＳ）を使用して、細胞集団（例えば、被験体から単離したＰＢＭＣ）の組成を査定し、それにより、例えば、単球（例えば、ＣＤ１４）、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ４）、Ｂ細胞（例えば、ＣＤ２０）、またはＮＫ細胞（例えば、ＣＤ５６）などの細胞型を同定することができる。また、ＦＡＣＳ技術を使用して、細胞集団から特定の細胞型を富化または枯渇させる（例えば、ＣＤ１４、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２８、ＣＤ２０、ＣＤ５６、ＴＩＭ３、ＰＤ－１、またはこれらの組み合わせに陽性の細胞を富化または枯渇させる）ことができる。いくつかの例では、Ｔ細胞をＰＢＭＣ試料から単離するか、あるいはＰＢＭＣ試料中のＴ細胞を富化する（例えば、$CD3^+$細胞または$CD8^+$Ｔ細胞を単離するか富化する）。いくつかの例では、試料を、ネガティブ選択によって、例えば、望ましくない細胞型（例えば、Ｔ細胞、ナイーブまたは記憶Ｔ細胞、疲弊Ｔ細胞以外の細胞型）を選択して試料から除去することによって富化する。いくつかの例では、ＦＡＣＳを使用して、疲弊Ｔ細胞（例えば、$PD-1^{hi}$、$TIM3^+$Ｔ細胞）が試料中に存在するかどうかを査定し、それにより試料を選別して疲弊Ｔ細胞を富化するか、逆に疲弊Ｔ細胞を除去する。

【０１７５】

非限定的な具体例では、ＴＩＬを、がんまたは腫瘍を有する被験体由来の腫瘍試料（例えば、生検）から最初に単離し、その後に有効量のＭＣＴ１１特異的抗体と接触させるか、あるいは、ＴＩＬを、ＭＣＴ１１特異的抗体（例えば、本明細書中に開示のＭＣＴ１１特異的抗体のうちの１つまたは複数）をコードする核酸分子またはベクターを発現するように改変し、それにより、ＴＩＬのエフェクター機能を増加させる。かかる例では、有効量は、例えば、ＴＩＬ（例えば、被験体中のがん（または腫瘍）の腫瘍抗原に特異的なＴＩＬ）のｉｎ　ｖｉｔｒｏ拡大を改善し、そして／またはＴＩＬのエフェクター活性（例えば、サイトカイン産生の増加、細胞障害活性の増加、またはＴＩＭ３もしくはＰＤ－１などのＴ細胞疲弊マーカーの発現の減少）を改善する量であり得る。

【０１７６】

有効量の本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体を投与するか；あるいは、有効量の、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体をコードする核酸またはベクターを投与し、それにより、被験体におけるがんまたは腫瘍を処置するか、あるいは免疫療法に対する応答を増加させることによる、被験体におけるがんまたは腫瘍を処置するか、免疫療法に対する応答を増加させるか、あるいは免疫応答を増加させる方法も本明細書中に開示する。非限定的な具体例では、方法は、被験体におけるがんまたは腫瘍を処置する方法である。

【０１７７】

いくつかの例では、有効量は、被験体におけるがん（または腫瘍）の１またはそれを超える兆候または症状を予防、処置、軽減、および／または改善するのに十分な量である。例えば、被験体における腫瘍サイズまたは腫瘍量を、同一の被験体のベースライン測定値、または好適な対照と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％軽減するのに十分な量。いくつかの例では、有効量は、被験体における転移を阻害するか遅延させるのに十分な量である。例えば、被験体中に広がった腫瘍を、同一の被験体のベースライン測定値、または好適な対照と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少させることによる。いくつかの例では、有効量は、被験体の平均余命を、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、またはそれを超えて増加させる量である。他の例では、有効量は、被験体における腫瘍密度を、例えば、同一の被験体のベースライン測定値または他の好適な対照と比較して、少なくとも１０％、

少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または１００％低下させるのに十分な量である。好適な対照の非限定的な例としては、無処置の被験体または本明細書中に開示のモノクローナル抗体またはモノクローナル抗体をコードする核酸もしくはベクターを投与されていない被験体（例えば、他の薬剤または代替治療を受けている被験体）が挙げられる。さらなる例では、有効量は、腫瘍細胞を標的にして排除する（例えば、好適な対照と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、またはさらには１００％排除する）のに十分な量である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ＭＣＴ１１モノクローナル抗体の有効量は、ＭＣＴ１１を発現する少なくとも１つの細胞（例えば、疲弊Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞、または常在性記憶Ｔ細胞）によるモノカルボキシラートの輸送を遮断する量である。いくつかの実施形態では、ＭＣＴ１１モノクローナル抗体は、ＭＣＴ１１を発現する少なくとも１つの細胞（例えば、疲弊Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞、または常在性記憶Ｔ細胞）による乳酸、ピルビン酸、ケトン体、ブチラート、プロピオナート、またはスクシナートの取り込みを遮断する。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、被験体は、少なくとも１つの免疫療法（例えば、アベマシクリブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、パルボシクリブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、レラトリマブ、リボシクリブ、ウレレマブ、ウトリムマブ、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療（例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）（例えば、チサゲンレクロイセル））、または操作されたＴＣＲもしくは腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ））、および腫瘍溶解性ウイルス（例えば、タリモジーン・ラハーパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ））を受けているか、受けていたか、受ける予定である。いくつかの例では、免疫療法としては、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療、例えば、ＣＡＲ（例えば、ＣＡＲ－ＴまたはＣＡＲ－ＮＫ）、ＴＣＲ、またはＴＩＬ免疫療法が挙げられる。非限定的な具体例では、免疫療法は、ＣＡＲ－Ｔ治療である。いくつかの例では、免疫療法は、チェックポイント阻害剤、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ１３７、ＣＤ２２３、ＣＴＬＡ－４、ＣＤＫ４、および／またはＣＤＫ６を標的にするチェックポイント阻害剤を含む。例示的なチェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ、ウレレマブ、イエラミリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、セミプリマブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブが挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫療法を実施すると、被験体、例えば、がんを有する被験体における免疫応答が増加する。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、免疫療法に対する応答の増加としては、被験体におけるがんの１またはそれを超える兆候または症状の予防、処置、軽減、および／または改善が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示のモノクローナル抗体またはモノクローナル抗体をコードする核酸もしくはベクターの有効量は、免疫療法と共に投与した場合に、免疫療法のみを行った場合と比較して、組み合わせががん（または腫瘍）の処置でより有効である量である；例えば、いくつかの例では、組み合わせは、免疫療法のみの処置よりも、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、少なくとも５００％、またはそれを超えて有効である（がんまたは腫瘍の１またはそれを超える兆候または症状を予防すること、処置すること、軽減すること、および／または改善すること）。いくつかの例では、有効量は、免疫療法と共に投与した場合に相乗作用のある量（例えば、がんの１またはそれを超える兆候または症状を相乗的に予

