

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和5年6月12日(2023.6.12)

【国際公開番号】WO2020/247372
 【公表番号】特表2022-535417(P2022-535417A)
 【公表日】令和4年8月8日(2022.8.8)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-144
 【出願番号】特願2021-571944(P2021-571944)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 1 2 N 5/0786(2010.01)

20

C 1 2 N 5/0787(2010.01)

C 1 2 N 5/0784(2010.01)

C 1 2 N 5/078(2010.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/39(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 35/15(2015.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

【F I】

30

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/0786

40

C 1 2 N 5/0787

C 1 2 N 5/0784

C 1 2 N 5/078

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 35/15 Z

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月2日(2023.6.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片であって、S I G L E C - 9ポリペプチドを発現する骨髄細胞と結合し、前記骨髄細胞の炎症性表現型を増加させ、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片。 10

【請求項2】

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、

a) 前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片との接触後に、

i) 表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ(IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)の増加した発現及び/または分泌、 20

ii) CD206、CD163、CD16、S I G L E C - 9、V S I G 4、P S G L - 1、T G F b、及び/またはIL-10の低減した発現及び/または分泌、

iii) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、GM-CSF、CCL3、CCL4、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、

iv) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加した比率、

v) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

vi) CD8+細胞傷害性T細胞活性化の増加した動員、

vii) 増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、 30

viii) CD4+ヘルパーT細胞活性の増加した動員、

ix) 増加したNK細胞活性、

x) NK細胞の増加した動員、

xi) 増加した好中球活性、

xii) 増加したマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

xiii) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上をもたらすことにより、前記骨髄細胞の前記炎症性表現型を増加させること、

b) 他のS I G L E C - 9ファミリーメンバーと比較してS I G L E C - 9と特異的に結合すること、 40

c) 1つ以上のS I G L E C - 9ファミリーメンバーと交差反応することであって、任意に、前記S I G L E C - 9ファミリーメンバーが、S I G L E C - 1、S I G L E C - 2、S I G L E C - 3、S I G L E C - 4、S I G L E C - 5、S I G L E C - 6、S I G L E C - 7、S I G L E C - 8、S I G L E C - 10、S I G L E C - 11、及びS I G L E C - 12からなる群から選択される、前記交差反応すること、

d) 1つ以上の他のS I G L E C - 9ファミリーメンバーよりも少なくとも1.1倍の大きさにヒトS I G L E C - 9ポリペプチドと選択的に結合することであって、前記1つ以上のS I G L E C - 9ファミリーメンバーが、細胞上またはインビトロで発現される、前記結合すること、

e) 任意に、E L I S Aまたはバイオレイヤー干渉法アッセイで測定した際に、約0. 50

0 0 0 0 1 ナノモル (n M) ~ 1 0 0 0 n M の k D で前記ヒト S I G L E C - 9 ポリペプチドと結合すること、

f) ヒト S I G L E C - 9 ポリペプチドの N 末端 I g V ドメインと結合すること、

g) S I G L E C - 9 の S I G L E C - 9 リガンドとの結合に競合する、阻害する、または遮断すること、

h) カニクイザル S I G L E C - 9 ポリペプチドと交差反応すること、

i) 表 2 に列挙される、S I G L E C - 9 ポリペプチドまたはその抗原結合断片と結合する抗体と競合または交差競合すること、

j) 本明細書に記載の A T C C に寄託されたモノクローナル抗体として入手可能であること、

k) 非刺激単球を活性化しないこと、

l) S I G L E C - 9 発現細胞に対する A D C C 活性を有しないこと、

m) S I G L E C - 9 発現細胞に対する C D C 活性を有しないこと、

n) S I G L E C - 9 発現細胞との結合及び / または S I G L E C - 9 発現細胞による内在化の際に、S I G L E C - 9 発現細胞を殺傷しないこと、

o) 別の治療的部分と複合されていないことであって、任意に、前記別の治療的部分が、細胞傷害剤である、前記複合されていないこと、

p) インピボで抗腫瘍活性を有すること、

q)

i) 表 2 に列挙される配列からなる群から選択される重鎖 C D R 配列と少なくとも約 9 0 % の同一性を有する重鎖 C D R 配列、及び / または

i i) 表 2 に列挙される配列からなる群から選択される軽鎖 C D R 配列と少なくとも約 9 0 % の同一性を有する軽鎖 C D R 配列を含むこと、

r)

i) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖配列と少なくとも約 9 0 % の同一性を有する重鎖配列、及び / または

i i) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖配列と少なくとも約 9 0 % の同一性を有する軽鎖配列を含むこと、

s)

i) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖 C D R 配列、及び / または

i i) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖 C D R 配列を含むこと、

t)

i) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖配列、及び / または

i i) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖配列を含むこと、

u) キメラ、ヒト化、ネズミ、またはヒトであること、

v) 検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、及び / または F c ドメインを含むこと、

w) F v 、 F a v 、 F (a b ') 2 、 F a b ' 、 d s F v 、 s c F v 、 s c (F v) 2 、 F d e 、 s d F v 、 単一ドメイン抗体 (d A b) 、 及び二重特異性抗体断片からなる群から選択されること、

x) I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、 I g A 1 、 I g A 2 、 I g D 、 I g E 、 及び I g M からなる群から選択される免疫グロブリン定常ドメインを含むこと、

y) ヒト免疫グロブリンに由来する定常ドメインを含むこと、及び / または

z) 薬剤と複合され、任意に、前記薬剤が、結合タンパク質、酵素、薬物、化学療法剤、生物学的剤、毒素、放射性核種、免疫調節剤、検出可能部分、及びタグからなる群から選択されること、

の特徴のうちの一つ以上を有する、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

a) 増加された炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、
 A) 表面抗原分類 80 (CD80)、CD86、MHCI、MHCII、インターロイキン1-ベータ(IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)の増加された発現、

B) CD206、CD163、CD16、SIGLEC-9、VSI G4、PSGL-1、TGFb、及び/またはIL-10の増加された発現、

C) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加された分泌、

D) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加された比率、

E) 増加されたCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

F) 増加されたCD4+ヘルパーT細胞活性、

G) 増加されたNK細胞活性、

H) 増加された好中球活性、

I) 増加されたマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

J) 顕微鏡法で評価した際の、増加された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数

のうちの1つ以上を示す、

b) 前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

c) 前記ヒトSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号2、4または10のアミノ酸配列を有し、及び/またはカニクイザルSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号8または9のアミノ酸配列を有する、

d) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記骨髄細胞が、TAM及び/またはM1マクロファージである、

e) 前記骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

f) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

g) 前記骨髄細胞が、組織微小環境内に含まれる、及び/または

h) 前記骨髄細胞が、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、

の特徴のうちの1つ以上を有する、請求項1または2に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

治療有効量の請求項1~3のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、薬学的組成物であって、任意に、

a) 前記薬学的に許容される担体または賦形剤が、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、防腐剤、及びアジュバントからなる群から選択される、

b) 前記薬学的組成物が、約20EUエンドトキシン/mg未満のタンパク質を有する、及び/または

c) 前記薬学的組成物が、約1EUエンドトキシン/mg未満のタンパク質を有する、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

単離核酸分子であって、i) 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする核酸の補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするか、ii) 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする核酸と、その全長にわたって少なくとも約 90% の同一性を有する配列を有するか、または iii) 表 2 に列挙されるポリペプチド配列からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする、前記単離核酸分子。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の核酸によってコードされる、単離免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチド。

10

【請求項 7】

請求項 5 に記載の単離核酸を含むベクターであって、任意に、前記ベクターが、発現ベクターである、前記ベクター。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の単離核酸を含む宿主細胞であって、任意に、前記宿主細胞が、

- a) 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を発現し、
- b) 請求項 6 に記載の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドを含み、
- c) 請求項 7 に記載のベクターを含み、及び/または
- d) ATCC 寄託受託番号の下で寄託されたモノクローナル抗体としてアクセス可能である、前記宿主細胞。

20

【請求項 9】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を含むデバイスまたはキットであって、前記デバイスまたはキットが、前記少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を検出するための標識、または前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を含む複合体を含む、前記デバイスまたはキット。

【請求項 10】

請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物、単離核酸分子、単離免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチド、ベクター、及び/または宿主細胞を含む、デバイスまたはキット。

