

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6545105号
(P6545105)

(45) 発行日 令和1年7月17日(2019.7.17)

(24) 登録日 令和1年6月28日(2019.6.28)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28 Z N A
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19

請求項の数 15 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-556340 (P2015-556340)	(73) 特許権者	500021413
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日(2014.2.6)		シーエスエル、リミテッド
(65) 公表番号	特表2016-515094 (P2016-515094A)		オーストラリア連邦ビクトリア州、パーク
(43) 公表日	平成28年5月26日(2016.5.26)		ビル、ポプラー、ロード、45
(86) 国際出願番号	PCT/AU2014/000083	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02014/121325		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成26年8月14日(2014.8.14)	(74) 代理人	100120134
審査請求日	平成28年11月24日(2016.11.24)		弁理士 大森 規雄
(31) 優先権主張番号	2013900389	(74) 代理人	100181168
(32) 優先日	平成25年2月7日(2013.2.7)		弁理士 丸山 智裕
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)	(74) 代理人	100104282
(31) 優先権主張番号	61/764,756		弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成25年2月14日(2013.2.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I L - 1 1 R 結合タンパク質及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗体の抗原結合ドメインを含む I L - 1 1 R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが I L - 1 1 R に結合し又は特異的に結合し、 I L - 1 1 のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが

(i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i i i) 配列番号 3 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(i v) 配列番号 3 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v) 配列番号 3 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(v i) 配列番号 3 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v i i) 配列番号 4 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(v i i i) 配列番号 4 0 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含

10

20

- 番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xxxiv) 配列番号53で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xxxv) 配列番号54で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xxxvi) 配列番号54で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xxxvii) 配列番号55で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xxxviii) 配列番号55で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xxxi) 配列番号56で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xl) 配列番号56で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xli) 配列番号57で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xlii) 配列番号57で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xliii) 配列番号58で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xliv) 配列番号58で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xlv) 配列番号59で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xlvi) 配列番号59で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xlvii) 配列番号60で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (xlviii) 配列番号60で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (xlix) 配列番号61で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (li) 配列番号61で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (lii) 配列番号62で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (liii) 配列番号62で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (liv) 配列番号63で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (liv) 配列番号63で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (lv) 配列番号64で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (lvi) 配列番号64で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (lvii) 配列番号65で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；
 (lviii) 配列番号65で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

10

20

30

40

50

- V_L ;
- (cxi) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 26 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxi i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 26 で示される配列を含む V_L ;
- (cxi i i) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 27 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxi v) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 27 で示される配列を含む V_L ;
- (cxv) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 28 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ; 10
- (cxv i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 28 で示される配列を含む V_L ;
- (cxv i i) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 29 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxv i i i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 29 で示される配列を含む V_L ;
- (cxi x) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 30 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxi x) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 30 で示される配列を含む V_L ; 20
- (cxi x i) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 31 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxi x i i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 31 で示される配列を含む V_L ;
- (cxi x i i i) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 32 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (cxi x i v) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 32 で示される配列を含む V_L ;
- (cxi x v) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 33 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ; 30
- (cxi x v i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 33 で示される配列を含む V_L ;
- (cxi x v i i) 配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 34 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ; 又は
- (cxi x v i i i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 34 で示される配列を含む V_L ; を含む、前記 IL - 11R 結合タンパク質。
- 【請求項 2】
- 抗体の抗原結合ドメインを含む IL - 11R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが IL - 11R に結合し又は特異的に結合し、IL - 11 のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが
- (i) 配列番号 49 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (i i) 配列番号 49 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (i i i) 配列番号 53 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (i v) 配列番号 53 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (v) 配列番号 57 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示 50

- される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (v i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (v i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (v i i i) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;
- (x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L ;
- (x v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L ;
- (x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 又は
- (x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列を含む V_L ; を含む、前記 I L - 1 1 R 結合タンパク質。

【請求項 3】

少なくとも重鎖可変領域 (V_H) 及び軽鎖可変領域 (V_L) を含み、前記 V_H と V_L が結合して抗原結合ドメインを含む F v を形成し、前記 V_H と V_L は単一ポリペプチド鎖中にある又は前記 V_H と V_L は別個のポリペプチド鎖中にある請求項 1 または 2 に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質。

