(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510774
(P2025-510774A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ	*19/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｋ	*14/705 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/705		４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ	*14/735 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/735		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	*15/62 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全39頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-556407(P2024-556407)
(86)(22)出願日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月19日(2024.11.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064886
(87)国際公開番号　WO2023/183892
(87)国際公開日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(31)優先権主張番号　63/323,417
(32)優先日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　524351383
ビタールート・バイオ・インコーポレイテッド
Ｂｉｔｔｅｒｒｏｏｔ Ｂｉｏ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４３０４カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ３１６０、スウィート２００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100170520
弁理士　笹倉 真奈美
(74)代理人　100221545
弁理士　白江 雄介
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　修飾ＦＣドメインを有するＳＩＲＰ－ＡＬＰＨＡ融合ポリペプチド

(57)【要約】
本明細書では、修飾Ｆｃドメインを含むシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチド、及びそれを作製及び使用する方法が提供される。修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの薬物動態及び／または薬力学的改善をもたらす。本明細書に記載の組成物及び方法は、心血管疾患などの種々の疾患を治療するために使用され得る。
【選択図】図１

FIG. 1

Protein Species	Anti-human CD47 (clone MIAP410)			Construct 50			Construct 67		
	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)
Cyno CD47	289	5.32E+05	1.93E-04	97.4	4.69E+05	4.57E-05	21.1	4.42E+05	9.32E-06
Human CD47	238	5.09E+05	3.42E-04	30.0	3.85E+05	3.09E-05	13.7	6.80E+05	9.03E-06
Mouse CD47	N/A	N/A	N/A	5120	9.19E+05	4.71E-03	1610	1.45E+06	2.34E-03
Rat CD47	1.04E-10	1.11E+05	1.15E-05	7030	9.64E+05	6.78E-03	4.03	1.20E+06	4.83E-06

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
シグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）ドメイン、及び修飾Ｆｃドメインを含む融合ポリペプチドであって、前記修飾Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインに対して１つ以上のアミノ酸修飾を含み、前記修飾Ｆｃドメインの含有は、ＦｃＲｎへの結合親和性を増加させる、前記融合ポリペプチド。
【請求項２】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドの半減期を増加させる、請求項１に記載の融合ポリペプチド。
【請求項３】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドの血中クリアランス時間を増加させる、請求項１または請求項２に記載の融合ポリペプチド。
【請求項４】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、ＣＤ４７タンパク質に対する前記融合ポリペプチドの結合親和性を改善する、請求項１～３のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項５】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドのＥｃ５０を低下させる、請求項１～４のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項６】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、対象において治療効果を達成するのに必要な前記融合ポリペプチドの有効用量を低下させる、請求項１～５のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項７】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、対象における前記融合ポリペプチドの投与頻度を低下させる、請求項１～６のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項８】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドの毒性を低下させる、請求項１～７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項９】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を減少させる、請求項８に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１０】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドのエフェクター機能を増強させる、請求項　１～９のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１１】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、マクロファージによる食作用を増加させる、請求項１～１０のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１２】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドのＣＤ４７タンパク質を発現する細胞との相互作用を増加させる、請求項１～１１のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１３】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、ＣＤ４７タンパク質のエンドサイトーシスを増加させる、請求項１～１２のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１４】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、ＣＤ４７タンパク質の分解を増加させる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１５】
前記ＣＤ４７タンパク質が、ヒトまたはマウスＣＤ４７タンパク質である、請求項１２～１４のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１６】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記融合ポリペプチドの凝集を軽減させる、請求項１～１５のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１７】
前記修飾Ｆｃドメインの含有が、前記ポリペプチドの精製を改善する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１８】
前記修飾Ｆｃドメインが、配列番号７もしくは８のＩｇＧ４　Ｆｃドメインアミノ酸配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項１９】
前記修飾Ｆｃドメインが、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号７または８に対して、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｆ、及びＨ４４３Ｋからなる群から選択される１つ以上の置換を含む、請求項１８に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２０】
前記修飾Ｆｃドメインが、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号７または８に対して、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む、請求項１８に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２１】
前記修飾Ｆｃドメインが、配列番号９、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～２０のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２２】
前記修飾Ｆｃドメインが、配列番号６のＩｇＧ１Ｆｃドメインアミノ酸配列、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２３】
前記修飾Ｆｃドメインが、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｖ２１５Ａ、Ｇ２３６Ａ、Ｓ２３９Ｄ、及びＩ３３２Ｅからなる群から選択される１つ以上の置換を含む、請求項２２に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２４】
前記修飾Ｆｃドメインが、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、及びＮ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む、請求項２２に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２５】
前記修飾Ｆｃドメインが、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む、請求項２２に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２６】

前記修飾Ｆｃドメイン単量体が、修飾ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４ドメインである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２７】
前記ＳＩＲＰαドメインが、配列番号１のアミノ酸配列、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２８】
前記ＳＩＲＰαドメインが、配列番号１に対して、Ｖ６Ｉ、Ｓ１４Ｌ、Ｓ２０Ｔ、Ｉ２２Ｔ、Ｈ２４Ｒ、Ｖ２７Ｉ、Ｉ３１Ｆ、Ａ４５Ｇ、Ｅ４７Ｖ、Ｋ５３Ｒ、Ｅ５４Ｑ、Ｈ５６Ｐ、Ｓ６６Ｔ、Ｅ７０Ｎ、Ｓ７７Ｒ、Ｖ９２Ｉ、及び／またはＤ１００残基の重複のうちの１つ以上の変異を含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項２９】
前記ＳＩＲＰαドメインが、配列番号２のアミノ酸配列、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項３０】
前記修飾Ｆｃドメインが、配列番号６～９、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列のいずれかを含み、前記ＳＩＲＰαドメインが、配列番号１または配列番号２、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項３１】
前記修飾Ｆｃドメインが、配列番号９、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列のいずれかを含み、前記ＳＩＲＰαドメインが、配列番号２、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の融合ポリペプチド。
【請求項３２】
疾患の治療を必要とする対象においてその疾患を治療するための方法であって、請求項１～３１のいずれか１項に記載の融合ポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項３３】
前記疾患が、心血管疾患である、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記融合ポリペプチドが、皮下投与される、請求項３２または３３に記載の方法。
【請求項３５】
マクロファージによる食作用を増加させる方法であって、マクロファージの集団を請求項１～３１のいずれか１項に記載の融合ポリペプチドと接触させることを含む、前記方法。
【請求項３６】

前記マクロファージは、ヒトマクロファージである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
請求項１～３１のいずれか１項に記載の融合ポリペプチドをコードする、ヌクレオチド。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年3月２４日に出願された米国仮出願第６３／３２３，４１７号の優先権を主張し、その内容はその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表の参照による組み込み
電子配列表（ＢＴＲ＿０１０＿０１ＷＯ＿ＳｅｑＬｉｓｔ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ、サイズ：１３，２０１バイト、作成日：２０２３年3月２１日）の内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
ＩｇＧ　Ｆｃドメインを含む治療の最適化は、これらのポリペプチドが血流中で可変の半減期を示し得るため、依然として課題である。一例は、ＣＤ４７タンパク質に結合するように設計されたＩｇＧ　Ｆｃドメインを有するシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチドであり、これはＣＤ４７の最適な薬理学的阻害から恩恵を受ける幅広い疾患に適用可能である。したがって、薬物動態及び／または薬力学が改善されたシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）－ＩｇＧ　Ｆｃ療法が必要とされる。本明細書では、この必要性に対処する組成物及び方法が提供される。
【発明の概要】
【０００４】
本開示は、融合ポリペプチドの薬物動態及び／または薬力学を改善するための修飾Ｆｃドメインを含むシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチド治療を提供する。
【０００５】
本開示のいくつかの実施形態では、シグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）ドメイン、及び修飾Ｆｃドメインを含む融合ポリペプチドが提供され、修飾Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインに対して１つ以上のアミノ酸修飾を含み、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＦｃＲｎへの結合親和性を増加させる。
【０００６】
本開示のいくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドの半減期を増加させる。本開示のいくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドの血中クリアランス時間を増加させる。
【０００７】
本開示のいくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７への融合ポリペプチドの結合親和性を増加させる。本開示のいくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドのEC_{50}を低下させる。
【０００８】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、対象において治療効果を達成するのに必要な融合ポリペプチドの有効用量を低下させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、対象における融合ポリペプチドの投与頻度を低下させる。
【０００９】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドの毒性を低下させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を減少させる。

