(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-505600
(P2024-505600A)
(43)公表日　令和6年2月6日(2024.2.6)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		4B063
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	ZNA	4B065
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46		4C084
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全124頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-571242(P2023-571242)
(86)(22)出願日　令和4年2月2日(2022.2.2)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月29日(2023.9.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/014881
(87)国際公開番号　WO2022/169825
(87)国際公開日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(31)優先権主張番号　63/145,394
(32)優先日　令和3年2月3日(2021.2.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/148,016
(32)優先日　令和3年2月10日(2021.2.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/161,325
最終頁に続く

(71)出願人　523292304
モーツァルト セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０９， シアトル， フェアビュー アベニュー ５００， スイート ６００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　結合剤およびそれを使用する方法

(57)【要約】
本発明は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞に特異的に結合する結合剤、および疾患または障害、例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患、がんまたは感染性疾患の処置におけるそれらの使用を提供する。結合剤、およびＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の活性をモジュレートするためのそれらの使用の方法が、本明細書で提供される。結合剤は、二特異性または多特異性であり、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの表面上で発現される抗原に特異的に結合する。

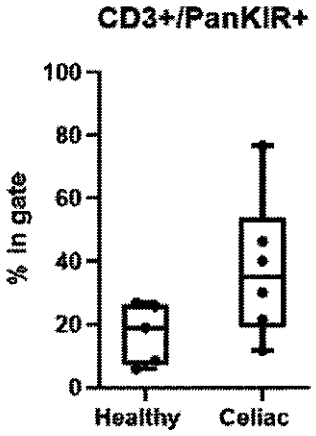


FIG. 8A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
第１の抗原に特異的に結合する第１の結合ドメインであって、前記第１の抗原が、ＫＩＲタンパク質以外の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）上で発現される抗原から選択される、第１の結合ドメイン；および
阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する第２の結合ドメイン
を含む結合剤であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに結合する、結合剤。
【請求項２】
前記第１の抗原が、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢからなる群から選択される、請求項１に記載の結合剤。
【請求項３】
前記第１の抗原が、抗原の以下の群：
ａ．ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲ；
ｂ．ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２；
ｃ．ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢ；
ｄ．ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９；
ｅ．ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３およびＣＸＣＲ５；
ｆ．ＰＤ－１、ＩＣＯＳおよびＣＸＣＲ３；
ｇ．ＣＤ３、ＣＤ５およびＣＤ８；ならびに
ｈ．ＣＤ３およびＣＤ８
から選択される、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合ドメイン。
【請求項４】
二特異性抗体、ダイアボディ、抗体Ｆｃ融合物、ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ$_1$－Ｆｃ－ｓｃＦｖ$_2$、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ／クアドローマ、ツーインワンＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ＢｉＴｅ、ＤＡＲＴ、クロスマブ、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アームタンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、ＤＡＲＴ－Ｆｃ、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎまたはアドネクチンである、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項５】
前記第１または第２の結合ドメインのいずれかが、抗体またはその抗原結合部分から選択され、他方の結合ドメインが、抗体断片である、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項６】
前記抗原結合部分が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖまたは単一ドメイン抗体である、請求項５に記載の結合剤。
【請求項７】

前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項８】
前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項９】
前記第１の結合ドメインが、ＣＤ３またはＣＤ３のサブユニット、必要に応じてＣＤ３イプシロンに特異的に結合する、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項１０】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬのアミノ酸配列が、
ａ．それぞれ、配列番号１および配列番号２；
ｂ．それぞれ、配列番号９および配列番号１０；
ｃ．それぞれ、配列番号１７および配列番号１８；
ｄ．それぞれ、配列番号２５および配列番号２６；
ｅ．それぞれ、配列番号３３および配列番号３４；
ｆ．それぞれ、配列番号４１および配列番号３４；
ｇ．それぞれ、配列番号４５および配列番号３４；
ｈ．それぞれ、配列番号４９および配列番号５０；
ｉ．それぞれ、配列番号５７および配列番号５８；
ｊ．それぞれ、配列番号６５および配列番号６６；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６５および配列番号１６６
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択される、請求項９に記載の結合剤。
【請求項１１】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、前記ＣＤＲが、
ａ．それぞれ、配列番号３～配列番号８；
ｂ．それぞれ、配列番号１１～配列番号１６；
ｃ．それぞれ、配列番号１９～配列番号２４；
ｄ．それぞれ、配列番号２７～配列番号３２；
ｅ．それぞれ、配列番号３５～配列番号４０；
ｆ．それぞれ、配列番号４２～配列番号４４および配列番号３８～配列番号４０；
ｇ．それぞれ、配列番号４６～配列番号４８および配列番号３８～配列番号４０；
ｈ．それぞれ、配列番号５１～配列番号５６；
ｉ．それぞれ、配列番号５９～配列番号６４；
ｊ．それぞれ、配列番号６７～配列番号７２；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６７～６９および１６７～１６９
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する、請求項９に記載の結合剤。
【請求項１２】
前記第１の結合ドメインが、ＣＤ８またはＣＤ８のサブユニット、必要に応じてＣＤ８アルファに特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項１３】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬ領域が、
ａ．それぞれ、配列番号７３および配列番号７４；ならびに
ｂ．それぞれ、配列番号８１および配列番号８２
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する；
または前記第１の結合ドメインが、ＶＨＨ鎖を含み、前記ＶＨＨ鎖が、

ｃ．配列番号８９；
ｄ．配列番号９３；および
ｅ．配列番号９７
からなる群に示されるアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項１２に記載の結合剤。
【請求項１４】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、前記ＣＤＲが、
ａ．それぞれ、配列番号７５～配列番号８０；もしくは
ｂ．それぞれ、配列番号８３～配列番号８８
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する；
または前記第１の結合ドメインが、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有するＶＨＨ鎖を含み、前記ＶＨＨのＣＤＲが、
ｃ．それぞれ、配列番号９０～配列番号９２；
ｄ．それぞれ、配列番号９４～配列番号９６；および
ｅ．それぞれ、配列番号９８～配列番号１００
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する、請求項１２に記載の結合剤。
【請求項１５】
前記第１の結合ドメインが、ＩＣＯＳに特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項１６】
前記第１の結合ドメインが、配列番号１７０のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１７１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１５に記載の結合剤。
【請求項１７】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１７２、１７３および１７４に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１７５、１７６および１７７に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項１５に記載の結合剤。
【請求項１８】
前記第１の結合ドメインが、ＰＤ－１に特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項１９】
前記第１の結合ドメインが、配列番号１７８のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１７９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１８に記載の結合剤。
【請求項２０】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１８０、１８１および１８２に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１８３、１８４および１８５に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項１８に記載の結合剤。
【請求項２１】
前記第１の結合ドメインが、ＣＸＣＲ３に特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項２２】
前記第１の結合ドメインが、配列番号１８６のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（Ｖ

Ｈ）および配列番号１８７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項２１に記載の結合剤。
【請求項２３】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１８８、１８９および１９０に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１９１、１９２および１９３に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項２１に記載の結合剤。
【請求項２４】
前記第１の結合ドメインが、ＣＤ５に特異的に結合する、請求項１から８のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項２５】
前記第１の結合ドメインが、配列番号１９４のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１９５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項２４に記載の結合剤。
【請求項２６】
前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１９６、１９７および１９８に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１９９、２００および２０１に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、請求項２４に記載の結合剤。
【請求項２７】
前記阻害性ＫＩＲタンパク質が、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２およびＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せから選択される、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項２８】
前記第２の結合ドメインが、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２に特異的に結合する、請求項２７に記載の結合剤。
【請求項２９】
前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬが、
ａ．それぞれ、配列番号１０１および配列番号１０２；
ｂ．それぞれ、配列番号１０９および配列番号１１０；
ｃ．それぞれ、配列番号１１７および配列番号１１８；
ｄ．それぞれ、配列番号１２５および配列番号１２６；
ｅ．それぞれ、配列番号１３３および配列番号１３４；
ｆ．それぞれ、配列番号１４１および配列番号１４２；
ｇ．それぞれ、配列番号１４９および配列番号１５０；ならびに
ｈ．それぞれ、配列番号１５７および配列番号１５８
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３０】
前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、前記ＣＤＲが、
ａ．それぞれ、配列番号１０３～配列番号１０８；
ｂ．それぞれ、配列番号１１１～配列番号１１６；
ｃ．それぞれ、配列番号１１９～配列番号１２４；
ｄ．それぞれ、配列番号１２７～配列番号１３２；
ｅ．それぞれ、配列番号１３５～配列番号１４０；

ｆ．それぞれ、配列番号１４３～配列番号１４８；
ｇ．それぞれ、配列番号１５１～配列番号１５６；ならびに
ｈ．それぞれ、配列番号１５９および配列番号１６４
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３１】
Ｆｃドメインを含有しない、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３２】
Ｆｃドメインをさらに含む、請求項１から３０のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３３】
前記Ｆｃドメインが、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４　Ｆｃドメインから選択される、請求項３２に記載の結合剤。
【請求項３４】
エフェクター機能活性を実質的に有さない、請求項３３に記載の結合剤。
【請求項３５】
前記ＦｃドメインがＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、請求項３２から３４のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３６】
前記ＦｃドメインがＩｇＧ１　Ｆｃヌルである、請求項３２から３５のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３７】
二価または四価である、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３８】
二特異性である、先行する請求項のいずれか一項に記載の結合剤。
【請求項３９】
請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項４０】
請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤をコードする核酸。
【請求項４１】
請求項４０に記載の核酸を含むベクター。
【請求項４２】
請求項４１に記載のベクターを含む細胞系。
【請求項４３】
自己免疫疾患を処置する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、前記対象における病原性免疫細胞の数または活性を減少させ、それにより、前記自己免疫疾患の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法。
【請求項４４】
病原性免疫細胞によって媒介される免疫応答を抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法。
【請求項４５】
自己抗原などの抗原に対する免疫応答を抑制する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、前記抗原または自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法。

【請求項４６】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、請求項４４に記載の方法。
【請求項４８】
前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記病原性免疫細胞が、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞または自己抗原提示樹状細胞である、請求項４３から４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記病原性免疫細胞が、自己抗原提示細胞である、請求項４３から４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
自己抗体の力価が、前記対象において減少する、請求項４５に記載の方法。
【請求項５２】
前記対象が、セリアック病、クローン病、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、重症筋無力症、心筋炎、多発性硬化症（ＭＳ）、天疱瘡／類天疱瘡、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される自己免疫疾患からなる群から選択される自己免疫疾患を有する、請求項４３から５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記自己免疫疾患が、セリアック病、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、多発性硬化症（ＭＳ）、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項４３から５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、請求項４３から５

９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、請求項４３から６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
免疫抑制剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項４３から６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、請求項４３から６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記処置転帰の改善が、疾患再燃の頻度もしくは重症度の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、または前記自己免疫疾患に関連する症状の自己報告の低減である、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記結合剤が、静脈内投与される、請求項４３から６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記結合剤が、皮下投与される、請求項４３から６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項４３から６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、請求項４３から６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己免疫疾患の処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項７０】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる病原性免疫細胞による免疫応答の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項７１】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己抗体力価の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項７２】
がんを処置する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、前記がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法。
【請求項７３】
がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、前記がん抗原に対する前記免疫応答が増加する、方法。
【請求項７４】
がんを処置する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または

請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、前記がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。

【請求項７５】

がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、前記がん抗原に対する前記免疫応答が増加する、方法。

【請求項７６】

前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、請求項７３または請求項７５に記載の方法。

【請求項７７】

前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、請求項７３に記載の方法。

【請求項７８】

前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】

前記免疫応答の増加が、がん細胞の低減または免疫抑制性免疫細胞の枯渇を含む、請求項７３および７５から７８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８０】

前記対象における前記がん細胞が減少する、請求項７２から７９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８１】

前記がんが、癌、リンパ腫、芽腫、肉腫、骨髄腫および白血病からなる群から選択される、請求項７２から８０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８２】

前記がんが、固形腫瘍、例えば、乳房、子宮頸部、卵巣、肺、ＣＲＣ（および腸の他のがん）、皮膚、食道、腺癌、膀胱および前立腺；ならびにリンパ腫からなる群から選択される、請求項７２から８１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８３】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８４】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８５】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８６】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８７】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８８】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項７２から８２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８９】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、請求項７２から８８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９０】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、請求項７２から８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９１】
化学療法剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項７２から９０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９２】
前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、請求項７２から９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
前記処置転帰の改善が、部分奏効または完全奏効である、請求項９２に記載の方法。
【請求項９４】
前記処置転帰の改善が寛解である、請求項９２に記載の方法。
【請求項９５】
前記結合剤が、静脈内投与される、請求項７２から９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９６】
前記結合剤が、皮下投与される、請求項７２から９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項７２から９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象におけるがんの処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項９９】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる免疫抑制性免疫細胞による免疫抑制の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１００】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における腫瘍負荷の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１０１】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象におけるがんの処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
【請求項１０２】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
【請求項１０３】
対象における腫瘍負荷の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤ

ＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
【請求項１０４】
感染症を処置する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、前記感染症の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法。
【請求項１０５】
感染症によって引き起こされる感染細胞に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それによる、前記感染細胞に対する前記免疫応答の、方法。
【請求項１０６】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０８】
前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、請求項１０７に記載の方法。
【請求項１０９】
前記免疫応答が、感染細胞の低減、またはＣＤ４＋Ｔ調節性細胞および寛容性ＤＣから選択される免疫抑制性免疫細胞の低減を含む、請求項１０４から１０８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１０】
前記対象における感染細胞の数が減少する、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記感染症が、細菌疾患、全身性真菌疾患、リケッチア疾患、寄生生物疾患およびウイルス疾患から選択される、請求項１０４から１１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１２】
前記感染症が、ＨＩＶ感染症、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染症、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染症、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）感染症、コロナウイルス感染症、例えば、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ２感染症（Ｃｏｖｉｄ－１９）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）感染症およびインフルエンザウイルス感染症からなる群から選択される、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１４】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１５】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１６】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１７】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパ

ク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１８】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１０４から１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１９】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、請求項１０４から１１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２０】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、請求項１０４から１１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２１】
抗微生物剤または抗ウイルス剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項１０４から１２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２２】
前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、請求項１０４から１２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２３】
前記処置転帰の改善が、感染症または感染細胞の低減である、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２４】
前記結合剤が、静脈内投与される、請求項１０４から１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２５】
前記結合剤が、皮下投与される、請求項１０４から１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２６】
前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１０４から１２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２７】
前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、請求項１０４から１２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２８】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における感染症の処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１２９】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、免疫抑制性免疫細胞を抑制することによる免疫応答の刺激のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１３０】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における感染症または感染細胞の低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１３１】
移植後の移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の発症を低減または予防する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、ＧＶＨＤの少なくとも１つの症状を低減または緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法。
【請求項１３２】

移植を受けた対象を処置する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、ＧＶＨＤが低減または抑制される、方法。

【請求項１３３】

移植を受けた対象を処置する方法であって、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、ＧＶＨＤの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。

【請求項１３４】

移植に対するＧＶＨＤを抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、ＧＶＨＤまたはその症状が減少し、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。

【請求項１３５】

前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、請求項１３２または請求項１３４に記載の方法。

【請求項１３６】

前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、請求項１３２に記載の方法。

【請求項１３７】

前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、請求項１３６に記載の方法。

【請求項１３８】

前記低減または減少されたＧＶＨＤが、ＧＶＨＤにおいて活性なＣＤ４＋Ｔ細胞における低減を含む、請求項１３２および１３４から１３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３９】

前記移植が、臓器移植、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植、および骨髄移植からなる群から選択される、請求項１３１から１３８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４０】

前記移植が、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、または骨髄移植である、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１４１】

前記移植が同種異系である、請求項１３１から１４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４２】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４３】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４４】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４５】

前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４６】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４７】
前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、請求項１３１から１４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４８】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、請求項１３１から１４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４９】
前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、請求項１３１から１４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５０】
免疫抑制剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項１３１から１４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５１】
前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、請求項１３１から１５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５２】
前記処置転帰の改善が、ＧＶＨＤに関連する症状の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、ＧＶＨＤによって影響される組織における病変の低減、宿主組織に対する有害作用に関連する免疫応答に関連する症状の自己報告の低減、移植生着の改善もしくは延長、１つもしくは複数の症状の軽減、および／または前記移植の拒絶の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速、または広範な免疫抑制剤、例えば、コルチコステロイドの使用の減少による移植生着の延長である、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５３】
前記結合剤が、静脈内投与される、請求項１３１から１５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５４】
前記結合剤が、皮下投与される、請求項１３１から１５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５５】
対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１５６】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１５７】
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる移植に関連するＧＶＨＤの低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１５８】
移植に対するＧＶＨＤの低減のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
【請求項１５９】

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

【請求項１６０】

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

【請求項１６１】

ＧＶＨＤを低減させるために移植を受けた対象におけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、請求項１から３８のいずれか一項に記載の結合剤または請求項３９に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

配列表に関する陳述

本出願に関連する配列表は、紙コピーの代わりにテキストフォーマットで提供され、これにより参照により本明細書に組み込まれる。この配列表を含有するテキストファイルの名称は、６７０１５１＿４０３ＷＯ＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔである。このテキストファイルは、８５ＫＢであり、２０２２年１月２０日に作成され、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出されている。

【背景技術】

【０００２】

背景

免疫系には、自然免疫および適応免疫系が含まれる。適応免疫系は、Ｔ細胞サブセットおよびＢ細胞サブセットを含むいくつかの細胞サブタイプを有する。Ｔ細胞サブセットには、ナイーブＴリンパ球およびエフェクターＴリンパ球、例えば、細胞傷害性Ｔ細胞およびヘルパーＴ細胞、ならびに調節性Ｔ細胞が含まれる、種々の型のＴ細胞が含まれる。これらのＴ細胞型の活性は、エフェクターＴ細胞の活性と調節性Ｔ細胞による調節との間のバランスによって達成される。エフェクターＴ細胞は、炎症を促進するが、調節性Ｔ細胞は、それを制御すると一般に考えられている。したがって、Ｔｒｅｇは、自己寛容を維持し、自己免疫を制限し、自己反応性ＣＤ４＋Ｔエフェクター細胞の拡大増殖および活性化を制御することによって、自己免疫性病変発生において重要な役割を果たす。エフェクターＴ細胞と調節性Ｔ細胞との間のバランスの崩壊は、免疫応答の不適切な活性化または抑制、自己寛容の喪失、自己免疫性障害、およびがんをもたらし得る。免疫系のバランスを維持するための機構および調節性Ｔ細胞の調節は、理解され始めたばかりである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

簡潔な概要

結合剤、およびＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の活性をモジュレートするためのそれらの使用の方法が、本明細書で提供される。結合剤は、二特異性または多特異性であり、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの表面上で発現される抗原に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ　Ｑａ－１拘束されない。自己免疫疾患、感染性疾患およびがんの処置のために結合剤を使用する方法もまた提供される。

【０００４】

一部の実施形態では、第１の抗原に特異的に結合する第１の結合ドメインであって、第１の抗原が、ＫＩＲタンパク質以外の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）上で

発現される抗原から選択される、第１の結合ドメイン；およびＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの表面上で発現される阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する第２の結合ドメインを含む、結合剤であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに結合する、結合剤が提供される。

【０００５】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢからなる群から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢからなる群から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲから選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲから選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３およびＣＸＣＲ５から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＰＤ－１、ＣＸＣＲ３およびＩＣＯＳから選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ５およびＣＤ８から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３およびＣＤ８から選択される。

【０００６】

一部の実施形態では、結合剤は、二特異性抗体、ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｙ）、抗体Ｆｃ融合物、ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ$_1$$_2$－Ｆｃ－ｓｃＦｖ$_2$$_2$、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ（ｔｒｉｏｍａｂ）／クアドローマ、ツーインワン（ｔｗｏ－ｉｎ－ｏｎｅ）ＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ＢｉＴｅ、ＤＡＲＴ、クロスマブ（ｃｒｏｓｓｍａｂ）、アンチカリン（ａｎｔｉｃａｌｉｎ）、アフィボディ（ａｆｆｉｂｏｄｙ）、アビマー（ａｖｉｍｅｒ）、ＤＡＲＰｉｎ、アドネクチン（ａｄｎｅｃｔｉｎ）、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アーム（ｏｎｅ－ａｒｍｅｄ）タンデムｓｃＦｖ－ＦｃまたはＤＡＲＴ－Ｆｃである。一部の実施形態では、結合剤の第１または第２の結合ドメインのいずれかは、抗体またはその抗原結合部分から選択され、他方の結合ドメインは、抗体断片である。一部の実施形態では、抗原結合部分は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖまたは単一ドメイン抗体（ＶＨＨ、ＶＮＡＲ、ｓｄＡｂまたはナノボディ（ｎａｎｏｂｏｄｙ）とも呼ばれる）である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。

【０００７】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３またはＣＤ３のサブユニット、必要に応じてＣＤ３イプシロンに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬは、

ａ．それぞれ、配列番号１および配列番号２；

ｂ．それぞれ、配列番号９および配列番号１０；

ｃ．それぞれ、配列番号１７および配列番号１８；
ｄ．それぞれ、配列番号２５および配列番号２６；
ｅ．それぞれ、配列番号３３および配列番号３４；
ｆ．それぞれ、配列番号４１および配列番号３４；
ｇ．それぞれ、配列番号４５および配列番号３４；
ｈ．それぞれ、配列番号４９および配列番号５０；
ｉ．それぞれ、配列番号５７および配列番号５８；
ｊ．それぞれ、配列番号６５および配列番号６６；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６５および配列番号１６６
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する。

【０００８】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、ＣＤＲは、

ａ．それぞれ、配列番号３～配列番号８；
ｂ．それぞれ、配列番号１１～配列番号１６；
ｃ．それぞれ、配列番号１９～配列番号２４；
ｄ．それぞれ、配列番号２７～配列番号３２；
ｅ．それぞれ、配列番号３５～配列番号４０；
ｆ．それぞれ、配列番号４２～配列番号４４および配列番号３８～配列番号４０；
ｇ．それぞれ、配列番号４６～配列番号４８および配列番号３８～配列番号４０；
ｈ．それぞれ、配列番号５１～配列番号５６；
ｉ．それぞれ、配列番号５９～配列番号６４；
ｊ．それぞれ、配列番号６７～配列番号７２；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６７～６９および１６７～１６９
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する。

【０００９】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ８またはＣＤ８のサブユニット、必要に応じてＣＤ８アルファに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬ領域は、

ａ．それぞれ、配列番号７３および配列番号７４；ならびに
ｂ．それぞれ、配列番号８１および配列番号８２
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する；
または前記第１の結合ドメインが、ＶＨＨ鎖を含み、前記ＶＨＨ鎖が、以下：
ｃ．配列番号８９；
ｄ．配列番号９３；および
ｅ．配列番号９７
からなる群に示されるアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有する。

【００１０】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、ＣＤＲのアミノ酸配列は、以下：

ａ．それぞれ、配列番号７５～配列番号８０；もしくは
ｂ．それぞれ、配列番号８３～配列番号８８
からなる群に示されるアミノ酸配列から選択される；
または第１の結合ドメインは、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有するＶＨＨ鎖を含み、ＶＨＨのＣＤＲのアミノ酸配列は、以下：
ｃ．それぞれ、配列番号９０～配列番号９２；

ｄ．それぞれ、配列番号９４～配列番号９６；および
ｅ．それぞれ、配列番号９８～配列番号１００
からなる群に示されるアミノ酸配列から選択される。
【００１１】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＩＣＯＳまたはＩＣＯＳのサブユニットに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬは、それぞれ、配列番号１７０および配列番号１７１のアミノ酸配列を有する。
【００１２】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ配列番号１７２～１７４のアミノ酸配列を有するｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにそれぞれ配列番号１７５～１７７のアミノ酸配列を有するｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含む。
【００１３】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＰＤ－１またはＰＤ－１のサブユニットに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬは、それぞれ、配列番号１７８および配列番号１７９のアミノ酸配列を有する。
【００１４】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ配列番号１８０～１８２のアミノ酸配列を有するｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにそれぞれ配列番号１８３～１８５のアミノ酸配列を有するｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含む。
【００１５】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＸＣＲ３またはＣＸＣＲ３のサブユニットに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬは、それぞれ、配列番号１８６および配列番号１８７のアミノ酸配列を有する。
【００１６】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ配列番号１８８～１９０のアミノ酸配列を有するｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにそれぞれ配列番号１９１～１９３のアミノ酸配列を有するｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含む。
【００１７】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ５またはＣＤ５のサブユニットに特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、ＶＨおよびＶＬは、それぞれ、配列番号１９４および配列番号１９５のアミノ酸配列を有する。
【００１８】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ配列番号１９６～１９８のアミノ酸配列を有するｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにそれぞれ配列番号１９９～２０１のアミノ酸配列を有するｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含む。
【００１９】
一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２およびＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せから選択される阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２に特異的に結合する。一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬが、

ａ．それぞれ、配列番号１０１および配列番号１０２；
ｂ．それぞれ、配列番号１０９および配列番号１１０；
ｃ．それぞれ、配列番号１１７および配列番号１１８；
ｄ．それぞれ、配列番号１２５および配列番号１２６；
ｅ．それぞれ、配列番号１３３および配列番号１３４；
ｆ．それぞれ、配列番号１４１および配列番号１４２；
ｇ．それぞれ、配列番号１４９および配列番号１５０；ならびに
ｈ．それぞれ、配列番号１５７および配列番号１５８
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する。

【００２０】

一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、ＣＤＲは、
ａ．それぞれ、配列番号１０３～配列番号１０８；
ｂ．それぞれ、配列番号１１１～配列番号１１６；
ｃ．それぞれ、配列番号１１９～配列番号１２４；
ｄ．それぞれ、配列番号１２７～配列番号１３２；
ｅ．それぞれ、配列番号１３５～配列番号１４０；
ｆ．それぞれ、配列番号１４３～配列番号１４８；
ｇ．それぞれ、配列番号１５１～配列番号１５６；ならびに
ｈ．それぞれ、配列番号１５９および配列番号１６４
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する。

【００２１】

一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインを含有しない。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインを含む。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４　Ｆｃドメインから選択される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１　Ｆｃドメインである。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１　Ｆｃヌルである。

【００２２】

一部の実施形態では、結合剤は、二価または四価である。一部の実施形態では、結合剤は、二特異性である。

【００２３】

本明細書に記載される実施形態のいずれかの結合剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物もまた提供される。

【００２４】

本明細書に記載される実施形態のいずれかの結合剤をコードする核酸もまた提供される。本明細書に記載される核酸の実施形態のいずれかを含むベクターがさらに提供される。本明細書に記載される核酸またはベクターの実施形態のいずれかを含む細胞系もさらに提供される。

【００２５】

一部の実施形態では、自己免疫疾患を処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、対象における病原性免疫細胞の数または活性を減少させ、それにより、自己免疫疾患の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法が提供される。

【００２６】

一部の実施形態では、病原性免疫細胞によって媒介される免疫応答を抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかと接触させるステップを含み、それにより、病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法が提供される。

【００２７】
一部の実施形態では、自己抗原に対する免疫応答を抑制する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法が提供される。
【００２８】
一部の実施形態では、抗原に対する免疫応答を抑制する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法が提供される。
【００２９】
自己免疫疾患を処置するまたは免疫応答を抑制するこれらの方法の一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与される。一部の実施形態では、病原性免疫細胞は、自己反応性ＣＤ４　Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞または自己抗原提示樹状細胞である。一部の実施形態では、病原性免疫細胞は、自己抗原提示細胞である。一部の実施形態では、自己抗体の力価は、対象において減少する。
【００３０】
一部の実施形態では、対象は、自己免疫疾患を有する。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、セリアック病、クローン病、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、重症筋無力症、心筋炎、多発性硬化症（ＭＳ）、天疱瘡／類天疱瘡、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される。
【００３１】
自己免疫疾患を処置するまたは免疫応答を抑制する方法の一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。
【００３２】
自己免疫疾患を処置するまたは免疫応答を抑制する方法の一部の実施形態では、これらの方法は、免疫抑制剤を対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、対象への結合剤の投与は、対象において処置転帰の改善を生じる。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、疾患再燃の頻度もしくは重症度の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、または自己免疫疾患に関連する症状の自己報告の低減である。
【００３３】
自己免疫疾患を処置するまたは免疫応答を抑制する方法の一部の実施形態では、結合剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、結合剤は、皮下投与される。一部の実施形

態では、結合剤は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００３４】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己免疫疾患の処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる病原性免疫細胞による免疫応答の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己抗体力価の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。

【００３５】

一部の実施形態では、がんを処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を活性化または刺激し、それにより、がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法が提供される。

【００３６】

一部の実施形態では、がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかと接触させるステップを含み、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、がん抗原に対する免疫応答が増加する、方法が提供される。

【００３７】

一部の実施形態では、がんを処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を枯渇させ、それにより、がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法が提供される。

【００３８】

一部の実施形態では、がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかと接触させるステップを含み、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有し、それにより、がん抗原に対する免疫応答が増加する、方法が提供される。

【００３９】

がんを処置するまたはがんに関連する抗原に対する免疫応答を刺激する方法の一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与される。一部の実施形態では、免疫応答の増加は、がん細胞の低減または免疫抑制性免疫細胞の枯渇を含む。一部の実施形態では、対象におけるがん細胞の数は減少する。

【００４０】

一部の実施形態では、がんは、癌、リンパ腫、芽腫、肉腫および白血病からなる群から選択される。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍、例えば、乳房、子宮頸部、卵巣、肺、結腸直腸（ＣＲＣ）（および腸の他のがん）、皮膚、食道、腺癌、膀胱および前立腺のがん；ならびにリンパ腫からなる群から選択される。

【００４１】
一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。

【００４２】
一部の実施形態では、これらの方法は、化学療法剤を対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、これらの方法は、免疫療法を対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、これらの方法は、免疫療法、例えば、チェックポイント阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、対象への結合剤の投与は、対象において処置転帰の改善を生じる。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、部分奏効または完全奏効である。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、寛解である。

【００４３】
一部の実施形態では、結合剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、結合剤は、皮下投与される。一部の実施形態では、結合剤は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００４４】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象におけるがんの処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用であって、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用が提供される。

【００４５】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる免疫抑制性免疫細胞による免疫抑制の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用であって、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用が提供される。

【００４６】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における腫瘍負荷の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用であって、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用が提供される。

【００４７】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象におけるがんの処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用であって、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用が提供される。

【００４８】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用であって、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用が提供される。

【００４９】
一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象における腫瘍負荷の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のい

ずれかの使用であって、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用が提供される。

【００５０】

一部の実施形態では、感染症を処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、感染症の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法が提供される。

【００５１】

一部の実施形態では、感染症によって引き起こされる感染細胞に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかと接触させるステップを含み、それにより、感染細胞に対する免疫応答が増加する、方法が提供される。

【００５２】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与される。

【００５３】

感染症を処置するまたは感染細胞に対する免疫応答を刺激する実施形態の一部では、免疫応答は、感染細胞、またはＣＤ４　Ｔ調節性細胞および寛容性ＤＣから選択される免疫抑制性免疫細胞の低減を含む。一部の実施形態では、対象における感染細胞の数は減少する。一部の実施形態では、感染症は、細菌疾患、全身性真菌疾患、リケッチア疾患、寄生生物疾患およびウイルス疾患から選択される。一部の実施形態では、感染症は、ＨＩＶ感染症、Ｃ型肝炎ウイルス、（ＨＣＶ）感染症、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染症、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）感染症、コロナウイルス感染症、例えば、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ２感染症（Ｃｏｖｉｄ－１９）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）感染症およびインフルエンザウイルス感染症からなる群から選択される。

【００５４】

一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。

【００５５】

一部の実施形態では、これらの方法は、抗微生物剤または抗ウイルス剤を対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、対象への結合剤の投与は、対象において処置転帰の改善を生じる。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、感染症の低減である。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、感染細胞の低減である。一部の実施形態では、結合剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、結合剤は、皮下投与される。一部の実施形態では、結合剤は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００５６】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対

象における感染症の処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。

【００５７】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、免疫抑制性免疫細胞を抑制することによる免疫応答の刺激のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。

【００５８】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における感染症の低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の実施形態のいずれかの使用が提供される。

【００５９】

一部の実施形態では、移植後の移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の発症を低減または予防する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、ＧＶＨＤの少なくとも１つの症状を低減または緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００６０】

一部の実施形態では、移植を受けた対象を処置する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含み、それにより、ＧＶＨＤが低減または抑制される、方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００６１】

一部の実施形態では、移植を受けた対象を処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、ＧＶＨＤの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する。

【００６２】

一部の実施形態では、移植に対するＧＶＨＤを抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含み、それにより、ＧＶＨＤまたはその症状が減少する、方法が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する。

【００６３】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与される。

【００６４】

一部の実施形態では、低減または減少されたＧＶＨＤは、ＧＶＨＤにおいて活性なＣＤ４＋Ｔ細胞における低減を含む。一部の実施形態では、前記移植は、臓器移植、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植、および骨髄移植からなる群から選択される一部の実施形態では、移植は、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、または骨髄移植である。一部の実施形態では、移植は同種異系である。

【００６５】

一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および阻害性Ｋ

ＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。

【００６６】

一部の実施形態では、免疫抑制剤もまた、対象に投与される。

【００６７】

一部の実施形態では、対象への結合剤の投与は、対象において処置転帰の改善を生じる。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、ＧＶＨＤに関連する症状の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、ＧＶＨＤによって影響される組織における病変の低減、宿主組織に対する有害作用に関連する免疫応答に関連する症状の自己報告の低減、移植生着の改善もしくは延長、１つもしくは複数の症状の軽減、および／または前記移植の拒絶の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速、または広範な免疫抑制剤、例えば、コルチコステロイドの使用の減少による移植生着の延長である。

【００６８】

一部の実施形態では、結合剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、結合剤は、皮下投与される。

【００６９】

一部の実施形態では、対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用において提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００７０】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００７１】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる移植に関連するＧＶＨＤの低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００７２】

一部の実施形態では、移植に対するＧＶＨＤの低減のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、結合剤は、エフェクター機能活性を実質的に有さない。

【００７３】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、本明細書に記載される結合剤または（ｏｆ　ｏｒ）医薬組成物のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する。

【００７４】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する。

【００７５】
一部の実施形態では、ＧＶＨＤを低減させるために移植を受けた対象におけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの使用が提供される。一部の実施形態では、結合剤は、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する。
【００７６】
本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明、具体的な実施形態の非限定的な例、および添付の図面を参照して、より完全に理解され得る。
【図面の簡単な説明】
【００７７】
【図１】図１は、種々の形式のＩｇＧ－ｓｃＦｖ二特異性抗体を示す。
【００７８】
【図２】図２は、種々の形式のある特定の二特異性抗体を示す。
【００７９】
【図３】図３は、種々の形式の追加の二特異性抗体を示す。
【００８０】
【図４Ａ－４Ｄ】図４Ａ～４Ｄは、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞に対するＬｙ４９遮断の作用を示す。
【００８１】
【図５】図５は、マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）モデルにおけるＬｙ４９遮断の作用を評価するための実験設計を示す。
【００８２】
【図６】図６は、ＭＯＧのみ、ＭＯＧ＋ＳＰ、ＭＯＧ＋Ｌｙ４９遮断による免疫から７～２７日後の疾患重症度（臨床スコアによって測定される）を示す。
【００８３】
【図７Ａ－７Ｃ】図７Ａ～７Ｃは、セリアック患者において優勢なＴ細胞の特徴を示す。セリアック患者は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞保有率の増加を有し（図７Ａ）；細胞内ＩＦＮガンマおよびパーフォリンを有するＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージにおける増加を有し（図７Ｂ）；細胞内グランザイムＢを有するＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージにおける増加を有する（図７Ｃ）。
【００８４】
【図８Ａ－８Ｂ】図８Ａ～８Ｂは、セリアック患者が、健康な対照と比較して、より多くのＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞（図８Ａ）およびＣＤ８＋ＫＩＲ＋ＩＣＯＳ＋Ｔ細胞（図８Ｂ）を有することを示す。
【００８５】
【図９Ａ－９Ｂ】図９Ａ～９Ｂは、セリアック患者由来のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞のグルテンペプチド再刺激が、未刺激の細胞または対照インフルエンザペプチドで刺激した細胞と比較して、脱顆粒（図９Ａ、左）およびグランザイムＢレベル（図９Ａ、右）を増加させることを示す。グルテンペプチド再刺激は、未刺激の細胞または対照インフルエンザペプチドで再刺激した細胞と比較して、反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞の低減ももたらす（図９Ｂ）。
【００８６】
【図１０Ａ－１０Ｂ】図１０Ａ～１０Ｂは、ＣＤ８＋ＴｒｅｇのＫＩＲ遮断（「ＫＩＲブロック」）が、細胞内グランザイムＢレベルの増加（図１０Ａ）および脱顆粒（ＣＤ１０７）の増加（図１０Ｂ）を生じることを示す。
【００８７】
【図１１】図１１は、ＫＩＲ遮断およびグルテン再刺激で処置したセリアック患者由来のＰＢＭＣ中の、ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞溶解活性の増加、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化の減少、およびＣＤ４＋Ｔ細胞死の増加を示す。
【００８８】

【図１２】図１２は、ＣＤ８＋ＣＤ１６＋Ｔ細胞のＫＩＲ遮断が、３人のセリアック患者由来の試料中のＣＤ４ Ｔ細胞の活性化および増殖（ＣＤ６９）を低減させたことを示す。
【００８９】
【図１３】図１３は、セリアック病、クローン病、多発性硬化症（ＭＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）もしくは１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）を有する患者由来の試料中、または健康な対象における、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞（上パネル）およびＣＤ８＋ＣＤ３９＋Ｔｒｅｇ細胞（下パネル）の存在を示す。
【００９０】
【図１４】図１４は、セリアック患者ＰＢＭＣ試料から単離されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞上での表面マーカーＣＤ３９、ＫＬＲＧ１、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＫＬＲＢ、ＣＸＣＲ３およびＣＤ１２２の発現を示す。
【００９１】
【図１５】図１５は、セリアック患者ＰＢＭＣ試料から単離されたＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞によるグランザイムＢ、パーフォリンおよびＩＬ－１０産生を示す。
【００９２】
【図１６】図１６は、抗ＣＤ３抗体による刺激後の、セリアック患者ＰＢＭＣ試料から単離されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞によるＲＡＮＴＥＳおよびＴＮＦβの産生を示す。
【００９３】
【図１７】図１７は、グリアジン刺激後の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞と共に共培養したＣＤ４＋Ｔ細胞によるＩＬ－１７ＡおよびＩＬ－２３産生の減少を示す。
【００９４】
【図１８】図１８は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞と共に共培養し、グルテンで刺激したＣＤ４＋Ｔ細胞による活性化およびＩＦＮγにおける変化を示す。
【００９５】
【図１９】図１９は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞と共に共培養し、グリアジンで刺激したＣＤ４＋Ｔ細胞における抗炎症性サイトカインの増加を示す。ＣＤ４＋Ｔ細胞によって産生されたＩＬ－１０は、細胞内サイトカイン染色を使用して示される。
【００９６】
【図２０】図２０は、反復抗原曝露の際のＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞応答の増加を示す。
【００９７】
【図２１】図２１は、セリアック患者ＰＢＭＣ由来のＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞による阻害性ＫＩＲタンパク質ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１の選択的発現を示す。
【００９８】
【図２２】図２２は、セリアック患者におけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞の増加を示す。
【００９９】
【図２３】図２３は、セリアック患者の腸組織中のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞の存在を示す。
【０１００】
【図２４】図２４は、セリアック患者の腸組織中のグランザイム陽性ＣＤ８＋Ｔ細胞とＣＤ４＋Ｔ細胞との相互作用を示す。グランザイムＢは白色で示され、ＣＤ８＋Ｔ細胞は緑色で示され、ＣＤ４＋Ｔ細胞は黄土色で示され、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＣＤ４＋Ｔ細胞との間の相互作用は黄色で示される。
【０１０１】
【図２５】図２５は、グルテンによるチャレンジの６日後（６Ｄ）の末梢血中のＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞の増加を示す。
【０１０２】
【図２６】図２６は、グルテンによるチャレンジの１４日（１４Ｄ）後の組織生検中のＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞の増加を示す。
【０１０３】