30

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を産生する方法であって、(i) 前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の発現を可能にするのに好適な条件下で、少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片をコードする配列を含む核酸によって形質転換されている形質転換宿主細胞を培養するステップと、(ii) 発現されたモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を回収するステップと、を含む、前記方法。

40

【請求項 12】

S I G L E C - 9 ポリペプチドの存在またはレベルを検出する方法であって、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の使用によって、取得された試料中の前記ポリペプチドを検出すること、を含む、任意に、前記少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、前記 S I G L E C - 9 ポリペプチドと複合体を形成し、前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A)、放射免疫アッセイ (R I A)、免疫化学アッセイ、ウエスタンブロット、質量分析アッセイ、核磁気共鳴アッセイ、または細胞内フローアッセイを使用する形態で検出される、前記方法。

50

【請求項 13】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤との接触後に、増加した炎症性表現型を有する骨髄細胞を生成する方法であって、骨髄細胞を有効量の前記薬剤と接触させることを含み、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記方法。

【請求項 14】

増加した炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片との接触後に、

a) 表面抗原分類 80 (CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン 1 - ベータ (IL - 1)、IL - 6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM - CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (TNF -) の増加した発現及び/または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSIG4、PSGL - 1、TGFb、及び/または IL - 10 の低減した発現及び/または分泌、

c) IL - 1、TNF -、IL - 12、IL - 18、GM - CSF、CCL3、CCL4、及び IL - 23 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、

d) IL - 10 の発現に対する IL - 1、IL - 6、及び/または TNF - の発現の増加した比率、

e) 増加した CD8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化、

f) CD8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化の増加した動員、

g) 増加した CD4 + ヘルパー T 細胞活性、

h) CD4 + ヘルパー T 細胞活性の増加した動員、

i) 増加した NK 細胞活性、

j) NK 細胞の増加した動員、

k) 増加した好中球活性、

l) 増加したマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

m) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

a) 前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、i) 前記細胞の集団内の 1 型及び/または M1 マクロファージの数を増加させ、及び/または ii) 2 型及び/または M2 マクロファージの数を低減させる、

b) 前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、i) 対 ii) の比率を増加させ、前記細胞の集団内の i) が、1 型及び/または M1 マクロファージであり、ii) が、2 型及び/または M2 マクロファージである、

c) 前記骨髄細胞が、1 型マクロファージ、M1 マクロファージ、2 型マクロファージ、M2 マクロファージ、M2c マクロファージ、M2d マクロファージ、腫瘍関連マクロファージ (TAM)、CD11b + 細胞、CD14 + 細胞、及び/または CD11b + / CD14 + 細胞を含む、

d) 前記骨髄細胞が、インビトロまたはエクスピボで接触する、

e) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

f) 前記骨髄細胞が、前記薬剤と接触する前に精製及び/または培養される、

g) 前記骨髄細胞が、インビボで接触し、任意に、前記骨髄細胞が、i) 前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで、及び/または ii) 組織微小環境内で接触する、及び/または

h) 前記方法が、前記骨髄細胞を、前記炎症性表現型を増加させる少なくとも 1 つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント

10

20

30

40

50

ト阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、

請求項 1 3 または 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法に従って生成された骨髄細胞を含む、組成物であって、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤との接触後に、対象における骨髄細胞の炎症性表現型を増加させるための、前記薬剤を含む組成物。

10

【請求項 1 8】

前記増加した炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、前記薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類 8 0 (C D 8 0)、C D 8 6、M H C I I、M H C I、インターロイキン 1 - ベータ (I L - 1)、I L - 6、C C L 3、C C L 4、C X C L 1 0、C X C L 9、G M - C S F、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (T N F -) の増加した発現及び/または分泌、

b) C D 2 0 6、C D 1 6 3、C D 1 6、C D 5 3、V S I G 4、P S G L - 1、及び/または I L - 1 0 の低減した発現及び/または分泌、

c) I L - 1、T N F -、I L - 1 2、I L - 1 8、及び I L - 2 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインの増加した分泌、

20

d) I L - 1 0 の発現に対する I L - 1、I L - 6、及び/または T N F - の発現の増加した比率、

e) 増加した C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化、

f) 増加した C D 4 + ヘルパー T 細胞活性、

g) 増加した N K 細胞活性、

h) 増加した 好中球活性、

i) 増加した マクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

j) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

a) 前記薬剤または複数の薬剤が、1 型及び/または M 1 マクロファージの数を増加させ、2 型及び/または M 2 マクロファージの数を低減させ、及び/または i) 対 i i) の比率を増加させ、前記対象における i) が、1 型及び/または M 1 マクロファージであり、i i) が、2 型及び/または M 2 マクロファージである、

30

b) 前記対象における細胞傷害性 C D 8 + T 細胞の数及び/または活性が、前記組成物の投与後に増加する、

c) 前記骨髄細胞が、1 型マクロファージ、M 1 マクロファージ、2 型マクロファージ、M 2 マクロファージ、M 2 c マクロファージ、M 2 d マクロファージ、腫瘍関連マクロファージ (T A M)、C D 1 1 b + 細胞、C D 1 4 + 細胞、及び/または C D 1 1 b + / C D 1 4 + 細胞を含む、

40

d) 前記組成物が、前記組成物の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで投与されるものであり、任意に、前記薬剤が、組織微小環境内の前記骨髄細胞と接触する、及び/または

e) 前記骨髄細胞が、前記炎症性表現型を増加させる少なくとも 1 つの免疫療法剤とさらに接触されて、任意に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、

請求項 1 7 または 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

対象において炎症を増加させるための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤と接触した骨髄細胞を含む組成物であって、任意に、

50

a) 前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、

b) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含む、

c) 前記骨髄細胞が、前記対象の骨髄細胞と比較して、遺伝子操作された、自家、同系、または同種異系である、及び/または

d) 前記薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与されるものである、

e) 増加された炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、

A) 表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ(IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)の増加された発現、

B) CD206、CD163、CD16、SIGLEC-9、VSIG4、PSGL-1、TGFb、及び/またはIL-10の増加された発現、

C) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加された分泌、

D) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加された比率、

E) 増加されたCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

F) 増加されたCD4+ヘルパーT細胞活性、

G) 増加されたNK細胞活性、

H) 増加された好中球活性、

I) 増加されたマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

J) 顕微鏡法で評価した際の、増加された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、

b) 前記細胞、及び/または骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記細胞、及び/または骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

c) 前記ヒトSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号2、4、または10のアミノ酸配列を有し、及び/またはカニクイザルSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号8、または9のアミノ酸配列を有する、

d) 前記免疫学的障害の部位が、マクロファージに浸潤されており、浸潤性マクロファージが、前記免疫学的障害の部位における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/または前記免疫学的障害が、炎症性疾患、免疫学的不耐性状態、または自己免疫疾患であり、任意に、前記免疫学的障害が、胃酸欠乏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アジソン病、副腎炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー反応、アレルギー、円形脱毛症、アルポート症候群、肺胞炎、アミロイドーシス、アナフィラキシー、悪性貧血、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群、関節炎、喘息、特発性アレルギー、特発性皮膚炎、特発性鼻炎、自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脱髄性疾患、自己免疫性生殖器不全、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性不妊症、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性眼内炎、ベーチェット病、鳥飼いの肺、カプラン症候群、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、チャガス病、慢性肝炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性再発性多発性骨髄炎、慢性関節リウマチ、コーガン症候群、凝固集素血