【００１０】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドのエフェクター機能を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、マクロファージによる食作用を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドのＣＤ４７タンパク質を発現する細胞との相互作用を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７タンパク質のエンドサイトーシスを増加させる。
【００１１】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７タンパク質の分解を増加させる。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７タンパク質は、ヒトまたはマウスＣＤ４７タンパク質である。
【００１２】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、融合ポリペプチドの凝集を軽減させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ポリペプチドの精製を改善する。
【００１３】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、配列番号７もしくは８のＩｇＧ４　Ｆｃドメインアミノ酸配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【００１４】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号７または８に対して、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｆ、及びＨ４４３Ｋからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号７または８に対して、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、配列番号９、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【００１５】
いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、配列番号６のＩｇＧ１Ｆｃドメインアミノ酸配列、または、それと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｖ２１５Ａ、Ｇ２３６Ａ、Ｓ２３９Ｄ、及びＩ３３２Ｅからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、及びＮ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。
【００１６】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、修飾ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４ドメインである。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰαドメインは、配列番号１のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰαドメインは、配列番号１に対して、Ｖ６Ｉ、Ｓ１４Ｌ、Ｓ２０Ｔ、Ｉ２２Ｔ、Ｈ２４Ｒ、Ｖ２７Ｉ、Ｉ３１Ｆ、Ａ４５Ｇ、Ｅ４７Ｖ、Ｋ５３Ｒ、Ｅ５４Ｑ、Ｈ５６Ｐ、Ｓ６６Ｔ、Ｅ７０Ｎ、Ｓ７７Ｒ、Ｖ９２Ｉの１つ以上の変異、及び／またはＤ１００残基の重複を含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰαドメインは、配列番号２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、配列番号６～９のいずれか、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＳＩＲＰαドメインは、配列番号１もしくは配列番号２、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するのアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインは、配列番号９、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ＳＩＲＰαドメインは、配列番号２、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００１９】

いくつかの実施形態では、疾患の治療を必要とする対象においてその疾患を治療するための方法が本明細書で提供され、該方法は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患は、心血管疾患である。いくつかの実施形態では、融合ポリペプチドは、皮下投与される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、マクロファージの集団をＳＩＲＰα融合ポリペプチドと接触させることを含む、マクロファージによる食作用を増加させる方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、マクロファージは、ヒトマクロファージである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドをコードするヌクレオチドが本明細書で提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】野生型Ｆｃドメイン及びＭＩＡＰ４１０抗ＣＤ４７モノクローナル抗体を有するＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較した、ＹＴＥ　Ｆｃドメイン変異を有する例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチド（構築物６７）に関する、異なるＣＤ４７タンパク質への結合親和性を示すチャートである。

【図２Ａ】ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物５０（図２Ａ）及び構築物６７（図２Ｂ）

に対する個々のＣＤ４７結合アッセイの実行例を示す。
【図２Ｂ】ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物５０（図２Ａ）及び構築物６７（図２Ｂ）に対する個々のＣＤ４７結合アッセイの実行例を示す。
【図３】インビトロでヒトＣＤ４５陰性赤血球に結合した構築物の量に関する、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物５０及び構築物６７のＥＣ$_{50}$効果を示す。
【図４Ａ】ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物６７、及び構築物５０、ならびに抗ＣＤ４７抗体によって誘導される食作用のレベルを示す。図４Ａ及び図４Ｂは、それぞれ、異なるヒトドナーの結果を示す。
【図４Ｂ】ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物６７、及び構築物５０、ならびに抗ＣＤ４７抗体によって誘導される食作用のレベルを示す。図４Ａ及び図４Ｂは、それぞれ、異なるヒトドナーの結果を示す。
【図５Ａ】ＣＤ－２０に対する抗体と比較した、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物６７及び構築物５０の抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）への影響を示す。図５Ａは、構築物６７及び構築物５０が、抗ＣＤ２０抗体と比較して最小限のＡＤＣＣを示したことを示す。
【図５Ｂ】ＣＤ－２０に対する抗体と比較した、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド構築物６７及び構築物５０の抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）への影響を示す。図５Ｂは、図５Ａの挿入図であり、ＦｃドメインにＹＴＥ変異を含む構築物６７と、野生型Ｆｃドメインを含む構築物５０との間の差を示すために再スケーリングしている。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
本明細書では、修飾Ｆｃドメインを含むシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチド治療が提供され、該修飾Ｆｃドメインの含有により、該融合ポリペプチドの薬物動態及び／または薬力学が改善される。本開示のシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチドは、例えば、心血管疾患、線維症、がん、感染症、血液疾患、及び神経疾患の治療に使用され得る。
【００２４】
Ｉ．定義
本明細書において別に定義されない限り、本明細書に使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載される、化学、分子生物学、細胞生物学、免疫学、薬理学、及びタンパク質化学に関連して利用される命名法及びその技術は、当該技術分野において周知であり、一般的に使用されているものである。
【００２５】
本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ある、１つの（ａ：不定冠詞）」、「及び」、及び「この、その（ｔｈｅ：定冠詞）」は、その文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「剤（ａｎ　ａｇｅｎｔ）」への言及は、１種の候補剤またはそのような候補剤の混合物を指すことができ、「方法（ａ　ｍｅｔｈｏｄ）」への言及は、当業者に知られている同等のステップ及び方法への言及などを含む。
【００２６】
本明細書で使用される、関心の１つ以上の値に適用される、用語「およそ」または「約」は、記述される基準値と類似の桁である、及び／または類似の範囲内である値を指す。特定の実施形態において、用語「およそ」または「約」は、別途記載のない限りまたは別途内容から明らかでない限り（かかる数が可能な値の１００％を超え得る場合を除く）、述べられた基準値のいずれかの方向（上回るまたは下回る）において、２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％以下に含まれる値の範囲を指す。
【００２７】
値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に指示しない限り、下限値の単位の１０分

の１までの、その範囲の上限値から下限値の間の各介在値、ならびにその表示範囲の任意の他の表示値または介在値が、本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限値及び下限値は、より小さい範囲内に独立して含まれてもよく、また、表示範囲内の任意の具体的な除外限度に従って、本開示にも包含される。表示範囲がそれらの上限値及び下限値のうちの一方または両方を含む場合、それらの包含される上限値及び下限値のいずれかまたは両方を除外する範囲も本開示に包含される。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。本用語は、修飾された（例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、リン酸化、または標識構成成分との接合を含むために）アミノ酸ポリマーも包含する。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「核酸配列」または「ヌクレオチド配列」という用語は、５’から３’へ提示されるＤＮＡまたはＲＮＡヌクレオチドの配列のいずれかを含む分子を指す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「抗体」は、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の両方を含む特定の抗原と免疫学的に反応性である完全長免疫グロブリン分子への言及を含む。用語には、ヒト化抗体、キメラ抗体、例えば、ヒト定常領域を有するマウス可変領域、及びコンジュゲート抗体が含まれる。

【００３１】

用語「Ｆｃドメイン」（本明細書では互換的に「Ｆｃ配列」、「Ｆｃ領域」、または単に「Ｆｃ」とも呼ばれる）は、本明細書で使用される場合、定常重鎖２ドメイン（ＣＨ２）及び定常重鎖３ドメイン（ＣＨ３）を含む断片結晶化可能領域単量体を指す。いくつかの実施形態では、「Ｆｃドメイン」配列は、ＩｇＧヒンジ領域配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、二量体化するか、または他の多量体を形成する。例示的なヒトＦｃドメインには、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４　Ｆｃドメインが含まれる。

【００３２】

別途注記のない限り、Ｆｃドメインにおける修飾は、ＥＵナンバリングスキームに従って提示される。しかしながら、当業者が容易に相互参照できる複数のナンバリングスキームが存在する（ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／ＩＭＧＴＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃＣｈａｒｔ／Ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ／Ｈｕ＿ＩＧＨＧｎｂｅｒ．ｈｔｍｌ＃ｒｅｆｓ）。

【００３３】

用語「治療」、「治療する」等の用語は、本明細書で使用される場合、一般的に、治療剤によって薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。その効果は、その疾患または症状を完全にまたは部分的に予防するという観点において予防的であり得る、例えば、対象における疾患またはその症状が発生する可能性を低減する、及び／または、症状の完全または部分的な低減、または、疾患及び／またはその疾患に起因する副作用の部分的または完全な治癒という観点において治療的であり得る。本明細書で使用される「治療」は、哺乳動物における疾患の任意の治療を包含し、（ａ）その疾患にかかりやすいが、まだそれを有すると診断されていない対象における発病を予防すること、（ｂ）その疾患の発症または発現を阻止するまたは遅延させること、及び（ｃ）その疾患を軽減すること、例えば、その疾患、またはその疾患に関連した症状の退行を引き起こすことを含む。治療剤は、疾患の発症の前、その間、または後に投与され得る。治療が患者の望ましくない臨床症状を安定化または軽減する進行中の疾患の治療は、特に関心対象となり得る。いくつかの実施形態では、治療は、罹患組織における機能が完全に消失する前に行われる。一部の実施形態では、対象の治療は、疾患の症候性段階の間に施され、いくつかの実施形態では、疾患の症候性段階の後に施される。

