

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-543385
(P2024-543385A)

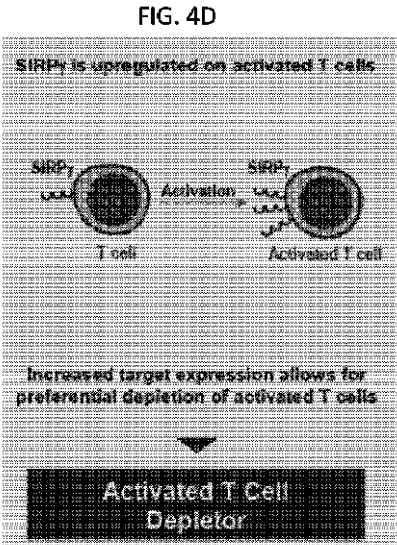
(43)公表日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 H 0 4 5
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全143頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-527394(P2024-527394)			(71)出願人	522434565
(86)(22)出願日	令和4年11月10日(2022.11.10)				エレクトラ・セラピューティクス・イン
(85)翻訳文提出日	令和6年6月24日(2024.6.24)				コーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079668				E l e c t r a T h e r a p e u t i
(87)国際公開番号	WO2023/086906				c s , I n c .
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)				アメリカ合衆国94080カリフォルニ
(31)優先権主張番号	63/277,966				ア州サウス・サンフランシスコ、ゲイト
(32)優先日	令和3年11月10日(2021.11.10)				ウェイ・ブルバード681、サード・
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				フロア
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			(74)代理人	100145403
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(				弁理士 山尾 憲人
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A			(74)代理人	100106518
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR				弁理士 松谷 道子
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			(74)代理人	100138911
	最終頁に続く				弁理士 櫻井 陽子
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S I R P ガンマ抗体及びその使用

(57)【要約】

本明細書で提供されるのは、シグナル調節タンパク質 S I R P γ に結合する抗体、並びにそのような抗体を作製及び使用する方法である。いくつかの実施形態では、抗体は F c を含み、特定の S I R P γ 発現細胞の優先的枯渇に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、細胞の調節不全（例えば、T細胞の過剰活性化又は異常増殖）に関連する疾患又は症状を治療するのに有用である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

S I R P γ に特異的な F c 含有抗体であって、前記抗体は、S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さず、S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合は、前記 S I R P γ 発現細胞のエフェクター媒介性枯渇を誘導する、F c 含有抗体。

【請求項 2】

前記 S I R P γ 発現細胞が、T 細胞、B 細胞、又は N K 細胞である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

S I R P γ 発現細胞が、T 細胞である、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

前記 S I R P γ 発現細胞が、刺激された（活性化された）T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記 S I R P γ 発現細胞が、疲弊 T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 6】

前記 T 細胞が、ナイーブ細胞、活性化細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 7】

前記 T 細胞が、細胞傷害性 T 細胞、ヘルパー T 細胞、メモリー T 細胞、制御性 T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、粘膜関連インバリアント T 細胞、アルファベータ T 細胞、又はガンマデルタ T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 8】

前記 T 細胞が、T h 1 細胞、T h 2 細胞、T h 1 7 細胞又は T 濾胞性ヘルパー細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 9】

前記 T 細胞が、C D 3 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 2 5 + T 細胞、C D 6 9 + T 細胞、及び／又は P D 1 + T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 10】

前記 T 細胞が、C D 4 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 11】

前記 T 細胞が、C D 6 9 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 12】

前記 T 細胞が、C D 2 5 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 13】

前記 T 細胞が、P D 1 + T 細胞である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 14】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、刺激されていない T 細胞と比較して、刺激された T 細胞に対して優先的である、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 15】

前記優先的結合が、少なくとも 1 . 5 倍の優先的結合である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 16】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 17】

前記優先的なエフェクター媒介性枯渇が、少なくとも 1 . 5 倍の優先的なエフェクター媒介性枯渇である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、刺激された T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 19】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、疲弊 T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 20】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 21】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 22】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 23】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 24】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 25】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 26】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 27】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 28】

S I R P γ 発現細胞への前記抗体の結合が、S I R P γ 発現 P D 1 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 P D 1 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 29】

前記 S I R P γ 発現細胞が、B 細胞である、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 30】

前記 S I R P γ 発現細胞が、NK 細胞である、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 31】

前記 S I R P γ 発現細胞が、刺激されている（活性化されている）、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 32】

前記 S I R P γ 発現細胞が疲弊している、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 33】

前記抗体が、特定の S I R P γ アイソフォームの発現増加の結果として特定の S I R P γ 発現細胞を優先的に枯渇させる、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の抗体。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4】

活性化されていない（刺激されていない）細胞と比較した場合、表面 S I R P γ 発現の増加の結果として、活性化された（刺激された）細胞を優先的に枯渇させる、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 5】

前記細胞枯渇が、抗体依存性細胞貪食（A D C P）を伴う、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 6】

前記細胞枯渇が、抗体依存性細胞傷害（A D C C）を伴う、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 7】

前記細胞枯渇が、補体依存性細胞傷害（C D C）を伴う、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 8】

請求項 5 0 に示されるように、表 1 の組み合わせのいずれか 1 つの C D R アミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 9】

請求項 5 1 に示されるように、表 2 の組み合わせのいずれか 1 つの V H 及び V L アミノ酸配列を含むか、又はそれに対して少なくとも 7 0 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 4 0】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか、又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、前記抗体は、刺激されていない T 細胞と比較した場合、活性化された（刺激された）T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 1】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、前記抗体は、C D 8 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 2】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、前記抗体は、C D 4 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 3】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、前記抗体は、C D 8 + / C D 6 9 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 4】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、前記抗体は、C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 5】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞と比較した場合、C D 8 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 6】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さない S I R P γ 抗体であって、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞と比較した場合、C D 4 + T 細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項 4 7】

S I R P α 及び S I R P β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さ

10

20

30

40

50

ないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD69-細胞と比較した場合、CD8+／CD69+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項48】

SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD25-T細胞と比較した場合、CD8+／CD25+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項49】

SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現PD1-T細胞と比較した場合、PD1+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【請求項50】

SIRP γ 特異的抗体であって、前記抗体は、

(a) 配列番号100、配列番号138、配列番号167のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号209、配列番号245、配列番号277のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(b) 配列番号101、配列番号139、配列番号168のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号210、配列番号246、配列番号278のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(c) 配列番号102、配列番号140、配列番号169のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号211、配列番号247、配列番号279のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(d) 配列番号103、配列番号141、配列番号170のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号212、配列番号248、配列番号280のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(e) 配列番号104、配列番号141、配列番号171のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号213、配列番号249、配列番号281のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(f) 配列番号105、配列番号142、配列番号172のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号214、配列番号250、配列番号282のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(g) 配列番号106、配列番号143、配列番号173のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号215、配列番号251、配列番号283のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(h) 配列番号106、配列番号144、配列番号174のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号216、配列番号252、配列番号284のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(i) 配列番号107、配列番号141、配列番号175のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号217、配列番号253、配列番号285のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(j) 配列番号108、配列番号144、配列番号176のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号216、配列番号254、配列番号286のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(k) 配列番号109、配列番号145、配列番号171のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号218、配列番号255、配列番号287のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(l) 配列番号110、配列番号146、配列番号177のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号219、配列番号249、配列番号288のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(m) 配列番号111、配列番号147、配列番号178のアミノ酸配列の3つのVLCDRを含み；及び／又は配列番号220、配列番号256、配列番号289のアミノ酸

10

20

30

40

50

配列の3つのVH CDRを含み；

(n) 配列番号112、配列番号148、配列番号179のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号213、配列番号249、配列番号290のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(o) 配列番号113、配列番号143、配列番号180のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号221、配列番号257、配列番号291のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(p) 配列番号106、配列番号149、配列番号181のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号222、配列番号258、配列番号292のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(q) 配列番号114、配列番号150、配列番号182のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号223、配列番号250、配列番号293のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(r) 配列番号115、配列番号151、配列番号183のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号219、配列番号259、配列番号294のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(s) 配列番号116、配列番号152、配列番号184のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号224、配列番号260、配列番号295のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(t) 配列番号117、配列番号153、配列番号185のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号216、配列番号261、配列番号296のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(u) 配列番号118、配列番号143、配列番号186のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号222、配列番号262、配列番号297のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(v) 配列番号119、配列番号154、配列番号187のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号225、配列番号250、配列番号298のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(w) 配列番号120、配列番号140、配列番号188のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号226、配列番号263、配列番号299のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(x) 配列番号121、配列番号141、配列番号189のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号227、配列番号264、配列番号300のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(y) 配列番号122、配列番号155、配列番号190のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号228、配列番号249、配列番号301のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(z) 配列番号123、配列番号143、配列番号186のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号229、配列番号265、配列番号302のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(aa) 配列番号124、配列番号143、配列番号191のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号216、配列番号266、配列番号303のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ab) 配列番号106、配列番号156、配列番号192のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号230、配列番号249、配列番号304のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ac) 配列番号106、配列番号145、配列番号193のアミノ酸配列の3つのVL CDRを含み；及び／又は配列番号231、配列番号267、配列番号305のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ad) 配列番号125、配列番号143、配列番号194のアミノ酸配列の3つのV

10

20

30

40

50

L CDRを含み；及び／又は配列番号232、配列番号268、配列番号306のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ae) 配列番号126、配列番号157、配列番号195のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号233、配列番号269、配列番号307のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(af) 配列番号127、配列番号155、配列番号196のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号234、配列番号249、配列番号308のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ag) 配列番号128、配列番号158、配列番号197のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号235、配列番号270、配列番号309のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ah) 配列番号129、配列番号159、配列番号198のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号226、配列番号271、配列番号310のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ai) 配列番号106、配列番号143、配列番号199のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号236、配列番号272、配列番号311のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(aj) 配列番号130、配列番号155、配列番号200のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号237、配列番号249、配列番号312のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ak) 配列番号131、配列番号141、配列番号201のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号238、配列番号264、配列番号313のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(al) 配列番号132、配列番号140、配列番号202のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号239、配列番号273、配列番号314のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(am) 配列番号109、配列番号143、配列番号203のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号240、配列番号250、配列番号315のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(an) 配列番号133、配列番号160、配列番号191のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号241、配列番号274、配列番号316のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ao) 配列番号134、配列番号161、配列番号204のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号242、配列番号275、配列番号317のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ap) 配列番号135、配列番号162、配列番号189のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号216、配列番号249、配列番号318のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(aq) 配列番号129、配列番号155、配列番号205のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号226、配列番号276、配列番号319のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(ar) 配列番号131、配列番号163、配列番号206のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号219、配列番号267、配列番号320のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(as) 配列番号136、配列番号164、配列番号207のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号243、配列番号249、配列番号321のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；

(at) 配列番号131、配列番号165、配列番号208のアミノ酸配列の3つのV L CDRを含み；及び／又は配列番号213、配列番号269、配列番号322のアミノ酸配列の3つのVH CDRを含み；又は

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

(x) 前記抗体の前記VHドメインが、配列番号347の前記アミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；及び／又は前記抗体の前記VLが、配列番号394の前記アミノ酸配列若しくはそれに対して少なくとも

(a k) 前記抗体の前記 V H ドメインが、配列番号 360 の前記アミノ酸配列若しくは

50

【請求項 55】

40

前記抗体が、キメラ抗体である、請求項 1～52 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 56】

前記抗体が、完全長抗体である、請求項 1～52 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 57】

Fcドメインを含み、前記 Fcドメインが、ヒト IgG1、ヒト IgG2、ヒト IgG3、及びヒト IgG4 重鎖配列からなる群から選択される、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 58】

前記 Fcドメインが、配列番号 5 又は配列番号 28 の重鎖 IgG アミノ酸配列に由来し、任意で 1 つ以上の Fc アミノ酸置換を有する、請求項 57 に記載の抗体。

【請求項 59】

前記 Fcドメインが、配列番号 5～36 のいずれか 1 つの重鎖 IgG アミノ酸配列に由来する、請求項 58 に記載の抗体。

【請求項 60】

前記重鎖 Fcドメインが、配列番号 5 又は配列番号 28 に対し、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434、440 で構成される群から選択される位置に 1 つ以上のアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号は EU 番号付けスキームのものである、請求項 58 に記載の抗体。

【請求項 61】

前記抗体が、配列番号 38～42 のいずれか 1 つのアミノ酸配列に由来する軽鎖定常領域を含む、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 62】

前記抗体の結合が、CD47 と SIRPy との間の相互作用を破壊しない、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 63】

前記抗体の結合が、CD47 と SIRPy との間の相互作用を破壊する、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 64】

前記抗体の結合が、CD47 と SIRPy との間の相互作用を安定化又は促進する、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 65】

ヒト SIRPy 及びカニクイザル SIRPy に結合する、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 66】

約 500 nM 未満の SIRPy との結合親和性を含む、請求項 1～61 のいずれか一項を含む抗体。

【請求項 67】

請求項 1～66 のいずれか一項に記載の抗体と、任意に、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 68】

請求項 1～66 のいずれか一項に記載の抗体をコードする、核酸。

【請求項 69】

請求項 68 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 70】

SIRPy 発現細胞の集団の前記優先的枯渇を誘導する方法であって、前記方法が、前記集団を請求項 1～66 のいずれか一項に記載の抗体と接触させることを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 1】

前記 S I R P γ 発現細胞が、T 細胞、B 細胞及び／又は N K 細胞である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記 S I R P γ 発現細胞が、T 細胞である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記 T 細胞が活性化され（刺激され）ている、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 T 細胞が活性化され（刺激され）、前記枯渇が、活性化された（刺激された）T 細胞に優先的である、請求項 7 2 に記載の方法。

10

【請求項 7 5】

前記 T 細胞が疲弊している、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記 T 細胞が疲弊し、前記枯渇が疲弊 T 細胞に対して優先的である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記 T 細胞が、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記 T 細胞が、細胞傷害性 T 細胞、ヘルパー T 細胞、メモリー T 細胞、制御性 T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、粘膜関連インバリアント T 細胞、アルファベータ T 細胞、又はガンマデルタ T 細胞である、請求項 7 2 に記載の方法。

20

【請求項 7 9】

前記 T 細胞が、T h 1 細胞、T h 2 細胞、T h 1 7 細胞又は T 濾胞性ヘルパー細胞である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記 T 細胞が、C D 3 + T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 2 5 + T 細胞、C D 6 9 + T 細胞、及び／又は P D 1 + T 細胞である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記 T 細胞が C D 4 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 8 0 に記載の方法。

30

【請求項 8 2】

前記 T 細胞が C D 6 9 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 T 細胞が C D 2 5 + / C D 8 + T 細胞である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 T 細胞が P D 1 + T 細胞である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記枯渇が、刺激されていない T 細胞と比較して、刺激された T 細胞に対して優先的である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記枯渇が、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞に対して優先的である、請求項 8 0 に記載の方法。

40

【請求項 8 7】

前記枯渇が、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞に対して優先的である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記枯渇が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 + T 細胞に対して優先的である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記枯渇が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞に対して優先的である、請求

50

項 80 に記載の方法。

【請求項 90】

前記枯渇が、SIRPY 発現 CD4 + T 細胞と比較した場合に、SIRPY 発現 CD8 + T 細胞に対して優先的である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 91】

前記枯渇が、SIRPY 発現 CD8 + T 細胞と比較した場合に、SIRPY 発現 CD4 + T 細胞に対して優先的である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 92】

前記枯渇が、SIRPY 発現 CD8 + / CD69 - T 細胞と比較した場合に、SIRPY 発現 CD8 + / CD69 + T 細胞に対して優先的である、請求項 80 に記載の方法。

10

【請求項 93】

前記枯渇が、SIRPY 発現 CD8 + / CD25 - T 細胞と比較した場合に、SIRPY 発現 CD8 + / CD25 + T 細胞に対して優先的である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 94】

前記 SIRPY 発現細胞が、B 細胞である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 95】

前記 SIRPY 発現細胞が、NK 細胞である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 96】

前記 SIRPY 発現細胞が、活性化されている、請求項 70 ~ 95 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 97】

前記方法が、インビトロである、請求項 70 ~ 96 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

前記方法が、インビボである、請求項 70 ~ 96 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 99】

SIRPY 発現細胞の前記集団が、組織常在細胞を含む、請求項 70 ~ 98 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 100】

SIRPY 発現細胞の前記集団が、循環細胞を含む、請求項 70 ~ 99 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 101】

前記枯渇が、ADCC、ADCP、及び CDC のうちの 1 つ以上を伴う、請求項 70 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の抗体又は請求項 67 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 103】

前記疾患又は症状が、SIRPY 発現細胞を伴う、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 104】

前記 SIRPY 発現細胞が、T 細胞、B 細胞、又は NK 細胞である、請求項 103 に記載の方法。

40

【請求項 105】

前記 SIRPY 発現細胞が、T 細胞である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

前記 T 細胞が、刺激されている（活性化されている）、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

前記 T 細胞が疲弊している、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 108】

前記 T 細胞が、細胞傷害性 T 細胞、ヘルパー T 細胞、メモリー T 細胞、制御性 T 細胞、

50

ナチュラルキラー T 細胞、粘膜関連インバリアント T 細胞又はガンマデルタ T 細胞である、請求項 104～107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

前記 T 細胞が、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、請求項 104～107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

前記 T 細胞が、CD3 + T 細胞、CD4 + T 細胞、CD8 + T 細胞、CD25 + T 細胞、CD69 + T 細胞、及び／又は PD1 + T 細胞である、請求項 104～107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

前記 T 細胞が、CD4 + / CD8 + T 細胞である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 112】

前記 T 細胞が、CD69 + / CD8 + T 細胞である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 113】

前記 T 細胞が、CD25 + / CD8 + T 細胞である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 114】

前記 T 細胞が、PD1 + T 細胞である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 115】

前記抗体の結合が、刺激されていない T 細胞と比較して、刺激された T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 116】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 117】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD4 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 118】

SIRPγ 発現細胞への前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + / CD69 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 119】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + / CD25 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 120】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD4 + T 細胞と比較した場合、SIRPγ 発現 CD8 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 121】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + T 細胞と比較した場合、SIRPγ 発現 CD4 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 122】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + / CD69 - T 細胞と比較した場合、SIRPγ 発現 CD8 + / CD69 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 123】

前記抗体の結合が、SIRPγ 発現 CD8 + / CD25 - T 細胞と比較した場合、SIRPγ 発現 CD8 + / CD25 + T 細胞に対して優先的である、請求項 110 に記載の方法。

【請求項 124】

前記 SIRPγ 発現細胞が、B 細胞である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 125】

前記 B 細胞が、活性化されている、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記 S I R P γ 発現細胞が、NK 細胞である、請求項 1 0 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記 NK 細胞が、活性化されている、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記疾患又は症状が、自己免疫、腫瘍学、又は炎症性障害を含む、請求項 1 0 2 ～ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記疾患又は症状が、T 細胞媒介自己免疫疾患、T 細胞媒介炎症性疾患、又は T 細胞媒介腫瘍学疾患を含む、請求項 1 2 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 3 0】

前記疾患又は症状が、CD 8 + T 細胞により駆動される、請求項 1 0 2 ～ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記疾患又は症状が、CD 4 + T 細胞により駆動される、請求項 1 0 2 ～ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記疾患又は症状が、CD 8 + T 細胞及び CD 4 + T 細胞により駆動される、請求項 1 0 2 ～ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 3 3】

疾患又は症状が、以下から選択される、請求項 1 0 2 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。急性及び慢性好酸球性肺炎、急性散在性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、アジソン病、成人発症スチル病 (AOSD)、再生不良性貧血、毛細血管拡張性運動失調症、アトピー皮膚炎、自己免疫リンパ増殖症候群、軸性脊椎関節炎 (AxSpA)、バードショット網膜脈絡膜症、キャッスルマン病、セリアック病、チェディアク-東症候群、冠状動脈疾患／末梢動脈疾患、クローン病、好酸球増多症／グレイヒ症候群を伴う一時的血管性浮腫、巨大リンパ球動脈炎、HSC T 後移植不全、移植片対宿主病 (GVHD)、グレーブス病、肝脾リンパ腫、甲状腺機能低下、特発性間質性肺炎、IgA 腎症、封入体筋炎 (IBM)、炎症性大腸炎 (IBD)、大顆粒リンパ性白血病、リンパ球変異、過好酸球増加症、多発性硬化、骨髄異形成症候群 (MDS)、心筋炎、視神経脊髄炎スペクトル障害、腫瘍随伴症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、ラスムッセン脳炎、リウマチ性関節炎 (RA)、サルコイドーシス、シュミット症候群／自己免疫多発性内分泌症候群 I I 型、スティッフパーソン症候群、スザック症候群、交感性眼炎、全身性若年性特発性関節炎 (sJIA)、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、固形臓器移植の T リンパ球媒介性拒絶、T 細胞性前リンパ球性白血病 (TPLL)、1 型糖尿病、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、白斑、X 連鎖高 IgM 症候群、自己免疫性肝炎、及び X 連鎖リンパ増殖病。

30

【請求項 1 3 4】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 0 2 ～ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 3 5】

S I R P γ を発現する細胞であって、前記細胞は、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の抗体に結合しており、前記抗体は、前記 S I R P γ に結合している、細胞。

【請求項 1 3 6】

請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 6 7 に記載の医薬組成物を含む、キット又は製造品。

【請求項 1 3 7】

疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療するための、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 6 7 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 3 8】

50

疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する医薬の製造のための、請求項 1～66 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 67 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021年11月10日に出願された米国仮特許出願第63／277,966号の優先権を主張する。本出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

10

配列表の参照による援用

電子配列表の内容 (ELTH__003__01 WO__SeqList__ST26.xml; サイズ: 459,345 バイト、作成日: 2022年11月8日) は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

シグナル調節タンパク質 (SIRP) は、Ig 様細胞外ドメインを有する細胞表面免疫受容体のファミリーであり、3つのメンバー、SIRP α 、SIRP β 1、及び SIRP γ を含む。SIRP α 及び SIRP β 1は、単球、マクロファージ、樹状細胞を含む骨髄細胞上、並びに好中球、好酸球、及び好塩基球などの顆粒球上に見られる。SIRP α 及び SIRP β 1とは異なり、SIRP γ (CD172 抗原様ファミリーメンバー B、CD172 γ 、SIRP β 2、及び SIRP- β -2とも称される) は、骨髄細胞によって発現されないが、代わりに主に T 細胞によって発現され、活性化 NK 細胞及び B 細胞のサブセット上にも見出されている。SIRP α と同様に、SIRP γ は、SIRP α と比較して低い親和性ではあるが、遍在的に発現される細胞表面タンパク質である CD47 に結合することが見出されている。SIRP α とは異なり、SIRP γ は、既知のシグナリング機序を有さない。むしろ、SIRP γ は、細胞間接着を媒介することが示されており、免疫シナプス安定化及び免疫活性化のために T 細胞抗原提示細胞の相互作用を促進すると仮定されている (Blood (2005) 105 (6): 2421-2427)。

20

【0004】

30

細胞の特定の集団に結合し、他の細胞を温存し、種々の疾患及び症状の標的治療に有用な薬剤が必要とされている。このような薬剤は、特定の細胞集団の病理学的活性によって駆動される腫瘍学障害、自己免疫障害及び炎症性障害を治療するための安全かつ有効なアプローチを提供する。本明細書で提供されるのは、様々な疾患及び症状の標的治療に有用な SIRP γ 発現細胞の特定の集団を標的とするそのような薬剤である。

【発明の概要】

【0005】

本明細書では、SIRP γ に特異的な抗体が提供され、特定の細胞集団の標的枯渇に有用である。いくつかの実施形態では、SIRP γ は、ある特定の細胞状態 (例えば、刺激又は疲弊) の際に上方制御され得、本開示の抗体の使用は、特定の状態におけるそのような細胞の優先的枯渇を誘導する。いくつかの実施形態では、異なる SIRP γ アイソフォームは、細胞の異なるサブセット上で発現され得、本開示の抗体の使用は、そのような異なるサブセットの優先的な枯渇を誘導する。更に、本明細書で提供されるのは、SIRP γ 抗体の作製方法及び使用方法である。

40

【0006】

例示的な抗体アミノ酸配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0007】

より具体的には、1つの態様において、本明細書では、SIRP γ に特異的な Fc 含有抗体が提供され、抗体は、SIRP α 及び SIRP β 1 への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さず、SIRP γ 発現細胞への抗体の結合は、SIRP γ 発現細胞

50

のエフェクター媒介性枯渴を誘導する。

【0008】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、抗体は、刺激されていないT細胞と比較した場合、活性化された（刺激された）T細胞への優先的な結合及び活性化された（刺激された）T細胞の枯渴を示す。関連する態様において、本明細書で提供されるのは、（a）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+T細胞への優先的な結合及びCD8+T細胞の枯渴を示す抗体；（b）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD4+T細胞への優先的な結合及びCD4+T細胞の枯渴を示す抗体；（c）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+／CD69+T細胞への優先的な結合及びCD8+／CD69+T細胞の枯渴を示す抗体；（d）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+／CD25+T細胞への優先的な結合及びCD8+／CD25+T細胞の枯渴を示す抗体；（e）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD4+T細胞と比較した場合、CD8+T細胞への優先的な結合及びCD8+T細胞の枯渴を示す抗体；（f）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+T細胞と比較した場合、CD4+T細胞への優先的な結合及びCD4+T細胞の枯渴を示す抗体；（g）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD69-細胞と比較した場合、CD8+／CD69+T細胞への優先的な結合及びCD8+／CD69+T細胞の枯渴を示す抗体；（h）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD25-T細胞と比較した場合、CD8+／CD25+T細胞への優先的な結合及びCD8+／CD25+T細胞の枯渴を示す抗体；或いは、（i）SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現PD1-T細胞と比較した場合、PD1+T細胞への優先的な結合及びPD1+T細胞の枯渴を示す抗体。

10

20

30

【0009】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、SIRP γ 発現細胞の集団の優先的枯渴を誘導する方法であり、方法は、集団を本開示のSIRP γ 抗体のいずれかと接触させることを含む。

【0010】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する方法であって、方法は、治療有効量の本開示のSIRP γ 抗体のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有SIRP γ 抗体は、自己免疫性、炎症性、又は腫瘍学的疾患又は症状の治療に有用である。

40

【0011】

更に、本明細書では、本開示のSIRP γ 抗体のいずれかと、任意に、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物が提供される。更に、本明細書では、本開示のSIRP γ 抗体をコードする核酸と、その作製方法も提供される。例示的な核酸を表3に提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）による、ヒト及びカニクイザル（cyno）SIRP γ 、SIRP α 、及びSIRP β 1への抗体1及び抗体2の結合を示す。

50

【図 2 A】E L I S A によるヒト及びカニクイザル S I R P γ に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 2 B】E L I S A による、ヒト S I R P α V 1、S I R P α V 2、及び S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 2 C】E L I S A による、ヒト及びカニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、並びにヒト S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 2 D】E L I S A による、ヒト及びカニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、並びにヒト S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 2 E】E L I S A による、ヒト及びカニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、並びにヒト S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

10

【図 2 F】E L I S A による、ヒト及びカニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、並びにヒト S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 2 G】E L I S A による、ヒト及びカニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、並びにヒト S I R P β 1 に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 3 A】フローサイトメトリーによる、ヒト全血中のヒト C D 3 + T 細胞、C D 2 0 + B 細胞、及び C D 5 6 + N K 細胞に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 3 B】フローサイトメトリーによる、ヒト全血中のヒト C D 1 4 + 単球及び顆粒球に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 3 C】フローサイトメトリーによる、ヒト全血中のヒト C D 1 4 + 単球及び顆粒球に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

20

【図 3 D】フローサイトメトリーによる、ヒト全血中のヒト C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 2 0 + B 細胞、及び C D 5 6 + N K 細胞に対する選択された抗体の結合曲線を示す。

【図 4 A】T 細胞活性化が細胞表面 S I R P γ 発現の差次的調節をもたらすことを示し、S I R P γ 特異的抗体は、そのような活性化 T 細胞への結合を増加させることができる。抗 C D 3 抗体及び抗 C D 2 8 抗体を使用した健常ドナー T 細胞のエックスピボ活性化は、表面 S I R P γ 発現の上方制御をもたらした（それらの刺激されていない対応物と比較した場合）。

【図 4 B】T 細胞活性化が細胞表面 S I R P γ 発現の差次的調節をもたらすことを示し、S I R P γ 特異的抗体は、そのような活性化 T 細胞への結合を増加させることができる。抗 C D 3 抗体及び抗 C D 2 8 抗体を使用した健常ドナー T 細胞のエックスピボ活性化は、表面 S I R P γ 発現の上方制御をもたらした（それらの刺激されていない対応物と比較した場合）。

30

【図 4 C】T 細胞活性化が細胞表面 S I R P γ 発現の差次的調節をもたらすことを示し、S I R P γ 特異的抗体は、そのような活性化 T 細胞への結合を増加させることができる。抗 C D 3 抗体及び抗 C D 2 8 抗体を使用した健常ドナー T 細胞のエックスピボ活性化は、表面 S I R P γ 発現の上方制御をもたらした（それらの刺激されていない対応物と比較した場合）。

【図 4 D】T 細胞活性化時のモデルである。S I R P γ 発現が増加し、そのような増加した標的発現は、活性化 T 細胞の優先的枯渇を可能にする。

40

【図 5 A】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 B】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 C】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 D】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 E】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

50

【図 5 F】フローサイトメトリーによる、ヒト S I R P γ 発現 C H O 細胞及びカニクイザル S I R P γ 発現 C H O 細胞に対する選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 G】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 H】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 I】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 J】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 K】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 5 L】フローサイトメトリーによる、ヒト及びカニクイザル S I R P α 発現 C H O 細胞、並びにヒト及びカニクイザル S I R P β 1 発現 C H O 細胞への選択された S I R P γ 抗体の結合曲線を示す。

【図 6 A】インビトロでのヒト C D 3 + 休止（左） T 細胞及び刺激された（右） T 細胞の A D C C に対する選択された抗体の効果を示す。

【図 6 B】インビトロでのヒト C D 3 + 休止（左） T 細胞及び刺激された（右） T 細胞の A D C C に対する選択された抗体の効果を示す。

【図 6 C】インビトロでのヒト C D 3 + 休止（左） T 細胞及び刺激された（右） T 細胞の A D C C に対する選択された抗体の効果を示す。

【図 7】インビトロでのヒト C D 3 + 休止（左パネル） T 細胞及び刺激された（右パネル） T 細胞の A D C P に対する選択された抗体の効果を示す。

【図 8 A】ヒト S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊する選択された抗体の能力を評価する E L I S A 実験の結果を示す。

【図 8 B】ヒト S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊する選択された抗体の能力を評価する E L I S A 実験の結果を示す。

【図 9】 T 細胞増殖に対する選択された抗体の効果を評価する混合リンパ球反応（ M L R ）実験の結果を示す。

【図 10】インビボでのヒト C D 3 + T 細胞枯渇に対する選択された抗体の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

本明細書では、 S I R P γ に結合する抗体が提供される。更に、そのような抗体を作製及び使用する方法が提供される。 S I R P γ 発現の制限されたユニークなパターンを仮定すると、これらの抗体は、特定の細胞型を標的とし、 S I R P γ を発現する細胞又は細胞状態、例えば活性化細胞が関与する疾患又は症状を治療するのに有用であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗体は、 S I R P γ 発現細胞の機能不全、調節不全、過剰活性化及び／又は過剰増殖をそれらの病理の一部として伴う疾患又は症状を治療するために使用され得る。

【 0 0 1 4 】

要素がリスト形式で（例えば、マーカッシュ群で）提示される場合、要素の各可能なサブグループも開示され、任意の 1 つ以上の要素がリスト又は群から除去され得ることが理解されるべきである。

【 0 0 1 5 】

明確に示されない限り、 2 つ以上の行為を含む本明細書に記載又は開示される任意の方

10

20

30

40

50

法において、行為の順序は、方法の行為が記載される順序に必ずしも限定されないが、本開示は、行為の順序がそのように限定される例示的な実施形態を包含することを理解されたい。

【0016】

本明細書を通じて使用される用語は、特定の場合に特に限定されない限り、以下のように定義される。仕様及び特許請求の範囲では、単数形である「a」、「an」及び「the」は、特にことわりのない限り、その複数形も含まれる。仕様及び特許請求の範囲で使用されるすべての技術用語及び科学用語、頭字語、及び略語は、別段の定義又は記載がない限り、本開示が関係する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。すべての数値範囲は、別段の指示又は定義がない限り、その範囲を定義する値及びその間のすべての整数値を含む。