10

20

30

40

50

症、カルシノーシス・レイノー現象・食道運動障害・硬指・毛細血管拡張（CREST）症候群、クローン病、クッシング症候群、サイクリティス、遅延型過敏反応、皮膚膿胞形成性皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、拡張型心筋障害様疾患、円盤型ループス、ドレスラー症候群、イートン・ランバート症候群、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌眼病、子宮内膜症、心内膜筋線維化症、眼内炎、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、紅斑性皮膚炎、食道嗜酸球性炎症、筋膜嗜酸球性炎症、持続性紅斑上昇、胎児赤芽球症、エヴァンス症候群、農夫の肺、フェルティエー症候群、線維筋痛症候群、線維化肺胞炎、胃萎縮、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グロメリュロネフリティス、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主反応（GVHD）、グラニューマトーシス・ポリアンギティス、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、低ガンマグロブリン血症、副甲状腺機能低下症、低増殖性貧血、特発性副腎萎縮、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、包括体筋炎、炎症性筋炎、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、間質性肺疾患、若年性関節炎、若年性/1型糖尿病、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、扁平苔癬、苔癬硬化性皮膚炎、ループイド肝炎、ループス、メニエール病、混合結合組織疾患、多発内分泌不全、多発性硬化症、重症筋無力症、微小多発血管炎、オメン症候群、視神経脊髄炎、骨粗鬆症、厚皮症、類天疱瘡、天疱瘡、天疱瘡膿胞型、結節性動脈周囲炎、悪性貧血、眼内レンズ由来性眼内炎、多発性動脈周囲炎、多腺性自己免疫症候群、多発性筋肉痛、多発性筋炎、心臓切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性全身性硬化症、乾癬、原発性胆汁性肝硬変、乾癬性関節炎、肺炎症、膿皮症ガングレノサム、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、リウマチ熱、関節リウマチ、鼻炎、サンプター症候群、サルコイドーシス、シュミット症候群、シュルマン症候群、強皮症、シェーグレン症候群、不妊症、亜急性皮膚型エリテマトーデス、交感性眼炎、全身性紅斑性疾患、全身性エリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、全身性壊死性血管炎、全身性硬化症、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺炎、甲状腺中毒症、中毒性表皮壊死症、輸血反応、移植拒絶反応、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、眼内炎、眼内脈絡膜網膜炎、血管炎、ウイルス誘発性肺炎、白斑、ウイルス性心筋炎、ウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、

10

20

30

40

50

e) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記骨髄細胞が、TAM及び/またはM1マクロファージである、

f) 前記骨髄細胞が、SINGLEC-9を発現する、またはSINGLEC-9を発現ことが決定される、

g) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

h) 前記骨髄細胞が、組織微小環境内に含まれる、及び/または

i) 前記骨髄細胞が、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、及び/または

j) 前記対象が、哺乳動物またはヒトであり、任意に、前記ヒトが、がんまたは免疫学的障害に罹患している、

前記組成物。

【請求項21】

細胞傷害性CD8+T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対する対象におけるがん細胞を感作において使用するための、請求項1~8のいずれか1項に記載の薬剤を含む組成物であって、前記方法が、前記組成物を前記対象に投与することを含み、任意に、

a) 前記組成物が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与されるものである、

b) 前記方法が、前記対象に少なくとも1つの免疫療法を施すことによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記免疫療法が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイル

スを含む、

c) 前記免疫チェックポイントが、PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTLA-4からなる群から選択される、

d) 前記免疫チェックポイントが、PD-1である、

e) 前記方法が、がんを治療するための追加の治療剤またはレジメンを前記対象に投与することによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記追加の治療剤またはレジメンが、キメラ抗原受容体、化学療法、放射線、標的療法、及び手術からなる群から選択される、

f) 前記薬剤が、前記がんにおける増殖細胞の数を低減させ、及び/または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減させる、

g) 前記薬剤が、前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するCD8+T細胞の量及び/または活性を増加させる、

h) 前記薬剤が、i) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM1マクロファージの量及び/または活性を増加させる、及び/またはii) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM2マクロファージの量及び/または活性を低減させる、

i) 前記方法が、前記がんを治療するための少なくとも1つの追加療法またはレジメンを前記対象に施すことをさらに含む、

j) 前記療法が、前記組成物を投与する前、同時、または後に施される、

k) 増加された炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、

A) 表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ(IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)の増加された発現、

B) CD206、CD163、CD16、SIGLEC-9、VSIG4、PSGL-1、TGFb、及び/またはIL-10の増加された発現、

C) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加された分泌、

D) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加された比率、

E) 増加されたCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

F) 増加されたCD4+ヘルパーT細胞活性、

G) 増加されたNK細胞活性、

H) 増加された好中球活性、

I) 増加されたマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

J) 顕微鏡法で評価した際の、増加された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数

のうちの1つ以上を示す、

b) 前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

l) 前記ヒトSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号2、4、または10のアミノ酸配列を有し、及び/またはカニクイザルSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号8、または9のアミノ酸配列を有する、

m) 前記がんが、マクロファージが浸潤した固形腫瘍であり、浸潤性マクロファージが、前記腫瘍または前記腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/またはがんが、中皮腫、腎臓腎明細胞癌、膠芽腫、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膵臓腺癌、乳房浸潤癌、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、脳低悪性度神経膠腫、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸

10

20

30

40

50

腺癌、食道癌、多形性膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎臓、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、卵巣漿液性、嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、胸腺腫、甲状腺癌、子宮癌肉腫、子宮体子宮内膜癌、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される、

n) 前記免疫学的障害の部位が、マクロファージに浸潤されており、浸潤性マクロファージが、前記免疫学的障害の部位における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/または前記免疫学的障害が、炎症性疾患、免疫学的不耐性状態、または自己免疫疾患であり、任意に、前記免疫学的障害が、胃酸欠乏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アジソン病、副腎炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性肺炎、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー反応、アレルギー、円形脱毛症、アルポート症候群、肺炎、アミロイドーシス、アナフィラキシー、悪性貧血、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群、関節炎、喘息、特発性アレルギー、特発性皮膚炎、特発性鼻炎、自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脱髄性疾患、自己免疫性生殖器不全、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性不妊症、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性眼内炎、ベーチェット病、鳥飼いの肺、カプラン症候群、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、チャガス病、慢性肝炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性再発性多発性骨髄炎、慢性関節リウマチ、コーガン症候群、冷凝集素血症、カルシノーシス・レイノー現象・食道運動障害・硬指・毛細血管拡張(CREST)症候群、クローン病、クッシング症候群、サイクリティス、遅延型過敏反応、皮膚膿疱形成性皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、拡張型心筋障害様疾患、円盤型ループス、ドレスラー症候群、イトン・ランバート症候群、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌眼病、子宮内膜症、心内膜筋線維化症、眼内炎、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、紅斑性皮膚炎、食道嗜酸球性炎症、筋膜嗜酸球性炎症、持続性紅斑上昇、胎児赤芽球症、エヴァンス症候群、農夫の肺、フェルティエー症候群、線維筋痛症候群、線維化肺炎、胃萎縮、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グロメリュロネフリティス、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主反応(GVHD)、グラニューマトーシス・ポリアンギティス、グレープス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、低ガンマグロブリン血症、副甲状腺機能低下症、低増殖性貧血、特発性副腎萎縮、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、包括体筋炎、炎症性筋炎、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、間質性肺疾患、若年性関節炎、若年性/1型糖尿病、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イトン症候群、扁平苔癬、苔癬硬化性皮膚炎、ループス、ルーポイド肝炎、ルーポス、メニエール病、混合結合組織疾患、多発内分泌不全、多発性硬化症、重症筋無力症、微小多発血管炎、オメン症候群、視神経脊髄炎、骨粗鬆症、厚皮症、類天疱瘡、天疱瘡、天疱瘡膿疱型、結節性動脈周囲炎、悪性貧血、眼内レンズ由来性眼内炎、多発性動脈周囲炎、多腺性自己免疫症候群、多発性筋肉痛、多発性筋炎、心臓切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性全身性硬化症、乾癬、原発性胆汁性肝硬変、乾癬性関節炎、肺炎症、膿皮症ガングレノサム、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、リウマチ熱、関節リウマチ、鼻炎、サンプター症候群、サルコイドーシス、シュミット症候群、シュルマン症候群、強皮症、シェーグレン症候群、不妊症、亜急性皮膚型エリテマトーデス、交感性眼炎、全身性紅斑性疾患、全身性エリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、全身性壊死性血管炎、全身性硬化症、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺炎、甲状腺中毒症、中毒性表皮壊死症、輸血反応、移植拒絶反応、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、眼内炎、眼内脈絡膜網膜炎、血管炎、ウイルス誘発性肺炎、白斑、ウイルス性心筋炎、ウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、

o) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記骨髄細胞が、TAM及び/またはM1マクロファ

10

20

30

40

50

ジである、

p) 前記骨髄細胞が、S I G L E C - 9を発現する、またはS I G L E C - 9を発現ことが決定される、

q) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

r) 前記骨髄細胞が、組織微小環境内に含まれる、

s) 前記骨髄細胞が、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、及び/または

t) 前記対象が、哺乳動物またはヒトであり、任意に、前記ヒトが、がんまたは免疫学的障害に罹患している、

前記組成物。

【請求項22】

細胞傷害性CD8 + T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対するがん罹患する対象におけるがん細胞を感作する方法において使用するための、請求項1 ~ 8のいずれか1項に記載の薬剤と接触した骨髄細胞を含む組成物であって、前記方法が、前記組成物を前記対象に投与することを含み、任意に、