【００３４】

「個体」、「対象」、及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、治療が所望される任意の対象を指す。対象は、哺乳動物対象であり得る。哺乳動物対象としては、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類（例えば、ラット、マウス）、ウサギ（例えば、ウサギ）、有具類（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ヤギなど）等が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、非ヒト霊長類、例えば、カニクイザルである。いくつかの実施形態では、対象は、コンパニオンアニマル（例えば、ネコ、イヌ）である。

【００３５】

ＩＩ．シグナル調節タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチド

細胞上、例えば、ヒト細胞上でＣＤ４７タンパク質に対する内因性シグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）の結合をブロックすることは、ＣＤ４７発現細胞の食作用性抱込みを可能にする。本明細書では、ＣＤ４７タンパク質への内因性ＳＩＲＰα結合をブロックするのに有用な、ＳＩＲＰαドメイン及び修飾Ｆｃドメインを含む融合ポリペプチドが提供され、修飾Ｆｃドメインの含有により、融合ポリペプチドの薬物動態及び／または薬力学が改善される。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、他の効果の中でもとりわけ、胎児性Ｆｃ受容体に対する融合ポリペプチドの結合親和性を増加させ、それにより対象における融合ポリペプチドの半減期を延長することができ、融合ポリペプチドが、融合ポリペプチドによるＣＤ４７に対する内因性ＳＩＲＰαの結合のブロッキングの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、他の効果の中でもとりわけ、ＣＤ４７タンパク質に対する融合ポリペプチドの結合親和性を増加させる。いくつかの実施形態では、結合親和性のかかる増加は、対象における融合ポリペプチドの用量及び／または投与頻度の減少を可能にし、融合ポリペプチドによるＣＤ４７に対する内因性ＳＩＲＰαの結合のブロッキングの改善につながり得る。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、他の効果の中でもとりわけ、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの安全性を高めることができる。

【００３６】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、単量体、二量体、三量体、四量体、五量体、または他の多量体を形成する。例示的な実施形態では、本開示の修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは二量体を形成し、いくつかの実施形態では、二量体はホモ二量体であり、他の実施形態では、二量体はヘテロ二量体である。

【００３７】

ＳＩＲＰαポリペプチド配列

本明細書で提供されるＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＳＩＲＰαドメイン及び修飾Ｆｃドメインを含む。このセクションでは、融合ポリペプチドのＳＩＲＰαドメインの態様がより詳細に記載される。

【００３８】

本明細書で提供されるＳＩＲＰαドメインは、ＣＤ４７タンパク質（野生型、またはその修飾型のいずれか）に結合するＳＩＲＰαの膜遠位（Ｄ１）ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１を含む野生型ヒトＳＩＲＰα　Ｄ１配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号１

ＥＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＲＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳ

【００３９】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野

生型配列と比較して１つ以上のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメイン、例えば、配列番号１のＤ１ドメインを含む。修飾は、アミノ酸置換、アミノ酸欠失、及びアミノ酸付加を含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも３つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも４つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも５つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも６つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも７つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも８つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも９つのアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１０個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１１個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１２個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１３個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１４個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１５個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１６個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１７個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１８個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも１９個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２０個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２１個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２２個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２３個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２４個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは

、Ｄ１ドメインの野生型配列と比較して少なくとも２５個のアミノ酸修飾を有するＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインを含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、野生型ＳＩＲＰα　Ｄ１ドメインと比較して、少なくとも５倍、１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、少なくとも５００倍、少なくとも１０００倍以上ＣＤ４７に対してより高い結合親和性（すなわち、より低いK_D　値）を示すＳＩＲＰα　Ｄ１ポリペプチドを含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、以下の残基Ｖ６、Ｓ１４、Ｓ２０、Ｉ２２、Ｈ２４、Ｖ２７、Ｉ３１　、Ａ４５、Ｅ４７、Ｋ５３、Ｅ５４、Ｈ５６、Ｓ６６、Ｅ７０、Ｓ７７、Ｖ９２、及び／またはＤ１００残基の重複のうちの１つ以上において、配列番号１の野生型ＳＩＲＰα　Ｄ１ドメイン配列に対して修飾を含む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、以下の残基Ｖ６Ｉ、Ｓ１４Ｌ、Ｓ２０Ｔ、Ｉ２２Ｔ、Ｈ２４Ｒ、Ｖ２７Ｉ、Ｉ３１Ｆ、Ａ４５Ｇ、Ｅ４７Ｖ、Ｋ５３Ｒ、Ｅ５４Ｑ、Ｈ５６Ｐ、Ｓ６６Ｔ、Ｅ７０Ｎ、Ｓ７７Ｒ、Ｖ９２Ｉ、及び／またはＤ１００残基の重複のうちの１つ以上において、配列番号１の野生型ＳＩＲＰα　Ｄ１ドメイン配列に対して修飾を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号２（本明細書では、ＣＶ１と呼ばれ、ＣＤ４７に対してより高い結合親和性を示す例示的ＳＩＲＰα　Ｄ１　ドメインである）のＳＩＲＰα　Ｄ１配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号２

ＥＥＥＬＱＩＩＱＰＤＫＳＶＬＶＡＡＧＥＴＡＴＬＲＣＴＩＴＳＬＦＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＧＲＶＬＩＹＮＱＲＱＧＰＦＰＲＶＴＴＶＳＤＴＴＫＲＮＮＭＤＦＳＩＲＩＧＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＩＫＦＲＫＧＳＰＤＤＶＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳ

【００４４】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号３のＳＩＲＰα　Ｄ１配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号３

ＸＸＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＬＶＡＡＧＥＴＡＴＬＲＣＴＡＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＧＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＤＬＴＫＲＮＮＭＤＦＳＩＲＩＧＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＤＶＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲ

【００４５】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号４のＳＩＲＰα　Ｄ１配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号４

ＸＸＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＲＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮ

ＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲ

【００４６】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号５のＳＩＲＰα　Ｄ１配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号５

ＥＥＸＬＱＶＩＱＰＤＫＸＶＸＶＡＡＧＥＸＡＸＬＸＣＴＸＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＸＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＸＸＤＬＴＫＲＸＮＭＤＦＸＩＸＩＸＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＤＸＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲ

【００４７】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１～５のＳＩＲＰα　Ｄ１配列に対して、Ｅ３Ｇ、Ｌ４Ｖ、Ｌ４Ｉ、Ｖ６Ｉ、Ｖ６Ｌ、Ｓ１２Ｆ、Ｓ１４Ｌ、Ｓ２０Ｔ、Ａ２１Ｖ、Ｉ２２Ｔ、Ｈ２４Ｌ、Ｈ２４Ｒ、Ｖ２７Ａ、Ｖ２７Ｉ、Ｖ２７Ｌ、Ｉ３１Ｆ、Ｉ３１Ｓ、Ｉ３１Ｔ、Ｑ３７Ｈ、Ａ４５Ｇ、Ｅ４７Ｖ、Ｅ４７Ｌ、Ｋ５３Ｒ、Ｅ５４Ｑ、Ｅ５４Ｐ、Ｈ５６Ｐ、Ｈ５６Ｒ、Ｖ６３Ｉ、Ｅ６５Ｄ、Ｓ６６Ｔ、Ｓ６６Ｇ、Ｓ６６Ｌ、Ｋ６８Ｒ、Ｅ７０Ｎ、Ｍ７２Ｒ、Ｓ７５Ｐ、Ｒ７７Ｓ、Ｓ７９Ｇ、Ｎ８０Ａ、Ｎ８０Ｘ、Ｉ８１Ｎ、Ｔ８２Ｎ、Ｐ８３Ｎ、Ｐ８３Ｘ、Ｖ９２Ｉ、Ｆ９４Ｌ、Ｆ９４Ｖ、Ｄ１００の重複、Ｅ１０２Ｖ、Ｅ１０２Ｔ、Ｅ１０２Ｆ、Ｆ１０３Ｅ、Ｆ１０３Ｖ、Ｋ１０４Ｆ、Ｋ１０４Ｖ、Ａ１１５Ｇ、Ｋ１１６Ａ、及びＫ１１６Ｇ（式中、Ｘ＝任意のアミノ酸である）のうちの１つ以上の置換を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチド配列は、ＷＯ２０１３１０９７５２、ＷＯ２０１４０９４１２２Ａ１、ＷＯ２０１７０２７４２２、ＷＯ２０１６０２３０４０、及びＷＯ２０１６０２４０２１Ａ１に記載されるＳＩＲＰα　Ｄ１配列のいずれかを含み得、これらは全体として本明細書に組み込まれる。