【図２７】図２７は、（グルテンチャレンジ前の同等の患者組織と比較した）グルテンチャレンジの１４日後のセリアック患者組織試料中のＣＤ４＋Ｔ細胞数、共刺激分子発現、および増殖、ならびにＫＩＲ２ＤＬ発現Ｔ細胞を示す。

【０１０４】

【図２８】図２８は、二特異性ＫＩＲバインダーの例および活性化シグナル強度に対するそれらの予想された影響を示す。

【０１０５】

【図２９Ａ－２９Ｃ】図２９Ａは、ＣＤ８結合ドメインとＫＩＲ２ＤＬ１／２／３を標的化する結合ドメインとを有する二特異性抗体を示す。図２９Ｂは、抗ＣＤ８　ｓｃＦｖ／ＫＩＲ　ＦＡＢ－Ｆｃ（１０μｇ／ｍＬ、１μｇ／ｍＬまたは０．１μｇ／ｍＬの用量での）またはモノクローナルＫＩＲ遮断（２０μｇでの）の投与後の脱顆粒を示し、図２９Ｃは、そのグランザイムＢレベルを示す。

【０１０６】

【図３０】図３０は、抗ＣＤ８　ｓｃＦｖ／ＫＩＲ　ＦＡＢ－Ｆｃ（１０μｇ／ｍＬまたは１μｇ／ｍＬの用量での）の投与後の炎症促進性サイトカインにおける用量依存的低減を示す。

【０１０７】

【図３１】図３１は、抗ＣＤ８　ｓｃＦｖ／ＫＩＲ　ＦＡＢ－Ｆｃ（１０μｇ／ｍＬ、１μｇ／ｍＬまたは０．１μｇ／ｍＬの用量での）またはモノクローナルＫＩＲ遮断（２０μｇでの）の投与後のＣＤ４＋Ｔ細胞死を示す。

【０１０８】

【図３２】図３２は、抗ＣＤ８　ｓｃＦｖ／ＫＩＲ　ＦＡＢ－Ｆｃ（１０μｇ／ｍＬ、１μｇ／ｍＬまたは０．１μｇ／ｍＬの用量での）の投与後のＣＤ４＋Ｔ細胞死を示す。

【０１０９】

【図３３】図３３は、二特異性遮断剤（抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３かつ抗ＣＤ８）の、ＮＫ細胞と比較したＣＤ８＋Ｔ細胞への優先的結合を示す。

【０１１０】

【図３４】図３４は、二特異性遮断剤（抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３かつ抗ＣＤ８）の、ＮＫ細胞およびＣＤ４＋Ｔ細胞と比較したＣＤ８＋Ｔ細胞への優先的結合を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１１１】

詳細な説明

定義

簡便さのために、明細書、実施例および特許請求の範囲中のある特定の用語をここで定義する。特記しない限り、または文脈から暗黙に示されない限り、以下の用語および語句は、以下に提供される意味を有する。本発明の範囲は、特許請求の範囲のみによって限定されるので、これらの定義は、特定の実施形態を記載するのに役立つように提供されているのであって、特許請求された発明を限定する意図はない。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、他に示されない限り、用語「１つの（ａ）」および「１つの（ａｎ）」は、「１つ（ｏｎｅ）」、「少なくとも１つ」または「１つまたは複数」を意味すると解釈される。文脈によって他が要求されない限り、本明細書で使用される単数形の用語は複数を含むものとし、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【０１１３】

文脈が明らかに他を要求しない限り、記載および特許請求の範囲を通じて、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などは、排他的または徹底的な意味とは対照的に、包含的意味で解釈される；即ち、「～が含まれるがそれらに限定されない」の意味で解釈される。

【０１１４】
用語「減少させる」、「低減させる」、「低減された」、「低減」、「減少」および「阻害する」は全て、参照と比較して統計的に有意な量の減少を意味するために本明細書で一般に使用される。
【０１１５】
用語「増加された」、「増加させる」、「増強する」または「活性化する」は全て、参照と比較して静的に有意な量（statically significant amount）の増加を一般に意味するために本明細書で使用される。
【０１１６】
用語「単離された」または「部分的に精製された」は、本明細書で使用される場合、核酸、ポリペプチドまたはタンパク質の場合、その天然の供給源において見出される核酸、ポリペプチドまたはタンパク質と共に存在する、ならびに／あるいは細胞によって発現される場合、または分泌されたポリペプチドおよびタンパク質の場合には分泌される場合に、核酸、ポリペプチドまたはタンパク質と共に存在する少なくとも１つの他の構成成分（例えば、核酸またはポリペプチドまたはタンパク質）から分離された、核酸、ポリペプチドまたはタンパク質を指す。化学的に合成された核酸、ポリペプチドもしくはタンパク質、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写／翻訳を使用して合成されたものは、「単離された」とみなされる。用語「精製された」または「実質的に精製された」は、例えば、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％またはそれよりも多くが含まれる、少なくとも９５重量％の対象核酸、ポリペプチドまたはタンパク質である、単離された核酸、ポリペプチドまたはタンパク質を指す。
【０１１７】
本明細書で使用される場合、用語「タンパク質」および「ポリペプチド」は、隣接残基のアルファ－アミノ基とカルボキシル基との間のペプチド結合によって各々が互いに接続された一連のアミノ酸残基を指定するために、本明細書で相互交換可能に使用される。用語「タンパク質」および「ポリペプチド」は、そのサイズにも機能にも関係なく、改変されたアミノ酸（例えば、リン酸化された、糖化された、グリコシル化されたなど）およびアミノ酸アナログが含まれるタンパク質アミノ酸のポリマーもまた指す。「タンパク質」および「ポリペプチド」は、比較的大きいポリペプチドに言及して使用される場合が多く、一方で、用語「ペプチド」は、小さいポリペプチドに言及して使用される場合が多いが、当該分野におけるこれらの用語の用法は、重複している。用語「タンパク質」および「ポリペプチド」は、コードされる遺伝子産物およびその断片に言及する場合、本明細書で相互交換可能に使用される。したがって、例示的なポリペプチドまたはタンパク質には、遺伝子産物、天然に存在するタンパク質、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片、ならびに上述のものの他の等価物、バリアント、断片およびアナログが含まれる。
【０１１８】
ＣＤ３イプシロンは、調節性Ｔ細胞を含むＴ細胞上で発現されるタンパク質である。ＣＤ３イプシロンポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ０００７２４．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。
【０１１９】
ＣＤ５は、Ｔ細胞およびＢ細胞上で発現されるタンパク質である。ＣＤ５ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿０５５０２２．２およびＮＰ＿００１３３３８５．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらの配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。
【０１２０】
ＣＤ８アルファは、調節性Ｔ細胞を含むＴ細胞上で発現されるタンパク質である。ＣＤ８アルファポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１７５９．３、ＮＰ００１１３９３４５．１、ＮＰ＿７４１９６９．１、ＮＰ＿００１３６９６２７．１、ＮＰ＿７５７３６２．１、ＮＰ＿００１１７１５７１．１、ＮＰ＿７４２１００．１、Ｎ

Ｐ＿７４２０９９．１およびＮＰ＿００４９２２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらの配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２１】

ＫＩＲ３ＤＬ１は、ＮＫ細胞上および一部のＴ細胞上で発現されるタンパク質である。これは、ＣＤ１５８Ｅ１、ＫＩＲ、ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ、ＫＩＲ３ＤＬ１／Ｓ１、ＮＫＡＴ－３、ＮＫＡＴ３、ＮＫＢ１およびＮＫＢ１Ｂとしても公知である。ＫＩＲ３ＤＬ１ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿０３７４２１．２およびＮＰ＿００１３０９０９７．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらの配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２２】

ＫＩＲ３ＤＬ２は、ＮＫ細胞上および一部のＴ細胞上で発現されるタンパク質である。これは、３ＤＬ２、ＣＤ１５８Ｋ、ＫＩＲ－３ＤＬ２、ＮＫＡＴ－４、ＮＫＡＴ４、ＮＫＡＴ４Ｂおよびｐ１４０としても公知である。ＫＩＲ３ＤＬ２ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００６７２８．２およびＮＰ＿００１２２９７９６．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらの配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２３】

ＫＩＲ２ＤＬ１は、ＮＫ細胞上および一部のＴ細胞上で発現されるタンパク質である。これは、ＣＤ１５８Ａ、ＫＩＲ－Ｋ６４、ＫＩＲ２２１、ＫＩＲ２ＤＬ３、ＮＫＡＴ、ＮＫＡＴ－１、ＮＫＡＴ１およびｐ５８．１としても公知である。ＫＩＲ２ＤＬ１ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０５５０３３．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２４】

ＫＩＲ２ＤＬ２は、ＮＫ細胞上および一部のＴ細胞上で発現されるタンパク質である。これは、ＣＤ１５８Ｂ１、ＣＤ１５８ｂ、ＮＫＡＴ－６、ＮＫＡＴ６およびｐ５８．２としても公知である。ＫＩＲ２ＤＬ２ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０５５０３４．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２５】

ＫＩＲ２ＤＬ３は、ＮＫ細胞上および一部のＴ細胞上で発現されるタンパク質である。これは、ＣＤ１５８Ｂ２、ＣＤ１５８ｂ、ＧＬ１８３、ＫＩＲ－０２３ＧＢ、ＫＩＲ－Ｋ７ｂ、ＫＩＲ－Ｋ７ｃ、ＫＩＲ２ＤＬ、ＫＩＲ２ＤＳ５、ＫＩＲＣＬ２３、ＮＫＡＴ、ＮＫＡＴ２、ＮＫＡＴ２Ａ、ＮＫＡＴ２Ｂおよびｐ５８としても公知である。ＫＩＲ２ＤＬ３ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０５６９５２．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２６】

ＣＤ２７は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー７、Ｓ１５２、ＬＰＦＳ２、Ｔ１４、ＴＮＦＲＳＦ７およびＴｐ５５とも呼ばれる。ＣＤ２７ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００１２３３．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２７】

ＣＤ３８は、ＡＤＰ－リボシルシクラーゼ／サイクリックＡＤＰ－リボースヒドロラーゼ１、ＡＤＰＲＣ１およびＡＤＰＲＣ　１とも呼ばれる。ＣＤ３８ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００１７６６．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２８】

ＣＤ３９は、エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ１、ＳＰＧ６４　ＡＴＰＤａｓｅおよびＮＴＰＤａｓｅ－１としても公知である。これは、細胞外ＡＴＰおよびＡＤＰをＡＭＰへと加水分解する細胞膜タンパク質をコードする。ＣＤ３９ポリペプチド

としては、これらに限定されないがＮＰ＿００１３０７８４５．１、ＮＰ＿００１１５７６５１．１、ＮＰ＿００１１５７６５０．１、ＮＰ＿００１０９１６４５．１、ＮＰ＿００１７６７．３、ＮＰ＿００１２９９５８３．１、ＮＰ＿００１１５７６５５．１、ＮＰ＿００１１５７６５４．１およびＮＰ＿００１１５７６５３．１に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２９】

ＣＤ４０Ｌ、またはＣＤ４０リガンドは、ＣＤ１５４、ＨＩＧＭ１、ＩＧＭ、ＩＭＤ３、Ｔ－ＢＡＭ、ＴＮＦＳＦ５、ＴＲＡＰ、ｇｐ３９およびｈＣＤ４０Ｌとも呼ばれる。これは、Ｔ細胞の表面上で発現される。ＣＤ４０Ｌポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０００６５．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；この配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３０】

ＣＤ４５は、タンパク質チロシンホスファターゼ受容体Ｃ型、Ｂ２２０、ＣＤ４５Ｒ、ＧＰ１８０、Ｌ－ＣＡ、ＬＣＡ、ＬＹ５およびＴ２００と呼ばれる。これは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲｂおよびＣＤ４５ＲＯを含む多くのアイソフォームを有する。ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ４５Ｒｂは、ナイーブＴ細胞上で発現される。ＣＤ４５ＲＯは、メモリーＴ細胞上で発現される。ＣＤ４５Ｒ０ポリペプチドとしては、これに限定されないがＰ０８５７５－４に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。ＣＤ４５ＲＡポリペプチドとしては、これに限定されないがＰ０８５７５－８に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。ＣＤ４５ＲＢポリペプチドとしては、これに限定されないがＰ０８５７５－９に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースを参照されたい。これらの配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３１】

ＣＤ７３は、５’ヌクレオチダーゼエクト、ＣＡＬＪＡ、ＣＤ７３、Ｅ５ＮＴ、ＮＴ、ＮＴ５、ＮＴＥ、ｅＮおよびｅＮＴとも呼ばれる。ＣＤ７３ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１１９１７４２．１およびＮＰ＿００２５１７．１に開示されるものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３２】

ＣＤ１０３、またはインテグリンサブユニットアルファＥ（ＩＴＧＡＥ）は、ＨＵＭＩＮＡＥとも呼ばれる。ＣＤ１０３ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００２１９９．３に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３３】

ＣＤ１２２、またはインターロイキン２受容体サブユニットベータは、ＩＬ１５ＲＢ、ＩＭＤ６３およびＰ７０－７５とも呼ばれる。ＣＤ１２２ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１３３３１５２．１、ＮＰ＿００１３３３１５１．１およびＮＰ＿０００８６９．１に開示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３４】

ＣＤ１６６、または活性化白血球細胞接着分子（ＡＬＣＡＭ）は、ＭＥＭＤとも呼ばれる。ＣＤ１６６ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１６１８．２、ＮＰ＿００１２３０２０９．１、ＮＰ＿００１２３０２１０．１およびＮＰ＿００１２３０２１２．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３５】

ＣＤ１７７は、ＨＮＡ－２ａ、ＨＮＡ２Ａ、ＮＢ１、ＮＢ１　ＧＰ、ＰＲＶ－１およびＰＲＶ１とも呼ばれる。ＣＤ１７７ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿

０６５１３９．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３６】

ＣＣＲ７、またはＣ－Ｃモチーフケモカイン受容体７は、ＢＬＲ２、ＣＣ－ＣＫＲ－７、ＣＣＲ－７、ＣＤ１９７、ＣＤｗ１９７、ＣＭＫＢＲ７およびＥＢＩ１とも呼ばれる。ＣＣＲ７ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１８２９．１、ＮＰ＿００１２８８６４３．１、ＮＰ＿００１２８８６４５．１、ＮＰ＿００１２８８６４６．１およびＮＰ＿００１２８８６４７．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３７】

ＣＸＣＲ３、またはＣ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン受容体３は、ＧＰＲ９、ＭｉｇＲ、ＣＤ１８２、ＣＤ１８３、Ｍｉｇ－Ｒ、ＣＫＲ－Ｌ２、ＣＭＫＡＲ３およびＩＰ１０－Ｒとも呼ばれる。ＣＸＣＲ３ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１４９５．１およびＮＰ＿００１１３６２６９．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３８】

ＣＸＣＲ５、またはＣ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン５は、ＢＬＲ１、ＣＤ１８５およびＭＤＲ１５とも呼ばれる。ＣＸＣＲ５ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１７０７．１およびＮＰ＿１１６７４３．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３９】

ＨＬＡ－ＤＲは、２つの鎖から構成されるクラスＩＩ組織適合性抗原である。ＨＬＡ－ＤＲアルファ鎖ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿０６１９８４．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。ＨＬＡ－ＤＲベータ鎖ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００２１１６．２、ＮＰ＿０７２０４９．２、ＮＰ＿００１３４６１２３．１およびＮＰ＿００１３４６１２２．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４０】

ＩＣＯＳ、または誘導性Ｔ細胞共刺激は、ＡＩＬＩＭ、ＣＤ２７８およびＣＶＩＤ１とも呼ばれる。ＩＣＯＳポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０３６２２４．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４１】

ＬＡＧ－３、またはＣＤ２２３は、リンパ球活性化３とも呼ばれる。ＬＡＧ－３ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００２２７７．４に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４２】

ＯＸ－４０は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー４またはＴＮＦＲＳＦ４、ＡＣＴ３５、ＣＤ１３４、ＩＭＤ１６およびＴＸＧＰ１Ｌとも呼ばれる。ＯＸ－４０ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００３３１８．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４３】

ＰＤ－１は、プログラム細胞死タンパク質１とも呼ばれる。ＰＤ－１ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００５００９．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４４】

Ｓ１０００Ａ８／９、またはそれぞれＳ１００Ａ８およびＳ１００Ａ９は、Ｓ１００ファミリーに属するＣａ$^{2+}$結合タンパク質である。Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００－Ａ８は、６０Ｂ８ＡＧ、ＣＡＧＡ、ＣＦＡＧ、ＣＧＬＡ、ＣＰ－１０、Ｌ１Ａｇ、ＭＡ３８７、ＭＩＦ、ＭＲＰ８、ＮＩＦおよびＰ８とも呼ばれる。Ｓ１００Ａ８ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿００１３０６１２５．１、ＮＰ＿００１３０６１２６．１、ＮＰ＿００１３０６１２７．１、ＮＰ＿００１３０６１３０．１およびＮＰ＿００２９５５．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。Ｓ１００Ａ９、またはＳ１００－Ａ９は、６０Ｂ８ＡＧ、ＣＡＧＢ、ＣＦＡＧ、ＣＧＬＢ、Ｌ１ＡＧ、ＬＩＡＧ、ＭＡＣ３８７、ＭＩＦ、ＭＲＰ１４、ＮＩＦおよびＰ１４とも呼ばれる。Ｓ１００Ａ９ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００２９５６．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられる。これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４５】

Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体２（ＨＡＶＣＲ２）とも呼ばれるＴＩＭ－３は、ＣＤ３６６、ＨＡＶｃｒ－２、ＫＩＭ－３、ＳＰＴＣＬ、ＴＩＭ３、ＴＩＭＤ－３およびＴＩＭＤ３としても公知である。ＴＩＭ－３ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿１１６１７１．３に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４６】

ＴＬＴ－２、または骨髄性細胞上で発現されるトリガー受容体様２（ＴＲＥＭＬ２）は、Ｃ６ｏｒｆ７６またはｄＪ２３８Ｏ２３．１とも呼ばれる。ＴＬＴ－２ポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿０７９０８３．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４７】

２Ｂ４、またはＣＤ２４４は、ＮＡＩＬ、ＮＫＲ２Ｂ４、ＮｍｒｋおよびＳＬＡＭＦ４とも呼ばれる。２Ｂ４ポリペプチドとしては、これらに限定されないがＮＰ＿０５７４６６．１、ＮＰ＿００１１６０１３５．１またはＮＰ＿００１１６０１３６．１に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；これらのアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４８】

４１ＢＢ、またはＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー９（ＴＮＦＳＦ９）は、ＩＬＡ、４－１ＢＢ、ＣＤ１３７およびＣＤｗ１３７とも呼ばれる。４１ＢＢポリペプチドとしては、これに限定されないがＮＰ＿００１５５２．２に示されるアミノ酸配列を有するものが挙げられ；このアミノ酸配列は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４９】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」は、免疫グロブリンＶＨ／ＶＬ対、例えば、本明細書に記載される抗体および他の結合剤によって通常に結合されるアミノ酸を指す。エピトープは、連続するアミノ酸、またはタンパク質の三次フォールディングによって並置された連続しないアミノ酸から、ポリペプチド上に形成され得る。連続するアミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には、変性溶媒への曝露の際に保持されるが、三次フォールディングによって形成されるエピトープは、典型的には、変性溶媒での処置の際に喪失される。エピトープは、典型的には、独自の空間的コンフォメーション中に、少なくとも３つ、より通常は、少なくとも５、約９または約８～１０個のアミノ酸を含む。エピトープは、抗体または他の結合剤に対する最小限の結合部位を規定し、したがって、抗体、その抗原結合部分または他の免疫グロブリンベースの結合剤の特異性の標的を示す。単一ドメイン抗体の場合、エピトープは、可変ドメインによって隔絶して結合される構造の単位を示す。

【０１５０】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」は、ＫＤが10^{-5}Ｍ（１００００

ｎＭ）またはそれ未満、例えば、１０－６Ｍ、１０－７Ｍ、１０－８Ｍ、１０－９Ｍ、１０－１０Ｍ、１０－１１Ｍ、１０－１２Ｍまたはそれ未満で標的に結合する、本明細書に記載される結合剤（例えば、抗体またはその抗原結合部分）の能力を指す。特異的結合は、例えば、抗体または他の結合剤の親和性および結合力ならびに標的ポリペプチドの濃度によって影響され得る。当業者は、本明細書に記載される抗体および他の結合剤が標的抗原に選択的に結合する適切な条件を、任意の適切な方法、例えば、適切な細胞結合アッセイでの結合剤の滴定を使用して決定することができる。標的に特異的に結合した結合剤は、非類似の競合因子によって置き換えられない。ある特定の実施形態では、結合剤、例えば、抗体またはその抗原結合部分は、タンパク質および／または高分子の複雑な混合物中のその標的抗原を優先的に認識する場合、その標的に特異的に結合すると言われる。

【０１５１】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤、例えば、抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、１０－５Ｍ（１００００ｎＭ）またはそれ未満、例えば、１０－６Ｍ、１０－７Ｍ、１０－８Ｍ、１０－９Ｍ、１０－１０Ｍ、１０－１１Ｍ、１０－１２Ｍまたはそれ未満の解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－５Ｍ～１０－６Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－６Ｍ～１０－７Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－７Ｍ～１０－８Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－８Ｍ～１０－９Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－９Ｍ～１０－１０Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－１０Ｍ～１０－１１Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、約１０－１１Ｍ～１０－１２Ｍの解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、１０－１２Ｍ未満の解離定数（ＫＤ）で、標的ポリペプチドに特異的に結合する。

【０１５２】

本明細書で使用される場合、用語「～から本質的になる」は、所与の実施形態に要求される要素を指す。この用語は、その実施形態の基本的かつ新規のまたは機能的特徴（複数可）に実質的に影響を与えない要素の存在を許容する。

【０１５３】

用語「～からなる」は、実施形態のその説明において列挙されていない全ての要素を除外する、本明細書に記載される組成物、方法、およびそのそれぞれの構成成分を指す。

【０１５４】

実施例中、または他に示される場合を除き、本明細書で使用される成分の量または反応条件を表す全ての数は、全ての場合において用語「約」によって修飾されると理解すべきである。用語「約」は、パーセンテージと併せて使用される場合、＋／－１％を意味し得る。

【０１５５】

用語「統計的に有意な」または「有意に」は、統計的有意性を指し、一般に、参照値を上回るまたは下回る、２標準偏差（２ＳＤ）の差異を意味する。

【０１５６】

他の用語は、本発明の種々の態様の記載内で、本明細書で定義される。

【０１５７】

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞のモジュレーション
ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）上で発現される抗原に特異的に結合する結合ドメインを含む結合剤が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣクラスＩ拘束される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、ＭＨＣ Ｑａ－１（ＨＬＡ－Ｅ）拘束されない。自己免疫疾患、感染性疾患およびがんの処置のために結合剤を使用する方法もまた提供される。

【０１５８】

結合剤は、ＫＩＲタンパク質以外の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現されるＴ細胞抗原に特異的に結合する第１の結合ドメインと、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現される阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する第２の結合ドメインとを含む。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、ＣＤ５および４１ＢＢから選択される抗原に特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢから選択される抗原に特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ１２２、ＨＬＡ－ＤＲ、ＯＸ－４０、Ｓ１０００Ａ８／９および４１ＢＢ／ＣＤ１３７から選択される抗原のサブユニットに特異的に結合する。

【０１５９】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８ ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化することができる機能的アゴニストから選択される。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲである。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲである。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に結合した場合、アゴニスト活性を有する。

【０１６０】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８ ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの機能的阻害を低減させるための機能的アンタゴニストから選択される。一部の実施形態では、かかる抗原（ｓｕｃｈ ａｓ ａｎｔｉｇｅｎ）は、例えば、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に結合した場合、アンタゴニスト活性（例えば、遮断活性）を有する。

【０１６１】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８ ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに対する結合剤の特異性を増強するための係留部分である。一部の実施形態では、このような抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢである。一部の実施形態では、このような抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６

６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢである。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１６２】

一部の実施形態では、第１の抗原は、組織特異性を増強するための係留部分である。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１６３】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞遊走を増強するためのアゴニストである。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３またはＣＸＣＲ５である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１６４】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＰＤ－１、ＩＣＯＳおよびＣＸＣＲ３から選択される。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１６５】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３またはＣＤ８から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ５またはＣＤ８から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３またはＣＤ８のサブユニットから選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３イプシロンである。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８アルファである。

【０１６６】

結合剤の第２の結合ドメインは、阻害性ＫＩＲタンパク質（キラー細胞免疫グロブリン様受容体タンパク質）に特異的に結合する。阻害性ＫＩＲタンパク質は、例えば、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２もしくはＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せであり得、例えば、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２タンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ＫＩＲタンパク質は、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２もしくはＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せ、例えば、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２タンパク質から選択される。一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、ＫＩＲタンパク質とその結合パートナーとの相互作用を遮断するＫＩＲタンパク質アンタゴニストである。

【０１６７】

結合剤は、両方の抗原に対する結合ドメインを含む任意の適切な薬剤であり得る。一部の実施形態では、結合剤は、二特異性である（即ち、２つの異なる抗原に対する結合ドメインを有する）。一部の実施形態では、結合剤は、二価である（即ち、２つの結合ドメインを有する）。一部の実施形態では、結合剤は、四価である（即ち、４つの結合ドメインを有する）。

【０１６８】

結合剤の結合ドメインは、抗体または非抗体形式に由来し得る。一部の実施形態では、結合ドメインは、抗体またはその抗原結合部分（即ち、抗体断片）に由来する。一部の実施形態では、抗体断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖまたは単一ドメイン抗体（ＶＨＨ、ＶＮＡＲ、ｓｄＡｂまたはナノボディとも呼ばれる）である。一部の実施形態では、結合ドメインは、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎもしくはアドネクチンである、またはそれに由来する。

【０１６９】

一部の実施形態では、結合剤は、二特異性抗体、ダイアボディ、抗体Ｆｃ融合物、ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ1_2－Ｆｃ－ｓｃＦｖ2_2、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ／クアドローマ、ツーインワンＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡ

ｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ＢｉＴｅ、ＤＡＲＴ、クロスマブ、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、アドネクチン、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アームタンデムｓｃＦｖ－ＦｃまたはＤＡＲＴ－Ｆｃである（例えば、図２および３を参照されたい）。一部の実施形態では、ＩｇＧ－ｓｃＦｖは、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、２ｓｃＦＶ－ＩｇＧまたはＩｇＧ－２ｓｃＦｖである（図１に示される通り）。

【０１７０】

一部の実施形態では、結合剤は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む第１の結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第１の結合ドメインの重鎖および軽鎖可変領域は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現される抗原、例えば、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢに、特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインの重鎖および軽鎖可変領域は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現される抗原、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢに、特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインの重鎖および軽鎖可変領域は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現される抗原、例えば、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ１２２、ＨＬＡ－ＤＲ、ＯＸ－４０、Ｓ１０００Ａ８／９および４１ＢＢ／ＣＤ１３７のサブユニットに、特異的に結合する。一部の実施形態では、第１の結合ドメインの重鎖および軽鎖可変領域は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上で発現される抗原、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ１２２、ＨＬＡ－ＤＲ、ＯＸ－４０、Ｓ１０００Ａ８／９および４１ＢＢ／ＣＤ１３７のサブユニットに、特異的に結合する。

【０１７１】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化することができる機能的アゴニストから選択される。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲである。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲである。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に結合した場合、アゴニスト活性を有する。

【０１７２】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの機能的阻害を低減させるための機能的アンタゴニストから選択される。一部の実施形態では、かかる抗原（ｓｕｃｈ　ａｓ　ａｎｔｉｇｅｎ）は、例えば、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に結合した場合、アンタゴニスト活性（例えば、遮断活性）を有する。

【０１７３】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに対する結合剤の特異性を増強するための係留部分である。一部の実施形態では、このような抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５

ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢである。一部の実施形態では、このような抗原は、例えば、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４、および４１ＢＢである。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１７４】

一部の実施形態では、第１の抗原は、組織特異性を増強するための係留部分である。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１７５】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞遊走を増強するためのアゴニストである。一部の実施形態では、かかる抗原は、例えば、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３またはＣＸＣＲ５である。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１７６】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＰＤ－１、ＩＣＯＳおよびＣＸＣＲ３から選択される。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、かかる抗原に特異的に結合する。

【０１７７】

一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３またはＣＤ８から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３、ＣＤ５またはＣＤ８から選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３またはＣＤ８のサブユニットから選択される。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ３イプシロンである。一部の実施形態では、第１の抗原は、ＣＤ８アルファである。

【０１７８】

本明細書に記載される結合ドメインにおける使用のための抗体は、当該分野で公知である。

【０１７９】

ＣＤ３に対する抗体は、例えば、米国特許第５，９２９，２１２号；同第５，８８５，５７３号；および同第８，５５１，４７８号、ならびに国際特許公報ＷＯ２０１８２２３００４に記載されている。

【０１８０】

ＣＤ８に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９０３８２４８８号および同第２０１９００７１５００号、ならびに国際特許公報ＷＯ２０１４１６４５５３およびＷＯ２０１７１３４３０６に記載されている。

【０１８１】

ＣＤ５に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１８／０１０４３０８号、同第２０１１／０２５０２０３号および同第２００８／０２５４０２７号に記載されている。

【０１８２】

ＣＤ２７に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２１０００９７０６号、同第２０２００２４７８９８号および同第２０２００１３１２７２号に記載されている。

【０１８３】

ＣＤ３８に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２００４０８７６５号、同第２０２００３９９３９１号、同第２００９０３０４７１０号および同第２００５０１５

８３０５号に記載されている。
【０１８４】
ＣＤ３９に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９００６２４４８号、同第２０１３０２７３０６２号および同第２０１００３０３８２８号に記載されている。
【０１８５】
ＣＤ４０Ｌに対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９００９２８６８号、同第２０１０００９２４８２号、同第２００３００３１６６８号および同第２００１００１８０４１号に記載されている。
【０１８６】
ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢおよびＣＤ４５ＲＯに対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２００３０２３２００９号および同第２００２０１６８３６２号に記載されており、商業的供給源から入手可能である。
【０１８７】
ＣＤ７３に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２００１４８７８１号、同第２０２０００７１４０４号、同第２０１９０２５６５９８号および同第２０１６０１４５３５０号に記載されている。
【０１８８】
ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２００５０２６６００１号に記載されている。
【０１８９】
ＣＤ１２２に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１８０３６２６５５号および同第２０１１０２５０２１３号に記載されている。
【０１９０】
ＣＤ１６６に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１６０３５５５８７号および同第２００９０２６９７８７号に記載されている。
【０１９１】
ＣＤ１７７に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９０１２５８３２号に記載されている。
【０１９２】
ＣＣＲ７に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２００２１６５４８号、同第２０１８０２３７５２９号および同第２０１５０３４４５８０号に記載されている。
【０１９３】
ＣＸＣＲ３に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９０１１９３９１号、同第２０１９０００８９５５号および同第２０１３０２５１７３３号に記載されている。
【０１９４】
ＣＸＣＲ５に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９０１６９２８３号、同第２０１６００５３０１４号および同第２０１３０２３６４７６号に記載されている。
【０１９５】
ＨＬＡ－ＤＲに対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１８０３５５０４３号および同第２０１９００７１５０３号に記載されている。
【０１９６】
ＩＣＯＳに対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１６０３０４６１０号および同第２０１１０２４３９２９号に記載されている。
【０１９７】
ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２１０００９６８７号、同第２０２００２７７３７２号、同第２０２０００７１４０３号および同第２０１９０２７６５３８号に記載されている。
【０１９８】
ＯＸ４０に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１４０３７７２８４号、同第２０１４０３０８２７６号および同第２０１００１９６３５９号に記載されている。

【０１９９】
ＰＤ－１に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１９０３２２７４９号、同第２０１９０３０９０６９号、同第２０１７０３１３７７４号および同第２０１１０１７１２１５号に記載されている。
【０２００】
Ｓ１０００Ａ８／９に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１８０２５６７１０号および同第２０２０００２３０４５号に記載されている。
【０２０１】
ＴＩＭ－３に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１８００７２８０４号、同第２０１７０３０６０１６号および同第２０１５００８６５７４号に記載されている。
【０２０２】
ＴＬＴ－２に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１３０２１６５４０号に記載されている。
【０２０３】
２Ｂ４に対する抗体は、例えば、商業的供給業者から入手可能である。
【０２０４】
４１ＢＢに対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０１７０１９８０５０号および同第２０２００３４７１４４号に記載されている。
【０２０５】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３イプシロンに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１および配列番号２；それぞれ、配列番号９および配列番号１０；それぞれ、配列番号１７および配列番号１８；それぞれ、配列番号２５および配列番号２６；それぞれ、配列番号３３および配列番号３４；それぞれ、配列番号４１および配列番号３４；それぞれ、配列番号４５および配列番号３４；それぞれ、配列番号４９および配列番号５０；それぞれ、配列番号５７および配列番号５８；それぞれ、配列番号６５および配列番号６６；またはそれぞれ、配列番号６５および配列番号１６６に示されるアミノ酸配列を有する。
【０２０６】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３イプシロンに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１および配列番号２；それぞれ、配列番号９および配列番号１０；それぞれ、配列番号１７および配列番号１８；それぞれ、配列番号２５および配列番号２６；それぞれ、配列番号３３および配列番号３４；それぞれ、配列番号４１および配列番号３４；それぞれ、配列番号４５および配列番号３４；それぞれ、配列番号４９および配列番号５０；それぞれ、配列番号５７および配列番号５８；またはそれぞれ、配列番号６５および配列番号６６；またはそれぞれ、配列番号６５および配列番号１６６に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。
【０２０７】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号１～７２および１６６～１６９のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。
【０２０８】
一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ８アルファに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号７３および配列番号７４；もしくはそれぞれ、配列番号８１および配列番号８２に示されるアミノ酸配列を有する；または結合ドメインは、配列番号８９、配列番号９３もしくは配列番号９７に示されるアミノ酸配列を有するＶＨＨ鎖を含む。
【０２０９】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ８アルファに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号７３および配列番号７４；もしくはそれぞれ、配列番号８１および配列番号８２に示されるアミノ酸配列を有する；または結合ドメインは、それぞれ配列番号８９、配列番号９３もしくは配列番号９７に示されるアミノ酸配列を有するＶＨＨ鎖を含み；重鎖および軽鎖可変領域またはＶＨＨ鎖のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖もしくは軽鎖可変領域またはＶＨＨ鎖のＣＤＲは、改変されていない。

【０２１０】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号７３～１００のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。

【０２１１】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３イプシロンに特異的に結合し、重鎖可変領域は、相補性決定領域ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有し、軽鎖可変領域は、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を有し、重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号３～配列番号８；それぞれ、配列番号１１～配列番号１６；それぞれ、配列番号１９～配列番号２４；それぞれ、配列番号２７～配列番号３２；それぞれ、配列番号３５～配列番号４０；それぞれ、配列番号４２～配列番号４４および配列番号３８～配列番号４０；それぞれ、配列番号４６～配列番号４８および配列番号３８～配列番号４０；それぞれ、配列番号５１～配列番号５６；それぞれ、配列番号５９～配列番号６４；またはそれぞれ、配列番号６７～配列番号７２に示される。一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ３イプシロンに特異的に結合し、それぞれ配列番号１６７、１６８および１６９に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含む。

【０２１２】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ８アルファに特異的に結合し、相補性決定領域ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有する重鎖可変領域を有し、軽鎖可変領域は、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を有し、重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号７５～配列番号８０；もしくはそれぞれ、配列番号８３～配列番号８８に示され；または第１の結合ドメインは、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有するＶＨＨ鎖を含み、ＶＨＨのＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号９０～配列番号９２；それぞれ、配列番号９４～配列番号９６；もしくはそれぞれ、配列番号９８～配列番号１００に示される。

【０２１３】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＩＣＯＳに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１７０および配列番号１７１に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２１４】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＩＣＯＳに特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１７０および配列番号１７１に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２１５】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号１７０～１７７のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。

【０２１６】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＰＤ－１に特異的に結合し、重鎖および

軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１７８および配列番号１７９に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２１７】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＰＤ－１に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１７８および配列番号１７９に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２１８】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号１７８～１８５のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。

【０２１９】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＸＣＲ３に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１８６および配列番号１８７に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２２０】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＸＣＲ３に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１８６および配列番号１８７に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２２１】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号１８６～１９３のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。

【０２２２】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ５に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１９４および配列番号１９５に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２２３】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＣＤ５に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１９４および配列番号１９５に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２２４】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、配列番号１９４～２０１のうちいずれか１つまたは複数に記載のアミノ酸配列（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ３、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２および／またはｌＣＤＲ３）を含む。

【０２２５】

一部の実施形態では、結合剤は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む第２の結合ドメインを含む。結合剤の第２の結合ドメインは、阻害性ＫＩＲタンパク質（キラー細胞免疫グロブリン様受容体タンパク質）に特異的に結合する。阻害性ＫＩＲタンパク質は、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２もしくはＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せであり得、例えば、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２タンパク質に特異的に結合する。

【０２２６】

阻害性ＫＩＲタンパク質に対する抗体は、当該分野で公知である。

【０２２７】

ＫＩＲ３ＤＬ１に対する抗体は、例えば、米国特許第５，７７０，３８７号および国際特許公報ＷＯ２０１８１４８２２３に記載されている。

【０２２８】

ＫＩＲ３ＤＬ２に対する抗体は、例えば、米国特許出願公開第２０２００１９９２２８号および同第２０１５０２３２５５６号に記載されている。

【０２２９】

ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３に対する抗体、およびそれらの組合せは、例えば、米国特許第１０，６６８，１８０号および同第１０，２５３，０９５号、国際特許公報ＷＯ２００６００３１７９、米国特許出願公開第２０１５０２９０３１６号および同第２０１３０２５１７１１号ならびに欧州特許第３０７２５２２号に記載されている。