a) 前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、

b) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b +細胞、CD14 +細胞、及び/またはCD11b + / CD14 +細胞を含む、

c) 前記骨髄細胞が、前記対象の骨髄細胞と比較して、遺伝子操作された、自家、同系、または同種異系である、及び/または

d) 前記薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与されるものである、

e) 前記方法が、前記対象に少なくとも1つの免疫療法を施すことによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記免疫療法が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、

f) 前記免疫チェックポイントが、PD - 1、PD - L1、PD - L2、及びCTLA - 4からなる群から選択される、

g) 前記免疫チェックポイントが、PD - 1である、

h) 前記方法が、がんを治療するための追加の治療剤またはレジメンを前記対象に投与することによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記追加の治療剤またはレジメンが、キメラ抗原受容体、化学療法、放射線、標的療法、及び手術からなる群から選択される、

i) 前記薬剤が、前記がんにおける増殖細胞の数を低減させ、及び/または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減させる、

j) 前記薬剤が、前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するCD8 + T細胞の量及び/または活性を増加させる、

k) 前記薬剤が、i) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM1マクロファージの量及び/または活性を増加させる、及び/またはii) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM2マクロファージの量及び/または活性を低減させる、

l) 前記方法が、前記がんを治療するための少なくとも1つの追加療法またはレジメンを前記対象に施すことをさらに含む、及び/または

m) 前記療法が、前記組成物を投与する前、同時、または後に施される、

n) 増加された炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、

A) 表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCI I、MHCI、インターロイキン1 - ベータ(IL - 1)、IL - 6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM - CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF -)の増加された発現、

10

20

30

40

50

B) CD206、CD163、CD16、SIGLEC-9、VSIG4、PSGL-1、TGFB、及び/またはIL-10の増加された発現、

C) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加された分泌、

D) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加された比率、

E) 増加されたCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

F) 増加されたCD4+ヘルパーT細胞活性、

G) 増加されたNK細胞活性、

H) 増加された好中球活性、

I) 増加されたマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

J) 顕微鏡法で評価した際の、増加された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数

のうちの1つ以上を示す、

o) 前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記細胞、及びまたは骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

p) 前記ヒトSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号2、4、または10のアミノ酸配列を有し、及び/またはカニクイザルSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号8、または9のアミノ酸配列を有する、

q) 前記がんが、マクロファージが浸潤した固形腫瘍であり、浸潤性マクロファージが、前記がんまたは前記腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/またはがんが、中皮腫、腎臓腎明細胞癌、膠芽腫、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膵臓腺癌、乳房浸潤癌、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、脳低悪性度神経膠腫、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、食道癌、多形性膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎臓、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、卵巣漿液性、嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺癌、精巢胚細胞腫瘍、胸腺腫、甲状腺癌、子宮癌肉腫、子宮体子宮内膜癌、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される、

r) 前記免疫学的障害の部位が、マクロファージに浸潤されており、浸潤性マクロファージが、前記免疫学的障害の部位における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/または前記免疫学的障害が、炎症性疾患、免疫学的不耐性状態、または自己免疫疾患であり、任意に、前記免疫学的障害が、胃酸欠乏症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アジソン病、副腎炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー反応、アレルギー、円形脱毛症、アルポート症候群、肺胞炎、アミロイドーシス、アナフィラキシー、悪性貧血、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群、関節炎、喘息、特発性アレルギー、特発性皮膚炎、特発性鼻炎、自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脱髄性疾患、自己免疫性生殖器不全、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性不妊症、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性眼内炎、ベーチェット病、鳥飼いの肺、カプラン症候群、心筋症、キャッスルマン病、セリアック病、チャガス病、慢性肝炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性再発性多発性骨髄炎、慢性関節リウマチ、コーガン症候群、冷凝集素血症、カルシノーシス・レイノー現象・食道運動障害・硬指・毛細血管拡張(CREST)症候群、クローン病、クッシング症候群、サイクリティス、遅延型過敏反応、皮膚膿疱形成性皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、拡張型心筋障害様疾患、円盤型ループス、ドレスラー症候群、イトン・ランバート症候群、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、

10

20

30

40

50

内分泌眼病、子宮内膜症、心内膜筋線維化症、眼内炎、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、紅斑性皮膚炎、食道嗜酸球性炎症、筋膜嗜酸球性炎症、持続性紅斑上昇、胎児赤芽球症、エヴァンス症候群、農夫の肺、フェルティー症候群、線維筋痛症候群、線維化肺胞炎、胃萎縮、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グロメリュロネフリティス、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主反応（GVHD）、グラニューマトーシス・ポリアンギティス、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、低ガンマグロブリン血症、副甲状腺機能低下症、低増殖性貧血、特発性副腎萎縮、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、包括体筋炎、炎症性筋炎、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、間質性肺疾患、若年性関節炎、若年性/1型糖尿病、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、扁平苔癬、苔癬硬化性皮膚炎、ルーポイド肝炎、ループス、メニエール病、混合結合組織疾患、多発内分泌不全、多発性硬化症、重症筋無力症、微小多発血管炎、オメン症候群、視神経脊髄炎、骨粗鬆症、厚皮症、類天疱瘡、天疱瘡、天疱瘡膿胞型、結節性動脈周囲炎、悪性貧血、眼内レンズ由来性眼内炎、多発性動脈周囲炎、多腺性自己免疫症候群、多発性筋肉痛、多発性筋炎、心臓切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性全身性硬化症、乾癬、原発性胆汁性肝硬変、乾癬性関節炎、肺炎症、膿皮症ガングレノサム、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、リウマチ熱、関節リウマチ、鼻炎、サンプター症候群、サルコイドーシス、シュミット症候群、シュルマン症候群、強皮症、シェーグレン症候群、不妊症、亜急性皮膚型エリテマトーデス、交感性眼炎、全身性紅斑性疾患、全身性エリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、全身性壊死性血管炎、全身性硬化症、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺炎、甲状腺中毒症、中毒性表皮壊死症、輸血反応、移植拒絶反応、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、眼内炎、眼内脈絡膜網膜炎、血管炎、ウイルス誘発性肺炎、白斑、ウイルス性心筋炎、ウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、

s) 前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記骨髄細胞が、TAM及び/またはM1マクロファージである、

t) 前記骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現する、またはSIGLEC-9を発現ことが決定される、

u) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

v) 前記骨髄細胞が、組織微小環境内に含まれる、

w) 前記骨髄細胞が、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、及び/または

x) 前記対象が、哺乳動物またはヒトであり、任意に、前記ヒトが、がんまたは免疫学的障害に罹患している、

前記組成物。

【請求項23】

前記骨髄細胞からの表1に列挙される少なくとも1つの標的の量及び/または活性を、少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができる骨髄細胞を同定するための指標として取得する方法であって、

a) 薬剤を使用して前記骨髄細胞からの表1に列挙される少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することであって、前記薬剤が、請求項1~3のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記決定することと、

b) 前記薬剤を使用して対照中の前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することと、

c) ステップa)及びb)で検出された前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性を比較することと、を含み、

前記少なくとも1つの標的の対照量及び/または活性と比較した、前記骨髄細胞にお

10

20

30

40

50

る表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の存在、または増加は、前記骨髄細胞が、前記少なくとも 1 つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができることを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、前記方法。

【請求項 2 4】

a) 前記細胞が、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的を増加させる薬剤と接触される、推奨される、処方される、または投与される、

b) 前記対象が、前記少なくとも 1 つの標的を調節することによって炎症性表現型を増加させることから利益を得ないと決定された場合、前記細胞が、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的を増加させる薬剤と接触される、推奨される、処方される、または投与される、

c) 前記療法が、がん療法であり、任意に、前記がん療法が、免疫療法である、

d) 前記細胞が、免疫応答を増加または減少させる少なくとも 1 つの追加の薬剤と接触される、及び / または投与され、任意に、前記追加の薬剤が、標的療法、化学療法、放射線療法、及び / またはホルモン療法からなる群から選択される、

e) 前記対照が、前記対象が属する同じ種のメンバーからのものである、

f) 前記対照が、細胞を含む試料である、

g) 前記対象が、がん罹患している、

h) 前記対照が、前記対象からのがん試料である、及び / または

i) 前記対照が、前記対象からの非がん試料である、

請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

がんまたは免疫学的障害に罹患した対象からの骨髄細胞からの表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を、前記対象の臨床転帰を予測するための指標として取得する方法であって、

a) 薬剤を使用して前記対象からの骨髄細胞からの表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を決定することであって、前記薬剤が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記決定することと、

b) 前記薬剤を使用して不良な臨床転帰を有する対照からの前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を決定することと、

c) 前記対象試料及び前記対照の対象からの前記試料における少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を比較することと、を含み、