防、処置、軽減、および／または改善する量）である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、被験体はがんを有する。いくつかの例では、被験体は、固形腫瘍またはがん、例えば、乳癌（例えば、小葉癌および管癌、例えば、トリプルネガティブ乳がん）、肉腫、肺の癌（例えば、非小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌、および腺癌）、肺の中皮腫、結腸直腸腺癌、胃癌、前立腺腺癌、卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌および粘液性嚢胞腺癌など）、卵巣胚細胞腫瘍、睾丸癌および胚細胞腫瘍、膵臓腺癌、胆管腺癌、肝細胞癌、膀胱癌（例えば、移行上皮癌、腺癌、および扁平上皮癌が挙げられる）、腎細胞腺癌、子宮内膜癌（例えば、腺癌およびミューラー管混合腫瘍（癌肉腫）が挙げられる）、子宮頸部内膜、子宮頸部外膜、および膣の癌（これら各々の腺癌および扁平上皮癌など）、皮膚の腫瘍（例えば、扁平上皮癌、基底細胞癌、悪性黒色腫、皮膚付属器腫瘍、カポジ肉腫、皮膚リンパ腫、皮膚の付属器腫瘍、ならびに種々のタイプの肉腫およびメルケル細胞癌）、食道癌、上咽頭および中咽頭の癌（その扁平上皮癌および腺癌が挙げられる）、唾液腺癌、脳および中枢神経系の腫瘍（例えば、神経膠、ニューロン、および髄膜起源の腫瘍が挙げられる）、末梢神経の腫瘍、軟組織肉腫ならびに骨および軟骨の肉腫、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）、ならびにリンパ系腫瘍（Ｂ細胞およびＴ細胞悪性リンパ腫が挙げられる）を有する。

【０１８２】

いくつかの例では、被験体は、液性腫瘍またはがん、例えば、リンパ、白血球、または他の白血病型を有する。具体例では、処置される腫瘍は、血液の腫瘍、例えば、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、毛様細胞白血病（ＨＣＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、および成人Ｔ細胞白血病）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫など）、または骨髄腫である。

【０１８３】

非限定的な具体例では、被験体は、白血病、結腸直腸がん、子宮頸がん、肺がん、膀胱がん、頭頸部がん、膵臓がん、膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、卵巣がん、子宮がん、前立腺がん、乳がん、黒色腫、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、腎細胞癌、肉腫、または副腎癌を有する。別の非限定的な具体例では、被験体は、黒色腫または頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）を有する。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の方法は、Ｔ細胞疲弊を軽減する。いくつかの例では、方法は、被験体（例えば、がんを有するか、免疫療法を受けている被験体）におけるＴ細胞疲弊を軽減する。いくつかの例では、Ｔ細胞疲弊は、好適な対照と比較して（例えば、ＭＣＴ１１抗体での処置前と比較して）少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少する。Ｔ細胞疲弊の減少を、例えば、好適な対照（例えば、無処置疲弊Ｔ細胞由来の測定値、またはＭＣＴ１１に特異的な抗体の接触（投与することが挙げられる）もしくは発現前の疲弊Ｔ細胞のベースライン測定値）と比較した乳酸取り込みの減少、ＰＤ－１もしくはＴｉｍ３の発現の減少、サイトカイン産生の増加（例えば、ＩＮＦ－γ、ＴＮＦα、またはＩＬ－２）、または細胞傷害活性の増加（例えば、腫瘍特異的なターゲティングまたは殺滅の増加）、またはＴ細胞エフェクター活性の別の指標の測定によって測定することができる。いくつかの実施形態では、方法は、ＭＣＴ１１活性を、例えば、好適な対照と比較して少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、Ｔ細胞（疲弊Ｔ細胞または終末疲弊Ｔ細胞など）の乳酸の輸送または取り込みを、例えば、好適な対照と比較して（例えば、ＭＣＴ１１抗体での処置前の乳酸取り込

みの量と比較した場合）少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％低下させる。いくつかの例では、これらの効果の組み合わせが達成される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の方法は、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ３$^{+}$またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞）のエフェクター機能（例えば、サイトカイン分泌、細胞増殖、腫瘍ターゲティング、がん性細胞の排除）を増加させる。いくつかの例では、方法は、被験体におけるＴ細胞のエフェクター機能を増加させる。いくつかの実施形態では、方法は、Ｔ細胞のエフェクター機能を、好適な対照と比較して（例えば、ＭＣＴ１１抗体での処置前のエフェクター機能の量と比較して）、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも１００％．少なくとも１５０％、少なくとも２００％、少なくとも２５０％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、少なくとも５００％、またはそれを超えて増加させる。Ｔ細胞のエフェクター機能の増加を、例えば、好適な対照（例えば、無処置Ｔ細胞由来の測定値、またはＭＣＴ１１に特異的な抗体の接触（投与することが挙げられる）もしくは発現前のＴ細胞のベースライン測定値）と比較した乳酸取り込みの減少、ＰＤ－１もしくはＴｉｍ３の発現の減少、サイトカイン産生の増加（例えば、ＩＮＦ－γ、ＴＮＦα、またはＩＬ－２）、細胞増殖の増加（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏでの拡大）、または細胞傷害活性の増加（例えば、腫瘍特異的なターゲティングまたは殺滅の増加）、またはエフェクター機能の他の指標によって測定することができる。いくつかの例では、これらの効果の組み合わせが達成される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、方法は、本明細書中に開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートおよび薬学的に許容され得る担体を被験体に投与することを含む。ＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートの用量は変動し得るが、例示的な投薬量は、被験体の体重１ｋｇあたり約０．０１～約５０ｍｇの間、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～３５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、または約２０ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの範囲である。いくつかの例では、投与は、静脈内投与であり、約０．５～約３ｍｇ／ｋｇの抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートを含み、２～４週間毎に１回投与する。いくつかの例では、用量は、３週間毎に１回の、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、または５００ｍｇである。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、例えば、被験体の細胞機構を使用してｉｎ　ｖｉｖｏで抗体を産生するために、ＭＣＴ１１抗体（開示のＭＣＴ１１モノクローナル抗体、抗原結合断片、または多重特異性抗体など）をコードするＤＮＡまたはＲＮＡを被験体に投与する。非限定的な具体例では、有効量のｓｃＦＶをコードするｍＲＮＡを、被験体に投与する。

ｉｎ ｖｉｖｏでのタンパク質発現のために外因性ｍＲＮＡを投与する方法は、例えば、Ｓｃｈｌａｋｅ ｅｔ ａｌ．（２０１９）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ２７（４）：７７３－７８４（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示されている。

【０１８８】

任意の適切な核酸の投与方法を使用し得る；非限定的な例としては、被験体へのタンパク質をコードする核酸のいくつかの送達方法を記載している米国特許第５，６４３，５７８号、米国特許第５，５９３，９７２号、および米国特許第５，８１７，６３７号、米国特許第５，８８０，１０３号（その全体が本明細書中で参考として援用される）が挙げられる。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示のモノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートをコードする１またはそれを超える核酸分子をコードする有効量のベクターを被験体に投与する。有効量のベクターを投与すると、被験体において有効量のモノクローナル抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはコンジュゲートが発現される。いくつかの例では、核酸またはベクターを、例えば、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、腫瘍内、前立腺内、または静脈内に注射する。非限定的な具体例では、核酸またはベクターを、筋肉内注射によって投与する。いくつかの例では、筋肉内注射のための投薬量は、約０．５μｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、０．００５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇである（例えば、米国特許第５，５８９，４６６号を参照のこと）。