【０２３０】

一部の実施形態では、第２の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ１に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１３３および配列番号１３４；それぞれ、配列番号１４１および配列番号１４２；またはそれぞれ、配列番号１４９および配列番号１５０に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２３１】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ１に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１３３および配列番号１３４；それぞれ、配列番号１４１および配列番号１４２；またはそれぞれ、配列番号１４９および配列番号１５０に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２３２】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ２に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１５７および配列番号１５８に示されるアミノ酸配列に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２３３】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ２に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１５７および配列番号１５８に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２３４】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１０１および配列番号１０２；それぞれ、配列番号１０９および配列番号１１０；それぞれ、配列番号１１７および配列番号１１８；またはそれぞれ、配列番号１２５および配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２３５】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に特異的に結合し、重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、配列番号１０１および配列番号１０２；それぞれ、配列番号１０９および配列番号１１０；それぞれ、配列番号１１７および配列番号１１８；またはそれぞれ、配列番号１２５および配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を有し；重鎖および軽鎖可変領域のフレームワーク領域は、１～８、１～６、１～４または１～２つのアミノ酸置換、欠失または挿入で必要に応じて改変され、重鎖または軽鎖可変領域のＣＤＲは、改変されていない。

【０２３６】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ１に特異的に結合し、重鎖可変領域は、相補性決定領域（ＣＤＲ）ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有し

、軽鎖可変領域は、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を有し、重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号１３５～配列番号１４０；それぞれ、配列番号１４３～配列番号１４８；またはそれぞれ、配列番号１５１～配列番号１５６に示されるアミノ酸配列を有する。

【０２３７】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ３ＤＬ２に特異的に結合し、重鎖可変領域は、相補性決定領域ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有し、軽鎖可変領域は、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を有し、重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号１５９～配列番号１６４のアミノ酸配列に示される。

【０２３８】

一部の実施形態では、第１の結合ドメインは、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に特異的に結合し、重鎖可変領域は、相補性決定領域ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有し、軽鎖可変領域は、ｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を有し、重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号１０３～配列番号１０８；それぞれ、配列番号１１１～配列番号１１６；それぞれ、配列番号１１９～配列番号１２４；またはそれぞれ、配列番号１２７～配列番号１３２に示される。

【０２３９】

結合剤

結合剤は、少なくとも第１の結合ドメインおよび第２の結合ドメインを含む任意の適切な薬剤であり得、第１の結合ドメインは、ＫＩＲタンパク質以外の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）上で発現される抗原から選択される第１の抗原に特異的に結合し；第２の結合ドメインは、阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合し、結合剤は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに結合する。

【０２４０】

一部の実施形態では、結合剤は、二特異性である（即ち、２つの異なる抗原に対する結合ドメインを有する）。一部の実施形態では、結合剤は、二価である（即ち、２つの結合ドメインを有する）。一部の実施形態では、結合剤は、四価である（即ち、４つの結合ドメインを有する）。一部の実施形態では、結合剤は、三価、六価または八価である。

【０２４１】

結合剤の結合ドメインは、抗体または非抗体形式に由来し得る。一部の実施形態では、結合ドメインは、抗体またはその抗原結合部分（即ち、抗原結合性抗体断片）に由来する。一部の実施形態では、抗体断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖまたは単一ドメイン抗体（ＶＨＨ、ＶＮＡＲ、ｓｄＡｂまたはナノボディとも呼ばれる）である。一部の実施形態では、結合ドメインは、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、アドネクチンまたは受容体エクトドメインＦｃ融合タンパク質に由来する。

【０２４２】

一部の実施形態では、結合剤は、二特異性抗体、ダイアボディ、抗体Ｆｃ融合物、ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ1_2－Ｆｃ－ｓｃＦｖ2_2、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ／クアドローマ、ツーインワンＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ＢｉＴｅ、ＤＡＲＴ、クロスマブ、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、アドネクチン、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アームタンデムｓｃＦｖ－ＦｃまたはＤＡＲＴ－Ｆｃである。一部の実施形態では、ＩｇＧ－ｓｃＦｖは、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、２ｓｃＦＶ－ＩｇＧまたはＩｇＧ－２ｓｃＦｖである（図１に示される通り）。

【０２４３】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、標的抗原に特異的に結合する抗原結合部位（抗原結合部分）を含有する分子を指す。この用語は、一般に、全長抗体（重鎖および軽鎖定常領域を有する）およびその抗原結合部分を含む、２つの免疫グロブリン重鎖可変領域および２つの免疫グロブリン軽鎖可変領域から構成される抗体を指し；例えば、無傷モノクローナル抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ジスルフィド連結されたＦｖ、ｓｃＦｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、ダイアボディ、多特異性抗体、二重特異性抗体、二特異性抗体および単鎖抗体が挙げられる（例えば、これにより参照により本明細書に組み込まれる、Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85, 5879-5883 (1988)およびBird et al., Science 242, 423-426 (1988)を参照されたい）。

【０２４４】

抗体では、各重鎖は、可変領域（ＶＨと略される）および定常領域から構成される。重鎖定常領域は、３つのドメインＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３、ならびに必要に応じて第４のドメインＣＨ４を含み得る。これらのドメインの各々は、「Ｆｃドメイン」と呼ばれる。本明細書で使用される場合、結合剤がＦｃドメインを含む場合、結合剤は、文脈によって他が特定されない限り、１つもしくは複数のＦｃドメイン、またはＦｃ領域全体を含み得る。各軽鎖は、可変領域（ＶＬと略される）および定常領域または定常ドメインから構成される。軽鎖定常領域は、ＣＬドメインである。ＶＨおよびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる保存された領域が散在した、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変領域へとさらに分割され得る。したがって、各ＶＨおよびＶＬ領域は、Ｎ末端からＣ末端へと以下の順序で整列された３つのＣＤＲおよび４つのＦＲからなる：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４。この構造は、当業者に周知である。

【０２４５】

本明細書で使用される場合、抗体の「抗原結合部分」は、ＶＨおよびＶＬ配列または重鎖および軽鎖可変領域ＣＤＲを有する、本明細書に記載される抗体の部分を指す。抗体の「抗原結合部分」という用語によれば、抗原結合部分の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ジスルフィド連結されたＦｖ、ｓｃＦｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、ダイアボディおよび単鎖抗体が挙げられる。本明細書で使用される場合、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$およびＦｖという用語は、以下を指す：（ｉ）Ｆａｂ断片、即ち、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインから構成される一価断片；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、即ち、ジスルフィド架橋を介してヒンジ領域において互いに連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片；ならびに（ｉｉｉ）抗体のＶＬおよびＶＨドメインから構成されるＦｖ断片。Ｆｖ断片の２つのドメイン、即ち、ＶＬおよびＶＨは、別々のコード領域によってコードされるが、これらは、合成リンカー、例えば、ポリ－Ｇ４Ｓアミノ酸配列（配列番号１６５として開示される「（Ｇ４Ｓ）ｎ」、式中、ｎ＝１～５）を使用して互いにさらに連結され得、一価分子（単鎖Ｆｖ（ＳｃＦｖ）としても公知）を形成するためにＶＬおよびＶＨ領域が組み合わさった、単一のタンパク質鎖としてそれらを調製することを可能にする。抗体の「抗原結合部分」という用語は、かかる単鎖抗体も含むことを意図する。

【０２４６】

他の形態の単鎖抗体、例えば、「ダイアボディ」も同様に本明細書に含まれる。ダイアボディは、ＶＨおよびＶＬドメインが単一のポリペプチド鎖上で発現されるが、同じ鎖上の２つのドメインが組み合わさることができるには短すぎる、ＶＨおよびＶＬドメインを接続するリンカーを使用し、それにより、ＶＨおよびＶＬドメインに、異なる鎖の相補的ドメイン（それぞれＶＬおよびＶＨ）と対形成し、２つの抗原結合部位を形成するように強いる、二価の二特異性抗体である（例えば、Holliger, R, et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:64446448；Poljak, R. J, et al. (1994) Structure 2:1121-1123を参照されたい）。

【０２４７】
免疫グロブリン定常領域、またはＦｃ領域は、重鎖または軽鎖定常領域を指す。ヒト重鎖および軽鎖定常領域のアミノ酸配列は、当該分野で公知である。定常領域は、免疫グロブリンのクラス、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭから選択され得る任意の適切な型のものであり得る。いくつかの免疫グロブリンクラスは、アイソタイプ、例えば、ＩｇＧｌ、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、またはＩｇＡｌおよびＩｇＡ２へとさらに分割され得る。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常領域（Ｆｃ）は、それぞれ、α、δ、ε、γおよびμであり得る。軽鎖は、カッパ（またはκ）およびラムダ（またはλ）のいずれかのうち１つであり得る。

【０２４８】
一部の実施形態では、結合剤は、そのＦｃ領域またはドメインを欠如する。一部の実施形態では、結合剤は、そのＦｃ領域全体またはＦｃドメインを有する。一部の実施形態では、結合剤は、ＩｇＧ１アイソタイプのＦｃ領域またはＦｃドメインを有する。一部の実施形態では、結合剤は、ＩｇＧ２アイソタイプのＦｃ領域またはＦｃドメインを有する。一部の実施形態では、結合剤は、ＩｇＧ３アイソタイプのＦｃ領域またはＦｃドメインを有する。一部の実施形態では、結合剤は、ＩｇＧ４アイソタイプのＦｃ領域またはＦｃドメインを有する。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、２つまたはそれよりも多くのアイソタイプ由来の定常領域を含むハイブリッドアイソタイプを有し得る。一部の実施形態では、Ｆｃ領域またはＦｃドメインは、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域であり得る。

【０２４９】
一部の実施形態では、Ｆｃドメイン（例えば、重鎖）のＣ末端は、アミノ酸残基ＰＧＫで終わる完全なＣ末端であり得る。一部の実施形態では、ＦｃドメインのＣ末端はまた、Ｃ末端アミノ酸残基のうち１つまたは２つが除去された、短縮されたＣ末端であり得る。一部の実施形態では、ＦｃドメインのＣ末端は、ＰＧで終わる短縮されたＣ末端である。一部の実施形態では、Ｃ末端ＣＨ３ドメインを含む重鎖を含む結合剤は、Ｃ末端グリシン－リシンジペプチド（Ｇ４４６およびＫ４４７、Ｋａｂａｔ　ＥＵインデックスに従う番号付け）を含む。一部の実施形態では、Ｃ末端ＣＨ３ドメインを含む重鎖を含む結合剤は、Ｃ末端グリシン残基（Ｇ４４６、Ｋａｂａｔ　ＥＵインデックスに従う番号付け）を含む。

【０２５０】
本明細書に記載される結合剤は、多特異性、典型的には、二特異性結合剤である。一部の実施形態では、結合剤は、多特異性抗体または抗体様分子、例えば、二特異性抗体である。多特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位または抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。本明細書に記載される結合剤は、典型的には、異なる抗原に対する結合特異性を有する。二特異性抗体は、全長抗体または抗体断片として調製され得る。二特異性および多特異性抗体としては、以下が挙げられる：ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ1_2－Ｆｃ－ｓｃＦｖ2_2、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ／クアドローマ、ツーインワンＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アームタンデムｓｃＦｖ－ＦｃおよびＤＡＲＴ－Ｆｃ。一部の実施形態では、ＩｇＧ－ｓｃＦｖは、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｖＦｃ－（Ｌ）ＩｇＧ、２ｓｃＦＶ－ＩｇＧまたはＩｇＧ－２ｓｃＦｖである（図１に示される通り）。

【０２５１】
多特異性抗体を作製するための技法としては、これらに限定されないが、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え共発現（Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983))、ＷＯ９３／０８８２９およびTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)を参照されたい）、および「ノブ－イン－ホール（knob-in-hole）」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が挙

げられる。多特異性抗体は、抗体Ｆｃ－ヘテロダイマー性分子を作製するために静電ステアリング（ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃ　ｓｔｅｅｒｉｎｇ）効果を操作すること（ＷＯ２００９／０８９００４Ａ１）；２つまたはそれよりも多くの抗体または断片の架橋（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号およびBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)を参照されたい）；二特異性抗体を産生するためにロイシンジッパーを使用すること（例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)を参照されたい）；二特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること（例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)を参照されたい）；および単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ダイマーを使用すること（例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)を参照されたい）；および例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されるように三特異性抗体を調製すること、によっても作製され得る。

【０２５２】

「オクトパス抗体」を含む、３つまたはそれよりも多くの機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００６／００２５５７６Ａ１号を参照されたい）。

【０２５３】

本明細書の結合剤（例えば、抗体または抗原結合性断片）には、２つの異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用性（Ｄｕａｌ　Ａｃｔｉｎｇ）ＦＡｂ」、または「ＤＡＦ」もまた含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００８／００６９８２０号およびBostrom et al., 2009, Science 323:1610-14を参照されたい）。「クロスマブ」抗体もまた本明細書に含まれる（例えば、ＷＯ２００９／０８０２５１、ＷＯ２００９／０８０２５２、ＷＯ２００９／０８０２５３、ＷＯ２００９／０８０２５４およびＷＯ２０１３／０２６８３３を参照されたい）。

【０２５４】

一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインの２つのサブユニットの一方または他方に融合された異なる抗原結合部位を含む；したがって、Ｆｃドメインの２つのサブユニットは、２つの非同一なポリペプチド鎖中に含まれ得る。これらのポリペプチドの組換え共発現と、引き続くダイマー化とは、２つのポリペプチドのいくつかの可能な組換えをもたらす。したがって、組換え産生における二特異性分子の収量および純度を改善するために、結合剤のＦｃドメイン中に、所望のポリペプチドの会合を促進する改変を導入することが有益である。

【０２５５】

したがって、特定の態様では、（ａ）少なくとも第１の結合ドメイン、（ｂ）第２の結合ドメイン、ならびに（ｃ）安定な会合が可能な第１のサブユニットおよび第２のサブユニットから構成されるＦｃドメインを含む結合剤に関し、Ｆｃドメインは、Ｆｃドメインの第１のサブユニットと第２のサブユニットとの会合を促進する改変を含む。ヒトＩｇＧＦｃドメインの２つのサブユニット間の最も広範なタンパク質－タンパク質相互作用の部位は、ＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中にある。したがって、一態様では、当該改変は、ＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中にある。

【０２５６】

具体的な態様では、Ｆｃ改変は、Ｆｃドメインの２つのサブユニットの一方中の「ノブ」改変およびＦｃドメインの２つのサブユニットの他方中の「ホール」改変を含む、いわゆる「ノブ－イントゥ－ホール」改変である。特定の態様では、Ｆｃドメインの第１のサブユニットは、アミノ酸置換Ｓ３５４ＣおよびＴ３６６Ｗ（ＥＵ番号付け）を含み、Ｆｃドメインの第２のサブユニットは、アミノ酸置換Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３６６ＳおよびＹ４０７Ｖ（Ｋａｂａｔ　ＥＵインデックスに従う番号付け）を含む。

【０２５７】

ノブ－イントゥ－ホール技術は、例えば、米国特許第５，７３１，１６８号；同第７，６９５，９３６号；Ridgway et al., Prot Eng 9, 617-621 (1996)およびＣ

arter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)に記載されている。一般に、この方法には、ヘテロダイマー形成を促進し、ホモダイマー形成を妨げるために、突起が空洞中に配置され得るように、第１のポリペプチドの界面において突起（「ノブ」）を導入し、第２のポリペプチドの界面において対応する空洞（「ホール」）を導入することが含まれる。突起は、第１のポリペプチドの界面からの小さいアミノ酸側鎖を、大きい側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置き換えることによって構築される。突起と同一または類似のサイズの代償的空洞が、大きいアミノ酸側鎖を、より小さいアミノ酸側鎖（例えば、アラニンまたはスレオニン）で置き換えることによって、第２のポリペプチドの界面において創出される。

【０２５８】

したがって、一部の実施形態では、ＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中で、アミノ酸残基は、より大きい側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、第２のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン内の空洞中に配置可能な、ＣＨ３ドメイン内の突起を生成し、第２のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中で、アミノ酸残基は、より小さい側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられ、それにより、第１のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン内の突起がその内に配置可能な、第２のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン内の空洞を生成する。突起および空洞は、例えば、部位特異的変異誘発によって、またはペプチド合成によって、ポリペプチドをコードする核酸を変更することによって作製され得る。具体的な実施形態では、第１のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中で、３６６位のスレオニン残基は、トリプトファン残基で置き換えられ（Ｔ３６６Ｗ）、第２のＦｃドメインのＣＨ３ドメイン中で、４０７位のチロシン残基は、バリン残基で置き換えられる（Ｙ４０７Ｖ）。別の実施形態では、第２のＦｃドメイン中で、さらに、３６６位のスレオニン残基は、セリン残基で置き換えられ（Ｔ３６６Ｓ）、３６８位のロイシン残基は、アラニン残基で置き換えられる（Ｌ３６８Ａ）。

【０２５９】

さらにさらなる態様では、第１のＦｃドメイン中で、さらに、３５４位のセリン残基は、システイン残基で置き換えられ（Ｓ３５４Ｃ）、第２のＦｃドメイン中で、さらに、３４９位のチロシン残基は、システイン残基で置き換えられる（Ｙ３４９Ｃ）。これら２つのシステイン残基の導入は、２つのＦｃドメイン間の、ダイマーをさらに安定化させるジスルフィド架橋の形成を生じる（Carter (2001), J Immunol Methods 248, 7-15）。一部の実施形態では、第１のＦｃドメインは、アミノ酸置換Ｓ３５４ＣおよびＴ３６６Ｗ（ＥＵ番号付け）を含み、第２のＦｃドメインは、アミノ酸置換Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３６６ＳおよびＹ４０７Ｖ（Ｋａｂａｔ　ＥＵインデックスに従う番号付け）を含む。

【０２６０】

一部の実施形態では、第１のＦｃドメインと第２のＦｃドメインとの会合を促進する改変は、例えば、ＰＣＴ公報ＷＯ２００９／０８９００４に記載されるように、静電ステアリング効果を媒介する改変を含む。一般に、この方法には、ホモダイマー形成が静電的に不都合になるが、ヘテロダイマー化が静電的に好都合になるような、２つのＦｃドメインの界面の１つまたは複数のアミノ酸残基の、荷電したアミノ酸残基による置き換えが含まれる。

【０２６１】

一部の実施形態では、結合剤は、１つまたは複数のｓｃＦｖまたは「単鎖可変断片」を含む。ｓｃＦｖは、１０～約２５アミノ酸の短いリンカーペプチドを用いて接続された、抗体の重鎖可変領域（ＶＨ）と軽鎖可変領域（ＶＬ）との融合タンパク質である。リンカーは、通常、可撓性のためにはグリシンリッチであり、および溶解性のためにはセリンまたはスレオニンリッチであり、ＶＨのＮ末端をＶＬのＣ末端と接続させるか、またはその逆を行うことができる。このタンパク質は、定常領域の除去およびリンカーの導入にもかかわらず、元の抗体の特異性を保持する。ｓｃＦｖ抗体は、例えば、Houston, J. S., Methods in Enzymol. 203 (1991) 46-96に記載されている。ｓｃＦｖ分子を作製し、適切なペプチドリンカーを設計するための方法は、例えば、米国特許第４，７０

４，６９２号；米国特許第４，９４６，７７８号；Raag and Whitlow, FASEB 9:73-80 (1995)およびBird and Walker, TIBTECH, 9: 132-137 (1991)に記載されている。

【０２６２】

ｓｃＦｖ－Ｆｃである結合剤は、Sokolowska-Wedzina et al., Mol. Cancer Res. 15(8):1040-1050, 2017によって記載されている。

【０２６３】

一部の実施形態では、結合剤は、「二特異性Ｔ細胞エンゲージャー」、またはＢｉＴＥである（例えば、ＷＯ２００４／１０６３８１、ＷＯ２００５／０６１５４７、ＷＯ２００７／０４２２６１およびＷＯ２００８／１１９５６７を参照されたい）。このアプローチは、単一のポリペプチド上に整列された２つの抗体可変ドメインを利用する。例えば、単一のポリペプチド鎖は、２つのドメイン間の分子内会合を可能にするのに十分な長さのポリペプチドリンカーによって分離された可変重鎖（ＶＨ）ドメインおよび可変軽鎖（ＶＬ）ドメインを各々が有する、２つの単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片を含み得る。この単一のポリペプチドは、２つのｓｃＦｖ断片間にポリペプチドスペーサー配列をさらに含む。各ｓｃＦｖは、異なるエピトープを認識し、両方のタンパク質がＢｉＴＥによって結合されるように、これらのエピトープは、異なるタンパク質に特異的であり得る。

【０２６４】

単一のポリペプチドであるので、二特異性Ｔ細胞エンゲージャーは、当該分野で公知の任意の原核生物または真核生物細胞発現系、例えば、ＣＨＯ細胞系を使用して発現され得る。しかし、特異的精製技法（例えば、ＥＰ１６９１８３３号を参照されたい）が、モノマー性二特異性Ｔ細胞エンゲージャーを、モノマーの意図した活性以外の生物学的活性を有し得る他の多量体種から分離するために必要であり得る。１つの例示的な精製スキームでは、分泌されたポリペプチドを含有する溶液が、金属親和性クロマトグラフィーに最初に供され、ポリペプチドは、イミダゾール濃度の勾配を用いて溶出される。この溶出物は、アニオン交換クロマトグラフィーを使用してさらに精製され、ポリペプチドは、塩化ナトリウム濃度の勾配を使用して溶出される。最後に、この溶出物は、モノマーを多量体種から分離するために、サイズ排除クロマトグラフィーに供される。一部の実施形態では、二特異性抗体である結合剤は、ペプチドリンカーによって互いに融合された２つの単鎖ＦＶ断片（ｓｃＦＶ）を含む単一のポリペプチド鎖から構成される。

【０２６５】

単一ドメイン抗体は、単一のモノマー可変抗体ドメインからなる抗体断片である。単一ドメイン抗体は、ラクダ科動物由来の抗体重鎖の可変ドメインに由来し得る（例えば、ナノボディまたはＶＨＨ断片）。さらに、単一ドメイン抗体という用語は、自律的ヒト重鎖可変ドメイン（ａＶＨ）またはサメに由来するＶＮＡＲ断片を含む（例えば、Hasler et al., Mol. Immunol. 75:28-37, 2016を参照されたい）。

【０２６６】

単一ドメイン抗体（ＤＡＢまたはＶＨＨ）を産生するための技法は、例えば、Cossins et al. (2006, Prot Express Purif 51: 253-259およびLi et al., Immunol. Lett. 188: 89-95, 2017）に開示されるように、当該分野で公知である。単一ドメイン抗体は、標準的な免疫技法によって、例えば、ラクダ、アルパカまたはリャマから得られ得る（例えば、Muyldermans et al., TIBS 26:230-235, 2001；Yau et al., J Immunol Methods 281:161-75, 2003；およびMaass et al., J Immunol Methods 324:13-25, 2007を参照されたい）。ＶＨＨは、強力な抗原結合能を有し得、従来のＶＨ－ＶＬ対にはアクセス不能な（inacessible）新規のエピトープと相互作用することができる（例えば、Muyldermans et al., 2001を参照されたい）。アルパカ血清ＩｇＧは、約５０％の、ラクダ科動物重鎖のみＩｇＧ抗体（ＨＣＡｂ）を含有する（例えば、Maass et al., 2007を参照されたい）。アルパカは、抗原で免疫され得、標的抗原に結合しそれを中和するＶＨＨが単離され得る（例えば、Maass et al., 2007を参照されたい）。アルパカＶＨＨコード配列を増

幅するＰＣＲプライマーは、同定されており、当該分野で周知の標準的なバイオパニング技法による抗体断片単離のために使用され得るアルパカＶＨＨファージディスプレイライブラリーを構築するために使用され得る（例えば、Maass et al., 2007を参照されたい）。

【０２６７】

一部の実施形態では、結合剤は、ＩｇＧ－ｓｃＦＶである。ＩｇＧ－ｓｃＦｖ形式としては、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｖＦｃ－（Ｌ）ＩｇＧ、２ｓｃＦＶ－ＩｇＧおよびＩｇＧ－２ｓｃＦｖが挙げられる。これらおよび他の二特異性抗体形式ならびにそれらを作製する方法は、例えば、Brinkmann and Kontermann, MAbs 9(2):182-212 (2017)；Wang et al., Antibodies, 2019, 8, 43；Dong et al., 2011, MAbs 3:273-88；Natsume et al., J. Biochem. 140(3):359-368, 2006；Cheal et al., Mol. Cancer Ther. 13(7):1803-1812, 2014；およびBates and Power, Antibodies, 2019, 8, 28に記載されている。

【０２６８】

Ｉｇｇ様二重可変ドメイン抗体（ＤＶＤ－Ｉｇ）は、Wu et al., 2007, Nat Biotechnol 25:1290-97；Hasler et al., Mol. Immunol. 75:28-37, 2016によって、ならびにＷＯ０８／０２４１８８およびＷＯ０７／０２４７１５において記載されている。トリオマブは、Chelius et al., MAbs 2(3):309-319, 2010によって記載されている。ツーインワン－ＩｇＧ（２－ｉｎ－１－ＩｇＧ）は、Kontermann et al., Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015によって記載されている。タンデム（tanden）抗体、またはＴａｎｄＡｂは、Kontermann et al., 同上によって記載されている。ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ抗体もまた、Kontermann et al.（同上）によって記載されている。

【０２６９】

一部の実施形態では、結合剤は、抗原結合ドメインのための代替的足場として使用されてきた足場抗原結合タンパク質、例えば、フィブロネクチンおよび設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）などである。例えば、Gebauer and Skerra, Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics. Curr Opin Chem Biol 13:245-255 (2009)およびStumpp et al., Darpins: A new generation of protein therapeutics. Drug Discovery Today 13: 695-701 (2008)を参照されたい。一部の実施形態では、足場抗原結合タンパク質は、リポカリン（アンチカリン）、プロテインＡ由来の分子、例えば、プロテインＡのＺ－ドメイン（アフィボディ）、Ａ－ドメイン（アビマー／マキシボディ（Ｍａｘｉｂｏｄｙ））、血清トランスフェリン（トランスボディ（ｔｒａｎｓ－ｂｏｄｙ））；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、フィブロネクチン（アドネクチン）、Ｃ型レクチンドメイン（テトラネクチン（Ｔｅｔｒａｎｅｃｔｉｎ））；新たな抗原受容体ベーターラクタマーゼの可変ドメイン（ＶＮＡＲ断片）、ヒトガンマ－クリスタリンまたはユビキチン（アフィリン（Ａｆｆｉｌｉｎ）分子）；ヒトプロテアーゼインヒビターのクニッツ型ドメイン、ならびにミクロボディ（ｍｉｃｒｏｂｏｄｙ）、例えば、ノッチンファミリーからのタンパク質、ペプチドアプタマーおよびフィブロネクチン（アドネクチン）からなる群から選択される。

【０２７０】

リポカリンは、小さい疎水性分子、例えば、ステロイド、ビリン、レチノイドおよび脂質を輸送する細胞外タンパク質のファミリーである。これらは、異なる標的抗原に結合するように操作され得る円錐構造の開口端においていくつかのループを有する硬いベーターシート二次構造を有する。アンチカリンは、サイズが１６０～１８０アミノ酸の間であり、リポカリンに由来する。さらなる詳細については、Biochim Biophys Acta 1482: 337-350 (2000)、米国特許第７，２５０，２９７Ｂ１号および米国特許出願公開第２００７０２２４６３３号を参照されたい。

【０２７１】
設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）は、細胞骨格への内在性膜タンパク質の結合を媒介するタンパク質のファミリーであるアンキリンに由来する。単一のアンキリンリピートは、２つのアルファ－ヘリックスおよび１つのベーター－ターンからなる３３残基のモチーフである。これらは、各リピートの第１のアルファ－ヘリックスおよびベーター－ターン中の残基をランダム化することによって、異なる標的抗原に結合するように操作され得る。それらの結合界面は、モジュールの数を増加させることによって増加され得る（親和性成熟の方法）。さらなる詳細については、J. Mol. Biol. 332, 489-503 (2003)、PNAS 100(4), 1700-1705 (2003)およびJ. Mol. Biol. 369, 1015-1028 (2007)、ならびに米国特許出願公開第２００４０１３２０２８Ａ１号を参照されたい。

【０２７２】
エフェクター機能を変更するためのＦｃドメイン改変
一部の実施形態では、Ｆｃ領域またはＦｃドメインは、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩＡ（ＣＤ３２ａ）、ＦｃγＲＩＩＢ（ＣＤ３２ｂ）、ＦｃγＲＩＩＩＡ（ＣＤ１６ａ）およびＦｃγＲＩＩＩＢ（ＣＤ１６ｂ）から選択される少なくとも１つのＦｃ受容体への結合を実質的に有さない。一部の実施形態では、Ｆｃ領域またはドメインは、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩＡ（ＣＤ３２ａ）、ＦｃγＲＩＩＢ（ＣＤ３２ｂ）、ＦｃγＲＩＩＩＡ（ＣＤ１６ａ）およびＦｃγＲＩＩＩＢ（ＣＤ１６ｂ）から選択されるＦｃ受容体のいずれへの結合も実質的に示さない。本明細書で使用される場合、「結合が実質的にない」は、選択されたＦｃガンマ受容体（単数または複数）への、弱い結合～結合がないことを指す。一部の実施形態では、「結合が実質的にない」は、少なくとも１０００分の１の、Ｆｃガンマ受容体に対する結合親和性の低減（例えば、Ｋｄの増加）を指す。一部の実施形態では、Ｆｃドメインまたは領域は、Ｆｃヌルである。本明細書で使用される場合、「Ｆｃヌル」は、Ｆｃガンマ受容体のいずれかへの、弱い結合を示す～結合を示さない、Ｆｃ領域またはＦｃドメインを指す。一部の実施形態では、Ｆｃヌルドメインまたは領域は、少なくとも１０００分の１の、Ｆｃガンマ受容体に対する結合親和性の低減（例えば、Ｋｄの増加）を示す。

【０２７３】
一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、低減されたエフェクター機能活性を有するまたはエフェクター機能活性を実質的に有さない。本明細書で使用される場合、「エフェクター機能活性」は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞ファゴサイトーシス（ＡＤＣＰ）および／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を指す。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比較して、低減されたＡＤＣＣ、ＡＤＣＰまたはＣＤＣ活性を示す。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比較して、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣにおける低減を示す。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、エフェクター機能（即ち、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰまたはＣＤＣを刺激する能力）を実質的に示さない。本明細書で使用される場合、「エフェクター機能が実質的にない」は、野生型Ｆｃドメインと比較した、少なくとも１０００分の１の、エフェクター機能活性の低減を指す。

【０２７４】
一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、低減されたＡＤＣＣ活性を有するまたはＡＤＣＣ活性を有さない。本明細書で使用される場合、低減されたＡＤＣＣ活性またはＡＤＣＣ活性がないとは、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも５０、少なくとも１００または少なくとも５００倍の、ＦｃドメインのＡＤＣＣ活性の減少を指す。

【０２７５】
一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、低減されたＣＤＣ活性を有するまたはＣＤＣ活性を有さない。本明細書で使用される場合、低減されたＣＤＣ活性またはＣＤＣ活性がないとは、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも５０、少なくと

も１００または少なくとも５００倍の、ＦｃドメインのＣＤＣ活性の減少を指す。
【０２７６】
ｉｎ ｖｉｔｒｏおよび／またはｉｎ ｖｉｖｏ細胞傷害アッセイが、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣ活性の低減／枯渇を確認するために実施され得る。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイは、抗体がＦｃガンマ受容体を欠如する（したがって、ＡＤＣＣ活性を欠如している可能性がある）ことを確実にするために実施され得る。ＡＤＣＣを媒介するための一次細胞であるＮＫ細胞は、ＦｃガンマＲＩＩＩのみを発現するが、単球は、ＦｃガンマＲＩ、ＦｃガンマＲＩＩおよびＦｃガンマＲＩＩＩを発現する。造血細胞上のＦｃＲ発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)の第４６４頁の表３に要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２号（例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)を参照されたい）およびHellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)；米国特許第５，８２１，３３７号（Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい）に記載されている。あるいは、非放射性のアッセイ方法が用いられ得る（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、Ｃａｌｉｆ．）；およびＣｙｔｏＴｏｘ９６（商標）非放射性細胞傷害アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｍａｄｉｓｏｎ、Ｗｉｓ．）を参照されたい）。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。あるいは、またはさらに、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、ｉｎ ｖｉｖｏで、例えば、Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)に開示されるものなどの動物モデルにおいて、評価され得る。
【０２７７】
Ｃ１ｑ結合アッセイもまた、抗体またはＦｃドメインもしくは領域がＣ１ｑに結合することができず、したがって、ＣＤＣ活性を欠如するまたは低減されたＣＤＣ活性を有することを確認するために実施され得る。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９およびＷＯ２００５／１００４０２中のＣ１ｑおよびＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイが実施され得る（例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996)；Cragg, M. S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003)；およびCragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)を参照されたい）。
【０２７８】
一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、低減されたＡＤＣＰ活性を有するまたはＡＤＣＰ活性を有さない。本明細書で使用される場合、低減されたＡＤＣＰ活性またはＡＤＣＰ活性がないとは、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも５０、少なくとも１００または少なくとも５００倍の、ＦｃドメインのＡＤＣＰ活性の減少を指す。
【０２７９】
ＡＤＣＰ結合アッセイもまた、抗体またはＦｃドメインもしくは領域がＡＤＣＰ活性を欠如することまたは低減されたＡＤＣＰ活性を有することを確認するために実施され得る。例えば、米国特許出願公開第２０１９００７９０７７号および米国特許出願公開第２０１９００４８０７８号ならびにそこに開示された参考文献を参照されたい。
【０２８０】
低減されたエフェクター機能活性を有する抗体としては、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７および３２９のうち１つまたは複数の置換を有するものが挙げられる（米国特許第６，７３７，０５６号を参照されたい）。かかるＦｃ変異体としては、残基２６５および２９７のアラニンへの置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７および３２７のうち２つ

またはそれよりも多くにおいて置換を有するＦｃ変異体が挙げられる（米国特許第７，３３２，５８１号を参照されたい）。ＦｃＲへの減弱された結合を有するある特定の抗体バリアントもまた公知である（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号；ＷＯ２００４／０５６３１２およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)を参照されたい）。

【０２８１】

ある特定の実施形態では、結合剤は、ＦｃガンマＲ結合を減弱させる１つまたは複数のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２３４位および２３５位（残基のＥＵ番号付け）における置換を有するＦｃドメインまたは領域を含む。一部の実施形態では、置換は、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ａ（ＬＡＬＡ）である。一部の実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域中にＤ２６５Ａおよび／またはＰ３２９Ｇをさらに含む。一部の実施形態では、置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域中のＬ２３４Ａ、Ｌ２３５ＡおよびＰ３２９Ｇ（ＬＡＬＡ－ＰＧ）である（例えば、ＷＯ２０１２／１３０８３１を参照されたい）。一部の実施形態では、置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域中のＬ２３４Ａ、Ｌ２３５ＡおよびＤ２６５Ａ（ＬＡＬＡ－ＤＡ）である。

【０２８２】

一部の実施形態では、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ９９／５１６４２およびIdusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)に記載されるような、変更された（即ち、あるいは減弱された）Ｃ１ｑ結合および／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を生じる変更が、Ｆｃ領域中になされる。

【０２８３】

結合ドメインの改変

一部の実施形態では、結合ドメインは、保存的置換（単数または複数）によって改変され得る。保存的アミノ酸置換のために、所与のアミノ酸は、類似の生理化学的特徴を有する残基によって置き換えられ得る、例えば、１つの脂肪族残基で別の脂肪族残基を置換する（例えば、互いの代わりに、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、ＬｅｕまたはＡｌａ）、または１つの極性残基を別の極性残基の代わりに使用する（例えば、ＬｙｓとＡｒｇとの間での；ＧｌｕとＡｓｐとの間での；またはＧｌｎとＡｓｎとの間での）。他のかかる保存的アミノ酸置換、例えば、類似の疎水性特徴を有する領域全体の置換は、周知である。保存的アミノ酸置換を含むポリペプチドは、ネイティブまたは参照ポリペプチドの所望の活性、例えば、抗原結合活性および特異性が保持されることを確認するために、本明細書に記載されるアッセイのいずれか１つで試験され得る。

【０２８４】

保存的置換のために、アミノ酸は、それらの側鎖の特性における類似性に従って群分けされ得る（A. L. Lehninger, in Biochemistry, second ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)中）：（１）非極性：Ａｌａ（Ａ）、Ｖａｌ（Ｖ）、Ｌｅｕ（Ｌ）、Ｉｌｅ（Ｉ）、Ｐｒｏ（Ｐ）、Ｐｈｅ（Ｆ）、Ｔｒｐ（Ｗ）、Ｍｅｔ（Ｍ）；（２）非荷電極性：Ｇｌｙ（Ｇ）、Ｓｅｒ（Ｓ）、Ｔｈｒ（Ｔ）、Ｃｙｓ（Ｃ）、Ｔｙｒ（Ｙ）、Ａｓｎ（Ｎ）、Ｇｌｎ（Ｑ）；（３）酸性：Ａｓｐ（Ｄ）、Ｇｌｕ（Ｅ）；および（４）塩基性：Ｌｙｓ（Ｋ）、Ａｒｇ（Ｒ）、Ｈｉｓ（Ｈ）。

【０２８５】

あるいは、保存的置換のために、天然に存在する残基は、共通する側鎖特性に基づいて群に分割され得る：（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；（５）鎖の配向に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；および（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。非保存的置換は、これらのクラスのうち１つ、または別のクラスのメンバーを交換することを必然的に伴う。

【０２８６】

特定の保存的置換としては、例えば、以下が挙げられる；ＡｌａからＧｌｙにもしくは

ＳｅｒにＡｒｇからＬｙｓにＡｓｎからＧｌｎにもしくはＨｉｓにＡｓｐからＧｌｕにＣｙｓからＳｅｒにＧｌｎからＡｓｎにＧｌｕからＡｓｐにＧｌｙからＡｌａにもしくはＰｒｏにＨｉｓからＡｓｎにもしくはＧｌｎにＩｌｅからＬｅｕにもしくはＶａｌにＬｅｕからＩｌｅにもしくはＶａｌにＬｙｓからＡｒｇに、Ｇｌｎにもしくはグルタミンに、ＭｅｔからＬｅｕに、ＴｙｒにもしくはＩｌｅに、ＰｈｅからＭｅｔに、ＬｅｕにもしくはＴｙｒに、ＳｅｒからＴｈｒに、ＴｈｒからＳｅｒに、ＴｒｐからＴｙｒに、ＴｙｒからＴｒｐに、および／またはＰｈｅからＶａｌに、ＩｌｅにもしくはＬｅｕに。