前記対照における量及び / または活性と比較した、前記対象からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の存在、または増加は、前記対象が、不良な臨床転帰を有しないことを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、前記方法。

【請求項 2 6】

対象からの骨髄細胞からの表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を、前記対象における骨髄細胞の炎症性表現型をモニタリングするための指標として取得する方法であって、

a) 薬剤を使用して前記対象からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を第 1 の時点で第 1 の対象試料で検出することであって、前記薬剤が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出することと、

b) 後続の時点で得られる骨髄細胞を含む後続の試料を使用して、ステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量または活性を比較することと、を含み、

前記第 1 の試料からの前記骨髄細胞からの量及び / または活性と比較した、前記後続の

10

20

30

40

50

試料からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の欠如、または低減が、前記対象の骨髄細胞が、上方制御された炎症性表現型を有することを示すか、あるいは

前記第 1 の試料からの前記骨髄細胞からの量及び / または活性と比較した、前記後続の試料からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の存在、または増加は、前記対象の骨髄細胞が、下方制御された炎症性表現型を有することを示し、任意に、

a) 前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、

b) 前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養される骨髄細胞を含む、

c) 前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養されていない骨髄細胞を含む、

d) 前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、及び / または

e) 前記試料が、前記対象から得られた血液、血清、腫瘍周囲組織、及び / または腫瘍内組織を含む、前記方法。

【請求項 27】

i) 前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量または活性、及び / または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を、対象における骨髄細胞の炎症性表現型を増加させるための試験剤の有効性を評価するための指標として取得する方法であって、

a) 第 1 の時点で骨髄細胞を含む対象試料において検出することであって、i) 薬剤を使用して前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量または活性を検出することであって、前記薬剤が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出すること、及び / または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を検出する、前記検出することと、

b) 前記骨髄細胞が、前記試験剤と接触した後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び / または ii) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記試料における量及び / または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の欠如、または低減、及び / または前記後続の試料における ii) の増加は、前記試験剤が、前記対象における骨髄細胞の前記炎症性表現型を増加させることを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、前記比較することと、を含む、前記方法。

【請求項 28】

a) 前記薬剤と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 1 型及び / または M1 マクロファージの数を増加させる、

b) 前記薬剤と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 2 型及び / または M2 マクロファージの数を低減させる、

c) 前記骨髄細胞が、インビトロまたはエキスピボで接触する、

d) 前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、

e) 前記骨髄細胞が、前記薬剤と接触する前に精製及び / または培養される、

f) 前記骨髄細胞が、インピボで接触する、

g) 前記骨髄細胞が、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインピボで接触する、

h) 前記骨髄細胞が、組織微小環境内で接触する、

i) 前記方法が、前記骨髄細胞を、前記炎症性表現型を増加させる少なくとも 1 つの免

10

20

30

40

50

疫療法剤と接触することをさらに含み、任意に、前記疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、及び/または

j) 前記対象が、哺乳動物であり、任意に、前記哺乳動物が、非ヒト動物モデルまたはヒトである、

請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

i) 骨髄細胞内または骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性、及び/または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を、対象においてがんを治療するための試験剤の有効性を評価するための指標として取得する方法であって、

10

a) 第 1 の時点で骨髄細胞を含む対象試料において検出することであって、i) 薬剤を使用して骨髄細胞内または骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性を検出することであって、前記薬剤が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出すること、及び/または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を検出する、前記検出することと、

b) 前記薬剤の投与後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び/または ii) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記対象試料の前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上の量及び/または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性の欠如、または低減、及び/または前記後続時点での前記対象試料の前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上での ii) の増加は、前記試験剤が、前記対象における前記がんを治療することを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記比較することと、を含む、前記方法。

20

【請求項 30】

a) 前記第 1 の時点と前記後続の時点との間に、前記対象が、前記がんに対する治療を受けており、治療を完了しており、及び/または寛解している、

b) 前記第 1 及び/または少なくとも 1 つの後続の試料が、エキスビボ及びインビボ試料からなる群から選択される、

30

c) 前記第 1 及び/または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記がんの非ヒト動物モデルから得られる、

d) 前記第 1 及び/または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、

e) 前記試料が、前記対象から得られた細胞、血清、腫瘍周囲組織、及び/または腫瘍内組織を含む、

請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

細胞傷害性 T 細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する試験剤をスクリーニングするためのインビトロまたはエキスビボ方法であって

40

a) 前記試験剤と接触した骨髄細胞の存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び/または免疫チェックポイント療法とが接触することであって、前記試験剤が、薬剤を使用して決定される際に、骨髄細胞内または骨髄細胞上で表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性を調節し、前記薬剤が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記接触することと、

b) 前記試験剤と接触していない対照骨髄細胞の存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び/または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

c) b) と比較して a) において細胞傷害性 T 細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェッ

50

クポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する試験剤を同定することであって、任意に、骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記同定することと、を含む、前記方法。

【請求項32】

a) i) 前記がんにおける増殖する細胞の数の減少、及び/または ii) 前記がん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズの減少を決定することをさらに含む、

b) i) CD8+T細胞の数の増加、及び/または ii) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤する1型及び/またはM1マクロファージの数の増加を決定することをさらに含む、

c) 臨床的利益率、死亡までの生存期間、病理学的完全奏効、病理学的奏効の半定量的測定、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的安定疾患、無再発生存期間、無転移生存期間、無疾患生存期間、循環腫瘍細胞減少、循環マーカー応答、及びRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準によって測定された、表1に列挙される前記少なくとも1つの標的を調節する前記試験剤に対する応答性を決定することをさらに含む、及び/または

d) 前記がん細胞と少なくとも1つの追加のがん療法剤またはレジメンとが接触することをさらに含む、請求項31に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0649

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0649】

本発明は、いくつかの記載された実施形態に関して、ある程度の長さで、ある程度の特殊性をもって記載されてきたが、それが任意のかかる詳細または実施形態または特定の実施形態に限定されるべきであることは意図されず、しかし先行技術を考慮してかかる特許請求の範囲の可能な限り広い解釈を提供し、したがって、本発明によって包括される意図された範囲を効果的に包含するように、添付の特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片であって、SIGLEC-9ポリペプチドを発現する骨髄細胞と結合し、前記骨髄細胞の炎症性表現型を増加させ、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

(項目2)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、

a) 前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片との接触後に、

i) 表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCI、MHCI、インターロイキン1-ベータ(IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)の増加した発現及び/または分泌、

ii) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、TGFb、及び/またはIL-10の低減した発現及び/または分泌、

iii) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、GM-CSF、CCL3、CCL4、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、

iv) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加した比率、

v) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

10

20

30

40

50

v i) C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化の増加した動員、
v i i) 増加した C D 4 + ヘルパー T 細胞活性、
v i i i) C D 4 + ヘルパー T 細胞活性の増加した動員、
i x) 増加した N K 細胞活性、
x) N K 細胞の増加した動員、
x i) 増加した好中球活性、
x i i) 増加したマクロファージ及び / または樹状細胞活性、及び / または
x i i i) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び /
または樹状突起の数のうちの 1 つ以上をもたらすことにより、前記骨髄細胞の前記炎症性
表現型を増加させること、

10

b) 他の S I G L E C - 9 ファミリーメンバーと比較して S I G L E C - 9 と特異的に
結合すること、
c) 1 つ以上の S I G L E C - 9 ファミリーメンバーと交差反応することであって、任
意に、前記 S I G L E C - 9 ファミリーメンバーが、S I G L E C - 1、S I G L E C -
2、S I G L E C - 3、S I G L E C - 4、S I G L E C - 5、S I G L E C - 6、S I
G L E C - 7、S I G L E C - 8、S I G L E C - 10、S I G L E C - 11、及び S I
G L E C - 12 からなる群から選択される、前記交差反応すること、