【００４９】

ＩＩＩ．改善されたＳＩＲＰα融合ポリペプチドの薬物動態のための修飾Ｆｃドメイン

本開示は、例えば、ＦｃＲｎ及び／またはＣＤ４７タンパク質に対する結合親和性を増加させることにより、薬物動態及び／または薬力学を改善するのに有用な、修飾Ｆｃドメインを含むシグナル制御タンパク質α（ＳＩＲＰα）融合ポリペプチドを提供する。本明細書で提供される場合、１つ以上の修飾（例えば、置換）が、野生型ＩｇＧ　Ｆｃドメイン配列、例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４ドメインに導入されて、胎児性Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に対する結合を増加させ、融合ポリペプチドの半減期を延長し得る。野生型ＩｇＧ　Ｆｃドメイン配列に導入される１つ以上の修飾はまた、融合ポリペプチドの有効性及び／または安全性を改善し得る。

【００５０】

修飾Ｆｃドメイン配列

本明細書で提供されるＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、融合ポリペプチドの薬物動態及び／または薬力学の改善に有用な修飾Ｆｃドメインを含む。本明細書で提供されるＦｃドメインは、任意の種、例えば、ヒトまたはマウスの修飾ドメインであり得るか、または操作された非天然起源Ｆｃドメイン、例えば、１つ以上の修飾を含むヒトまたはマウスＩｇＧドメインであり得る。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、修飾ヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４　Ｆｃドメインである。これらの標準的な野生型配列は、本明細書に提示される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、修飾ヒトＩｇＧ２もしくはＩｇＧ３ドメイン、またはマウスＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、もしくはＩｇＧ３ドメインである。

【００５２】
いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号６のヒトＩｇＧ１　Ｆｃアミノ配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
配列番号６
ＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
【００５３】
いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号７のヒトＩｇＧ４　Ｆｃアミノ配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
配列番号７
ＰＰＣＰＳＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ
【００５４】
いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＩｇＧ４ヒトＦｃドメインのＦｃドメインを含み、ポリペプチドは、Ｆａｂ－アーム交換の動的プロセスを受けやすい。したがって、いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４　Ｆｃドメインは、ＥＵナンバリングスキームによる配列番号７に対するＳ２２８Ｐ置換を含み得、このプロセスの低減をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８のＩｇＧ４　Ｆｃアミノ配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
配列番号８
ＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ
【００５５】
いくつかの実施形態では、ＩｇＧ４Ｆｃアミノ酸配列は、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号８に対して置換Ｌ４４５Ｐを含む。
【００５６】
いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、エフェクター機能を増強させるための１つ以上の修飾（例えば、置換）を含む、配列番号６のヒトＩｇＧ１Ｆｃ配列を含む。いくつかの実施形態では、置換は、ＥＵナンバリングスキームに従って

、配列番号６に対して、Ｖ２１５Ａ、Ｇ２３６Ａ、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、及びＮ４３４Ｆからなる群から選択される１つ以上の置換を含む。例示的な組み合わせとしては、ＥＵナンバリングスキームに従って、配列番号６に対して、Ｇ２３６Ａ－Ｓ２３９Ｄ、Ｇ２３６Ａ－Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｄ－Ｉ３３２Ｅ、Ｖ２１５Ａ－Ｇ２３６Ａ－Ｓ２３９Ｄ－Ｉ３３２Ｅ、Ｇ２３６Ａ－Ｓ２３９Ｄ－Ｉ３３２Ｅ、Ｋ３２６Ｗ－Ｅ３３３Ｓ、Ｓ２６７Ｅ－Ｈ２６８Ｆ－Ｓ３２４Ｔ、及びＥ３４５Ｒ－Ｅ４３０Ｇ－Ｓ４４０Ｙ、Ｆ２４３Ｌ－Ｒ２９２Ｐ－Ｙ３００Ｌ－Ｖ３０５Ｉ－Ｐ３９６Ｌ、Ｓ２３９Ｄ－Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２９８Ａ－Ｅ３３３Ａ－Ｋ３３４Ａ、Ｌ２３４Ｙ－Ｌ２３５Ｑ－Ｇ２３６Ｗ－Ｓ２３９Ｍ－Ｈ２６８Ｄ－Ｄ２７０Ｅ－Ｓ２９８Ａ、及びＤ２７０Ｅ－Ｋ３２６Ｄ－Ａ３３０Ｍ－Ｋ３３４Ｅが挙げられる。

【００５７】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、エフェクター機能を低下させるための１つ以上の修飾（例えば、置換）を含む、配列番号６のヒトＩｇＧ１Ｆｃ配列を含む。いくつかの実施形態では、置換は、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、Ｎ２９７Ｇ、Ｌ２３５Ｅ、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｋ２１４Ｒ、Ｐ３２９Ｇ、Ｄ３５６Ｅ、及びＬ３５８Ｍからなる群から選択される。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、エフェクター機能を低下させるための１つ以上の修飾（例えば、置換）を含む、配列番号７または８のヒトＩｇＧ４　Ｆｃ配列を含む。いくつかの実施形態では、置換は、Ｌ２３５Ａ、Ｌ２３５Ｅ、Ｓ２２８Ｐ、及びＦ２３４Ａからなる群から選択される。例示的な組み合わせとしては、Ｌ２３５Ｅ－Ｓ２２８Ｐ、Ｓ２２８Ｐ－Ｆ２３４Ａ、及びＳ２２８Ｐ－Ｆ２３４Ａ－Ｌ２３５Ａが挙げられる。

【００５９】

他の実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、血清半減期を増加させるための修飾が存在するＩｇＧ１　ＦｃまたはＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｓ２６７Ｅ、Ｎ３２５Ｓ、Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３４３Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｆ、及びＨ４４３Ｋからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。いくつかの実施形態では、変異は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。

【００６０】

実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対して、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号９のヒトＩｇＧ４　Ｆｃアミノ配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号９

ＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰ

ＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ

【００６２】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＳＩＲＰαドメインとＦｃドメインをつなげるペプチドリンカーを含む。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、または約１６アミノ酸長のペプチドリンカーを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）及び／またはセリン（Ｓ）アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、Ｇ及びＳアミノ酸の８個のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、リンカーは、ＡＡＡである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号１１）である。いくつかの実施形態では、リンカーは、ヒトＩｇＧ配列、例えば、ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰ（配列番号１２）を含む。

【００６３】

例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１～５のいずれかのＳＩＲＰαドメイン配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び配列番号６～９のいずれかの修飾Ｆｃドメイン配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００６４】

例示的な実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号９のＦｃドメイン配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び配列番号２のＳＩＲＰαドメイン配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００６５】

ＳＩＲＰαドメイン及び修飾Ｆｃドメインを含む例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％含む。少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

配列番号１０

ＥＥＥＬＱＩＩＱＰＤＫＳＶＬＶＡＡＧＥＴＡＴＬＲＣＴＩＴＳＬＦＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＧＲＶＬＩＹＮＱＲＱＧＰＦＰＲＶＴＴＶＳＤＴＴＫＲＮＮＭＤＦＳＩＲＩＧＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＩＫＦＲＫＧＳＰＤＤＶＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳＡＡＡＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ

【００６６】

修飾Ｆｃドメインの効果

いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾は、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入されて、ＦｃＲｎに対する融合ポリペプチドの結合親和性を増加させる、及び／またはＣＤ４７タンパク質に対する結合親和性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含有することは、ＦｃＲｎに対する結合親和性が、野生型Ｆｃドメインのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約１０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７に対する結合親和性が、野生型Ｆｃドメインのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。一部の実施形態では、ＣＤ４７タンパク質は、ヒト、マウス、非ヒト霊長類、またはラットＣＤ４７タンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００６７】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドのｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの半減期を増加させる。

【００６８】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドの半減期と比較して、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期の約１倍、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍の増加を示す。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドの半減期と比較して、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドｉｎ　ｖｉｔｒｏ（例えば、細胞培養）半減期を約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加

させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７０】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、対象におけるＳＩＲＰα融合ポリペプチドの血中クリアランスを遅延させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの血中クリアランスを、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、または約１０００倍遅延させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７１】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７タンパク質に対するｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＳＩＲＰα融合ポリペプチドの結合親和性を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、対象においてより低い用量で有効である。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７２】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドのEC_{50}を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、