10

【0017】

本明細書全体を通して使用される「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、非ヒト抗体、キメラ抗体、一価抗体、及び抗体断片を含む。この用語は、各々が可変領域及び定常領域を有する2つの軽鎖及び2つの重鎖を含有するインタクトな四量体抗体（「完全長」）を指し得る。抗体断片を指す場合もある。

【0018】

本開示の抗体断片は、SIRPY 抗原結合特異性を保持する。抗体フラグメントとしては、抗原結合フラグメント（Fab）、VH 配列及びVL 配列を含む可変フラグメント（Fv）、1つの鎖と一緒に連結されたVH 配列及びVL 配列を含む単鎖可変フラグメント（scFv）、単鎖抗体フラグメント（scAb）又は他の抗体可変領域フラグメント（例えば、Fab'、F(ab')₂、dsFv ダイアボディ、及びFd ポリペプチドフラグメント）が挙げられる。

20

【0019】

本明細書全体を通して使用される「枯渇」という用語は、Fc 媒介性エフェクター機能としての細胞死を指す。理論又は機序に束縛されるものではないが、本開示のFc 含有SIRPY 抗体は、SIRPY 発現標的細胞を枯渇させることができ、それらの作用機序のためのエフェクター機能を含む。理論又は機序に束縛されるものではないが、本開示のFc 含有抗体は、SIRPY 発現細胞に、それらの相補性決定領域（CDR）を介して結合し、抗体のFc 領域は、エフェクター免疫細胞又は循環補体タンパク質の表面上のFc 受容体と相互作用し、SIRPY 発現標的細胞の枯渇（細胞死）をもたらすと考えられる。枯渇は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）又は抗体依存性細胞貪食（ADCP）のような免疫細胞エフェクタープロセスを介して達成することができる。更に、又は代替的に、Fc 領域は補体成分に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）を引き起こすことができる。本明細書に記載のFc 媒介性細胞死（枯渇）は、細胞死をもたらす任意のCDR 媒介性シグナル伝達とは無関係である。しかしながら、本開示のFc 含有SIRPY 抗体のいずれかの使用によって生じる枯渇は更に、CDR 媒介性細胞死成分を含んでもよいが、それは必須ではない。

30

【0020】

「個体」、「対象」及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、治療又は療法が望まれる任意の対象を指す。対象は哺乳動物対象であってもよい。哺乳動物対象としては、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類（例えば、ラット、マウス）、ウサギ目（例えば、ウサギ）、有蹄動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）などが挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、非ヒト霊長類、例えば、カニクイザルである。いくつかの実施形態では、対象は、コンパニオンアニマル（例えば、ネコ、イヌ）である。

40

【0021】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、又は特許出願が、参照により援用されることが具体的かつ個別に示されているかのように

50

、参照により本明細書に援用される。

【0022】

I. 抗体

A. S I R P γ 抗体

本明細書では、S I R P γ に結合する抗体が提供され、抗体は、S I R P α 及び S I R P β 1 への結合をほとんど又は全く示さない。

【0023】

本明細書で使用される場合、「S I R P γ 」は、任意の種由来の全てのアイソフォームを含む。ヒトでは、複数の S I R P γ 転写物が存在し、完全長、それらの細胞外ドメインの有意な部分を欠く2つの選択的スプライシング形態、及びシグナルペプチド配列を欠く1つの代替的スプライシング形態を含む。

10

【0024】

h S I R P γ アイソフォーム 1 (完全長) のアミノ酸配列は、配列番号 1 (U n i P r o t K B I D Q 9 P 1 W 8 アイソフォーム 1 を参照) として提供される。

【0025】

【化1】

```
1  MPVPASWPHP  PGPFLLLLTLL  LGLTEVAGEE  ELQMIQPEKL  LLVTVGKTAT  LHCTVTSLLP
61  VGPVLWFRGV  GPGRELIYNQ  KEGHFPRVTT  VSDLTKRNNM  DFSIRISSIT  PADVGTYYCV
121 KFRKGSPENV  EFKSGPGTEM  ALGAKPSAPV  VLGEAARTTP  EHTVSETCES  HGFSPRDITL
181 KWFKNGNELS  DFQTNVDPTG  QSVAYSIRST  ARVVLDPWDV  RSQVICEVAH  VTLQGDPLRG
241 TANLSEAIRV  PPTLEVTQQP  MRVGNQVNV  CQVRKFYPQS  LQLTWSNGN  VCQRETASTL
301 TENKDGTYNW  TSWFLVNISD  QRDDVVLTCQ  VKHDGQLAVS  KRLALEVTVH  QKDQSSDATP
361 GPASSLTALL  LIAVLLGPIY  VPWKQKT (配列番号1)
```

20

【0026】

スプライスバリエント h S I R P γ (アイソフォーム 2) のアミノ酸配列は、配列番号 37 として提供される。(U n i P r o t K B I D Q 9 P 1 W 8 アイソフォーム 2 を参照)。

【0027】

【化2】

```
MIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLPVGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSD
LTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLG
PAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARV
VLDPWDRSQVICEVAHVTLQGDPLRGRTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQV
RKFYPPQSLQLTWSNGNVCQRETASTLTENKDGTYNWTWSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKH
DGQLAVSKRLALEVTVHQKDQSSDATPGPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT (配列番号37)
```

30

【0028】

スプライスバリエント h S I R P γ (アイソフォーム 3) のアミノ酸配列は、配列番号 2 として提供される。(U n i P r o t K B I D Q 9 P 1 W 8 アイソフォーム 3 を参照)。

【0029】

【化3】

```
MPVPASWPHPPGPFLLLTLLGLTEVAGEEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLPVGPVLWFRGV
GPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEM
ALGPPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT (配列番号2)
```

40

【0030】

別のスプライス変異体 h S I R P γ (アイソフォーム 4) のアミノ酸配列は、配列番号 3 (U n i P r o t K B I D Q 9 P 1 W 8 アイソフォーム 4 を参照) として提供される。

【0031】

50

【化 4】

MPVPASWPHPPGPFLLJLTLLGLTEVAGEEELQMTQPEKLLJLVTVGKTATLHCTVTSLJP
VGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTNRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCV
KFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPAAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITL
KWFKNNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEVAHVTLQGDPLRG
TANLSEAIRGPASSLTALLLIIVLLGPIYVPWKQKT (配列番号3)

【0032】

カニクイザル S I R P γ のアミノ酸配列は、配列番号 4 として提供される。(GenBank: EHH65481.1 を参照)。

【0033】

【化 5】

MPVPASWSHPPGPFLLLTLLLGFTTEVAGEEELQMIQPEKLLLVAVGESATLNCTVTSLLPVGPVLWFRGV
GPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTNRNNMDFSIRISSITPADAGTYCYVKFRKGSPENVEFKSGPGTEM
ALRAKPSAPVVS GPAARATPEHTVSFTCKSHGFSPRDITLKWFKNNGNELSDFQTNVDPAGQSVYSIRST
ARVVLPWDVRSQVTCEVAHVTLQGDPLRGITANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAGNQVNITYQVRNFYFQN
LQLTWLENGNVCRTEASTLTENKDGTYNWTISWLLVNTSDQRDDVLTQCQVKHGDGLAVNKS LVLEVSAH
QKDQSSDATHGPASSLETVLLLIIVLLGPIYVPWKQKS (配列番号4)

【0034】

したがって、本開示の S I R P γ 抗体は、単一の種の S I R P γ の 1 つ以上のアイソフォームに結合し得る。いくつかの実施形態では、S I R P γ 抗体は更に、2 つ以上の種の S I R P γ の 1 つ以上のアイソフォームにも結合する。いくつかの実施形態では、S I R P γ 抗体は、ヒト S I R P γ の 1 つ以上のアイソフォームに結合する。いくつかの実施形態では、S I R P γ 抗体は更に、例えば、カニクイザル S I R P γ など、非ヒト霊長類 S I R P γ の 1 つ以上のアイソフォームに結合する。

【0035】

いくつかの実施形態では、S I R P γ 抗体は、特定の種において見出される複数の S I R P γ バリエント又はアイソフォームに結合する。例えば、S I R P γ 抗体は、S I R P γ ヒトアイソフォーム 1 ~ 3 のうちの 2 つ以上に結合する。いくつかの実施形態では、S I R P γ 抗体は、S I R P γ の細胞外ドメイン (例えば、配列番号 1 のアミノ酸 1 ~ 360) に結合する。

【0036】

いくつかの実施形態では、本開示の S I R P γ 抗体は、特定の種において見出される複数の S I R P γ アイソフォームに結合し、例えば、S I R P γ 抗体は、2 つ以上の S I R P γ ヒトアイソフォームに結合する (例えば、抗体は、完全長及び 1 つ以上のスプライスバリエントに結合する)。他の実施形態では、S I R P γ 抗体は、特定の種において見出される全てではないがいくつかの S I R P γ アイソフォームに結合する (例えば、S I R P γ 抗体は、全てではないが 1 つのスプライスバリエントに結合する)。

【0037】

当業者は、標的抗原への結合をほとんど又は全く示さない抗体が、標的抗原に対する低い親和性及び高い平衡解離定数 (KD)、例えば、約 10 μ M 以上、約 100 μ M 以上、約 1 mM 以上、又は約 10 mM 以上の KD を有するものとして記載され得ることを認識する。当業者は更に、標的抗原への結合をほとんど又は全く示さない抗体が、標的抗原に対する低い親和性及び高い平衡解離定数 (KD)、例えば、約 10 μ M 以上、約 100 μ M 以上、約 1 mM 以上、又は約 10 mM 以上の KD を有するものとして記載され得ることを認識する。例えば、S I R P γ に結合する S I R P γ 抗体は、低い親和性で S I R P β 1 及び／又は S I R P α に結合し得る。S I R P β 1 及び／又は S I R P α に対して低親和性を有する本開示の S I R P γ 抗体は、約 10 μ M 以上、約 100 μ M 以上、約 1 mM 以上、又は約 10 mM 以上の KD で S I R P β 1 及び／又は S I R P α に結合し得るが、S I R P γ に対するより高い結合親和性を保持し得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、約 0.0001 nM、約 0.0005 nM、約 0.001 nM、約 0.005 nM、約 0.01 nM、約 0.05 nM、約 0.1 nM、約 0.5 nM、約 1 nM、約 5 nM、約 10 nM、約 50 nM、約 100 nM、約 500 nM、約 1 μM、約 2 μM 又は約 3 μM の S I R P γ に対する結合親和性 (K_D) を含む S I R P γ 抗体が提供される。

【0039】

いくつかの実施形態では、約 0.0001 nM ~ 5 μM、約 0.0005 nM ~ 5 μM、約 0.005 nM ~ 5 μM、約 0.01 nM ~ 5 μM、約 0.05 nM ~ 5 μM、約 0.1 nM ~ 5 μM、約 0.5 nM ~ 5 μM、約 1 nM ~ 5 μM、約 5 nM ~ 5 μM、約 10 nM ~ 5 μM、約 50 nM ~ 5 μM、約 100 nM ~ 5 μM、約 500 nM ~ 5 μM、約 1 μM ~ 5 μM、約 2 μM ~ 5 μM、約 3 μM ~ 5 μM、約 0.0001 nM ~ 2 μM、約 0.0005 nM ~ 2 μM、約 0.005 nM ~ 2 μM、約 0.01 nM ~ 2 μM、約 0.05 nM ~ 2 μM、約 0.1 nM ~ 2 μM、約 0.5 nM ~ 2 μM、約 1 nM ~ 2 μM、約 5 nM ~ 2 μM、約 10 nM ~ 2 μM、約 50 nM ~ 2 μM、約 100 nM ~ 2 μM、約 500 nM ~ 2 μM、約 1 μM ~ 2 μM、約 2 μM ~ 2 μM、約 3 μM ~ 2 μM、約 0.0001 nM ~ 1 μM、約 0.0005 nM ~ 1 μM、約 0.005 nM ~ 1 μM、約 0.01 nM ~ 1 μM、約 0.05 nM ~ 1 μM、約 0.1 nM ~ 1 μM、約 0.5 nM ~ 1 μM、約 1 nM ~ 1 μM、約 5 nM ~ 1 μM、約 10 nM ~ 1 μM、約 50 nM ~ 1 μM、約 100 nM ~ 1 μM、約 500 nM ~ 1 μM、約 1 μM ~ 500 nM、約 0.0005 nM ~ 500 μM、約 0.005 nM ~ 500 nM、約 0.05 nM ~ 500 nM、約 0.5 nM ~ 500 nM、約 1 nM ~ 500 nM、約 5 nM ~ 500 nM、約 10 nM ~ 500 nM、約 50 nM ~ 500 nM、約 100 nM ~ 50 nM、約 0.0005 nM ~ 50 nM、約 0.005 nM ~ 50 nM、約 0.05 nM ~ 50 nM、約 0.5 nM ~ 50 nM、約 1 nM ~ 50 nM、又は約 5 nM ~ 50 nM の S I R P γ に対する結合親和性 (K_D) を含む S I R P γ 抗体が本明細書で提供される。

【0040】

いくつかの実施形態では、本開示の S I R P γ 抗体は、細胞又は他の表面上に存在する S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊しない。S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊しない例示的な抗体は、以下の配列を備える抗体を含み、以下の表 1 を参照する。

a. 配列番号 210 の C D R - H 1 アミノ酸配列；配列番号 246 の C D R - H 2 アミノ酸配列；配列番号 278 の C D R - H 3 アミノ酸配列；配列番号 101 の C D R - L 1 アミノ酸配列；配列番号 139 の C D R - L 2 アミノ酸配列；及び配列番号 168 の C D R - L 3 アミノ酸配列。

b. 配列番号 213 の C D R - H 1 アミノ酸配列；配列番号 249 の C D R - H 2 アミノ酸配列；配列番号 290 の C D R - H 3 アミノ酸配列；配列番号 112 の C D R - L 1 アミノ酸配列；配列番号 148 の C D R - L 2 アミノ酸配列；及び配列番号 179 の C D R - L 3 アミノ酸配列。

c. 配列番号 234 の C D R - H 1 アミノ酸配列；配列番号 249 の C D R - H 2 アミノ酸配列；配列番号 308 の C D R - H 3 アミノ酸配列；配列番号 127 の C D R - L 1 アミノ酸配列；配列番号 155 の C D R - L 2 アミノ酸配列；及び配列番号 196 の C D R - L 3 アミノ酸配列。

d. 配列番号 243 の C D R - H 1 アミノ酸配列；配列番号 249 の C D R - H 2 アミノ酸配列；配列番号 321 の C D R - H 3 アミノ酸配列；配列番号 136 の C D R - L 1 アミノ酸配列；配列番号 164 の C D R - L 2 アミノ酸配列；及び配列番号 207 の C D R - L 3 アミノ酸配列。

【0041】

S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊しない本開示の例示的な抗体、例えば、抗体 5、抗体 6、抗体 8、抗体 59、抗体 73、抗体 80、抗体 85、抗体 92、及び抗体 96 (図 8 A 及び図 8 B に示す) が挙げられる。これらの抗体についての C D R 及び V H / V L 配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0042】

他の実施形態では、本開示の S I R P γ 抗体は、細胞又は他の表面上に存在する S I R P γ への C D 4 7 の結合を破壊する。他の実施形態では、本開示の S I R P γ 抗体は、細胞又は他の表面上に存在する S I R P γ への C D 4 7 の結合を増強又は促進する。S I R P γ への C D 4 7 結合を破壊しない例示的な抗体は、表 2 を参照すると、以下の配列を含む抗体を含む：配列番号 209 の C D R - H 1 アミノ酸配列を含む抗体；配列番号 245 の C D R - H 2 アミノ酸配列；配列番号 277 の C D R - H 3 アミノ酸配列；配列番号 100 の C D R - L 1 アミノ酸配列；配列番号 138 の C D R - L 2 アミノ酸配列；及び配

列番号 167 の CDR-L3 アミノ酸配列。SIRPY への CD47 結合を増強又は促進する本開示の例示的な抗体は、抗体 3、抗体 4、及び抗体 7 を含む。これらの抗体についての CDR 及び VH/VL 配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0043】

更に、本明細書で提供されるのは、Fc 含有 SIRPY 抗体である。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメイン（互換的に Fc 配列、Fc 領域、又は単に Fc と称される）は、ヒト Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ヒト IgG1、ヒト IgG2、ヒト IgG3、又はヒト IgG4 である。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインはマウスの Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、マウス IgG1 又はマウス IgG2a である。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ラットの Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ラット IgG1 又はラット IgG2b である。実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、非ヒト霊長類のものであり、例えば、カニクイザル Fc ドメインである。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、完全長抗体（各々が可変領域及び定常領域を有する 2 つの軽鎖及び 2 つの重鎖を含有するインタクトな四量体抗体を含む）である。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の定常領域は、ヒト Fc ドメインを含む。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ヒト IgG1、ヒト IgG2、ヒト IgG3、又はヒト IgG4 に由来する。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、マウス免疫グロブリンの Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、マウス IgG1 又はマウス IgG2a の Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ラットの Fc ドメインである。いくつかの実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ラット IgG1 又はラット IgG2b に由来する。実施形態では、完全長 SIRPY 抗体の Fc ドメインは、非ヒト霊長類のものであり、例えば、カニクイザルの Fc ドメインである。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体は、Fc ドメイン（「Fc 含有抗体」と称される）を含有し、Fc 含有抗体の SIRPY 発現細胞への結合は、SIRPY 発現細胞のエフェクター細胞媒介性枯渇を媒介し得る。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体の Fc ドメインは、ヒト IgG1 Fc である。目的の Fc ドメインを包含するヒト IgG1 の重鎖定常領域（CH）の例示的であるが非限定的な配列は、配列番号 5～27 及び配列番号 36 として提供される。配列番号 5 は、標準ヒト IgG1 重鎖定常領域（CH）配列を提供する。

30

【0046】

40

50

【化 6】

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号5)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号6)

10

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKHTTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号7)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号8)

20

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号9)

【0047】

30

40

50

【化 7】

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号10)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号11)

10

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号12)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号13)

20

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK (配列番号14)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号15)

30

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK (配列番号16)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLNQDQWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号17)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVFP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG

40

【0048】

【化 8】

121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
 241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号18)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVTP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG
 121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
 241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号19)

10

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVTP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG
 121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号20)

20

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG
 121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号21)

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG
 121 PSVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号22)

【0049】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は、配列番号23であり、X1は、V又はAである。

30

【0050】

【化 9】

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX₁EP KSCDKHTTCP PCPAPPELLAG
 121 PDVFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPPEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号23)

【0051】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は、配列番号24であり、X1は、V又はAであり；X2は、G又はAであり；X3はS又はDであり；X4はI又はEである。

40

【0052】

【化 10】

1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX₁EP KSCDKHTTCP PCPAPPELLX₂G
 121 PX₃VFLFPPKP KDTILMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPX₄EKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW
 301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号24)

50

【0053】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は、配列番号25であり、X1は、V又はAである。

【0054】

【化11】

```
1  ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVTS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKK1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDILMISRP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK (配列番号25)
```

10

【0055】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は、配列番号26であり、X1は、V又はAであり；X2はM又はLであり；X3はN又はSである。

【0056】

【化12】

```
1  ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVTS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKK1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDILMISRP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV X2HEALHX3HYT QKSLSLSPGK (配列番号26)
```

20

【0057】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は配列番号27であり、X1はK又はRであり；X2はD又はEであり；X3はL又はMである。

【0058】

【化13】

```
1  ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVTS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX1VEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDILMISRP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRX2E
241 X3TKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号27)
```

30

【0059】

いくつかの実施形態では、目的のFcドメインを包含するヒトIgG1重鎖配列の定常領域は、配列番号36であり、L234A、L235A、P329G置換（LALA-PG置換と称される）を含む。