【請求項 4】

- 前記 V_H と V_L が単一ポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
- (i) 単鎖 F v 断片 (s c F v) ;
- (i i) 二量体 s c F v (d i - s c F v) ;
- (i i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ、又は
- (i v) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ ; である、又は
- 前記 V_H と V_L が別個のポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は
- (i) 二重特異性抗体 ;
- (i i) 三重特異性抗体 ;
- (i i i) 四重特異性抗体 ;
- (i v) F a b ;
- (v) F (a b ') ₂ ;
- (v i) F v
- (v i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) ~ (v i) の 1 つ ;
- (v i i i) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) ~ (v i)

の1つ；又は

(ix) 抗体；である請求項3に記載のIL-11R 結合タンパク質。

【請求項5】

IL-11R に結合し、且つIL-11のシグナル伝達を中和する抗体であって、前記抗体が、

(i) 配列番号49で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(ii) 配列番号49で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(iii) 配列番号53で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L； 10

(iv) 配列番号53で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(v) 配列番号57で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(vi) 配列番号57で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(vii) 配列番号58で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(viii) 配列番号58で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L； 20

(ix) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号8で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(x) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号8で示される配列を含むV_L；

(xi) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号15で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(xii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号15で示される配列を含むV_L；

(xiii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号16で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L； 30

(xiv) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号16で示される配列を含むV_L；

(xv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号18で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(xvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号18で示される配列を含むV_L；

(xvii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_H及び配列番号29で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；又は

(xviii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号29で示される配列を含むV_L；を含む、前記抗体。 40

【請求項6】

別の化合物に結合される請求項1～4のいずれか1項に記載のIL-11R 結合タンパク質又は請求項5に記載の抗体。

【請求項7】

請求項1～4のいずれか1項に記載のIL-11R 結合タンパク質又は請求項5に記載の抗体をコードする核酸。

【請求項8】

請求項7に記載の核酸を含む発現構築物。

【請求項9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は請求項 5 に記載の抗体を発現する単離された又は組換えの細胞。

【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 4 又は 6 のいずれか 1 項に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は請求項 5 又は 6 に記載の抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成物。

【請求項 1 1】

対象における避妊に使用するための請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

I L - 1 1 が介在する疾患を治療するための薬物の製造における請求項 1 ~ 4 又は 6 のいずれか 1 項に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は請求項 5 又は 6 に記載の抗体の使用。

10

【請求項 1 3】

I L - 1 1 が介在する疾患の治療で使用するための請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

試料における I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞の検出方法であって、複合体が生じるように試料を請求項 1 ~ 4 又は 6 のいずれか 1 項に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は請求項 5 又は 6 に記載の抗体に接触させることと、前記複合体を検出することとを含み、前記複合体の検出が試料における I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞を示す、前記方法。

【請求項 1 5】

前記 I L - 1 1 が介在する疾患が、自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である請求項 1 3 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願データ

本出願は、2 0 1 3 年 2 月 7 日に出願された「I L - 1 1 R 結合タンパク質及びその使用」と題するオーストラリア特許出願第 2 0 1 3 9 0 0 3 8 9 号及び 2 0 1 3 年 2 月 1 4 日に提出された「I L - 1 1 R 結合タンパク質及びその使用」と題する米国特許出願第 6 1 / 7 6 4 , 7 5 6 号の優先権を主張する。これらの出願の内容すべては参照によって本明細書に組み入れられる。

30

【0 0 0 2】

配列表

本出願には電子形式で提出された配列表が付属する。配列表の内容すべては参照によって本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 3】

技術分野

本開示はインターロイキン - 1 1 (I L - 1 1) 受容体 (I L - 1 1 R) に結合する抗体の抗原結合部位を含むタンパク質及び、たとえば、治療法におけるその使用に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 4】

I L - 1 1 は、とりわけ、I L - 2 7、I L - 3 1、白血病阻害因子 (L I F)、オンコスタチン M (O S M) 及び毛様体神経栄養因子 (C N T F) も含む I L - 6 サイトカインファミリーのメンバーである。I L - 6 ファミリーのサイトカインは共通するシグナル伝達受容体 サブユニット g p 1 3 0 及び特異的な受容体 サブユニットを介してシグナル伝達を誘導する。I L - 1 1 の場合、その特異的な受容体 サブユニット I L - 1 1 R へのこのサイトカインの結合は g p 1 3 0 のホモ二量体化を誘導する。g p 1 3 0 の二量体化は J A K / S T A T シグナル伝達経路を活性化し、シグナル伝達物質及び転写の活