【０２８７】

一部の実施形態では、結合ドメインの保存的に改変されたバリアントは、好ましくは、参照ＶＨまたはＶＬ配列と少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％またはそれよりも大きく同一であり、ＶＨおよびＶＬのＣＤＲは、改変されない。参照配列と改変された配列との間の相同性の程度（パーセント同一性）は、例えば、ワールドワイドウェブ上のこの目的のために一般に用いられる自由に利用可能なコンピュータプログラム（例えば、デフォルト設定を用いたＢＬＡＳＴｐまたはＢＬＡＳＴｎ）を使用して２つの配列を比較することによって、決定され得る。

【０２８８】

ネイティブ（または参照）アミノ酸配列の改変は、当業者に公知のいくつかの技法のいずれかによって達成され得る。変異は、例えば、ネイティブ配列の断片へのライゲーションを可能にする制限部位に挟まれた、所望の変異体配列を含有するオリゴヌクレオチドを合成することによって、特定の部位において導入され得る。ライゲーションの後、得られた再構築された配列は、所望のアミノ酸挿入、置換または欠失を有するバリアントをコードする。あるいは、オリゴヌクレオチド指向性部位特異的変異誘発手順が、所望の置換、欠失または挿入に従って変更された特定のコドンを有する変更されたヌクレオチド配列を提供するために用いられ得る。かかる変更を行うための技法は、非常に十分に確立されており、例えば、それらの全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる、Walder et al. (Gene 42:133, 1986)；Bauer et al. (Gene 37:73, 1985)；Craik (BioTechniques, January 1985, 12-19)；Smith et al. (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981)；ならびに米国特許第４，５１８，５８４号および同第４，７３７，４６２号によって開示されるものが含まれる。

【０２８９】

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞

調節性Ｔ細胞は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋である表現型によって特徴付けられ、典型的には、ＭＨＣクラスＩ拘束される。ヒトでは、ＣＤ８＋Ｋｉｒ＋調節性Ｔ細胞は、阻害性ＫＩＲタンパク質を発現する。一部の実施形態では、細胞によって発現されるＫＩＲタンパク質としては、阻害性ＫＩＲタンパク質、例えば、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３、ＫＩＲ２ＤＬ５、ＫＩＲ３ＤＬ１およびＫＩＲ３ＤＬ２のうち１つまたは複数が挙げられ得；ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＫＩＲ３ＤＬ１のうち１つまたは複数が具体的に挙げられ得る。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞は、ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない（例えば、マウスＱａ－１ｂおよびヒトＨＬＡ　Ｅ拘束の一般的な説明については、Lohwasser et al., International Immunology 13:321-327 (2001)およびSarantopoulos et al., J. Clin. Invest. 114(9):1218-1221 (2004)を参照されたい）。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞はまた、ＣＤ４４＋、ＣＤ１２２＋であると特徴付けられ得、ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞はまた、ＣＤ２８－であると特徴付けられ得る。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞はまた、ＣＤ２８－、ＣＤ４４＋かつＣＤ１２２＋であると特徴付けられ得る

。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋調節性Ｔ細胞はまた、ＣＤ２８－、ＣＤ４４＋かつＣＤ１２２＋であると特徴付けられ得、ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されない。

【０２９０】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、以下の抗原を発現する：ＣＤ３、ＣＤ８、ＰＤ－１、ＣＤ１６、ＣＤ１２２、ＣＤ３９、ＣＸＣＲ３、ＩＣＯＳ、ＣＤ１０３および阻害性ＫＩＲタンパク質。

【０２９１】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、以下の抗原のうち１つまたは複数を発現する：ＣＤ３、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢ。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、以下の抗原のうち１つまたは複数を発現する：ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ１６、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＫＬＲＢ１、ＫＬＲＧ１、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢ。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、以下の抗原のうち１つまたは複数を発現する：ＣＤ３９、ＫＬＲＢ１、ＫＬＲＧ１、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＸＣＲ３およびＣＤ１２２。

【０２９２】

結合剤の産生

種々の実施形態では、結合剤は、ヒト、マウスまたは他の動物由来の細胞系において産生され得る。組換えＤＮＡ発現が、結合剤を産生するために使用され得る。これは、選択された宿主種における抗体ならびに一定範囲の抗原結合部分および他の結合剤（融合タンパク質が含まれる）の産生を可能にする。細菌、酵母、トランスジェニック動物およびニワトリ卵における抗体、その抗原結合部分および他の結合剤の産生もまた、細胞ベースの産生系の代替法である。トランスジェニック動物の主な利点は、再生可能な供給源からの潜在的な高い収量である。

【０２９３】

本明細書で使用される場合、用語「核酸」または「核酸配列」または「ポリヌクレオチド配列」または「ヌクレオチド」は、リボ核酸、デオキシリボ核酸、またはそれらのアナログの単位を取り込むポリマー性分子を指す。核酸は、一本鎖または二本鎖のいずれかであり得る。一本鎖核酸は、変性された二本鎖ＤＮＡの一方の鎖の核酸であり得る。一部の実施形態では、核酸は、ｃＤＮＡ、例えば、イントロンを欠如する核酸であり得る。

【０２９４】

抗体またはその抗原結合部分および他の結合剤のアミノ酸配列をコードする核酸分子は、当該分野で公知の種々の方法によって調製され得る。これらの方法としては、これらに限定されないが、抗体、抗原結合部分または他の結合剤（複数可）をコードする合成ヌクレオチド配列の調製が挙げられる。さらに、オリゴヌクレオチド媒介性の（または部位特異的）変異誘発、ＰＣＲ媒介性の変異誘発、およびカセット変異誘発が、抗体または抗原結合部分および他の結合剤をコードするヌクレオチド配列を調製するために使用され得る。本明細書に記載される抗体、その抗原結合部分、結合剤、またはそのポリペプチドを少なくともコードする核酸配列は、従来の技法、例えば、ライゲーションのための平滑末端または付着末端（staggered-ended）の終端、適切な終端を提供するための制限酵素消化、適切な場合、付着末端（cohesive end）のフィリングイン、望ましくない接合を回避するためのアルカリホスファターゼ処置、および適切なリガーゼを用いたライゲーションなどに従って、ベクターＤＮＡと組み換えられ得る。かかる操作のための技法は、例えば、Maniatis et al., Molecular Cloning, Lab. Manual (Cold Spring

Harbor Lab. Press, NY, 1982 and 1989)およびAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons), 1987-1993によって開示されており、抗体もしくはその抗原結合部分またはそのＶＨおよび／もしくはＶＬポリペプチドをコードする核酸配列およびベクターを構築するために使用され得る。結合剤が抗体またはその抗原結合部分を含む場合、一部の実施形態では、ＶＨポリペプチドは、第１の核酸によってコードされる。一部の実施形態では、ＶＬポリペプチドは、第２の核酸によってコードされる。一部の実施形態では、ＶＨおよびＶＬポリペプチドは、１つの核酸によってコードされる。

【０２９５】

核酸分子、例えば、ＤＮＡは、それが、転写および翻訳調節情報を含有するヌクレオチド配列を含有し、かかる配列が、ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に「作動可能に連結されている」場合、ポリペプチドを「発現することが可能である」と言われる。作動可能な連結は、調節ＤＮＡ配列および発現されることが求められるＤＮＡ配列（例えば、抗体またはその抗原結合部分）が、回収可能な量でのポリペプチド（複数可）または抗原結合部分の遺伝子発現を可能にするような方法で接続される、連結である。遺伝子発現に必要な調節領域の正確な性質は、類似分野で周知のように、生物によって変動し得る。例えば、Sambrook et al., 1989；Ausubel et al., 1987-1993を参照されたい。

【０２９６】

したがって、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤の発現は、原核生物または真核生物細胞のいずれかにおいて発生し得る。適切な宿主としては、ｉｎ ｖｉｖｏもしくはｉｎ ｓｉｔｕのいずれかの酵母、昆虫、真菌、鳥類および哺乳動物細胞を含む、細菌もしくは真核生物宿主、または哺乳動物、昆虫、鳥類もしくは酵母起源の宿主細胞が挙げられる。哺乳動物細胞または組織は、ヒト、霊長類、ハムスター、ウサギ、げっ歯類、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ヤギ、イヌまたはネコ起源のものであり得るが、任意の他の哺乳動物細胞が使用され得る。さらに、例えば、酵母ユビキチンヒドロラーゼ系の使用によって、ユビキチン－膜貫通ポリペプチド融合タンパク質のｉｎ ｖｉｖｏ合成が達成され得る。そのように産生された融合タンパク質は、ｉｎ ｖｉｖｏで処理され得、またはｉｎ ｖｉｔｒｏで精製および処理され得、特定されたアミノ末端配列を有する本明細書に記載される抗体またはその抗原結合部分の合成を可能にする。さらに、直接的な酵母（または細菌）発現における開始コドン由来のメチオニン残基の保持に関連する問題が回避され得る（例えば、Sabin et al., 7 Bio/Technol. 705 (1989)；Miller et al., 7 Bio/Technol. 698 (1989)を参照されたい）。酵母をグルコースに富んだ培地中で成長させた場合に大量に産生される解糖酵素をコードする活発に発現される遺伝子由来のプロモーターおよび終結エレメントを取り込む一連の酵母遺伝子発現系のいずれかが、組換え抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤を得るために利用され得る。公知の解糖遺伝子もまた、非常に効率的な転写制御シグナルを提供し得る。例えば、ホスホグリセリン酸キナーゼ遺伝子のプロモーターおよびターミネーターシグナルが利用され得る。

【０２９７】

昆虫における抗体またはその抗原結合部分および他の結合剤の産生は、例えば、昆虫宿主に、当業者に公知の方法によってポリペプチドを発現するように操作されたバキュロウイルスを感染させることによって、達成され得る。Ausubel et al., 1987-1993を参照されたい。

【０２９８】

一部の実施形態では、導入された核酸配列（抗体もしくはその抗原結合部分またはそのポリペプチドあるいは他の結合剤をコードする）は、レシピエント宿主細胞において自律的複製が可能なプラスミドまたはウイルスベクター中に取り込まれる。広範なベクターのいずれもが、この目的のために用いられ得、当業者に公知であり、入手可能である。例えば、Ausubel et al., 1987-1993を参照されたい。特定のプラスミドまたはウイル

スベクターを選択する際に重要な因子には、以下が含まれる：ベクターを含有するレシピエント細胞が認識され得、ベクターを含有しないレシピエント細胞から選択され得る容易さ；特定の宿主において所望されるベクターのコピーの数；および異なる種の宿主細胞間でベクターを「シャトル」させることができることが望ましいかどうか。

【０２９９】

当該分野で公知の例示的な原核生物ベクターとしては、プラスミド、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉにおいて複製が可能なものが挙げられる。抗体またはその抗原結合部分および他の結合剤をコードするＤＮＡの発現に有用な他の遺伝子発現エレメントとしては、これらに限定されないが、（ａ）ウイルス転写プロモーターおよびそれらのエンハンサーエレメント、例えば、ＳＶ４０初期プロモーター（Okayama et al., 3 Mol. Cell. Biol. 280 (1983)）、ラウス肉腫ウイルスＬＴＲ（Gorman et al., 79 PNAS 6777 (1982)）およびモロニーマウス白血病ウイルスＬＴＲ（Grosschedl et al., 41 Cell 885 (1985)）；（ｂ）スプライス領域およびポリアデニル化部位、例えば、ＳＶ４０後期領域に由来するもの（Okayarea et al., 1983）、ならびに（ｃ）ポリアデニル化部位、例えば、ＳＶ４０中のもの（Okayama et al., 1983）が挙げられる。免疫グロブリンコードＤＮＡ遺伝子は、ＳＶ４０初期プロモーターおよびそのエンハンサー、マウス免疫グロブリンＨ鎖プロモーターエンハンサー、ＳＶ４０後期領域ｍＲＮＡスプライシング、ウサギＳ－グロビン介在配列、免疫グロブリンおよびウサギＳ－グロビンポリアデニル化部位、ならびにＳＶ４０ポリアデニル化エレメントを発現エレメントとして使用して、Liu et al., 以下、およびWeidle et al., 51 Gene 21 (1987)に記載されるように発現され得る。

【０３００】

免疫グロブリンコードヌクレオチド配列について、転写プロモーターは、例えば、ヒトサイトメガロウイルスであり得、プロモーターエンハンサーは、サイトメガロウイルスおよびマウス／ヒト免疫グロブリンであり得る。

【０３０１】

一部の実施形態では、げっ歯類細胞におけるＤＮＡコード領域の発現のために、転写プロモーターは、ウイルスＬＴＲ配列であり得、転写プロモーターエンハンサーは、マウス免疫グロブリン重鎖エンハンサーおよびウイルスＬＴＲエンハンサーのいずれかまたは両方であり得、ならびにポリアデニル化および転写終結領域。他の実施形態では、他のタンパク質をコードするＤＮＡ配列が、哺乳動物細胞におけるタンパク質の発現を達成するために、上で列挙した発現エレメントと組み合わされる。

【０３０２】

各コード領域または遺伝子融合物は、発現ベクター中でアセンブルされ、または発現ベクター中に挿入される。次いで、可変領域（複数可）またはその抗原結合部分を発現することが可能なレシピエント細胞は、抗体もしくは抗体ポリペプチドまたはその抗原結合部分をコードするヌクレオチドで単独でトランスフェクトされ、あるいはＶＨおよびＶＬ鎖コード領域をコードするポリヌクレオチド（複数可）で共トランスフェクトされる。トランスフェクトされたレシピエント細胞は、取り込まれたコード領域の発現を可能にする条件下で培養され、発現された抗体鎖または無傷抗体または抗原結合部分は、培養物から回収される。

【０３０３】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分をコードするコード領域を含有する核酸は、レシピエント宿主細胞を共トランスフェクトするために次いで使用される別々の発現ベクター中でアセンブルされる。各ベクターは、１つまたは複数の選択可能な遺伝子を含有し得る。例えば、一部の実施形態では、２つの選択可能な遺伝子が使用され、第１の選択可能な遺伝子は、細菌系における選択のために設計されており、第２の選択可能な遺伝子は、真核生物系における選択のために設計されており、各ベクターは、１セットのコード領域を有する。この戦略は、細菌系におけるヌクレオチド配列の産生を最初に指示し、その増幅を可能にするベクターを生じる。細菌宿主においてそのように産生および増

幅されたＤＮＡベクターは、真核生物細胞を共トランスフェクトするために引き続いて使用され、所望のトランスフェクトされた核酸（例えば、抗体重鎖および軽鎖をコードする）を保有する共トランスフェクトされた細胞の選択を可能にする。細菌系における使用に選択可能な遺伝子の非限定的な例は、アンピシリンに対する耐性を付与する遺伝子およびクロラムフェニコールに対する耐性を付与する遺伝子である。真核生物形質転換体における使用のための選択可能な遺伝子としては、キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子（ｇｐｔと称される）およびＴｎ５由来のホスホトランスフェラーゼ遺伝子（ｎｅｏと称される）が挙げられる。あるいは、ＶＨおよびＶＬ鎖をコードする融合されたヌクレオチド配列は、同じ発現ベクター上でアセンブルされ得る。

【０３０４】

発現ベクターのトランスフェクションおよび抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤の産生のために、レシピエント細胞系は、チャイニーズハムスター卵巣細胞系（例えば、ＤＧ４４）または骨髄腫細胞であり得る。骨髄腫細胞は、トランスフェクトされた免疫グロブリン遺伝子によってコードされる免疫グロブリンを合成、アセンブルおよび分泌することができ、免疫グロブリンのグリコシル化の機構を保有する。例えば、一部の実施形態では、レシピエント細胞は、組換えＩｇ産生骨髄腫細胞ＳＰ２／０である。ＳＰ２／０細胞は、トランスフェクトされた遺伝子によってコードされる免疫グロブリンのみを産生する。骨髄腫細胞は、培養物中で、またはマウスの腹腔中で成長され得、マウスの腹腔中で、分泌された免疫グロブリンは、腹水から得られ得る。

【０３０５】

抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤をコードする発現ベクターは、形質転換、トランスフェクション、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、およびジエチルアミノエチル（ＤＥＡＥ）デキストランなどのポリカチオンの適用などの生化学的手段、ならびに電気穿孔、直接的マイクロインジェクションおよび微粒子銃などの機械的手段を含む、種々の適切な手段のいずれかによって、適切な宿主細胞中に導入され得る。当業者に公知のJohnston et al., 240 Science 1538 (1988)。

【０３０６】

酵母は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の産生に、細菌を超えるある特定の利点を提供する。酵母は、グリコシル化を含む翻訳後ペプチド改変を実行する。酵母における所望のタンパク質の産生に使用され得る強いプロモーター配列および高コピー数プラスミドを利用するいくつかの組換えＤＮＡ戦略が存在する。酵母は、クローニングされた哺乳動物遺伝子産物のリーダー配列を認識し、リーダー配列を保有するポリペプチド（即ち、プレポリペプチド）を分泌する。例えば、Hitzman et al., 11th Intl. Conf. Yeast, Genetics & Molec. Biol. (Montpelier, France, 1982)を参照されたい。

【０３０７】

酵母遺伝子発現系は、抗体ならびににアセンブルされた抗体およびその抗原結合部分の産生、分泌ならびに安定性のレベルについて慣用的に評価され得る。酵母をグルコースに富んだ培地中で成長させた場合に大量に産生される解糖酵素をコードする活発に発現される遺伝子由来のプロモーターおよび終結エレメントを取り込む種々の酵母遺伝子発現系が利用され得る。公知の解糖遺伝子もまた、非常に効率的な転写制御シグナルを提供し得る。例えば、ホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）遺伝子のプロモーターおよびターミネーターシグナルが利用され得る。別の例は、翻訳伸長因子１アルファプロモーターである。酵母における免疫グロブリンの発現について最適な発現プラスミドを評価するために、いくつかのアプローチが取られ得る。II DNA Cloning 45, (Glover, ed., IRL Press, 1985)および例えば、米国特許出願公開第２００６／０２７００４５Ａ１号を参照されたい。

【０３０８】

細菌株もまた、本明細書に記載される抗体分子もしくはその抗原結合部分または他の結合剤の産生のための宿主として利用され得る。Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｋ１２株、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｗ３１１０、Ｂａｃｉｌｌｕｓ種、腸内細菌、例えば、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ

ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍまたはＳｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ、および種々のＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ種が使用され得る。宿主細胞と適合性の種に由来するレプリコンおよび制御配列を含有するプラスミドベクターが、これらの細菌宿主と併せて使用される。ベクターは、複製部位、および形質転換された細胞において表現型的選択を提供することが可能な特定の遺伝子を保有する。細菌における抗体およびその抗原結合部分の産生について発現プラスミドを評価するために、いくつかのアプローチが取られ得る（Glover, 1985；Ausubel, 1987, 1993；Sambrook, 1989；Colligan, 1992-1996を参照されたい）。

【０３０９】

宿主哺乳動物細胞は、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで成長され得る。哺乳動物細胞は、リーダーペプチド除去、ＶＨおよびＶＬ鎖のフォールディングおよびアセンブリ、抗体分子のグリコシル化、ならびに機能的抗体および／またはその抗原結合部分の分泌を含む翻訳後改変を、免疫グロブリン分子に提供する。

【０３１０】

抗体タンパク質の産生のための宿主として有用であり得る哺乳動物細胞には、上記リンパ系起源の細胞に加えて、線維芽細胞起源の細胞、例えば、ＶｅｒｏまたはＣＨＯ－Ｋ１細胞が含まれる。免疫グロブリンポリペプチドを発現させるために使用され得る例示的な真核生物細胞としては、これらに限定されないが、ＣＯＳ７細胞を含むＣＯＳ細胞；２９３－６Ｅ細胞を含む２９３細胞；ＣＨＯ－Ｓ、ＣＨＯ－Ｋ１およびＤＧ４４細胞を含むＣＨＯ細胞；ＰＥＲＣ６（商標）細胞（Ｃｒｕｃｅｌｌ）；ならびにＮＳＯ細胞が挙げられる。一部の実施形態では、特定の真核生物宿主細胞は、重鎖および／または軽鎖に対して所望の翻訳後改変を行うその能力に基づいて選択される。例えば、一部の実施形態では、ＣＨＯ細胞は、２９３細胞において産生された同じポリペプチドよりも高いレベルのシアリル化を有するポリペプチドを産生する。

【０３１１】

一部の実施形態では、１つまたは複数の抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、任意の適切な方法に従って、ポリペプチドをコードする１つまたは複数の核酸分子で操作またはトランスフェクトされた動物において、ｉｎ ｖｉｖｏで産生され得る。

【０３１２】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、無細胞系において産生される。非限定的な例示的な無細胞系は、例えば、Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009)；Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004)；およびEndo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003)に記載されている。

【０３１３】

多くのベクター系が、哺乳動物細胞におけるＶＨおよびＶＬ鎖の発現のために利用可能である（Glover, 1985を参照されたい）。種々のアプローチに従って、無傷抗体を得ることができる。上で議論したように、完全なテトラマー性H_2L_2抗体またはその抗原結合部分になるような、ＶＨおよびＶＬ鎖の細胞内会合および連結を達成するために、ＶＨおよびＶＬ鎖、ならびに必要に応じて関連する定常領域を同じ細胞中で共発現させることが可能である。共発現は、同じ宿主において同じまたは異なるプラスミドのいずれかを使用することによって、発生し得る。ＶＨおよびＶＬ鎖またはその抗原結合部分をコードする核酸は、同じプラスミド中に置かれ得、これは次いで、細胞中にトランスフェクトされ、それに関して、両方の鎖を発現する細胞について直接的に選択する。あるいは、細胞は、一方の鎖、例えばＶＬ鎖をコードするプラスミドで最初にトランスフェクトされ得、その後、得られた細胞系が、第２の選択可能なマーカーを含有するＶＨ鎖プラスミドでトランスフェクトされ得る。いずれかの経路を介して抗体、その抗原結合部分または他の結合剤を産生する細胞系は、増強された特性、例えば、アセンブルされた抗体もしくはその抗原結合部分のより高い産生、またはトランスフェクトされた細胞系の増強された安定性を有する細胞系を生成するために、追加の選択可能なマーカーと併せて、追加のコピーの

ペプチド、ＶＨ、ＶＬ、またはＶＨプラスＶＬ鎖をコードするプラスミドでトランスフェクトされ得る。

【０３１４】

さらに、植物が、微生物または動物細胞の大規模培養に基づく、組換え抗体産生のための簡便で安全かつ経済的な代替的発現系として出現している。抗体または抗原結合部分は、植物細胞培養物、または通常通り成長した植物において発現され得る。植物における発現は、全身性であってもよく、細胞内色素体に限定されてもよく、種子（胚乳）に限定されてもよい。例えば、米国特許出願公開第２００３／０１６７５３１号；米国特許第６，０８０，５６０号；米国特許第６，５１２，１６２号；およびＷＯ０１２９２４２を参照されたい。いくつかの植物由来の抗体が、臨床試験を含む、開発の進行した段階に達している（例えば、Biolex, N.C.を参照されたい）。

【０３１５】

無傷抗体のために、抗体の可変領域（ＶＨおよびＶＬ）は、典型的には、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部分、典型的には、ヒト免疫グロブリンのものに連結される。ヒト定常領域ＤＮＡ配列は、種々のヒト細胞、例えば、不死化Ｂ細胞から、周知の手順に従って単離され得る（例えば、ＷＯ８７／０２６７１を参照されたい；これは、その全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる）。抗体は、軽鎖定常領域および重鎖定常領域の両方を含有し得る。重鎖定常領域は、ＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、ＣＨ３、および、ときどき、ＣＨ４領域を含み得る。一部の実施形態では、ＣＨ２ドメインは、欠失または割愛され得る。

【０３１６】

あるいは、単鎖抗体の産生のための記載された技法（例えば、米国特許第４，９４６，７７８号；Bird, Science 242:423-42 (1988)；Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 (1988)；およびWard et al., Nature 334:544-54 (1989)を参照されたい；これらは、それらの全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる）は、所望の抗原に特異的に結合する単鎖抗体を産生するために適応され得る。単鎖抗体は、アミノ酸架橋を介してＦｖ領域の重鎖および軽鎖可変領域を連結して単鎖ポリペプチドを生じることによって形成される。Ｅ．ｃｏｌｉにおける機能的Ｆｖ断片のアセンブリのための技法もまた使用され得る（例えば、Skerra et al., Science 242:1038-1041 (1988)を参照されたい；これは、その全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる）。他の結合剤を作製する方法は、上記されている。

【０３１７】

無傷（例えば、全体）抗体、それらのダイマー、個々の軽鎖および重鎖、またはその抗原結合部分は、公知の技法、例えば、免疫吸着または免疫親和性クロマトグラフィー、クロマトグラフィー法、例えば、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）、硫酸アンモニウム沈殿、ゲル電気泳動、またはこれらの任意の組合せによって、回収および精製され得る。一般には、Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., 1982)を参照されたい。特に、医薬品使用のためには、９８％～９９％またはそれよりも大きい均一性を有するものが有益であるので、少なくとも約９０％～９５％の均一性の、実質的に純粋な抗体またはその抗原結合部分が有益である。所望により部分的にまたは均一性になるまで精製されると、次いで、無傷抗体またはその抗原結合部分は、治療的に、またはアッセイ手順、免疫蛍光染色などを開発および実施する際に、使用され得る。一般には、Vols. I & II Immunol. Meth. (Lefkovits & Pernis, eds., Acad. Press, NY, 1979 and 1981)を参照されたい。

【０３１８】

医薬製剤

一部の態様では、結合剤は、活性成分（即ち、本明細書に記載される結合剤あるいは本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤をコードする核酸が含まれる）を含む組成物に関する。一部の実施形態では、組成物は、医薬組成物である。本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、医薬品産業における使用のために許

容された薬学的に許容される担体と組み合わせた活性薬剤を指す。語句「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内の、過度の毒性、刺激作用、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしのヒトおよび動物の組織と接触した使用に適切な、合理的なベネフィット／リスク比に釣り合った、化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために、本明細書で用いられる。

【０３１９】

その中に溶解または分散された活性成分を含有する薬理学的組成物の調製は、当該分野で十分に理解されており、任意の特定の製剤に基づいて限定される必要はない。典型的には、かかる組成物は、液体液剤または懸濁剤のいずれかとして、注射剤として調製される；しかし、使用の前の液体中での再水和または懸濁に適切な固体形態もまた調製され得る。調製物はまた、リポソーム組成物として乳化または提示され得る。抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤は、薬学的に許容され、活性成分と適合性である賦形剤と、本明細書に記載される治療方法における使用に適切な量で混合され得る。適切な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどおよびそれらの組合せである。さらに、所望であれば、医薬組成物は、活性成分（例えば、抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤）の有効性を増強または維持する微量の補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝化剤などを含有し得る。本明細書に記載される医薬組成物は、その中に構成成分の薬学的に許容される塩を含み得る。薬学的に許容される塩としては、無機酸、例えば、塩酸もしくはリン酸など、または酢酸、酒石酸、マンデル酸などのような有機酸と形成される酸付加塩（ポリペプチドの遊離アミノ基と形成される）が挙げられる。遊離カルボキシル基と形成される塩はまた、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウムまたは水酸化第二鉄など、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどのような有機塩基に由来し得る。生理学的に忍容性がある担体は、当該分野で周知である。例示的な液体担体は、活性成分（例えば、抗体および／もしくはその抗原結合部分または他の結合剤）および水を含有する無菌水溶液であり、緩衝剤、例えば、生理ｐＨ値のリン酸ナトリウム、生理食塩水、または両方、例えばリン酸緩衝食塩水を含有し得る。なおさらに、水性担体は、１種よりも多くの緩衝塩、ならびに塩、例えば、塩化ナトリウムおよび塩化カリウム、デキストロース、ポリエチレングリコールならびに他の溶質を含有し得る。液体組成物は、水に加えて、および水の除去に加えて、液相もまた含有し得る。かかる追加の液相の例示は、グリセリン、植物油、例えば、綿実油、および水－油エマルジョンである。特定の障害または状態の処置において有効な活性薬剤の量は、その障害または状態の性質に依存し、標準的な臨床的技法によって決定され得る。

【０３２０】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤あるいは抗体もしくはその抗原結合部分または他の結合剤をコードする核酸を含む医薬組成物は、凍結乾燥物であり得る。

【０３２１】

一部の実施形態では、治療有効量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を含むシリンジが提供される。

【０３２２】

炎症性疾患および自己免疫疾患の処置

一部の態様では、本明細書に記載される結合剤は、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、炎症性疾患を有する対象に投与するステップを含む方法（複数可）において使用され得る。一部の態様では、本明細書に記載される結合剤は、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、自己免疫疾患を有する対象または自己抗原に対する免疫応答を有する対象または自己免疫性障害（これは、本明細書で自己免疫疾患と集合的に呼ばれ得る）の発症を引き起こすもしくは生じる抗原に対する免疫応答を有する対象に投与するステップを含む方法（複数可）において使用され得る。一部の実施形態では、対象は、

自己免疫疾患に対する処置を必要としている。一部の実施形態では、自己免疫疾患を処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、対象における病原性免疫細胞の数または活性を減少させ、それにより、自己免疫疾患の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、病原性免疫細胞によって媒介される免疫応答を抑制するための方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含み、それにより、病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法が提供される。一部の実施形態では、自己抗原に対する免疫応答を抑制するための方法であって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法が提供される。一部の実施形態では、自己免疫性障害の発症を引き起こすまたは生じる自己抗原に対する免疫応答を予防するための方法であって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数もしくは活性が減少する、または自己抗体の力価が対象において減少する、方法が提供される。一部の実施形態では、自己免疫性障害の発症を引き起こすまたは生じる自己抗原に対する免疫応答を抑制するための方法であって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数もしくは活性が減少する、または自己抗体の力価が対象において減少する、方法が提供される。一部の実施形態では、自己免疫性障害の発症を引き起こすまたは生じる抗原または自己抗原に対する免疫応答を抑制するための方法であって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、抗原または自己抗原に対する免疫応答が対象において減少または抑制される、方法が提供される。

【０３２３】

本明細書で使用される場合、用語「自己抗原」は、免疫系（例えば、健康なヒト免疫系）によって自己として通常認識される抗原（例えば、細胞表面タンパク質または他の抗原）を指す。抗原または自己抗原は、自己免疫疾患もしくは状態において体液性もしくは細胞媒介性の免疫応答の標的となる、または過度の免疫応答を誘発する（集合的に「自己免疫疾患」）。本明細書で使用される場合、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを「活性化または刺激する」こと、または活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、かかる細胞の調節性Ｔ細胞機能、例えば、免疫応答、特に自己抗原に対する免疫応答を抑制する能力の増加、または自己免疫性障害の発症を引き起こすもしくは生じる自己抗原に対する免疫応答を抑制することを指す。ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの活性化または刺激には、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを回復させる（例えば、対象において、または疾患の発症前に処置を必要とする対象において、免疫系のバランスを回復させる、またはバランスのとれた免疫活性を回復させる）ための、そのような細胞に対する抑制効果の除去が含まれ得る。ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの活性化または刺激には、そのような細胞の除去、例えば、細胞溶解などによる、ＣＤ４＋細胞、Ｂ細胞、または免疫応答を媒介する他の細胞の除去もまた含まれ得る。

【０３２４】

本明細書で使用される場合、病原性免疫細胞は、自己抗原と反応性のまたは自己抗原に対する応答を誘導する免疫細胞を指す。かかる病原性免疫細胞の例としては、当該分野で公知のように、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞、自己抗原提示樹状細胞

および他の自己抗原提示細胞が挙げられる。

【０３２５】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。次いで、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与され得る。

【０３２６】

一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、病原性免疫細胞、例えば、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞、自己抗原提示樹状細胞または自己抗原提示細胞に対して抑制効果を発揮する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、病原性免疫細胞、例えば、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞および自己抗原提示樹状細胞に対して抑制効果を発揮する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、病原性免疫細胞、例えば、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞および自己抗原提示樹状細胞を枯渇させる。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、病原性免疫細胞の病原性効果をモジュレートし、対象において自己抗体の力価を減少させる。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、対象において自己抗体の力価を減少させる。

【０３２７】

一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、低減されたエフェクター機能活性を有する、またはエフェクター機能活性を実質的に有さない、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、低減されたエフェクター機能活性とは、低減されたＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性である、またはＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性がないことである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を実質的に有さないとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を実質的に有さないことを意味する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如し、低減されたエフェクター機能を有する、またはエフェクター機能を実質的に有さない。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃヌル置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインもしくは領域を欠如する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如する。一部の実施形態では、結合剤は、１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、１つまたは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインまたは領域を有する。

【０３２８】

いずれの特定の理論にも束縛されることを意図しないが、結合剤によるエフェクター機能活性の低減または非存在は、結合剤と他の細胞型（即ち、非ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ）との相互作用を制限し得、および／または結合剤に結合されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇を制限し得る。

【０３２９】

一部の実施形態では、処置を必要とする対象は、自己免疫疾患を有する。一部の実施形態では、処置を必要とする対象は、自己免疫疾患、例えば、自己免疫誘導性肝炎、アジソン病、円形脱毛症、アルポート症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、関節炎、回虫症、アスペルギルス症　アトピー性アレルギー、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性筋炎、ベーチェット病、鳥飼育者肺、

気管支喘息、カプラン症候群、心筋症、セリアック病、シャーガス病、慢性糸球体腎炎、慢性移植片対宿主病、コーガン症候群、寒冷凝集素病、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、クリオグロブリン血症、クッシング症候群、皮膚筋炎、円板状エリテマトーデス（Discoid Lupus）、ドレスラー症候群（Dressier's Syndrome）、イートン－ランバート症候群、脳脊髄炎、内分泌眼症、エリテマトーデス、エバンス症候群、フェルティ症候群、線維筋痛症、フックス毛様体炎、胃萎縮症、消化管アレルギー、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン－バレー病（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、過粘稠度症候群、特発性副腎萎縮症、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、ＩｇＡ腎症、炎症性腸疾患（症候群）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたはＩ型）、若年性関節炎、若年性特発性関節炎、若年性糖尿病（Ｉ型）、ランバート－イートン症候群　蹄葉炎、扁平苔癬、ルポイド肝炎、ループス、ループス腎炎、リンパ球減少症、マクログロブリン血症、メニエール病、混合性結合組織病、起源不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、天疱瘡／類天疱瘡、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、多腺性症候群、結節性多発動脈炎、多発性筋炎、初老期認知症、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変／胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、関節リウマチ、サンプター症候群（Sampter's Syndrome）、シュミット症候群、強皮症／全身性硬化症、シュールマン症候群、シェーグレン症候群（Sjorgen's Syndrome）、スティフ－マン症候群、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎、甲状腺炎、血小板減少症、甲状腺中毒症、中毒性表皮壊死症、Ｂ型インスリン抵抗性、Ｉ型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑症、ワルデンストレームマクログロブリン血症および／またはウェゲナー肉芽腫症などを有する。

【０３３０】

一部の実施形態では、自己免疫疾患は、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、重症筋無力症、心筋炎、多発性硬化症（ＭＳ）、天疱瘡／類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変／胆管炎、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）または潰瘍性大腸炎である。

【０３３１】

一部の実施形態では、自己免疫疾患は、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、多発性硬化症（ＭＳ）、関節リウマチ（ＲＡ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）または潰瘍性大腸炎から選択される。

【０３３２】

本明細書に記載される方法は、治療有効量の結合剤を、自己免疫疾患を有する対象に投与するステップを含む。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」、「有効な量」、「有効量」および「有効用量」は、自己免疫疾患の処置、自己免疫疾患の管理、自己免疫疾患の再発の予防、自己免疫疾患の発症の遅延、または自己免疫疾患の発症の予防において治療利益を提供する、本明細書に記載される結合剤の量、例えば、自己免疫疾患の少なくとも１つの症状、徴候またはマーカーの統計的に有意な減少を提供する量を指し得る。治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は、対象の病歴、年齢、状態および性別、ならびに対象における医学的状態の重症度および型、ならびに他の薬学的に活性な薬剤の投与によって変動し得る。

【０３３３】

本明細書の方法は、対象において症状、病変、疾患進行または疾患再燃を低減させることが企図される。本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物を指す。通常、動物は、脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、飼育動物または狩猟動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザルおよびマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。げっ歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサ

ギおよびハムスターが挙げられる。飼育動物および狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科種、例えば、イエネコ、イヌ科種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚類、例えば、マス、ナマズおよびサケが挙げられる。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。用語「患者」、「個体」および「対象」は、本明細書で相互交換可能に使用される。

【０３３４】

好ましくは、対象は、哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、例えば、種々の自己免疫疾患の動物モデルを提示する対象として、例えば、有益に使用され得る。さらに、本明細書に記載される方法は、飼い慣らされた動物および／またはペットを処置するために使用され得る。対象は、雄性または雌性であり得る。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３３５】

対象は、自己免疫疾患と以前に診断されまたは自己免疫疾患に罹患していると以前に同定され、処置を必要とするが、自己免疫疾患に対する処置を既に受けている必要はない対象であり得る。あるいは、対象はまた、処置を必要とする、自己免疫疾患を有すると以前に診断されていない対象であり得る。対象は、自己免疫疾患に関連する状態または１つもしくは複数の合併症についての１つまたは複数のリスク因子を示す対象、リスク因子を示さない対象であり得る。自己免疫疾患に対する処置を「必要とする対象」は、その疾患を有する対象またはその疾患を有すると診断された対象であり得る。一部の実施形態では、対象が、自己免疫性障害の発症を引き起こし得るまたは生じ得る抗原または自己抗原に対する免疫応答を発症するリスクがある場合、対象は、処置を必要とする。他の実施形態では、自己免疫疾患を「発症するリスクがある」対象は、疾患または状態を発症するリスクがあると診断された対象を指す。

【０３３６】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、「処置すること」または「緩和」は、疾患、障害または医学的状態（例えば、自己免疫疾患）に言及して使用される場合、状態に対する治療的処置を指し、その目的は、症状または状態の進行または重症度を逆転させる、軽減する、緩和させる、阻害する、減速させるまたは停止させることである。用語「処置すること」は、状態または疾患の少なくとも１つの有害作用または症状を低減させることまたは軽減することを含む。１つまたは複数の症状または臨床的マーカーが低減される場合、処置は一般に、「有効」である。あるいは、状態の進行が低減または中断される場合、処置は「有効」である。即ち、「処置」には、症状またはマーカーの改善だけではなく、処置の非存在下で予想される症状の進行または悪化の休止または少なくとも減速も含まれ得る。有益なまたは所望の臨床的結果としては、これらに限定されないが１つもしくは複数の症状の低減、対象における疾患再燃の低減、１つもしくは複数の症状の軽減、欠陥の程度の減弱、自己免疫疾患の安定化された（即ち、悪化していない）状態、または自己免疫疾患の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「投与すること」は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇへの結合剤の結合を生じる方法または経路によって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を（例えば、対象への投与によって）接触させることを指す。同様に、本明細書で開示される、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を含む医薬組成物は、対象において有効な処置を生じる任意の適切な経路によって投与され得る。