【0060】

【化14】

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号36)
```

40

【0061】

いくつかの実施形態では、Fc含有SIRPy抗体のFcドメインは、ヒトIgG4Fcである。目的のFcドメインを包含するヒトIgG4の重鎖定常領域（CH）の例示的であるが非限定的な配列は、配列番号28～35として提供される。配列番号28は、

50

標準ヒト I g G 4 重鎖定常領域 (C H) 配列を提供する。

【0062】

【化15】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号28)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号29)

10

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号30)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号31)

20

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEALGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号32)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号33)

30

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFAGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号34)

【0063】

いくつかの実施形態では、目的の F c ドメインを包含するヒト I g G 4 重鎖配列の定常領域は配列番号 35 であり、X 1 は、S 又は P であり；X 2 は、L 又は E である。

【0064】

【化16】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPX1CPAPEFX2GGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号35)

40

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される S I R P y 抗体はキメラであり、1つの種由来の変領域と、別の種由来の定常領域とを含み、例えば、ヒト変領域及びラット定常領域を含む。いくつかの実施形態では、ラット定常領域は、ラット I g G 1 又はラ

50

ット I g G 2 b 由来の配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト可変領域及びマウス定常領域を含む。いくつかの実施形態では、マウス定常領域は、マウス I g G 1 又はマウス I g G 2 a である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト可変領域及びヒト定常領域を含む。例示的な実施形態では、ヒト定常領域は、ヒト I g G 1、ヒト I g G 2、ヒト I g G 3、又はヒト I g G 4 由来の配列を含む。

【0066】

E U 番号付けスキームは、標準抗体配列に割り当てられた残基番号に基づく多くの利用可能な抗体番号付けスキームのうちの1つである。したがって、当業者であれば、E U 番号付けスキームを使用する特定の残基への言及が、本開示の S I R P Y 抗体のうちの1つにおける正確な残基であってもなくてもよいことを理解するであろう。例えば、本開示の S I R P Y 抗体が重鎖の F c 領域に V 2 1 5 A 置換を含み、アミノ酸残基の位置番号が E U 番号付けスキームのものである場合、残基は、その特定の S I R P Y 抗体における実際の残基 2 1 5 ではない可能性がある。実際の残基番号 2 1 3、又は残基番号 2 1 4、又は残基番号 2 1 5、又は残基番号 2 1 6 などであってもよい。したがって、当業者は、E U 番号付けスキームを使用して列挙された残基を、本開示の S I R P Y 抗体における実際の残基にどのように対応させるかを理解するであろう。抗体の E U 番号付けシステムは当技術分野で公知であり、例えば imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnumber.html に記載されている。

【0067】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 1 定常重鎖（例えば、配列番号 5）に由来し、重鎖 F c 置換は、エフェクター機能を増加させるために導入される（例えば、F c γ R に対する増加した親和性を示すもの又は補体タンパク質結合を促進するもの）。

【0068】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 1 定常重鎖（例えば、配列番号 5）に由来し、重鎖 F c 置換は、エフェクター機能を減少させる（例えば、サイレンシング）ために導入される。

【0069】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 1 定常重鎖（例えば、配列番号 5）に由来し、重鎖 F c 置換は、抗体半減期を増加させるために導入される。

【0070】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8）に由来し、重鎖 F c 置換は、エフェクター機能を増加させるために導入される（例えば、F c γ R に対する増加した親和性を示すもの又は補体タンパク質結合を促進するもの）。

【0071】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8）に由来し、重鎖 F c 置換は、エフェクター機能を減少させる（例えば、サイレンシング）ために導入される。

【0072】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8）に由来し、重鎖 F c 置換は、抗体半減期を増加させるために導入される。

【0073】

いくつかの実施形態では、S I R P Y 抗体の F c ドメインは、I g G 1 F c ドメイン（例えば、配列番号 5～2 7、配列番号 3 6 の I g G 1 定常重鎖配列のいずれか 1 つに由来する F c ドメイン）であるか、又は I g G 4 ヒト F c ドメイン（例えば、配列番号 2 8～3 5 の I g G 4 定常重鎖配列のいずれか 1 つに由来する F c ドメイン）である。

【0074】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体のFcドメインは、IgG1 Fcドメイン（例えば、配列番号5～27、又は配列番号36のIgG1定常重鎖配列のいずれか1つに由来するFcドメイン）であるか、又はIgG4ヒトFcドメイン（例えば、配列番号28、配列番号29、又は配列番号35のIgG4定常重鎖配列のいずれか1つに由来するFcドメイン）であり、重鎖において、214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434、及び440で構成される群から選択される位置に少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はEU番号付けスキームのものである。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体のFcドメインは、重鎖配列番号5～27、又は配列番号36に由来し、任意で、1つ以上の重鎖Fcアミノ酸置換を含み、例えば、214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434、440で構成される群から選択される位置に少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はEU番号付けスキームのものである。例示的な置換としては、K214R、V215A、G236A、S239D、I332E、D356E、L358M、M428L、N434Sのうちの1つ以上が挙げられ、アミノ酸残基の位置番号はEU番号付けスキームのものである。

20

【0076】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体のFcドメインは、ヒトIgG1定常重鎖（例えば、配列番号5～27又は配列番号36）に由来し、重鎖Fc置換は、他の効果の中でもとりわけ、V215A、G236A、S239D、I332E、G236A/S239D、G236A/I332E、S239D/I332E、V215A/G236A/S239D/I332E、G236A/S239D/I332E、V215A/G236A/S239D/I332E、K326W/E333S、S267E/H268F/S324T、E345R、E430G、E345K、S440Y、K326W、E333S、S267E、H268F、S324T、及びE345R/E430G/S440Y、F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S239D/I332E、S298A/E333A/K334A、L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A、及びD270E/K326D/A330M/K334Eからなる群から選択されるエフェクター機能（例えば、免疫エフェクター細胞上のFcR結合及び補体C1qへの結合のうちの1つ以上）を増加させるために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、EU番号付けスキームのものである。

30

40

【0077】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体のFcドメインは、ヒトIgG1定常重鎖（例えば、配列番号5～27、又は配列番号36）に由来し、N297A、N297Q、N297G、L235E、L234A、L235A、K214R、P329G、D356E、及びL358Mのうちの1つ以上を含む重鎖Fc置換が、エフェクター機能を低減する（例えば、サイレンシング）ために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、EU番号付けスキームのものである。

【0078】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体のFcドメインは、ヒトIgG1定常重鎖（例えば、配列番号5、配列番号6、配列番号36）に由来し、L234A、L235A、

50

及び P 3 2 9 G を含む重鎖 F c 置換は、エフェクター機能を低減する（例えば、サイレンシング）ために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、E U 番号付けスキームのものである。

【0079】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8、配列番号 2 9 又は配列番号 3 5）に由来し、L 2 3 5 E 及び F 2 3 4 A / L 2 3 5 A のうちの 1 つ以上を含む重鎖 F c 置換が、エフェクター機能を低下させるために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、E U 番号付けスキームのものである。

【0080】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 2 定常重鎖に由来し、H 2 6 8 Q / V 3 0 9 L / A 3 3 0 S / P 3 3 1 S 及び V 2 3 4 A / G 2 3 7 A / P 2 3 8 S / H 2 6 8 A / V 3 0 9 L / A 3 3 0 S / P 3 3 1 S を含む重鎖 F c 置換が、エフェクター機能を低減するために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、E U 番号付けスキームのものである。

【0081】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8）に由来し、抗体は、F a b アーム交換の動的プロセスを受けやすい。したがって、いくつかの実施形態では、I g G 4 重鎖 F c ドメインは、S 2 2 8 P 置換を含み、F a b アーム交換の低減をもたらす、アミノ酸残基の位置番号は、E U 番号付けスキームのものである。

【0082】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体の F c ドメインは、ヒト I g G 4 定常重鎖（例えば、配列番号 2 8、配列番号 2 9 又は配列番号 3 5）に由来し、以下の重鎖 F c 置換：L 2 3 5 A、L 2 3 5 E、S 2 2 8 P、L 2 3 5 E / S 2 2 8 P、S 2 2 8 P / F 2 3 4 A、S 2 2 8 P / F 2 3 4 A / L 2 3 5 A のうちの 1 つ以上が、エフェクター機能を低下させるために導入され、アミノ酸残基の位置番号は、E U 番号付けスキームのものである。

【0083】

他の実施形態では、S I R P y 抗体の F c ドメインは、その血清半減期を増加させるように改変される。このような改変には、ヒト I g G 1、ヒト I g G 2、ヒト I g G 3 又はヒト I g G 4 の重鎖 F c 置換、例えば M 4 2 8 L、N 3 4 3 S、T 2 5 0 Q / M 4 2 8 L、M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E、M 4 2 8 L / N 4 3 4 S、S 2 6 7 E / L 3 2 8 F、N 3 2 5 S / L 3 2 8 F、及び H 4 3 3 K / N 4 3 4 F が含まれ、アミノ酸残基の位置番号は E U 番号付けスキームのものである。

【0084】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体は、S I R P y 抗原結合軽鎖可変領域、例えば、表 2 に提供される例示的な C D R 含有軽鎖可変領域に加えて、軽鎖定常領域を含む。例示的な軽鎖定常領域アミノ酸配列は、配列番号 3 8 ~ 4 2 に提供される。

【0085】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体は、カッパ軽鎖定常領域を含有する。例示的なカッパ軽鎖定常領域は、配列番号 3 8 として提供される。

【0086】

【化 1 7】

RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSEPVTKSFNRGEC （配列番号 38）

【0087】

いくつかの実施形態では、S I R P y 抗体は、ラムダ軽鎖定常領域を含有する。例示的なラムダ軽鎖定常領域は、配列番号 3 9 ~ 4 1 として提供される。

【0088】

10

20

30

40

50

【化 18】

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号39)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKACVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号40)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号41)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFNPGAVTVAWKADGSPVKGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS (配列番号42)

10

【0089】

いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体は、SIRPY 抗原結合軽鎖及び重鎖可変領域、例えば、表 2 に提供される例示的な CDR 含有軽鎖及び重鎖可変領域に加えて、軽鎖定常領域及び重鎖定常領域を含む。本開示の例示的な軽鎖定常領域アミノ酸配列は、配列番号 38 ~ 42 に提供され、本開示の例示的な重鎖定常領域アミノ酸配列は、配列番号 5 ~ 36 に提供される。

【0090】

例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、モノクローナル抗体 (mAb) である。例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、ヒト抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、ヒト化抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、モノクローナルヒト抗体又はモノクローナルヒト化抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、キメラ抗体である。例示的な実施形態では、本明細書で提供される SIRPY 抗体は、モノクローナルキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、SIRPY 抗体は、抗体フラグメントとして提供される。

20

【0091】

SIRPY 抗体-薬物コンジュゲート、SIRPY に特異的な少なくとも 1 つのアームを含む二重特異性抗体、及び SIRPY に対する結合を示す多重特異性抗体も本明細書において提供される。

30

【0092】

i. 例示的な SIRPY 抗体-CDR 配列

本開示の例示的な SIRPY 抗体の配列が本明細書に提供される。本開示の SIRPY 抗原結合ドメインを構成する相補性決定領域 (CDR) 配列並びに可変重鎖及び軽鎖ドメイン配列 (VH、VL) が含まれる。

【0093】

以下で言及されるように、軽鎖可変 (VL) ドメイン CDR 1 領域は、CDR-L1 と称され；VL CDR 2 領域は CDR-L2 と称され；VL CDR 3 領域は CDR-L3 と称され；重鎖可変 (VH) ドメイン CDR 1 領域は、CDR-H1 と称され；VH CDR 2 領域は CDR-H2 と呼ばれ、VH CDR 3 領域は CDR-H3 と呼ばれる。表 1 は、本開示の抗体の 47 個の例示的な CDR の組み合わせを提供する。

40

【0094】

50

【表 1 - 1】

表 1: 例示的な S1RP γ 抗体 CDR の組み合わせ

組み合わせ番号	抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
1	抗体 1、3、4、7、10	QSVSSN (配列番号 100)	GAS (配列番号 138)	QQYNNW PLT (配列番号 167)	GFTFSNY G (配列番号 209)	IWYDGSN K (配列番号 245)	AREEQW LDY (配列番号 277)
2	抗体 2、5、6、8、11	QSISSW (配列番号 101)	KAS (配列番号 139)	QQYDSYY T (配列番号 168)	GYTFTGY H (配列番号 210)	INPNSGG T (配列番号 246)	ARERVG Y CSRPSCL DDLNI (配列番号 278)
3	抗体 9、54、83、98	RASQSLG STYLA (配列番号 102)	GASTRA (配列番号 140)	CQQYYSS PPTF (配列番号 169)	YSFSDYY MH (配列番号 211)	GWMSPN SGNTGYA (配列番号 247)	CARQREE YGHYYYG MDVW (配列番号 279)
4	抗体 10	QASQDIH NYLN (配列番号 103)	DASNLET (配列番号 141)	CQQSYNT PPTF (配列番号 170)	GTFSNYDI S (配列番号 212)	GMIDPSG GSTSYA (配列番号 248)	CARPYSS GWYYFDY W (配列番号 280)
5	抗体 11	RASQTIN NYLN (配列番号 104)	DASNLET (配列番号 141)	CQQANSF PLTF (配列番号 171)	YTFTSYDI N (配列番号 213)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号 249)	CAKGAVA GTYYYYG MDVW (配列番号 281)
6	抗体 12	RASQNIH NYLN (配列番号 105)	AASSLQG (配列番号 142)	CQQSYNG PYTF (配列番号 172)	GTFGSYGI N (配列番号 214)	GWISAYN GNTNYA (配列番号 250)	CARDGID YGGNSGY DYW (配列番号 282)
7	抗体 13、55	RSSQSLL HSNGYNY LD (配列番号 106)	AASSLQS (配列番号 143)	CMQGGTH WPPTF (配列番号 173)	FTFSNSD MN (配列番号 215)	SYISSSG NTIYYA (配列番号 251)	CARSNW NYPLDYY YMDVW (配列番号 283)
8	抗体 14、56	RSSQSLL HSNGYNY LD (配列番号 106)	AASTLQS (配列番号 144)	CMQGLQT LYSF (配列番号 174)	YTFTSYY MH (配列番号 216)	GWVDPN NGDTGYA (配列番号 252)	CARDNW GSLDVW (配列番号 284)
9	抗体 15	RASQGVG DRSA (配列番号 107)	DASNLET (配列番号 141)	CQQADTF PYTF (配列番号 175)	YSFTSYGI S (配列番号 217)	GWISPN GNTNYA (配列番号 253)	CAREAYG DYGDYFD YW (配列番号 285)
10	抗体 16、57、84、99	RASQGIS TYLA (配列番号 108)	AASTLQS (配列番号 144)	CQQSHSA PITF (配列番号 176)	YTFTSYY MH (配列番号 216)	GWINPNS GNAGFA (配列番号 254)	CARGPVY SYGPFDY W (配列番号 286)
11	抗体 17	RASQSIS SYLN (配列番号 109)	DASSLES (配列番号 145)	CQQANSF PLTF (配列番号 171)	YTFTRNY VH (配列番号 218)	GRINPNS GGTNTA (配列番号 255)	CARLGDV AVAASFD YW (配列番号 287)

【0095】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

組み合わせ番号	抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
12	抗体18	RASQGIG NDLA (配列番号110)	DAKDLHP (配列番号146)	CQQSYSF PRTF (配列番号177)	YTFTGYY MH (配列番号219)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARGSGY DAGVFDY W (配列番号288)
13	抗体19、58	RASESIS HWLA (配列番号111)	GASTLQS (配列番号147)	CQQSYTP PLTF (配列番号178)	YTFTAYY MH (配列番号220)	GIINPSGG STSYA (配列番号256)	CARDSG WYAPGYY YGMDVW (配列番号289)
14	抗体20、59、85、100	KSSQSLL YSSNNKN YLA (配列番号112)	WASIRES (配列番号148)	CQQYLSP PLTF (配列番号179)	YTFTSYDI N (配列番号213)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARESYA YCSSTSC YDAFDIW (配列番号290)
15	抗体21、60、86、101	RASQDIR RALA (配列番号113)	AASSLQS (配列番号143)	CLQHNSY PPTF (配列番号180)	FTLGSYW MH (配列番号221)	SLISWDG GSTYYA (配列番号257)	CAKGPW VGYSGYD LNYYYG MDVW (配列番号291)
16	抗体22、61、87	RSSQSLL HSNGYNY LD (配列番号106)	LGSSRAS (配列番号149)	CMQALQT PTF (配列番号181)	YTFTSHDI N (配列番号222)	GISNPSG GSTYYA (配列番号258)	CASSRRY WNGAFD YW (配列番号292)
17	抗体23、62	QASQGIS SYLN (配列番号114)	AASSLQN (配列番号150)	CQQSYST PITF (配列番号182)	GTFSNYDI N (配列番号223)	GWISAYN GNTNYA (配列番号250)	CAAEAYG DYSLDPW (配列番号293)
18	抗体24、63	RASQGIG NDLG (配列番号115)	AASNLET (配列番号151)	CLQHHSY PPTF (配列番号183)	YTFTGYY MH (配列番号219)	GIINPSGG STNYA (配列番号259)	CARGPIG YGMDVW (配列番号294)
19	抗体25	RTSQSIG TYLN (配列番号116)	DASNLPT (配列番号152)	CQNYNSA LF (配列番号184)	FTVGSWY MS (配列番号224)	AHVSDDG SNEFYA (配列番号260)	CARSPGY CSSTSCY RYYGMDV W (配列番号295)
20	抗体26、64	RASQSVD TWLA (配列番号117)	EASTLES (配列番号153)	CQQANSF PITF (配列番号185)	YTFTSY MH (配列番号216)	GRINPNS GGTKYA (配列番号261)	CARLGSA YFDLW (配列番号296)
21	抗体27、65、88、102	RASQSIS NLLA (配列番号118)	AASSLQS (配列番号143)	CQQSYST PYTF (配列番号186)	YTFTSHDI N (配列番号222)	GWMNAN NGNAGYA (配列番号262)	CAKDLSP SSSWSTY YYYYGMD VW (配列番号297)
22	抗体28	RASQGIS NWLA (配列番号119)	DASNLDA (配列番号154)	CQQANSL PLTF (配列番号187)	YTFTSYNI H (配列番号225)	GWISAYN GNTNYA (配列番号250)	CALDGGQ LGVAFDI W (配列番号298)

【0096】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

組み合わせ番号	抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
23	抗体29、66、89、103	RASQSIGSYLA (配列番号120)	GASTRAT (配列番号140)	CQQYGSFPFTF (配列番号188)	GTFSSYAISS (配列番号226)	GIINPSSSSTGYA (配列番号263)	CARAGYYDSSGYYS SPYYGMDVW (配列番号299)
24	抗体30、67	RASQDIRNDLA (配列番号121)	DASNLET (配列番号141)	CQQSYGTPYTF (配列番号189)	YTFTNFIDIN (配列番号227)	GWISAYNGHTNYA (配列番号264)	CAGEAAAGYFDYW (配列番号300)
25	抗体31	RSSQSLFHSSTNAN NLA (配列番号122)	WASTRES (配列番号155)	CQQYYITPLTF (配列番号190)	GTFRSYAIS (配列番号228)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARESVL KGGMDVW (配列番号301)
26	抗体32、68	RASQSIGSYLA (配列番号123)	AASSLQSS (配列番号143)	CQQSYSTPYTF (配列番号186)	YTFTSYMY (配列番号229)	GWINPNS GNTGYA (配列番号265)	CAKDRRR GVGLAAA GTSAFDIW (配列番号302)
27	抗体33、69、90、104	RAGQSIGDYLN (配列番号124)	AASSLQSS (配列番号143)	CQQSYSTPWTF (配列番号191)	YTFTSYMH (配列番号216)	GWMNPN SDNTGYA (配列番号266)	CARVGVGYG YGYYYGMDVW (配列番号303)
28	抗体34、70、91	RSSQSLLHSNGYNY LD (配列番号106)	LASTRAP (配列番号156)	CMQGSHPWPSF (配列番号192)	YTFSNYMH (配列番号230)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARASMY SSSGFDYW (配列番号304)
29	抗体35、71	RSSQSLLHSNGYNY LD (配列番号106)	DASSLES (配列番号145)	CMQGTHWPLTF (配列番号193)	YTFTSYIH (配列番号231)	GTINPSGGSTSYA (配列番号267)	CARETSRWLRDYYY GMDVW (配列番号305)
30	抗体36、72	QASQGISNYLN (配列番号125)	AASSLQSS (配列番号143)	CQQSYSPYTF (配列番号194)	YTFTDNYLH (配列番号232)	GIIETSGGSTDYA (配列番号268)	CARSFGG YSYDDAFDIW (配列番号306)
31	抗体37	RASQSIGRWLA (配列番号126)	AASSLES (配列番号157)	CQQTHSFPLTF (配列番号195)	YTLNNYDIN (配列番号233)	GWISGYN GNTNYA (配列番号269)	CARVGSS WEENDQW (配列番号307)
32	抗体38、73、92、105	RSSQSVLYSSNNKN YLA (配列番号127)	WASTRES (配列番号155)	CQQYYSTPPTF (配列番号196)	GTFSSYDIN (配列番号234)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARDLTL YCSSTSC LDAFDYW (配列番号308)
33	抗体39、74	RASQSVSYLA (配列番号128)	GTSTRAT (配列番号158)	CQQYGSLPFTF (配列番号197)	GTFSNYGFS (配列番号235)	GWMSPS SGNTGYA (配列番号270)	CARERSGSYFDYW (配列番号309)

10

20

30

40

【0097】

【表 1 - 4】

組み合わせ番号	抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
34	抗体40	KSSQSVLYSSNNKNYLA (配列番号129)	WASTRAS (配列番号159)	CQQYYTTPPTF (配列番号198)	GTFSSYAI S (配列番号226)	GRIHPRDGSTDYA (配列番号271)	CARVSLRFLEDYGM DVW (配列番号310)
35	抗体41、75	RSSQSLLHNSGYNLYD (配列番号106)	AASSLQS (配列番号143)	CMQALQTPPTF (配列番号199)	GTFSNYAIS (配列番号236)	GGIPIFGSTASYA (配列番号272)	CARGVGD DTLTDW (配列番号311)
36	抗体42	KSSQSLLYTSNDRNYLA (配列番号130)	WASTRES (配列番号155)	CQQYYSSPYTF (配列番号200)	YTFTSYH MH (配列番号237)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARGGRV VRGVIKG WFDPW (配列番号312)
37	抗体43	RASQSISSWLA (配列番号131)	DASNLET (配列番号141)	CQQSFSTPPTF (配列番号201)	GTFTSYDIN (配列番号238)	GWISAYNGHTNYA (配列番号264)	CAREDSS WYFDLW (配列番号313)
38	抗体44、76、93	RASQSVSNLA (配列番号132)	GASTRAT (配列番号140)	CQQYNTYPITF (配列番号202)	GTFSKIAVS (配列番号239)	GLINPNSGGTDYA (配列番号273)	CAKDFRG GDYYYYG MDVW (配列番号314)
39	抗体45、77、94、106	RASQSISSYLN (配列番号109)	AASSLQS (配列番号143)	CQQSYSTPLTF (配列番号203)	YTFTSYGIS (配列番号240)	GWISAYNGNTNYA (配列番号250)	CARGTYY DYIWGSY RYSWFDYW (配列番号315)
40	抗体46	GASQDISNYLN (配列番号133)	AASTLQT (配列番号160)	CQQSYSTPWTF (配列番号191)	YTFSSYAI S (配列番号241)	GWMDPN SGNTGYA (配列番号274)	CARESSY YYDSSGY YPGWYFDLW (配列番号316)
41	抗体47、78	RASQRIGSYLN (配列番号134)	GASNLQS (配列番号161)	CQQANSFPPTF (配列番号204)	YTFTTYGIS (配列番号242)	GWMDPN SGSTGYA (配列番号275)	CARGRG NSYYYYY MDVW (配列番号317)
42	抗体48、79、95、107	RASESITNWLA (配列番号135)	KASSLES (配列番号162)	CQQSYGTPYTF (配列番号189)	YTFTSYY MH (配列番号216)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARDQM YSSYGMDVW (配列番号318)
43	抗体49	KSSQSVLYSSNNKNYLA (配列番号129)	WASTRES (配列番号155)	CQQYYSTPYTF (配列番号205)	GTFSSYAI S (配列番号226)	GVINPSGGSTSYA (配列番号276)	CARESRYGMDVW (配列番号319)
44	抗体50	RASQSISSWLA (配列番号131)	DTSNLQG (配列番号163)	CQQYDSFPWTF (配列番号206)	YTFTGYMH (配列番号219)	GTINPSGGSTSYA (配列番号267)	CVKGNGY YDLW (配列番号320)

10

20

30

40

【0098】

50

【表 1 - 5】

組み合わせ番号	抗体番号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
45	抗体51、80、96、108	RASQGIRNDLG (配列番号136)	SASNLQS (配列番号164)	CQGSYDVPLTF (配列番号207)	YTFTRYDIN (配列番号243)	GWMNPN SGNTGYA (配列番号249)	CARERVG YCSSTSC LHPLDYW (配列番号321)
46	抗体52、81	RASQSIGSWLA (配列番号131)	DATTLES (配列番号165)	CQQYDSYPWTF (配列番号208)	YTFTSYDIN (配列番号213)	GWISGYN GNTNYA (配列番号269)	CARSFD WLLLLDYW (配列番号322)
47	抗体53、82、97、109	RASQSISKYLA (配列番号137)	AISARAA (配列番号166)	CQQYYSSPPTF (配列番号169)	HTFNNNYIH (配列番号244)	GIINPSGG STSYA (配列番号256)	CARQIQD YGYYYYG MDVW (配列番号323)

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号100、配列番号138、配列番号167のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号209、配列番号245、配列番号277のアミノ酸配列を含む。

【0100】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号101、配列番号139、配列番号168のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号210、配列番号246、配列番号278のアミノ酸配列を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号102、配列番号140、配列番号169のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号211、配列番号247、配列番号279のアミノ酸配列を含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号103、配列番号141、配列番号170のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号212、配列番号248、配列番号280のアミノ酸配列を含む。

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号104、配列番号141、配列番号171のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号213、配列番号249、配列番号281のアミノ酸配列を含む。

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号105、配列番号142、配列番号172のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号214、配列番号250、配列番号282のアミノ酸配列を含む。

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号143、配列番号173のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号215、配列番号251、配列番号283のアミノ酸配列を含む。

【0106】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号144、配列番号174のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号216、配列番号252、配列番号284のアミノ酸配列を含む。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号107、配列番号141、配列番号175のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号217、配列番号253、配列番号285のアミノ酸配列を含む。

【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号108、配列番号144、配列番号176のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号216、配列番号254、配列番号286のアミノ酸配列を含む。

20

【0109】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号109、配列番号145、配列番号171のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号218、配列番号255、配列番号287のアミノ酸配列を含む。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号110、配列番号146、配列番号177のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号219、配列番号249、配列番号288のアミノ酸配列を含む。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号111、配列番号147、配列番号178のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号220、配列番号256、配列番号289のアミノ酸配列を含む。

【0112】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号112、配列番号148、配列番号179のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号213、配列番号249、配列番号290のアミノ酸配列を含む。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号113、配列番号143、配列番号180のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号221、配列番号257、配列番号291のアミノ酸配列を含む。

【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号149、配列番号181のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号222、配列番号258、配列番号292のアミノ酸配列を含む。

50

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号114、配列番号150、配列番号182のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号223、配列番号250、配列番号293のアミノ酸配列を含む。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号115、配列番号151、配列番号183のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号219、配列番号259、配列番号294のアミノ酸配列を含む。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号116、配列番号152、配列番号184のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号224、配列番号260、配列番号295のアミノ酸配列を含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号117、配列番号153、配列番号185のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号216、配列番号261、配列番号296のアミノ酸配列を含む。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号118、配列番号143、配列番号186のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号222、配列番号262、配列番号297のアミノ酸配列を含む。

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号119、配列番号154、配列番号187のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号225、配列番号250、配列番号298のアミノ酸配列を含む。

30

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号120、配列番号140、配列番号188のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号226、配列番号263、配列番号299のアミノ酸配列を含む。

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号121、配列番号141、配列番号189のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号227、配列番号264、配列番号300のアミノ酸配列を含む。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号122、配列番号155、配列番号190のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号228、配列番号249、配列番号301のアミノ酸配列を含む。

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号123、配列番号143、配列番号186のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号229、配列番号265、配列番号302のアミノ酸配列を含む。

50

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号124、配列番号143、配列番号191のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号216、配列番号266、配列番号303のアミノ酸配列を含む。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号156、配列番号192のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号230、配列番号249、配列番号304のアミノ酸配列を含む。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号145、配列番号193のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号231、配列番号267、配列番号305のアミノ酸配列を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号125、配列番号143、配列番号194のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号232、配列番号268、配列番号306のアミノ酸配列を含む。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号126、配列番号157、配列番号195のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号233、配列番号269、配列番号307のアミノ酸配列を含む。

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号127、配列番号155、配列番号196のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号234、配列番号249、配列番号308のアミノ酸配列を含む。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号128、配列番号158、配列番号197のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号235、配列番号270、配列番号309のアミノ酸配列を含む。

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号129、配列番号159、配列番号198のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号226、配列番号271、配列番号310のアミノ酸配列を含む。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号106、配列番号143、配列番号199のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号236、配列番号272、配列番号311のアミノ酸配列を含む。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号130、配列番号155、配列番号200のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号237、配列番号249、配列番号312のアミノ酸配列を含む。

50

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号131、配列番号141、配列番号201のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号238、配列番号264、配列番号313のアミノ酸配列を含む。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号132、配列番号140、配列番号202のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号239、配列番号273、配列番号314のアミノ酸配列を含む。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号109、配列番号143、配列番号203のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号240、配列番号250、配列番号315のアミノ酸配列を含む。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号133、配列番号160、配列番号191のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号241、配列番号274、配列番号316のアミノ酸配列を含む。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号134、配列番号161、配列番号204のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号242、配列番号275、配列番号317のアミノ酸配列を含む。

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号135、配列番号162、配列番号189のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号216、配列番号249、配列番号318のアミノ酸配列を含む。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号129、配列番号155、配列番号205のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号226、配列番号276、配列番号319のアミノ酸配列を含む。

【0142】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号131、配列番号163、配列番号206のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号219、配列番号267、配列番号320のアミノ酸配列を含む。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号136、配列番号164、配列番号207のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号243、配列番号249、配列番号321のアミノ酸配列を含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号131、配列番号165、配列番号208のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号213、配列番号269、配列番号322のアミノ酸配列を含む。

50

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、SIRPY抗体であり、抗体は、以下の3つのVL CDR：配列番号137、配列番号166、配列番号169のアミノ酸配列を含み；及び／又は以下の3つのVH CDR：配列番号244、配列番号256、配列番号323のアミノ酸配列を含む。

【0146】

ii. 例示的なSIRPY抗体－可変領域配列

可変ドメイン及び可変領域という用語は互換的に使用され、相補性決定領域及びフレームワーク領域（FR）を含む抗体の軽鎖及び重鎖の部分を目指す。

【0147】

表2は、本開示の例示的なSIRPY抗体の可変ドメインのアミノ酸配列を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、配列番号324～370から選択されるアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を含む可変重鎖を含み；及び／又はいくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、配列番号371～417から選択されるアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を含む可変軽鎖を含む。

【0148】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、表2に示される47の組み合わせのうちのいずれか1つのVH／VL可変鎖アミノ酸配列の組み合わせを含む。

【0149】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2: SIRP γ 抗体の例示的な可変重鎖及び可変軽鎖アミノ酸配列の組み合わせ

組み合わせ番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
1	抗体1、3、4、7、110	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSNYGMHWVRQAPG KGLEWVAFIWDGSKNYADS VKGRFTISRDNPTNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREEQWLDYW GQGTLLTVSS (配列番号324)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDAFVY YCQQYNNWPLTFGGGKVEIK (配列番号371)
2	抗体2、5、6、8、111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYHIHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQK FQGRVTMTRDTSINTAYMELNR LRSDDTAVFYCARERVGYSR PSCDLLNIWGQGTMTVSS (配列番号325)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLETGVPSPRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFAFY YCQQYDSYTFGGGKLEIK (配列番号372)
3	抗体9、54、83、98	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYSFSDYYMHWRQAPG QGLEWMGWMSPNNGTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCARQREEYG HYYYGMDVWGQGTMTVSS (配列番号326)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSLGSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISLQSEDAFV YYCQQYSSPPTFGGGKVEIK (配列番号373)
4	抗体10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSNYDISWVRQAPG QGLEWMGMIDPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRD (配列番号327)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CQASQDIHNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSPRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYNTPPTFGGGTRLEIK (配列番号374)
5	抗体11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYDINWVRQAPGQ GLEWMGWMNPNSGNTGYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCAKGAVAGTYY YYGMDVWGQGTMTVSS (配列番号328)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQTINNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSPRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQANSFPLTFGGGKVEIK (配列番号375)