50

性化因子 (S T A T) 3 (S T A T 3) の活性化をもたらし、より少ない程度に S T A T 1 の活性化をもたらす。

【 0 0 0 5 】

I L - 1 1 のシグナル伝達は、造血、免疫応答、炎症、脂質生成、破骨細胞形成、神経形成、巨核球の成熟及び血小板の産生にて役割を担うことが知られる。I L - 1 1 は、種々の状態、たとえば、化学療法が誘導した血小板減少症、及び関節炎、炎症性大腸疾患、放射線が誘導した肺の損傷、敗血症及び乾癬を含む種々の炎症性障害を治療するために臨床で又は開発で使用される。しかしながら、I L - 1 1 の臨床使用は浮腫を含む深刻な有害事象の報告のために制約されている。さらに、I L - 1 1 は種々の状態で有害な効果を有することが示されている。

10

【 0 0 0 6 】

たとえば、I L - 1 1 は、骨形成の阻害因子として作用することが見いだされており、破骨細胞の形成と活性及び骨吸収に不可欠である。従って、I L - 1 1 の活性の遮断は骨粗鬆症の治療として、及びたとえば、転移性骨癌、骨髄腫、骨のパジェット病及び骨折及び骨治癒などの他の状態で骨吸収を防ぎ / 骨形成を促進するために提案されている。

【 0 0 0 7 】

I L - 1 1 のシグナル伝達は、結核の早期の間に病原性の役割を有することに関係するとされている。抗 I L - 1 1 抗体による I L - 1 1 の遮断は結核菌を感染させたマウスにて肺組織の組織病理及び好中球の浸潤を減らすことが示された。

【 0 0 0 8 】

I L - 1 1 の拮抗作用は、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、鼻炎、アレルギー性及びアトピー性の皮膚炎を含む T h 2 が介在する障害を治療する方法としても提案されている。この点で、シグナル伝達を誘導しない I L - 1 1 の変異体形態を用いて I L - 1 1 のシグナル伝達を阻止することは喘息のマウスモデルにて治療利益があると示された。

20

【 0 0 0 9 】

I L - 1 1 及び / 又は I L - 1 1 R は肝臓癌、膵臓癌、胃癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌で過剰発現される。さらに上記で考察されたように、I L - 1 1 が誘導する g p 1 3 0 の二量体化は S T A T 3 の活性化をもたらし、それは血管形成 (たとえば、V E G F)、細胞周期の進行 (たとえば、サイクリン D 1) 及び細胞の生き残り (たとえば、B c l - X L、サバイバル) に関連する遺伝子の発現を誘導する。持続する S T A T 3 の活性は血液悪性腫瘍及び上皮起源の腫瘍に関連すると思われる。過剰な S T A T 3 の活性化はマウスにて胃細胞の増殖及び生き残りを促進し、胃の血管形成の増加と関連し、胃の腫瘍形成をもたらす。しかしながら、胃の炎症、肥厚及び腫瘍形成は I L - 1 1 非応答性マウス又は I L - 1 1 の非シグナル伝達性変異体で処理したマウスにて抑制される。

30

【 0 0 1 0 】

I L - 1 1 はまた、たとえば、脂肪生成の阻害、悪液質 (たとえば、癌悪液質) の誘導、発熱反応の誘導、細胞外マトリクス代謝の調節、急性期反応物質の刺激及び胚の着床の他の生物過程にも関与する。

【 0 0 1 1 】

I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する試薬が、多数の多様な状態のいずれかにて治療利益を提供する潜在力のために望ましいことは上述から技量のある熟練者には明らかであろう。I L - 1 1 R に結合する試薬も、対象全体にわたって可溶性 I L - 1 1 に結合し、中和する必要性とは対照的に生体内で細胞を特異的に標的とすることが可能であるという利点を有するので、望ましい。

40

【 0 0 1 2 】

この望ましきにもかかわらず、I L - 1 1 R に結合する多数の試薬 (たとえば、抗体) は I L - 1 1 のシグナル伝達を中和しない。たとえば、B l a n c r a (J o u r n a l o f I m m u n o l o g i c a l M e t h o d s , 2 4 1 : 4 3 - 5 9 , 2 0 0 0) は、ヒト I L - 1 1 R に対して作製した 1 4 のマウスモノクローナル抗体のパネルを記載したが、それらのどれも I L - 1 1 が誘導した B a F 3 / g p 1 3 0 / I L - 1 1 R

50

細胞の増殖を阻害することができなかつたということは、抗体がIL-11のシグナル伝達を中和しないことを示している。市販されている抗IL-11R抗体、たとえば、Santa Cruz Biotechnology社から入手可能な4D12もIL-11のシグナル伝達を中和しない。