【０３３７】

結合剤のための投薬量範囲は、効能に依存し、所望の効果、例えば、１つもしくは複数の症状の低減、対象における疾患再燃の低減、１つもしくは複数の症状の軽減、欠陥の程度の減弱、自己免疫疾患の安定化された（即ち、悪化していない）状態、または自己免疫疾患の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速を生じるのに十分に大きい量を包含す

る。投薬量は、許容されない有害な副作用を引き起こすほど大きくてはならない。一般に、投薬量は、対象の年齢、状態および性別によって変動し、当業者によって決定され得る。投薬量はまた、何か合併症がある場合には、個々の医師によって調整され得る。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約１５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、用量範囲は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約５ｍｇ／ｋｇ体重である。あるいは、用量範囲は、１ｕｇ／ｍＬと１０００ｕｇ／ｍＬとの間の血清レベルを維持するために用量設定され得る。

【０３３８】

一部の実施形態では、対象は、例えば、急性自己免疫疾患または状態の処置のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの単一の用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、自己免疫疾患または状態をもたらし得る免疫応答の予防のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの単一の用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、慢性自己免疫疾患または状態の処置のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの反復用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、自己免疫疾患または状態をもたらし得る免疫応答の予防のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの反復用量を受ける。一部の実施形態では、用量は、数週間、数か月間または数年間にわたって、毎週、２週間毎、３週間毎、毎月、２か月毎または６か月毎に投与される。処置の持続時間は、対象の臨床的進行および処置に対する応答性に依存する。

【０３３９】

一部の実施形態では、用量は、静脈内投与され得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約１０分間～約４時間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約３０分間～約９０分間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、用量は、皮下投与され得る。

【０３４０】

本明細書に記載される結合剤のいずれかを含有する医薬組成物は、単位用量で投与され得る。用語「単位用量」は、医薬組成物に言及して使用される場合、対象のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、要求される生理学的に許容される希釈剤、即ち、担体またはビヒクルと関連して所望の治療効果を生じるように計算された、所定の量の活性材料（例えば、結合剤）を含有する。

【０３４１】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤のいずれかの投与は、処置転帰の改善、例えば、全身性炎症性サイトカインの低減、疾患によって影響される組織における病変の低減、低減された再燃頻度および／もしくは重症度、疾患に関連する症状の自己報告の低減、１つもしくは複数の症状の軽減、ならびに／または自己免疫疾患の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速を生じ得る。

【０３４２】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤または結合剤のいずれかの医薬組成物は、免疫療法と共に投与される。本明細書で使用される場合、「免疫療法」は、対象自身の免疫系をモジュレートするように設計された治療戦略を指す。免疫療法の例としては、これらに限定されないが、抗体、例えば、チェックポイント阻害剤およびモジュレーターおよび免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、シクロスポリンＡ、ミコフェノール酸モフェチル（mycophenylate mofetil）、シロリムス、タクロリムス、エタネルセプト、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサート シクロホスファミド、プレドニゾン、アミノカプロン酸、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、クロラムブシル、ＤＨＥＡ、ダナゾール、ブロモクリプチン、メロキシカム、インフリキシマブ、アバタセプト、ベラタセプトおよびアダリムマブが挙げられる。

【０３４３】

移植合併症の処置

一部の実施形態では、移植片対宿主病、またはＧＶＨＤに関連する移植の合併症を処置

する方法が提供される。一部の実施形態では、対象におけるＧＶＨＤの合併症を低減させるための方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた対象に投与して、移植に対する宿主免疫応答を抑制するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、対象におけるＧＶＨＤの合併症を低減させるための方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた対象に投与して、移植に関連する免疫応答を抑制するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤを低減させる方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた、ＧＶＨＤを現に経験している対象に投与するステップを含み、それにより、ＧＶＨＤの症状が低減される、方法が提供される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤを抑制する方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた、ＧＶＨＤを現に経験している対象に投与するステップを含み、それにより、ＧＶＨＤが抑制または低減される、方法が提供される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤを抑制するまたは低減させる方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた対象由来のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）と接触させるステップを含み、それにより、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）が活性化される、方法が提供される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤを抑制するまたは低減させる方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた対象由来のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）と接触させるステップを含み、それにより、移植のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）が枯渇される、方法が提供される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤを抑制するまたは低減させる方法であって、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、移植を受けた対象由来のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）と接触させるステップを含み、それにより、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）が枯渇される、方法が提供される。

【０３４４】

一部の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、骨髄移植または固形臓器移植を受けている。移植は、典型的には、同種異系移植である。一部の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、骨髄移植または固形臓器移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、骨髄移植または固形臓器移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。一部の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。一部の実施形態では、対象は、臍帯血幹細胞移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、臍帯血幹細胞移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。一部の実施形態では、対象は、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。一部の実施形態では、対象は、骨髄移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、骨髄移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。一部の実施形態では、対象は、固形臓器移植を受けており、ＧＶＨＤを現に経験している。一部の実施形態では、対象は、固形臓器移植を受けており、ＧＶＨＤを経験するリスクがある。

【０３４５】

一部の実施形態では、ＧＶＨＤは、病原性免疫細胞、例えば、ＣＤ４　Ｔ細胞の枯渇によって、抑制または低減される。一部の実施形態では、ＧＶＨＤは、病原性免疫細胞、例えば、移植由来のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇によって、抑制または低減される。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。次いで、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で

投与され得る。

【０３４６】

一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、低減されたエフェクター機能活性を有する、またはエフェクター機能活性を実質的に有さない、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、低減されたエフェクター機能活性とは、低減されたＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性である、またはＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性がないことである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を実質的に有さないとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を実質的に有さないことを意味する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如し、低減されたエフェクター機能を有し、またはエフェクター機能を実質的に有さない。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃヌル置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインもしくは領域を欠如する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如する。一部の実施形態では、結合剤は、１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、１つまたは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインまたは領域を有する。

【０３４７】

一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、エフェクター機能活性は、ＡＤＣＰおよび／またはＣＤＣエフェクター機能活性と組み合わされたＡＤＣＣである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を有するとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を有することを意味する。種々の実施形態では、かかる結合剤は、Ｆｃドメインを有する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体に結合するＦｃドメインを有する。

【０３４８】

いずれの特定の理論にも束縛されることを意図しないが、結合剤によるエフェクター機能活性の低減または非存在は、結合剤と他の細胞型（即ち、非ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ）との相互作用を制限し得、および／またはＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇を制限し得る。対照的に、結合剤によるエフェクター機能活性の存在は、免疫応答を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇に偏らせると考えられる。

【０３４９】

一部の実施形態では、移植は、幹細胞移植、骨髄移植または固形臓器移植である。本明細書で使用される場合、用語「移植」の意味は、１つの対象から異なる対象に移植された、または同じ対象内で（例えば、対象内の異なる領域に）移植された、臓器、組織または細胞を指す。臓器、例えば、肝臓、腎臓、心臓もしくは肺、または他の身体部分、例えば、骨もしくは骨格マトリックス（ｓｋｅｌｅｔａｌ　ｍａｔｒｉｘ）、例えば、骨髄、組織、例えば、皮膚、角膜、腸、内分泌腺、または幹細胞もしくは種々の型、または造血幹細胞および前駆細胞を含む造血細胞、臍帯血幹細胞ならびに人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞は全て、移植の例である。一部の実施形態では、固形臓器移植は、肝臓、腎臓、肺、膵臓および／または心臓移植である。移植という用語は、移植片を含む。移植は、同種移植片（ａｌｌｏｇｒａｆｔ）（または同種異系移植片（ａｌｌｏｇｅｎｅｉｃ　ｇｒａｆｔ））または異種移植片であり得る。用語「同種移植片」は、１つの種の２つの遺伝的に非同一なメンバー間での移植片を指す。用語「異種移植片」は、異な

る種のメンバー間での移植片を指す。

【０３５０】

一部の実施形態では、移植は、骨髄移植である。一部の実施形態では、移植は、造血幹細胞移植である。一部の実施形態では、移植は、臍帯血幹細胞移植である。一部の実施形態では、移植は、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植である。

【０３５１】

一部の実施形態では、対象は、移植片対宿主病、またはＧＶＨＤを有する。一部の実施形態では、対象は、ＧＶＨＤを有するリスクがある。

【０３５２】

本明細書に記載される方法は、治療有効量の結合剤を、移植を現に受けている対象に投与するステップを含む。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」、「有効な量」、「有効量」および「有効用量」は、移植に関連するＧＶＨＤの管理において治療利益を提供する、本明細書に記載される結合剤の量を指し得る。一部の実施形態では、治療利益は、ＧＶＨＤの発症の遅延または発症の予防である。一部の実施形態では、治療利益は、ＧＶＨＤの少なくとも１つの症状、徴候またはマーカーの統計的に有意な減少である。治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は、対象の病歴、年齢、状態および性別、ならびに対象における医学的状態の重症度および型、ならびに他の薬学的に活性な薬剤の投与によって変動し得る。

【０３５３】

本発明の方法は、移植を受けた対象において、ＧＶＨＤの症状を低減させる、ＧＶＨＤを低減させる、またはＧＶＨＤを予防することが企図される。本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物を指す。通常、動物は、脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、飼育動物または狩猟動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザルおよびマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。げっ歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギおよびハムスターが挙げられる。飼育動物および狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科種、例えば、イエネコ、イヌ科種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚類、例えば、マス、ナマズおよびサケが挙げられる。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。用語「患者」、「個体」および「対象」は、本明細書で相互交換可能に使用される。

【０３５４】

好ましくは、対象は、哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、例えば、種々の自己免疫疾患の動物モデルを提示する対象として、例えば、有益に使用され得る。さらに、本明細書に記載される方法は、飼い慣らされた動物および／またはペットを処置するために使用され得る。対象は、雄性または雌性であり得る。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３５５】

対象は、移植を受けることになる対象であり得る。あるいは、対象は、移植をすでに受けている対象であり得る。対象は、移植を受けることになる、ＧＶＨＤのリスクがある対象であり得る。対象は、移植を受けており、ＧＶＨＤを有するリスクがある対象であり得る。対象は、移植を受けており、ＧＶＨＤを有する対象であり得る。

【０３５６】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、「処置すること」または「緩和」は、疾患、障害または医学的状態（例えば、ＧＶＨＤ）に言及して使用される場合、状態に対する治療的処置を指し、その目的は、ＧＶＨＤの症状または状態の進行または重症度を逆転させる、軽減する、緩和させる、阻害する、減速させるまたは停止させることである。用語「処置すること」は、状態または疾患の少なくとも１つの有害作用または症状を低減させることまたは軽減することを含む。１つまたは複数の症状または臨床的マーカーが低減される場合、処置は一般に、「有効」である。あるいは、状態の進行が低減

または中断される場合、処置は「有効」である。即ち、「処置」には、症状またはマーカーの改善だけではなく、処置の非存在下で予想される症状の進行または悪化の休止または少なくとも減速も含まれ得る。有益なまたは所望の臨床的結果としては、これらに限定されないがＧＶＨＤに関連する１つまたは複数の症状の低減が含まれる。

【０３５７】

本明細書で使用される場合、用語「投与すること」は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇへの結合剤の結合を生じる方法または経路によって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を（例えば、対象への投与によって）接触させることを指す。同様に、本明細書で開示される本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を含む医薬組成物は、対象において有効な処置を生じる任意の適切な経路によって投与され得る。

【０３５８】

結合剤のための投薬量範囲は、効能に依存し、所望の効果、例えば、ＧＶＨＤの１つもしくは複数の症状の低減またはＧＶＨＤの低減もしくは予防を生じるのに十分に大きい量を包含する。投薬量は、許容されない有害な副作用を引き起こすほど大きくてはならない。一般に、投薬量は、対象の年齢、状態および性別によって変動し、当業者によって決定され得る。投薬量はまた、何か合併症がある場合には、個々の医師によって調整され得る。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約１５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、用量範囲は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約５ｍｇ／ｋｇ体重である。あるいは、用量範囲は、１ｕｇ／ｍＬと１０００ｕｇ／ｍＬとの間の血清レベルを維持するために用量設定され得る。

【０３５９】

一部の実施形態では、対象は、例えば、移植後の急性ＧＶＨＤの処置のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの単一の用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、慢性ＧＶＨＤの処置のために、本明細書に記載される結合剤のいずれかの反復用量を受ける。一部の実施形態では、用量は、数週間、数か月間または数年間にわたって、毎週、２週間毎、３週間毎、毎月、２か月毎または６か月毎に投与される。処置の持続時間は、対象の臨床的進行および処置に対する応答性に依存する。

【０３６０】

一部の実施形態では、用量は、静脈内投与され得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約１０分間～約４時間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約３０分間～約９０分間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、用量は、皮下投与され得る。

【０３６１】

本明細書に記載される結合剤のいずれかを含有する医薬組成物は、単位用量で投与され得る。用語「単位用量」は、医薬組成物に言及して使用される場合、対象のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、要求される生理学的に許容される希釈剤、即ち、担体またはビヒクルと関連して所望の治療効果を生じるように計算された、所定の量の活性材料（例えば、結合剤）を含有する。

【０３６２】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤のいずれかの投与は、処置転帰の改善、例えば、全身性炎症性サイトカインの低減、疾患によって影響される組織における病変の低減、宿主組織に対する有害作用に関連する免疫応答に関連する症状の自己報告の低減、移植生着の改善もしくは延長、１つもしくは複数の症状の軽減、および／または移植の拒絶の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速、または広範な免疫抑制剤、例えば、コルチコステロイドの使用の減少による移植生着の延長を生じ得る。

【０３６３】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤または結合剤のいずれかの医薬組成物は、免疫抑制剤、例えば、コルチコステロイド（複数可）と共に投与される。

【０３６４】
感染性疾患の処置
一部の態様では、本明細書に記載される結合剤は、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、感染症を有する対象に投与するステップを含む方法（複数可）において使用され得る。一部の実施形態では、対象は、感染症に対する処置を必要としている。一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、感染症の症状を緩和させるのに有効な量で投与することによる、感染症を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、この方法は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかと接触させることにより、感染性因子に対する免疫応答を刺激するステップを含み、それにより、感染性因子に対する免疫応答が刺激される。一部の実施形態では、この方法は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかと接触させることによる、感染性因子に感染した細胞に対する免疫応答を刺激するステップを含み、それにより、感染細胞が枯渇される。一部の実施形態では、この方法は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかと接触させることによる、感染性因子に感染した細胞に対する免疫応答を刺激するステップを含み、それにより、感染細胞に対する免疫応答が刺激される。
【０３６５】
感染症を処置する方法の一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、本明細書に記載される結合剤のいずれかとｉｎ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、本明細書に記載される結合剤のいずれかとｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、引き続いて、それを必要とする対象に有効量で投与される。一部の実施形態では、免疫応答は、免疫抑制性免疫細胞の低減を含む。本明細書で使用される場合、免疫抑制性免疫細胞としては、ＣＤ４　Ｔｒｅｇおよび寛容性ＤＣが挙げられる。一部の実施形態では、対象における感染細胞の数が減少する。
【０３６６】
一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、低減されたエフェクター機能活性を有する、またはエフェクター機能活性を実質的に有さない、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、低減されたエフェクター機能活性とは、低減されたＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性である、またはＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性がないことである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を実質的に有さないとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を実質的に有さないことを意味する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如し、低減されたエフェクター機能を有し、またはエフェクター機能を実質的に有さない。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃヌル置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインもしくは領域を欠如する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如する。一部の実施形態では、結合剤は、１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメ

インまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、１つまたは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインまたは領域を有する。

【０３６７】

いずれの特定の理論にも束縛されることを意図しないが、結合剤によるエフェクター機能活性の低減または非存在は、結合剤と他の細胞型（即ち、非ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ）との相互作用を制限し得、および／または結合剤に結合されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇を制限し得る。

【０３６８】

一部の実施形態では、対象は、感染性疾患に対する処置を必要としている、または感染性因子に感染している、例えば、細菌疾患、全身性真菌疾患、リケッチア疾患、寄生生物疾患またはウイルス疾患など。一部の実施形態では、感染症は、細菌疾患、例えば、ジフテリア、百日咳、潜在性菌血症、泌尿器感染症、胃腸炎、蜂巣炎、喉頭蓋炎、気管炎、アデノイド肥大、咽後膿瘍、膿痂疹、膿瘡、肺炎、心内膜炎、化膿性関節炎、肺炎球菌性肺炎、腹膜炎、菌血症、髄膜炎、急性化膿性髄膜炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎、咽頭炎、卵管炎、精巣上体炎、淋病、梅毒、リステリア症、炭疽病、ノカルジア症、サルモネラ、腸チフス、赤痢、結膜炎、副鼻腔炎、ブルセラ症　野兎病、コレラ、腺ペスト、破傷風、壊死性腸炎、放線菌症、混合嫌気性感染症、梅毒、回帰熱、レプトスピラ症、ライム病、鼠咬熱、マイコバクテリウム結核を含む結核、リンパ節炎、ハンセン病、クラミジア、クラミジア性肺炎、トラコーマまたは封入体結膜炎；全身性真菌疾患、例えば、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症（Coccicidoidomycosis）、ブラストミセス症、スポロトリクム症、クリプトコッカス症、全身性カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症、菌腫または黒色真菌症；リケッチア疾患、例えば、チフス、ロッキー山紅斑熱　エーリヒア症、東ダニ媒介性リケッチア症（Eastern Tick-Borne Rickettsioses）、リケッチア痘症、Ｑ熱またはバルトネラ症；寄生生物疾患、例えば、マラリア、バベシア症、アフリカ睡眠病、シャーガス病、リーシュマニア症、ダムダム熱、トキソプラズマ症　髄膜脳炎、角膜炎、二核アメーバ症（Dientamebiasis）、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症、イソスポーラ症、シクロスポラ症、微胞子虫症、回虫症、鞭虫感染症、鉤虫感染症、糞線虫感染症、眼幼虫移行症、旋毛虫症、メジナ虫病、リンパ管フィラリア症、ロア糸状虫症、河川盲目症、イヌ糸状虫感染症、住血吸虫症、セルカリア皮膚炎（Swimmer's Itch）、東方肺吸虫（Oriental Lung Fluke）、東方肝臓吸虫（Oriental Liver Fluke）、肝蛭症、肥大吸虫症、オピストルキス症、条虫感染症、包虫症および肺胞包虫症；ならびにウイルス疾患、例えば、麻疹、亜急性硬化性全脳炎、風邪、ムンプス、風疹、バラ疹、伝染性紅斑、水痘、コロナウイルス感染症、Ｃｏｖｉｄ１９疾患、呼吸器多核体ウイルス感染症、クループ、細気管支炎、感染性単核球症、灰白髄炎、ヘルパンギーナ、手足口病、ボルンホルム病、性器ヘルペス、性器疣贅、無菌性髄膜炎　心筋炎、エコーウイルス感染症、エプスタイン－バーウイルス心膜炎、胃腸炎、Ａ型肝炎感染症、Ｂ型肝炎感染症、Ｃ型肝炎感染症、ＨＩＶ感染症、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染症、ライ症候群、川崎症候群、インフルエンザ、気管支炎、ウイルス性「ウォーキング」肺炎（Viral "Walking" Pneumonia）、急性熱性呼吸器疾患、急性咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、単純ヘルペスウイルス１（ＨＳＶ－１）感染症、単純ヘルペス（Herpes Simples）ウイルス２（ＨＳＶ－２）感染症、帯状疱疹、巨細胞封入体病、狂犬病、進行性多巣性白質脳症、クールー、致死性家族性不眠症、クロイツフェルト－ヤコブ病、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー病（Gerstmann-Sfraussler-Scheinker Disease）、熱帯性痙性不全対麻痺症、西部ウマ脳炎、カリフォルニア脳炎、セントルイス脳炎、黄熱病、デング熱、リンパ球性脈絡髄膜炎、ラッサ熱、出血熱、ハンタウイルス肺症候群、マールブルグウイルス感染症、エボラウイルス感染症および天然痘である。

【０３６９】

一部の実施形態では、感染症は、ウイルス感染症である。一部の実施形態では、感染症は、ウイルス感染症、例えば、ＨＩＶ感染症、Ａ型肝炎感染症、Ｂ型肝炎感染症、Ｃ型肝

炎感染症、エプスタイン－バーウイルス感染症、コロナウイルス感染症、例えば、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ２感染症（Ｃｏｖｉｄ－１９）およびインフルエンザウイルス感染症（インフルエンザ）である。一部の実施形態では、感染症は、感染性因子、例えば、コロナウイルス、ジフテリア、エボラ、インフルエンザ（ｆｌｕ）（インフルエンザ（ｉｎｆｌｕｅｎｚａ））、ＨＩＶ、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、麻疹ウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ロタウイルスおよびヘルペスウイルスによって引き起こされる。

【０３７０】

本明細書に記載される方法は、治療有効量の結合剤を、感染症を有する対象または感染性因子が感染した細胞を有する対象に投与するステップを含む。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」、「有効な量」、「有効量」または「有効用量」は、感染性疾患の処置、感染性疾患の管理、または感染性疾患の再発の予防において治療利益を提供する、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの量、例えば、感染症の少なくとも１つの症状、徴候またはマーカーの統計的に有意な減少を提供する量を指し得る。治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は、対象の病歴、年齢、状態および性別、ならびに対象における医学的状態の重症度および型、ならびに他の薬学的に活性な薬剤の投与によって変動し得る。

【０３７１】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物を指す。通常、動物は、脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、飼育動物または狩猟動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザルおよびマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。げっ歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギおよびハムスターが挙げられる。飼育動物および狩猟動物には、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科種、例えば、イエネコ、イヌ科種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚類、例えば、マス、ナマズおよびサケが挙げられる。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。用語「患者」、「個体」および「対象」は、本明細書で相互交換可能に使用される。

【０３７２】

好ましくは、対象は、哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、例えば、種々の感染症の動物モデルを提示する対象として、例えば、有益に使用され得る。さらに、本明細書に記載される方法は、飼い慣らされた動物および／またはペットを処置するために使用され得る。対象は、雄性または雌性であり得る。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３７３】

対象は、感染症と以前に診断されまたは感染症に罹患していると以前に同定され、処置を必要とするが、感染症に対する処置を既に受けている必要はない対象であり得る。あるいは、対象はまた、感染症を有すると以前に診断されていないが、処置を必要とする対象であり得る。対象は、感染症に関連する状態または１つもしくは複数の合併症についての１つまたは複数のリスク因子を示す対象、あるいはかかるリスク因子を示さない対象であり得る。感染症に対する処置を「必要とする対象」は、その感染症を有する対象またはその感染症を有すると診断された対象であり得る。他の実施形態では、感染症を「発症するリスクがある」対象は、感染症を発症するリスクがあると診断された対象を指す。

【０３７４】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、「処置すること」または「緩和」は、疾患、障害または医学的状態（例えば、感染症）に言及して使用される場合、状態に対する治療的処置を指し、その目的は、症状または状態の進行または重症度を逆転させる、軽減する、緩和させる、阻害する、予防する、減速させるまたは停止させることである。用語「処置すること」は、状態の少なくとも１つの有害作用または症状を低減さ

せることまたは軽減することを含む。１つまたは複数の症状または臨床的マーカーが低減される場合、処置は一般に、「有効」である。あるいは、状態の進行が低減または中断される場合、処置は「有効」である。即ち、「処置」には、症状またはマーカーの改善だけではなく、処置の非存在下で予想される症状の進行または悪化の休止または少なくとも減速も含まれる。有益なまたは所望の臨床的結果としては、これらに限定されないが処置の非存在下で予想されるものと比較した、対象における感染細胞の低減、１つもしくは複数の症状の軽減、欠陥の程度の減弱、感染症の安定化された（即ち、悪化していない）状態、または感染症もしくは感染症の進行の遅延もしくは減速が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「投与すること」は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇへの結合剤の結合を生じる方法または経路によって、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を（例えば、対象への投与によって）接触させることを指す。同様に、本明細書で開示される、本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を含む医薬組成物は、対象において有効な処置を生じる任意の適切な経路によって投与され得る。

【０３７５】

結合剤のための投薬量範囲は、効能に依存し、所望の効果、例えば、感染細胞に対する免疫応答の刺激、感染細胞の数の低減、または感染症の進行の減速もしくは予防を生じるのに十分に大きい量を包含する。投薬量は、許容されない有害な副作用を引き起こすほど大きくてはならない。一般に、投薬量は、対象の年齢、状態および性別によって変動し、当業者によって決定され得る。投薬量はまた、何か合併症がある場合には、個々の医師によって調整され得る。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、用量範囲は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約５ｍｇ／ｋｇ体重である。あるいは、用量範囲は、１ｕｇ／ｍＬと１０００ｕｇ／ｍＬとの間の血清レベルを維持するために用量設定され得る。

【０３７６】

一部の実施形態では、対象は、例えば、急性感染症の処置のために、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの単一の用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、自己免疫疾患または状態をもたらし得る感染症に対する免疫応答の予防のために、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの単一の用量を受ける。一部の実施形態では、対象は、例えば、慢性感染症の処置のために、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物のいずれかの反復用量を受ける。一部の実施形態では、用量は、数週間、数か月間または数年間にわたって、毎週、２週間毎、３週間毎、毎月、２か月毎または６か月毎に投与される。処置の持続時間は、対象の臨床的進行および処置に対する応答性に依存する。

【０３７７】

一部の実施形態では、用量は、静脈内投与され得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約１０分間～約４時間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約３０分間～約９０分間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、用量は、皮下投与され得る。

【０３７８】

一部の実施形態では、合計で約２～約１０用量が、対象に投与される。一部の実施形態では、合計で４用量が投与される。一部の実施形態では、合計で５用量が投与される。一部の実施形態では、合計で６用量が投与される。一部の実施形態では、合計で７用量が投与される。一部の実施形態では、合計で８用量が投与される。一部の実施形態では、合計で９用量が投与される。一部の実施形態では、合計で１０用量が投与される。一部の実施形態では、合計で１０よりも多くの用量が投与される。

【０３７９】
結合剤を含有する医薬組成物は、単位用量で投与され得る。用語「単位用量」は、医薬組成物に言及して使用される場合、対象のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、要求される生理学的に許容される希釈剤、即ち、担体またはビヒクルと関連して所望の治療効果を生じるように計算された、所定の量の活性材料（例えば、結合剤）を含有する。
【０３８０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤のいずれかの投与は、処置転帰の改善、例えば、臨床的症状の緩和、またはウイルス負荷の低減、あるいは病原体の除去もしくは低減または感染細胞の低減を生じ得る。
【０３８１】
一部の実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかの結合剤または医薬組成物は、感染性疾患制御剤、例えば、抗細菌剤、抗真菌剤または抗ウイルス剤と共に投与される。抗細菌剤（antibacterial gents）は、例えば、ラクタム抗生物質、例えば、ペニシリンＧ、ペニシリンＶ、クロキサシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、アンピシリン、アモキシシリン、バカンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、メズロシリン、ピペラシリンまたはチカルシリン；アミノグリコシド、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシンまたはトブラマイシン；マクロライド、例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシンまたはクリンダマイシン；テトラサイクリン、例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリンまたはテトラサイクリン；キノロン、例えば、シノキサシンまたはナリジクス酸；フルオロキノロン、例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシンまたはトロバフロキサシン；ポリペプチド、例えば、バシトラシン、コリスチンまたはポリミキシンＢ；スルホンアミド、例えば、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファジアジン、スルファメチゾールまたはスルファセタミド；ならびに他の抗細菌剤、例えば、トリメトプリム、スルファメタゾール（Sulfamethazole）、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、リファンピン、スペクチノマイシンまたはニトロフラントイン；ならびに抗ウイルス剤、例えば、一般抗ウイルス剤、例えば、イドクスウリジン、ビダラビン、トリフルリジン、アシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット、リバビリン、アマンタジン、リマンタジンまたはシドフォビルなど；アンチセンスオリゴヌクレオチド；免疫グロブリン；インターフェロン；ならびに他の薬物、例えば、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、ネビラピン、デラビルジン、サキナビル、オセルタミビルおよびペラミビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルであり得る。
【０３８２】
がんの処置
一部の態様では、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物は、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、がんの処置のための方法において使用され得る。一部の実施形態では、がんを処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤のいずれかまたは本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法が提供される。一部の実施形態では、がんに関連する抗原（がん抗原；例えば、がん細胞上で発現される抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の本明細書に記載される結合剤のいずれかまたは本明細書に記載される医薬組成物のいずれか

と接触させるステップを含み、結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、がん抗原に対する免疫応答が増加する、方法が提供される。

【０３８３】

一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、低減されたエフェクター機能活性を有する、またはエフェクター機能活性を実質的に有さない、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、低減されたエフェクター機能活性とは、低減されたＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性である、またはＡＤＣＣ、ＡＤＣＰもしくはＣＤＣエフェクター機能活性がないことである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を実質的に有さないとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を実質的に有さないことを意味する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如し、低減されたエフェクター機能を有し、またはエフェクター機能を実質的に有さない。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃヌル置換に起因して、低減されたエフェクター機能を有するまたはエフェクター機能を実質的に有さないＦｃドメインまたは領域を有する。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインもしくは領域を欠如する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域を欠如する。一部の実施形態では、結合剤は、１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインもしくは領域を有する、またはＦｃヌルドメインである。一部の実施形態では、結合剤は、Ｆｃドメインまたは領域中のアミノ酸置換に起因して、１つまたは複数のＦｃガンマ受容体への低減された結合を有するＦｃドメインまたは領域を有する。

【０３８４】

一部の実施形態では、がんを処置する方法であって、本明細書に記載される結合剤のいずれかまたは本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法が提供される。一部の実施形態では、がんに対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の本明細書に記載される結合剤のいずれかまたは本明細書に記載される医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含み、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有し、それにより、がんに対する免疫応答が増加する、方法が提供される。一部の実施形態では、がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の本明細書に記載される結合剤のいずれかまたは本明細書に記載される医薬組成物のいずれかと接触させるステップを含み、結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有し、それにより、がん抗原に対する免疫応答が増加する、方法が提供される。

【０３８５】

一部の実施形態では、結合剤は、各場合において、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、本明細書に記載される結合剤のいずれかから選択される。一部の実施形態では、エフェクター機能活性は、ＡＤＣＰおよび／またはＣＤＣエフェクター機能活性と組み合わされたＡＤＣＣである。一部の実施形態では、エフェクター機能活性を有するとは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰおよびＣＤＣエフェクター機能活性を有することを意味する。種々の実施形態では、かかる結合剤は、Ｆｃドメインを有する、または１つもしくは複数のＦｃガンマ受容体に結合するＦｃドメインを有する。

【０３８６】

一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触す

る。一部の実施形態では、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する。一部の実施形態では、活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、それを必要とする対象に有効量で投与される。

【０３８７】

いずれの特定の理論にも束縛されることを意図しないが、結合剤によるエフェクター機能活性の低減または非存在は、結合剤と他の細胞型（即ち、非ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ）との相互作用を制限し得、および／またはＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇を制限し得る。対照的に、結合剤によるエフェクター機能活性の存在は、免疫応答を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇に偏らせると考えられる。

【０３８８】

一部の実施形態では、免疫応答の増加は、がん細胞の低減または免疫抑制性免疫細胞の枯渇を含む。これに関連して、免疫抑制性免疫細胞は、例えば、腫瘍関連マクロファージ、ＣＤ４＋Ｔｒｅｇおよび／または寛容性樹状細胞（ＤＣ）を指す。一部の実施形態では、対象におけるがん細胞の数が減少する。一部の実施形態では、対象における免疫抑制性免疫細胞の数が減少する。

【０３８９】

用語「がん」および「悪性疾患」は、身体臓器および系の正常な機能を妨害する、細胞の制御されない成長を指す。がんまたは悪性疾患は、原発性または転移性であり得る、即ち、がんまたは悪性疾患は、侵襲性になり、元の腫瘍部位から離れた組織において腫瘍成長の原因となる。「腫瘍」は、身体臓器および系の正常な機能を妨害する、細胞の制御されない成長を指す。本明細書で使用される場合、がんという用語には、文脈によって他に示されない限り、悪性疾患および腫瘍が含まれる。がんを有する対象は、対象の身体中に存在する客観的に測定可能ながん細胞を有する対象である。良性腫瘍および悪性がん、ならびに潜在的に休止状態の腫瘍および微小転移が、この定義に含まれる。その元の位置から遊走し、他の重要な臓器に播種するがんは、影響を受けた臓器の機能的劣化を介して、対象の死を最終的にもたらし得る。血液学的悪性疾患（造血がん）、例えば、白血病およびリンパ腫は、例えば、対象において正常な造血区画を打ち負かすことができ、それにより、死を最終的に引き起こす造血不全（貧血、血小板減少症および好中球減少症の形態の）をもたらす。

【０３９０】

がんの例としては、これらに限定されないが、癌、リンパ腫、芽腫、肉腫、骨髄腫および白血病が挙げられる。かかるがんのより特定の例としては、これらに限定されないが、基底細胞癌、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳およびＣＮＳがん、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、腹膜のがん、子宮頸がん；胆管癌、絨毛癌、軟骨肉腫、結腸および直腸がん（結腸直腸がん）、結合組織がん、消化器系のがん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、頭頸部のがん、胃（ｇａｓｔｒｉｃ）がん（消化管がんおよび胃（ｓｔｏｍａｃｈ）がんを含む）、神経膠芽腫（ＧＢＭ）、肝癌、ヘパトーマ、上皮内新生物、腎臓または腎がん（例えば、明細胞腎臓がんまたは非明細胞腎臓がん）、喉頭がん、白血病、肝臓がん、肺がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌）、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫、黒色腫、中皮腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔がん（例えば、口唇、舌、口および咽頭）、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、呼吸器系のがん、唾液腺癌、肉腫、皮膚がん、扁平上皮がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮または子宮内膜がん、子宮重篤癌（uterine serious carcinoma）、泌尿器系のがん、外陰部がん；ならびに他の癌および肉腫、ならびにＢ細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ、中悪性度／濾胞性ＮＨＬ、中悪性度びまん性ＮＨＬ、高悪性度免疫芽球性ＮＨＬ、高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ、高悪性度小型非切れ込み細胞性ＮＨＬ、巨大腫瘤病変ＮＨＬ、マントル細胞リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症を含む）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄芽球性白血病、および移植後リンパ増

殖性障害（ＰＴＬＤ）、ならびに母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（例えば、脳腫瘍に関連するもの）およびメイグズ症候群；ならびに骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫が挙げられる。

【０３９１】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌、肺癌、例えば、小細胞肺がんおよび大細胞肺がん、結腸直腸癌、食道癌、子宮頸癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌ならびに膀胱癌が含まれるがこれらに限定されない固形腫瘍から選択される。

【０３９２】

本明細書に記載される方法は、治療有効量の本明細書に記載される結合剤または医薬組成物を、がんまたは悪性疾患を有する対象に投与するステップを含む。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」、「有効量」　「有効な量」または「有効用量」は、がんもしくは悪性疾患の処置、がんもしくは悪性疾患の管理、またはがんもしくは悪性疾患の再発の予防において治療利益を提供する、本明細書に記載される結合剤または医薬組成物の量、例えば、がん、腫瘍または悪性疾患の少なくとも１つの症状、徴候またはマーカーの統計的に有意な減少を提供する量を指し得る。治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は、対象の病歴、年齢、状態および性別、ならびに対象における医学的状態の重症度および型、ならびに他の薬学的に活性な薬剤の投与によって変動し得る。

【０３９３】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象において腫瘍サイズもしくは腫瘍負荷を低減させ、および／または対象において転移を低減させる。種々の実施形態では、対象における腫瘍サイズは、約２５～５０％、約４０～７０％もしくは約５０～９０％またはそれよりも大きく減少する。種々の実施形態では、これらの方法は、腫瘍サイズを、１０％、２０％、３０％またはそれよりも大きく低減させる。種々の実施形態では、これらの方法は、腫瘍サイズを、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％低減させる。

【０３９４】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物を指す。通常、動物は、脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、飼育動物または狩猟動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザルおよびマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。げっ歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギおよびハムスターが挙げられる。飼育動物および狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科種、例えば、イエネコ、イヌ科種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚類、例えば、マス、ナマズおよびサケが挙げられる。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。用語「患者」、「個体」および「対象」は、本明細書で相互交換可能に使用される。

【０３９５】

好ましくは、対象は、哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、例えば、種々のがんの動物モデルを提示する対象として、例えば、有益に使用され得る。さらに、本明細書に記載される方法は、飼い慣らされた動物および／またはペットを処置するために使用され得る。対象は、雄性または雌性であり得る。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３９６】

対象は、がんと以前に診断されまたはがんに罹患していると以前に同定され、処置を必要とするが、がんに対する処置を既に受けている必要はない対象であり得る。あるいは、対象はまた、処置を必要とする、がんを有すると以前に診断されていない対象であり得る。対象は、がんに関連する状態または１つもしくは複数の合併症についての１つまたは複

数のリスク因子を示す対象、リスク因子を示さない対象であり得る。特定のがんに対する処置を「必要とする対象」は、その状態を有する対象またはその状態を有すると診断された対象であり得る。他の実施形態では、状態を「発症するリスクがある」対象は、状態を発症するリスクがあると診断された対象を指す。

【０３９７】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、「処置すること」または「緩和」は、疾患、障害または医学的状態（例えば、がん）に言及して使用される場合、状態に対する治療的処置を指し、その目的は、症状または状態の進行または重症度を逆転させる、軽減する、緩和させる、阻害する、減速させるまたは停止させることである。用語「処置すること」は、状態の少なくとも１つの有害作用または症状を低減させることまたは軽減することを含む。１つまたは複数の症状または臨床的マーカーが低減される場合、処置は一般に、「有効」である。あるいは、状態の進行が低減または中断される場合、処置は「有効」である。即ち、「処置」には、症状またはマーカーの改善だけではなく、処置の非存在下で予想される症状の進行または悪化の休止または少なくとも減速も含まれる。有益なまたは所望の臨床的結果としては、これらに限定されないが処置の非存在下で予想されるものと比較した、対象におけるがん細胞の低減、１つもしくは複数の症状の軽減、欠陥の程度の減弱、がんもしくは悪性疾患の安定化された（即ち、悪化していない）状態、腫瘍成長および／もしくは転移の遅延もしくは減速、ならびに寿命の増加が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「投与すること」は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇへの結合剤の結合を生じる方法または経路によって、本明細書に記載される結合剤もしくは医薬組成物または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を（例えば、対象への投与によって）接触させることを指す。同様に、本明細書で開示される本明細書に記載される結合剤または本明細書に記載される結合剤をコードする核酸を含む医薬組成物は、対象において有効な処置を生じる任意の適切な経路によって投与され得る。