【０１９０】

１日あたり、１週間あたり、または１ヶ月あたり、複数回用量の本明細書中に開示のＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子もしくはベクターを、例えば、医師によって決定された投与計画に従って投与し得る。いくつかの例では、抗体、抗原結合断片もしくは多重特異性抗体、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子もしくはベクターを、毎週、２週間毎、３週間毎、４週間毎、毎月、またはそれ未満の頻度で投与する。いくつかの例では、１日置きに３日間処置を施行する。熟練した臨床医は、被験体、処置される状態、以前の処置歴、腫瘍量および腫瘍タイプ、疾患の臨床病期および悪性度、健康全般、および他の要因に基づいて投与スケジュールを選択することができる。投薬量を、１回投与することができるか、あるいは、所望の結果が達成されるまでか、副作用によって治療を中止する必要があるまで定期的に適用し得る。一般に、用量は、患者が許容できない毒性を示すことなく所望の応答を示すのに十分である。

【０１９１】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータを使用して、ヒトで用いるための投薬量の範囲を処方することができる。投薬量は、通常、毒性がほとんどないか最小であるED_{50}を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、使用される投薬形態および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。有効用量を、細胞培養アッセイおよび動物研究から決定することができる。

【０１９２】

投与としては、例えば、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または髄腔内への注射などによる局所投与および全身投与が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、またはかかる分子をコードする核酸分子、またはかかる分子を含む組成物を、単回の皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または髄腔内注射によって１日１回投与する。また、抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子、またはかかる分子を含む組成物を、疾患部位（例えば、腫瘍またはがんの位置）または疾患部位付近への直接注射によって投与することができる。さらなる投与方法は、予め決定した期間にわたる抗体、抗原結合断片、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子、またはかかる分子を含む組成物の調節放出、連続放出、および／または緩徐放出による送達が可能な浸透圧ポ

ンプ（例えば、Ａｌｚｅｔポンプ）またはミニポンプ（例えば、Ａｌｚｅｔミニ浸透圧ポンプ）による投与方法である。浸透圧ポンプまたはミニポンプを、皮下、または標的部位付近に埋め込むことができる。

【０１９３】

いくつかの例では、本明細書中に開示の方法は、手術、照射、化学療法、生物療法、または免疫療法のうちの１つまたは複数を用いて被験体を処置することをさらに含む。いくつかの例では、免疫療法としては、チェックポイント阻害剤、Ｔ細胞アゴニスト抗体、腫瘍溶解性ウイルス（例えば、Ｔ－ＶＥＣ）、または養子細胞移入（ＡＣＴ）免疫療法のうちの１つまたは複数が挙げられる。

【０１９４】

ＭＣＴ１１抗体と組み合わせて使用することができる化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン、ウラシルマスタード、またはクロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、またはダカルバジンなど）；代謝拮抗物質、例えば、葉酸アナログ（メトトレキサートなど）、ピリミジンアナログ（５－ＦＵまたはシタラビンなど）、およびプリンアナログ、例えば、メルカプトプリンまたはチオグアニン；または天然物、例えば、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、またはビンデシンなど）、エピポドフィロトキシン（エトポシドまたはテニポシドなど）、抗生物質（ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、またはマイトサイシンＣなど）、および酵素（Ｌ－アスパラギナーゼなど）が挙げられる（しかし、これらに制限されない）。さらなる薬剤としては、白金配位錯体（シスプラチンとしても公知のシス－ジアミン－ジクロロ白金ＩＩなど）、置換尿素（ヒドロキシ尿素など）、メチルヒドラジン誘導体（プロカルバジンなど）、および副腎皮質抑制薬（ａｄｒｅｎｏｃｒｏｔｉｃａｌ　ｓｕｐｐｒｅｓｓａｎｔ）（ミトタンおよびアミノグルテチミドなど）；ホルモンおよびアンタゴニスト、例えば、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンなど）、プロゲスチン（カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、および酢酸メゲストロール（ｍａｇｅｓｔｒｏｌ　ａｃｅｔａｔｅ）など）、エストロゲン（ジエチルスチルベストロールおよびエチニルエストラジオールなど）、抗エストロゲン（タモキシフェンなど）、ならびにアンドロゲン（プロピオン酸テストステロンおよびフルオキシメステロンなど）が挙げられる。最もよく利用される化学療法薬の例としては、アドリアマイシン、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））Ａｒａ－Ｃ（シタラビン）、カルムスチン、ブスルファン、ロムスチン、カルボプラチナム、シスプラチナム、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、ダウノルビシン、ダカルバジン、５－フルオロウラシル、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、メトトレキサート、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ナイトロジェンマスタード、パクリタキセル（または他のタキサン、例えば、ドセタキセル）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ＶＰ－１６が挙げられる一方で、より新規の薬物としては、ゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）、ロイスタチン、ナベルビン、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））イマチニブ（ＳＴＩ－５７１）、トポテカン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ（登録商標））、カペシタビン、イブリツモマブ（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、およびカルシトリオールが挙げられる。熟練した臨床医は、被験体、処置されるがん、治療歴、および他の要因などの要因に応じて、被験体に適切な追加の治療（本明細書中に列挙されている治療または他の現行の治療に由来する）を選択することができる。

【０１９５】

いくつかの例では、方法は、追加の治療薬（モノクローナル抗体（例えば、抗ＣＴＬＡ－４、抗ＰＤ１、または抗ＰＤＬ１）、Ｔ細胞アゴニスト抗体（例えば、ウレルマブおよびウトミルマブ）、腫瘍溶解性ウイルス、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療、または２またはそれを超える前述の任意の組み合わせなど）を用いて被験体を処置することをさらに含む

。いくつかの例では、追加の治療薬は、細胞周期阻害剤またはチェックポイント阻害剤である。いくつかの例では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＤＫ４、および／またはＣＤＫ６を標的にする。例示的な阻害剤としては、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、セミプリマブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブが挙げられる。いくつかの例では、被験体に、ＡＣＴ治療、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）発現Ｔ細胞、操作されたＴＣＲ　Ｔ細胞、または腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を投与する。

【０１９６】

追加の治療薬を、開示の組成物と実質的に同時に投与し得る。いくつかの例では、追加の治療薬を、組成物の投与前に、例えば、少なくとも１日前、少なくとも２日前、少なくとも３日前、少なくとも４日前、少なくとも５日前、少なくとも６日前、少なくとも７日前、少なくとも８日前、少なくとも９日前、少なくとも１２日前、少なくとも１４日前、少なくとも３週間前、少なくとも４週間前、少なくとも１ヶ月前、またはそれ以前に投与する。複数回用量のさらなる治療薬を、被験体に、例えば、毎日２回、毎日１回、１日置き、１週間に２回、毎週、１週間置き、３週間毎、毎月、またはそれ未満の頻度で投与することができる。熟練した臨床医は、被験体、処置される状態、以前の治療歴、腫瘍量および腫瘍タイプ、疾患の臨床病期および悪性度、および被験体の健康全般、ならびに他の要因に基づいて投与スケジュールを選択することができる。