【発明の概要】

【0013】

本発明を作り出すことにおいて、本発明者らはIL-11Rに結合し、且つIL-11のシグナル伝達を中和する試薬（たとえば、抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質）を作出しようとした。本発明者らはそのような活性を有する一連の抗体を作出したが、そのうちの一部はIL-11のシグナル伝達を強く中和し、たとえば、IL-11依存性のBaF3細胞の増殖を妨げる。これらの抗体はヒトIL-11R（hIL-11R）及びカニクイザルIL-11R（cynoIL-11R）と交差反応性であることが示されたということは、ヒト疾患の霊長類モデルでそれらを使用し得ることを意味する。抗体は重複するエピトープに結合することも見いだされた。次いで本発明者らはこれらの抗体の1つを親和性成熟させ、追加の望ましい特性、たとえば、IL-11のシグナル伝達の中和及び/又は改善された親和性及び/又はヒトの生殖系列に類似する配列（たとえば、ヒトに投与した場合、免疫応答を誘導する可能性が低い）を有する一連の追加の抗体を作出した。

10

【0014】

前述に基づいて、本発明者らは抗体の抗原結合ドメインを含むタンパク質を作出したが、該抗原結合ドメインはIL-11Rに結合する又は特異的に結合することが可能であり、IL-11のシグナル伝達を中和することが可能であることが技量のある熟練者には明らかであろう。

20

【0015】

一実施例では、本開示は、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、その際、該抗原結合ドメインはhIL-11R及びcynoIL-11Rに結合することが可能である。

【0016】

一実施例では、IL-11R結合タンパク質はヒトIL-11（hIL-11）及び/又はカニクイザルIL-11（cynoIL-11）のシグナル伝達を中和する。

30

【0017】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の IC_{50} にて、IL-11R及びgp130を発現しているBaF3細胞のIL-11（たとえば、hIL-11又はcynoIL-11）が介在する増殖を阻害する。一実施例では、 IC_{50} は $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。たとえば、 IC_{50} は $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下又は $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。一実施例では、 IC_{50} は $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下又は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。たとえば、 IC_{50} は $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。たとえば、 IC_{50} は $0.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下又は $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下又は $0.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。一実施例では、 IC_{50} は $0.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。一実施例では、上述の例のそれぞれに関連して、 IC_{50} は $10 \text{pg}/\text{ml}$ 以上又は $10 \text{ng}/\text{ml}$ 以上である。

40

【0018】

一実施例では、 IC_{50} は 10nM 以下である。たとえば、 IC_{50} は 8nM 以下又は 7nM 以下である。一実施例では、 IC_{50} は 6nM 以下又は 6.5nM 以下である。たとえば、 IC_{50} は 5nM 以下である。たとえば、 IC_{50} は 4.5nM 以下である。たとえば、 IC_{50} は 4nM 以下である。一実施例では、上述の例のそれぞれに関連して、 IC_{50} は 10pM 以上であることができる。

【0019】

50

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、抗体8E2（配列番号83で示される配列を含む重鎖及び配列番号84で示される配列を含む軽鎖を含む）よりも少なくとも約1.5倍大きいIC₅₀にて、IL-11R 及びgp130を発現しているBaF3細胞のIL-11（たとえば、hIL-11又はcynoIL-11）が介在する増殖を阻害する。一実施例では、IC₅₀は、抗体8E2よりも少なくとも約2倍大きく、又は少なくとも約2.5倍大きく、又は少なくとも約3倍大きい。

【0020】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、拮抗性hIL-11突然変異タンパク質（たとえば、配列番号110で示される配列を含む）よりも少なくとも約1.5倍大きく（すなわち、IC₅₀値が約1.5倍小さい）、又は少なくとも2倍大きく、又は3倍大きいIC₅₀にて、IL-11R 及びgp130を発現しているBaF3細胞のIL-11（たとえば、hIL-11）が介在する増殖を阻害し、その際、IC₅₀はnMで測定される。一実施例では、IC₅₀は突然変異タンパク質よりも少なくとも約3.5倍大きく又は少なくとも約4倍大きい。

10

【0021】

一実施例では、IC₅₀は、約0.3ng/mlのhIL-11～約5ng/mlのhIL-11の存在下（たとえば、約0.3ng/mlのhIL-11又は約0.5ng/mlのhIL-11又は約5ng/mlのhIL-11の存在下）にてIL-11R 及びgp130を発現しているBaF3細胞（たとえば、IL-11R 及び/又はgp130を発現するように遺伝子操作された）（たとえば、約1×10⁴細胞）を約48～50時間、又は約48時間又は約50時間培養することによって測定される。一実施例では、細胞は、IL-11の添加に先立って本開示のタンパク質の存在下で培養される（たとえば、約30分間）。一実施例では、増殖は培養の最後の6時間でのDNAへの3H-チミジンの取り込みを測定することによって判定される。cynoIL-11の中和を測定するために実施されるアッセイでは、約0.5ng/mlのcynoIL-11～約5ng/mlのcynoIL-11の存在下（たとえば、約0.5ng/mlのcynoIL-11又は約5ng/mlのcynoIL-11の存在下）で細胞を培養することができる。