【０３９８】

結合剤のための投薬量範囲は、効能に依存し、所望の効果、例えば、腫瘍成長の減速または腫瘍サイズにおける低減を生じるのに十分に大きい量を包含する。投薬量は、許容されない有害な副作用を引き起こすほど大きくてはならない。一般に、投薬量は、対象の年齢、状態および性別によって変動し、当業者によって決定され得る。投薬量はまた、何か合併症がある場合には、個々の医師によって調整され得る。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、投薬量は、０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。一部の実施形態では、用量範囲は、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重～約５ｍｇ／ｋｇ体重である。あるいは、用量範囲は、１ｕｇ／ｍＬと１０００ｕｇ／ｍＬとの間の血清レベルを維持するために用量設定され得る。

【０３９９】

上で引用された用量の投与は、反復され得る。好ましい実施形態では、上で引用された用量は、数週間または数か月間にわたって、毎週、２週間毎、３週間毎または毎月投与される。処置の持続時間は、対象の臨床的進行および処置に対する応答性に依存する。

【０４００】

一部の実施形態では、用量は、静脈内投与され得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約１０分間～約４時間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、静脈内投与は、約３０分間～約９０分間の期間にわたって行われる注入であり得る。一部の実施形態では、用量は、皮下投与され得る。

【０４０１】

結合剤を含有する医薬組成物は、単位用量で投与され得る。用語「単位用量」は、医薬組成物に言及して使用される場合、対象のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、要求される生理学的に許容される希釈剤、即ち、担体またはビヒ

クルと関連して所望の治療効果を生じるように計算された、所定の量の活性材料（例えば、結合剤）を含有する。

【０４０２】

一部の実施形態では、本明細書に記載される結合剤のいずれかの投与は、処置されているがんについての標準的な医学的基準によって決定される、安定疾患、部分奏効または完全奏効から選択される客観的応答などの処置転帰の改善を生じ得る。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、低減された腫瘍負荷である。一部の実施形態では、処置転帰の改善は、無増悪生存期間または無病生存期間である。

【０４０３】

一部の実施形態では、本明細書に記載される実施形態のいずれかの結合剤または医薬組成物は、免疫療法または化学療法と共に投与される。本明細書で使用される場合、「免疫療法」は、対象自身の免疫系を、がんまたは悪性疾患と闘うように誘導または強化するように設計された治療戦略を指す。免疫療法の例としては、これらに限定されないが抗体、例えば、チェックポイント阻害剤が挙げられる。一部の実施形態では、化学療法は、例えば、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミドまたはクロラムブシルなど；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）およびロムスチン（ＣＣＮＵ）；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファンおよびトレオスルファン；トリアゼン、例えば、ダカルバジン；白金含有化合物、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；植物アルカロイド、例えば、ビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビン；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキソール（Docetaxol）；ＤＮＡトポイソメラーゼ阻害剤；エピポドフィリン（Epipodophyllin）、例えば、エトポシド、テニポシド、トポテカン、９－アミノカンプトテシン、カンプトテシン、エキサテカンおよびクリスナトール；マイトマイシン、例えば、マイトマイシンＣ；代謝拮抗薬、例えば、葉酸代謝拮抗薬、例えば、ＤＨＦＲ阻害剤、例えば、メトトレキサートおよびトリメトレキサート；ＩＭＰデヒドロゲナーゼ阻害剤、例えば、ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリンおよびＥＩＣＡＲ；リボヌクレオチド（Ribonuclotide）レダクターゼ阻害剤、例えば、ヒドロキシウレアおよびデフェロキサミン；ならびにピリミジンアナログ、例えば、ウラシルアナログ、例えば、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、ドキシフルリジンおよびラルチトレキセド（Ratitrexed）；シトシンアナログ、例えば、シタラビン（ａｒａ　Ｃ）、シトシンアラビノシドおよびフルダラビン；プリンアナログ、例えば、メルカプトプリンおよびチオグアニン；ホルモン療法、例えば、受容体アンタゴニスト、例えば、抗エストロゲン薬、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェンおよびメゲストロール；ＬＨＲＨアゴニスト、例えば、ゴセレリン（goscrclin）および酢酸ロイプロリド；抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミドおよびビカルタミド；レチノイド／デルトイド（Deltoid）；ビタミンＤ３アナログ、例えば、ＥＢ　１０８９、ＣＢ　１０９３およびＫＨ　１０６０；光線力学的療法、例えば、ベルテポルフィン（vertoporfm）（ＢＰＤ－ＭＡ）、フタロシアニン、光増感剤Ｐｃ４、デメトキシ－ヒポクレリンＡ（Demethoxy-hypocrellin　A）および（２ＢＡ－２－ＤＭＨＡ）；サイトカイン、例えば、インターフェロン－アルファおよびインターフェロン－ガンマ；腫瘍壊死因子；ならびにその他、例えば、イソプレニル化阻害剤、例えば、ロバスタチン；ドーパミン作動性神経毒、例えば、１－メチル－４－フェニルピリジニウムイオン；細胞周期阻害剤、例えば、スタウロスポリン；アクチノマイシン、例えば、アクチノマイシンＤおよびダクチノマイシン；ブレオマイシン、例えば、ブレオマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２およびペプロマイシン；アントラサイクリン、例えば、ダウノルビシン（daunorabicin）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、エピルビシン（Epirabicin）、ピラルビシン（Pirarabicin）、ゾルビシン（Zorabicin）およびミトキサントロン；ＭＤＲ阻害剤、例えば、ベラパミルおよびＣａ２＋ＡＴＰａｓｅ阻害剤、例えば、タプシガルギンである。

【０４０４】

例示的な実施形態

本発明は、限定として解釈すべきではない以下の実施形態によってさらに例示される。

実施形態１．第１の抗原に特異的に結合する第１の結合ドメインであって、前記第１の抗原が、ＫＩＲタンパク質以外の、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）上で発現される抗原から選択される、第１の結合ドメイン；および

阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する第２の結合ドメイン

を含む結合剤であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇに結合する、結合剤。

実施形態２．前記第１の抗原が、ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢからなる群から選択される、先行する実施形態に記載の結合剤。

実施形態３．前記第１の抗原が、前記第１の抗原が、ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢからなる群から選択される、先行する実施形態に記載の結合剤。

実施形態４．前記第１の抗原が、抗原の以下の群：

ａ．ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲ；

ｂ．ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２；

ｃ．ＣＤ３、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢ；

ｄ．ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９；

ｅ．ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３およびＣＸＣＲ５；

ｆ．ＰＤ－１、ＩＣＯＳおよびＣＸＣＲ３；

ｇ．ＣＤ３、ＣＤ５およびＣＤ８；ならびに

ｈ．ＣＤ３およびＣＤ８

から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の結合ドメイン。

実施形態５．前記第１の抗原が、抗原の以下の群：

ａ．ＣＤ３、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１２２、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、２Ｂ４、４１ＢＢおよびＨＬＡ－ＤＲ；

ｂ．ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９およびＴＬＴ２；

ｃ．ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ３９、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ７３、ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１２２、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＲ、ＩＣＯＳ、ＬＡＧ－３／ＣＤ２２３、ＯＸ－４０、ＰＤ－１、Ｓ１０００Ａ８／９、ＴＩＭ－３、ＴＬＴ－２、２Ｂ４および４１ＢＢ；

ｄ．ＣＤ１０３（ＩＴＧＡＥ）、ＣＤ１６６、ＣＤ１７７、ＣＸＣＲ３およびＳ１０００Ａ８／９；

ｅ．ＣＣＲ７、ＣＸＣＲ３およびＣＸＣＲ５；ならびに
ｆ．ＣＤ３およびＣＤ８
から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の結合ドメイン。
実施形態６．二特異性抗体、ダイアボディ、抗体Ｆｃ融合物、ｓｃＦｖ１－ＳｃＦｖ２、ｓｃＦｖ1_2－Ｆｃ－ｓｃＦｖ2_2、ＩｇＧ－ｓｃＦｖ、ＤＶＤ－Ｉｇ、トリオマブ／クアドローマ、ツーインワンＩｇＧ、ｓｃＦｖ$_2$－Ｆｃ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＦｖ－ＨＳＡ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＶＨＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ－ＶＨＨ－Ｆｃ、ｄＡｂ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－ＶＨＨ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ１）$_2$－Ｆｃ－（ＶＨＨ）$_2$、ＢｉＴｅ、ＤＡＲＴ、クロスマブ（CrossMab）、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、１アームタンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、ＤＡＲＴ－Ｆｃ、アンチカリン、アフィボディ、アビマー、ＤＡＲＰｉｎまたはアドネクチンである、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。
実施形態７．前記第１または第２の結合ドメインのいずれかが、抗体またはその抗原結合部分から選択され、他方の結合ドメインが、抗体断片である、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。
実施形態８．前記抗原結合部分が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖまたは単一ドメイン抗体、例えば、ＶＨＨ、ＶＮＡＲ、ｓｄＡｂまたはナノボディである、実施形態７に記載の結合剤。
実施形態９．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。
実施形態１０．前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。
実施形態１１．前記第１の結合ドメインが、ＣＤ３またはＣＤ３のサブユニット、必要に応じてＣＤ３イプシロンに特異的に結合する、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。
実施形態１２．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬのアミノ酸配列が、
ａ．それぞれ、配列番号１および配列番号２；
ｂ．それぞれ、配列番号９および配列番号１０；
ｃ．それぞれ、配列番号１７および配列番号１８；
ｄ．それぞれ、配列番号２５および配列番号２６；
ｅ．それぞれ、配列番号３３および配列番号３４；
ｆ．それぞれ、配列番号４１および配列番号３４；
ｇ．それぞれ、配列番号４５および配列番号３４；
ｈ．それぞれ、配列番号４９および配列番号５０；
ｉ．それぞれ、配列番号５７および配列番号５８；
ｊ．それぞれ、配列番号６５および配列番号６６；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６５および配列番号１６６
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択される、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１３．前記第１の結合ドメインが、配列番号１に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１４．前記第１の結合ドメインが、配列番号９に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１５．前記第１の結合ドメインが、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１６．前記第１の結合ドメインが、配列番号２５に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号２６に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変

領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１７．前記第１の結合ドメインが、配列番号３３に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号３４に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１８．前記第１の結合ドメインが、配列番号４１に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号３４に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態１９．前記第１の結合ドメインが、配列番号４５に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号３４に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２０．前記第１の結合ドメインが、配列番号４９に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号５０に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２１．前記第１の結合ドメインが、配列番号５７に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号５８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２２．前記第１の結合ドメインが、配列番号６５に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号６６に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２３．前記第１の結合ドメインが、配列番号６５に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１６６に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２４．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、前記ＣＤＲが、
ａ．それぞれ、配列番号３～配列番号８；
ｂ．それぞれ、配列番号１１～配列番号１６；
ｃ．それぞれ、配列番号１９～配列番号２４；
ｄ．それぞれ、配列番号２７～配列番号３２；
ｅ．それぞれ、配列番号３５～配列番号４０；
ｆ．それぞれ、配列番号４２～配列番号４４および配列番号３８～配列番号４０；
ｇ．それぞれ、配列番号４６～配列番号４８および配列番号３８～配列番号４０；
ｈ．それぞれ、配列番号５１～配列番号５６；
ｉ．それぞれ、配列番号５９～配列番号６４；
ｊ．それぞれ、配列番号６７～配列番号７２；ならびに
ｋ．それぞれ、配列番号６７～６９および１６７～１６９
からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態１１に記載の結合剤。
実施形態２５．前記第１の結合ドメインが、ＣＤ８またはＣＤ８のサブユニット、必要に応じてＣＤ８アルファに特異的に結合する、実施形態１から１０のいずれかに記載の結合剤。
実施形態２６．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬ領域が、
ａ．それぞれ、配列番号７３および配列番号７４；ならびに
ｂ．それぞれ、配列番号８１および配列番号８２
からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する；
または前記第１の結合ドメインが、ＶＨＨ鎖を含み、前記ＶＨＨ鎖が、
ｃ．配列番号８９；
ｄ．配列番号９３；および
ｅ．配列番号９７

からなる群に示されるアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態２７．前記第１の結合ドメインが、配列番号７３に示される　アミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号７４に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態２８．前記第１の結合ドメインが、配列番号８１に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号８２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態２９．前記第１の結合ドメインが、配列番号８９に示されるアミノ酸配列を有するＶＨＨ鎖を含む、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態３０．前記第１の結合ドメインが、配列番号９３に示されるアミノ酸配列を有するＶＨＨ鎖を含む、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態３１．前記第１の結合ドメインが、配列番号９７に示されるアミノ酸配列を有するＶＨＨ鎖を含む、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態３２．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、前記ＣＤＲが、

ａ．それぞれ、配列番号７５～配列番号８０；もしくは

ｂ．それぞれ、配列番号８３～配列番号８８

からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する；

または前記第１の結合ドメインが、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ２およびｈＣＤＲ３を有するＶＨＨ鎖を含み、前記ＶＨＨ　ＣＤＲのアミノ酸配列が、

ｃ．それぞれ、配列番号９０～配列番号９２；

ｄ．それぞれ、配列番号９４～配列番号９６；および

ｅ．それぞれ、配列番号９８～配列番号１００

からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択される、実施形態２５に記載の結合剤。

実施形態３３．前記第１の結合ドメインが、ＩＣＯＳに特異的に結合する、実施形態１から１０のいずれかに記載の結合剤。

実施形態３４．前記第１の結合ドメインが、配列番号１７０のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１７１のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態３３に記載の結合剤。

実施形態３５．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１７２、１７３および１７４に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１７５、１７６および１７７に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、実施形態３３に記載の結合剤。

実施形態３６．前記第１の結合ドメインが、ＰＤ－１に特異的に結合する、実施形態１から１０のいずれかに記載の結合剤。

実施形態３７．前記第１の結合ドメインが、配列番号１７８のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１７９のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態３６に記載の結合剤。

実施形態３８．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１８０、１８１および１８２に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１８３、１８４および１８５に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、実施形態３６に記載の結合剤。

実施形態３９．前記第１の結合ドメインが、ＣＸＣＲ３に特異的に結合する、実施形態１から１０のいずれかに記載の結合剤。

実施形態４０．前記第１の結合ドメインが、配列番号１８６のアミノ酸配列を有する重

鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１８７のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態３９に記載の結合剤。

実施形態４１．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１８８、１８９および１９０に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１９１、１９２および１９３に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、実施形態３９に記載の結合剤。

実施形態４２．前記第１の結合ドメインが、ＣＤ５に特異的に結合する、実施形態１から１０のいずれかに記載の結合剤。

実施形態４３．前記第１の結合ドメインが、配列番号１９４のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１９５のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態４２に記載の結合剤。

実施形態４４．前記第１の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、前記重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ配列番号１９６、１９７および１９８に記載のｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３アミノ酸配列、ならびにそれぞれ配列番号１９９、２００および２０１に記載のｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、実施形態４２に記載の結合剤。

実施形態４５．前記阻害性ＫＩＲタンパク質が、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２およびＫＩＲ２ＤＬ３またはそれらの組合せから選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態４６．前記第２の結合ドメインが、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３またはＫＩＲ２ＤＬ１／２に特異的に結合する、実施形態４５に記載の結合剤。

実施形態４７．前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、前記ＶＨおよびＶＬ領域が、

ａ．それぞれ、配列番号１０１および配列番号１０２；
ｂ．それぞれ、配列番号１０９および配列番号１１０；
ｃ．それぞれ、配列番号１１７および配列番号１１８；
ｄ．それぞれ、配列番号１２５および配列番号１２６；
ｅ．それぞれ、配列番号１３３および配列番号１３４；
ｆ．それぞれ、配列番号１４１および配列番号１４２；
ｇ．それぞれ、配列番号１４９および配列番号１５０；ならびに
ｈ．それぞれ、配列番号１５７および配列番号１５８

からなる群に示されるアミノ酸配列の対から選択されるアミノ酸配列を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態４８．前記第２の結合ドメインが、配列番号１０１に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１０２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態４９．前記第２の結合ドメインが、配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１１０に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５０．前記第２の結合ドメインが、配列番号１１７に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１１８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５１．前記第２の結合ドメインが、配列番号１２５に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１２６に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５２．前記第２の結合ドメインが、配列番号１３３に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１３４に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５３．前記第２の結合ドメインが、配列番号１４１に示されるアミノ酸配列を

有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１４２に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５４．前記第２の結合ドメインが、配列番号１４９に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１５０に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５５．前記第２の結合ドメインが、配列番号１５７に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）および配列番号１５８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５６．前記第２の結合ドメインが、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、重鎖および軽鎖可変領域が、それぞれ、ｈＣＤＲ１、ｈＣＤＲ１およびｈＣＤＲ３、ならびにｌＣＤＲ１、ｌＣＤＲ２およびｌＣＤＲ３を含み、ＣＤＲが、

ａ．それぞれ、配列番号１０３～配列番号１０８；

ｂ．それぞれ、配列番号１１１～配列番号１１６；

ｃ．それぞれ、配列番号１１９～配列番号１２４；

ｄ．それぞれ、配列番号１２７～配列番号１３２；

ｅ．それぞれ、配列番号１３５～配列番号１４０；

ｆ．それぞれ、配列番号１４３～配列番号１４８；

ｇ．それぞれ、配列番号１５１～配列番号１５６；ならびに

ｈ．それぞれ、配列番号１５９および配列番号１６４

からなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有するＣＤＲからなる群に示されるアミノ酸配列のセットから選択されるアミノ酸配列を有する、請求項１から４７のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５７．Ｆｃドメインを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５８．Ｆｃドメインをさらに含む、実施形態１から５６のいずれかに記載の結合剤。

実施形態５９．前記Ｆｃドメインが、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４　Ｆｃドメインから選択される、実施形態５８に記載の結合剤。

実施形態６０．エフェクター機能活性を実質的に有さない、実施形態５９に記載の結合剤。

実施形態６１．前記ＦｃドメインがＩｇＧ１　Ｆｃドメインである、実施形態５８から６０のいずれかに記載の結合剤。

実施形態６２．前記ＦｃドメインがＩｇＧ１　ＦｃヌルであるＦｃドメインである、実施形態５８から６１のいずれかに記載の結合剤。

実施形態６３．二価または四価である、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態６４．二特異性である、先行する実施形態のいずれかに記載の結合剤。

実施形態６５．実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

実施形態６６．実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤をコードする核酸。

実施形態６７．実施形態６６に記載の核酸を含むベクター。

実施形態６８．実施形態６７に記載のベクターを含む細胞系。

実施形態６９．自己免疫疾患を処置する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、前記対象における病原性免疫細胞の数または活性を減少させ、それにより、前記自己免疫疾患の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法。

実施形態７０．病原性免疫細胞によって媒介される免疫応答を抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法。

実施形態７１．自己抗原などの抗原に対する免疫応答を抑制する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激するのに有効な量で投与するステップを含み、それにより、前記抗原または自己抗原に対して応答性の病原性免疫細胞の数または活性が減少する、方法。

実施形態７２．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態７０に記載の方法。

実施形態７３．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態７０に記載の方法。

実施形態７４．前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、実施形態７３に記載の方法。

実施形態７５．前記病原性免疫細胞が、自己反応性ＣＤ４　Ｔ細胞、自己抗体産生Ｂ細胞または自己抗原提示樹状細胞である、実施形態６９から７４のいずれかに記載の方法。

実施形態７６．前記病原性免疫細胞が、自己抗原提示細胞である、実施形態６９から７４のいずれかに記載の方法。

実施形態７７．自己抗体の力価が、前記対象において減少する、実施形態７１に記載の方法。

実施形態７８．前記対象が、セリアック病、クローン病、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、重症筋無力症、心筋炎、多発性硬化症（ＭＳ）、天疱瘡／類天疱瘡、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される自己免疫疾患を有する、実施形態６９および７４から７７のいずれかに記載の方法。

実施形態７９．前記自己免疫疾患が、セリアック病、クローン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭまたは１型糖尿病）、ループス腎炎、多発性硬化症（ＭＳ）、関節リウマチ（ＲＡ）、強皮症／全身性硬化症、シェーグレン症候群（ＳｊＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、実施形態７８に記載の方法。

実施形態８０．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８１．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８２．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８３．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８４．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８５．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態６９から７９のいずれかに記載の方法。

実施形態８６．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、実施形態６９から８５のいずれかに記載の方法。

実施形態８７．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、実施形態６９から８６のいずれかに記載の方法。

実施形態８８．免疫抑制剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、実施形態６９から８７のいずれかに記載の方法。

実施形態８９．前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改

善を生じる、実施形態６９から８８のいずれかに記載の方法。
実施形態９０．前記処置転帰の改善が、疾患再燃の頻度もしくは重症度の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、または前記自己免疫疾患に関連する症状の自己報告の低減である、実施形態８９に記載の方法。
実施形態９１．前記結合剤が、静脈内投与される、実施形態６９から９０のいずれかに記載の方法。
実施形態９２．前記結合剤が、皮下投与される、実施形態６９から９１のいずれかに記載の方法。
実施形態９３．前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態６９から９２のいずれかに記載の方法。
実施形態９４．前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、実施形態６９から９３のいずれかに記載の方法。
実施形態９５．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己免疫疾患の処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。
実施形態９６．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる病原性免疫細胞による免疫応答の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。
実施形態９７．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における自己抗体力価の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。
実施形態９８．がんを処置する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、前記がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法。
実施形態９９．がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、前記がん抗原に対する前記免疫応答が増加する、方法。
実施形態１００．がんを処置する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、前記がんの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。
実施形態１０１．がんに関連する抗原（がん抗原）に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、前記がん抗原に対する前記免疫応答が増加する、方法。
実施形態１０２．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態９９または実施形態１０１に記載の方法。
実施形態１０３．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態９９に記載の方法。
実施形態１０４．前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、実施形態１０３に記載の方法。
実施形態１０５．前記免疫応答の増加が、がん細胞の低減または免疫抑制性免疫細胞の

枯渇を含む、実施形態９９および１０１から１０４のいずれかに記載の方法。
実施形態１０６．前記対象における前記がん細胞が減少する、実施形態９８から１０５のいずれかに記載の方法。
実施形態１０７．前記がんが、癌、リンパ腫、芽腫、肉腫、骨髄腫および白血病からなる群から選択される、実施形態９８から１０６のいずれかに記載の方法。
実施形態１０８．前記がんが、固形腫瘍、例えば、乳房、子宮頸部、卵巣、肺、ＣＲＣ（および腸の他のがん）、皮膚、食道、腺癌、膀胱および前立腺；ならびにリンパ腫からなる群から選択される、実施形態９８から１０７のいずれかに記載の方法。
実施形態１０９．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１０．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１１．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１２．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１３．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１４．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態９８から１０８のいずれかに記載の方法。
実施形態１１５．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、実施形態９８から１１４のいずれかに記載の方法。
実施形態１１６．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、実施形態９８から１１５のいずれかに記載の方法。
実施形態１１７．化学療法剤またはチェックポイント阻害剤などの免疫療法を前記対象に投与するステップをさらに含む、実施形態９８から１１６のいずれか一項に記載の方法。
実施形態１１８．前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、実施形態９８から１１７のいずれかに記載の方法。
実施形態１１９．前記処置転帰の改善が、部分奏効または完全奏効である、実施形態１１８に記載の方法。
実施形態１２０．前記処置転帰の改善が寛解である、実施形態１１８に記載の方法。
実施形態１２１．前記結合剤が、静脈内投与される、実施形態９８から１２０のいずれかに記載の方法。
実施形態１２２．前記結合剤が、皮下投与される、実施形態９８から１２０のいずれかに記載の方法。
実施形態１２３．前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態９８から１２２のいずれかに記載の方法。
実施形態１２４．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象におけるがんの処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
実施形態１２５．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる免疫抑制性免疫細胞による免疫抑制の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結

合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。

実施形態１２６．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における腫瘍負荷の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。

実施形態１２７．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象におけるがんの処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

実施形態１２８．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

実施形態１２９．対象における腫瘍負荷の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。

実施形態１３０．感染症を処置する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、前記感染症の症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含む、方法。

実施形態１３１．感染症によって引き起こされる感染細胞に対する免疫応答を刺激する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それによる、前記感染細胞に対する前記免疫応答の、方法。

実施形態１３２．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態１３１に記載の方法。

実施形態１３３．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態１３１に記載の方法。

実施形態１３４．前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、実施形態１３３に記載の方法。

実施形態１３５．前記免疫応答が、感染細胞の低減、またはＣＤ４＋Ｔ調節性細胞および寛容性ＤＣから選択される免疫抑制性免疫細胞の低減を含む、実施形態１３１から１３４のいずれかに記載の方法。

実施形態１３６．前記対象における感染細胞の数が減少する、実施形態１３５に記載の方法。

実施形態１３７．前記感染症が、細菌疾患、全身性真菌疾患、リケッチア疾患、寄生生物疾患およびウイルス疾患から選択される、実施形態１３０から１３６のいずれかに記載の方法。

実施形態１３８．前記感染症が、ＨＩＶ感染症、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染症、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）感染症、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）感染症、コロナウイルス感染症、例えば、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ２感染症（Ｃｏｖｉｄ－１９）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）感染症およびインフルエンザウイルス感染症からなる群から選択される、実施形態１３７に記載の方法。

実施形態１３９．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４０．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４１．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４２．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４３．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４４．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１３０から１３８のいずれかに記載の方法。

実施形態１４５．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、実施形態１３０から１４４のいずれかに記載の方法。

実施形態１４６．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、実施形態１３０から１４５のいずれかに記載の方法。

実施形態１４７．抗微生物剤または抗ウイルス剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、実施形態１３０から１４６のいずれかに記載の方法。

実施形態１４８．前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、実施形態１３０から１４７のいずれかに記載の方法。

実施形態１４９．前記処置転帰の改善が、感染症または感染細胞の低減である、実施形態１４８に記載の方法。

実施形態１５０．前記結合剤が、静脈内投与される、実施形態１３０から１４９のいずれかに記載の方法。

実施形態１５１．前記結合剤が、皮下投与される、実施形態１３０から１４９のいずれかに記載の方法。

実施形態１５２．前記結合剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１３０から１５１のいずれかに記載の方法。

実施形態１５３．前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、実施形態１３０から１４９のいずれかに記載の方法。

実施形態１５４．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における感染症の処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。

実施形態１５５．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、免疫抑制性免疫細胞を抑制することによる免疫応答の刺激のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。

実施形態１５６．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における感染症または感染細胞の低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。

実施形態１５７．移植後の移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の発症を低減または予防する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激し、それにより、ＧＶＨＤの少なくとも１つの症状を低減または緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、方法。

実施形態１５８．移植を受けた対象を処置する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激する（活性化されたＴｒｅｇ）のに有効な量の実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さず、それにより、ＧＶＨＤが低減または抑制される、方法。

実施形態１５９．移植を受けた対象を処置する方法であって、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させ、それにより、ＧＶＨＤの症状を緩和させるのに有効な量で投与するステップを含み、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。

実施形態１６０．移植に対するＧＶＨＤを抑制する方法であって、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ調節性細胞（Ｔｒｅｇ）を、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させるのに有効な量の実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物と接触させるステップを含み、それにより、ＧＶＨＤまたはその症状が減少し、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、方法。

実施形態１６１．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態１５８または１６０に記載の方法。

実施形態１６２．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、前記結合剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触する、実施形態１５８に記載の方法。

実施形態１６３．前記活性化されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、投与を必要とする対象に有効量で投与される、実施形態１６２に記載の方法。

実施形態１６４．前記低減または減少されたＧＶＨＤが、ＧＶＨＤにおいて活性なＣＤ４＋Ｔ細胞における低減を含む、実施形態１５７および１６０から１６３のいずれかに記載の方法。

実施形態１６５．前記移植が、臓器移植、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体または分化した細胞の移植、および骨髄移植からなる群から選択される、実施形態１５７から１６４のいずれかに記載の方法。

実施形態１６６．前記移植が、造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植、人工多能性幹細胞由来の前駆体もしくは分化した細胞の移植、または骨髄移植である、実施形態１６５のいずれかに記載の方法。

実施形態１６７．前記移植が同種異系である、実施形態１５７から１６６のいずれかに記載の方法。

実施形態１６８．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ８および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１６９．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１７０．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＤ５および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１７１．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＰＤ－１および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１７２．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＩＣＯＳおよび前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１７３．前記結合剤が、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＣＸＣＲ３および前記阻害性ＫＩＲタンパク質に特異的に結合する、実施形態１５７から１６７のいずれかに記載の方法。

実施形態１７４．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣクラスＩ拘束されている、実施形態１５７から１７３のいずれかに記載の方法。

実施形態１７５．前記ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、ＭＨＣ　ＨＬＡ　Ｅ（Ｑａ－１ｂ）拘束されていない、実施形態１５７から１７４のいずれかに記載の方法。

実施形態１７６．免疫抑制剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、実施形態１

５７から１７５のいずれかに記載の方法。
実施形態１７７．前記対象への前記結合剤の前記投与が、前記対象において処置転帰の改善を生じる、実施形態１５７から１７６のいずれかに記載の方法。
実施形態１７８．前記処置転帰の改善が、ＧＶＨＤに関連する症状の低減、全身性炎症性サイトカインの低減、ＧＶＨＤによって影響される組織における病変の低減、宿主組織に対する有害作用に関連する免疫応答に関連する症状の自己報告の低減、移植生着の改善もしくは延長、１つもしくは複数の症状の軽減、および／または前記移植の拒絶の発症もしくは進行の予防、遅延もしくは減速、または広範な免疫抑制剤、例えば、コルチコステロイドの使用の減少による移植生着の延長である、実施形態１７７に記載の方法。
実施形態１７９．前記結合剤が、静脈内投与される、実施形態１５７から１７８のいずれかに記載の方法。
実施形態１８０．前記結合剤が、皮下投与される、実施形態１５７から１７８のいずれかに記載の方法。
実施形態１８１．対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
実施形態１８２．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
実施形態１８３．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを活性化または刺激することによる移植に関連するＧＶＨＤの低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
実施形態１８４．移植に対するＧＶＨＤの低減のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、エフェクター機能活性を実質的に有さない、使用。
実施形態１８５．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇを枯渇させることによる対象における移植に関連するＧＶＨＤの処置のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
実施形態１８６．ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
実施形態１８７．ＧＶＨＤを低減させるために移植を受けた対象におけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇの枯渇のための、実施形態１から６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記結合剤が、少なくともＡＤＣＣを含むエフェクター機能活性を有する、使用。
実施形態１８８．実施形態６９～９４、９８～１２３、１３０～１５３および１５７～１８０に記載の方法のいずれかにおける、実施形態１～６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。
実施形態１８９．実施形態６９～９４、９８～１２３、１３０～１５３および１５７～１８０に記載の方法のいずれかにおける使用のための医薬の製造における、実施形態１～６４のいずれかに記載の結合剤または実施形態６５に記載の医薬組成物の使用。
【０４０５】
本開示の実施形態の記載は、網羅的であることも、本開示を開示された正確な形態に限定することも意図しない。本開示の具体的な実施形態および実施例は、例示目的のために本明細書に記載されているが、当業者が認識するように、種々の等価な改変が、本開示の範囲内で可能である。本明細書で提供される開示の教示は、適宜、他の手順または方法に適用され得る。本明細書に記載される種々の実施形態は、さらなる実施形態を提供するた

めに組み合わされ得る。本開示の態様は、必要であれば、本開示のさらにさらなる実施形態を提供するために、上記参考文献および出願の組成、機能および概念を用いるように改変され得る。これらおよび他の変化は、詳細な説明を考慮して、本開示に対してなされ得る。

【０４０６】

上述の実施形態のいずれかの具体的な要素は組み合わせることができるか、または他の実施形態中の要素の代わりに使用し得る。さらに、本開示のある特定の実施形態に関連する利点が、これらの実施形態に照らして記載されてきたが、他の実施形態もまたかかる利点を示し得、全ての実施形態が本開示の範囲内に入るためにかかる利点を示す必要は必ずしもない。

【０４０７】

同定された全ての特許および他の刊行物は、例えば、本発明と併せて使用され得るかかる刊行物中に記載される方法論を記載および開示することを目的として、これにより参照により本明細書に明示的に組み込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示についてもっぱら提供される。これに関して、以前の発明を理由としても、任意の他の理由でも、本発明者らがかかる開示に先行するという資格を与えられていないという承認として解釈すべきものは何もない。日付に関する全ての陳述またはこれらの文書の内容に関する表明は、出願人に入手可能な情報に基づいており、これらの文書の日付または内容の正確さに関するいずれの承認も構成しない。

【実施例】

【０４０８】

（実施例１）

自己免疫性障害におけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化および病原性免疫細胞に対する細胞傷害に関する一特異性および二特異性分子の試験

ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化の機能的回復、および病原性免疫細胞、例えば、自己反応性ＣＤ４　Ｔ細胞の細胞傷害媒介性除去について一特異性および二特異性分子（阻害性ＫＩＲ遮断剤を含む）のパネルを試験するために、初代ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞を、漸増濃度のＣＤ３アゴニスト抗体と共にインキュベートするが、これは、漸増濃度の阻害性ＫＩＲ遮断分子の存在下で、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔ細胞受容体のペプチド／ＭＨＣ結合を模倣する。阻害性ＫＩＲシグナルの遮断は、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔ細胞の特異的かつ増加した活性化ステータスを生じるＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化に要求されるＴＣＲ係合の活性化閾値を低減させると予測され得る。ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞の活性化の増加は、ある特定のサイトカイン（例えば、ＩＦＮガンマ、ＩＬ－１０、ＴＮＦアルファ、ＩＬ－３５またはそれらのサブユニットなど）の分泌の増加、活性化に関連する発現マーカー（例えば、ＣＤ６９、ＣＤ２５、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ４４、ＣＤ４５）の増加および増殖の増加によって確認される。

【０４０９】

一特異性および二特異性分子のパネルを、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞媒介性の機能的結果を誘導することによって、それらの効能に基づいて試験し、引き続いて、グルテン再刺激したＣＤ４　Ｔ細胞に応答したセリアック患者末梢血単核球由来のＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞を使用して試験する。ＣＤ８ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞による活性化の増加および病原性免疫細胞に対する活性の増強を、ある特定のサイトカイン（例えば、ＩＦＮガンマ、ＩＬ－１０、ＴＮＦアルファおよび／もしくはＩＬ－３５またはそれらのサブユニットなど）の分泌の増加、発現マーカー（例えば、ＣＤ６９、ＣＤ２５、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ４４および／またはＣＤ４５）の増加、阻害性分子（ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３および／またはＰＤ－１）の減少、増殖の増加、自己反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞ならびに他の病原性免疫細胞、例えば、自己抗体産生Ｂ細胞、自己抗原提示樹状細胞および自己ＡＰＣの阻害の増加によって確認する。

【０４１０】

（実施例２）

感染症モデルにおけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化および細胞傷害に関する一特異性および二特異性分子の試験

一特異性および二特異性分子（阻害性ＫＩＲ遮断剤を含む）のパネルを、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化の機能的回復、ならびに病原体感染細胞の細胞傷害媒介性の直接的および間接的除去について試験する。ヒトＣＭＶ特異的Ｔ細胞（Ｃｅｌｌｅｒｏ）を、ＭＨＣクラスＩ分子ＨＬＡ－Ａ２に結合するウイルス由来の優性エピトープ（ｐｐ６５）の漸増用量と共に培養する。ペプチドを、ＨＬＡ－Ａ２発現リンパ腫細胞系Ｔ２上に負荷する。特異的阻害性ＫＩＲ分子機能の試験のために、ＭＨＣ　Ｉ欠損リンパ腫Ｔ１細胞系またはＫ５６２細胞系のいずれかを、適切な同族ＭＨＣクラスＩ分子（例えば、ＫＩＲ２ＤＬ１を遮断する場合にはＨＬＡ－Ｃ２）でトランスフェクトする。ＫＩＲ遮断が、病原体感染細胞の除去を特異的かつ効果的に再確立することを確認するために、ＣＤ８　Ｔｒｅｇ細胞活性化、細胞傷害、サイトカイン産生および増殖を試験する。標的細胞除去およびアポトーシスの程度もまた、アネキシンＶ染色および増殖を使用して決定する。対照として、本発明者らは、例えば、無関係のインフルエンザヘマグルチニン（ｈｅｍａｇｌｕｔｉｎｉｎ）ペプチド（陰性対照）、ＣＤ３抗体ビーズ活性化（陽性対照）、またはＭＨＣ欠損リンパ腫Ｔ１細胞系もしくは親Ｋ５６２細胞（陰性対照）を使用する。活性化をより高い感度で検出するために、本発明者らは、使用に関して分子に優先順位をつけるために、阻害性ＫＩＲ遮断および／またはアゴニスト結合の際の増強された活性化を示すように、例えば、Ｊｕｒｋａｔ細胞を、ＳＨＰ１／２またはＮＦＡＴレポーターでトランスフェクトする。

【０４１１】

（実施例３）

がんモデルにおけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化および細胞傷害に関する一特異性および二特異性分子の試験

ＫＩＲ遮断がＣＤ８　ＫＩＲ　Ｔｒｅｇ細胞活性化および標的細胞殺傷を改善するかどうかを決定するために、ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞を、ＫＩＲ二特異性分子のパネルの存在下で高い抗原負荷を用いて、腫瘍細胞系のパネルに対して試験する。ＫＩＲ二特異性分子を、単独で、または他のＫＩＲ二特異性分子と組み合わせて、および他の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて試験する。例として、研究は、例えば、Ａ５４９（ＮＳＣＬＣ）、Ｈ１２２９（ＮＳＣＬＣ）、Ａ３７５（黒色腫）、ＳＫ－Ｍｅｌ　３（黒色腫）、Ｃａｋｉ－１（ＲＣＣ）および／または７８６－Ｏ（ＲＣＣ）を含む腫瘍細胞系との共培養において、ＫＩＲ分子の用量漸増と併せた抗ＣＤ３アゴニスト抗体の用量漸増を試験する。応答に対するハプロタイプの依存を、例えば、初代ＮＹ－ＥＳＯ－１特異的Ｔ細胞（Ｃｅｌｌｅｒｏ）対ＮＹ－ＥＳＯ１ペプチドパルスしたＴ２（ＨＬＡ－Ａ２拘束される細胞系）および／またはＨＬＡ－Ａ２　Ｋ５６２を使用して決定する。腫瘍細胞標的によるＨＬＡ発現のサブセット（例えば、ＨＬＡ－Ｂ結合性ＫＩＲ３ＤＬ１またはＫＩＲ２ＤＬ１／２／３結合性ＨＬＡ－Ｃ）が最適な応答に要求されるかどうかを評価するために、適切なＨＬＡ分子を、Ｋ５６２細胞またはＴ１細胞のいずれかにおいて過剰発現させ、適切な優性エピトープ（ｈｔｔｐｓ：／／ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ｄｅｔａｉｌ／ＭａｊｏｒＨｉｓｔｏｃｏｍｐａｔｉｂｉｌｉｔｙＣｏｍｐｌｅｘＣｌａｓｓＩＣＰｅｐｔｉｄｅ１）でパルスする。