【０１９７】

開示の方法と共に使用することができる組成物またはキットも提供する。いくつかの例では、組成物またはキットは、例えば、薬学的に許容され得る担体中の１またはそれを超えるＭＣＴ１１抗体、抗原結合断片、多重特異性抗体、コンジュゲート、またはかかる分子をコードする核酸分子もしくはベクターを含む。キットは、追加の試薬、例えば、１またはそれを超える追加の抗体（例えば、抗ＣＤ３、抗ＣＤ８、抗ＣＤ２８、抗ＣＤ４４、抗ＰＤ１、抗ＴＩＭ３）、トランスフェクション試薬、ベクター、培養培地、抗生物質、またはサイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、およびＩＬ－７）を含むことができる。キットは、細胞、例えば、タンパク質発現用の細胞を含むことができる。いくつかの例では、試薬は、個別の容器中に存在する。

【実施例】

【０１９８】

実施例１

材料と方法

この実施例は、以下の実施例で考察したデータを生成するために使用される材料と方法を提供する。

【０１９９】

ＲＮＡ－ｓｅｑ

Ｃ５７／ＢＬ６マウスにＢ１６黒色腫を移植した。腫瘍が任意の方向で７ｍｍに到達したときに、ＬＮおよび腫瘍を採取して処理し、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を、リンパ節（ＬＮ）および腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）由来のＣＤ４４、ＰＤ－１、およびＴｉｍ－３の発現に基づいて分取した。ＲＮＡ－ｓｅｑを、以下の区画から単離した１，０００個の細胞に対して実施した：ＬＮ　ＣＤ４４^{hi}、ＴＩＬ　ＰＤ－１^{lo}、ＴＩＬ　ＰＤ－１^{mid}、ＴＩＬ　ＰＤ－１^{hi}、およびＴＩＬ　ＰＤ－１^{hi}Ｔｉｍ３$^{+}$。ＬＮおよびＴＩＬ由来のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を、個別の実験から配列決定した。ＲＮＡを、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ　ＳＭＡＲＴｅｒ（登録商標）キットを使用して１０００個の細胞の細胞ライセートから調製し、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＮｅｘｔＳＥＱ（登録商標）で配列決定した。ＴＰＭを、マウスゲノム（ｍｍ９アセンブリ）に対するアラインメント後に計算した。Ｓｌｃ１６ａ１１（ＭＣＴ１１をコードする）の１００万個あたりの転写物（ＴＰＭ）のプロットを示す（図３Ａ）。

【０２００】

乳酸取り込み

上記のようにＣ５７／ＢＬ６マウスにＢ１６黒色腫を移植し、ＴＩＬ調製物を作製した。ＴＩＬにｐＨｒｏｄｏ（登録商標）Ｒｅｄ（ｐＨ感受性色素）を負荷し、ハンクス平衡塩類溶液（ＨＢＳＳ）中でインキュベートした。Ｗａｔｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０２１）Ｎａｔｕｒｅ，５９１：６４５－６５１（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載のように、乳酸を３０分間パルスし、ｐＨの変化をフローサイトメトリーによって測定した。ＭＣＴ１１の抗体阻害を試験した実験では、調製物を、ＬＡでのパルス前に１０μｇ／ｍＬのポリクローナルまたはモノクローナル抗ＭＣＴ１１（実施例３を参照のこと）抗体とインキュベートした。

【０２０１】

ｉｎ　ｖｉｖｏ実験

Ｂ１６黒色腫

マウスに、１×１０^{5}個の腫瘍細胞を皮下注射した。直径３ｍｍのＢ１６黒色腫腫瘍を保有するマウスを、腹腔内経路を介して１００μｇ／マウスのＭＣＴ１１　ｍＡｂ（実施例３を参照のこと）、ＰＤ－１　ｍＡｂ、またはアイソタイプコントロールで１日置きに３回の処置を施した（図７Ａを参照のこと）。腫瘍成長阻害を追跡した。

【０２０２】

ＭＥＥＲ（ＨＰＶ陽性頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ）

マウスに、１×１０^{5}個の腫瘍細胞を皮下注射した。直径３ｍｍの腫瘍を保有するマウスを、腹腔内経路を介して１００μｇ／マウスのＭＣＴ１１　ｍＡｂ（実施例３を参照のこと）またはアイソタイプコントロールで１日置きに３回の処置を施した。腫瘍成長阻害を追跡した。

【０２０３】

Ｆｃ変異体抗体（ＬＡＬＡＰＧ）

マウスに、１×１０^{5}個のＭＥＥＲ腫瘍細胞を皮下注射した。直径３ｍｍの腫瘍を保有するマウスを、腹腔内経路を介して１００μｇ／マウスのアイソタイプコントロール、ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（実施例３を参照のこと）、または変異体ＭＣＴ１１　ｍＡｂで処置した。腫瘍成長阻害を追跡した。

【０２０４】

ＭＣＴ１１遮断に応答して腫瘍が取り除かれたマウスに、除去から少なくとも３０日後にいかなる処置も行わずに１×１０^{5}ＭＥＥＲ細胞／マウスのＭＥＥＲ腫瘍細胞を再度接種した。腫瘍成長阻害を追跡した。

【０２０５】

実施例２

疲弊Ｔ細胞上のＭＣＴ１１の発見

ＲＮＡ－ｓｅｑおよび代謝プロファイルを使用して、終末疲弊Ｔ細胞（がん環境でよく見られる機能不全性Ｔ細胞）が、ＭＣＴ１１（Ｓｌｃ１６ａ１１によってコードされる）と呼ばれる新規の栄養輸送体を高度に発現することが見出された（図３Ａおよび３Ｂ）。ＭＣＴ１１は、モノカルボキシラート（乳酸、ピルバート、および短鎖脂肪酸などの短鎖炭素源）を輸送する可能性がある。ヒトおよびマウスにおける疲弊Ｔ細胞中のＭＣＴ１１の上方制御が、フローサイトメトリーおよびＲＮＡ－Ｓｅｑによって確認された（図２Ａ～２Ｃおよび図３Ａ～３Ｂを参照のこと）。さらに、終末疲弊Ｔ細胞が乳酸などのモノカルボキシラートを特異的に取り込むことが確認された（図４）。しかしながら、ＭＣＴ１１は、慢性ウイルス感染によって誘導された疲弊Ｔ細胞の表面上に発現されない。これらの所見は、ＭＣＴ１１が終末疲弊Ｔ細胞に栄養素を流すのに重要であり得ることを示す。

【０２０６】

実施例３

モノクローナルＭＣＴ１１抗体の生成

マウスをＭＣＴ１１に対して免疫し、モノクローナル抗体を、標準的慣行としての骨髄腫細胞との融合から生成した。単一細胞のクローニングおよび十分に産生するクローンの選択後に、免疫ペプチド（配列番号１１）に対する結合についてスクリーニングした。Ｍ

ＣＴ１１を欠損する細胞株ではなく、ＭＣＴ１１過剰発現細胞株への表面結合に基づいてクローンを選択した。ＭＣＴ１１　ｍＡｂの配列情報を、表１に提供する。

【０２０７】

実施例４

乳酸取り込みのＭＣＴ１１遮断

非疲弊腫瘍浸潤Ｔ細胞（ＭＣＴ１１を発現しないＴＩＬ）およびＬＮ由来Ｔ細胞は、乳酸を有意に取り込まない。対照的に、終末疲弊腫瘍浸潤Ｔ細胞（高レベルのＰＤ－１およびＴｉｍ－３を発現するＴＩＬ）は、乳酸を積極的に取り込む（図４）。ＭＣＴ１１遮断が終末疲弊Ｔ細胞中の乳酸取り込みを阻害することができかどうかを調査した。