6	抗体12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFGSYGINWVRQAPG QGLEWMGWISAYNGNTNYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARDGIDYGGN SGYDYWGQGTLLTVS (配列番号329)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQNIIRNYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYNGPYTFGGGKVEIK (配列番号376)
7	抗体13、55	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNSDMNWVRQAPG KGLEWVSYISSGNTIYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARSNWNYPDY YYMDVWGKGTMTVSS (配列番号330)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYAASSLQSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQGTHWPPTFGGG TKVEIK (配列番号377)

【0150】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

組み合わせ番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
8	抗体14、56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYMHVVRQAPG QGLEWMGWVDPNNGDTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSED TAVYYCARDNWGSL DVWGKGTTVTVS (配列番号331)	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASIS CRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYAASLTQSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQGLQTLYSFGQGT KLEIK (配列番号378)
9	抗体15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWISPYNGNTNYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCAREAYGDYGD YFDYWGGGTLVTVS (配列番号332)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGVGDRSAWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQADTFPYTFGQGTKEIK (配列番号379)
10	抗体16、57、84、99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYMHVVRQAPG QGLEWMGWINPNSGNAGFAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARGPVSYGP FDYWGGGTLVTVSS (配列番号333)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGISTYLAWYQQKPGKA PKLLIYAASLTQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATY CQQSHSAPITFGQGTKEIK (配列番号380)
11	抗体17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTFRNYVHWVRQAPG QGLEWMGRINPNSGGTNTAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARLGDVAVAA SFDYWGGGTLVTVSS (配列番号334)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASSLESVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATY CQQANSFPLTFPGTKVDIK (配列番号381)
12	抗体18	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTGYMHVVRQAPG QGLEWMGWMNPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSED TAVYYCARGSGYDA GVFDYWGGGTLVTVSS (配列番号335)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGIGNDLAWYQQKPGKA PKLLIYDAKDLHPGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATY CQQSYSPRTFGQGTREIK (配列番号382)
13	抗体19、58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTAYMHVVRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSED TAVYYCARDSGWYAPG YYYGMDVWGQGT TTVTVSS (配列番号336)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASESISHWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASLTQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATY CQQSYTPPLTFGGGTKEIK (配列番号383)
14	抗体20、59、85、100	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYDINWVRQAPGQ GLEWMGWMNPNSGNTGYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARESYAYCSS TSCYDAFDIWGGGTMVTVSS (配列番号337)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSLLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASIRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQQLSPPLTFGQGT KVEIK (配列番号384)

【0151】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

組み合わせ 番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
15	抗体 21、60、 86、101	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTLGSIYWMHWVRQAP GKGLEWVSLISWDGGSTYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPWVGYS GYDLNYYYYGMDVWGQGT TVT VSS (配列番号 338)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDIRRALAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CLQHNSYPPTFGQGGTKLEIK (配 列番号 385)
16	抗体 22、61、 87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSHDINWVRQAPG QGLEWMGISNPSSGGSTYYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCASSRRYWNG AFDYWGQGT LVT VSS (配列番号 339)	DIVMTQSPSLPVTGPGEPA SIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSSRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPTFGQGT R LEIK (配列番号 386)
17	抗体 23、62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSNYDINWVRQAPG QGLEWMGWISAYNGNTNYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCAAEAYGDYSL DPWGQGT LVT VSS (配列番号 34 0)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CQASQGISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQNGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSTPITFGQGT RLEIK (配 列番号 387)
18	抗体 24、63	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYIMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSSGGSTNYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSED TAVYYCARGPIGYGMDV WGQGT LVT VSS (配列番号 341)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQGIGNDLGWYQQKPGKA PKLLIYAASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CLQHHSYPPTFGQGGTKLEIK (配 列番号 388)
19	抗体 25	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTVGSWYMSWVRQAP GKGLEWVAHVSDDG SNEFYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARSPGYCSST SCYRYYGMDVWGQGT TVTVSS (配列番号 342)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRTSQSIGTYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLP TGVP SRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQNYNSALFGPGTKVDIK (配列 番号 389)
20	抗体 26、64	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYIMHWVRQAPG QGLEWMGRINPNSSGGTKYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARLGSAYFDL WGRGT LVT VSS (配列番号 343)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQSVDTWLAWYQQKPGK APKLLIYEASTLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQANSFPITFGQGT RLEIK (配 列番号 390)
21	抗体 27、65、 88、102	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSHDINWVRQAPG QGLEWMGWMNANNGNAGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSED TAVYYCAKDLSPSSS WSTYYYYYGMDVWGQGT MVT VSS (配列番号 344)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQSI SNLLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGGTKLEIK (配 列番号 391)

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

組み合わせ番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
22	抗体28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYNIHWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQKL QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCALDGGQLGVAF DIWGQGTMTVTSS (配列番号345)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGISNWLAWYQQKPGK APKLLIYDASNLDAGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQANSLPLTFGGGTKVEIK (配列番号392)
23	抗体29、66、89、103	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSSYAIWVRQAPG QGLEWMGIINPSSSSTGYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARAGYYDSSGY YYSPYYGMDVWGQGTITVTSS (配列番号346)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSIGSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQYGSFPFTFGPGTKVDIK (配列番号393)
24	抗体30、67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNFDINWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGHTNYAQN QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAQEAAGYFDY WGQGTITVTSS (配列番号347)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQDIRNDLAWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYGTPYTFGQGTKEIK (配列番号394)
25	抗体31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFRSYAIWVRQAPG QGLEWMGWMNPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARESVLKG GMDVWGQGTITVTSS (配列番号348)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CRSSQSLFHSSTNANLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQYYITPLTFGQGT RLEIK (配列番号395)
26	抗体32、68	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYMYWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGNTGYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SLRSEDTAVYYCAKDRRGV LAAAGTSAFDIWGQGTMTVTSS (配列番号349)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGISNWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPYTFGQGTKEIK (配列番号396)
27	抗体33、69、90、104	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYMHWVRQAPG QGLEWMGWMNPNSDNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARVGVG YYYGMDVWGQGTITVTSS (配列番号350)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRAGQSIGDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY CQQSYSTPWTFGQGTKEIK (配列番号397)
28	抗体34、70、91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFSNYMHWVRQAPG QGLEWMGWMNPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARASMYSS SGFDYWGGTITVTSS (配列番号351)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLASTRAPGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQGSHPSPSFGQGT RLEIK (配列番号398)

10

20

30

40

【0153】

【表 2 - 5】

組み合わせ 番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
29	抗体35、71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYIHWVRQAPGQ GLEWMGTINPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARETSRWLRD YYYGMDVWGQGTTVTVSS (配列 番号352)	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYDASSLESQVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCMQGGTHWPLTFGGGT KVEIK (配列番号399)
30	抗体36、72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTDNYLHWVRQAPG QGLEWMGIIETSGGSTDYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSFGGYSYDD AFDIWGQGTTVTVSS (配列番号3 53)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CQASQGISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSSPYTFGQGTKVEIK (配 列番号400)
31	抗体37	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTLNNYDINWVRQAPG QGLEWMGWISGYNGNTNYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGSSEWEE NDQWGQGTTLTVTVSS (配列番号3 54)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQGISRWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLESQVPSRFSG S GSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQTHSFPLTFGGGT KVEIK (配 列番号401)
32	抗体38、73、 92、105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSSYDINWVRQAPG QGLEWMGWMNPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARDLTLYCS STSCLD AFDYWGQGTTLTVTVSS (配 列番号355)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CRSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQYYSTPPTFGQ GTKLEIK (配列番号402)
33	抗体39、74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSSNYGFSWVRQAPG QGLEWMGWMSPPSSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARERSGSYF DYWGQGTTLTVTVSS (配列番号35 6)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGTSTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQYQGSPLPFTFGQGTTRLEIK (配 列番号403)
34	抗体40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWVGRIHPRDGSTDYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARVSLRFLEDY GMDVWGQGTTVTVSS (配列番号 357)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRASGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQYYTTPPTFGQG TRLEIK (配列番号404)
35	抗体41、75	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGSTASYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGVGGDTLTD WGQGTTLTVTVSS (配列番号358)	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYAASSLQSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCMQALQTPFTFGGGT KVEIK (配列番号405)

10

20

30

40

【0154】

【表 2 - 6】

組み合わせ番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
36	抗体42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYHMHVVRQAPG QGLEWMGWMPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCARGGRVVR GVKGFDPWGQGTTLTVVSS (配列番号359)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSLLYTSNDRNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQYYSSPYTFGQG TKVEIK (配列番号406)
37	抗体43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFTSYDINWVRQAPG QGLEWMGWISAYNGHTNYAQN LQGRVTMTTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCAREDSSWYF DLWGRGTLTVVSS (配列番号360)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQSFSTPPTFGQGTKVEIK (配列番号407)
38	抗体44、76、93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSKIAVSWVRQAPG QGLEWMGLINPNSGGTDYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCAKDFRGDDYY YGMDVWGQGTTLTVVSS (配列番号361)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQYNTYPITFGQGTKVEIK (配列番号408)
39	抗体45、77、94、106	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYGISWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQKF QGRVTMTTRDTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCARGTYYDYIWG SYRYSWFDYWGGTTLTVVSS (配列番号362)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (配列番号409)
40	抗体46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGWMDPNNSGNTGYAQ KFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCARESSYYD SSGYYPGWYFDLWGRGTLTVVSS (配列番号363)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASTLQTVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSTPWTFGPGTKVDIK (配列番号410)
41	抗体47、78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTTYGISWVRQAPGQ GLEWMGWMDPNNSGSTGYAQK FQGRVTMTTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARGRGNSSYY YYMDVWGKGTTLTVVSS (配列番号364)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQRIGSYLNWYQQKPGKA PKLLIYGASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQANSFPFTFGPGTKVDIK (配列番号411)
42	抗体48、79、95、107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYHMHVVRQAPG QGLEWMGWMPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDVAVYYCARDQMYSS YGMDVWGQGTTLTVVSS (配列番号365)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASESITNLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESQVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYGTPYTFGQGTKVEIK (配列番号412)

【0155】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

組み合わせ番号	抗体番号	可変重鎖アミノ酸配列	可変軽鎖アミノ酸配列
43	抗体49	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGVINPSGGSTSYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCARESRGYYGM DVWGQGTTVTVSS (配列番号366)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQYYSTPYTFGGG TKVEIK (配列番号413)
44	抗体50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYMHWRQAPG QGLEWMGTINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCVKGNNGYYDL WGQGTLLTVSS (配列番号367)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYDTSNLTGGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQYDSFPWTFGGGKTKVEIK (配列番号414)
45	抗体51、80、 96、108	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTRYDINWVRQAPGQ GLEWMGWMNPNSGNTGYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARERVGYS STSLHPLDYWGQGTLLTVSS (配列番号368)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKLLIYSASNLQSGVPSRFSGS SGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYDVPLTFGGGKTKVEIK (配列番号415)
46	抗体52、81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYDINWVRQAPGQ GLEWMGWISGYNGNTNYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCARISFDWLLLLD YWGQGTLLTVSS (配列番号369)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYDATTLESQVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQYDSYPWTFGGGKTKLEIK (配列番号416)
47	抗体53、82、 97、109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGHTFNNNYIHWVRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDVAVYYCARIQDYGYYY YGMVDVWGQGTLLTVSS (配列番号370)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSKYLAWYQQKPGQ APRLLIYAISARAAGIPARFSGS SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYY CQQYYSSPPTFGGGKTKVEIK (配列番号417)

【0156】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号324のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号371のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPy抗体が本明細書で提供される。

【0157】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号325のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号372のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0158】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号326のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号373のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0159】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号327のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号374のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0160】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号328のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号375のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0161】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号329のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含

み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号376のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0162】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号330のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号377のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0163】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号331のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号378のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0164】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号332のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号379のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0165】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号333のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号380のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76

%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0166】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号334のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号381のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号335のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号382のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号336のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号383のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

40

【0169】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号337のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号384のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

50

%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0170】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号338のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号385のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号339のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号386のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号340のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号387のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号341のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号388のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

【0174】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号342のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号389のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号343のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号390のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

20

【0176】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号344のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号391のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

30

【0177】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号345のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号392のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

40

【0178】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号346のアミ

50

ノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号393のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

10

【0179】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号347のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号394のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

20

【0180】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号348のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号395のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

30

【0181】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号349のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号396のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号350のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、

50

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号397のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0183】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号351のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号398のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0184】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号352のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号399のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0185】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号353のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号400のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0186】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号354のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含

み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号401のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0187】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号355のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号402のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号356のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号403のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

30

【0189】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号357のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号404のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0190】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号358のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号405のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76

50

%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0191】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号359のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号406のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0192】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号360のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号407のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0193】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号361のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号408のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号362のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号409のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0195】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号363のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号410のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0196】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号364のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号411のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号365のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号412のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0198】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号366のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号413のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

【0199】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号367のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号414のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号368のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号415のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

20

【0201】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号369のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号416のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

30

【0202】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号370のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号417のアミノ酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、SIRPγ抗体が本明細書で提供される。

40

【0203】

説明のために、表1及び表2を参照すると、ユニークな抗体配列の47個の組み合わせ

50

が提供される（表 1 の C D R 配列；表 2 の V H / V L 配列）。例として、表を読むためのガイダンスは以下のとおりである。抗体 1、抗体 3、抗体 4、抗体 7、及び抗体 1 1 0 は、C D R 配列の同じ組み合わせを共有し、V H / V L 配列の同じ組み合わせも共有するが、いくつかの他の態様において異なり、例えば、異なる F c 領域を有し得る。同様に、抗体 2、抗体 5、抗体 6、抗体 8、及び抗体 1 1 1 は、C D R 配列の同じ組み合わせを共有し、V H / V L 配列の同じ組み合わせも共有するが、いくつかの他の態様において異なり、例えば、異なる F c 領域を有し得ることに留意されたい。

【0204】

抗体 1 及び抗体 2 は、ラット I g G 2 b F c を含む。

【0205】

抗体 3、抗体 5、及び抗体 8 3 ~ 9 7 は、本開示のヒト I g G 1 F c を含む。

【0206】

抗体 4、抗体 6、及び抗体 5 4 ~ 8 2 は、エフェクター機能の増加をもたらす特定の置換を含み、F c γ R に対する親和性の増加を示す、本開示のヒト I g G 1 F c を含む。

【0207】

抗体 7 及び抗体 8 は、F a b アーム交換の動的プロセスの減少、及び更に低減されたエフェクター機能をもたらす特定の置換を含む本開示のヒト I g G 4 F c を含む。

【0208】

抗体 9 8 ~ 1 1 1 は、エフェクター機能の低下をもたらし、F c のサイレンシングをもたらす特定の置換を含む本開示のヒト I g G 1 F c を含む（例えば、L A L A - P G 置換を含み得る）。

【0209】

i i i . S I R P γ 抗体媒介性細胞枯渇

本明細書で提供される F c 含有 S I R P γ 抗体は、S I R P γ 発現細胞を標的とし、優先的に枯渇させることができる。いくつかの実施形態では、抗体は、ナイーブな活性化されていない（刺激されていない）細胞と比較した場合、表面 S I R P γ 発現が増加する結果として、活性化された（本明細書において刺激されたと互換的に称される）細胞を優先的に枯渇させる。

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される S I R P γ 抗体は、T 細胞、B 細胞、又は N K 細胞の枯渇を誘導することができる。いくつかの実施形態では、細胞は活性化された状態にある。

【0211】

いかなる理論又は機序にも拘束されることなく、S I R P γ 抗体の C D R 含有抗原結合ドメインは、S I R P γ 発現細胞への結合を付与し、抗体の F c 部分は、枯渇及び F c 媒介性エフェクター機能を誘導する。したがって、いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞傷害（A D C C）を伴う。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞貪食（A D C P）を伴う。いくつかの実施形態は、細胞枯渇は、補体依存性細胞傷害（C D C）を伴う。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、A D C C、A D C P、及び C D C のうちの 1 つ、2 つ、又は 3 つ全てを含む。本開示の F c 含有 S I R P γ 抗体は、完全長抗体、又は F c ドメインに連結された抗体断片、例えば、V H - V L - F c 単鎖抗体を含む。

【0212】

いくつかの実施形態において、おそらく異なる T 細胞サブセットにおける特異的アイソフォームの差次的発現によって駆動される、T 細胞サブセットの差次的枯渇が存在する。T 細胞サブセットは、異なる細胞状態にある、例えば、刺激された、疲弊した細胞を含み、サブセットは更に、マーカーの異なるサブセットを発現する T 細胞を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供される S I R P γ 抗体は、特異的 S I R P γ アイソフォームを発現する特異的 T 細胞サブセットの優先的枯渇を誘導することができる。

。

10

20

30

40

50

【0213】

B. S I R P γ 抗体の生成

本明細書で提供される抗体の産生は、当業者に公知の任意の方法の使用によるものであり得る。いくつかの実施形態では、抗体はハイブリドーマによって産生される。いくつかの実施形態では、抗体は、核酸によってコードされ、発現され、精製され、単離される。

【0214】

ポリヌクレオチド及び核酸という用語は、本明細書において互換的に使用され、リボヌクレオチド又はデオキシリボヌクレオチドのいずれかであり得る、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。この用語には、一本鎖、二本鎖、若しくは多鎖のDNA若しくはRNA、ゲノムDNA、cDNA、DNA-RNAハイブリッド、或いはプリン及びピリミジン塩基、又は他の天然の、化学的若しくは生化学的に修飾された、非天然の、又は誘導体化されたヌクレオチド塩基を含むポリマーが含まれるが、これらに限定されない。これらの用語は、天然ヌクレオチドの既知の類似体を含むし、類似の結合特性を有する核酸を包含し、特に限定又は別段の記載がない限り、天然に存在するヌクレオチドと類似の様式で代謝される。

【0215】

したがって、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示される抗体のいずれかをコードする核酸、そのような抗体をコードする核酸のいずれかを含むベクター、及び任意のそのようなベクターを含む宿主細胞である。本明細書で開示されるS I R P γ 抗体の可変重鎖及び可変軽鎖をコードする例示的な核酸配列も本明細書で提供される。

【0216】

表3は、本開示のS I R P γ 抗体の例示的な核酸配列を提供する。

【0217】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表3: SIRP γ 抗体の例示的な可変重鎖及び可変軽鎖核酸配列

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体1、3、4、7、110	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCT GGATTCACCTTCAGTAACTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTA TATGGTATGATGGAAGTAATAAAAAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCCAGAGACAATCCAC GAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCGGAGGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGAGAGAGGAGCA GTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA(配列番 号418)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAG CCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCACCAGGGCCACTGGTATCC CAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTGAGCAGTATAAT AACTGGCCTCTCACTTTCCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAA(配列番 号465)