約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７３】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、所望の治療効果を達成するために必要なＳＩＲＰα融合ポリペプチドの用量を、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７４】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、対象においてより低い（所望の治療効果を達成するために必要な）投与頻度で有効である。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７５】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、所望の治療効果を達成するために必要なＳＩＲＰα融合ポリペプチドの投与頻度を、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、

約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の別の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７６】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおける融合ポリペプチドのエフェクター機能を増強させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、補体依存性細胞傷害を減少させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの補体依存性細胞傷害を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドのＣＤ４７ポリペプチドを発現する細胞との相互作用を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドのＣＤ４７発現細胞に対する結合を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一

性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７８】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７ポリペプチドを発現する細胞におけるＣＤ４７タンパク質のエンドサイトーシスのＳＩＲＰα融合ポリペプチド誘導を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７発現細胞におけるＣＤ４７タンパク質のエンドサイトーシスのＳＩＲＰα融合ポリペプチド誘導を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７９】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、マクロファージによる食作用のＳＩＲＰα融合ポリペプチド誘導を増加させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、マクロファージによる食作用のＳＩＲＰα融合ポリペプチド誘導を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８０】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドと比較して、ＣＤ４７タンパク質の分解の増加と関連する。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＣＤ４７タンパク質のＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連分解を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍増加させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，

、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド毒性を低下させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド毒性を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍低下させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８２】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を減少させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８３】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含有することにより、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連ヘモグロビンレベルの安定性を改善させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連ヘモグロビンレベルの安定性

を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍安定させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連貧血症を減少させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連貧血症を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８５】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの凝集を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍減少させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９

％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８６】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの精製を改善する。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの精製を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍改善させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８７】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる抗薬物抗体（ＡＤＡ）の形成を軽減させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる抗薬物抗体（ＡＤＡ）の形成を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍軽減させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８８】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連の赤血球（ＲＢＣ）凝集を軽減させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド関連の赤血球（ＲＢＣ）凝集を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍軽減させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に

対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８９】

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、クームスアッセイによって測定した場合、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドに関連する赤血球に対する抗体の形成を軽減させる。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドに関連する赤血球に対する抗体の形成を、野生型Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと比較して、約１．５倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約５０倍、約１００倍、約２５０倍、約５００倍、約７５０倍、約１０００倍、約５０００倍、または約１０，０００倍軽減させる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインにおける１つ以上の修飾は、Ｔ２５０Ｑ－Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ－Ｓ２５４Ｔ－Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ－Ｎ４３４Ｓ，、Ｓ２６７Ｅ－Ｌ３２８Ｆ、Ｎ３２５Ｓ－Ｌ３２８Ｆ、及びＨ４３３Ｋ－Ｎ４３４Ｆからなる群から選択され、ＥＵナンバリングスキームに従って、ＩｇＧ１　Ｆｃドメイン配列配列番号６、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメイン配列配列番号７もしくは８に対する。実施形態では、本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号８に対する、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅの置換を含む配列番号８のＩｇＧ４ヒトＦｃドメインを含む。本開示の例示的なＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、配列番号１０の配列、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００９０】

ＩＩＩ．修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドを作製する方法

本明細書では、本開示の薬物動態の改善のための修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドもまた提供される。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、前述のＳＩＲＰα融合ポリペプチドのいずれか、またはそれと少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有する配列をコードする。

【００９１】

いくつかの実施形態では、例示的な本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、導入され（例えば、トランスフェクトまたは形質転換）、ヒト細胞株、または細菌細胞株において発現される。生産に利用可能な例示的な細胞株としては、Ｅｘｐｉ２９３及びＣＨＯ細胞株が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

ＩＶ．修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドを使用する方法

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、それを必要とする対象に治療薬として投与される。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、例えば、心血管疾患、がん、線維症、感染症、血液疾患、または神経疾患を治療するために投与される。いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインの含有は、治療としてのＳＩＲＰα融合ポリペプチドの有効性及び／または安全性を改善する。

【００９３】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される対象は、心血管疾患を有し、かつ、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、心筋症、急性冠症候群、心筋炎、心臓リモデリング、高血圧症、狭心症、再狭窄、脳卒中、動脈

瘤、血栓症、静脈炎、末梢血管疾患、肺動脈性肺高血圧症、及び自己免疫性血管炎のうちの１つ以上を有するか、または有するリスクがあると決定される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される対象は、がんを有する。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、例えば、リンパ腫、白血病、がん腫、黒色腫、神経膠芽腫、肉腫、または骨髄腫の腫瘍成長及び／または腫瘍転移を治療し得る。

【００９５】

いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される対象は、線維症または線維性疾患、例えば、肝臓または肺線維性疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、末期肝疾患、腎臓疾患、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、網膜線維症、進行性ミオパチーからの慢性移植片拒絶反応、または心線維症からの心不全を有するか、または有するリスクがある。

【００９６】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される対象は、感染症を有する、ウイルス、細菌、または真菌性病原体に関連する感染症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ウイルス感染症、例えば、レトロウイルス、レンチウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、またはヒトパピローマウイルスのうちの１つに関連する感染症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、細胞内細菌感染症、例えば、マイコバクテリウム、クラミドフィラ、エーリキア、リケッチア、ブルセラ、レジオネラ、フランシセラ、リステリア、コクシーエラ、ナイセリア、サルモネラ、またはエルシニア種のうちの１つに関連する感染症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、細胞内原生動物病原体感染症、例えば、プラスモディウム種、トリパノソーマ種、ジアルジア種、トキソプラズマ種、またはリーシュマニア種のうちの１つに関連する感染症を有する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、対象は、血液疾患または障害、例えば、遺伝性血液障害または重度の複合免疫不全を有する、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、単独で、または造血幹細胞移植の前に内因性幹細胞の生着を促進するための他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【００９８】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドによる治療のために選択される対象は、神経疾患を有する。

【００９９】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、それを必要とする対象に、皮下に、静脈内に、硝子体内に、経口的に、鼻腔内に、経皮的に、腹腔内に、筋肉内に、髄腔内に、肺内に、経膣的に、または直腸的に送達され得る。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、皮下投与される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、フルオロフォア、放射性ヌクレオチド、または他の撮像もしくは診断用部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＣＤ４７タンパク質の位置または濃度を撮像するために細胞または生物に投与される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、疾患を診断するために細胞または生物に投与される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＣＤ４７を発現している細胞に毒素を送達するためのコンジュゲートされた毒素を含む。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、ＣＤ２０抗体及び／または

ＣＤ４７抗体、またはそれらの断片と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、多価ＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、抗体または抗体断片と組み合わせて、ＴＮＦアルファ、ＴＮＦ－アルファＲ、ＩＬ６、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ１ベータ、ＩＬ１－ベータＲ、ＩＬ１７Ａ、ＣＤ１１７、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＣＤ２０、ＰＤ１／ＰＤＬ１、ＣＤ１３７、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＣＤ３、ＣＤ２、ＣＤ４、ＣＤ１９、ＣＤ３８、ＧＤ２、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ｒ、Ｐ－セレクチン、ＣＣＲ４、ＣＤ５２、ＩＬ２、及びＩＬ２　Ｒからなる群から選択されるタンパク質に投与される。

【０１０３】

ＶＩ．医薬組成物

いくつかの実施形態では、修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、医薬組成物中に存在する。特定の実施形態では、医薬組成物は、酸性及び塩基性の両方の付加塩を含むことを意味する薬学的に許容される塩などの水溶性の形態であり得る。薬学的に許容される酸性付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸などの有機酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエン－スルホン酸、及びサリチル酸が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される酸性付加塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基由来のものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性塩基由来の塩としては、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンが挙げられる。

【０１０４】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、以下のうちの１つ以上も含み得る：血清アルブミンなどの担体タンパク質；緩衝液；微結晶性セルロース、ラクトース、トウモロコシ及び他のデンプンなどの賦形剤；結合剤；及びポリエチレングリコール。

【０１０５】

投与のための組成物は、一般的に、薬学的に許容される担体、好ましくは水性担体中に溶解させたポリペプチドを含む。様々な水性担体、例えば、緩衝生理食塩水を使用することができる。組成物は、ｐＨなどの生理的条件に近づけるために必要とされる薬学的に許容される補助物質、及び緩衝液、毒性対抗剤、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び乳酸ナトリウムなどを含み得る。製剤中の活性剤の濃度は変動し得、選択される特定の投与様式及び患者のニーズに従って、液量、粘度、及び体重に基づいて選択される（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（１５ｔｈ　ｅｄ．，１９８０）及びＧｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｌｍａｎ，Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（Ｈａｒｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．，　１９９６））。