【０２０８】

マウスにＢ１６黒色腫を移植した。腫瘍の直径が５ｍｍに到達した後に、リンパ節（ＬＮ）および腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の調製物に、ｐＨ指示色素ｐＨｒｏｄｏ（登録商標）レッドを負荷し、ＣＤ８、ＰＤ－１、Ｔｉｍ－３について細胞表面を染色した。ＬＡでのパルス後、調製物を１０μｇ／ｍＬのポリクローナル抗ＭＣＴ１１抗体（Ａｂｃａｍ、ａｂ２３０８４５）とインキュベートした。次いで、試料を、５ｍＭ乳酸（ＬＡ）で３０分間パルスした。乳酸取り込みは、ポリクローナル抗体での疲弊Ｔ細胞の処理によって遮断された（図５）。

【０２０９】

乳酸取り込みアッセイを、ＭＣＴ１１に特異的な精製されたモノクローナル抗体（マウスＩｇＧ２ａ（ｋ）アイソタイプ）（実施例３に記載）を使用して繰り返し、１０μｇ／ｍＬの抗ＭＣＴ１１とのインキュベーションが終末疲弊Ｔ細胞中の乳酸取り込みを妨害することができることが再度示された（図６）。これは、ＭＣＴ１１が乳酸の取り込みを支持し、抗体媒介アプローチを使用してこの有毒な代謝産物の取り込みを防止することができることを実証している。

【０２１０】

実施例５

ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＭＣＴ１１遮断

ＭＣＴ１１遮断の機能的意義を試験するために、ＴＩＬ調製物を、ＭＣＴ１１特異的抗体を用いるか用いずに、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで５時間にわたって５ｍＭ乳酸の存在下にてＰＭＡ／イオノマイシンで再刺激する。ＴＩＬがサイトカインおよびグランザイムＢを産生する能力を測定し、乳酸取り込みも測定する。

【０２１１】

実施例６

ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍応答の機能的モジュレーション

ＭＣＴ１１のｍＡｂ媒介性遮断がＢ１６黒色腫腫瘍を保有するマウスモデルの処置によってｉｎ　ｖｉｖｏで抗腫瘍免疫応答を機能的にモジュレートすることができるかどうかを調査した。ＭＣＴ１１　ｍＡｂによるＭＣＴ１１遮断（実施例３を参照のこと）は、侵襲的な黒色腫のＢ１６モデルにおいてＰＤ－１遮断の類似の機能的効果を実証し、腫瘍成長を有意に低下させた（図７Ｂ）。同様に、ＭＥＥＲ腫瘍を保有するマウスモデル（ＨＰＶ陽性ＨＮＳＣＣ）におけるＭＣＴ１１のｍＡｂ媒介遮断も試験した。ＭＣＴ１１　ｍＡｂによるＭＣＴ１１遮断は、ＭＥＥＲモデルにおいて腫瘍成長を有意に低下させた（図７Ｃ）。また、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ処置後に腫瘍が取り除かれたマウスは、ＭＥＥＲ腫瘍細胞を再接種した場合に免疫学的記憶を示した（図９Ｃ）。特に、マウスは健康で体重減少が認められず、ＭＣＴ１１遮断が有毒ではないことを示していた。これは、ＭＣＴ１１生殖系列ノックアウトマウスが明白な表現型を持たないという事実と一致する。したがって、ＭＣＴ１１遮断を使用して、終末疲弊Ｔ細胞上の乳酸取り込みを遮断し、細胞機能を救済することができる。

【０２１２】

実施例７

ＭＣＴ１１遮断機序

ＭＣＴ１１遮断が適応免疫を介して作用するかどうかを判定するために、実施例６に記載の実験に類似の実験を、Ｂ細胞やＴ細胞を欠くＲＡＧ１欠損マウス（ＲＡＧＫＯ）で行った。アイソタイプコントロール（ＩｇＧ２ａ）処置とα－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（実施例３を参照のこと）処置との間に差はほとんど認められず、α－ＭＣＴ１１が免疫系を介して作用することを示していた（図８Ａ～８Ｃを参照のこと）。さらに、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂのＦｃ変異体（ＬＡＬＡＰＧ）を作出して、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂが遮断抗体として機能するかどうか、あるいは、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂがＭＣＴ１１発現細胞を枯渇させるかどうかを判定した。ＭＥＥＲ腫瘍細胞を接種したＢ６マウスを、アイソタイプコントロール、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ、または変異体α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂ（Ｆｃ　ｍｕｔ抗ＭＣＴ１１）で処置した（図９Ａおよび９Ｂ）。結果は、α－ＭＣＴ１１　ｍＡｂが、ＭＣＴ１１発現細胞の枯渇によるよりもむしろ遮断抗体として機能することを示す。

【０２１３】

実施例８

がんを処置するためのモノクローナルα－ＭＣＴ１１の投与

この実施例では、有効量（例えば、２００ｍｇを静脈内に３週間毎に１回）のＭＣＴ１１に特異的に結合するモノクローナル抗体（例えば、市販のＭＣＴ１１抗体または実施例３のＭＣＴ１１　ｍＡｂ）を、がん処置を必要とする患者に静脈内投与する。抗体のみを投与することができるか、あるいは、他の免疫治療レジメン、例えば、チェックポイント遮断抗体（ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３）、Ｔ細胞アゴニスト抗体（４１ＢＢ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ）、腫瘍溶解性ウイルス（Ｔ－ＶＥＣなど）、またはＡＣＴ（ＣＡＲ－Ｔ、ＴＣＲ－Ｔ、ＴＩＬ）治療と組み合わせて投与することができる。

【０２１４】

具体例では、ＭＣＴ１１特異的抗体を、免疫療法、例えば、アベマシクリブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロルユーセル、ブリノツムマブル、セミピリマブ、デュルバルマブ、イエラミリマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、パルボシクリブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、レラトリマブ、リボシクリブ、ウレレマブ、ウトリムマブ、養子細胞移入（ＡＣＴ）治療（例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）（例えば、チサゲンレクロイセル））、または操作されたＴＣＲもしくは腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ））、または腫瘍溶解性ウイルス（例えば、タリモジーン・ラハーパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ））の前、後、または実質的に同時に投与する。いくつかの例では、ＭＣＴ１１特異的抗体を、免疫療法と実質的に同時に投与する。がん（または腫瘍）の１またはそれを超える兆候または症状（例えば、腫瘍サイズ、腫瘍量、腫瘍密度、臨床悪性度、転移の存在、転移の数、罹病率、死亡率、または他の測定値（定性的または定量的））を、定期的に測定する。測定値を、例えば、被験体へのＭＣＴ１１特異的抗体の投与前に得た測定値と比較することができるか、あるいは、対照群、例えば、ＭＣＴ１１特異的抗体を投与していない被験体と比較することができる。この実施例では、ＭＣＴ１１特異的抗体を投与すると、がん（または腫瘍）の１またはそれを超える兆候または症状が改善される。