抗体2、5、6、8、111	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCGGCTATCATAT ACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAA CTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGG GTCAACATGACCAGGGACACGTCCA TCAACACGGCCTACATGGAGCTGAA CAGGCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTTTTACTGTGCGAGAGAGAGAG TAGGATATTGTAGTCGTCCAGCTGC CTTGATGATCTTAATATCTGGGGCCA GGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA(配 列番号419)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTT CCACCCTGTCTGCATCTGTTGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCG AGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAG GCGTCTAGTTTAGAACTGGGGTCC CATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGAATTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTG CCACTTATTACTGCCAACAGTATGAT AGTTACTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA(配列番号46 6)
抗体9、54、83、98	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTTCTGCAAGGCATCT GGATACAGCTTCTCTGACTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGTCCTTAATAGTGGTAACACAGG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGACAACGCG AGGAATACGGCCACTACTACTACGG GATGGATGTCTGGGGCCAAGGGACA ATGGTCACCGTCTCTTCA(配列番号42 0)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTCTGGGCAGCACTTATTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTAT CCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTCACTCTACCA TCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTGAGCAGTATTA TAGCTCCCTCCACGTTCCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA(配列 番号467)

10

20

30

40

【0218】

【表 3 - 2】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体10	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGAGGGACCTTCTCTAACTACGACA TCTCGTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATG ATCGATCCTAGTGGTGGCAGCACAA GCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCTAGACCTTATT CAAGCGGGTGGTACTACTTTGACTA CTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACC GTCTCCTCA (配列番号421)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCG AGTCAGGACATTACAACTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATG CATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACATATTACTGTCAACAGAGTTATAA TACCCCTCCCACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTTAA (配列番号468)
抗体11	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCAGTTATGATAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCAACAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACCTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAAAGGCGCTG TGCGCGGAACTTACTACTATTACGG AATGGACGTGTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号422)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGCGCG AGTCAGACCATTAATAACTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATG CATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA AACATATTACTGTCAACAGGCTAATA GTTTCCCTCTCACTTTTCGGCCAGGG GACCAAGGTGGAGATCAAA (配列番号469)
抗体12	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTGGCACCTTTGGCAGCTATGGTA TCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATCAGCGCCTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCCGGGACACATCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGA ATCGATTACGGCGGGAAGTCTGGAT ATGACTACTGGGGCCAAGGGACCCT GGTCACCGTCTCCTCA (配列番号423)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAACATTAGGAAGTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGCAAGGAGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA ACGGGCCTTACACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号470)

【0219】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 13、55	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGAGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTACCTTCAGTAACAGTGACAT GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACA TTAGTAGTAGTGGTAATACTATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCCAGAGACAACTCAAA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTG TTTATTACTGTGCGAGAAGCAACTGG AATTACCCTCTTGACTACTACTACAT GGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA(配列番号424)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCACTCTAACGG GTACAACCTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATGCAGCGTCTAGTCTGC AGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAAGGGACCCACTGGCCTCCAA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA(配列番号471)
抗体 14、56	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGG TAGATCCCAATAACGGTGACACAGG ATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGATAACTG GGGCTCCCTGGATGTCTGGGGCAAA GGGACAACCGTCACCGTCTCTTCA(配列番号425)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATTCTGAATGG GTACAACCTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATGCAGCTTCTACCCCTCC AGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAAGGTCTACAACTTTATACAG TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA(配列番号472)
抗体 15	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACTCCTTTACCAGCTATGGTAT CAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCCCGTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGAGACACATCCA CGAGCACAGTTTACATGGAGCTGTC CAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCTT ACGGCGACTACGGCGACTACTTTGA CTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA(配列番号426)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGA GTCAGGGTGTGGGCGATAGAAGTGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGACG CATCCAACCTTGGAGACAGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACTATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTGATAC TTTCCCTTACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA(配列番号473)

10

20

30

40

【0220】

50

【表 3 - 4】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 16、57、 84、99	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAACCCAAACAGTGGTAACGCCGG GTTTGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGGACCCG TCTATTCTACGGTCCGTTTGA CTAC TGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCG TCTCCTCA (配列番号 427)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTAGCACTTATTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCACATTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTCACA GTGCACCTATCACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号 474)
抗体 17	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGGAATTATGT CCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGGA TCAACCCCAATAGTGGTGGGACAAA CACCGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGACTGGGCG ACGTGGCCGTCGCTGCGTCCTTTGA CTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA (配列番号 428)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCAAGCTCCTGATCTATGACG CATCCAGTTTGGAGAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGGCAAAAC AGTTTCCCTTTAACTTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAA (配列番号 475)
抗体 18	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCGGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCAAATAGTGGTAATACAGG TTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGGATCTGG CTACGATGCTGGGGTGTTTGA CTACT GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGT CTCCTCA (配列番号 429)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTTTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCGGGGCGA GTCAGGGTATTGGAAATGACTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCAAGCTCCTGATCTATGACG CAAAGGATTTGCACCCCGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACTATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGA ACTTACTATTGTCAACAGAGCTACAG TTTCCCTAGGACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTAAA (配列番号 4 76)

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 19、58	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCGCATACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAA TCAACCCTAGTGGTGGCAGCACAAAG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGATAGCG GGTGGTACGCACCCGGATACTATTA TGGGATGGATGTCTGGGGCCAAGGG ACAACAGTCACCGTCTCTTCA (配列番 号 430)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTGAGAGCATTAGCCATTGGTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGT GCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA CCCTCCCTCACTTTGCGCGGAGG GACCAAGGTGGAGATCAAA (配列番号 477)
抗体 20、59、 85、100	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCAAGTTATGATAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCAACAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACCTCCA CAAGCACAGTTTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCATA CGCATATTGCTCAAGTACATCCTGTT ATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (配 列番号 431)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTCTCCTCTACAGCTCTA ATAACAAGAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA AGCTGCTCATTTACTGGGCATCTATC CGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTAC TGTCAGCAATATCTCAGTCCTCCACT CACTTTGCGCCAGGGGACCAAGGTG GAGATCAAA (配列番号 478)
抗体 21、60、 86、101	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCT CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTGCGGAGCTATTGGA TGCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATTA ATTAGTTGGGATGGTGGCTCTACATA CTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA GAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGCCCAT GGGTGCGTTACTCAGGCTACGATCT GAATTACTACTACGGCATGGAC GTTTGGGGCCAAGGGACACAGTCA CCGTCTCCTCA (配列番号 432)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGATATTAGACGAGCATTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACAATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGTCTACAGCATAATA GTTACCCTCCCACTTTTGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA (配列番号 479)

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

50

【表 3 - 6】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 22、61、87	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGGCCACGACA TTAATTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATA TCAAACCCTAGTGGAGGTAGCACAT ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCTTCATCCCGAC GGTACTGGAATGGCGCCTTTGACTA CTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACC GTCTCCTCA(配列番号433)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTCCACAGTAATGG ATACAACTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAGTCGGG CCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCA TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAAGCTCTACAACTCCTACCTT CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT AAA(配列番号480)
抗体 23、62	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTGGGACCTTTAGTAACTATGATAT CAATTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGCGTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCCGGGACACATCCA CGAGCACAGTGTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGGCAGAAGCCT ACGGAGATTACTCACTGGACCCCTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCA(配列番号434)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCA AGTCAGGGTATTAGCAGCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTATCACCTTCGGCCAAGG GACACGACTGGAGATTTAA(配列番号 481)
抗体 24、63	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCGGATACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAA TCAACCCTAGTGGTGGCAGCACAAA CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGGCCGA TTGGCTACGGTATGGACGTGTGGGG CCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCC TCA(配列番号435)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTGGCAATGATTTAG GCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTTCTGATCTATGCTG CATCCAACCTTGGAACGGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACAATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGTCTACAGCATCATA GTTACCCTTTTACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAA(配列番号4 82)

10

20

30

40

【0223】

50

【表 3 - 7】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体25	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTACCGTCGGCAGCTGGTACA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTGCTCAT GTCTCGGACGACGGTAGCAATGAAT TTTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAA CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAAGCCCCG GCTATTGTAGCTCCACCAGCTGTTAC CGATACTATGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACAGTCACCGTCTC CTCA(配列番号436)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGACC AGTCAGAGCATTGGCACCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGACG CATCCAATTTGCCGACTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAAAACTATAACA GTGCTCTGTTCCGGCCCTGGGACCAA AGTGGATATCAAA(配列番号483)
抗体26、64	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGTA TCAACCCGAATAGTGGTGGAAACAA GTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGACTAGGCTC TGCCTACTTCGATCTCTGGGGCCGT GGCACCTGGTCACTGTCTCCTCA(配列番号437)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTCTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGTCTGTGGATACCTGGTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAG CATCCACATTGGAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACTATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAG TTTCCCTATCACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTAAA(配列番号484)
抗体27、65、88、102	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCAGTCATGATAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACGCTAACAACGGTAACGCTGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGATACCTCCA CCAGCACAGTTTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAAGGACTTGTC TCCATCTTCTCCTGGTCCACCTACT ATTACTATTACGGGATGGATGTCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCT CTTCA(配列番号438)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAATCTCTTAGC GTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTTACACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA(配列番号485)

【0224】

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 28	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACACCTTTACCAGCTATAATAT CCTACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGCCTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGAGACACATCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGCTGGATGGAG GGCAGCTAGGCGTGGCTTTTGATAT CTGGGGCCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCA(配列番号439)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTTTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAATTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCA TCCAATTTGGACGCCGGGGTCCCAT CAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACTATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTT TACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTGGAGATCAAA(配列番号486)
抗体 29、66、 89、103	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTCCTGCAAGGCATCT GGAGGAACCTTCAGCAGCTACGCTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATA ATCAACCCTAGTTCCAGCAGCACAG GCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCTAGAGCCGTT ACTACGACTCTTCGGGCTATTACTAT TCCCCTTACTATGGCATGGACGTGT GGGGCCCAAGGGACCACAGTCACCGT CTCCTCA(配列番号440)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTATATCTGGGAGCTATTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTAT CCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTT GCAGTTTATTACTGTGAGCAGTATGG GAGCTTTTCTTTCACTTTTGGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAA(配列番 号487)
抗体 30、67	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACACCTTTACCAACTTCGACAT CAATTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGCCTACAATGGTCATACAAA CTATGCACAGAACCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACATCCA CGAGCACAGTGTACATGGAGCTGTC TAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGCAGGAAGCCG CGGCTGGGTACTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCC TCA(配列番号441)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGATATTGTAATGATTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTATGACG CATCCAATTTGGAGACGGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACG GTACCCCTTACACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA(配列番号 488)

10

20

30

40

【0225】

50

【表 3 - 9】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 31	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGAACCTTCCGCAGTTATGCCA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCAGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATGAACCCTAACAGTGGTAACACAG GCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGATACCTCC ACAAGCACAGTGTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGC GTGCTCAAAGGAGGTATGGATGTCT GGGGCCAAGGGACAACGGTCACCGT CTCTTCA (配列番号 442)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCCGGTCC AGCCAGAGTCTCTTTACAGCAGCA CCAACGCCAACAACTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT AAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTA CTGTCAGCAATATTATATTACTCCTC TGACCTTCGGCCAAGGGACACGACT GGAGATTAAA (配列番号 489)
抗体 32、68	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GTATTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAACCCAAATAGTGGTAACACAGG ATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAAGGATAGGC GCCGTGGAGTGGGCCTAGCCGCTGC CGGCACCAGCGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCT CTTCA (配列番号 443)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAACTGGTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTTACACTTTTGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA (配列番号 490)
抗体 33、69、 90、104	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCTAAGTCTGACAACACAGG TTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGTGGGGG TCGGTTATGGCTACTACTACGGA ATGGACGTGTGGGGCCAAGGGACCA CCGTACCGTCTCCTCA (配列番号 44 4)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA GGTCAGAGCATTGGCGACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTTGGACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号 491)

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

50

【表 3 - 1 0】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 34、70、91	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCTCAAATTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCAATAGTGGTAACACAGG GTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGCCTCAAT GTACTCTTCAAGTGGGTTTGACTACT GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGT CTCCTCA(配列番号445)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCACAGCAATGG GTACAACCTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGCGTCTACTCGGG CCCCTGGGGTCCCTGACAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAAGGATCCCATTTGGCCTCCTA GTTTTGGCCAGGGGACCCGGCTGGA GATCAAA(配列番号492)
抗体 35、71	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT CCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGA TCAACCCTAGTGGTGGCAGCACAAAG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTAG CCGGTGGCTCAGAGATTATTATTACG GAATGGATGTCTGGGGCCAAGGGAC AACTGTCACCGTCTCTTCA(配列番号446)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTACACTCTAATGG TTACAACCTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATGACGCCTCTAGCCTG GAGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTT TACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAG GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTG CATGCAAGGGACTCACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG AGATCAAA(配列番号493)
抗体 36、72	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCGACAATTATCT ACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAA TCGAGACGAGTGGTGGCAGCACAGA CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAAAGCTTTG TGGATATTCTGATGACGATGCTTTT ATATCTGGGGCCAAGGGACACGGT CACCGTCTCTTCA(配列番号447)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCA AGTCAGGGTATTAGCAATTATTTAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTAGCCCTTACACGTTCCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA(配列番号494)

【0 2 2 7】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体 37	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACACCCCTCAATAATTATGATAT CAATTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGGCTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCCGCGACACATCCA CGAGCACAGTGTACATGGAGCTGTC GAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGTGGGCT CCTCTTGGGAAGAAAACGACCAGTG GGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTC TCCTCA (配列番号 448)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGTCCATTAGCCGGTGGTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGGAGAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACTATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGACACACAG TTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGG ACCAAGGTGGAGATCAAA (配列番号 4 95)
抗体 38、73、 92、105	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACCTTCTCGAGTTATGATAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCAACAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACCTCCA CAAGCACAGTGTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCAC GCTGTATTGTAGCAGTACCAGCTGTC TTGACGCCTTTGACTACTGGGGCCA AGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 449)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCCGATCC AGCCAGAGTGTTTTGTACTCATCAAA CAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACC AGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTACTGGGCATCTACCC GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTAC TGTCAGCAATATTATAGTACTCCTCC AACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG GAGATCAAA (配列番号 496)
抗体 39、74	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGAACCTTCTCTAATTATGGTTT TAGCTGGGTGCGACAGGCCCCAGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGTCACCTTCTAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGATACCTCCA CAAGCACAGTGTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGAGAACGCT CCGGTTCCTACTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCC TCA (配列番号 450)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTATTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTA CCTCCACCAGGGCCACTGGTATCCC AGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGCT CGCTACCTTTCACCTTCGGCCAAGG GACACGACTGGAGATTAAA (配列番号 497)

10

20

30

40

【 0 2 2 8 】

50

【表 3 - 1 2】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体40	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGAAGG ATCCATCCACGCGACGGTAGCACAG ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACGATTACCGCGGACGAATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGTTTCCC TGCGCTTCCTAGAGGACTACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA(配列番号451)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTGTTTTGTACAGTTCAAA TAACAAGAACTACTTAGCTTGGTACC AGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTACTGGGCATCTACCC GGGCATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTAC TGTCAGCAATATTATACTACTCCTCC AACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAA(配列番号498)
抗体41、75	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG ATCATTCCCATCTTTGGTTCGACAGC AAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTG TCGGAGACGACACCCTGACTGATTG GGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTC TCCTCA(配列番号452)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATTCAAACGG GTACAACCTATTTGGATTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATGCTGCTTCTAGCCTGC AGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAAGCTCTACAACTCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA(配列番号499)
抗体42	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACCACA TGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATGAACCCGAACAGTGGTAACACAG GGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCTAGAGGTGGA CGCGTAGTGAGGGGGGTGATCAAAG GGTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCCTCA(配列 番号453)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTCTTCTGTATACTTCCAA CGATCGCAACTACTTAGCTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA AGCTGCTCATTACTGGGCATCTACC CGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTAC TGTCAGCAATATTATAGTAGCCCTTA CACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA(配列番号500)

10

20

30

40

【0 2 2 9】

50

【表 3 - 1 3】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体43	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTGAACCTTTACCAGCTATGACA TCAATTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATCAGCGCATACAATGGTCATACAA ACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCCGCGACACATCC ACGAGCACAGTGTACATGGAGCTGT CGAGCCTGAGATCTGAAGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAGAC AGTTCTTGGTACTTCGATCTCTGGGG CCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCC TCA (配列番号454)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAGCTGGTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAC GCATCCAATTTGGGAGACTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCA GTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号 501)
抗体44、76、 93	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACCTTCAGCAAGATTGCTG TGAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACTT ATCAACCCAAACTCCGGTGGGACTG ACTACGCACAGAAAGTTCCAGGGCAG AGTCACGATTACCGCGGACGAATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAAGGACTTTA GAGGCGGGGATTATTACTATTATGGA ATGGACGTATGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号45 5)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAG CCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCATCCACCAGGGGCCACTGGTATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTGAGCAGTATAAT ACATACCCTATCACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番 号502)
抗体45、77、 94、106	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACACCTTTACCAGCTATGGTAT CAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGCCTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCCGAGACACATCCA CGAGCACAGTGTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGGAACTTA CTACGATTATATTTGGGGATCTTACA GGTACAGCTGGTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCCCTGGTCACCGTCTCC TCA (配列番号456)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAGATCAAA (配列番号 503)

10

20

30

40

【0 2 3 0】

50

【表 3 - 1 4】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体46	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCTCCAGTTATGCTAT CTCTTGGGTGCGACAGGCCCCCGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGGACCCTAACAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGATACCTCCA CCAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCGT CCTACTATTATGATAGCAGCGGCTAC TATCCTGGATGGTACTTCGATCTCTG GGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTC TCCTCA(配列番号457)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCA AGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAA TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG CATCCACCTTGCAAACAGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTTGGACTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAA(配列番号 504)