【０４１２】

（実施例４）

ＧＶＨＤ移植モデルにおけるＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞活性化および細胞傷害に関する一特異性および二特異性分子の試験

造血幹細胞移植および他の移植手順の後、重篤かつ生命を脅かす合併症が生じ得、このとき、ドナー由来の細胞は、同種異系宿主組織を外来として認識し、活性化されて、レシピエントの健康な細胞を破壊するが、これは、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）として公知である。アロ反応性ＧＶＨＤは、移植レシピエントの最大で５０％において移植関連の病的状態を生じ、移植後の死亡のおよそ２０％を占める。移植された細胞が健康な組織を破壊

し、それを外来と認識する場合には、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ上のＫＩＲ遮断は、移植片対宿主病の重症度を低減させ得る。ＧＶＨＤ重症度に対するＫＩＲ遮断の影響を試験するために、十分特徴付けられたＧＶＨＤモデルを使用し、このモデルでは、ヒト免疫細胞が、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／ガンマ鎖（ＮＳＧ）欠損マウス中に注射され、ヒト細胞活性化およびマウス組織の破壊の結果として、引き続く多臓器急性病変が観察される。ＫＩＲ遮断性一特異性および二特異性分子を、３０～４５日間の研究の持続時間にわたって７２時間毎に注射し、エンドポイント分析には、血清炎症促進性サイトカイン、ヒトＴ細胞の活性化マーカー発現、疾患スコアリング（生存期間および体重が含まれる）、ならびに炎症および上皮細胞殺傷についての腸組織の病理組織学的分析が含まれる。この研究は、移植生着を保持しつつＧＶＨＤの重症度を低減させるための方法としてのＫＩＲ遮断の有用性を支持するだけでなく、複数の臓器および組織に影響し得る全身性疾患に対するＫＩＲ遮断の効果を決定する。

【０４１３】

（実施例５）

Ｌｙ４９遮断は、ＣＤ８＋Ｌｙ４９＋Ｔ調節性細胞の活性を増加させる

ＣＤ８＋Ｌｙ４９＋Ｔｒｅｇに対するＬｙ４９遮断の効果を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで確認した。簡潔に述べると、細胞を、１０日目に標準的なＭＯＧペプチドプロトコールを使用して、ＥＡＥ誘導の１０日後に、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの脾臓およびリンパ節から単離した（Saligrama et al., Nature 572:481-487 (2019)を参照されたい）。ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋ＣＤ２８－調節性Ｔ細胞およびＣＤ８＋ＣＤ２８＋を、磁気分離を使用して単離し、遮断抗体の非存在下（対照）または遮断抗体ＬＹ４９　Ｃ／ｌのＦ（ａｂ’）$_2$断片（クローン５ｅ６；抗体のＦｃ部分を欠如する）（抗Ｌｙ４９）の存在下でＣＤ３／ＣＤ２８で刺激し、ＣＤ４　Ｔ細胞と１：１培養した。

【０４１４】

図４Ａ～４Ｄを参照すると、Ｌｙ４９遮断の存在下で、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ活性化における統計的に有意な増加（図４Ａ）、免疫抑制性サイトカインの産生（図４Ｂ）、細胞溶解活性（グランザイムＢ）（図４Ｃ）、および抗炎症性ＩＬ－１０サイトカインのＣＤ４　Ｔ細胞産生における増加（図４Ｄ）が存在した。類似の結果が、全長Ｌｙ４９　Ｃ／ｌ遮断抗体（クローン５Ｅ６）の存在下でＣＤ３／ＣＤ２８で刺激した細胞で観察された（データ示さず）。これらの結果は、ＣＤ８＋Ｌｙ４９＋Ｔ細胞が、Ｌｙ４９／ＫＩＲ遮断による活性化の増加を示すことを確認する。

【０４１５】

細胞（上記）からの上清を、共培養の開始の４８時間後に収集し、Ｂｉｏｐｌｅｘアッセイを使用して種々の分析物（サイトカイン）について分析した。

【０４１６】

この分析の結果は、Ｌｙ４９遮断が、ＭＯＧペプチド単独で処置したマウスと比較して、ＭＯＧおよびサプレッサーペプチドで処置したマウス由来の試料において、以下の炎症促進性サイトカインを抑制することを示した：ＲＡＮＴＥＳ、ＩＬ－６、ＩＬ－１８、ＧＭ－ＣＳＦ、ＴＮＦアルファおよびＩＦＮガンマ（データ示さず）。さらに、ＩＬ－２およびＩＬ－１５レベルは、ＭＯＧペプチドで処置したマウスと比較して、ＭＯＧおよびサプレッサーペプチドで処置したマウス由来の試料において減少した（データ示さず）。抗炎症性サイトカインＩＬ－２２およびＭＣＰ－３のレベルは、ＭＯＧペプチドで処置したマウスと比較して、ＭＯＧおよびサプレッサーペプチドで処置したマウス由来の試料において減少した（データ示さず）。

【０４１７】

Ｌｙ４９遮断の効果を、マウスＥＡＥモデルにおいてｉｎ　ｖｉｖｏで評価した。簡潔に述べると、ＥＡＥを、標準的なＭＯＧ注射プロトコールを使用して、Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおいて誘導した（Saligrama et al., Nature 572:481-487 (2019)を参照されたい）。マウスに、ＭＯＧを、単独で、または「代理ペプチド」カクテル（「ＳＰ」）もしくは遮断抗体ＬＹ４９　Ｃ／ｌのＦ（ａｂ’）２断片（クローン５Ｅ６；抗体の

Ｆｃ部分を欠如する）（抗Ｌｙ４９または「Ｌｙ４９遮断」）と組み合わせて、投与した（図５）。Ｌｙ４９遮断は、疾患の発症を遅延させ、疾患の重症度を減弱させたが（図６）、これは、自己免疫トリガーの時点でのＣＤ８＋Ｔｒｅｇ動員が、疾患の制御に寄与したことを示唆している。

【０４１８】

（実施例６）

ＣＤ８　ＫＩＲ＋Ｔ細胞は、セリアック患者において、ＫＩＲ発現について陰性のＣＤ８Ｔ細胞よりも、より高い細胞溶解潜在力を有する

末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、セリアック患者および健康なドナーから得た。ＰＢＭＣを、ＣＤ８＋Ｔ細胞について富化し、次いで、ＣＤ８、および汎阻害性ＫＩＲ反応性ペプチドのミックスを含むいくつかの表面マーカーについて染色し、選別して、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋ＫＩＲ－細胞を得た。選別した後、ＰＢＭＣを、グルテンペプチドで刺激した。刺激の６日後に、ＣＤ８　Ｔｒｅｇ細胞を、細胞内グランザイム、パーフォリンおよびＩＦＮガンマレベルについて評価した。

【０４１９】

セリアック患者由来のＰＢＭＣは、より高いパーセンテージのＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞を有した（図７Ａ）。ＫＩＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞は、ＣＤ８＋ＫＩＲ－Ｔ細胞と比較して、パーフォリン、ならびに細胞内ＩＦＮガンマおよびグランザイムＢを有する細胞のより高いパーセンテージを有した（図７Ｂおよび７Ｃ）。これらの結果は、セリアック患者が、ＫＩＲについて陰性のＣＤ８＋Ｔ細胞よりも高い細胞溶解潜在力を有するＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞を保有することを示している。

【０４２０】

（実施例７）

セリアック患者は、健康な対照よりも、より多くのＫＩＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞を有し、ＫＩＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞上のより多くのＩＣＯＳ発現を有する

セリアック患者（６人）または健康なドナー由来のＰＢＭＣを、フローサイトメトリーによって分析し、ＣＤ８＋Ｔ細胞に関してゲートした。セリアック患者由来のＰＢＭＣは、健康なドナー由来のＰＢＭＣよりも多くのＣＤ３＋／汎ＫＩＲ＋Ｔ細胞を有した（図８Ａ）。セリアック患者由来のＰＢＭＣは、健康なドナー由来のＰＢＭＣよりも多くのＣＤ３＋／汎ＫＩＲ＋／ＩＣＯＳ＋細胞を有した（図８Ｂ）。これらの結果は、セリアック患者が、ＫＩＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞上により多くのＩＣＯＳ発現を有することを示している。

【０４２１】

（実施例８）

グルテン再刺激は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇのグランザイムレベルおよび脱顆粒ならびにＣＤ４＋Ｔ細胞の喪失を増加させる

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔ細胞に対するグルテン再刺激の作用を決定するために、セリアック患者由来のＰＭＢＣを、ＩＬ－７および１５の存在下で１２日間にわたってグルテンペプチドで刺激して、ＣＤ４反応性細胞およびＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞の両方について富化した。次いで、ＣＤ８　ＴｒｅｇおよびＣＤ４　Ｔ細胞を選択し、ペプチドパルスなしの、またはインフルエンザペプチドもしくはグルテンペプチドでパルスした自家ＡＰＣと１：１で合わせた。４８時間後、細胞を、フローサイトメトリーによって分析した。

【０４２２】

グルテンペプチドによる再刺激は、対照インフルエンザペプチドによる再刺激または未刺激の細胞と比較して、ＣＤ１０７によって測定される脱顆粒（図９Ａ、左）およびグランザイムＢレベル（図９Ａ、右）を増加させた（５９８は、患者５９８由来のＰＢＭＣを指す）。グルテンペプチドによる再刺激は、生存ＣＤ４＋細胞のパーセンテージの低減もまた引き起こしたが、インフルエンザペプチドによる再刺激はそれを引き起こさなかった（図９Ｂ）。これらの結果は、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇによる抗原応答が、セリアック患者由来のＴｒｅｇの供給源と一致して特異的であり、迅速かつ持続性であることを示している。これらの結果は、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞が上方調節され、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化

が下方調節されること、および病原性ＣＤ４＋Ｔ細胞が除去されることを示している。

【０４２３】

（実施例９）

ＫＩＲ遮断は、ＣＤ８＋Ｔ細胞のグランザイムＢ含量および脱顆粒を増加させる

ＣＤ８＋ＣＤ１６＋Ｔ細胞を、セリアック病と診断された３人の患者から選択し、１００ｕｇ／ｍｌのＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１アンタゴニスト抗体（各々５０ｕｇ）の存在または非存在下で、ＣＤ４＋Ｔ細胞および１ｕｇ／ｍｌ抗ＣＤ３アゴニスト抗体（クローンＯＫＴ３）と１：１培養した。４８時間後、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞を、フローサイトメトリーを使用して分析した。ＫＩＲ遮断（「ＫＩＲブロック」）は、細胞内グランザイムＢレベル（図１０Ａ）および脱顆粒（ＣＤ１０７）（図１０Ｂ）を増加させた。

【０４２４】

ＫＩＲ遮断の効果を、セリアック患者由来のＰＢＭＣを使用する別の実験においてｉｎｖｉｔｒｏで評価した。簡潔に述べると、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇを、セリアック患者ＰＢＭＣから富化し、グリアジンペプチドカクテルでパルスした自家ＣＤ４　Ｔ細胞および抗原提示細胞と共に培養し、フローサイトメトリーを使用して分析した。再刺激の際に、抗阻害性ＫＩＲ抗体（抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３、抗ＫＩＲ３ＤＬ１、または抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１のカクテル）を投与した細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞溶解活性の誘導、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化の減少、およびＣＤ４＋Ｔ細胞死の増加を示した（図１１）。これらの結果は、一特異性および二特異性ＫＩＲ遮断の際に、いくつかの患者試料にわたって一貫して観察された。

【０４２５】

（実施例１０）

ＫＩＲ遮断は、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化を減少させる

ＣＤ８＋ＣＤ１６＋Ｔ細胞を、セリアック病と診断された３人の患者から選択し、１００ｕｇ／ｍｌのＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１アンタゴニスト抗体（各々５０ｕｇ）の存在または非存在下で、ＣＤ４＋Ｔ細胞および１ｕｇ／ｍｌ抗ＣＤ３アゴニスト抗体（クローンＯＫＴ３）と１：１培養した。４８時間後、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞を、フローサイトメトリーを使用して分析した。ＫＩＲ遮断は、３人全ての患者由来の試料において、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化および増殖（ＣＤ６９）を低減させた（図１２）。

【０４２６】

（実施例１１）

セリアック病におけるＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞における選択ＫＩＲタンパク質とＨＬＡリガンド発現との間の関連

セリアック患者ＰＢＭＣを、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に対する抗体およびＫＩＲ３ＤＬ１に対する抗体を用いて染色した。ＣＤ８　Ｔ細胞に関してゲートした後、ＫＩＲリガンドおよびＨＬＡハプロタイプについての細胞のパーセンテージ陽性度を決定した（ＨＬＡおよびＫＩＲ分類は、Ｓｃｉｓｃｏ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓと共同して実施した）。

【０４２７】

患者由来のＣＤ８　Ｔ細胞は、以下のようにＫＩＲを発現した：末梢血において、３つのうち３つは、ＫＩＲ２ＤＬを発現し、３つのうち２つは、ＫＩＲ３ＤＬを発現した。選択されたＫＩＲに対するＨＬＡリガンドは、セリアック患者試料において過剰提示される。１０人の患者のうち９人は、少なくとも１コピーのＨＬＡ－Ｃ　０７：０１：０１を有し、１０人の患者のうち１０人は、少なくとも１コピーのＨＬＡ－Ｂ　０８：０１：０１を有した。

【０４２８】

（実施例１２）

ＣＤ８およびＫＩＲ２ＤＬに共結合する二特異性分子の特徴付け

クロスマブ（CrossMab）を、ＫＩＲ２Ｌ１／２／３に結合するＦａｂ（ＩＰＨ２１０２　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂ（親抗体ＶＨおよびＶＬ配列、それぞれ配列番号１０１および

１０２）から調製した）およびＣＤ８アルファに結合するｓｃＦｖ（Ｍｂ１ｂ　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂ（親抗体ＶＨおよびＶＬ配列、配列番号８１および８２）から調製した）を使用して調製した。ＦａｂおよびｓｃＦｖを、ＩｇＧ１のヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３に結合させ、このとき、ＣＨ３ドメインを、２つのヘテロダイマー性重鎖の正確な会合を強制する「ノブ－イントゥ－ホール」変異を含有するように操作した。「ノブ」重鎖は、変異Ｓ３５４ＣおよびＴ３６６Ｗを含んだ。「ホール」重鎖は、変異Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８ＡおよびＹ４０７Ｖを含んだ。

【０４２９】

ＫＩＲ２Ｌ１／２／３－ＣＤ８アルファクロスマブを、Ｏｃｔｅｔ機器を使用するバイオレイヤーインターフェロメトリーによって、ＫＩＲ２ＤＬ１またはＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファへの共結合について試験した。共結合研究のために、クロスマブを、０．３１２５ｕｇ／ｍｌ～２０ｕｇ／ｍｌの範囲の２倍希釈物を使用して、ＡＨＣ（抗ヒトＦｃ）バイオセンサーに捕捉させた。分析物（ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファ）を、１００ｎＭで一定に保持した。捕捉後の分析物共結合を、２つの方法で分析した：最初に、ＫＩＲ２ＤＬ１もしくはＫＩＲ２ＤＬ３の会合、その直後の、ＣＤ８アルファの会合、またはＣＤ８アルファの会合、その後の、ＫＩＲＤＬ１もしくはＫＩＲ２ＤＬ３の直接的会合。ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファを、ヘキサヒスチジンペプチドでタグ化した。クロスマブは、標的ＫＩＲ２ＤＬ１またはＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファに共結合することができた。

【０４３０】

Ｏｃｔｅｔ機器を使用して、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファリガンドに対するクロスマブの親和性を測定し、抗ＣＤ８アルファおよび抗ＫＩＲ２ＤＬ１／Ｌ２／Ｌ３親抗体と比較した。速度論的分析のために、クロスマブを、１．２５ｕｇ／ｍｌの負荷濃度を使用して、ＡＨＣ（抗ヒトＦｃ）バイオセンサーに捕捉させた。各分析物（ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファ）濃度は、６．２５ｎＭ～２００ｎＭの範囲であった。捕捉後の分析物結合を、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３またはＣＤ８アルファの会合について最初に、その後、各分析物の解離について独立して、分析した。これにより、ｋａ（オンレート）、ｋｄ（オフレート）およびＫＤ値が得られ得、親抗体と直接比較され得ることを確実にした。速度論的分析により、クロスマブが、標的ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ３およびＣＤ８アルファに対する親和性を保持したことが明らかになった。

【０４３１】

親抗体抗ＫＩＲ２ＤＬ１／Ｌ２／Ｌ３　ＩＰＨ２１０２　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂおよび抗ＣＤ８アルファＭｂ１ｂ　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂの親和性もまた分析した。速度論的分析のために、親抗体を、１．２５ｕｇ／ｍｌの負荷濃度を使用して、ＡＨＣ（抗ヒトＦｃ）バイオセンサーに別々に捕捉させた。ＩＰＨ２１０２　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂについて、ＫＩＲ２ＤＬ１またはＫＩＲ２ＤＬ３分析物は、６．２５ｎＭ～２００ｎＭの範囲であった。捕捉後の分析物結合を、ＫＩＲ２ＤＬ１またはＫＩＲ２ＤＬ３の会合について最初に、その後、各分析物の解離について独立して、分析した。同様に、Ｍｂ１ｂ　ＩｇＧ１ｒ　ｍＡｂについて、ＣＤ８アルファ分析物は、６．２５ｎＭ～２００ｎＭの範囲であった。捕捉後の分析物結合を、ＣＤ８アルファの会合について最初に、その後解離について分析した。

【表１】

表1. 親抗体とクロスマブとの間での親和性の比較

タンパク質	標的	親和性 KD (nM)
IPH2102 親抗体	KIR2DL1/L2/L3	KIR2DL1: 1.38nM KIR2DL3: 0.78nM
Mb1b 親抗体	CD8 アルファ	CD8アルファ: 2.6nm
IPH2102/Mb1b クロスマブ	KIR2DL1/L2/L3 およびCD8アルファ	KIR2DL1: 1.52nM KIR2DL3: 0.88nM CD8アルファ: 2.07nM

【０４３２】

（実施例１３）

他の自己免疫疾患と診断された患者由来のＰＢＭＣ試料の分析

ループス、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症および１型糖尿病を有する患者由来のＰＢＭＣを、フローサイトメトリーおよびｂｉｏｐｌｅｘアッセイを使用して分析した。ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞を、阻害性ＫＩＲ表面受容体のサブセット、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１に対する抗体のカクテルを使用して、これらの患者試料において同定した（図１３）。Ｔｒｅｇは、セリアック病患者由来のＣＤ８＋Ｔｒｅｇと一致して、ＣＸＣＲ３、ＣＤ３９および他の細胞表面マーカーを発現することが見出された（データ示さず）。ＣＤ８＋Ｔｒｅｇは、ＩＦＮガンマおよびＩＬ－２２を含む、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞機能に関連する可溶性分析物を産生することが見出された（データ示さず）。

【０４３３】

（実施例１４）

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞の表現型的および機能的特徴付け

セリアック病およびＨＬＡ　ＤＱ２．５ハプロタイプを有する個体由来のＰＢＭＣを、フローサイトメトリーおよびｂｉｏｐｌｅｘアッセイを使用して分析して、上清中の可溶性分析物を検出した。ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞は、これらの患者試料において同定され、表面マーカーＣＤ３９、ＫＬＲＧ１、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＫＬＲＢ、ＣＸＣＲ３およびＣＤ１２２を発現することが見出された（図１４）。

【０４３４】

グリアジンペプチドでパルスした自家ＣＤ４　Ｔ細胞および抗原提示細胞と共に最適化された条件下で培養した場合、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇは、細胞溶解マーカーグランザイムＢ、パーフォリンおよびＣＤ１０７ａ、細胞内抗炎症性サイトカインＩＬ－１０、ＩＦＮγおよびＴＮＦα、ならびに分泌されたサイトカインを含む、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞

機能に関連する可溶性分析物を産生した（例えば、図１５を参照されたい）。漸増用量の抗ＣＤ３抗体による単離されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞の刺激は、送達されたＴＣＲシグナルの強度を用いて滴定されるＲＡＮＴＥＳおよびＴＮＦβを含むいくつかのサイトカインおよびケモカインを、用量依存的様式で産生した（図１６）。グリアジンで再刺激したＣＤ４＋Ｔ細胞と共に共培養した場合、ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化を制御し、ＣＤ４＋細胞によって産生される炎症促進性サイトカインを減少させた（図１７～１９）。活性化のＣＤ４＋Ｔ細胞マーカーは、グリアジン再刺激の間のＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞の添加が、グリアジン反応性ＣＤ４＋Ｔ細胞活性化を特異的に減少させることを示している（図１８）。ＣＤ４　Ｔ細胞によって産生された抗炎症性サイトカインもまた増加し（図１９）、共培養上清において検出されたある特定の炎症性サイトカインおよびケモカインは、下方調節された。これらのデータは、セリアック患者に由来するＰＢＭＣから単離されたＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇが、最適化された条件下で培養した場合に、生存し、拡大増殖し、機能することができることを示しており、したがって、セリアック患者における機能的欠損は、可逆的であるように見える。

【０４３５】

さらに、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞応答および保有率の強化されたリコールが、反復抗原曝露の際に観察され、これは、潜在的に長い持続および疾患改変効果を示唆している（図２０）。患者毎の変動性が観察されたものの、反復抗原曝露にわたるＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞の機能的応答に対する一貫した効果が、複数のデータ読み出しにわたって観察された。これらの知見は、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞の可能な誘導されたメモリー機能を示唆している。

【０４３６】

（実施例１５）

セリアック病におけるＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞における選択ＫＩＲタンパク質とＨＬＡリガンド発現との間の関連

セリアック患者ＰＢＭＣを、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に対する抗体およびＫＩＲ３ＤＬ１に対する抗体を用いて染色し、フローサイトメトリーを使用して分析した。ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞上での特定の阻害性ＫＩＲタンパク質の狭い発現が観察され、患者は、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３、ＫＩＲ３ＤＬ１、またはＫＩＲ２ＤＬ１／２／３およびＫＩＲ３ＤＬ１の両方を選択的に発現し（図２１）、この観察は、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症および１型糖尿病を有することを含む他のＡＩ適応症を有する患者に拡張された（図１３）。この発現パターンは、阻害性ＫＩＲタンパク質のほぼ遍在性のゲノム発現、および健康な対照集団と比較した、セリアック患者にわたるそのそれぞれのＨＬＡリガンドの過剰提示されたハプロタイプ発現に関連した（表２）。

【表２】

表2. 受容体-リガンド対合は、セリアック患者において過剰提示される

受容体/リガンド対		セリアック患者	保有率*
阻害性KIR	KIR3DL1	15のうち14	
リガンドハプロタイプ	HLA-B 08:01:01	53のうち42	米国:約25% (<< *他国*)
阻害性KIR	KIR2DL1	15のうち15	
リガンドハプロタイプ	HLA-C 07:01:01	53のうち43	米国:約30%

* http://www.allelefrequencies.net/hla.asp

【０４３７】

（実施例１６）

グルテンによるチャレンジの前および後のセリアック患者由来のＰＢＭＣおよび腸組織におけるＴ細胞発現および相互作用パターン

ホルマリン固定パラフィン包埋セリアック患者十二指腸生検を切片化し、独自のプラットフォーム、および固定された組織中の８つの細胞マーカーを同時に検出するカスタム抗体カクテル（Ｕｌｔｉｖｕｅ，Ｉｎｃ．と共同して開発した）を使用して染色した。抗体カクテルは、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＰＤ－１、Ｋｉ－６７、グランザイムＢおよびＫＩＲ２ＤＬ１／２／３に対する抗体を含んだ。

【０４３８】

ＣＤ８＋ＫＩＲ＋Ｔｒｅｇ細胞は、セリアック病において増加する（図２２）。阻害性ＫＩＲの発現は、セリアック患者の末梢血および組織において確認され、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞のマーカーである（図２３）。ＣＤ８＋Ｔ細胞のサブセットのみが、ＫＩＲ発現と共に共局在し、したがって、ＫＩＲおよびＣＤ８の共発現は、腸組織におけるＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞を示す。

【０４３９】

無グルテン食を摂取する、グルテンによるチャレンジ前のセリアック患者由来の十二指腸組織試料を、Ｔ細胞マーカーについて分析した。ＣＤ４＋Ｔ細胞と直接相互作用するグランザイム陽性ＣＤ８＋Ｔ細胞が観察された（図２４を参照されたい。図中、グランザイムＢは白色で示され、ＣＤ８＋Ｔ細胞は緑色で示され、ＣＤ４＋Ｔ細胞は黄土色で示され、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＣＤ４＋Ｔ細胞との間の相互作用は黄色で示される）。

【０４４０】

グルテンによるチャレンジの際に、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞は、セリアック患者の末梢血（図２５）および組織（図２６）において増加した。グルテンチャレンジの１４日後に、ＣＤ４＋Ｔ細胞数、共刺激分子発現、および組織における増殖は減少したが、阻害性ＫＩＲ２ＤＬ発現Ｔ細胞は増加した（グルテンチャレンジ前の同等の患者組織と比較して）（図２７）。

【０４４１】

（実施例１７）

二特異性ＫＩＲバインダー

二特異性ＫＩＲバインダー、例えば、ＫＩＲおよび別の分子を標的化する結合ドメイン

を有する二特異性抗体またはその断片は、活性化の機能的閾値に到達するようにシグナル強度を操作し、毒性なしに機能を達成するために使用することができる（図２８）。

【０４４２】

簡潔に述べると、ＣＤ８　Ｔｒｅｇを、セリアック患者ＰＢＭＣから富化し、グリアジンペプチドカクテルでパルスした自家ＣＤ４　Ｔ細胞および抗原提示細胞と共に培養し、フローサイトメトリー（図２９Ａ、２９Ｂおよび２９Ｃ）、３４種の分析物を検出するｂｉｏｐｌｅｘアッセイ（ＰｒｏＣａｒｔａ　Ｐｌｅｘ；図３０）、およびｉｎｃｕｃｙｔｅを使用する長期的イメージングとその後のフローサイトメトリー（図３１）を使用して分析した。二特異性および一特異性ＫＩＲ遮断の存在下でのセリアック患者由来のＰＢＭＣのグルテン再刺激は、二特異性遮断（抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３かつ抗ＣＤ８）が、ＫＩＲ単独を遮断することよりも、ＣＤ８＋Ｔｒｅｇ細胞活性に対する大きい効果を生じたことを示した（図２９Ａ、２９Ｂおよび２９Ｃ）。これらの効果は、用量依存的でもあった（図２９Ｂおよび２９Ｃ）。用量依存的低減は、炎症促進性サイトカイン（図３０）およびケモカインの広範なパネルについても観察された。二特異性ＫＩＲ－ＣＤ８遮断は、ＣＤ４＋Ｔ細胞生存に対するより大きい用量依存的効果にも関連した（図３１および３２）。ＫＩＲ３ＤＬ１およびＣＤ８に結合する二特異性剤は、同様に有効であった（データ示さず）。ＮＫ細胞と比較して、ＫＩＲを発現するＣＤ８＋Ｔ細胞は１０分の１の少なさであるにもかかわらず、ＣＤ８＋Ｔ細胞への二特異性遮断剤（抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３かつ抗ＣＤ８）の優先的結合が実証された（図３３および３４）。類似の優先的結合が、ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３ではなく、ＫＩＲ３ＤＬ１を標的化する二特異性剤について観察された（データ示さず）。

【０４４３】

具体的な実施形態が例示され記載されてきたが、上記種々の実施形態が、さらなる実施形態を提供するために組み合わされ得ること、および種々の変化が、本発明の精神および範囲から逸脱することなしにそれらにおいてなされ得ることは、容易に理解される。

【０４４４】

２０２１年２月３日出願の米国仮特許出願第６３／１４５，３９４号、２０２１年２月１０日出願の米国仮特許出願第６３／１４８，０１６号、２０２１年３月１５日出願の米国仮特許出願第６３／１６１，３２５号、２０２１年６月１１日出願の米国仮特許出願第６３／２０９，９４９号、および２０２２年１月１０日出願の米国仮特許出願第６３／２９８，０２８号を含む、本明細書で言及されたまたは出願データシート中に列挙された米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は全て、他が明示的に述べられない限り、それらの全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。実施形態の態様は、必要な場合に、さらにさらなる実施形態を提供するために、種々の特許、出願および刊行物の概念を用いるように改変され得る。

【０４４５】

これらおよび他の変化は、上に詳述した説明を考慮して、実施形態に対してなされ得る。一般に、以下の特許請求の範囲では、使用される用語は、特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲に開示された具体的な実施形態に限定すると解釈すべきではなく、かかる特許請求の範囲がそれに対して権利を与えられる等価物の完全な範囲と連動する全ての可能な実施形態を含むと解釈すべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