【０２１５】

実施例９

疲弊Ｔ細胞を軽減するためのα－ＭＣＴ１１の使用

この実施例では、有効量のＭＣＴ１１抗体（モノクローナル抗体（例えば、実施例３のＭＣＴ１１　ｍＡｂまたは市販のＭＣＴ１１抗体）など）を、試料から疲弊Ｔ細胞を除去するために投与する。いくつかの実施形態では、方法は、試料を有効量のＭＣＴ１１に特異的な抗体と接触させること、および抗体に結合した細胞を試料から除去し、それにより、疲弊Ｔ細胞が枯渇した試料を生成することを含む。

【０２１６】

試料は、細胞試料、例えば、ＰＢＭＣ試料またはＴ細胞の集団であり得る。方法は、例えば、がんを有する被験体などの被験体からＰＢＭＣ試料を得ることを含むことができる。Ｔ細胞の集団は、ＡＣＴ治療のための細胞集団（ＡＣＴ治療で用いるためのＣＡＲ－Ｔ細胞、ＴＣＲ細胞、およびＴＩＬ細胞など）を含むことができる。細胞試料をＭＣＴ１１

に特異的な抗体と接触させる前または後に（または前および後の両方で）、細胞試料を、例えば、細胞を拡大させるために（Ｔ細胞を拡大することなど）培養することができる。

【０２１７】

非限定的な具体例では、試料はＰＢＭＣ試料である。ＰＢＭＣを、例えば、細胞（Ｔ細胞など）を拡大するためにｅｘ　ｖｉｖｏで培養することができる。疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）を、ＰＢＭＣをＭＣＴ１１抗体（モノクローナル抗体など）と接触させることによってＰＢＭＣ集団（被験体から直接得たＰＢＭＣまたはｅｘ　ｖｉｖｏでその後に拡大したＰＢＭＣのいずれか）から除去することができる。ＭＣＴ１１抗体に結合するＰＢＭＣ集団中の細胞（疲弊Ｔ細胞である）を、ＰＢＭＣ集団中の他の細胞から分離することができ、したがって、ＰＢＭＣ集団を、疲弊していないか、終末疲弊していないＴ細胞について富化することができる。いくつかの例では、かかる方法により、ＰＢＭＣ集団中の少なくとも２０％の疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）、例えば、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％の疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）が除去される。いくつかの例では、かかる方法により、疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）を実質的に含まないＰＢＭＣ細胞の集団が産生される。

【０２１８】

疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞を含む）を、例えば、フローサイトメトリー、磁気分離、またはパニングによって試料から除去することができる。１つの例では、ＰＢＭＣ試料またはＴ細胞の集団を、ＭＣＴ１１抗体および適切に標識した二次抗体（フルオロフォアを含むものなど）とインキュベートして、（例えば、フローサイトメトリーを使用して）標識細胞を非標識細胞から分離する。いくつかの例では、ＭＣＴ１１抗体を、二次抗体を使用する代わりにフルオロフォアで直接標識する。１つの例では、磁気分離を使用する（例えば、ＰＢＭＣとインキュベートしたＭＣＴ１１抗体をコーティングした常磁性粒子を使用することにより、例えば遠心分離および／または洗浄（ここで、上清が回収される）を使用することによって前述の粒子に付着しない細胞を分離する）。１つの例では、パニングを使用する（例えば、ＰＢＭＣとインキュベートしたＭＣＴ１１抗体をコーティングした固体支持体を使用することにより、例えば洗浄によって支持体に付着していない細胞を回収する）。

【０２１９】

いくつかの例では、本方法により、抗がん免疫療法（本明細書中に提供した方法など）で使用される疲弊Ｔ細胞（終末疲弊Ｔ細胞など）が枯渇した試料が得られる。

【０２２０】

別の例では、有効量のＭＣＴ１１抗体（モノクローナル抗体（例えば、実施例３のＭＣＴ１１　ｍＡｂまたは市販のＭＣＴ１１抗体）など）を、被験体から疲弊Ｔ細胞を枯渇させるために投与する。いくつかの実施形態では、方法は、有効量のＭＣＴ１１に特異的な抗体を被験体に投与し、それにより、被験体中の疲弊Ｔ細胞を枯渇させることを含む。いくつかの例では、がんを有するか、免疫療法を受けている被験体を、処置のために選択する。

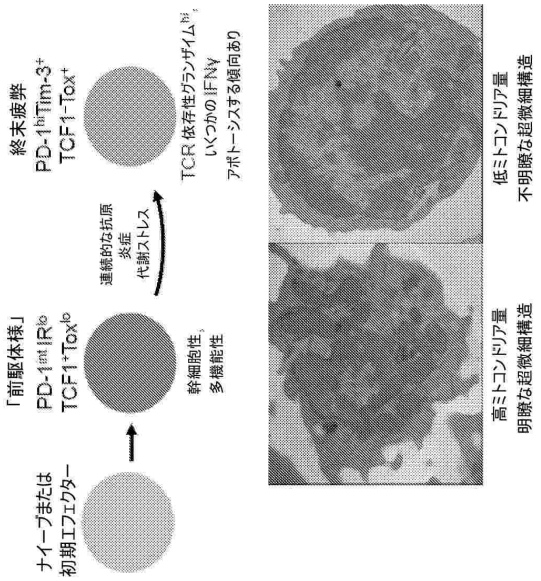
【０２２１】

本開示の発明の原理を適用し得る多数の可能な実施形態を考慮して、説明した実施形態が本発明の例示のみであり、本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではないことを認識されるべきである。むしろ、本発明の範囲は、以下の請求項によって定義される。したがって、本発明者らは、これらの請求項の範囲および意図に含まれる全てを本発明者らの発明としての権利を主張する。

【図面】

【図１】

FIG. 1



【図２Ａ－Ｂ】

FIG. 2A

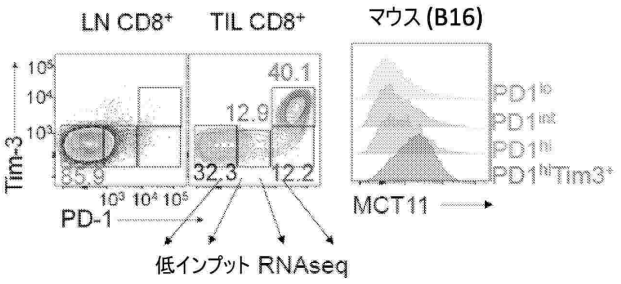
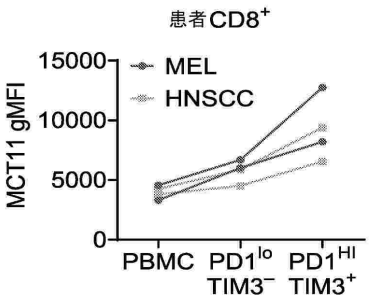
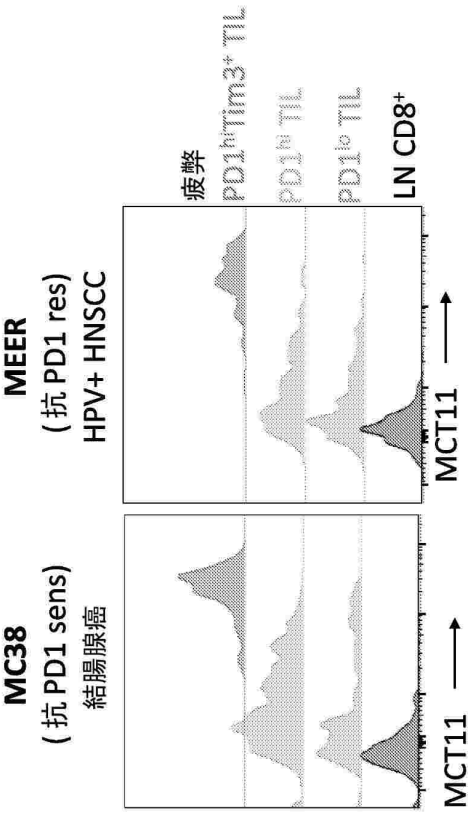