20

d) 1 つ以上の他の S I G L E C - 9 ファミリーメンバーよりも少なくとも 1 . 1 倍の
大きさをヒト S I G L E C - 9 ポリペプチドと選択的に結合することであって、前記 1 つ
以上の S I G L E C - 9 ファミリーメンバーが、細胞上またはインビトロで発現される、
前記結合すること、
e) 任意に、E L I S A またはバイオレイヤー干渉法アッセイで測定した際に、約 0 .
0 0 0 0 1 ナノモル (n M) ~ 1 0 0 0 n M の k D で前記ヒト S I G L E C - 9 ポリペプ
チドと結合すること、

f) ヒト S I G L E C - 9 ポリペプチドの N 末端 I g V ドメインと結合すること、
g) S I G L E C - 9 の S I G L E C - 9 リガンドとの結合に競合する、阻害する、ま
たは遮断すること、

h) カニクイザル S I G L E C - 9 ポリペプチドと交差反応すること、
i) 表 2 に列挙される、S I G L E C - 9 ポリペプチドまたはその抗原結合断片と結合
する抗体と競合または交差競合すること、

30

j) 本明細書に記載の A T C C に寄託されたモノクローナル抗体として入手可能である
こと、
k) 非刺激単球を活性化しないこと、

l) S I G L E C - 9 発現細胞に対する A D C C 活性を有しないこと、
m) S I G L E C - 9 発現細胞に対する C D C 活性を有しないこと、
n) S I G L E C - 9 発現細胞との結合及び / または S I G L E C - 9 発現細胞による
内在化の際に、S I G L E C - 9 発現細胞を殺傷しないこと、

o) 別の治療的部分と複合されていないことであって、任意に、前記別の治療的部分が
細胞傷害剤である、前記複合されていないこと、及び / または
p) インビボで抗腫瘍活性を有すること、の特徴のうちの 1 つ以上を有する、項目 1 に
記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

40

(項目 3)
前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、
a) 表 2 に列挙される配列からなる群から選択される重鎖 C D R 配列と少なくとも約 9
0 % の同一性を有する重鎖 C D R 配列、及び / または
b) 表 2 に列挙される配列からなる群から選択される軽鎖 C D R 配列と少なくとも約 9
0 % の同一性を有する軽鎖 C D R 配列を含む、項目 1 または 2 に記載のモノクローナル抗
体、またはその抗原結合断片。

(項目 4)
前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、

50

a) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖配列と少なくとも約 90% の同一性を有する重鎖配列、及び / または

b) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖配列と少なくとも約 90% の同一性を有する軽鎖配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 5)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、

a) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖 C D R 配列、及び / または

b) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖 C D R 配列を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 6)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、

a) 表 2 に列挙される重鎖配列からなる群から選択される重鎖配列、及び / または

b) 表 2 に列挙される軽鎖配列からなる群から選択される軽鎖配列を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 7)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、キメラ、ヒト化、ネズミ、またはヒトである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 8)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、及び / または F c ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 9)

F v、F a v、F (a b ') 2、F a b '、d s F v、s c F v、s c (F v) 2、F d e、s d F v、単ドメイン抗体 (d A b)、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

(項目 10)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、I g A 2、I g D、I g E、及び I g M からなる群から選択される免疫グロブリン定常ドメインを含む、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 11)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、ヒト免疫グロブリンに由来する定常ドメインを含む、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 12)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、薬剤と複合され、任意に、前記薬剤が、結合タンパク質、酵素、薬物、化学療法剤、生物学的剤、毒素、放射性核種、免疫調節剤、検出可能部分、及びタグからなる群から選択される、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片。

(項目 13)

治療有効量の項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

(項目 14)

前記薬学的に許容される担体または賦形剤が、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、防腐剤、及びアジュバントからなる群から選択される、項目 13 に記載の薬学的組成物。

(項目 15)

10

20

30

40

50

前記薬学的組成物が、約20 EUエンドトキシン/mg未満のタンパク質を有する、項目13または14に記載の薬学的組成物。

(項目16)

前記薬学的組成物が、約1 EUエンドトキシン/mg未満のタンパク質を有する、項目13～15のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目17)

単離核酸分子であって、i)項目1～12のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする核酸の補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするか、ii)項目1～12のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする核酸と、その全長にわたって少なくとも約90%の同一性を有する配列を有するか、またはiii)表2に列挙されるポリペプチド配列からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドをコードする、前記単離核酸分子。

10

(項目18)

項目17に記載の核酸によってコードされる、単離免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチド。

(項目19)

項目17に記載の単離核酸を含むベクターであって、任意に、前記ベクターが、発現ベクターである、前記ベクター。

20

(項目20)

項目17に記載の単離核酸を含む宿主細胞であって、

a)項目1～12のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を発現し、

b)項目18に記載の免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチドを含み、

c)項目19に記載のベクターを含み、及び/または

d)ATCC寄託受託番号の下で寄託されたモノクローナル抗体としてアクセス可能である、前記宿主細胞。

(項目21)

項目1～12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を含むデバイスまたはキットであって、前記デバイスまたはキットが、前記少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を検出するための標識、または前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を含む複合体を含む、前記デバイスまたはキット。

30

(項目22)

項目13～20のいずれか1項に記載の薬学的組成物、単離核酸分子、単離免疫グロブリン重鎖及び/または軽鎖ポリペプチド、ベクター、及び/または宿主細胞を含む、デバイスまたはキット。

(項目23)

項目1～12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を産生する方法であって、(i)前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の発現を可能にするのに好適な条件下で、少なくとも1つの項目1～12のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片をコードする配列を含む核酸によって形質転換されている形質転換宿主細胞を培養するステップと、(ii)発現されたモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片を回収するステップと、を含む、前記方法。

40

(項目24)

SIGLEC-9ポリペプチドの存在またはレベルを検出する方法であって、試料を取得することと、項目1～12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片の使用によって前記試料中の前記ポリペプチドを検出するこ

50

とと、を含む、前記方法。

(項目25)

前記少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、前記S I G L E C - 9ポリペプチドと複合体を形成し、前記複合体が、酵素結合免疫吸着アッセイ(E L I S A)、放射免疫アッセイ(R I A)、免疫化学アッセイ、ウエスタンブロット、質量分析アッセイ、核磁気共鳴アッセイ、または細胞内フローアッセイを使用する形態で検出される、項目24に記載の方法。

(項目26)

項目1~20のいずれか1項に記載の薬剤との接触後に、増加した炎症性表現型を有する骨髄細胞を生成する方法であって、骨髄細胞を有効量の前記薬剤と接触させることを含み、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記方法。

10

(項目27)

増加した炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片との接触後に、

a) 表面抗原分類80(C D 8 0)、C D 8 6、M H C I I、M H C I、インターロイキン1-ベータ(I L - 1)、I L - 6、C C L 3、C C L 4、C X C L 1 0、C X C L 9、G M - C S F、及び/または腫瘍壊死因子アルファ(T N F -)の増加した発現及び/または分泌、

b) C D 2 0 6、C D 1 6 3、C D 1 6、C D 5 3、V S I G 4、P S G L - 1、T G F b、及び/またはI L - 1 0の低減した発現及び/または分泌、

20

c) I L - 1、T N F -、I L - 1 2、I L - 1 8、G M - C S F、C C L 3、C C L 4、及びI L - 2 3からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、

d) I L - 1 0の発現に対するI L - 1、I L - 6、及び/またはT N F - の発現の増加した比率、

e) 増加したC D 8 + 細胞傷害性T細胞活性化、

f) C D 8 + 細胞傷害性T細胞活性化の増加した動員、

g) 増加したC D 4 + ヘルパーT細胞活性、

h) C D 4 + ヘルパーT細胞活性の増加した動員、

30

i) 増加したNK細胞活性、

j) NK細胞の増加した動員、

k) 増加した好中球活性、

l) 増加したマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

m) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、項目25に記載の方法。

(項目28)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、前記細胞の集団内の1型及び/またはM1マクロファージの数を増加させ、及び/または2型及び/またはM2マクロファージの数を低減させる、項目26または27に記載の方法。

40

(項目29)

前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記モノクローナル抗体、またはその抗原結合断片が、i) 対i i)の比率を増加させ、前記細胞の集団内のi)が、1型及び/またはM1マクロファージであり、i i)が、2型及び/またはM2マクロファージである、項目26~28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファ

50

ージ (TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含む、項目26~29のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

前記骨髄細胞が、インピトロまたはエクスピボで接触する、項目26~30のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記骨髄細胞が、前記薬剤と接触する前に精製及び/または培養される、項目31または32に記載の方法。

(項目34)

前記骨髄細胞が、インピボで接触する、項目26~33のいずれか1項に記載の方法。

(項目35)

前記骨髄細胞が、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインピボで接触する、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記骨髄細胞が、組織微小環境内で接触する、項目34または35に記載の方法。

(項目37)

前記骨髄細胞が、前記炎症性表現型を調節する少なくとも1つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、項目26~36のいずれか1項に記載の方法。

(項目38)

項目26~37のいずれか1項に記載の方法に従って生成された骨髄細胞を含む、組成物であって、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記組成物。

(項目39)

項目1~20のいずれか1項に記載の薬剤との接触後に、対象における骨髄細胞の炎症性表現型を増加させる方法であって、有効量の前記薬剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目40)

前記増加した炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、前記薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCI、MHCII、インターロイキン1-ベータ (IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (TNF-) の増加した発現及び/または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSIG4、PSGL-1、及び/またはIL-10の低減した発現及び/または分泌、

c) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加した分泌、

d) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の増加した比率、

e) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

f) 増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、

g) 増加したNK細胞活性、

h) 増加した好中球活性、

i) 増加したマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

j) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、項目39に記載の方法。

(項目41)

10

20

30

40

50

前記薬剤または複数の薬剤が、1型及び/またはM1マクロファージの数を増加させ、2型及び/またはM2マクロファージの数を低減させ、及び/またはi)対ii)の比率を増加させ、前記対象におけるi)が、1型及び/またはM1マクロファージであり、ii)が、2型及び/またはM2マクロファージである、項目39または40に記載の方法。

(項目42)

前記対象における細胞傷害性CD8+T細胞の数及び/または活性が、前記薬剤の投与後に増加する、項目39~41のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含む、項目39~42のいずれか1項に記載の方法。

10

(項目44)

前記薬剤が、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで投与される、項目39~43のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記薬剤が、組織微小環境内の前記骨髄細胞と接触する、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記骨髄細胞が、前記炎症性表現型を調節する少なくとも1つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、項目39~45のいずれか1項に記載の方法。

20

(項目47)

対象において炎症を増加する方法であって、有効量の項目1~20のいずれか1項に記載の薬剤と接触した骨髄細胞を前記対象に投与することを含み、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記方法。

(項目48)

前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含む、項目47に記載の方法。

30

(項目49)

前記骨髄細胞が、前記対象の骨髄細胞と比較して、遺伝子操作された、自家、同系、または同種異系である、項目47または48に記載の方法。

(項目50)

前記薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される、項目47~49のいずれか1項に記載の方法。

(項目51)

細胞傷害性CD8+T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対する対象におけるがん細胞を感作する方法であって、治療有効量の項目1~20のいずれか1項に記載の薬剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

40

(項目52)

細胞傷害性CD8+T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対するがん罹患する対象におけるがん細胞を感作する方法であって、治療有効量の項目1~20のいずれか1項に記載の薬剤と接触した骨髄細胞を前記対象に投与することを含み、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記方法。

(項目53)

50

前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含む、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記骨髄細胞が、前記対象の骨髄細胞と比較して、遺伝子操作された、自家、同系、または同種異系である、項目52または53に記載の方法。

(項目55)

前記薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される、項目51~54のいずれか1項に記載の方法。

(項目56)

前記対象に少なくとも1つの免疫療法を施すことによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記免疫療法が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、項目51~55のいずれか1項に記載の方法。

(項目57)

前記免疫チェックポイントが、PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTLA-4からなる群から選択される、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記免疫チェックポイントが、PD-1である、項目57に記載の方法。

(項目59)

がんを治療するための追加の治療剤またはレジメンを前記対象に投与することによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意に、前記追加の治療剤またはレジメンが、キメラ抗原受容体、化学療法、放射線、標的療法、及び手術からなる群から選択される、項目51~58のいずれか1項に記載の方法。

(項目60)

前記薬剤が、前記がんにおける増殖細胞の数を低減させ、及び/または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減させる、項目51~59のいずれか1項に記載の方法。

(項目61)

前記薬剤が、前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するCD8+T細胞の量及び/または活性を増加させる、項目51~60のいずれか1項に記載の方法。

(項目62)

前記薬剤が、a)前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM1マクロファージの量及び/または活性を増加させる、及び/またはb)前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM2マクロファージの量及び/または活性を低減させる、項目51~61のいずれか1項に記載の方法。

(項目63)

前記がんを治療するための少なくとも1つの追加療法またはレジメンを前記対象に施すことをさらに含む、項目51~62のいずれか1項に記載の方法。

(項目64)

前記療法が、前記薬剤を投与する前、同時、または後である、項目51~63のいずれか1項に記載の方法。

(項目65)

少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができる骨髄細胞を同定する方法であって、

a)薬剤を使用して前記骨髄細胞からの表1に列挙される少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することであって、前記薬剤が、項目1~12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記決定することと、

10

20

30

40

50

b) 前記薬剤を使用して対照中の前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性を比較することと、を含み、

前記少なくとも1つの標的の対照量及び/または活性と比較した、前記骨髓細胞における表1に列挙される前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性の存在、または増加は、前記骨髓細胞が、前記少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができることを示し、任意に、前記骨髓細胞が、抑制性骨髓細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記方法。

(項目66)

表1に列挙される前記少なくとも1つの標的を調節する薬剤と前記細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記対象が、前記少なくとも1つの標的を調節することによって炎症性表現型を増加させることから利益を得ないと決定された場合、表1に列挙される前記少なくとも1つの標的を調節する薬剤以外のがん療法と前記細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、項目65に記載の方法。

(項目68)

前記がん療法が、免疫療法である、項目67に記載の方法。

(項目69)

免疫応答を増加させる少なくとも1つの追加の薬剤と前記細胞を接触させること、及び/または投与することをさらに含む、項目65~68のいずれか1項に記載の方法。

(項目70)

前記追加の薬剤が、標的療法、化学療法、放射線療法、及び/またはホルモン療法からなる群から選択される、項目69に記載の方法。

(項目71)

前記対照が、前記対象が属する同じ種のメンバーからのものである、項目65~70のいずれか1項に記載の方法。

(項目72)

前記対照が、細胞を含む試料である、項目65~71のいずれか1項に記載の方法。

(項目73)

前記対象が、がん罹患している、項目65~72のいずれか1項に記載の方法。

(項目74)

前記対照が、前記対象からのがん試料である、項目65~73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

前記対照が、前記対象からの非がん試料である、項目65~73のいずれか1項に記載の方法。

(項目76)

がん罹患した対象の臨床転帰を予測するための方法であって、

a) 薬剤を使用して前記対象からの骨髓細胞からの表1に列挙される少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することであって、前記薬剤が、項目1~項目12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記決定することと、

b) 前記薬剤を使用して不良な臨床転帰を有する対照からの前記少なくとも1つの標的の量及び/または活性を決定することと、

c) 前記対象試料及び前記対照の対象からの前記試料における少なくとも1つの標的の量及び/または活性を比較することと、を含み、

前記対照における量及び/または活性と比較した、前記対象からの前記骨髓細胞からの

10

20

30

40

50

表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の存在、または増加は、前記対象が、不良な臨床転帰を有しないことを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、前記方法。
(項目 77)

対象における骨髄細胞の炎症性表現型をモニタリングするための方法であって、
a) 薬剤を使用して前記対象からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性を第 1 の時点で第 1 の対象試料で検出することであって、前記薬剤が、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出することと、
b) 後続の時点で得られる骨髄細胞を含む後続の試料を使用して、ステップ a) を繰り返すことと、
c) ステップ a) 及び b) で検出された表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量または活性を比較することと、を含み、

前記第 1 の試料からの前記骨髄細胞からの量及び / または活性と比較した、前記後続の試料からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の欠如、または低減が、前記対象の骨髄細胞が、上方制御された炎症性表現型を有することを示すか、あるいは

前記第 1 の試料からの前記骨髄細胞からの量及び / または活性と比較した、前記後続の試料からの前記骨髄細胞からの表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の存在、または増加は、前記対象の骨髄細胞が、下方制御された炎症性表現型を有することを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び / または樹状細胞を含む、前記方法。
(項目 78)