抗体47、78	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCACCTATGGGA TCTCCTGGGTGCGACAGGCCCCAGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATGGACCCAAACAGTGGTTCTACAG GCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGATACCTCC ACCAGCACAGTGTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGGCCGG GGCAACAGCTACTACTACTACTACA TGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA(配列番号458)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTTTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGCGCATTGGTAGCTACTTAAA CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTATGGAG CATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACTATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAG TTTCCCTTTCACTTTCGGCCCTGGGA CCAAAGTGGATATCAAA(配列番号50 5)
抗体48、79、 95、107	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCAGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCCAATAGTGGTAATACAGG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCTAGAGATCAGAT GTATAGTTCATACGGCATGGATGTCT GGGGCCAAAGGGACAACGTGTCACCGT CTCTTCA(配列番号459)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTGAAAGCATTACAAACTGGTTAG CTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAA GCATCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACG GTACCCCTTACACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA(配列番号 506)

10

20

30

40

【0231】

50

【表 3 - 1 5】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体49	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTA TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTC ATCAACCCTTCAGGTGGGTCCACAT CATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACGATTACCGCGGACGAATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGAATCTA GAGGGTACTATGGGATGGACGTGTG GGGCCAAGGGACCACTGTCACCGTC TCCTCA(配列番号460)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTGTTCTCTATTCTGTC TAACAAGAACTACTTAGCTTGGTACC AGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTACTGGGCATCTACCC GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTAC TGTCAGCAATATTATAGTACTCCTTA CACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA(配列番号507)
抗体50	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCT GGATACACCTTCACCGGCTACTATAT GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACCA TCAACCCTAGTGGTGGCAGCACAAG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGTCAAAGGTAACGG CTACTACGACCTGTGGGGCCAAGGG ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA(配列番 号461)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGA GTCAGTCAATTAGCAGCTGGTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATAC ATCCAACCTTGCAAGGTGGGGTCCCA TCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACTATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAA CTTACTATTGTCAACAGTATGATAGT TTCCCTTGAGCGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA(配列番号50 8)
抗体51、80、 96、108	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCCGATATGATAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCCCGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TGAACCCTAACAGTGGTAACACAGG CTATGCACAGAAGTTACAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACCTCCA CAAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGAGCGTG TGGGGTACTGCTCGAGCACCTCGTG TCTTCATCCACTGGACTACTGGGGC CAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCT CA(配列番号462)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAG GCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGT GCATCCAATTTACAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGCACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGTCAGCAAAGCTACG ATGTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGGAGATCAAA(配列番号 509)

10

20

30

40

【0 2 3 2】

50

【表 3 - 1 6】

抗体番号	可変重鎖核酸配列	可変軽鎖核酸配列
抗体52、81	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTACACCTTTACCAGCTATGACAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGGGTACAATGGTAACACAAA CTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACATCCA CGAGCACAGTTTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGATCTTTTGA TTGGTTACTGCTACTTTGACTACTGGG GCCAAGGGACCCCTGGTCACCGTCTC CTCA(配列番号463)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTT CCAGTCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCC AGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAT GCCACTACCTTGAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC AACTTATTACTGCCAACAGTATGACA GTTATCCATGGACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGCTCGAAATCAAA(配列番号 510)
抗体53、82、 97、109	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTTTTCTGCAAGGCATCT GGACACACCTTCAACAATAATTATAT TCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAA TCAACCCCTAGTGGTGGGAGCACAAAG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCA CGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGACAAATACA GGATTACGGATACTACTATTACGGCA TGGACGTGTGGGGCCAAGGGACCAC CGTCACCGTCTCCTCA(配列番号464)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAAGTATTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGCCA TCTCCGCGAGGGCCGCTGGTATCCC AGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTGAGCAGTATTATT CCAGTCCCTCCTACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA(配列番号 511)

10

20

30

【0233】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体をコードする核酸配列は、配列番号418～464から選択される可変重鎖核酸配列、又はそれらに対して少なくとも70%の配列同一性を含む。いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体をコードする核酸配列は、配列番号465～511から選択される可変軽鎖核酸配列、又はそれらに対して少なくとも70%の配列同一性を含む。当業者は、トリプレットコードにおける重複性のために、複数の核酸が同じアミノ酸配列をコードし得ることを理解するであろう。したがって、表3に示される核酸配列と同一でない核酸配列は、前のセクションに示されるアミノ酸配列をなおコードし得る。

【0234】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるSIRPY抗体のいずれかをコードする核酸が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、表3の核酸配列のいずれか1つ以上を含む核酸が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるSIRPY抗体の重鎖及び軽鎖可変ドメインは、表3の核酸配列のうちの任意の1つ以上を含む核酸によってコードされる。

【0235】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号418の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコ

40

50

ードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号465の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0236】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号419の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号466の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0237】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号420の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号467の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

30

【0238】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号421の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号468の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0239】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号422の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号469の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、

50

76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0240】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号423の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号470の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0241】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号424の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号471の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0242】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号425の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号472の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号426の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号473の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0244】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号427の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号474の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号428の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号475の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0246】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号429の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号476の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0247】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号430の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号477の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

【0248】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号431の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号478の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0249】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号432の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号479の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0250】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号433の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号480の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0251】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号434の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号481の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0252】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号435の配列を含む核

50

酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号482の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0253】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号436の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号483の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0254】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号437の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号484の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0255】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号438の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号485の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0256】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号439の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、8

50

5 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号486の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY 抗体が本明細書で提供される。

【0257】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号440の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号487の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY 抗体が本明細書で提供される。

【0258】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号441の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号488の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY 抗体が本明細書で提供される。

【0259】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号442の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号489の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY 抗体が本明細書で提供される。

【0260】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号443の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコ

ードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号490の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0261】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号444の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号491の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号445の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号492の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

30

【0263】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号446の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号493の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0264】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号447の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号494の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、

50

76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0265】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号448の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号495の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号449の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号496の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0267】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号450の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号497の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0268】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号451の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号498の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

40

50

96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0269】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号452の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号499の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0270】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号453の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号500の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0271】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号454の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号501の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号455の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号502の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

50

【0273】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号456の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号503の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0274】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号457の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号504の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0275】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号458の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号505の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0276】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号459の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号506の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0277】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号460の配列を含む核

50

酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号507の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

10

【0278】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号461の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号508の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

20

【0279】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号462の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号509の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

30

【0280】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号463の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号510の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或いは99%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

40

【0281】

いくつかの実施形態では、抗体の重鎖可変ドメインが、配列番号464の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、8

50

5 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、及び／又は抗体の軽鎖可変ドメインが、配列番号511の配列を含む核酸配列、若しくはそれに対して少なくとも70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、或いは99 %の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、SIRPY抗体が本明細書で提供される。

【0282】

本開示は更に、本開示の任意の核酸を含むベクターを提供する。いくつかの実施形態では、ベクターの核酸は、表3から選択される核酸配列のいずれか1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ベクターは、発現ベクター又は発現構築物である。いくつかの実施形態では、ベクターは哺乳動物ベクターである。いくつかの実施形態において、ベクターはウイルスベクターである。

【0283】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるSIRPY抗体は、SIRPY抗体を発現させるのに適した条件下で細胞を培養することによって産生され、細胞はベクターを含む。

【0284】

II. SIRPY抗体の使用

A. SIRPY発現細胞の枯渇

本明細書に提供されるのは、Fc媒介性細胞枯渇を誘導する方法であって、方法は、本開示のFc含有SIRPY抗体のうちのいずれかとSIRPY発現細胞との接触を含む。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞貪食(ADCP)を伴う。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を伴う。いくつかの実施形態は、細胞枯渇は、補体依存性細胞傷害(CDC)を伴う。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は、ADCP、ADCC、及びCDCのうちの1つ以上を含む。本開示の1つ以上のFc置換は、枯渇を更に調節することができる。

【0285】

いくつかの実施形態では、細胞は刺激された(活性化された)状態にある。いかなる理論又は機序にも拘束されることなく、本開示のSIRPY抗体は、病原性T細胞、活性化されたT細胞、疲弊T細胞、活性化されていないT細胞(又は他の細胞)を優先的に枯渇させるために使用することができる。いくつかの実施形態では、理論又は機序に拘束されることなく、これは、活性化されたT細胞におけるSIRPYの発現の増加に起因し得る。いくつかの実施形態では、理論又は機序に拘束されることなく、特定のT細胞サブセット上の特定のSIRPYアイソフォームの差次的発現に起因し得る(例えば、配列番号1~3、及び配列番号37に記載のアイソフォーム)。T細胞サブセットは、異なる細胞状態にある、例えば、刺激された、疲弊した細胞を含み、サブセットは更に、マーカーの異なるサブセットを発現するT細胞を含む。

【0286】

いくつかの実施形態では、SIRPY発現細胞は、SIRPY発現T細胞である。いくつかの実施形態では、SIRPY発現T細胞は、ナイーブ状態にある。いくつかの実施形態では、SIRPY発現T細胞は、活性化された(刺激された)状態にある。いくつかの実施形態では、SIRPY発現T細胞は疲弊状態にある。いくつかの実施形態では、SIRPY発現T細胞は未分化状態にある。いくつかの実施形態において、T細胞は、細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞、又はアルファベータ($\alpha\beta$)T細胞、又はガンマデルタ(gd)T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー

細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD3+T細胞、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞又はT濾胞性ヘルパー細胞である。

【0287】

いくつかの実施形態では、T細胞は、CD3+T細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD25+T細胞、CD69+T細胞、及び／又はPD1+T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD4+／CD8+T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD69+／CD8+T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD25+／CD8+T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、PD1+T細胞である。

10

【0288】

本開示の特定のSIRPY抗体は更に、特定の細胞型への優先的結合及びその後のFc媒介性枯渇を示す。いかなる理論又は機序にも拘束されることなく、本開示のSIRPY抗体は、特定の細胞型（特定のマーカーを発現する）、又は特定の状態（刺激された、疲弊した）の細胞を優先的に枯渇させるために使用することができる。理論又は機序にとらわれることなく、特定のT細胞サブセット上の特定のSIRPYアイソフォームの差次的発現に起因し得る（例えば、配列番号1～3、及び配列番号37に記載のアイソフォーム）。

【0289】

優先的な結合は、参照細胞型又は参照細胞状態において観察される結合と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、又は更に少なくとも50倍であり得る。

20

【0290】

Fc媒介性枯渇の増加は、参照細胞型又は参照細胞状態において観察される枯渇と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、又は更には少なくとも50倍の枯渇の増加であり得る。

30

【0291】

いくつかの実施形態では、刺激されていないT細胞と比較した場合、本開示の特定のSIRPY抗体は、活性化された（刺激された）T細胞の優先的結合及び枯渇を示す。

【0292】

いくつかの実施形態では、本開示の特定のSIRPY抗体は、SIRPY発現CD8+T細胞への優先的結合及びCD8+T細胞の枯渇を示す。

【0293】

いくつかの実施形態では、本開示の特定のSIRPY抗体は、SIRPY発現CD4+T細胞への優先的結合及びCD4+T細胞の枯渇を示す。

【0294】

いくつかの実施形態では、本開示の特定のSIRPY抗体は、SIRPY発現CD8+／CD69+T細胞への優先的結合及びCD8+／CD69+T細胞の枯渇を示す。

40

【0295】

いくつかの実施形態では、本開示の特定のSIRPY抗体は、SIRPY発現CD8+／CD25+T細胞への優先的結合及びCD8+／CD25+T細胞の枯渇を示す。

【0296】

いくつかの実施形態では、SIRPY発現CD4+T細胞と比較した場合、本開示の特定のSIRPY抗体は、SIRPY発現CD8+T細胞への優先的結合及びCD8+T細胞の枯渇を示す。

【0297】

50

いくつかの実施形態では、SIRPY 発現 CD8 + T 細胞と比較した場合、本開示の特定の SIRPY 抗体は、SIRPY 発現 CD4 + T 細胞への優先的結合及び CD4 + T 細胞の枯渇を示す。

【0298】

いくつかの実施形態では、SIRPY 発現 CD8 + / CD69 - T 細胞と比較した場合、本開示の特定の SIRPY 抗体は、SIRPY 発現 CD8 + / CD69 + T 細胞への優先的結合及び CD8 + / CD69 + T 細胞の枯渇を示す。

【0299】

いくつかの実施形態では、SIRPY 発現 CD8 + / CD25 - T 細胞と比較した場合、本開示の特定の SIRPY 抗体は、SIRPY 発現 CD8 + / CD25 + T 細胞への優先的結合及び CD8 + / CD25 + T 細胞の枯渇を示す。

10

【0300】

いくつかの実施形態では、PD1 - T 細胞と比較した場合、本開示の特定の SIRPY 抗体は、SIRPY 発現 PD1 + T 細胞への優先的結合及び PD1 + T 細胞の枯渇を示す。

【0301】

いくつかの実施形態において、刺激されていない T 細胞と比較した場合、刺激された T 細胞への結合の増加及び刺激された T 細胞の枯渇を示す例示的な抗体には、上記の表 1 を参照して、以下の配列を備える抗体が含まれる。

a. 配列番号 211 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 247 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 279 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 102 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 140 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 169 の CDR-L3 アミノ酸配列。

20

b. 配列番号 216 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 254 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 286 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 108 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 144 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 176 の CDR-L3 アミノ酸配列。

c. 配列番号 213 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 249 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 290 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 112 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 148 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 179 の CDR-L3 アミノ酸配列。

30

d. 配列番号 221 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 257 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 291 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 113 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 143 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 180 の CDR-L3 アミノ酸配列。

e. 配列番号 222 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 258 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 292 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 106 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 149 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 181 の CDR-L3 アミノ酸配列。

f. 配列番号 222 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 262 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 297 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 118 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 143 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 186 の CDR-L3 アミノ酸配列。

40

g. 配列番号 226 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 263 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 299 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 120 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 140 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 188 の CDR-L3 アミノ酸配列。

h. 配列番号 216 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 266 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 303 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 124 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 143 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 191 の CDR-L3 アミノ酸配列。

50

R-L 3 アミノ酸配列。

i. 配列番号 234 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 249 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 308 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 127 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 155 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 196 の CDR-L3 アミノ酸配列。

j. 配列番号 240 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 250 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 315 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 109 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 143 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 203 の CDR-L3 アミノ酸配列。

k. 配列番号 216 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 249 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 318 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 135 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 162 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 189 の CDR-L3 アミノ酸配列。

l. 配列番号 243 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 249 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 321 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 136 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 164 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 207 の CDR-L3 アミノ酸配列。

m. 配列番号 244 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 256 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 323 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 137 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 166 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 169 の CDR-L3 アミノ酸配列。

【0302】

実施例 4 のデータを参照すると、抗体 83、抗体 84、抗体 85、抗体 86、抗体 88、抗体 89、抗体 90、抗体 92、抗体 94、抗体 95、抗体 96、及び抗体 97 は、刺激されていない T 細胞と比較した場合、刺激された T 細胞への高い結合を示す。これらの抗体についての CDR 及び VH/VL 配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0303】

いくつかの実施形態では、CD4+T 細胞と比較した場合、CD8+T 細胞に優先的に結合して CD8+T 細胞を枯渇させる例示的な抗体としては、上記の表 1 を参照して以下の配列を含む抗体が挙げられる：配列番号 216 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 254 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 286 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 108 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 144 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 176 の CDR-L3 アミノ酸配列。

【0304】

実施例 4 を参照すると、抗体 84 は、CD4+T 細胞と比較した場合、CD8+T 細胞に優先的に結合する。この抗体の CDR 及び VH/VL 配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0305】

いくつかの実施形態では、CD69- / CD8+T 細胞及び CD25- / CD8+T 細胞と比較した場合、CD69+ / CD8+T 細胞及び CD25+ / CD8+T 細胞に優先的に結合し、それらを枯渇させる例示的な抗体としては、上記の表 1 を参照して、以下の配列を含む抗体が挙げられる：配列番号 216 の CDR-H1 アミノ酸配列；配列番号 254 の CDR-H2 アミノ酸配列；配列番号 286 の CDR-H3 アミノ酸配列；配列番号 108 の CDR-L1 アミノ酸配列；配列番号 144 の CDR-L2 アミノ酸配列；及び配列番号 176 の CDR-L3 アミノ酸配列。

【0306】

実施例 4 のデータを参照すると、抗体 84 は、CD69- / CD8+T 細胞及び CD25- / CD8+T 細胞と比較した場合、CD69+ / CD8+T 細胞及び CD25+ / CD8+T 細胞に優先的に結合する。この抗体の CDR 及び VH/VL 配列を表 1 及び表 2 に提供する。

【0307】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、PD1-T細胞と比較した場合、PD1+T細胞に優先的に結合してPD1+T細胞を枯渇させる例示的な抗体としては、上記の表1を参照して、以下の配列を含む抗体が挙げられる：

a．配列番号213のCDR-H1アミノ酸配列；配列番号249のCDR-H2アミノ酸配列；配列番号290のCDR-H3アミノ酸配列；配列番号112のCDR-L1アミノ酸配列；配列番号148のCDR-L2アミノ酸配列；及び配列番号179のCDR-L3アミノ酸配列；

b．配列番号222のCDR-H1アミノ酸配列；配列番号262のCDR-H2アミノ酸配列；配列番号297のCDR-H3アミノ酸配列；配列番号118のCDR-L1アミノ酸配列；配列番号143のCDR-L2アミノ酸配列；及び配列番号186のCDR-L3アミノ酸配列；

c．配列番号216のCDR-H1アミノ酸配列；配列番号249のCDR-H2アミノ酸配列；配列番号318のCDR-H3アミノ酸配列；配列番号135のCDR-L1アミノ酸配列；配列番号162のCDR-L2アミノ酸配列；及び配列番号189のCDR-L3アミノ酸配列；

d．配列番号244のCDR-H1アミノ酸配列；配列番号256のCDR-H2アミノ酸配列；配列番号323のCDR-H3アミノ酸配列；配列番号137のCDR-L1アミノ酸配列；配列番号166のCDR-L2アミノ酸配列；及び配列番号169のCDR-L3アミノ酸配列。

【0308】

実施例4のデータを参照すると、抗体85、抗体89、抗体95、及び抗体97は、PD1-T細胞と比較した場合、PD1+T細胞に優先的に結合する。これらの抗体についてのCDR及びVH/VL配列を表1及び表2に提供する。

【0309】

いくつかの実施形態では、SIRPY発現細胞は、SIRPY発現B細胞である。いくつかの実施形態では、SIRPY発現B細胞は、活性化状態にあってもよく、優先的に枯渇されてもよい。

【0310】

いくつかの実施形態では、SIRPY発現細胞は、NK細胞である。いくつかの実施形態では、SIRPY発現NK細胞は、活性化状態にあってもよく、優先的に枯渇されてもよい。

【0311】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCCによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCCを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

【0312】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCPによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCPを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記

10

20

30

40

50

のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

【0313】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、CDCによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、CDCを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

10

【0314】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCC及びADCPによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCC及びADCPのそれぞれを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

20

【0315】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCC及びCDCによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCC及びCDCのそれぞれを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

30

【0316】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCP及びCDCによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCP及びCDCのそれぞれを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

40

【0317】

いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY発現細胞をFc含有SIRPY抗体と接触させることは、ADCC、ADCP及びCDCによるSIRPY発現細胞の枯渇をもたらす。いくつかの実施形態では、SIRPY抗体は、ADCC、ADCP及びCDCのそれぞれを少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%増加

50

させる。この方法は、インビトロ又はインビボで行われ得る。SIRPY 発現細胞は、活性化状態であってもよい。SIRPY 発現細胞は、上記のように、T細胞、B細胞、又はNK細胞であり得る。

【0318】

B. 治療用 SIRPY 抗体

前節で考察したように、SIRPY を認識して結合する抗体が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、抗体は、SIRPY へのCD47の結合を破壊しない。いくつかの実施形態では、抗体は、活性化SIRPY 発現細胞への増加した結合を示す。本明細書に開示される抗体は、対象における治療のために使用され得る。

【0319】

したがって、疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する方法であって、本開示のSIRPY 抗体又はその医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、対象は哺乳動物対象である。いくつかの実施形態では、哺乳動物対象はヒト対象である。いくつかの実施形態では、哺乳動物対象は、非ヒト霊長類、例えば、カニクイザルである。いくつかの実施形態では、哺乳動物対象は、モデル生物、例えばマウスであり、治療効果がモデル化される。例示的なモデルとしては、マウスGvHDモデルが挙げられる。