FIG. 2B



【図２Ｃ】

FIG. 2C



【図３】

FIG. 3B

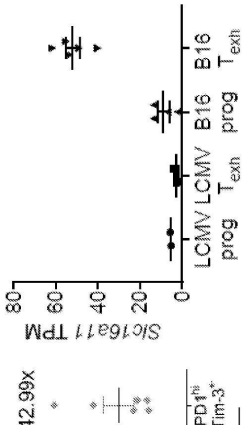
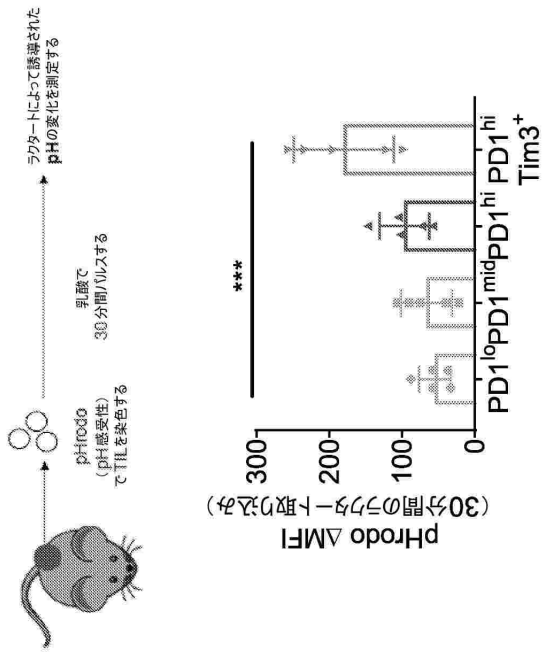


FIG. 3A



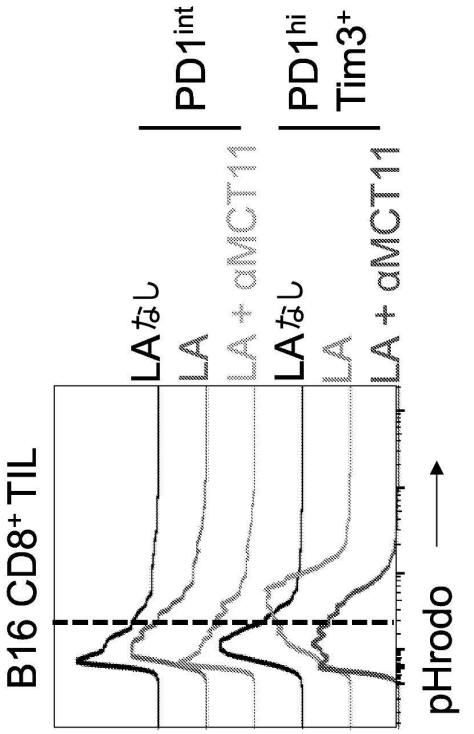
【図４】

FIG. 4



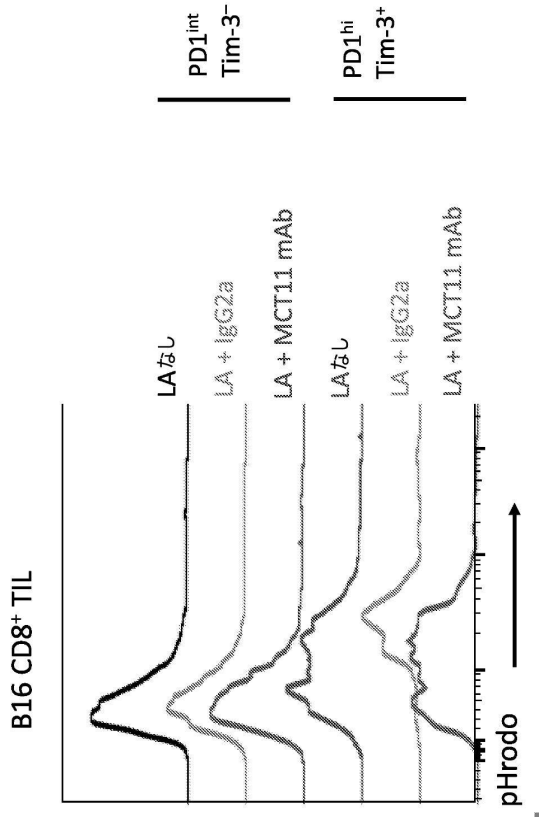
【図５】

FIG. 5



【図６】

FIG. 6



【図７Ａ－Ｂ】

FIG. 7A

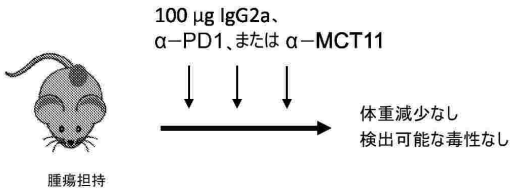
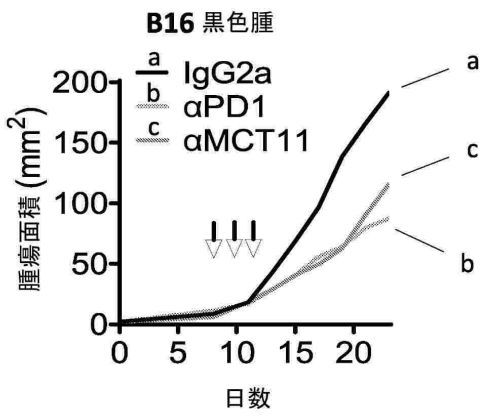
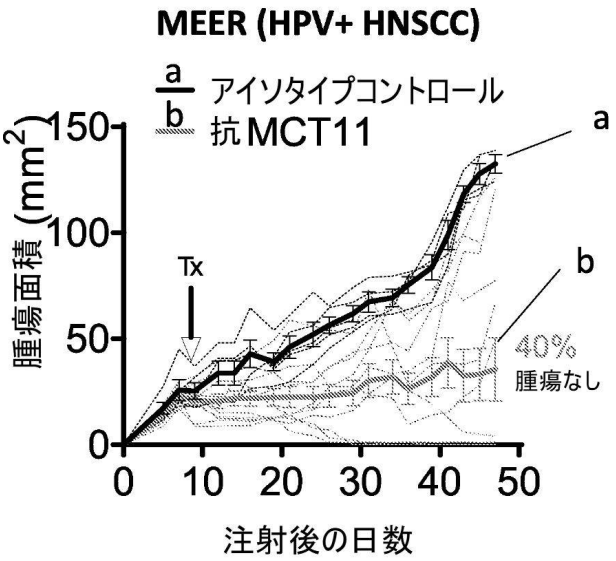