【図面】

【図１】

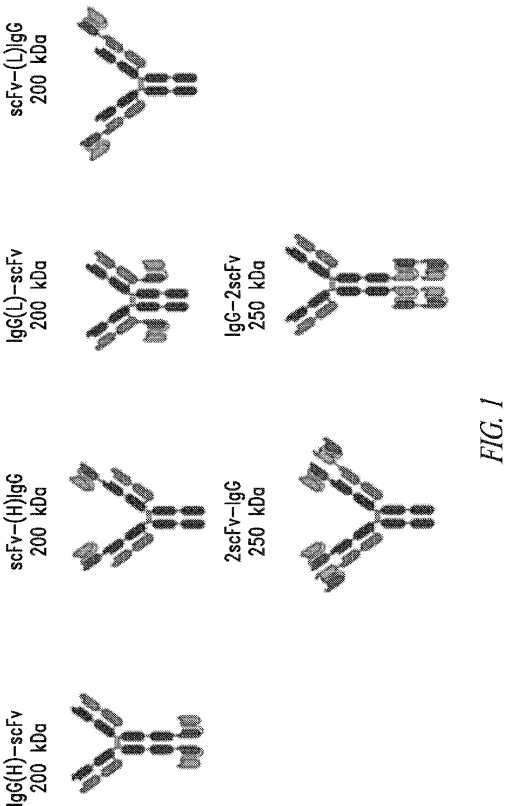


FIG. 1

【図２】

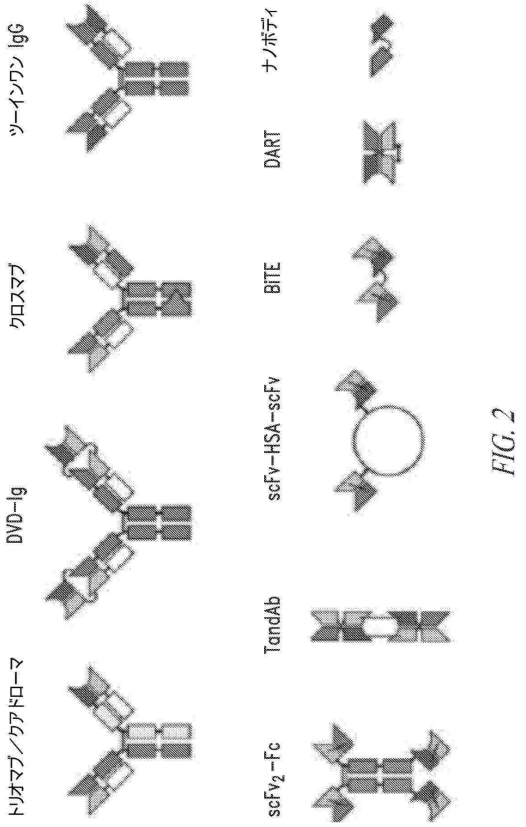


FIG. 2

【図３】

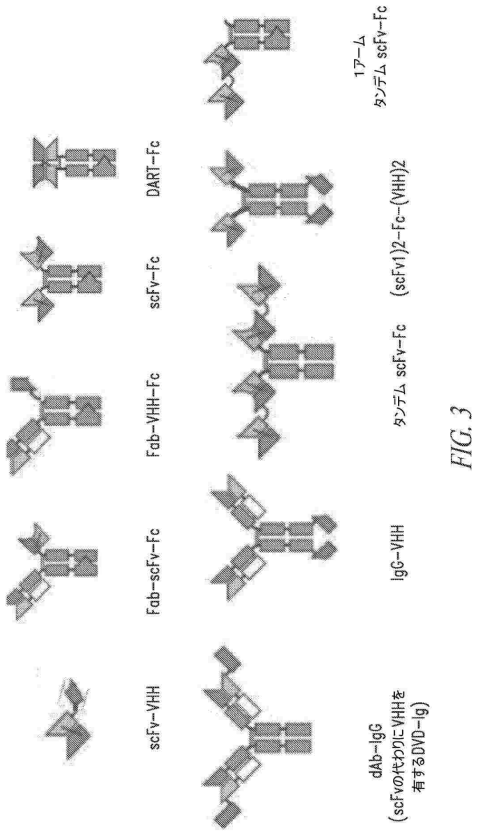


FIG. 3

【図４Ａ－４Ｄ】

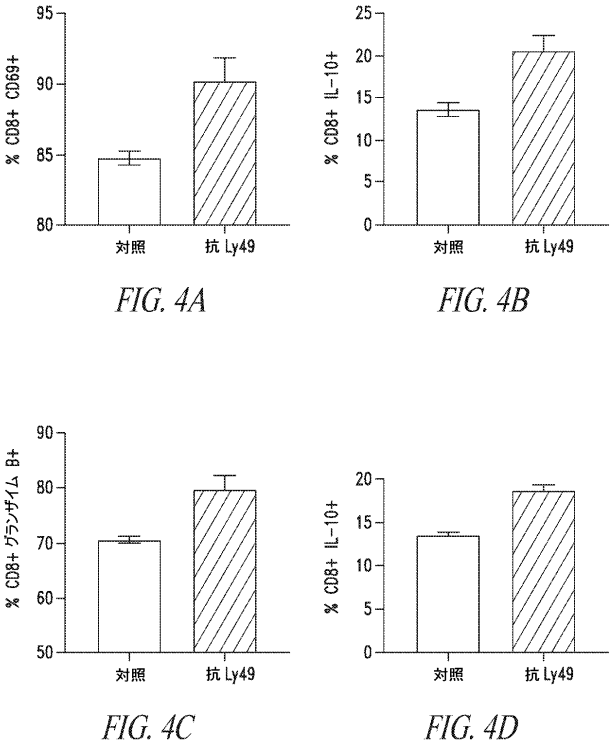


FIG. 4A

FIG. 4B

FIG. 4C

FIG. 4D

【図５】

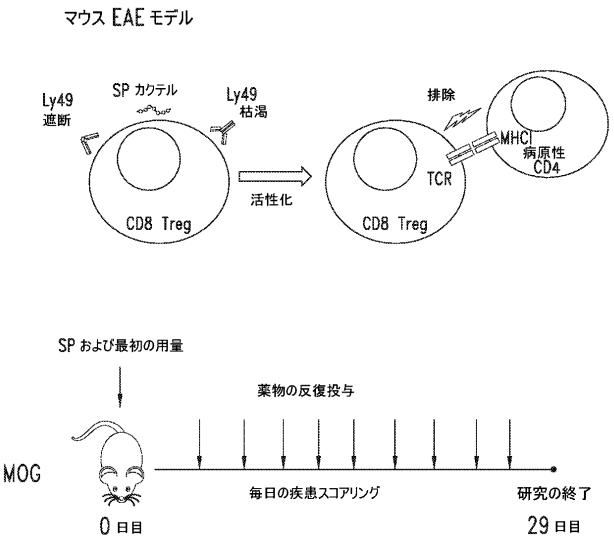


FIG. 5

【図６】

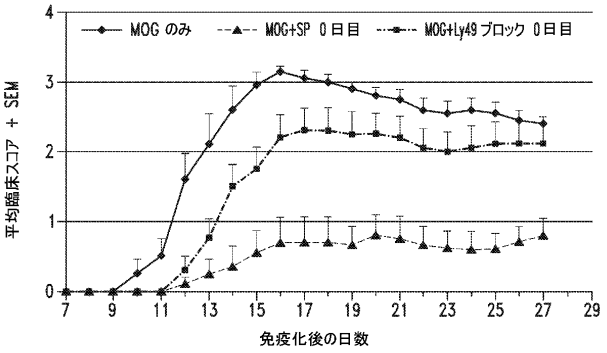


FIG. 6

【図７Ａ－７Ｃ】

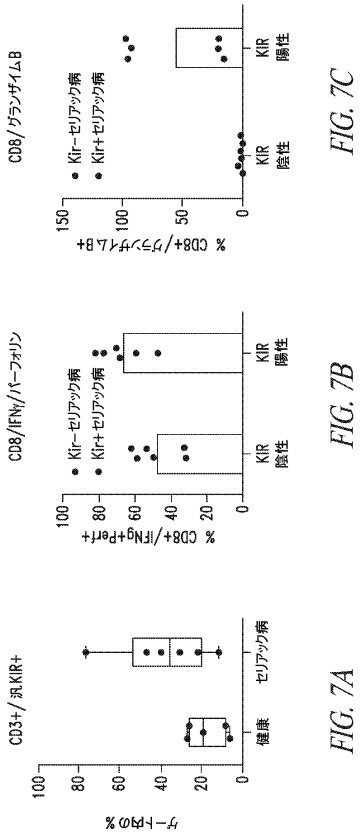


FIG. 7C

FIG. 7B

FIG. 7A

【図８Ａ－８Ｂ】

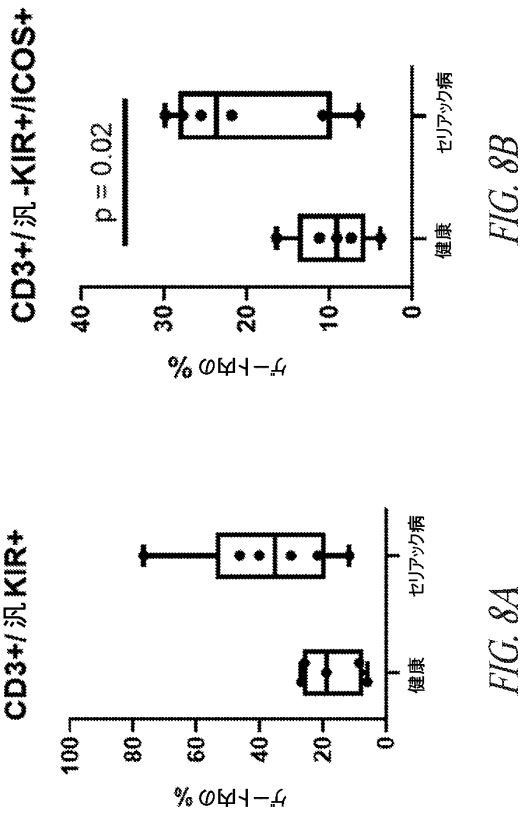


FIG. 8B

FIG. 8A

【図９Ａ－９Ｂ】

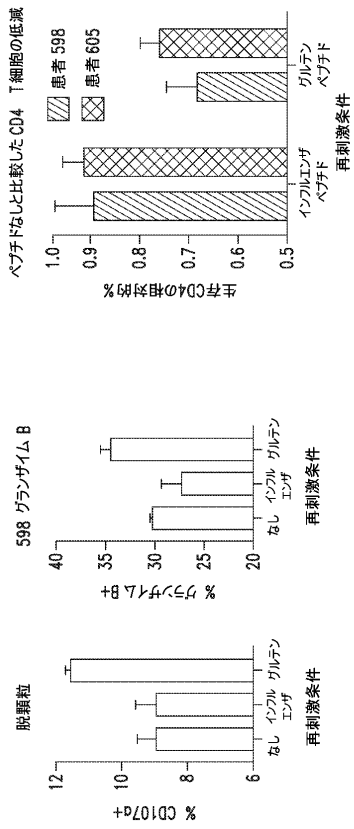


FIG. 9A

FIG. 9B

【図１０Ａ－１０Ｂ】

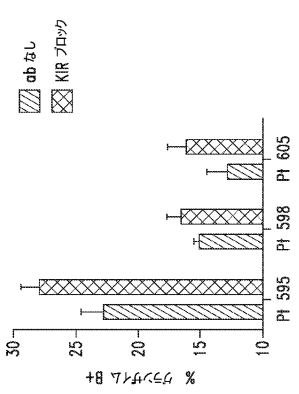


FIG. 10A

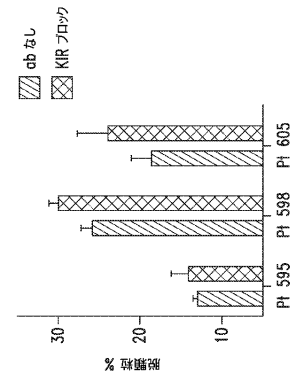


FIG. 10B

【図１１】

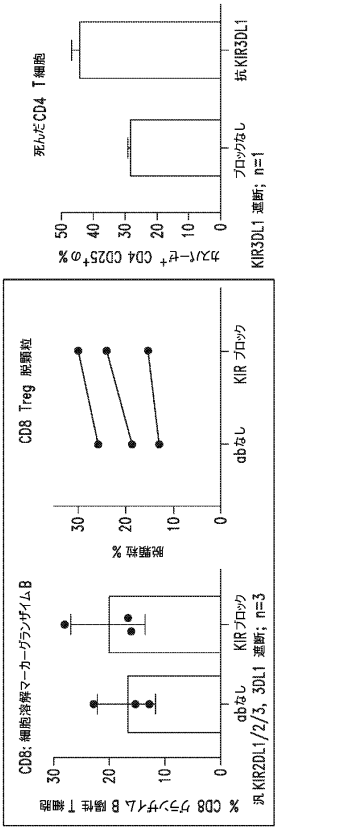


FIG. 11

【図１２】

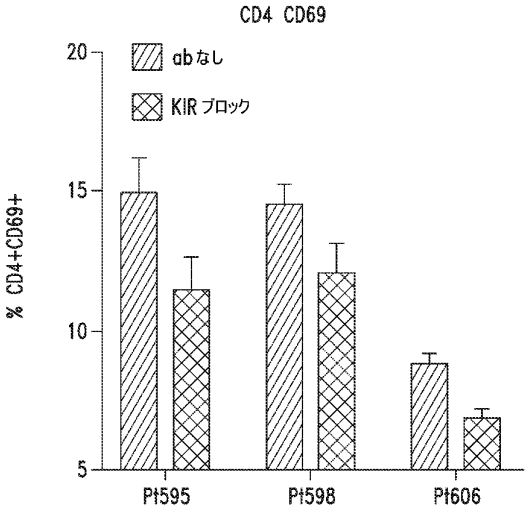


FIG. 12

【図１３】

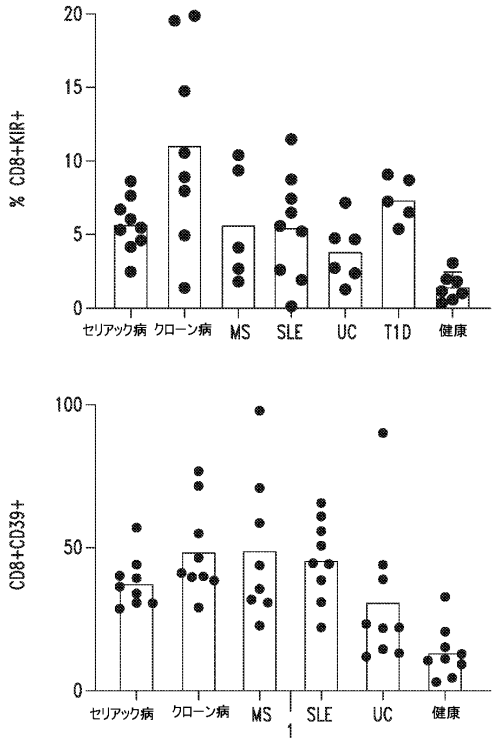


FIG. 13

【図１４】

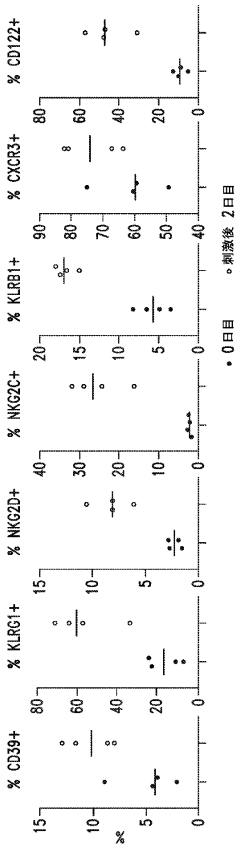


FIG. 14

【図１５】

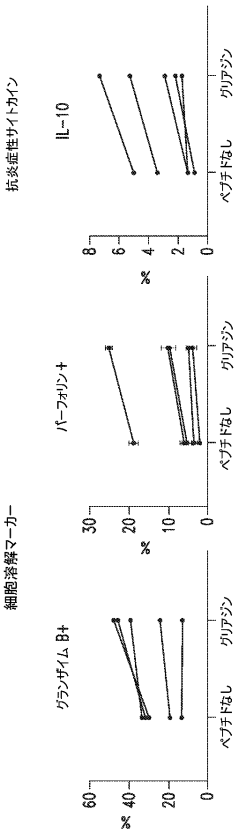


FIG. 15

【図１６】

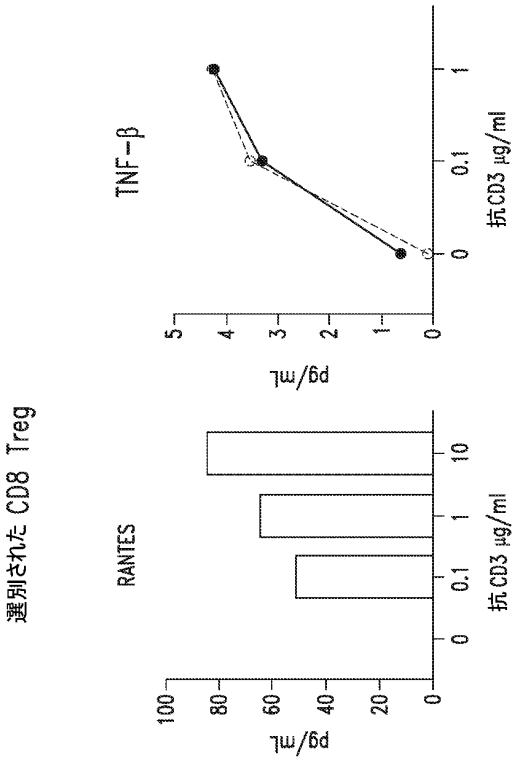


FIG. 16

【図１７】

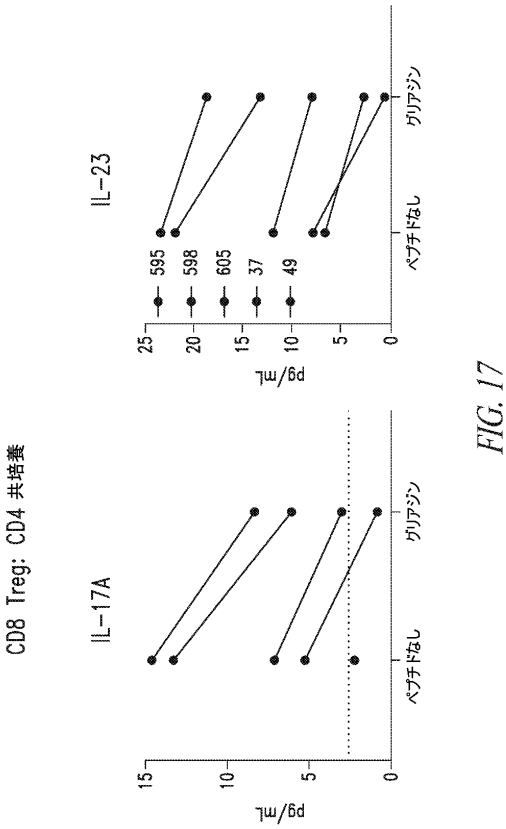


FIG. 17

【図１８】

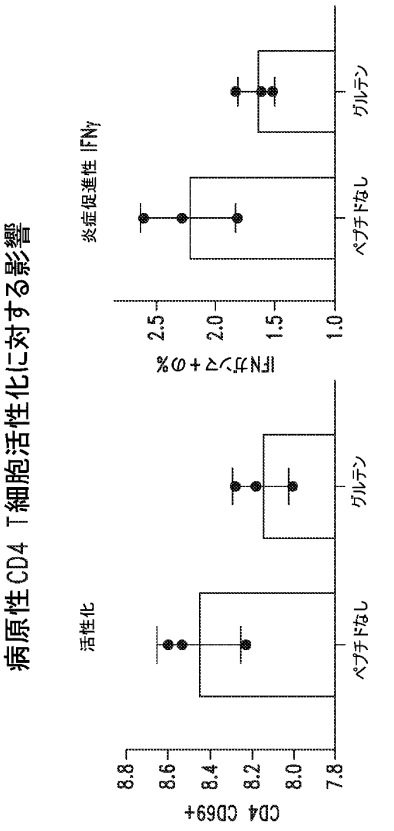


FIG. 18

【図１９】

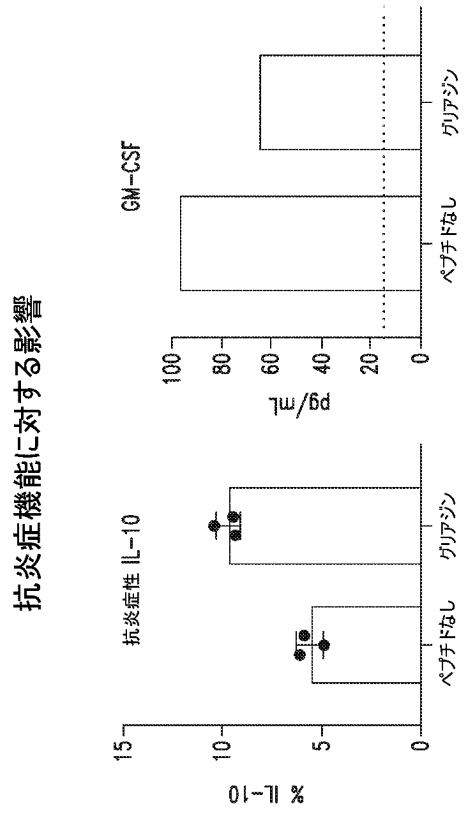


FIG. 19

【図２０】

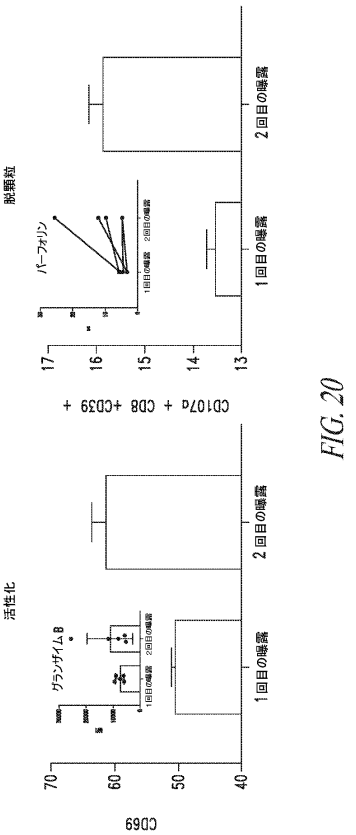


FIG. 20

【図２１】

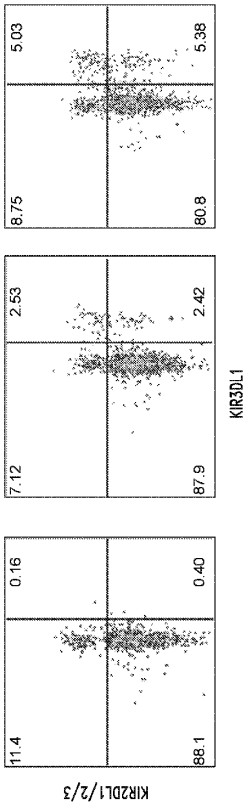


FIG. 21

【図２２】

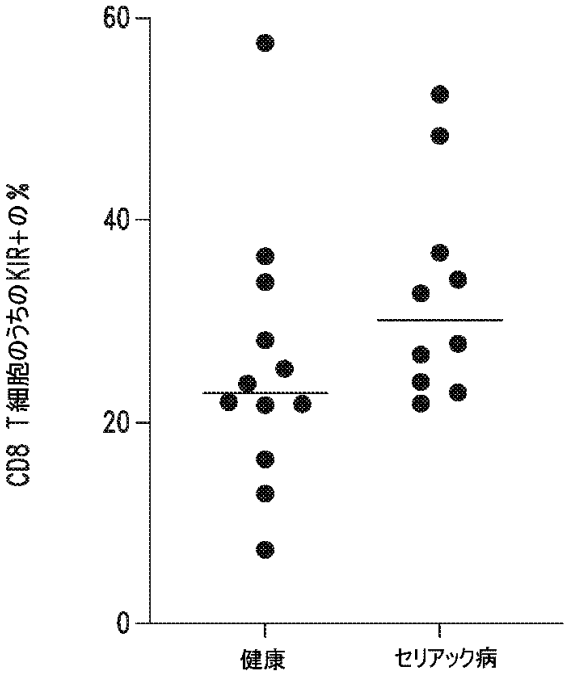


FIG. 22

【図２３】

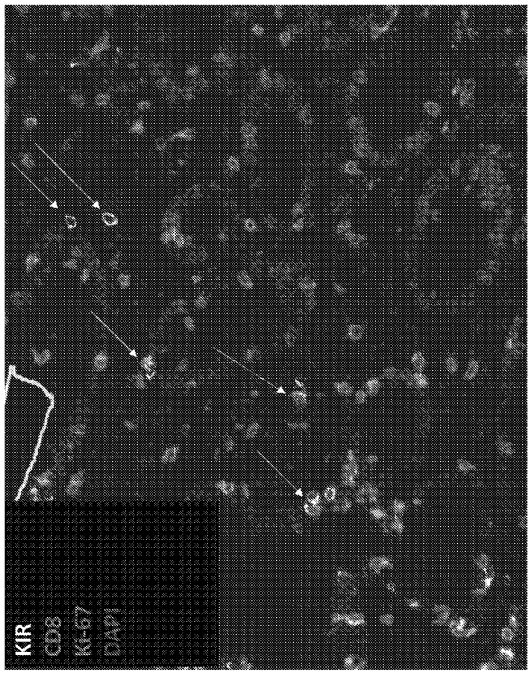


FIG. 23

【図２４】

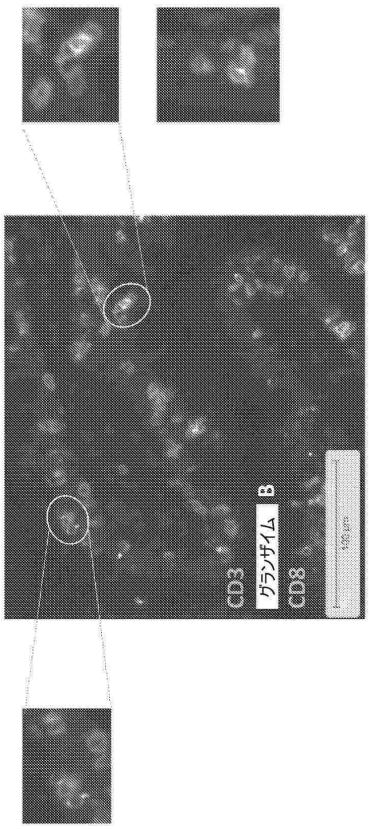


FIG. 24

【図２５】

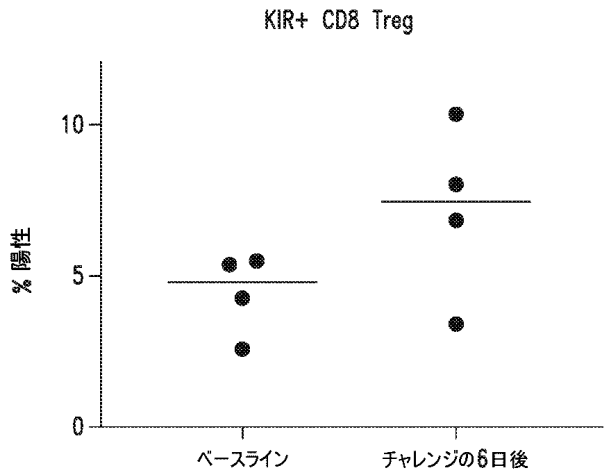


FIG. 25

【図２６】

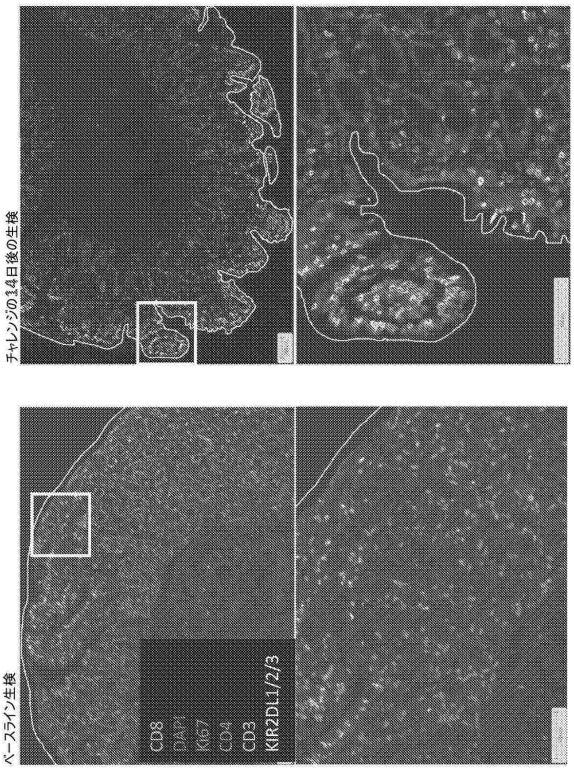


FIG. 26

【図２７】

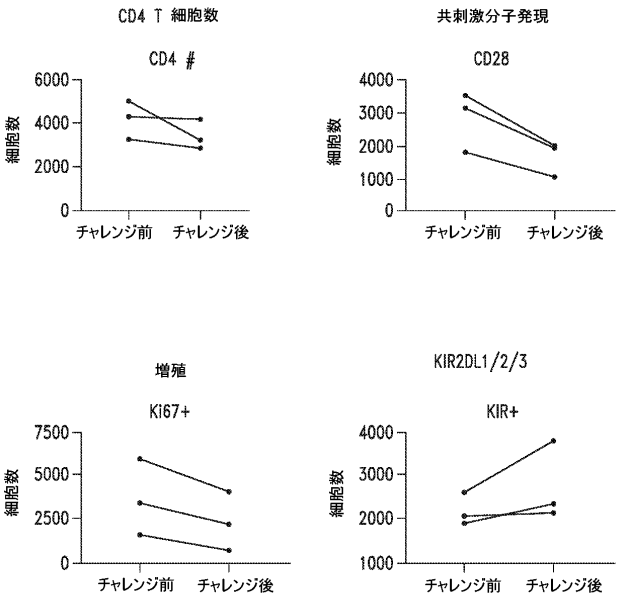


FIG. 27

【図２８】

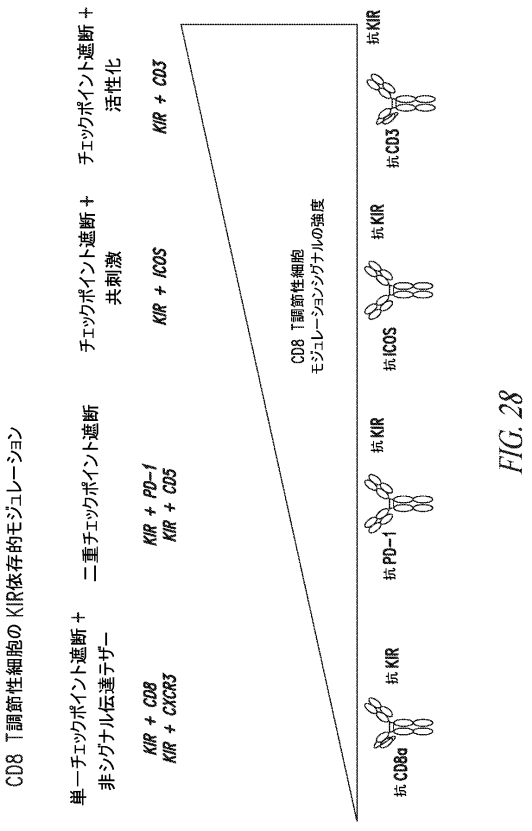


FIG. 28

【図２９Ａ－２９Ｃ】

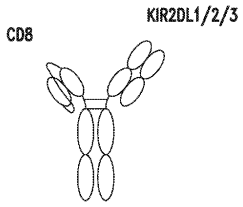


FIG. 29A

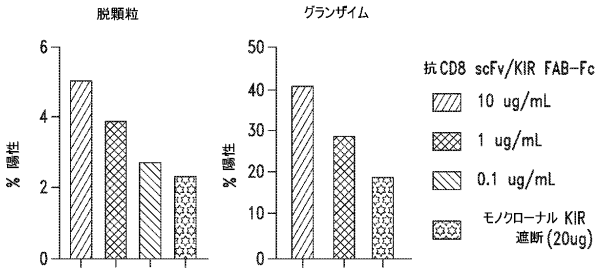


FIG. 29B

FIG. 29C

【図３０】

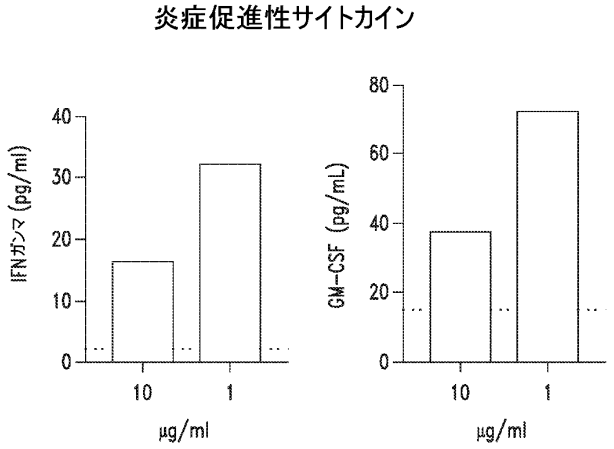


FIG. 30

【図３１】

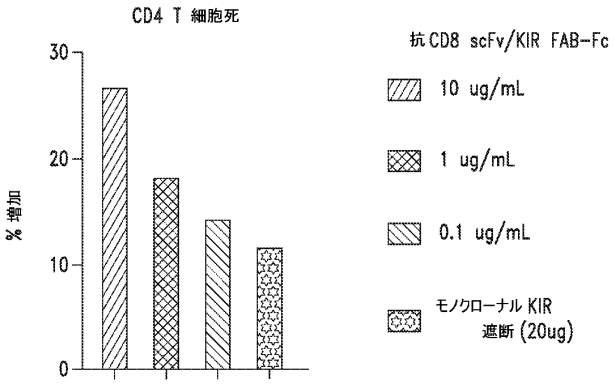


FIG. 31

【図３２】

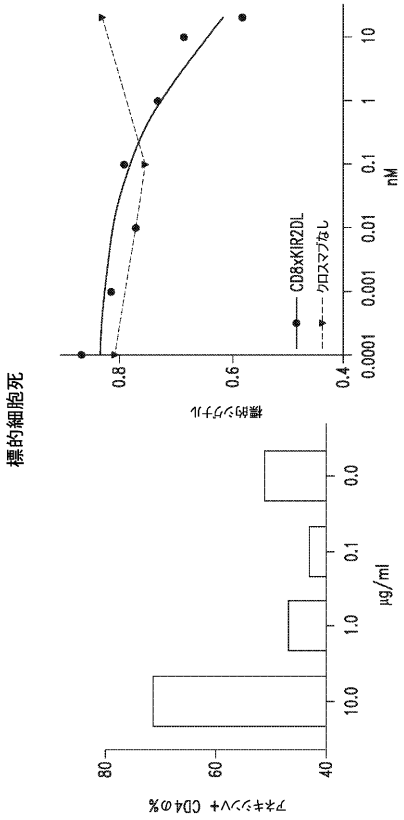


FIG. 32

【図３３】

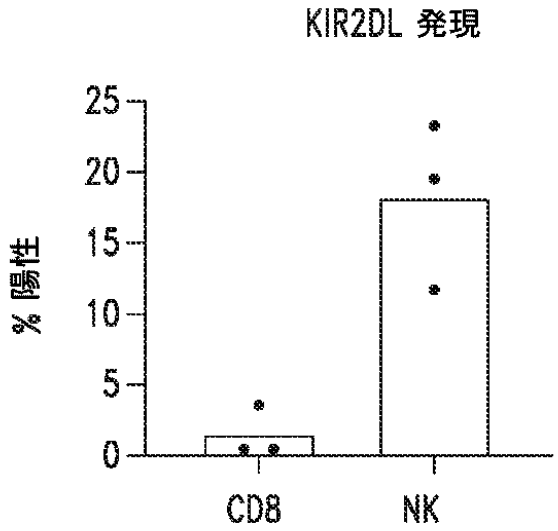


FIG. 33

【図３４】

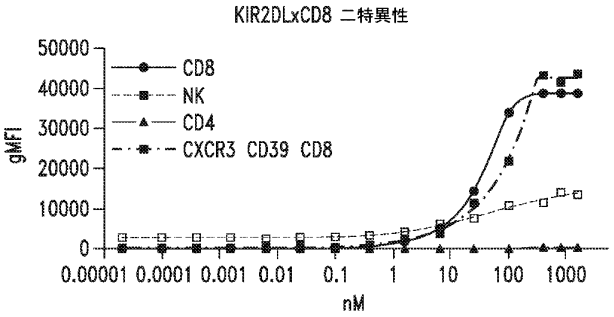


FIG. 34

【配列表】

<u>20245056000000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P37/06
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)
C07K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
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	WO 2016/196912 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 8 December 2016 (2016-12-08) page 2, line 23 - page 3, line 22 page 4, line 3 - line 6 page 19, line 31 - page 22, line 13 claims 9-13, 22-26; example 11 ----- -/--	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2022	06/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stein, Annette

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/164553 A1 (IMAGINAB INC [US]) 9 October 2014 (2014-10-09) cited in the application paragraphs [0001] - [0008], [0011], [0079], [0107] - [0111], [0114] - [0117], [0172], [0193], [0200]; figures 12D, 12G; examples 4-10, 14-16,20; sequences 42, 48	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A	WO 2019/032661 A1 (ORIONIS BIOSCIENCES INC [US]; ORIONIS BIOSCIENCES NV [BE]) 14 February 2019 (2019-02-14) page 45, line 14 - line 26 page 46, line 25 - page 47, line 16 page 48, line 33 - page 49, line 31 page 55, line 13 - line 25 page 88, line 6 - line 30 page 90, line 16 - line 22	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A	WO 2014/066532 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; INNATE PHARMA [FR]) 1 May 2014 (2014-05-01) page 3, line 14 - page 4, line 7 page 14, line 1 - page 15, line 13 page 17, line 5 - line 10; examples 1-5,8,10,11	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A	WO 2012/160448 A2 (INNATE PHARMA SA [FR]; ROMAGNE FRANCOIS [FR]; ANDRE PASCALE [FR]) 29 November 2012 (2012-11-29) paragraphs [0025] - [0027], [0061], [0064], [0065], [0076] - [0078], [0080], [0081], [0089], [0180], [0594]; examples 1-4; sequences 1,2	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161

-/--

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SALIGRAMA NARESHA ET AL: "Opposing T cell responses in experimental autoimmune encephalomyelitis", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 572, no. 7770, 7 August 2019 (2019-08-07), pages 481-487, XP036867488, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-019-1467-X [retrieved on 2019-08-07] the whole document, in particular page 484, right-hand column, 2nd paragraph - page 485, left-hand column, first paragraph and figure 6	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A	PENDE DANIELA: "Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation", FRONT. IMMUNOL., vol. 10, no. Article 1179, 28 May 2019 (2019-05-28), pages 1-18, XP055918423, DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01179 the whole document	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A	LOURDES GIMENO ET AL: "KIR+ CD8+ T Lymphocytes in Cancer Immunosurveillance and Patient Survival: Gene Expression Profiling", CANCERS, vol. 12, 15 October 2020 (2020-10-15), pages 1-20, XP055918429, DOI: doi:10.3390/cancers12102991 the whole document, in particular page 3, second paragraph	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161
A,P	MISHRA SHRUTI ET AL: "CD8+ Regulatory T Cell - A Mystery to Be Revealed", FRONT. IMMUNOL., vol. 12, no. Article 708874, 18 October 2021 (2021-10-18), pages 1-7, XP055918437, DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708874 the whole document, in particular page 2, left-hand column, second paragraph - right-hand column, last paragraph	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161

-/--

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2021/026233 A1 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]) 11 February 2021 (2021-02-11) paragraphs [0009] - [0012], [0037], [0038]; example 2	1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/014881

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. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/014881

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

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

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

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

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

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

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

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.:

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 Application No. PCT/US2022/014881

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 9-11, 15-26, 55-59, 84-88, 114-118, 143-147(completely);
1-8, 12-14, 27-54, 60-83, 89-113, 119-142, 148-161(partially)

Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT because the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject-matter i.e. the binding agent, in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. The fact that any binding agent could be screened does not overcome this objection, as the skilled person would not know beforehand whether it fell within the scope claimed.

That is even more the case in view of the fact that it is neither derivable from the application, the prior art or post-published documents a) which antigens other than a KIR protein are expressed on CD8+KIR+ T regulatory cells and b) which of the known inhibitory KIRs are expressed on CD8+ Tregs (see e.g. Pende D et al (2019) Frontiers in Immunology 10, Article 1179, which relates to KIRs on NK cells and reviews the known KIRs (e.g. figure 3); Gimeno L et al (2020), Cancers 12, 1-20, which discusses different KIR+CD8+T cell subsets and teaches that, depending on the KIR genotype, the expression of inhibitory KIRs is different (see, e.g. page 3, second paragraph); post-published document Mishra S et al (2021), Frontiers in Immunology 12, Article 708874 under "CD122hiLy49+CD8+ TREG-DISCOVERY AND FUNCTION").

Moreover, there are various "first antigens" recited in the dependent claims and referred to in the description but neither the application nor the prior art teach that all of these antigens are present on CD8+KIR+ Tregs (see also Mishra S et al (supra), which even points out under "Conclusion" that "human CD8+ Treg remains to be firmly established").

Furthermore, the experimental data provided in the present application are not sufficient to overcome this issue. Thus, undue experimentation would be required to screen and identify the binding agents encompassed by the claims.

In response to an invitation to provide informal clarification in the interests of clarity and for the purposes of a partial serach, the applicant identified three possible options of subject-matter to be searched in preferred order. The first two options only define the first antigen and applicant noted that these first antigens are immunomodulatory proteins expressed on CD8+KIR+T regs (first option) or that the first antigens are immunomodulatory proteins that are involved in the activation of cytyolytic CD8+ T cells (second option). However, the applicant failed to provide any argument in view of clarity/support for inhibitory KIRs in general as encompassed by the first two options. Only in the third option identified by the applicant, the inhibitory KIR is identified in so far that the binding domain which binds to inhibitory KIR is characterised by its CDRs and VH/VL sequences and it is derivable from the present application that this binding domain belongs to antibody designated IPH2102 which is directed to KIR2DL1/2/3 (see paragraphs 19, 20, 234, 238 and example 12 of the present application).

Accordingly, in view of the first two

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

options indicated by the applicant, the non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that a meaningful search of the whole claimed subject-matter can not be carried out (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

Thus, the search was restricted to the third option to be searched identified by the applicant, i.e. a binding agent comprising: a first binding domain that specifically binds to CD8 and comprises the CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, and CDRL3 amino acid sequences of SEQ ID NOs.:83-88, respectively, as recited in claim 14(b), and the VH amino acid sequence of SEQ ID NO.:81 and the VL amino acid sequence of SEQ ID NO.:82 as recited in claim 13(b); and a second binding domain that specifically binds to an inhibitory KIR protein and comprises the CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRLI, CDRL2, and CDRL3 amino acid sequences of SEQ ID NOs.:103-108, respectively, as recited in claim 30(a) and the VH amino acid sequence of SEQ ID NO.:101 and the VL amino acid sequence of SEQ ID NO.: 102 as recited in claim 29(a).

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/014881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016196912 A1	08-12-2016	AU 2016270996 A1	23-11-2017
		CA 2988119 A1	08-12-2016
		EP 3302548 A1	11-04-2018
		US 2019192565 A1	27-06-2019
		WO 2016196912 A1	08-12-2016
WO 2014164553 A1	09-10-2014	AU 2014249243 A1	08-10-2015
		AU 2019202676 A1	16-05-2019
		CA 2904969 A1	09-10-2014
		CN 105163765 A	16-12-2015
		CN 113045660 A	29-06-2021
		EP 2968622 A1	20-01-2016
		EP 3889182 A1	06-10-2021
		JP 6815196 B2	20-01-2021
		JP 6856611 B2	07-04-2021
		JP 2016520514 A	14-07-2016
		JP 2019054819 A	11-04-2019
		KR 20150131208 A	24-11-2015
		KR 20210016067 A	10-02-2021
		US 2014271462 A1	18-09-2014
		US 2016024209 A1	28-01-2016
		US 2017029507 A1	02-02-2017
		US 2019382487 A1	19-12-2019
		US 2019382488 A1	19-12-2019
		US 2020140550 A1	07-05-2020
		WO 2014164553 A1	09-10-2014
WO 2019032661 A1	14-02-2019	CA 3069930 A1	14-02-2019
		CN 111511763 A	07-08-2020
		EP 3665201 A1	17-06-2020
		JP 2020530299 A	22-10-2020
		US 2020231674 A1	23-07-2020
		WO 2019032661 A1	14-02-2019
WO 2014066532 A1	01-05-2014	EP 2912063 A1	02-09-2015
		HK 1213924 A1	15-07-2016
		US 2015283234 A1	08-10-2015
		US 2018117147 A1	03-05-2018
		WO 2014066532 A1	01-05-2014
WO 2012160448 A2	29-11-2012	AR 086582 A1	08-01-2014
		AU 2012260601 A1	21-11-2013
		BR 112013030017 A2	13-10-2020
		CA 2837184 A1	29-11-2012
		CN 103717619 A	09-04-2014
		EA 201391755 A1	29-08-2014
		EP 2714741 A2	09-04-2014
		ES 2765874 T3	11-06-2020
		IL 229582 A	30-06-2020
		JP 6342325 B2	13-06-2018
		JP 2014520092 A	21-08-2014
		KR 20140058445 A	14-05-2014
		MX 347514 B	28-04-2017
		SG 195082 A1	30-12-2013
		SG 10201603962T A	28-07-2016
		TW 201311723 A	16-03-2013
		US 2012328615 A1	27-12-2012
		US 2015376275 A1	31-12-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/014881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2012160448 A2	29-11-2012
WO 2021026233 A1	11-02-2021	AU 2020325027 A1	03-03-2022
		CA 3144018 A1	11-02-2021
		EP 4010083 A1	15-06-2022
		KR 20220051189 A	26-04-2022
		WO 2021026233 A1	11-02-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N	*1/19 (2006.01)*	C12N	1/19	
C12N	*1/21 (2006.01)*	C12N	1/21	
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10	
C12Q	*1/02 (2006.01)*	C12Q	1/02	
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395 N	
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00	
A61P	*37/02 (2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*1/00 (2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*1/04 (2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*19/02 (2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*3/10 (2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*13/12 (2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*21/04 (2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*9/00 (2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	29/00 101	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	35/02	
A61P	*31/00 (2006.01)*	A61P	31/00	
A61P	*31/04 (2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*31/10 (2006.01)*	A61P	31/10	
A61P	*33/00 (2006.01)*	A61P	33/00	
A61P	*31/12 (2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*31/18 (2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*31/14 (2006.01)*	A61P	31/14	
A61P	*31/16 (2006.01)*	A61P	31/16	
A61P	*31/20 (2006.01)*	A61P	31/20	
A61P	*37/04 (2006.01)*	A61P	37/04	
A61P	*37/06 (2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00 121	
C12N	*5/0781(2010.01)*	C12N	5/0781	
C12N	*5/0784(2010.01)*	C12N	5/0784	
C12N	*5/0783(2010.01)*	C12N	5/0783	

(32)優先日　令和3年3月15日(2021.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/209,949
(32)優先日　令和3年6月11日(2021.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/298,028
(32)優先日　令和4年1月10日(2022.1.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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

弁護士　山本 健策
(72)発明者　クレイン， コートニー
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０９， シアトル， フェアビュー アベニュー ５００， スイート ６００
(72)発明者　スウィデレク， クリスティーン
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０９， シアトル， フェアビュー アベニュー ５００， スイート ６００
(72)発明者　ジュリアン， スーザン
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０９， シアトル， フェアビュー アベニュー ５００， スイート ６００

Ｆターム（参考）　4B063　QA01 QA19 QQ08 QR77 QS33
4B065　AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
4C084　AA19 MA02 MA66 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC75
4C085　AA14 BB01 BB12 BB36 BB42 EE01 EE03 GG02 GG04
4H045　AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74