【０１０６】

ＶＩＩ．キット

本明細書に記載の修飾Ｆｃドメインを含むＳＩＲＰα融合ポリペプチドはまた、医療専門家またはそれを必要とする対象による投与のための治療用キットまたは診断用キットを含み得る。キットは、例えば、容器、ＳＩＲＰα融合ポリペプチドの用量、シリンジ及び／またはバイアル、ならびにそれらの使用説明書を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、ＳＩＲＰα融合ポリペプチド及び疾患を治療するためにポリペプチドを投与するための説明書を含む。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、キットのＳＩＲＰα融合ポリペプチドは、フルオロフォア、放射性ヌクレオチド、または他の診断用部分にコンジュゲートされる。

【実施例】

【０１０８】
実施例１：ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異がＣＤ４７結合親和性に与える影響。
ＹＴＥ　Ｆｃドメイン変異がＣＤ４７結合親和性に与える影響を特定するために、ＣＤ４７結合実験を、配列番号１０のＳＩＲＰα融合ポリペプチド（配列番号２のＳＩＲＰαドメイン及びＹＴＥ変異を有するＩｇＧ４　Ｆｃドメイン（構築物６７）を含む）について行った。。ＹＴＥ変異を含まない、すなわち、野生型ＩｇＧ４　Ｆｃドメインを有するＳＩＲＰα融合ポリペプチド配列番号１０構築物（構築物５０）のＣＤ４７結合親和性、及び市販のＣＤ４７モノクローナル抗体であるＭＩＡＰ４１０の結合親和性もまた測定した。ＭＩＡＰ４１０は、ヒト、マウス、及びラットＣＤ４７と反応するマウス抗ヒトＣＤ４７抗体である。

【０１０９】
Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　Ｏｃｔｅｔ（登録商標）Ｒ８を使用して、ＡＭＣ　（抗マウスＦｃ捕捉）カタログ番号１８－５０８８またはＡＨＣ（抗ヒトＦｃ捕捉）カタログ番号１８－５０６０に対する上述の構築物及び抗体の親和性ｏｃｔｅｔを測定した。

【０１１０】
結合親和性アッセイは、以下の方法を使用して３０℃で行った。ランニング緩衝液は、ＰＢＳ、１％ＢＳＡ、及び０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０であった。ＳＩＲＰα融合ポリペプチド及びＣＤ４７抗体をＡＭＣまたはＡＨＣに３分間固定化し、続いてｒｈＣＤ４７－ｈｉｓ　会合及び解離を１５分間行った。参照減算後の値を使用して、ＳａｒｔｏｒｉｕｓソフトウェアＯｃｔｅｔ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｓｔｕｄｉｏでデータを分析した。解離定数（ＫＤ）は、グローバル（完全な速度論）１：１フィッティングモデル（ＳＩＲＰα融合ポリペプチドについてはサンプルあたりＮ＝１、及び抗ＣＤ４７抗体についてはＮ＝５）を適用することによって決定した。最良の速度論的曲線適合実験からのデータを図１に提示し、個々の実行結果の例を図２Ａ（構築物５０）及び図２Ｂ（構築物６７）に示す。

【０１１１】
これらのデータは、配列番号１０のＳＩＲＰα融合ポリペプチドである構築物６７、及び構築物６７と同じ構築物であるがＹＴＥ変異がない構築物５０の両方が、ＭＩＡＰ４１０抗ＣＤ４７抗体の結合親和性と比較して、試験したすべてのＣＤ４７タンパク質（カニクイザル、ヒト、マウス、及びラット）に対して有意に高い結合親和性を有することを実証する。とりわけ、ＩｇＧ４　ＦｃドメインにＹＴＥ変異を含む構築物６７は、ＹＴＥ変異を含まない構築物５０　ＳＩＲＰα融合ポリペプチドのそれと同等であるかまたはより良好な結合親和性を示した。

【０１１２】
実施例２：ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異がｉｎ　ｖｉｔｒｏヒト赤血球結合に与える影響。
配列番号１０のＳＩＲＰα融合ポリペプチド（構築物６７）の赤血球結合に対するＹＴＥ変異の影響を決定するために、以下の実験を、比較として構築物６７及び構築物５０で実施した。

【０１１３】
２人の異なるドナー由来のＥＤＴＡ中の正常ヒト全血をＳｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒから購入し、室温で翌日受け取った。細胞を０．１８～４００ｎＭの構築物５０または構築物６７と４℃で２０分間インキュベートした。細胞をＰＢＳで３回洗浄し、続いてＡＦ４８８コンジュゲート抗ヒトＣＤ４５、及び３０μｇ／ｍＬのＡＦ６４７標識抗ヒトＩｇＧ４抗体と４℃で２０分間インキュベートした。洗浄後、赤血球における効果を選択するために、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｑｕａｎｔｅｏｎを使用してＣＤ４５ゲーティング（Ｎ＝２ドナー）を使用して結合を測定した。

【０１１４】

２つの構築物について測定されたＥＣ$_{50}$値は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで赤血球に結合した構築物の量である。図３に示すように、ＹＴＥ変異を含む構築物６７の最大半量結合は、構築物５０のそれと同等であるかまたはそれより低かった。

【０１１５】

実施例３：ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異がｉｎ　ｖｉｔｒｏ食作用に与える影響。

ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異がｉｎ　ｖｉｔｒｏ食作用の誘導に与える影響を特定するため、ＹＴＥ　Ｆｃドメイン変異を含む構築物６７、野生型Ｆｃドメインを含む構築物５０、及びバイオシミラー抗ＣＤ４７マグロリマブ様抗体を使用して以下の実験を実行した。

【０１１６】

アッセイを実行する８日前に、ＬＲＳチャンバーからの健康なヒトバフィーコートをＳｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒから購入し、翌日受け取った。ＰＢＭＣ細胞を、フィコール－パック勾配を適用することによってバフィーコートから単離し、単球を、Ｓｔｅｍｃｅｌｌから購入したｅａｓｙＳｅｐヒト単球単離キット（カタログ番号１９３５９）を使用して単離した。単離単球を播種し、ＩＭＤＭ、１０％ヒト血清（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ製）、ならびに１％ペニシリン及びストレプトマイシン中で７日間分化させた。実験日に、下のプロトコルを使用してＲａｊｉ細胞を最初にカルセインで標識した。カルセイン－ＡＭ色素を２０μｌのＤＭＳＯ中で再構成し、Ｒａｊｉ細胞（５×１０^{6}細胞ごとに１μｌカルセイン－ＤＭＳＯ溶液）に添加し、３７℃で１０分間インキュベートし、続いて氷上で１０分間インキュベートした。次いで、Ｒａｊｉ細胞を１２５０ｒｐｍで５分間、４℃で遠心分離した。細胞をＨＢＳＳで１回洗浄し、ＩＭＤＭに再懸濁した。４×１０^{6}細胞／ｍｌの密度でＩＭＤＭに懸濁したカルセイン染色Ｒａｊｉ（標的）細胞２５μｌ／ウェルを、Ｃｏｓｔａｒ超低付着９６ウェルプレートにピペットで入れた。２５μｌ／ウェルのバイオシミラーマグロリマブ様抗体、濃度０．６７ｎＭ及び６．６７ｎＭの構築物５０及び構築物６７、及びＩＭＤＭ中の６．６７ｎＭのＩｇＧ４アイソタイプ対照をＲａｊｉ細胞に三連で添加した。Ｒａｊｉ細胞を被験物質と３７℃で３０分間プレインキュベートした。１×１０^{6}細胞／ｍｌのＩＭＤＭ中のヒトドナーからのｉｎ　ｖｉｔｒｏ分化マクロファージ５０μｌ／ウェルを三連でこの標的細胞に添加した。細胞を再懸濁し、３７℃で２時間インキュベートした。インキュベーションの終わりに、プレートを遠心分離し、上清を廃棄した。次いで、細胞を５０μｌのＰＢＳ＋２％ＦＢＳ＋５ｕｇ／ｍｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７抗ヒトＣＤ２０６に再懸濁し、氷上で暗所にて３０分間インキュベートした。細胞を２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液で一度洗浄し、１００μｌのＦＡＣＳ緩衝液＋ＤＡＰＩに再懸濁した。Ｆｌｏｗサイトメーターを使用して食作用指数を検出し、Ｆｌｏｗｊｏソフトウェアで解析した。マクロファージパーセントは、食作用のあるカルセイン－ＡＭ標識Ｒａｊｉを有するマクロファージパーセントである。