前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養される骨髄細胞を含む、項目 77 に記載の方法。
(項目 79)

前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養されていない骨髄細胞を含む、項目 77 に記載の方法。
(項目 80)

前記第 1 及び / または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、項目 77 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 81)

前記試料が、前記対象から得られた血液、血清、腫瘍周囲組織、及び / または腫瘍内組織を含む、項目 77 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 82)

対象における骨髄細胞の炎症性表現型を増加させるための試験剤の有効性を評価する方法であって、

a) 第 1 の時点で骨髄細胞を含む対象試料において検出することであって、i) 薬剤を使用して前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量または活性を検出することであって、前記薬剤が、項目 1 ~ 項目 12 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出すること、及び / または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を検出する、前記検出することと、

b) 前記骨髄細胞が、前記試験剤と接触した後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び / または ii) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記試料における量及び / または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び / または活性の欠如、または低減、及び / または前記後続の試料における ii) の増加は、前記試験剤が、前記対象における骨髄細胞の前記炎症性表現型を増加させることを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞

10

20

30

40

50

単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記比較することと、を含む、前記方法。

(項目 8 3)

前記薬剤と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 1 型及び/または M 1 マクロファージの数を増加させる、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記薬剤と接触した前記骨髄細胞が、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 2 型及び/または M 2 マクロファージの数を低減させる、項目 8 2 または 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記骨髄細胞が、インピトロまたはエキスピボで接触する、項目 8 2 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記骨髄細胞が、前記薬剤と接触する前に精製及び/または培養される、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記骨髄細胞が、インピボで接触する、項目 8 2 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 9)

前記骨髄細胞が、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインピボで接触する、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記骨髄細胞が、組織微小環境内で接触する、項目 8 8 または 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記骨髄細胞が、前記炎症性表現型を調節する少なくとも 1 つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び/またはウイルスを含む、項目 8 2 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記対象が、哺乳動物である、項目 8 2 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 3)

前記哺乳動物が、非ヒト動物モデルまたはヒトである、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

対象においてがんを治療するための試験剤の有効性を評価する方法であって、

a) 第 1 の時点に骨髄細胞を含む対象試料において検出することであって、i) 薬剤を使用して骨髄細胞内または骨髄細胞上にある表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性を検出することであって、前記薬剤が、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記検出すること、及び/または ii) 前記骨髄細胞の炎症性表現型を検出する、前記検出することと、

b) 前記薬剤の投与後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び/または ii) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記対象試料の前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上の量及び/または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的の量及び/または活性の欠如、または低減、及び/または前記後続時点での前記対象試料の前記骨髄細胞内または前記骨髄細胞上での ii) の増加は、前記試験剤が、前記対象における前記がんを治療することを示し、任意に、前記骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ

10

20

30

40

50

ジ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記比較することと、を含む、前記方法。
(項目95)

前記第1の時点と前記後続の時点との間に、前記対象が、前記がんに対する治療を受けており、治療を完了しており、及び/または寛解している、項目94に記載の方法。
(項目96)

前記第1及び/または少なくとも1つの後続の試料が、エキスピボ及びインピボ試料からなる群から選択される、項目94または95に記載の方法。
(項目97)

前記第1及び/または少なくとも1つの後続の試料が、前記がんの非ヒト動物モデルから得られる、項目94～96のいずれか1項に記載の方法。

(項目98)

前記第1及び/または少なくとも1つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、項目94～97のいずれか1項に記載の方法。
(項目99)

前記試料が、前記対象から得られた細胞、血清、腫瘍周囲組織、及び/または腫瘍内組織を含む、項目94～98のいずれか1項に記載の方法。
(項目100)

細胞傷害性T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する試験剤をスクリーニングするための方法であって、

a) 前記試験剤と接触した骨髄細胞の存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び/または免疫チェックポイント療法とが接触することであって、前記試験剤が、薬剤を使用して決定される際に、骨髄細胞内または骨髄細胞上で表1に列挙される少なくとも1つの標的の量及び/または活性を調節し、前記薬剤が、項目1～12のいずれか1項に記載の少なくとも1つのモノクローナル抗体、またはその抗原結合断片である、前記接触することと、

b) 前記試験剤と接触していない対照骨髄細胞の存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び/または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

c) b)と比較してa)において細胞傷害性T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性T細胞媒介性殺傷及び/または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する試験剤を同定することであって、任意に、骨髄細胞が、抑制性骨髄細胞、単球、マクロファージ、好中球、及び/または樹状細胞を含む、前記同定することと、を含む、前記方法。

(項目101)

前記接触するステップが、インピボ、エキスピボ、またはインピトロで生じる、項目100に記載の方法。
(項目102)

i) 前記がんにおける増殖する細胞の数の減少、及び/またはii) 前記がん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズの減少を決定することをさらに含む、項目100または101に記載の方法。
(項目103)

i) CD8+T細胞の数の増加、及び/またはii) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤する1型及び/またはM1マクロファージの数の増加を決定することをさらに含む、項目100～102のいずれか1項に記載の方法。
(項目104)

臨床的利益率、死亡までの生存期間、病理学的完全奏効、病理学的奏効の半定量的測定、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的安定疾患、無再発生存期間、無転移生存期間、無疾患生存期間、循環腫瘍細胞減少、循環マーカー応答、及びRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準によって測定された、表1に列挙される前記少なくとも1つの標的を調節する前記試験剤に対する応答性を決定することをさらに含む、項目100～103のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目105)

前記がん細胞と少なくとも1つの追加のがん療法剤またはレジメンとが接触することをさらに含む、項目100～104のいずれか1項に記載の方法。

(項目106)

調節された炎症性表現型を有する前記骨髄細胞が、

a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ (IL-1)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (TNF-) の調節された発現、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び/またはIL-10の調節された発現、

c) IL-1、TNF-、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの調節された分泌、

d) IL-10の発現に対するIL-1、IL-6、及び/またはTNF-の発現の調節された比率、

e) 調節されたCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

f) 調節されたCD4+ヘルパーT細胞活性、

g) 調節されたNK細胞活性、

h) 調節された好中球活性、

i) 調節されたマクロファージ及び/または樹状細胞活性、及び/または

j) 顕微鏡法で評価した際の、調節された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、項目1～105のいずれか1項に記載の組成物または方法。

(項目107)

前記細胞及び/または骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ (TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意に、前記細胞及び/または骨髄細胞が、SIGLEC-9を発現するか、または発現すると決定される、項目1～106のいずれか1項に記載の組成物または方法。

(項目108)

前記ヒトSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸配列を有し、及び/または前記カニクイザルSIGLEC-9ポリペプチドが、配列番号7のアミノ酸配列を有する、項目1～107のいずれか1項に記載の組成物または方法。

(項目109)

前記がんは、マクロファージが浸潤した固形腫瘍であり、前記浸潤性マクロファージが、前記腫瘍または前記腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び/または数の少なくとも約5%を表し、及び/または前記がんが、中皮腫、腎臓腎明細胞癌、膠芽腫、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膵臓腺癌、乳房浸潤癌、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、脳低悪性度神経膠腫、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、食道癌、多形性膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎臓、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、卵巣漿液性、嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、胸腺腫、甲状腺癌、子宮癌肉腫、子宮体子宮内膜癌、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される、項目1～108のいずれか1項に記載の組成物または方法。

(項目110)

前記骨髄細胞が、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ (TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び/またはCD11b+/CD

10

20

30

40

50

1 4 + 細胞を含み、任意に、前記骨髄細胞が、T A M 及び / または M 2 マクロファージである、項目 1 0 9 に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 1)

前記骨髄系細胞が、S I G L E C - 9 を発現するか、または発現すると決定される、項目 1 0 9 または 1 1 0 に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 2)

前記骨髄細胞が、初代骨髄細胞である、項目 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 項に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 3)

前記骨髄細胞が、組織微小環境内に含まれる、項目 1 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物または方法。

10

(項目 1 1 4)

前記骨髄細胞が、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、項目 1 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 5)

前記対象が、哺乳動物である、項目 1 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 6)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 1 1 5 に記載の組成物または方法。

(項目 1 1 7)

前記ヒトが、がん罹患している、項目 1 1 6 に記載の組成物または方法。

20

30

40

50