【0320】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有SIRPY 抗体は、疾患又は症状の治療のため、対象において、SIRPY 発現細胞の集団を枯渇させるのに有用である。いくつかの実施形態において、疾患又は症状は、SIRPY 発現細胞の過剰活性化、過剰増殖、異常増殖、機能不全、及び／又は調節不全に関連する。いくつかの実施形態では、SIRPY 発現細胞は、T細胞、B細胞、又はNK細胞である。

【0321】

いくつかの実施形態では、SIRPY 発現細胞は活性化状態にある。いかなる理論又は機序にも拘束されることなく、本開示のSIRPY 抗体は、病原性の活性化T細胞（又は他の細胞）を優先的に枯渇させ、ナイーブT細胞（又は他の細胞）を温存し、免疫監視の維持を可能にするために使用され得る。

【0322】

いくつかの実施形態では、SIRPY 発現細胞は、SIRPY の1つ以上のアイソフォームを発現する。いくつかの実施形態では、治療有効量の抗体又は医薬組成物は、例えば、ADCC、ADCP、及び／又はCDCによって、対象においてSIRPY 発現細胞の集団を枯渇させるのに十分である。いくつかの実施形態では、SIRPY 発現細胞は、組織常在細胞である。他の実施形態では、SIRPY 発現細胞は循環している。いくつかの実施形態では、細胞枯渇は抗体用量依存的である。

【0323】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有SIRPY 抗体は、自己免疫性、炎症性、又は腫瘍学的疾患又は症状の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有SIRPY 抗体は、以下から選択した疾患又は症状の治療に有用である。急性及び慢性好酸球性肺炎、急性散在性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、アジソン病、成人発症スチル病（AOSD）、再生不良性貧血、毛細血管拡張性運動失調症、アトピー皮膚炎、自己免疫性肝炎、自己免疫リンパ増殖症候群、軸性脊椎関節炎（AxSpA）、バードショット網膜脈絡膜症、キャスルマン病、セリアック病、チェディアクー東症候群、冠状動脈疾患／末梢動脈疾患、クローン病、好酸球増多症／グレイヒ症候群を伴う一時的血管性浮腫、巨大リンパ球動脈炎、HSCT後移植不全、移植片対宿主病（GvHD）、グレーブス病、肝脾リンパ腫、甲状腺機能低下、特発性間質性肺炎、IgA腎症、封入体筋炎（IBM）、炎症性大腸炎（IBD）、大顆粒リンパ性白血病、リンパ球変異過好酸球増加症、多発性硬化、骨髄異形成症候群（MDS）、心筋炎、視神経脊髄炎スペクトル障害、腫瘍随伴症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、ラスムッセン脳炎、リ

10

20

30

40

50

ウマチ性関節炎（R A）、サルコイドーシス、シュミット症候群／自己免疫多発性内分泌症候群ⅠⅠ型、スティッフパーソン症候群、スザック症候群、交感性眼炎、全身性若年性特発性関節炎（s J I A）、全身性紅斑性狼瘡（S L E）、固形臓器移植のTリンパ球媒介性拒絶、T細胞性前リンパ球性白血病（T P L L）、1型糖尿病、早期発症型1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、白斑、X連鎖高I g M症候群、及びX連鎖リンパ増殖病。

【0324】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 8 + T細胞によって駆動される疾患又は症状（例えば、I B M及び早期発症1型糖尿病）の治療に有用である。本開示の特定のS I R P γ抗体は、優先的なサブタイプ結合を示すことに留意されたい。

10

【0325】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 4 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

【0326】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 8 + 及びC D 4 + であるT細胞によって駆動される場合の疾患又は症状の治療に有用である。

【0327】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 3 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

20

【0328】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 2 5 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

【0329】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 6 9 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

30

【0330】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がP D 1 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

【0331】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 4 + / C D 8 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

40

【0332】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 6 9 + / C D 8 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

【0333】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるFc含有S I R P γ抗体は、疾患又は症状がC D 2 5 + / C D 8 + T細胞によって駆動される疾患又は症状の治療に有用である。本開示の特定のS I R γ抗体は、優先的なT細胞サブタイプ結合を示すことに留意されたい。

50

【0334】

C. 医薬組成物

本開示は更に、本明細書に開示されるSIRPY抗体のいずれか1つ、及び任意に、薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は無菌である。医薬組成物は、それらの意図される投与経路に適合するように製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、ヒト対象への投与に適している。

【0335】

D. 併用療法

本明細書で提供される治療用SIRPY抗体のうちのいずれか1つの投与は、上記の疾患又は症状のため任意の他の公知の薬物又は治療と組み合わせてもよい。例えば、腫瘍学疾患の治療のための例示的な組み合わせは、本開示のSIRPY抗体のうちの1つを含み、化学療法剤、細胞傷害剤、及びコルチコステロイド薬と併せて投与される。組み合わせで投与される例示的な薬剤としては、シスプラチン、クラドリビン(2-CD4)、フルダラビン、6-チオグアニン(6-TG)、ヒドロキシ尿素、プレドニゾン、デキサメタゾン、メトトレキサート(MTX)、6-メルカプトプリン(6-MP)、アザシチジン、及びデシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0336】

E. 治療用SIRPY抗体の投与

治療用SIRPY抗体のインビボ投与は、静脈内、筋肉内、皮下、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、髄腔内、脳室内、鼻腔内、経粘膜、埋め込み、又は吸入によって行うことができる。静脈内投与は、注射又は注入を介して行われ得る。いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、腹腔内投与される。いくつかの実施形態では、本開示のSIRPY抗体は、皮下投与される。治療用SIRPY抗体の投与は、適切な又は改善された耐性、移入、送達などを提供するために、任意の適切な賦形剤、担体、又は他の薬剤を用いて行われ得る。

【0337】

例示的な投与量は、本開示のSIRPY抗体のうちの1つの投与を含む(約0.5mg/kg、約1mg/kg、約3mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約40mg/kg、又は約50mg/kgの用量)。

【0338】

F. 診断用抗体

本明細書において提供される抗体は更に、診断目的のために使用され得る。例えば、診断用抗体は、SIRPY媒介性障害の存在を検出するため、又は投与前の対象におけるSIRPYレベルを検出するために使用することができる(例えば、コンパニオン診断として)。

【0339】

III. キット及び製造品

本開示は更に、本明細書に開示される抗体のいずれか1つ、又は本明細書に開示される任意の医薬組成物を含むキット又は製造品を提供する。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開示される方法のいずれかを実施するための説明資料を更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開示される抗体及び/又は医薬組成物を保持するための滅菌容器又はバイアルを更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開示される抗体及び/又は医薬組成物を投与するための滅菌送達デバイスに更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、製造品は、本開示の任意の医薬組成物を含む。

【0340】

IV. 例示的な列挙された実施形態

本開示の例示的な列挙された実施形態は、以下のとおりである。

【0341】

セットI

実施形態I-1. 表1のCDR組み合わせのいずれか1つ又は表2のVH/VL組み合わせのいずれか1つを含む抗体。

【0342】

実施形態I-2. 抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態I-1の抗体。

【0343】

実施形態I-3. 抗体が、抗体フラグメントである、実施形態I-1～I-2のいずれか1つに記載の抗体。

【0344】

実施形態I-4. 抗体が、ヒト抗体である、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の抗体。

【0345】

実施形態I-5. 抗体が、ヒト化抗体である、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の抗体。

【0346】

実施形態I-6. 抗体が、キメラ抗体である、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の抗体。

【0347】

実施形態I-7. 抗体が、完全長抗体である、実施形態I-1～I-3のいずれか1つに記載の抗体。

【0348】

実施形態I-8. Fcドメインが、ヒトIgG1、ヒトIgG2、ヒトIgG3、及びヒトIgG4からなる群から選択される、実施形態I-1～I-7のいずれか1つに記載の抗体。

【0349】

実施形態I-9. Fcドメインが、任意で1つ以上のFcアミノ酸置換を有する、配列番号5又は配列番号6を含む、実施形態I-8に記載の抗体。

【0350】

実施形態I-10. Fcドメインが、配列番号5又は配列番号6に対し、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434、440で構成される群から選択される位置に1つ以上のアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はEU番号付けスキームのものである、実施形態I-9に記載の抗体。

【0351】

実施形態I-11. 抗体の結合が、CD47とSIRP γ との間の相互作用を破壊しない、実施形態I-1～I-10のいずれか1つに記載の抗体。

【0352】

実施形態I-12. 抗体の結合が、CD47とSIRP γ との間の相互作用を破壊する、実施形態I-1～I-10のいずれか1つに記載の抗体。

【0353】

実施形態I-13. 抗体の結合が、CD47とSIRP γ との間の相互作用を安定化させる、実施形態I-1～I-10のいずれか1つに記載の抗体。

【0354】

実施形態I-14. 抗体がヒトSIRP γ 及びカニクイザルSIRP γ に結合する、実施形態I-1～I-13のいずれか1つに記載の抗体。

10

20

30

40

50

【0355】

実施形態Ⅰ－15．抗体が、約500nM未満のSIRPγとの結合親和性を含む、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－14のいずれか1つに記載の抗体。

【0356】

実施形態Ⅰ－16．本明細書では、SIRPγに特異的なFc含有抗体が提供され、抗体は、SIRPα及びSIRPβ1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さず、SIRPγ発現細胞への抗体の結合は、SIRPγ発現細胞のエフェクター媒介性枯渇を誘導する。

【0357】

実施形態Ⅰ－17．SIRPγ発現細胞が、T細胞、B細胞、又はNK細胞である、実施形態Ⅰ－16に記載の抗体。

10

【0358】

実施形態Ⅰ－18．SIRPγ発現細胞が、T細胞である、実施形態Ⅰ－17に記載の抗体。

【0359】

実施形態Ⅰ－19．T細胞が、ナイーブ細胞、活性化細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態Ⅰ－18に記載の抗体。

【0360】

実施形態Ⅰ－20．T細胞が、細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞、アルファベータT細胞、又はガンマデルタT細胞である、実施形態Ⅰ－18に記載の抗体。

20

【0361】

実施形態Ⅰ－21．T細胞がCD3＋T細胞、CD4＋T細胞又はCD8＋T細胞である、実施形態Ⅰ－18に記載の抗体。

【0362】

実施形態Ⅰ－22．T細胞が、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞又はT濾胞性ヘルパー細胞である、実施形態Ⅰ－18に記載の抗体。

【0363】

実施形態Ⅰ－23．SIRPγ発現細胞が、B細胞である、実施形態Ⅰ－17に記載の抗体。

30

【0364】

実施形態Ⅰ－24．SIRPγ発現細胞が、NK細胞である、実施形態Ⅰ－17に記載の抗体。

【0365】

実施形態Ⅰ－25．SIRPγ発現細胞が、活性化されている、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－24のいずれか1つに記載の抗体。

【0366】

実施形態Ⅰ－26．ナイーブな活性化されていない（刺激されていない）細胞と比較した場合、表面SIRPγ発現の増加の結果として、活性化された（刺激された）細胞を優先的に枯渇させる、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－25のいずれか1つに記載の抗体。

40

【0367】

実施形態Ⅰ－27．抗体の結合が、CD47とSIRPγとの間の相互作用を破壊しない、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－26のいずれか1つに記載の抗体。

【0368】

実施形態Ⅰ－28．抗体の結合が、CD47とSIRPγとの間の相互作用を安定化させる、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－26のいずれか1つに記載の抗体。

【0369】

実施形態Ⅰ－29．抗体の結合が、CD47とSIRPγとの間の相互作用を破壊する、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－26のいずれか1つに記載の抗体。

50

【0370】

実施形態 I-30. 細胞枯渇が抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を伴う、実施形態 I-1 ~ I-29 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0371】

実施形態 I-31. 細胞枯渇が抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を伴う、実施形態 I-1 ~ I-29 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0372】

実施形態 I-32. 細胞枯渇が補体依存性細胞傷害 (CDC) を伴う、実施形態 I-1 ~ I-29 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0373】

実施形態 I-33. 抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態 I-1 ~ I-32 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0374】

実施形態 I-34. 抗体が、抗体フラグメントである、実施形態 I-1 ~ I-33 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0375】

実施形態 I-35. 抗体が、ヒト抗体である、実施形態 I-1 ~ I-34 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0376】

実施形態 I-36. 抗体が、ヒト化抗体である、実施形態 I-1 ~ I-34 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0377】

実施形態 I-37. 抗体が、キメラ抗体である、実施形態 I-1 ~ I-34 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0378】

実施形態 I-38. 抗体が、完全長抗体である、実施形態 I-1 ~ I-34 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0379】

実施形態 I-39. Fc ドメインが、ヒト IgG1、ヒト IgG2、ヒト IgG3、及びヒト IgG4 からなる群から選択される、実施形態 I-1 ~ I-38 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0380】

実施形態 I-40. Fc ドメインが、任意で 1 つ以上の Fc アミノ酸置換を有する、配列番号 5 又は配列番号 6 を含む、実施形態 I-39 に記載の抗体。

【0381】

実施形態 I-41. Fc ドメインが、配列番号 5 又は配列番号 6 に対し、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434、440 で構成される群から選択される位置に 1 つ以上のアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号は EU 番号付けスキームである、実施形態 I-38 ~ I-40 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0382】

実施形態 I-42. 抗体がヒト SIRPy 及びカニクイザル SIRPy に結合する、実施形態 I-1 ~ I-41 のいずれか 1 つに記載の抗体。

【0383】

実施形態 I-43. 抗体が、約 500 nM 未満の SIRPy との結合親和性を含む、実施形態 I-1 ~ I-42 のいずれか 1 つを含む抗体。

10

20

30

40

50

【0384】

実施形態Ⅰ－４４．実施形態Ⅰ－１－４３に記載の抗体のうちのいずれか１つと、任意に、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【0385】

実施形態Ⅰ－４５．実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－４３の抗体のうちのいずれか１つをコードする核酸。

【0386】

実施形態Ⅰ－４６．実施形態Ⅰ－４５に記載の核酸を含むベクター。

【0387】

実施形態Ⅰ－４７．SIRP γ 発現細胞の集団の枯渇を誘導する方法であって、方法は、集団を実施形態Ⅰ－１～Ⅰ－４３のいずれか１つに記載の抗体と接触させることを含む。

10

【0388】

実施形態Ⅰ－４８．SIRP γ 発現細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞及び／又はＮＫ細胞である、実施形態Ⅰ－４７に記載の方法。

【0389】

実施形態Ⅰ－４９．SIRP γ 発現細胞が、Ｔ細胞である、実施形態Ⅰ－４７に記載の方法。

【0390】

実施形態Ⅰ－５０．Ｔ細胞が、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態Ⅰ－４９に記載の方法。

20

【0391】

実施形態Ⅰ－５１．Ｔ細胞が、細胞傷害性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞、メモリーＴ細胞、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、粘膜関連インバリアントＴ細胞、アルファベータＴ細胞、又はガンマデルタＴ細胞である、実施形態Ⅰ－４９に記載の方法。

【0392】

実施形態Ⅰ－５２．Ｔ細胞が、ＣＤ３＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞又はＣＤ８＋Ｔ細胞である、実施形態Ⅰ－４９に記載の方法。

【0393】

実施形態Ⅰ－５３．Ｔ細胞がＴ_h１細胞、Ｔ_h２細胞、Ｔ_h１７細胞又はＴ濾胞性ヘルパー細胞である、実施形態Ⅰ－４９に記載の方法。

30

【0394】

実施形態Ⅰ－５４．SIRP γ 発現細胞が、Ｂ細胞である、実施形態Ⅰ－４７に記載の方法。

【0395】

実施形態Ⅰ－５５．SIRP γ 発現細胞が、ＮＫ細胞である、実施形態Ⅰ－４７に記載の方法。

【0396】

実施形態Ⅰ－５６．SIRP γ 発現細胞が、活性化されている、実施形態Ⅰ－４７～Ⅰ－５５のいずれか１つに記載の方法。

40

【0397】

実施形態Ⅰ－５７．方法が、インビトロである、実施形態Ⅰ－４７～Ⅰ－５６のいずれか１つに記載の方法。

【0398】

実施形態Ⅰ－５８．方法が、インビボである、実施形態Ⅰ－４７～Ⅰ－５６のいずれか１つに記載の方法。

【0399】

実施形態Ⅰ－５９．SIRP γ 発現細胞の集団が、組織常在細胞を含む、実施形態Ⅰ－４７～Ⅰ－５８のいずれか１つに記載の方法。

50

【0400】

実施形態Ⅰ－60．SIRP γ 発現細胞の集団が、循環細胞を含む、実施形態Ⅰ－47～Ⅰ－59のいずれか1つに記載の方法。

【0401】

実施形態Ⅰ－61．枯渇が、ADCC、ADCP、及びCDCのうちの1つ以上を伴う、実施形態Ⅰ－47～Ⅰ－60のいずれか1つに記載の方法。

【0402】

実施形態Ⅰ－62．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－43のいずれか1つに記載の抗体又は実施形態Ⅰ－44に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

10

【0403】

実施形態Ⅰ－63．疾患又は症状が、SIRP γ 発現細胞を伴う、実施形態Ⅰ－62に記載の方法。

【0404】

実施形態Ⅰ－64．SIRP γ 発現細胞が、T細胞、B細胞、又はNK細胞である、実施形態Ⅰ－63に記載の方法。

【0405】

実施形態Ⅰ－65．SIRP γ 発現細胞が、T細胞である、実施形態Ⅰ－64に記載の方法。

20

【0406】

実施形態Ⅰ－66．T細胞が、活性化されている、実施形態Ⅰ－65に記載の方法。

【0407】

実施形態Ⅰ－67．T細胞が、CD4＋T細胞、CD8＋T細胞、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞又はT濾胞性ヘルパー細胞である、実施形態Ⅰ－64～Ⅰ－66のいずれか1つに記載の方法。

【0408】

実施形態Ⅰ－68．T細胞が、細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞又はガンマデルタT細胞である、実施形態Ⅰ－64～Ⅰ－66のいずれか1つに記載の方法。

30

【0409】

実施形態Ⅰ－69．T細胞が、ナイーブ細胞、活性化細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態Ⅰ－65に記載の方法。

【0410】

実施形態Ⅰ－70．SIRP γ 発現細胞が、B細胞である、実施形態Ⅰ－64に記載の方法。

【0411】

実施形態Ⅰ－71．B細胞が、活性化されている、実施形態Ⅰ－70に記載の方法。

【0412】

実施形態Ⅰ－72．SIRP γ 発現細胞が、NK細胞である、実施形態Ⅰ－64に記載の方法。

40

【0413】

実施形態Ⅰ－73．NK細胞が、活性化されている、実施形態Ⅰ－72に記載の方法。

【0414】

実施形態Ⅰ－74．疾患又は症状が、自己免疫、腫瘍学、又は炎症性障害を含む、実施形態Ⅰ－62～Ⅰ－73に記載の方法。

【0415】

実施形態Ⅰ－75．疾患又は症状が、T細胞媒介性自己免疫疾患、T細胞媒介性炎症性疾患、又はT細胞媒介性腫瘍学疾患を含む、実施形態Ⅰ－64～Ⅰ－69に記載の方法。

50

【0416】

実施形態Ⅰ－76．疾患又は症状が、以下から選択される、実施形態Ⅰ－74に記載の方法。急性及び慢性好酸球性肺炎、急性散在性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、アジソン病、成人発症スチル病（AOSD）、再生不良性貧血、毛細血管拡張性運動失調症、アトピー皮膚炎、自己免疫リンパ球増殖症候群、軸性脊椎関節炎（AxSpA）、バードショット網膜脈絡膜症、キャッスルマン病、セリアック病、チェディアク－東症候群、冠状動脈疾患／末梢動脈疾患、クローン病、好酸球増多症／グレイヒ症候群を伴う一時的血管性浮腫、巨大リンパ球動脈炎、HSC T後移植不全、移植片対宿主病（GvHD）、グレーブス病、肝脾リンパ腫、甲状腺機能低下、特発性間質性肺炎、IgA腎症、封入体筋炎（IBM）、炎症性大腸炎（IBD）、大顆粒リンパ球性白血病、リンパ球変異過好酸球増加症、多発性硬化、骨髄異形成症候群（MDS）、心筋炎、視神経脊髄炎スペクトル障害、腫瘍随伴症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、ラスムッセン脳炎、リウマチ性関節炎（RA）、類肉腫症、シュミット症候群／自己免疫多発性内分泌症候群ⅠⅠ型、スティッフパーソン症候群、スザック症候群、性眼炎、全身性若年性特発性関節炎（sJIA）、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、固形臓器移植のTリンパ球媒介性拒絶、T細胞性前リンパ球性白血病（TPLL）、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、白斑、X連鎖高IgM症候群、自己免疫性肝炎、及びX連鎖リンパ増殖性疾患。

10

【0417】

実施形態Ⅰ－77．対象が、ヒトである、実施形態Ⅰ－62～Ⅰ－76のいずれか1つに記載の方法。

20

【0418】

実施形態Ⅰ－78．SIRPγを発現する細胞であって、細胞は、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－43のいずれか1つに記載の抗体に結合しており、抗体は、SIRPγに結合している細胞。

【0419】

実施形態Ⅰ－79．実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－43のいずれか1つに記載の抗体、又は実施形態Ⅰ－44に記載の医薬組成物を含む、キット又は製造品。

【0420】

実施形態Ⅰ－80．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療するための、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－43のいずれか1つに記載の抗体又は実施形態Ⅰ－44に記載の医薬組成物の使用。

30

【0421】

実施形態Ⅰ－81．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する医薬の製造のための、実施形態Ⅰ－1～Ⅰ－43のいずれか1つに記載の抗体又は実施形態Ⅰ－44に記載の医薬組成物の使用。

【0422】

セットⅠⅠ：

実施形態ⅠⅠ－1．本明細書では、SIRPγに特異的なFc含有抗体が提供され、抗体は、SIRPα及びSIRPβ1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さず、SIRPγ発現細胞への抗体の結合は、SIRPγ発現細胞のエフェクター媒介性枯渇を誘導する。

40

【0423】

実施形態ⅠⅠ－2．SIRPγ発現細胞が、T細胞、B細胞、又はNK細胞である、実施形態ⅠⅠ－1に記載の抗体。

【0424】

実施形態ⅠⅠ－3．SIRPγ発現細胞が、T細胞である、実施形態ⅠⅠ－2に記載の抗体。

【0425】

実施形態ⅠⅠ－4．SIRPγ発現細胞が、刺激されている（活性化されている）T細胞

50

胞である、実施形態ⅠⅠ－２に記載の抗体。

【０４２６】

実施形態ⅠⅠ－５．ＳＩＲＰγ発現細胞が、疲弊Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－２に記載の抗体。

【０４２７】

実施形態ⅠⅠ－６．Ｔ細胞が、ナイーブ細胞、活性化細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４２８】

実施形態ⅠⅠ－７．Ｔ細胞が、細胞傷害性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞、メモリーＴ細胞、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、粘膜関連インバリアントＴ細胞、アルファベータＴ細胞、又はガンマデルタＴ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

10

【０４２９】

実施形態ⅠⅠ－８．Ｔ細胞が、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞又はＴ濾胞性ヘルパー細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３０】

実施形態ⅠⅠ－９．Ｔ細胞が、ＣＤ３＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ２５＋Ｔ細胞、ＣＤ６９＋Ｔ細胞、及び／又はＰＤ１＋Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３１】

実施形態ⅠⅠ－１０．Ｔ細胞がＣＤ４＋／ＣＤ８＋Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

20

【０４３２】

実施形態ⅠⅠ－１１．Ｔ細胞がＣＤ６９＋／ＣＤ８＋Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３３】

実施形態ⅠⅠ－１２．Ｔ細胞がＣＤ２５＋／ＣＤ８＋Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３４】

実施形態ⅠⅠ－１３．Ｔ細胞が、ＰＤ１＋Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

30

【０４３５】

実施形態ⅠⅠ－１４．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、刺激されていないＴ細胞と比較して、刺激されたＴ細胞に対して優先的である、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３６】

実施形態ⅠⅠ－１５．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、刺激されたＴ細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

【０４３７】

実施形態ⅠⅠ－１６．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、疲弊Ｔ細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態ⅠⅠ－３に記載の抗体。

40

【０４３８】

実施形態ⅠⅠ－１７．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、ＳＩＲＰγ発現ＣＤ８＋Ｔ細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態ⅠⅠ－９に記載の抗体。

【０４３９】

実施形態ⅠⅠ－１８．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、ＳＩＲＰγ発現ＣＤ４＋Ｔ細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態ⅠⅠ－９に記載の抗体。

【０４４０】

実施形態ⅠⅠ－１９．ＳＩＲＰγ発現細胞への抗体の結合が、ＳＩＲＰγ発現ＣＤ８＋／ＣＤ６９＋Ｔ細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態ⅠⅠ－９に記載の抗体。

50

【0441】

実施形態Ⅱ-20. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

【0442】

実施形態Ⅱ-21. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

【0443】

実施形態Ⅱ-22. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 4 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

10

【0444】

実施形態Ⅱ-23. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 6 9 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

【0445】

実施形態Ⅱ-24. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 C D 8 + / C D 2 5 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

20

【0446】

実施形態Ⅱ-25. S I R P γ 発現細胞への抗体の結合が、S I R P 発現 P D 1 - T 細胞と比較した場合、S I R P γ 発現 P D 1 + T 細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態Ⅱ-9に記載の抗体。

【0447】

実施形態Ⅱ-26. S I R P γ 発現細胞が、B 細胞である、実施形態Ⅱ-2に記載の抗体。

【0448】

実施形態Ⅱ-27. S I R P γ 発現細胞が、N K 細胞である、実施形態Ⅱ-2に記載の抗体。

30

【0449】

実施形態Ⅱ-28. S I R P γ 発現細胞が、刺激されている（活性化されている）、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-27のいずれか1つに記載の抗体。

【0450】

実施形態Ⅱ-29. S I R P γ 発現細胞が、疲弊している、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-27のいずれか1つに記載の抗体。

【0451】

実施形態Ⅱ-30. ナイーブな活性化されていない（刺激されていない）細胞と比較した場合、表面 S I R P γ 発現の増加の結果として、活性化された（刺激された）細胞を優先的に枯渇させる、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-29のいずれか1つに記載の抗体。

40

【0452】

実施形態Ⅱ-31. 細胞枯渇が抗体依存性細胞貪食（A D C P）を伴う、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-30のいずれか1つに記載の抗体。

【0453】

実施形態Ⅱ-32. 細胞枯渇が抗体依存性細胞傷害（A D C C）を伴う、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-30のいずれか1つに記載の抗体。

【0454】

実施形態Ⅱ-33. 細胞枯渇が補体依存性細胞傷害（C D C）を伴う、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-30のいずれか1つに記載の抗体。

【0455】

50

実施形態Ⅱ-34．実施形態Ⅱ-46に提示されるように、表1の組み合わせのいずれか1つのCDRアミノ酸配列を含む、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-33のいずれか1つに記載の抗体。

【0456】

実施形態Ⅱ-35．実施形態Ⅱ-47に提示されるように、表2の組み合わせのいずれか1つのVH及びVLアミノ酸配列を含むか、又はそれらに対して少なくとも70%の配列同一性を有する配列を含む、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-34のいずれか1つに記載の抗体。

【0457】

実施形態Ⅱ-36．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、抗体は、刺激されていないT細胞と比較した場合、活性化された（刺激された）T細胞への優先的な結合を示す。

【0458】

実施形態Ⅱ-37．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0459】

実施形態Ⅱ-38．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD4+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0460】

実施形態Ⅱ-39．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+／CD69+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0461】

実施形態Ⅱ-40．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、CD8+／CD25+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0462】

実施形態Ⅱ-41．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD4+T細胞と比較した場合、CD8+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0463】

実施形態Ⅱ-42．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+T細胞と比較した場合、CD4+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0464】

実施形態Ⅱ-43．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD69-細胞と比較した場合、CD8+／CD69+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0465】

実施形態Ⅱ-44．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現CD8+／CD25-T細胞と比較した場合、CD8+／CD25+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0466】

実施形態Ⅱ-45．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、SIRP γ 発現PD1-T細胞と比較した場合、PD1+T細胞への優先的な結合を示す抗体。

【0467】

実施形態Ⅱ-46．SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有す

10

20

30

40

50

るか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、抗体は、表1の47個のCDRの組み合わせのいずれか1つのアミノ酸配列を含む抗体。

【0468】

実施形態II-47. SIRP α 及びSIRP β 1への結合に対して低い親和性を有するか又は親和性を有さないSIRP γ 抗体であって、抗体は、表1の47個のVH/VLの組み合わせのいずれか1つのアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも70%の同一性を有する配列を含む、抗体。

【0469】

実施形態II-48. 抗体が、抗体フラグメントである、実施形態II-1~II-47のいずれか1つに記載の抗体。

【0470】

実施形態II-49. 抗体が、ヒト抗体である、実施形態II-1~II-48のいずれか1つに記載の抗体。

【0471】

実施形態II-50. 抗体が、ヒト化抗体である、実施形態II-1~II-48のいずれか1つに記載の抗体。

【0472】

実施形態II-51. 抗体が、キメラ抗体である、実施形態II-1~II-48のいずれか1つに記載の抗体。

【0473】

実施形態II-52. 抗体が、完全長抗体である、実施形態II-1~II-48のいずれか1つに記載の抗体。

【0474】

実施形態II-53. Fcドメインを含み、Fcドメインが、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4重鎖配列からなる群から選択される、実施形態II-1~II-52のいずれか1つに記載の抗体。

【0475】

実施形態II-54. Fcドメインが、配列番号5又は配列番号28の重鎖IgGアミノ酸配列に由来し、任意で1つ以上のFcアミノ酸置換を有する、実施形態II-53に記載の抗体。

【0476】

実施形態II-55. Fcドメインが、配列番号5~36のいずれか1つの重鎖IgGアミノ酸配列に由来する、実施形態II-54に記載の抗体。

【0477】

実施形態II-56. 重鎖Fcドメインは、配列番号5又は配列番号28に対し、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434、440で構成される群から選択される位置に1つ以上のアミノ酸置換を含み、アミノ酸残基の位置番号はEU番号付けスキームである、実施形態II-54に記載の抗体。

【0478】

実施形態II-57. 配列番号38~42のいずれか1つのアミノ酸配列に由来する軽鎖定常領域を含む、実施形態II-1~II-56のいずれか1つに記載の抗体。

【0479】

実施形態II-58. 抗体の結合が、CD47とSIRP γ との間の相互作用を破壊しない、実施形態II-1~II-57のいずれか1つに記載の抗体。

【0480】

実施形態II-59. 抗体の結合が、CD47とSIRP γ との間の相互作用を破壊す

10

20

30

40

50

る、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－５７のいずれか１つに記載の抗体。

【０４８１】

実施形態ⅠⅠ－６０．抗体の結合が、ＣＤ４７とＳＩＲＰγとの間の相互作用を安定化又は促進する、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－５７のいずれか１つに記載の抗体。

【０４８２】

実施形態ⅠⅠ－６１．抗体がヒトＳＩＲＰγ及びカニクイザルＳＩＲＰγに結合する、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－５７のいずれか１つに記載の抗体。

【０４８３】

実施形態ⅠⅠ－６２．抗体が、約５００ｎＭ未満のＳＩＲＰγとの結合親和性を含む、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－５７のいずれか１つを含む抗体。

10

【０４８４】

実施形態ⅠⅠ－６３．実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－６２に記載の抗体のうちのいずれか１つと、任意に、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【０４８５】

実施形態ⅠⅠ－６４．実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－６２に記載の抗体のうちのいずれか１つをコードする核酸。

【０４８６】

実施形態ⅠⅠ－６５．実施形態ⅠⅠ－６４に記載の核酸を含むベクター。

【０４８７】

実施形態ⅠⅠ－６６．ＳＩＲＰγ発現細胞の集団の優先的枯渇を誘導する方法であって、方法は、集団を実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－６２のいずれか１つに記載の抗体と接触させることを含む。

20

【０４８８】

実施形態ⅠⅠ－６７．ＳＩＲＰγ発現細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞及び／又はＮＫ細胞である、実施形態ⅠⅠ－６６に記載の方法。

【０４８９】

実施形態ⅠⅠ－６８．ＳＩＲＰγ発現細胞が、Ｔ細胞である、実施形態ⅠⅠ－６６に記載の方法。

【０４９０】

実施形態ⅠⅠ－６９．Ｔ細胞が活性化（刺激）されている、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

30

【０４９１】

実施形態ⅠⅠ－７０．Ｔ細胞が活性化（刺激）され、枯渇が活性化（刺激）されたＴ細胞に優先的である、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

【０４９２】

実施形態ⅠⅠ－７１．Ｔ細胞が疲弊している、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

【０４９３】

実施形態ⅠⅠ－７２．Ｔ細胞が疲弊し、枯渇が疲弊Ｔ細胞に対して優先的である、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

【０４９４】

実施形態ⅠⅠ－７３．Ｔ細胞が、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、疲弊細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

40

【０４９５】

実施形態ⅠⅠ－７４．Ｔ細胞が、細胞傷害性Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞、メモリーＴ細胞、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、粘膜関連インバリアントＴ細胞、アルファベータＴ細胞、又はガンマデルタＴ細胞である、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

【０４９６】

実施形態ⅠⅠ－７５．Ｔ細胞がＴｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ１７細胞又はＴ濾胞性ヘルパー細胞である、実施形態ⅠⅠ－６８に記載の方法。

50

【0497】

実施形態Ⅱ-76. T細胞が、CD3+T細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD25+T細胞、CD69+T細胞、及び／又はPD1+T細胞である、実施形態Ⅱ-68に記載の方法。

【0498】

実施形態Ⅱ-77. T細胞がCD4+／CD8+T細胞である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0499】

実施形態Ⅱ-78. T細胞がCD69+／CD8+T細胞である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

10

【0500】

実施形態Ⅱ-79. T細胞がCD25+／CD8+T細胞である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0501】

実施形態Ⅱ-80. T細胞がPD1+T細胞である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0502】

実施形態Ⅱ-81. 枯渇が、刺激されていないT細胞と比較して、刺激されたT細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0503】

実施形態Ⅱ-82. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

20

【0504】

実施形態Ⅱ-83. 枯渇が、SIRPγ発現CD4+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0505】

実施形態Ⅱ-84. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+／CD69+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0506】

実施形態Ⅱ-85. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+／CD25+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

30

【0507】

実施形態Ⅱ-86. 枯渇が、SIRPγ発現CD4+T細胞と比較した場合、SIRPγ発現CD8+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0508】

実施形態Ⅱ-87. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+T細胞と比較した場合、SIRPγ発現CD4+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0509】

実施形態Ⅱ-88. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+／CD69-T細胞と比較した場合、SIRPγ発現CD8+／CD69+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

40

【0510】

実施形態Ⅱ-89. 枯渇が、SIRPγ発現CD8+／CD25-T細胞と比較した場合、SIRPγ発現CD8+／CD25+T細胞に対して優先的である、実施形態Ⅱ-76に記載の方法。

【0511】

実施形態Ⅱ-90. SIRPγ発現細胞が、B細胞である、実施形態Ⅱ-66に記載の方法。

【0512】

実施形態Ⅱ-91. SIRPγ発現細胞が、NK細胞である、実施形態Ⅱ-66に

50

記載の方法。

【0513】

実施形態Ⅱ-92．SIRP γ 発現細胞が、活性化されている、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-91のいずれか1つに記載の方法。

【0514】

実施形態Ⅱ-93．方法が、インビトロである、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-92のいずれか1つに記載の方法。

【0515】

実施形態Ⅱ-94．方法が、インビボである、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-92のいずれか1つに記載の方法。

【0516】

実施形態Ⅱ-95．SIRP γ 発現細胞の集団が、組織常在細胞を含む、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-94のいずれか1つに記載の方法。

【0517】

実施形態Ⅱ-96．SIRP γ 発現細胞の集団が、循環細胞を含む、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-95のいずれか1つに記載の方法。

【0518】

実施形態Ⅱ-97．枯渇が、ADCC、ADCP、及びCDCのうちの1つ以上を伴う、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-96のいずれか1つに記載の方法。

【0519】

実施形態Ⅱ-98．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-62のいずれか1つに記載の抗体又は実施形態Ⅱ-63に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0520】

実施形態Ⅱ-99．疾患又は症状が、SIRP γ 発現細胞を伴う、実施形態Ⅱ-98に記載の方法。

【0521】

実施形態Ⅱ-100．SIRP γ 発現細胞が、T細胞、B細胞、又はNK細胞である、実施形態Ⅱ-99に記載の方法。

【0522】

実施形態Ⅱ-101．SIRP γ 発現細胞が、T細胞である、実施形態Ⅱ-100に記載の方法。

【0523】

実施形態Ⅱ-102．T細胞が、刺激されている（活性化されている）、実施形態Ⅱ-101に記載の方法。

【0524】

実施形態Ⅱ-103．T細胞が疲弊している、実施形態Ⅱ-101に記載の方法。

【0525】

実施形態Ⅱ-104．T細胞が、細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞又はガンマデルタT細胞である、実施形態Ⅱ-100～Ⅱ-102のいずれか1つに記載の方法。

【0526】

実施形態Ⅱ-105．T細胞が、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、又は終末エフェクターメモリー細胞である、実施形態Ⅱ-100～Ⅱ-102のいずれか1つに記載の方法。

【0527】

実施形態Ⅱ-106．T細胞が、CD3+T細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD25+T細胞、CD69+T細胞、及び／又はPD1+T細胞である、実施形態Ⅱ

10

20

30

40

50

I-100～II-102のいずれか1つに記載の方法。

【0528】

実施形態II-107．T細胞が、CD4+／CD8+T細胞である、実施形態II-106に記載の方法。

【0529】

実施形態II-108．T細胞が、CD69+／CD8+T細胞である、実施形態II-106に記載の方法。

【0530】

実施形態II-109．T細胞が、CD25+／CD8+T細胞である、実施形態II-106に記載の方法。

【0531】

実施形態II-110．T細胞が、PD1+T細胞である、実施形態II-106に記載の方法。

【0532】

実施形態II-111．抗体の結合が、刺激されていないT細胞と比較して、刺激されたT細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0533】

実施形態II-112．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0534】

実施形態II-113．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD4+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0535】

実施形態II-114．SIRP γ 発現細胞への抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+／CD69+T細胞の優先的なエフェクター媒介性枯渇を誘導する、実施形態II-106に記載の方法。

【0536】

実施形態II-115．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+／CD25+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0537】

実施形態II-116．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD4+T細胞と比較した場合、SIRP γ 発現CD8+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0538】

実施形態II-117．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+T細胞と比較した場合、SIRP γ 発現CD4+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0539】

実施形態II-118．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+／CD69-T細胞と比較した場合、SIRP γ 発現CD8+／CD69+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0540】

実施形態II-119．抗体の結合が、SIRP γ 発現CD8+／CD25-T細胞と比較した場合、SIRP γ 発現CD8+／CD25+T細胞に対して優先的である、実施形態II-106に記載の方法。