【０１１７】

図４Ａ及び４Ｂに示すように、構築物５０及び構築物６７は、バイオシミラーマグロリマブ様抗体と比較して、増加した食作用のレベルを誘導した。さらに、ＹＴＥ　Ｆｃドメインを含む構築物６７は、ＩｇＧ４　ＦｃドメインにＹＴＥ変異を欠く構築物５０と等しいかまたはより良好なレベルの食作用を誘導した。

【０１１８】

実施例４：ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異がｉｎ　ｖｉｔｒｏ抗体依存性細胞傷害作用（ＡＤＣＣ）に与える影響。

ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異が抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）の誘導に与える影響を特定するために、ＹＴＥ　Ｆｃドメイン変異を含む構築物６７及び野生型Ｆｃドメインを含む構築物５０、ならびに陽性対照としての抗ＣＤ２０抗体を使用して以下の実験を実行した。

【０１１９】

ＡＤＣＣアッセイを、Ｐｒｏｍｅｇａから購入したＡＤＣＣ　Ｒｅｐｏｒｔｅｒ　Ｂｉｏａｓｓａｙ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｋｉｔ（カタログ番号Ｇ７０１５）の指示に従って実施した。簡潔に述べると、キットの説明書に従って調製した、低ＩｇＧ血清培地中のＲＰＭＩ１６４０中の２５μｌ／ウェルのＲａｊｉ細胞を、白色平底９６ウェルＣｏｒｎｉｎｇ３６１０　マイクロプレートにピペットで入れた。抗ＣＤ２０（１４ｐＭ～１０ｎＭ）、構築物５０及び構築物６７（４５７ｐＭ～１μＭ）、ならびに１μＭのＩｇＧ４の連続希釈液を低ＩｇＧ血清中のＲＰＭＩ１６４０で調製した。２５μｌ／ウェルの抗体／分子を、標的細胞を含有するウェルにピペットで入れ、１セットのウェルには抗体／分子を加えなかった。ＩｇＧ４及び抗ＣＤ２０を、それぞれ陰性対照及び陽性対照として使用した。標的Ｒａｊｉ細胞及び薬物／分子を含有するウェルに、低ＩｇＧ血清中のＲＰＭＩ１６４０中で調製したエフェクター細胞２５μｌ／ウェルをピペットで入れた。マイクロプレートを３７℃で６時間インキュベートし、続いて、キットに付属の試薬を使用してルミネセンスを検出した。

【０１２０】

図５Ａに示されるように、構築物６７及び構築物５０が、抗ＣＤ２０抗体と比較して最小限のＡＤＣＣを示したことを示す。図５Ａの挿入図が、図５Ｂに示され、ＦｃドメインにＹＴＥ変異を含む構築物６７と、野生型Ｆｃドメインを含む構築物５０との間の差を示すために再スケーリングしている。これらのデータは、構築物６７を含むＹＴＥが、構築物５０が示したものよりも低い抗体依存性細胞毒性を示したことを実証する。

【０１２１】

実施例５：非ヒト霊長類におけるＳＩＲＰα融合ポリペプチドのｉｎ　ｖｉｖｏ受容体占有、ヘモグロビンレベル、及び薬物動態に対するＹＴＥ変異の影響。

ＳＩＲＰα融合ポリペプチドにおけるＹＴＥ変異のｉｎ　ｖｉｖｏ受容体占有、ヘモグロビンレベル、及び薬物動態（ＰＫ）への影響を特定するために、本開示の構築物（例えば、ＹＴＥ　Ｆｃドメイン置換を有する構築物６７）及び野生型構築物（例えば、野生型Ｆｃドメインを含む構築物５０）を使用して以下の実験を実行した。生物学的にナイーブな雄のカニクイザル非ヒト霊長類を、皮下投与及び／または静脈内投与によって投与した。受容体占有、ヘモグロビン、及び／またはＰＫデータを、投与前、投与中、及び投与後、ならびに観察期間にわたって収集し、分析した。ＣＤ４５陰性細胞に対して分析をゲーティングする場合がある。

【０１２２】

ＹＴＥ　Ｆｃドメイン置換を含む、本開示の特定の構築物で処理された赤血球の受容体占有率は、観察期間を通じて、野生型構築物で処置された赤血球の受容体占有率よりも高いか、またはそれと同等であることが予想される。

【０１２３】

ＹＴＥ　Ｆｃドメイン置換を含む、本開示の特定の構築物を用いた対象の血清中濃度は、観察期間を通じて、野生型構築物で処置された対象の血清濃度よりも高いか、またはそれと同等であることが予測される。

【０１２４】

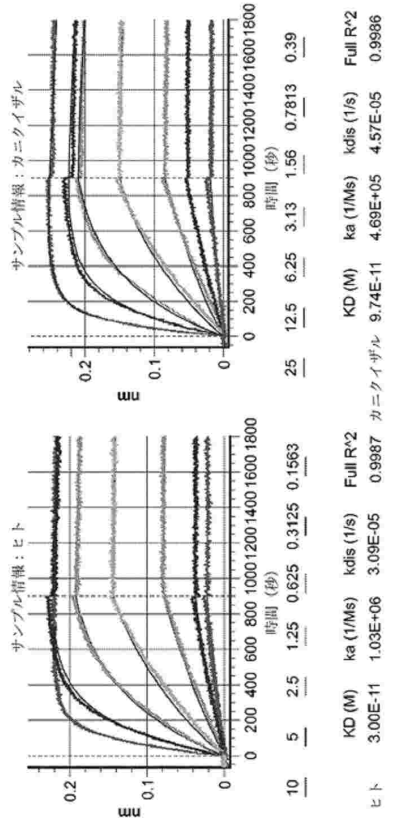
ＹＴＥ　Ｆｃドメイン置換を含む、本開示の特定の構築物を用いた対象のヘモグロビンレベルは、観察期間を通じて、野生型構築物で処置された対象のヘモグロビンレベルよりも高いか、またはそれと同等であることが予測される。

【図面】

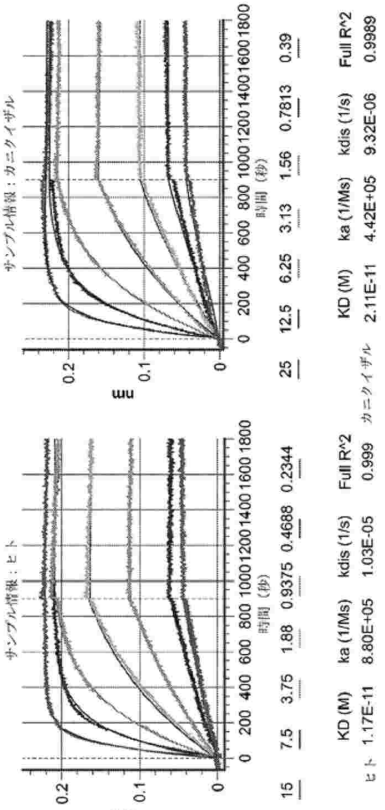
【図１】

タンパク質種	抗ヒトCD47（クローンMIAP410）			構築物50			構築物67		
	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)
カニクイザルCD47	289	6.32E+05	1.83E-04	97.4	4.69E+05	4.57E-05	21.1	4.42E+05	9.32E-06
ヒトCD47	216	1.59E+06	3.42E-04	30.0	1.03E+06	3.09E-05	11.7	8.80E+05	1.03E-05
マウスCD47	N/A	N/A	N/A	5120	9.19E+05	4.71E-03	1610	1.45E+06	2.34E-03
ラットCD47	1160	1.91E+05	2.21E-04	1030	1.36E+05	1.41E-04	681	1.30E+05	8.81E-05