FIG. 7B



【図７Ｃ】

FIG. 7C



【図８Ａ－Ｂ】

FIG. 8A

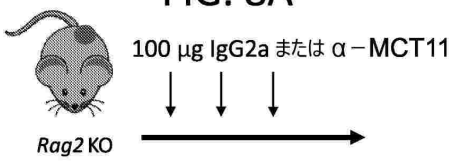
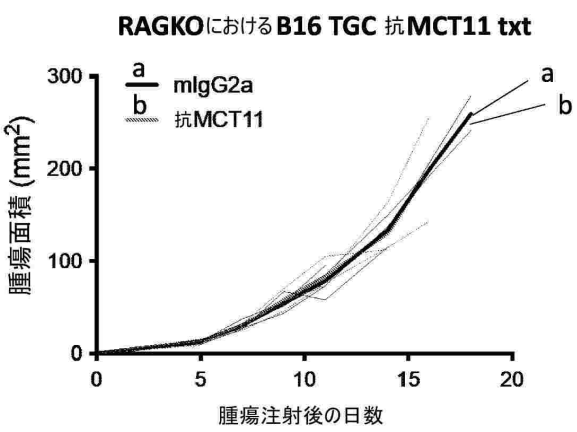
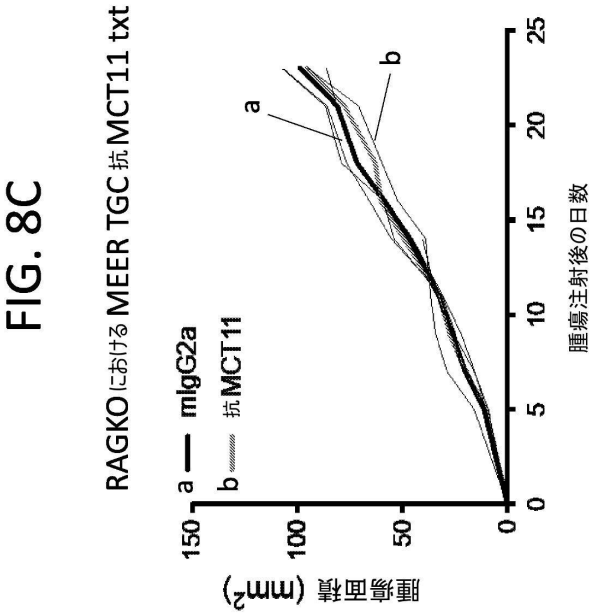


FIG. 8B



【図８Ｃ】

FIG. 8C



【図９Ａ－Ｂ】

FIG. 9A

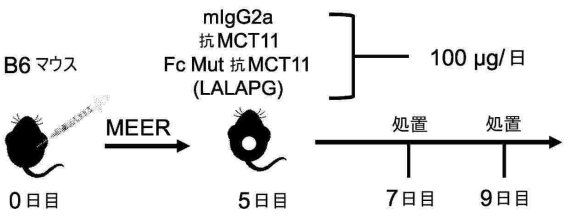
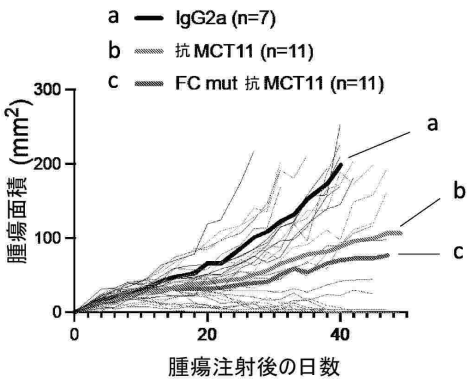
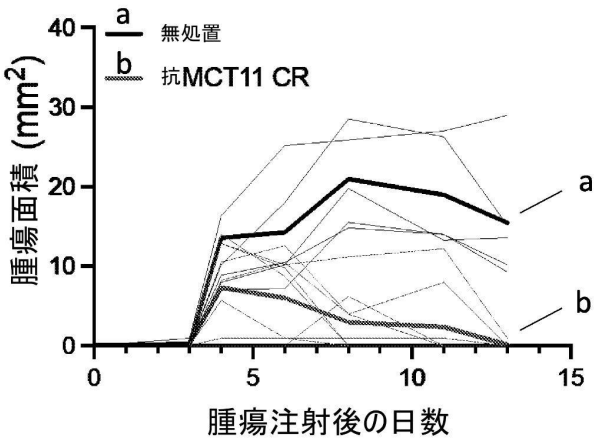


FIG. 9B



【図９Ｃ】

FIG. 9C



【配列表】

2024529907000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073903

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07K 16/28; A61K 35/17; A61K 39/395; A61P 35/00; C07K 16/46 (2022.01)
ADD.

CPC - INV. - C07K 16/28; C12N 5/0636 (2022.08)

ADD. - C07K 2317/76 (2022.08)

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0000947 A1 (IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH) 03 January 2019 (03.01.2019) entire document	42-45
A	US 2019/0350938 A1 (THE BROAD INSTITUTE INC. et al) 21 November 2019 (21.11.2019) entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45
A	US 2010/0028357 A1 (MATSUBARA et al) 04 February 2010 (04.02.2010) entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45
A	US 2020/0317758 A1 (NEW YORK UNIVERSITY et al) 08 October 2020 (08.10.2020) entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45
A	US 2019/0307796 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 10 October 2019 (10.10.2019) entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45
A	WATSON et al. "Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid," Nature, 15 February 2021 (15.02.2021), Vol. 591, Pgs. 645-651. entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45
P, X	PERALTA et al "Lactate uptake through MCT11, a novel monocarboxylate transporter, enforces dysfunction in terminally exhausted T cells." J. ImmunoTherapy of Cancer, 10 November 2021 (10.11.2021), Pg. 1. entire document	1-3, 23, 36-39, 42-45

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
30 September 2022	OCT 26 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073903

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.
   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:
   SEQ ID NOs: 1 and 5 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073903

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-22, 24-35, 40, 41, 46-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15		
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ１２Ｎ	*5/0783(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0783		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　デルゴフ， グレッグ エム．
アメリカ合衆国 ペンシルベニア １５２６０， ピッツバーグ， サッカレー アベニュー １３０， ジーエスシーシー １エスティー フロア， ユニバーシティ オブ ピッツバーグ 気付
(72)発明者　ペラルタ， ロナル
アメリカ合衆国 ペンシルベニア １５２６０， ピッツバーグ， サッカレー アベニュー １３０， ジーエスシーシー １エスティー フロア， ユニバーシティ オブ ピッツバーグ 気付

Ｆターム（参考）　4B065　AA92X AB05 AC14 BA08 CA25 CA44 CA46
4C076　AA95 BB13 CC07 CC27 CC41 EE41 EE59
4C084　AA13 AA17 AA19 MA02 MA66 NA14 ZB09 ZB26 ZC75
4C085　AA14 BB31 CC23 EE01 EE03 GG02
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 FA72 FA74