【0541】

実施形態II-120．SIRP γ 発現細胞が、B細胞である、実施形態II-100に記載の方法。

【0542】

実施形態II-121．B細胞が、活性化されている、実施形態II-120に記載の方法。

10

20

30

40

50

方法。

【0543】

実施形態Ⅱ-122. S I R P y 発現細胞が、NK細胞である、実施形態Ⅱ-100に記載の方法。

【0544】

実施形態Ⅱ-123. NK細胞が、活性化されている、実施形態Ⅱ-122に記載の方法。

【0545】

実施形態Ⅱ-124. 疾患又は症状が、自己免疫、腫瘍学、又は炎症性障害を含む、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-123のいずれか1つに記載の方法。

10

【0546】

実施形態Ⅱ-125. 疾患又は症状が、T細胞媒介自己免疫疾患、T細胞媒介炎症性疾患、又はT細胞媒介腫瘍学疾患を含む、実施形態Ⅱ-124に記載の方法。

【0547】

実施形態Ⅱ-126. 疾患又は症状が、CD8+T細胞により駆動される、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-123のいずれか1つに記載の方法。

【0548】

実施形態Ⅱ-127. 疾患又は症状が、CD4+T細胞により駆動される、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-123のいずれか1つに記載の方法。

【0549】

実施形態Ⅱ-128. 疾患又は症状が、CD8+T細胞及びCD4+T細胞により駆動される、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-123のいずれか1つに記載の方法。

20

【0550】

実施形態Ⅱ-129. 疾患又は症状が、以下から選択される、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-125のいずれか1つに記載の方法。急性及び慢性好酸球性肺炎、急性散在性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、アジソン病、成人発症スチル病（AOSD）、再生不良性貧血、毛細血管拡張性運動失調症、アトピー皮膚炎、自己免疫リンパ球増殖症候群、軸性脊椎関節炎（AxSpA）、バードショット網膜脈絡膜症、キャスルマン病、セリアック病、チェディアクー東症候群、冠状動脈疾患／末梢動脈疾患、クローン病、好酸球増多症／グレイヒ症候群を伴う一時的血管性浮腫、巨大リンパ球動脈炎、HSC T後移植不全、移植片対宿主病（GvHD）、グレーブス病、肝脾リンパ腫、甲状腺機能低下、特発性間質性肺炎、IgA腎症、封入体筋炎（IBM）、炎症性大腸炎（IBD）、大顆粒リンパ球性白血病、リンパ球変異過好酸球増加症、多発性硬化、骨髄異形成症候群（MDS）、心筋炎、視神経脊髄炎スペクトル障害、腫瘍随伴症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、ラスマッセン脳炎、リウマチ性関節炎（RA）、類肉腫症、シュミット症候群／自己免疫多発性内分泌症候群Ⅱ型、スティッフパーソン症候群、スザック症候群、性眼炎、全身性若年性特発性関節炎（sJIA）、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、固形臓器移植のTリンパ球媒介性拒絶、T細胞性前リンパ球性白血病（TPLL）、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、白斑、X連鎖高IgM症候群、自己免疫性肝炎、及びX連鎖リンパ増殖性疾患。

30

40

【0551】

実施形態Ⅱ-130. 対象が、ヒトである、実施形態Ⅱ-98～Ⅱ-129のいずれか1つに記載の方法。

【0552】

実施形態Ⅱ-131. S I R P y を発現する細胞であって、細胞は、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-62のいずれか1つに記載の抗体に結合しており、抗体は、S I R P y に結合している細胞。

【0553】

実施形態Ⅱ-132. 実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-62のいずれか1つに記載の抗体、

50

又は実施形態ⅠⅠ－６３に記載の医薬組成物を含む、キット又は製造品。

【０５５４】

実施形態ⅠⅠ－１３３．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療するための、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－６２のいずれか１つに記載の抗体又は実施形態ⅠⅠ－６３に記載の医薬組成物の使用。

【０５５５】

実施形態ⅠⅠ－１３４．疾患又は症状の治療を必要とする対象において疾患又は症状を治療する医薬の製造のための、実施形態ⅠⅠ－１～ⅠⅠ－６２のいずれか１つに記載の抗体又は実施形態ⅠⅠ－６３に記載の医薬組成物の使用。

【実施例】

【０５５６】

実施例１：抗ヒトＳＩＲＰγ抗体の同定のためのハイブリドーマライブラリースクリーニング

抗ヒトＳＩＲＰγ（抗ｈＳＩＲＰγ）モノクローナル抗体（これらの実施例では単にＳＩＲＰγ抗体と呼ぶ）を、トランスジェニックマウスモデルから同定した。Harbour Mice（登録商標）H2L2株をヒトＳＩＲＰγ（ｈＳＩＲＰγ）の細胞外ドメインで免疫化した。標準的な技術を用いて、ハイブリドーマライブラリー（２つのライブラリー）を、免疫した動物の脾細胞から作製した。抗ｈＳＩＲＰγ抗体産生クローンを、個々のクローンの抗体含有上清に曝露されたｈＳＩＲＰγ発現細胞のフローサイトメトリー分析によって同定した。抗ｈＳＩＲＰγ特異的クローンを、フローサイトメトリーを介してヒトＳＩＲＰα発現細胞及びヒトＳＩＲＰβ１発現細胞に対するカウンタースクリーニングを用いて選び、ＥＬＩＳＡを介してＳＩＲＰタンパク質結合を用いて確認した。このキャンペーンから得られた全てのクローンは、ヒト可変領域及びげっ歯類定常領域を有する。選択されたクローンを完全ヒト抗体に再フォーマットし、すなわち、それらをヒト可変領域及びヒト定常領域を有するように再フォーマットした。ヒト定常領域は、本開示において提供されるFc領域のいずれか１つ、例えば、配列番号５～３６のもの、標準のもの、改変されたもの、又は別のものを含み得ることに留意されたい。

【０５５７】

実施例２：抗ヒトＳＩＲＰγ抗体の同定のためのファージ抗体ライブラリースクリーニング

別のアプローチを使用して、更なるＳＩＲＰγ抗体を完全ヒトファージディスプレイライブラリーから同定した。ライブラリーをまず、磁気ビーズ上のヒトＳＩＲＰγ結合について濃縮した。複数のサブライブラリーを、ＳＩＲＰα及びＳＩＲＰβ１結合剤の脱選択及び／又はカニクイザルＳＩＲＰγ交差反応性の陽性選択を用いて作製した。得られた特異的単クローンライブラリーを作製し、配列決定した。このキャンペーンから得られた全てのクローンは、粗ペリプラズム抽出物（ＰＰＥ）としての単鎖可変断片（scFv）抗体である。選択されたクローンを、本開示の様々なFc（例えば、エフェクター機能を増加させるFc、エフェクター機能を減少させるFcなど）を含むように完全ヒト抗体に再フォーマットした。すなわち、それらを、ヒト可変領域及びヒト定常領域を有するように再フォーマットした。ヒト定常領域は、本開示において提供されるFc領域のいずれか１つ、例えば、配列番号５～３６のもの、標準のもの、改変されたもの、又は別のものを含み得ることに留意されたい。

【０５５８】

実施例３：ＳＩＲＰγ抗体のＳＩＲＰタンパク質への結合

実施例１の選択されたハイブリドーマ上清を、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって、ヒトＳＩＲＰγ、カニクイザルＳＩＲＰγ、ヒトＳＩＲＰαV1、カニクイザルＳＩＲＰα、ヒトＳＩＲＰβ１、及びカニクイザルＳＩＲＰβ１への結合について試験した。簡潔に述べると、2 μg/mLのＳＩＲＰタンパク質の細胞外ドメインを高タンパク質結合プレート上にコーティングし、ブロックした。未希釈の上清をコーティングしたプレートに加えた。抗体は、抗ラット抗体及び化学発光基質によって検出した。図１は

、抗体 1 及び抗体 2 の種々の S I R P タンパク質への結合の結果を示す。データは、化学発光を検出することができるプレートリーダーによって読み取られた相対発光単位を示す。

【0559】

図 2 A ~ 図 2 G は、E L I S A による、ヒト S I R P γ 、カニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、ヒト S I R P α V 2、及びヒト S I R P β 1 に対する S I R P γ 抗体及びヒト F c アイソタイプ対照の結合曲線を示す。実施例 1 及び実施例 2 から選択した S I R P γ 抗体を、上記のように完全にヒトにした。アイソタイプ対照 1 は、増加した F c γ R 結合のために選択された S I R P γ 抗体のいくつかと同じアミノ酸置換を F c 領域に含有する無関係な C D R (非 S I R P γ 結合) を有する無関係なヒト I g G 1 抗体であった。アイソタイプ対照 2 は、F c 領域に修飾のない無関係な C D R を有する無関係なヒト I g G 1 抗体であった。DNA を E x p i 2 9 3 F 細胞に 5 日間にわたり一過性にトランスフェクトした。抗体を、細胞上清からプロテイン A によって精製し、検出抗体として抗ヒト I g G 抗体を使用して、図 1 に先に記載したように、E L I S A による滴定において分析した。

【0560】

本開示の実施例 1 からの選択抗体を、バイオレイヤー干渉法 (B L I) O c t e t システム (P a l l F o r t e B i o) を使用して、ヒト S I R P γ 、カニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、ヒト S I R P α V 2、及びヒト S I R P β 1 に対するそれらの親和性について試験した。各抗体を、抗ヒト I g G 捕捉 (A H C) によってバイオセンサーチップ上に固定化した。複数の濃度の S I R P - H i s 単量体タンパク質 (3 0 0 n M から開始し、7 つの総濃度について 1 : 2 に希釈) をバイオセンサーに曝露して、S I R P - H i s タンパク質に結合する S I R P γ 抗体のオンレート動態を測定した。次いで、バイオセンサーを洗浄緩衝液に曝露して、オフ速度動態を測定した。得られた動態データを分析し、1 : 1 結合モデルを用いて適合した。親和性をグローバル K D として計算し、以下の表 4 に示す。表は、F o r t e B i o O c t e t によってアッセイされる、単量体ヒト S I R P γ 、カニクイザル S I R P γ 、ヒト S I R P α V 1、ヒト S I R P α V 2、及びヒト S I R P β 1 への選択された抗体の結合の K D (M 単位) を示す。

【0561】

実施例 2 からの s c F v 抗体の濃縮ライブラリーを、O c t e t システムを使用してヒト S I R P γ への結合について試験した。ヒト S I R P α V 1、ヒト S I R P α V 2、及びヒト S I R P β 1 への結合について、ユニークな結合剤を更に試験した。簡潔に述べると、バイオチン化抗 V 5 をストレプトアビジンバイオセンサー上に固定化した。粗 P P E としての各 V 5 タグ付き S I R P γ s c F v 抗体を抗 V 5 抗体によって捕捉した。5 0 0 n M の S I R P - H i s 単量体タンパク質を、S I R P s c F v への結合のためにバイオセンサーに曝露した。次いで、バイオセンサーを洗浄緩衝液に曝露して、オフ速度動態を測定した。得られた会合及び解離動態 (k d i s) を分析した。センサーグラムを視覚的に検査し、抗体を強、中、弱、ヘテロ又は非結合剤に分類し、カテゴリーを以下の表 5 に示す。同様に、カニクイザル S I R P γ 、カニクイザル S I R P α 、及びカニクイザル S I R P β 1 に対する交差反応性を試験した。抗体を結合剤及び非結合剤に分類し、以下の表 6 に示した。表 5 を参照すると、強 k d i s < 0 . 0 0 1 / 秒 ; 中 k d i s > 0 . 0 0 1 / 秒であるが、< 0 . 0 1 / 秒 ; 弱 k d i s > 0 . 0 1 / 秒である。不均一 (ヘテロ) 動態は、ベースラインドリフトを示し、結合カテゴリーは決定できなかった。表 5 及び表 6 を参照すると、結合剤は、会合中に 1 1 5 秒で 0 . 0 2 n m 以上の分析物応答レベルを有する。非結合剤は、会合中に 1 1 5 秒で 0 . 0 2 n m 未満の分析物応答レベルを有する。

【0562】

実施例 2 から選択した抗体を、バイオレイヤー干渉法 (B L I) O c t e t システム (P a l l F o r t e B i o) を使用して、ヒト S I R P γ 及びカニクイザル S I R P γ に対するそれらの親和性について試験した。抗体を抗ヒト F c 捕捉 (A H C) バイオセン

サー上にコーティングした。4つの濃度（200 nM、100 nM、50 nM、25 nM）のマウスFcを有するSIRP-His単量体タンパク質又は二価SIRPタンパク質をバイオセンサーに曝露して、SIRPタンパク質に結合するSIRP抗体のオンレート動態を測定した。次いで、バイオセンサーを洗浄緩衝液に曝露して、オフ速度動態を測定した。得られた動態データを分析し、グローバル1:2結合モデルを使用して適合した。各抗体についてのKD親和性を以下の表7に示す。

【0563】

【表4】

表4：様々なSIRPタンパク質に対する例示的な抗体の親和性（KD）

抗体番号	ヒトSIRP P γ (M)	カニクイザ ルSIRP γ (M)	ヒトSIRP α V1 (M)	ヒトSIRP α V2 (M)	ヒトSIRP β 1 (M)
7	2.96E -07	2.20E -06	会合は測定不能である	会合は測定不能である	会合は測定不能である
8	2.07E -09	8.01E -09	会合は測定不能である	会合は測定不能である	会合は測定不能である

10

20

【0564】

30

40

50

【表 5】

表 5 : ユニークな s c F v クローンについてのヒト S I R P 結合カテゴリー

抗体番号	ヒト S I R P γ	ヒト S I R P α V 1	ヒト S I R P α V 2	ヒト S I R P β 1
9	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
10	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
11	中	弱	非結合剤	非結合剤
12	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
13	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
14	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
15	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
16	ヘテロ	非結合剤	非結合剤	非結合剤
17	ヘテロ	非結合剤	非結合剤	弱
18	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
19	強	非結合剤	非結合剤	非結合剤
20	強	非結合剤	非結合剤	非結合剤
21	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
22	強	非結合剤	非結合剤	強
23	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
24	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
25	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
26	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
27	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
28	中	弱	中	強
29	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
30	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
31	中	弱	弱	非結合剤
32	強	非結合剤	非結合剤	非結合剤
33	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
34	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
35	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
36	強	非結合剤	非結合剤	非結合剤
37	中	弱	非結合剤	非結合剤
38	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
39	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
40	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
41	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
42	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
43	ヘテロ	非結合剤	非結合剤	非結合剤
44	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
45	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
46	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
47	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
48	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
49	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
50	弱	非結合剤	弱	非結合剤
51	中	非結合剤	非結合剤	非結合剤
52	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤
53	弱	非結合剤	非結合剤	非結合剤

10

20

30

40

50

【 0 5 6 5 】

【表 6】

表 6 : ユニークな s c F v クローンについてのカニクイザル S I R P 結合カテゴリー

抗体番号	カニクイザル S I R P γ	カニクイザル S I R P α	カニクイザル S I R P β 1
9	結合剤	非結合剤	非結合剤
10	結合剤	非結合剤	非結合剤
11	結合剤	結合剤	結合剤
12	結合剤	結合剤	非結合剤
13	結合剤	非結合剤	結合剤
14	結合剤	結合剤	非結合剤
15	結合剤	非結合剤	非結合剤
16	結合剤	非結合剤	非結合剤
17	結合剤	非結合剤	非結合剤
18	結合剤	非結合剤	非結合剤
19	結合剤	非結合剤	非結合剤
20	結合剤	非結合剤	非結合剤
21	結合剤	非結合剤	非結合剤
22	結合剤	結合剤	結合剤
23	結合剤	非結合剤	非結合剤
24	結合剤	非結合剤	非結合剤
25	結合剤	非結合剤	非結合剤
26	結合剤	非結合剤	非結合剤
27	結合剤	非結合剤	非結合剤
28	結合剤	非結合剤	非結合剤
29	結合剤	非結合剤	非結合剤
30	結合剤	非結合剤	非結合剤
31	結合剤	非結合剤	非結合剤
32	結合剤	非結合剤	非結合剤
33	結合剤	非結合剤	非結合剤
34	結合剤	非結合剤	非結合剤
35	結合剤	非結合剤	非結合剤
36	結合剤	非結合剤	非結合剤
37	結合剤	結合剤	結合剤
38	結合剤	非結合剤	非結合剤
39	結合剤	非結合剤	非結合剤
40	結合剤	非結合剤	非結合剤
41	結合剤	非結合剤	非結合剤
42	結合剤	非結合剤	非結合剤
43	結合剤	非結合剤	非結合剤
44	結合剤	非結合剤	非結合剤
45	結合剤	非結合剤	非結合剤
46	結合剤	結合剤	非結合剤
47	結合剤	非結合剤	非結合剤
48	結合剤	非結合剤	非結合剤
49	結合剤	非結合剤	非結合剤
50	結合剤	非結合剤	非結合剤
51	結合剤	非結合剤	非結合剤
52	結合剤	非結合剤	非結合剤
53	結合剤	非結合剤	非結合剤

【 0 5 6 6 】

【表 7】

表7：ヒトSIRP γ 及びカニクイザルSIRP γ に対する、ヒトFcを有するSIRP抗体の親和性 (K_D)

抗体番号	ヒトSIRP γ -His (M)	カニクイザル SIRP γ -His (M)	ヒトSIRP γ -mFc (M)
83	1.74E-07	1.17E-08	5.32E-08
84	該当なし	3.41E-08	2.05E-06
85	9.69E-08	9.61E-08	3.56E-08
86	5.61E-08	4.82E-08	3.92E-09
88	1.36E-07	6.78E-08	5.06E-08
89	2.97E-07	2.62E-08	1.32E-06
90	1.75E-07	6.92E-08	8.76E-08
92	1.23E-08	2.96E-06	9.03E-09
94	3.01E-08	4.26E-08	8.02E-08
95	1.93E-07	4.03E-08	1.28E-06
96	7.03E-08	2.11E-07	2.15E-08
97	3.62E-07	1.63E-08	4.84E-08

*N/A=適用できず、ソフトウェアは低い結合のために適合できない

【0567】

実施例4：フローサイトメトリーによるインビトロでのSIRP γ 抗体の細胞への結合選択された抗体及びアイソタイプ対照を、ヒトT細胞、B細胞、NK細胞、単球、及び顆粒球への結合について試験した。図3A～図3Dは、アイソタイプ対照と比較した、ヒト全血中のT細胞、B細胞、NK細胞、単球、及び顆粒球に対する例示的な抗体を用いて行った結合研究の結果を示す。アイソタイプ対照1は、無関係なCDRを有する無関係なヒトIgG1抗体であった。アイソタイプ対照2はアイソタイプ対照1と同じであったが、Fc領域に置換（Fc γ Rに対する親和性を増加させるため）を、選択されたSIRP γ 抗体の一部として含む。50 μ g/mLまでの蛍光色素結合抗体又はアイソタイプ対照を、3人の正常ドナーからの全血と共にインキュベートした。T細胞は、CD14⁻、CD20⁻、SSC low、及びCD3⁺集団として同定されたか、又はCD4⁺若しくはCD8⁺集団であると更に同定された。B細胞を、CD14⁻、SSC low、及びCD20⁺集団として同定した。NK細胞は、CD14⁻、CD20⁻、CD3⁻、及びCD56⁺として同定された。単球をSSC low及びCD14⁺集団として同定した。顆粒球を、CD14⁻、CD20⁻、CD3⁻、SSC high集団として同定した。グラフは、各集団の蛍光強度中央値（MFI）を示す。

【0568】

ヒトSIRP γ に対する市販のマウスモノクローナル抗体（ThermoFisher ScientificからのクローンOX-119、カタログ番号MA5-28215）を、フローサイトメトリーを介してナイーブT細胞及び刺激されたT細胞への結合について試験した。T細胞を刺激又は活性化するために、抗ヒトCD3及び抗ヒトCD28を、個々の健康なヒトドナー又はカニクイザル由来のナイーブ休止CD3⁺、CD4⁺、又はCD8⁺T細胞と共に、IL-2の存在下で7日間インキュベートした。市販の抗体の滴定を、刺激された細胞及び同じドナー由来のナイーブT細胞に添加した。図4Aは、ナイーブT細胞と比較した、刺激されたCD3⁺、CD4⁺、及びCD8⁺T細胞に対するマウスモノクローナル抗体の結合曲線を示す。抗体は、活性化された（刺激された）T細胞への結合の増加を示し、活性化されたT細胞上でSIRP γ の発現の増加を示した。同様

に、実施例 2 からの選択抗体を、ナイーブ及び刺激されたヒト及びカニクイザル T 細胞への結合について評価した。図 4 B～図 4 C は、ナイーブ T 細胞と比較した、刺激されたヒト及びカニクイザル CD 3 + T 細胞に対するヒトモノクローナル抗体の結合曲線を示す。

【0569】

フローサイトメトリーを介して、刺激されていない T 細胞及び刺激された T 細胞のいくつかの亜集団への結合について、選択された抗体を試験した。T 細胞を刺激又は活性化するために、抗ヒト CD 3 及び抗ヒト CD 28 でコーティングされたビーズを、IL-2 の存在下で個々の健常ヒトドナー由来の CD 3 + T 細胞と共にインキュベートした。活性化されたビーズを 3 日後に除去した。細胞を、16 日間、複数の時点で、CD 3、CD 4、CD 8、CD 69、CD 25、及び PD-1 を含むがこれらに限定されない複数の T 細胞亜集団マーカーについて染色した。飽和 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の選択された SIRP γ 抗体を使用した。抗体 83、抗体 84、抗体 85、抗体 86、抗体 88、抗体 89、抗体 90、抗体 92、抗体 94、抗体 95、抗体 96、及び抗体 97 は、刺激されていない T 細胞と比較した場合、刺激された T 細胞への増加した結合を示した。抗体 84 は、CD 4 + T 細胞と比較した場合、CD 8 + T 細胞に優先的に結合した。抗体 84 は、CD 69 + / CD 8 + T 細胞及び CD 25 + / CD 8 + T 細胞と比較した場合、CD 69 + / CD 8 + T 細胞及び CD 25 + / CD 8 + T 細胞に優先的に結合した。抗体 85、抗体 89、抗体 95、及び抗体 97 は、PD-1 + T 細胞と比較して、PD-1 + T 細胞に優先的に結合した。

【0570】

選択された抗体を、フローサイトメトリーを介して、安定にトランスフェクトされたヒト SIRP γ 、SIRP α V1、又は SIRP β 1 (DAP12 と同時トランスフェクトされた) チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞への結合について試験した。選択抗体の滴度を細胞に添加し、蛍光標識二次抗ラット IgG 抗体又は抗ヒト IgG 抗体を使用して検出した。グラフは、各濃度での蛍光強度中央値 (MFI) を示す。図 5 A 及び図 5 G は、抗ラット IgG 抗体を使用して検出されたヒト SIRP γ 、カニクイザル SIRP γ 、ヒト SIRP α 、カニクイザル SIRP α 、ヒト SIRP β 1、又はカニクイザル SIRP β 1 発現 CHO 細胞に対する選択抗体の結合曲線を示す。図 5 B～図 5 F 及び図 5 H～図 5 L は、抗ヒト IgG 抗体を使用して検出された、ヒト SIRP γ 、カニクイザル SIRP γ 、ヒト SIRP α 、カニクイザル SIRP α 、ヒト SIRP β 1、又はカニクイザル SIRP β 1 発現 CHO 細胞に対する選択抗体の結合曲線を示す。アイソタイプ対照 1 は、増加した Fc γ R 結合のために選択された SIRP γ 抗体のいくつかと同じアミノ酸置換を Fc 領域に含有する無関係な CDR (非 SIRP γ 結合) を有する無関係なヒト IgG1 抗体であった。アイソタイプ対照 2 はアイソタイプ対照 1 と同じであったが、Fc 領域に突然変異を含有しなかった。選択抗体については、粗 PPE としての各 myc タグ付き SIRP γ scFv 抗体を、親 CHO-K1 細胞株と共に上述の SIRP 発現細胞株のそれぞれと共にインキュベートした。以下の表 8 は、6 つの SIRP 発現細胞株を使用し、抗 myc 抗体を使用して検出された scFv 抗体について、親非トランスフェクト CHO 細胞と比較した場合の MFI 倍率変化値を示す。倍数変化値 < 2.0 は、非結合剤と考えられる。図 5 A～図 5 L 及び表 8 に示される SIRP γ 抗体は、ヒト SIRP γ 及びカニクイザル SIRP γ への優先的結合を示す。

【0571】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 : s c F γ クローンについての親 CHO 細胞への結合に対する MFI 倍数変化値

抗体番号	ヒト S I R P γ C H O	カニクイザル S I R P γ C H O	ヒト S I R P α V I C H O	カニクイザル S I R P α C H O	ヒト S I R P β 1 C H O	カニクイザル S I R P β 1 C H O
9	10.36	6.87	1.14	1.87	0.99	1.34
10	38.26	23.12	1.62	1.87	1.09	1.37
11	3.98	6.18	1.01	1.89	0.87	1.41
12	10.67	5.94	1.18	1.93	1.26	1.36
13	7.06	5.22	1.02	1.88	0.89	1.74
14	19.59	17.96	1.15	1.93	1.09	1.38
15	17.03	3.71	1.06	1.91	0.91	1.39
16	33.03	16.32	1.04	1.92	0.86	1.38
17	28.27	30.06	1.20	1.98	1.46	1.42
18	25.16	16.16	1.04	1.96	0.90	1.38
19	43.29	36.65	1.04	2.01	0.93	1.40
20	8.87	10.49	1.05	1.76	0.89	1.29
21	51.35	96.14	1.14	1.74	0.99	1.27
22	3.17	8.24	1.01	1.65	0.84	1.20
23	21.63	16.47	0.99	1.72	0.97	1.40
24	11.10	9.85	1.07	1.82	1.01	1.28
25	19.46	10.35	1.17	1.24	1.33	1.03
26	28.39	40.02	1.08	1.30	1.23	1.05
27	23.25	5.81	1.18	1.32	1.32	1.06
28	46.46	24.02	1.46	1.29	1.26	1.06
29	11.44	13.01	1.16	1.26	1.33	1.11
30	5.94	3.76	1.54	1.28	1.57	1.05
31	18.05	21.31	1.20	1.29	1.25	1.02
32	10.24	9.63	1.10	1.23	1.28	1.02
33	20.00	8.02	1.19	1.25	1.74	1.01
34	18.71	11.96	1.15	1.27	1.31	1.04
35	18.28	12.83	1.13	1.32	1.32	1.08
36	42.44	37.70	1.17	1.34	1.34	1.05
37	31.06	15.49	1.61	1.61	1.55	1.29
38	14.81	16.68	1.13	1.16	1.31	1.37
39	16.36	39.55	1.09	1.15	1.24	1.39
40	15.43	15.33	1.16	1.24	1.40	1.46
41	25.48	36.06	1.09	1.42	1.16	1.53
42	15.90	14.49	1.00	1.44	1.05	1.54
43	41.24	22.74	1.06	1.49	1.07	1.58
44	16.02	26.70	1.00	1.50	1.06	1.58
45	24.26	18.19	1.63	1.46	1.55	1.53
46	13.07	16.01	1.01	1.49	1.09	1.53
47	17.33	14.17	1.03	1.43	1.13	1.53
48	12.08	9.25	1.00	1.51	1.08	1.53
49	18.63	18.34	1.14	1.49	1.21	1.52
50	12.84	30.83	1.03	1.53	1.19	1.60
51	20.02	18.83	1.02	1.51	1.16	1.61
52	14.72	16.33	1.00	1.52	1.12	1.63
53	5.97	6.94	1.05	1.57	1.07	1.60

【0572】

実施例 5 : A D C C に対する S I R P γ 抗体の効果

初代ヒト休止 T 細胞及び活性化された T 細胞上の選択された S I R P γ 抗体によって誘導される抗体依存性細胞傷害 (A D C C) を評価した。S I R P γ 発現ヒト初代休止 T 細胞 (標的) 細胞を、F c γ R I I I a を発現するレポーター細胞株 (エフェクター) と共に、8 : 1 のエフェクター細胞対標的細胞比、37℃で6時間インキュベートした。F c γ R I I I a が、標的細胞に結合した関連する S I R P γ 抗体の F c 領域と係合した後、これらのエフェクター細胞は、細胞内シグナルを伝達し、N F A T 媒介性ルシフェラーゼ活性をもたらす。この活性は、プレートリーダー上で発光シグナルとして読み取られ、F c γ R I I I a 結合に比例する。T 細胞を活性化するために、抗 C D 3 及び抗 C D 2 8 を休止 T 細胞と共に7日間ブレインキュベートした。次いで、上記と同じプロトコルにした

がって、FcγRIIIa結合を測定した。図6A～図6Cは、ヒトCD3+T細胞についての非抗体条件に対する選択された抗体の滴定のADCC誘導の発光倍率を示す。結果をアイソタイプ対照と比較して示す。アイソタイプ対照1は、無関係なCDRを有する無関係なヒトIgG4抗体であった。アイソタイプ対照2は、無関係なCDRを有する無関係なヒトIgG1抗体であった。アイソタイプ対照3はアイソタイプ対照2と同じであったが、同じ高親和性置換（FcγRに対する親和性を増加させるため）を、選択されたSIRPy抗体の一部としてFc領域に含む。以下の表9は、4パラメータロジスティック非線形回帰曲線フィットを適用した場合の選択された抗体の最大半量有効濃度（EC50）を示す。

【0573】

初代ヒトT細胞（標的）上の選択されたSIRP抗体によって誘導されるADCCを、初代NK細胞をエフェクター細胞として使用して評価した。標的細胞にCellTracker（商標）Greenをロードし、洗浄し、様々な濃度のSIRP抗体に曝露した。次いで、標的細胞を、2：1のエフェクター細胞対標的細胞比でヒトNK（エフェクター）細胞と37℃で4時間インキュベートした。試料をZombie Violet色素で染色し、フローサイトメトリーによって分析した。上記と同じ刺激プロトコルを使用して、活性化されたT細胞を生成した。%ADCCを、CellTracker（商標）Greenについて陽性の全細胞に対するZombie Violet色素について陽性の細胞のパーセントとして計算した。図6B～図6Cのグラフは、内部陽性対照抗体に対して正規化された3人の標的細胞ドナーの平均を示す。ADCC効果は、抗体用量依存的である。結果をアイソタイプ対照と比較して示す。

【0574】

【表9】

表9：CD3+T細胞のADCCにおける抗体のEC50値

抗体番号	休止T細胞EC50 (μg/mL)	刺激されたT細胞EC50 (μg/mL)
3	NC	NC
4	0.7162	0.355
5	0.09366	0.01818
6	0.0027	0.00153
7	NC	NC
8	NC	NC
アイソタイプ対照1	NC	NC
アイソタイプ対照2	NC	NC
アイソタイプ対照3	NC	NC

NC = 計算不能

【0575】

実施例6：ADCPに対するSIRPy抗体の効果

4：1のエフェクター細胞対標的細胞比でFcγRIIIaを発現するレポーター細胞株（エフェクター）を使用して、初代ヒト休止T細胞及び活性化されたT細胞上で選択されたSIRPy抗体によって誘導される抗体依存性細胞食作用（ADCP）を、実施例5と同じ方法で評価した。図7は、ヒトCD3+T細胞についての非抗体条件に対する選択された抗体の滴定のADCP誘導の発光倍率を示す。結果をアイソタイプ対照と比較して示す。アイソタイプ対照1は、無関係なCDRを有する無関係なIgG4抗体であった。アイソタイプ対照2は、無関係なCDRを有する無関係なIgG1抗体であった。アイソタイプ対照3はアイソタイプ対照2と同じであったが、同じ高親和性置換（FcγRに対する親和性を増加させるため）を、選択されたSIRPy抗体の一部としてFc領域に含む

。

【0576】

実施例7：SIRPYへの結合についてのCD47とのSIRPY抗体競合の決定

ELISA分析を実施して、本開示の選択されたSIRPY抗体が、hSIRPYへの結合についてCD47-Fcと競合するか評価した。競合実験を実施するために、SIRPYの細胞外結合ドメインを高タンパク質結合プレート上にコーティングし、ブロックした。各SIRPY抗体の滴定物をプレート上で1時間インキュベートした。次に、10 μg/mLの濃度のビオチン化CD47-Fcを添加し、1時間平衡化させた。洗浄後、ストレプトアビジン-HRPを添加した。プレートを再度洗浄し、化学発光基質を用いて発色させた。プレートをプレートリーダーで読み取って発光を評価した。アイソタイプ対照1は、選択されたSIRPY抗体のいくつかと同じアミノ酸置換をFc領域に含有する無関係なCDRを有する無関係なヒトIgG1抗体であり、陰性対照として使用した。アイソタイプ対照2はアイソタイプ対照1と同じであったが、Fc領域に突然変異を含有しなかった。既知のブロッカー抗体を陽性対照として使用した。図8A～図8Bは、CD47/SIRPY結合に影響を及ぼさない抗体のサブセット（抗体5、抗体6、抗体8、抗体59、抗体73、抗体80、抗体85、抗体92、及び抗体96）を示し、第2のセットはCD47/SIRPY結合を促進したが（抗体3、抗体4、及び抗体7）、残りはCD47/SIRPY結合を阻害した。

10

【0577】

実施例8：T細胞増殖に対するSIRPY抗体の効果

T細胞増殖に対する選択されたSIRPY抗体の効果を、一方向混合リンパ球反応（MLR）を介して評価した。単球を健康な個体のPBMCから単離し、樹状細胞（moDC）に分化させた。異なる健康な個体からCD3+T細胞を単離し、細胞増殖を追跡するために使用される色素（CFSE）で標識した。moDC及びT細胞を、100 μg/mLまでの選択抗体の滴定と共に7日間共培養した。次いで、細胞をフローサイトメリーによって分析した。増殖パーセント（%増殖）は、増殖を示すCFSE色素シグナルの喪失を有する%CD3+T細胞として計算される。図9は、抗体濃度に対する増殖%を示す。実施例1及び実施例2から生成された選択SIRPY抗体に加えて、マウスFcを有するヒトSIRPY抗体（クローンLSB2.20）、マウスFcを有するヒトCD47抗体（クローンB6H12）、及び2つのヒトSIRPα抗体（クローン18F21A及び17F07A）を試験した。結果をアイソタイプ対照抗体と比較した。アイソタイプ対照1は、いくつかの選択されたSIRPY抗体と同じアミノ酸置換をFc領域に含有してFcγR結合を減少させる無関係のCDRを有するヒトIgG1抗体であった。アイソタイプ対照2は、無関係のCDRを有するマウスIgG1抗体であった。CD47抗体のみが、T細胞増殖の阻害を示した。

20

30

【0578】

実施例9：選択された細胞型のインビボ枯渇に対するSIRPY抗体の効果

CD3+T細胞の枯渇に対する選択されたSIRPY抗体の効果を、8～10週齢の雌NSG-Tg（Hu-IL15）マウスを使用してインビボで評価した。ヒトPBMC及び刺激されたT細胞の移入の30分前に、選択されたSIRPY抗体又はアイソタイプ対照を30 mg/kgの用量でマウスに腹腔内投与した。ヒト抗CD3抗体及び抗CD28抗体でコーティングされたビーズを、IL-2の存在下で5～7日間、単離されたCD3+ヒトT細胞に添加することによって、T細胞を刺激した。刺激ビーズを3日目に除去した。刺激されたT細胞を、注入前にCell Tracker（商標）で染色した。マウスに、単回尾静脈注射を介して、1.00E+07個のヒトPBMC及び5.00E+06個の刺激されたT細胞を静脈内注射した。細胞移入の3日後にマウスを安楽死させた。心臓穿刺によって全血を得て、EDTA採血管に採取した。全血をRBC溶解緩衝液で溶解し、洗浄し、ヒト及びマウスFcブロッカーの両方でブロックした。細胞を再度洗浄し、適切な濃度に希釈した抗体カクテルミックスに再懸濁した。染色カクテルミックスは、抗ヒトCD45、抗マウスCD45、抗ヒトCD3、及び生細胞/死細胞マーカーを含んで

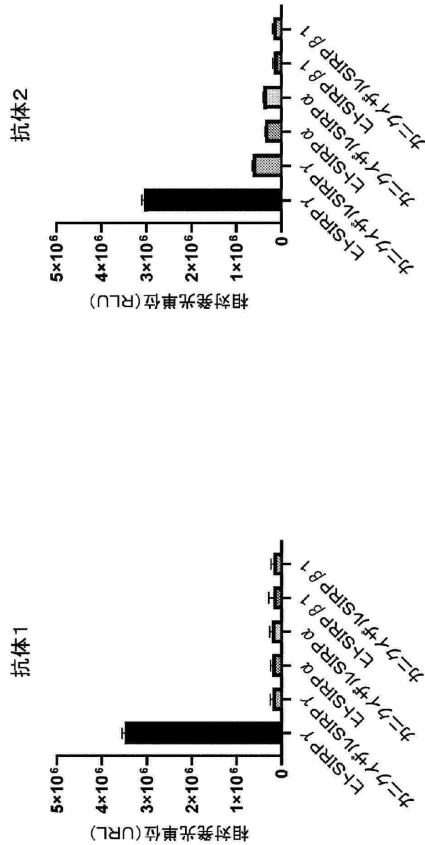
40

50

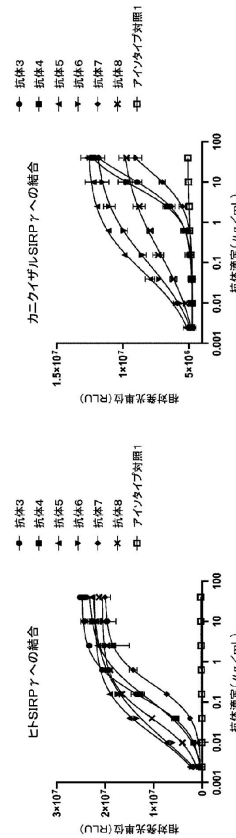
いた。細胞をフローサイトメトリーによって分析した。図10は、検出された生ヒトCD3+T細胞%を示す(左パネル)。更なる分析により、刺激されたヒトCD3+T細胞及び刺激されていないヒトCD3+T細胞の検出が分離された(右パネル)。図10(左パネル)のデータは、アイソタイプ対照で処置したマウスにおいて検出された生ヒトCD3+T細胞の数に対して正規化されている。選択されたSIRPY抗体は、アイソタイプ対照処置と比較した場合、ヒトCD3+T細胞の枯渇を誘導した。CellTracker(商標)染色細胞(すなわち刺激細胞)の更なる分析は、刺激された細胞が、刺激されていない細胞と比較して優先的に枯渇したことを示す(図10、右パネル)。

【図面】

【図1】



【図2A】



10

20

30

40

50

10

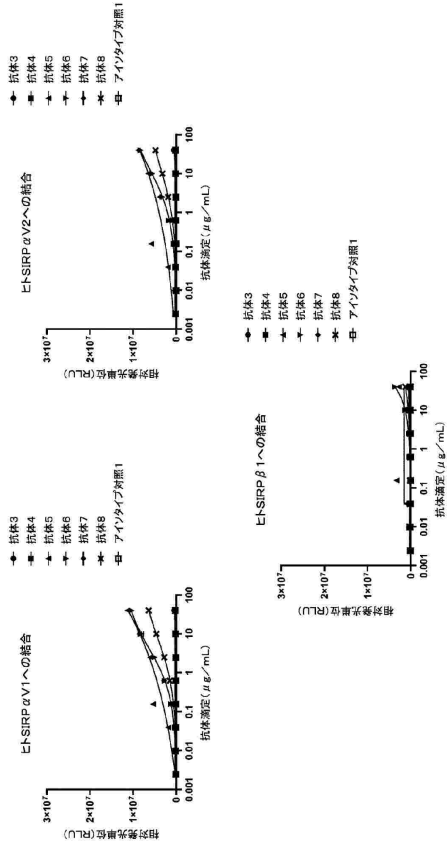
20

30

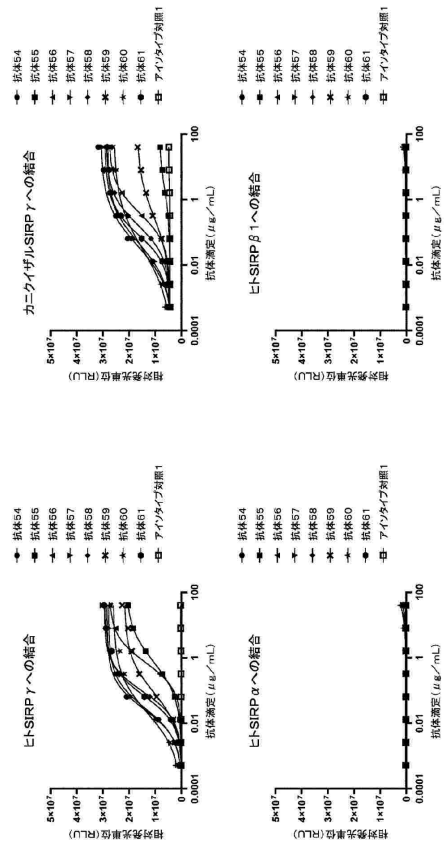
40

50

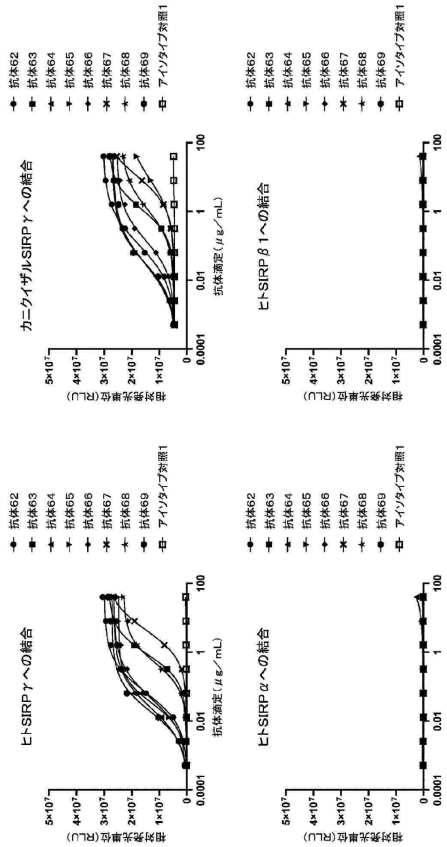
【図 2 B】



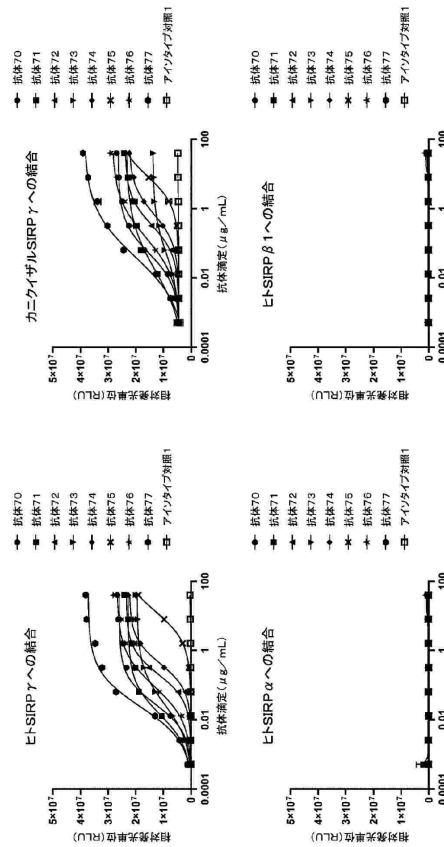
【図 2 C】



【図 2 D】



【図 2 E】



10

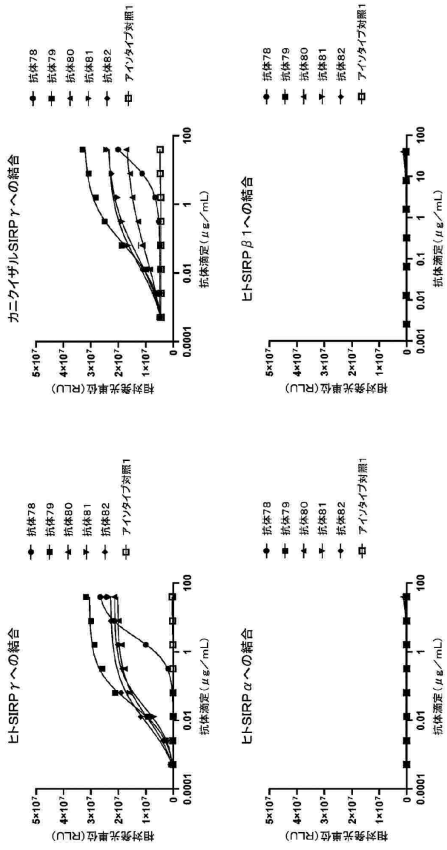
20

30

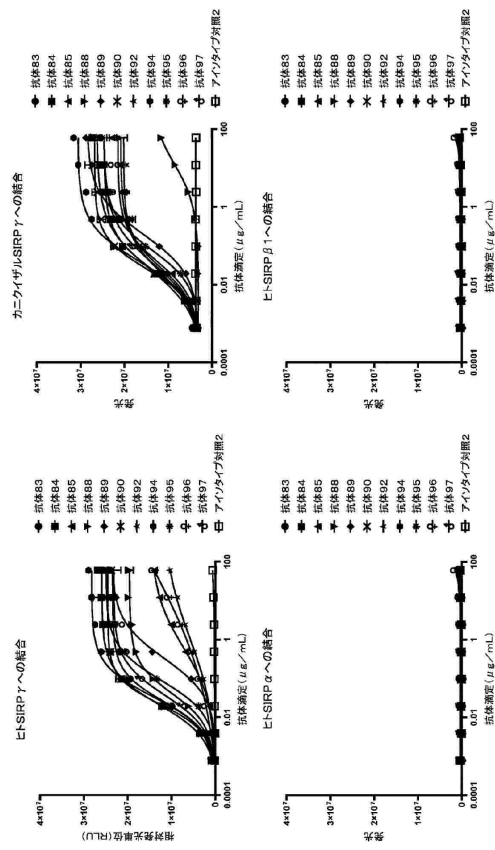
40

50

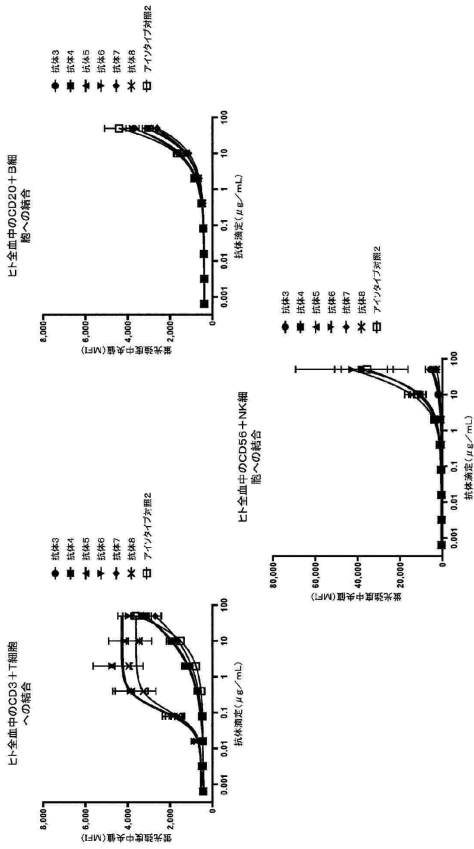
【図 2 F】



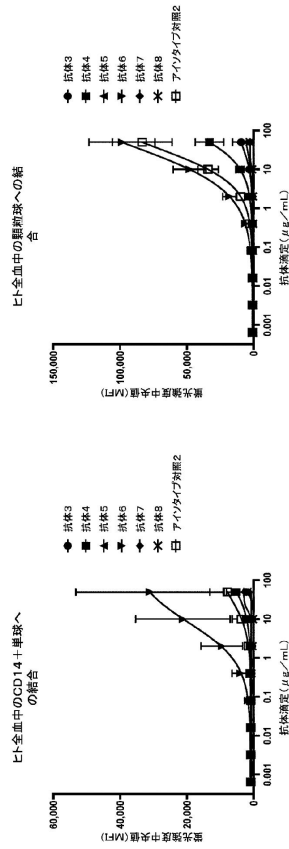
【図 2 G】



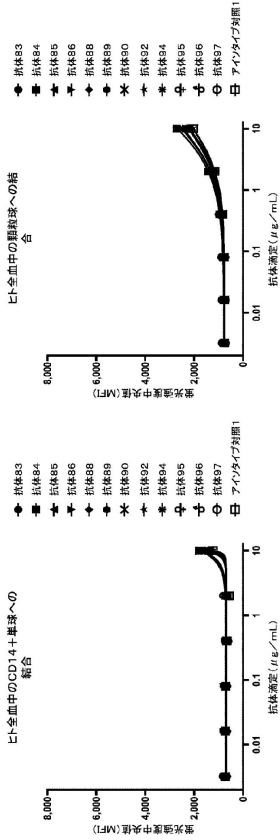
【図 3 A】



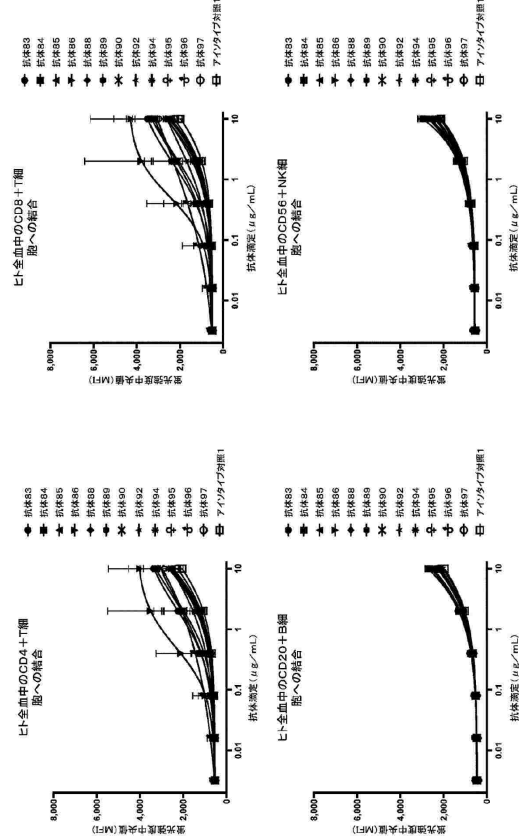
【図 3 B】



【図 3 C】

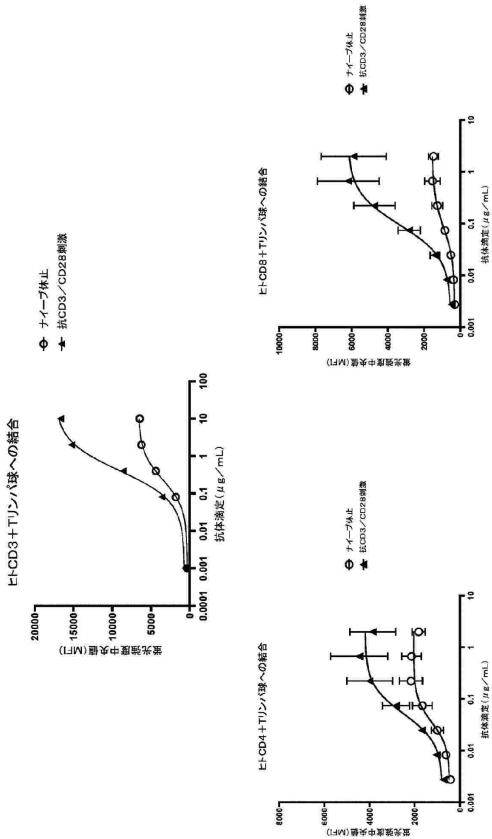


【図 3 D】

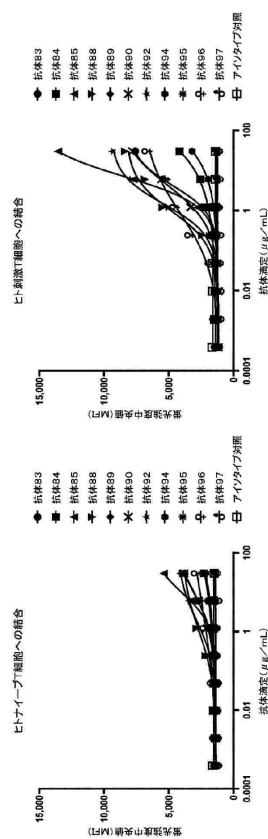


10

【図 4 A】



【図 4 B】

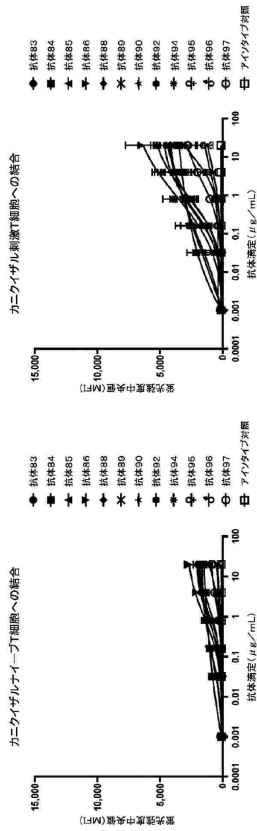


30

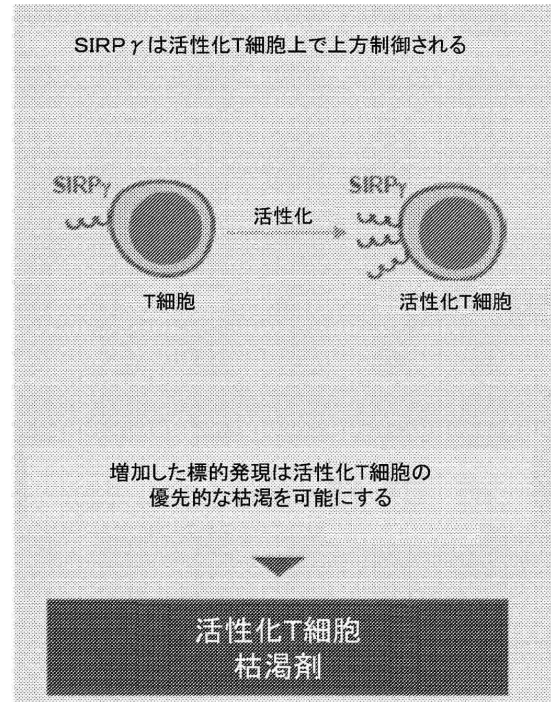
40

50

【図 4 C】



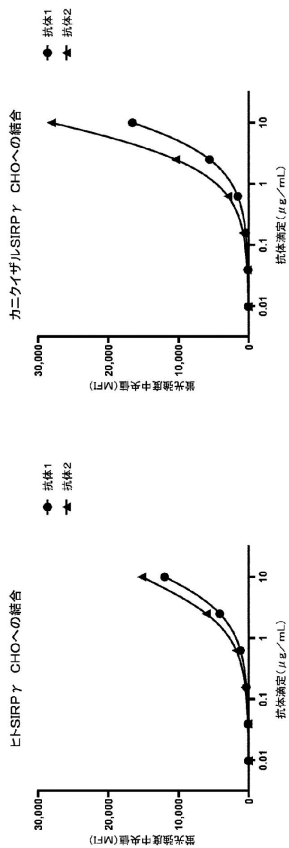
【図 4 D】



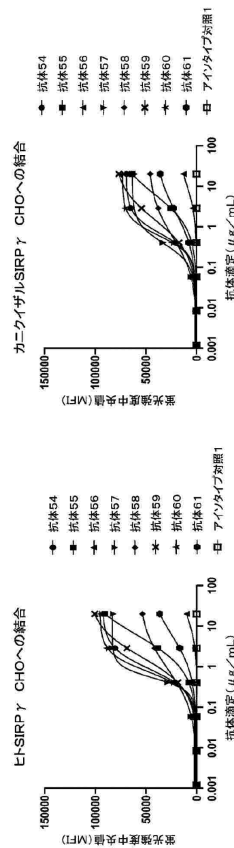
10

20

【図 5 A】



【図 5 B】

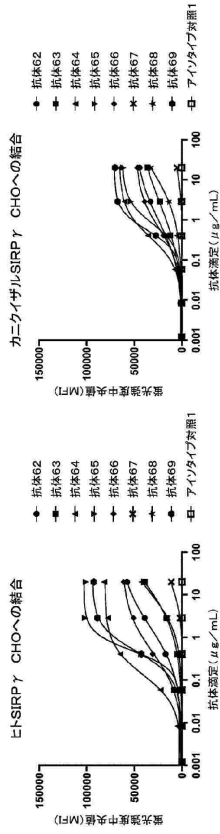


30

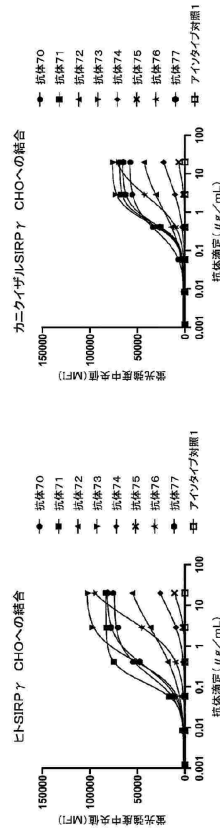
40

50

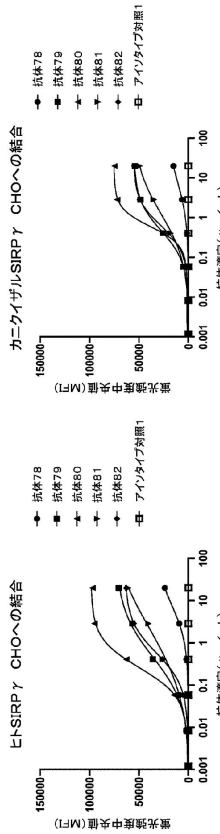
【図 5 C】



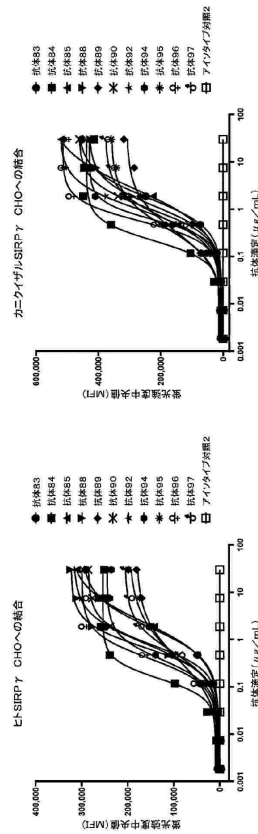
【図 5 D】



【図 5 E】



【図 5 F】



10

20

30

40

50

10

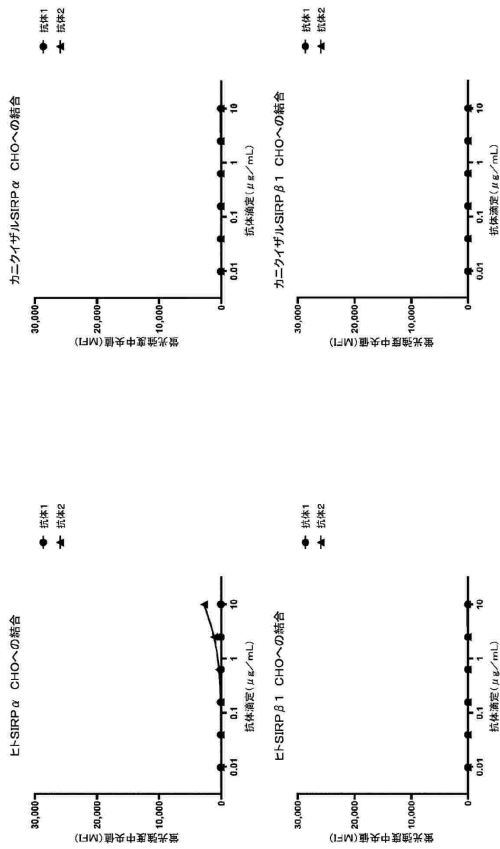
20

30

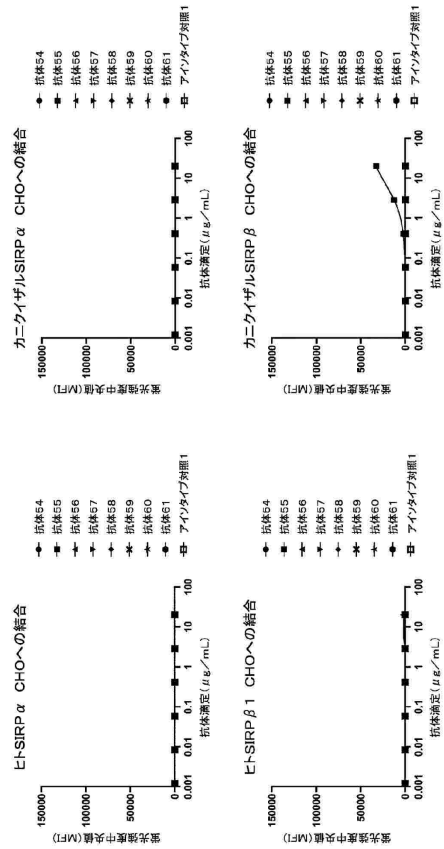
40

50

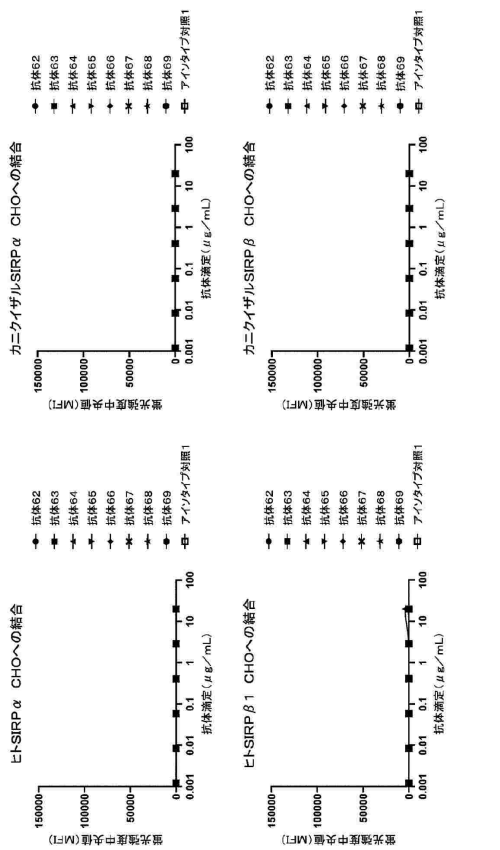
【図 5 G】



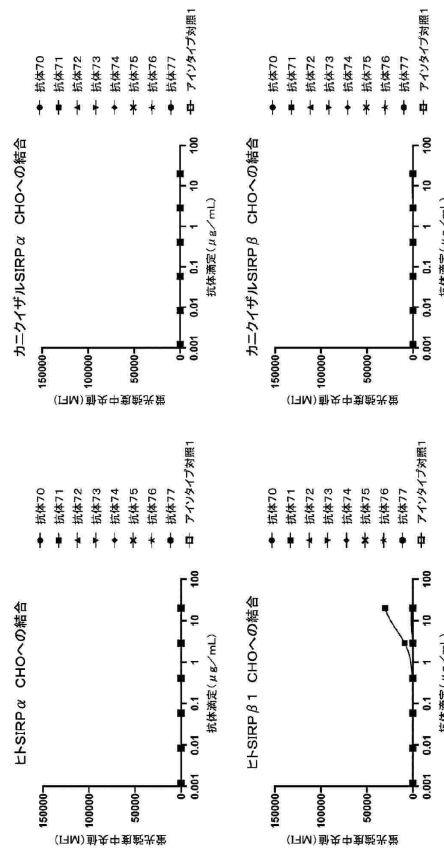
【図 5 H】



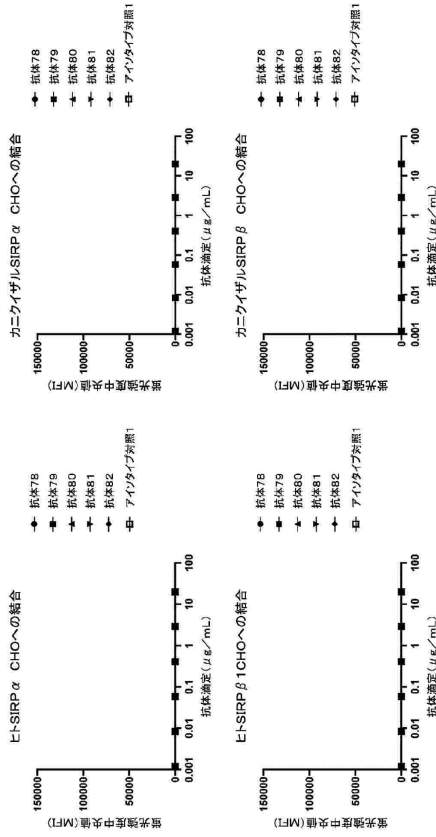
【図 5 I】



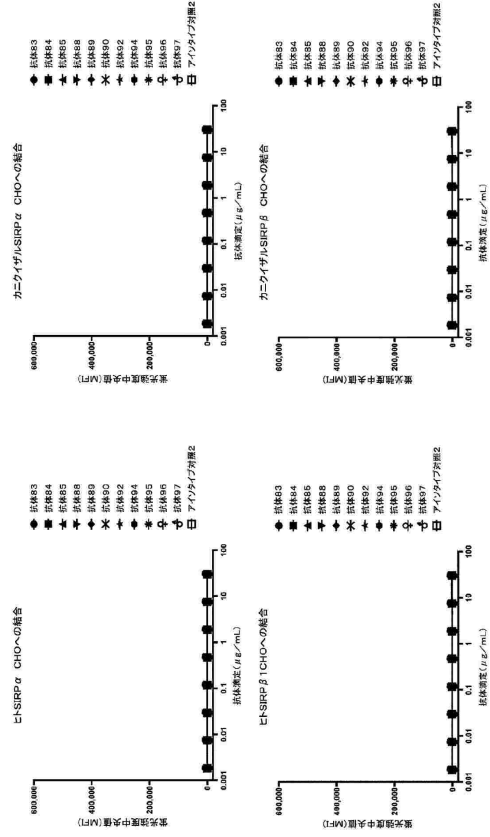
【図 5 J】



【図 5 K】

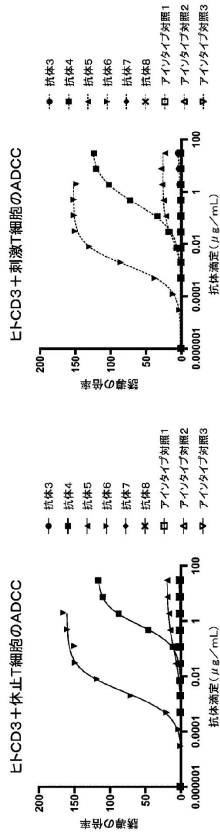


【図 5 L】

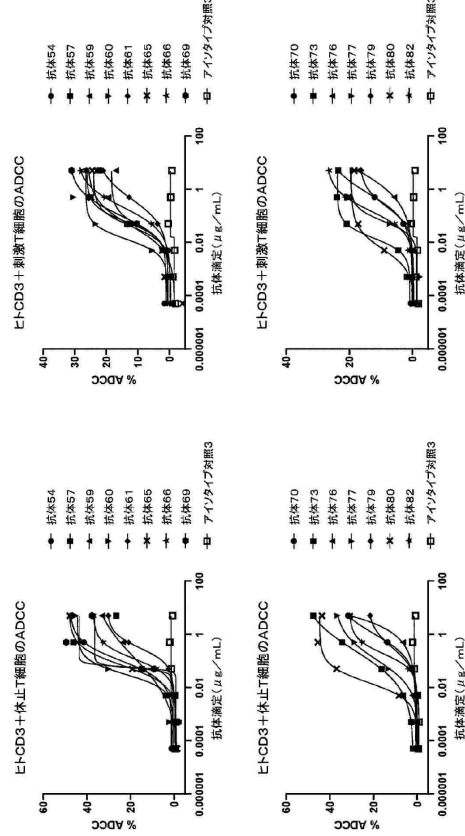


10

【図 6 A】



【図 6 B】



20

30

40

50

10

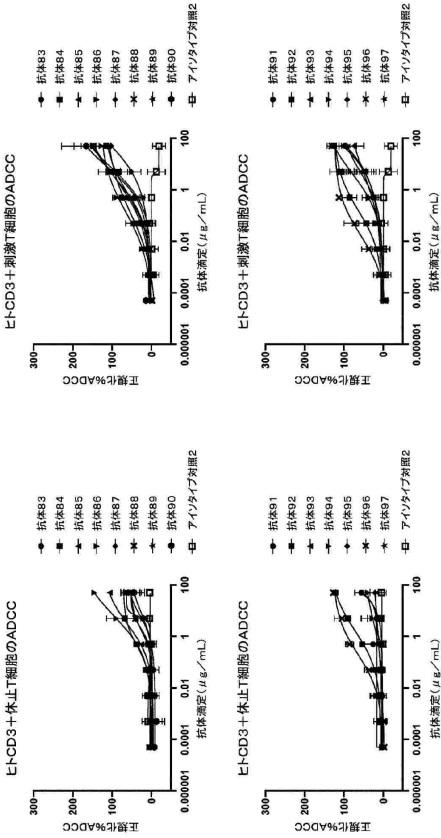
20

30

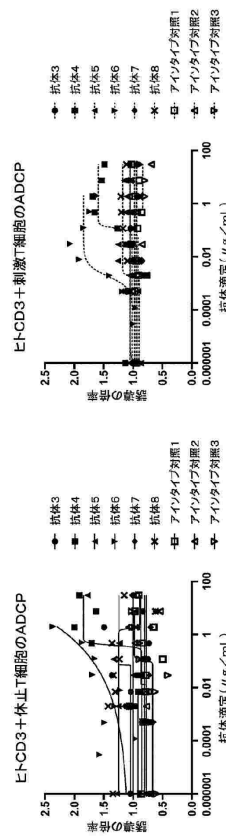
40

50

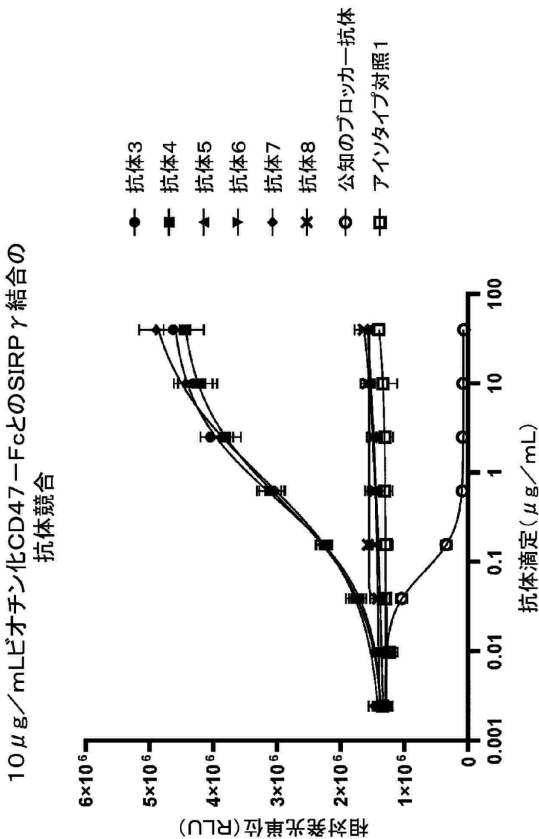
【図 6 C】



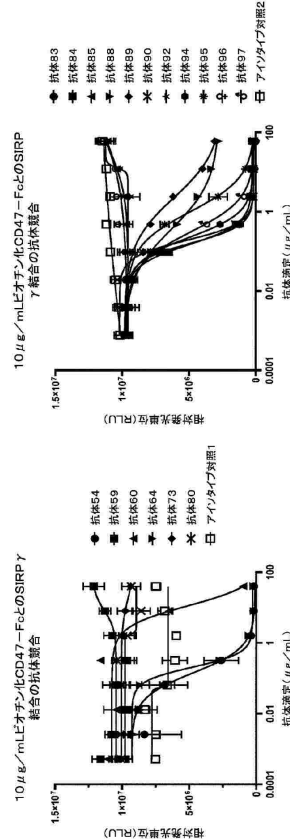
【図 7】



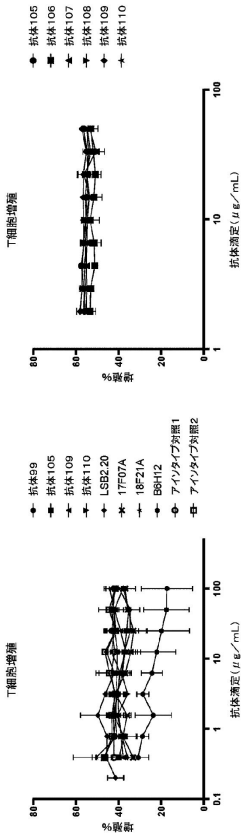
【図 8 A】



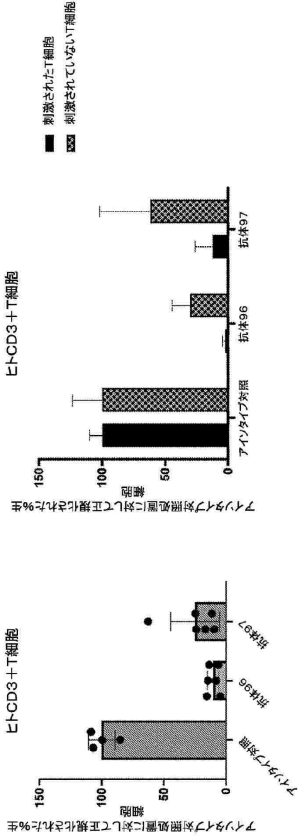
【図 8 B】



【図 9】



【図 10】



【配列表】

2024543385000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P35/00 C07K16/28 A61K38/17 A61K39/00**
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07K A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARY BROOKE ET AL: "Human Lymphocytes Interact Directly with CD47 Through a Novel Member of the Signal Regulatory Protein (SIRP) Family", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILLIAMS & WILKINS CO, US, vol. 173, no. 4, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2562-2570, XP008138739, ISSN: 0022-1767 see "Material and Methods: Generation of mAb"; figure 4 -/--	1-138

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2023

Date of mailing of the international search report

16/05/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Turri, Matteo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/079668

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 13ter.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:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079668**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.: **1-37, 40-49, 52-138 (all partially)**
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-138 (partially)

30

40

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079668

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Anonymous: "Anti-SIRP g [OX-119] ; Absolute Antibody", / 1 January 2023 (2023-01-01), XP093026537, Retrieved from the Internet: URL:https://absoluteantibody.com/product/a nti-sirp-g-ox-119/ [retrieved on 2023-02-23] -----	
A	WO 2018/118887 A1 (UNIV WAKE FOREST HEALTH SCIENCES [US]) 28 June 2018 (2018-06-28) paragraph [0241]; example 9 -----	1-138
A	WO 2020/263793 A1 (AMGEN INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30) paragraph [0152]; example 5 -----	102-134
A	WO 2018/149938 A1 (OSE IMMUNOTHERAPEUTICS [FR]) 23 August 2018 (2018-08-23) figure 4 -----	70-101
A	PICCIO LAURA ET AL: "Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRPbeta2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 105, no. 6, 15 March 2005 (2005-03-15), pages 2421-2427, XP002525575, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2004-07-2823 see "SIRPb2-CD47 interaction enhances superantigen-dependent T cell-mediated proliferation and costimulates T-cell activation" -----	1-138

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/079668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018118887 A1	28-06-2018	EP 3559037 A1	30-10-2019
		MA 47111 A	30-10-2019
		US 2023139592 A1	04-05-2023
		WO 2018118887 A1	28-06-2018
WO 2020263793 A1	30-12-2020	AU 2020303986 A1	09-12-2021
		CA 3140904 A1	30-12-2020
		EP 3986441 A1	27-04-2022
		JP 2022538829 A	06-09-2022
		US 2022305081 A1	29-09-2022
		WO 2020263793 A1	30-12-2020
WO 2018149938 A1	23-08-2018	AU 2018221774 A1	08-08-2019
		BR 112019016356 A2	07-04-2020
		CA 3051318 A1	23-08-2018
		CN 110300764 A	01-10-2019
		EP 3583128 A1	25-12-2019
		IL 268731 A	31-10-2019
		JP 7179743 B2	29-11-2022
		JP 2020510643 A	09-04-2020
		JP 2023010810 A	20-01-2023
		KR 20190117670 A	16-10-2019
		MA 47494 A	25-12-2019
		US 2019382483 A1	19-12-2019
		US 2022242951 A1	04-08-2022
		WO 2018149938 A1	23-08-2018

International Application No. PCT/US2022 /079668

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-138 (partially)

All subject-matter referring to the antibodies of
Combination No. 1 in Table 1

2-48. claims: 1-138 (partially)

All subject-matter referring to the antibodies of
Combinations No. 2-47 in Table 1

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022 /079668

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-37, 40-49, 52-138(all partially)

Present claims 1-37, 40-49, and 52-138 relate to antibodies which have a number of given desired properties or effects, namely binding to SIRPgamma and not to SIRPalpha and SIRPbeta1 (claim 1), or having preferential binding for different types of T-cells (claims 40-49). However, the description only provides support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT for a limited numbers of such antibodies, namely the ones referred to in claims 38, 39, 50, and 51 and in Table 1. This non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claim (PCT Guidelines 9.19 and 9.20).

The search of claim 1-138 was consequently restricted to the specifically disclosed antibodies having the desired property or effect, see description Tables 5-8, and to the broad concept of an antibody having the desired property or effect.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	A 6 1 P	3/10	
C 1 2 N	5/0781(2010.01)	C 1 2 N	5/0783	
		C 1 2 N	5/0781	

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,N
E,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,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,I
T,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

- (72)発明者 パニックー, サンディップ
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブルバ
ード 6 8 1、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ローゼンタール, アダム デイビッド
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブルバ
ード 6 8 1、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ローズ, アイリーン リンシュ
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブルバ
ード 6 8 1、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ツァイ, アレン グオ ヤン
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブルバ
ード 6 8 1、サード・フロア、エレクトラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4B065 AA90X AA90Y CA44
4C085 AA14 BB11 BB36 CC23
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26