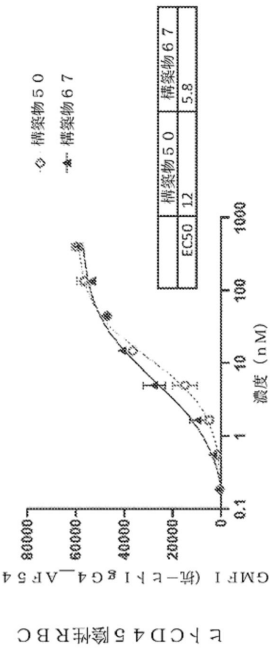
【図２Ａ】



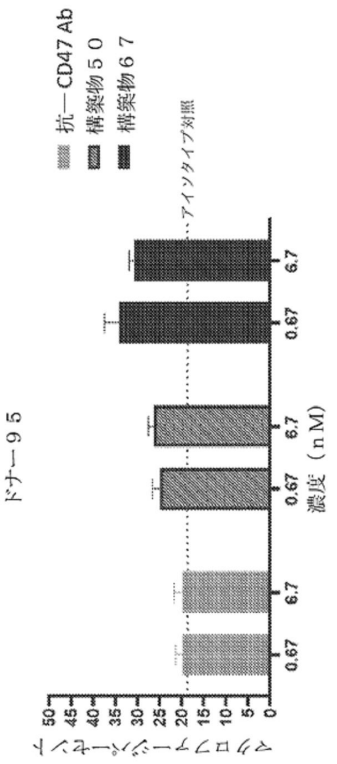
【図２Ｂ】



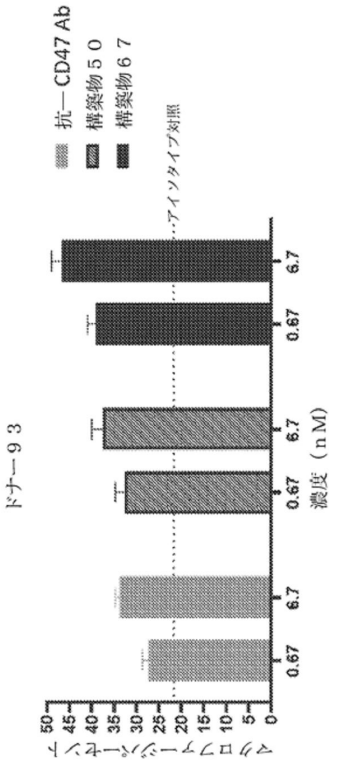
【図３】



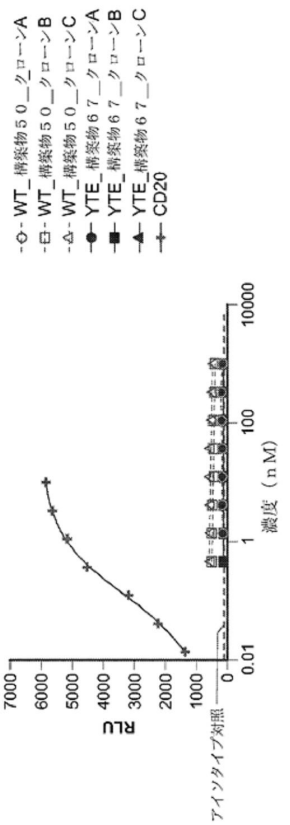
【図４Ａ】



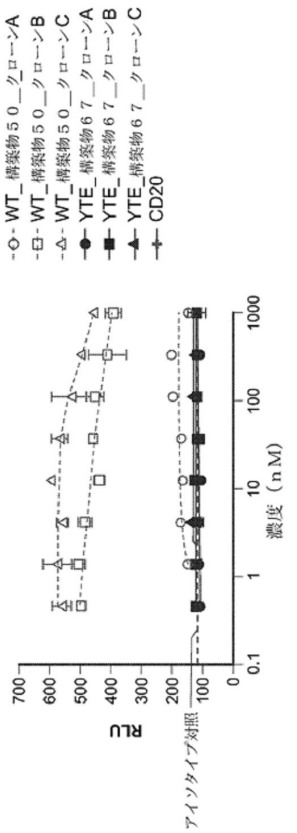
【図４Ｂ】



【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【配列表】
2025510774000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/62 C07K16/28 C12N15/85
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)
C12N C07K C40B

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, EMBASE, FSTA, 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 Y	US 2020/369767 A1 (GIBBS CRAIG [US] ET AL) 26 November 2020 (2020-11-26) par.5, 6, 26, 58, 68, 148-153	1-16,32, 34-37 17-31,33
Y	US 2021/009718 A1 (AMBROGELLY ALEXANDRE [US] ET AL) 14 January 2021 (2021-01-14) par.6,891	17-31,33
Y	US 2015/125444 A1 (TSUI PING [US] ET AL) 7 May 2015 (2015-05-07) col.2 l.45 - col.4 l.60, col.18 l.4 - col.19 l.32, col.21 Tbl.1, col.9 l.14-44	17-31,33
X	US 2015/329616 A1 (UGER ROBERT ADAM [CA] ET AL) 19 November 2015 (2015-11-19) par.4, 43	1-16,32, 34-37

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2023	23/06/2023

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	Bonello, Steve

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064886

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3 936 526 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN] ET AL.) 12 January 2022 (2022-01-12) par.8, 10, 83 -----	1-16

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064886

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.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/064886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020369767 A1	26-11-2020	AU 2020283811 A1	16-12-2021
		CA 3140639 A1	03-12-2020
		CN 113906049 A	07-01-2022
		EP 3976658 A1	06-04-2022
		JP 2022533253 A	21-07-2022
		KR 20220012328 A	03-02-2022
		TW 202110886 A	16-03-2021
		US 2020369767 A1	26-11-2020
		WO 2020242895 A1	03-12-2020
US 2021009718 A1	14-01-2021	AR 119235 A1	01-12-2021
		AU 2020301161 A1	06-01-2022
		BR 112021026376 A2	10-05-2022
		CA 3142513 A1	30-12-2020
		CL 2021003457 A1	07-10-2022
		CN 114245807 A	25-03-2022
		CO 2021017741 A2	17-01-2022
		CR 20210687 A	03-03-2022
		EP 3990476 A1	04-05-2022
		IL 288373 A	01-01-2022
		JP 2022539528 A	12-09-2022
		KR 20220032568 A	15-03-2022
		PE 20220231 A1	07-02-2022
		TW 202115128 A	16-04-2021
		TW 202241930 A	01-11-2022
		US 2021009718 A1	14-01-2021
		US 2021070887 A1	11-03-2021
		US 2022049021 A1	17-02-2022
		WO 2020263830 A1	30-12-2020
US 2015125444 A1	07-05-2015	AU 2013256802 A1	11-12-2014
		AU 2018201534 A1	22-03-2018
		CA 2871934 A1	07-11-2013
		EP 2844289 A1	11-03-2015
		ES 2746103 T3	04-03-2020
		JP 6391564 B2	19-09-2018
		JP 2015523320 A	13-08-2015
		JP 2018184399 A	22-11-2018
		US 2015125444 A1	07-05-2015
		US 2018258178 A1	13-09-2018
		WO 2013165690 A1	07-11-2013
US 2015329616 A1	19-11-2015	AU 2013362789 A1	02-07-2015
		AU 2018201039 A1	01-03-2018
		AU 2020202119 A1	16-04-2020
		AU 2022275518 A1	05-01-2023
		CA 2894245 A1	26-06-2014
		CA 3145468 A1	26-06-2014
		CN 105073780 A	18-11-2015
		CN 110066341 A	30-07-2019
		CY 1122463 T1	27-01-2021
		DK 2931752 T3	18-11-2019
		DK 3575326 T3	30-05-2022
		EP 2931752 A1	21-10-2015
		EP 3575326 A1	04-12-2019
		EP 4116331 A1	11-01-2023
		ES 2755156 T3	21-04-2020
		ES 2914814 T3	16-06-2022

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/064886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HK 1217716 A1	20-01-2017
		HR P20192013 T1	07-02-2020
		HU E047221 T2	28-04-2020
		HU E058790 T2	28-09-2022
		JP 6335189 B2	30-05-2018
		JP 6664430 B2	13-03-2020
		JP 7149450 B2	07-10-2022
		JP 2016501896 A	21-01-2016
		JP 2018148897 A	27-09-2018
		JP 2020089387 A	11-06-2020
		LT 2931752 T	10-12-2019
		ME 03550 B	20-07-2020
		PL 2931752 T3	28-02-2020
		PL 3575326 T3	11-07-2022
		PT 2931752 T	20-11-2019
		PT 3575326 T	30-05-2022
		SI 2931752 T1	31-12-2019
		SI 3575326 T1	31-08-2022
		US 2015329616 A1	19-11-2015
		US 2018312563 A1	01-11-2018
		US 2021206829 A1	08-07-2021
		WO 2014094122 A1	26-06-2014
EP 3936526 A1	12-01-2022	AU 2020233058 A1	30-09-2021
		CA 3132078 A1	10-09-2020
		CN 112969719 A	15-06-2021
		CN 116239698 A	09-06-2023
		EP 3936526 A1	12-01-2022
		JP 2022523543 A	25-04-2022
		KR 20210137477 A	17-11-2021
		TW 202100562 A	01-01-2021
		US 2023012428 A1	12-01-2023
		WO 2020177733 A1	10-09-2020

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）
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｖ	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　フォルクマー，イェンス－ペーター
アメリカ合衆国９４３０４カリフォルニア州パロ・アルト、ポーター・ドライブ３１６０、スウィート２００、ビタールート・バイオ・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C084　BA01 BA02 BA41
4C085　AA13 AA14 BB11 BB42 CC21 CC22 DD59 EE01
4H045　AA10 AA30 BA41 CA40 DA50 EA20 FA74 GA26