20

【0022】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、配列番号86のポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルは配列番号3及び/又は85のポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルより低い。

30

【0023】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、配列番号89のポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルは配列番号3及び/又は85のポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルより低い。

40

【0024】

一実施例では、結合のレベルはポリペプチドを発現している細胞のウエスタンブロットによって及び/又は蛍光活性化細胞選別（FACS）によって判定する。

【0025】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質の配列番号86又は89のポリペプチドへの結合のレベルは、IL-11R 結合タンパク質の配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合に比べて、少なくとも約10倍又は20倍又は50倍又は100倍又は150倍又は200倍低下する。

【0026】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は配列番号86又は89のポリペプチド

50

に検出可能に結合しない。

【0027】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は配列番号87又は88のポリペプチドに結合する。たとえば、IL-11R 結合タンパク質の配列番号87又は88のポリペプチドへの結合のレベルは配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合のレベルに類似する又はほぼ同じである(たとえば、約20%又は15%又は10%又は5%の範囲内)。

【0028】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインはIL-11R の第1フィブロネクチンIIIドメイン内の残基を含むエピトープに結合する。

10

【0029】

一実施例では、エピトープはIL-11R の免疫グロブリン様ドメイン内及び第1フィブロネクチンIIIドメイン内の残基を含む。

【0030】

一実施例では、エピトープは配列番号1のアミノ酸111~215の間の残基を含む。

【0031】

一実施例では、エピトープは配列番号1のアミノ酸1~215の間の残基を含む。

【0032】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E2(配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

20

【0033】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E4(配列番号74で示される配列を含むV_H及び配列番号73で示される配列を含むV_Lを含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

30

【0034】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8D10(配列番号76で示される配列を含むV_H及び配列番号75で示される配列を含むV_Lを含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【0035】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E2(配列番号37で示される配列を含むV_Hを含む重鎖及びヒトIgG4の定常領域及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

40

【0036】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E4(配列番号74で示

50

される配列を含むV_Hを含む重鎖及びヒトIgG4の定常領域及び配列番号73で示される配列を含むV_Lを含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【0037】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8D10(配列番号76で示される配列を含むV_Hを含む重鎖及びヒトIgG4の定常領域及び配列番号75で示される配列を含むV_Lを含む軽鎖及びヒト軽鎖定常領域を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

10

【0038】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E2(配列番号83で示される配列を含む重鎖及び配列番号84で示される配列を含む軽鎖を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

【0039】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8E4(配列番号92で示される配列を含む重鎖及び配列番号91で示される配列を含む軽鎖を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

20

【0040】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該タンパク質は抗体8D10(配列番号94で示される配列を含む重鎖及び配列番号93で示される配列を含む軽鎖を含む)のhIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

30

【0041】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、IL-11R 結合タンパク質の配列番号95のポリペプチドへの結合のレベルはIL-11R 結合タンパク質の配列番号85のポリペプチドへの結合のレベルより低い。

【0042】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、IL-11R 結合タンパク質の配列番号96のポリペプチドへの結合のレベルはIL-11R 結合タンパク質の配列番号85のポリペプチドへの結合のレベルより低い。

40

【0043】

一実施例では、置換を含むポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルは少なくとも約1.5倍又は2倍低下する。

【0044】

一実施例では、置換を含むポリペプチドへのIL-11R 結合タンパク質の結合のレベルは少なくとも約3倍又は4倍又は5倍又は10倍低下する。

【0045】

50

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は置換を含むポリペプチドに検出可能に結合しない。

【0046】

－実施例では、結合のレベルはバイオセンサーを用いて、たとえば、表面プラズモン共鳴によって評価される。たとえば、IL-11R 結合タンパク質が固定化され、配列番号85、95又は96のポリペプチドへの結合のレベルが測定される。本明細書で例示されるように、幾つかの濃度で結合のレベルを評価することによって親和性を決定することができる。

【0047】

別の実施例では、結合のレベルはFACSを用いて評価される。たとえば、配列番号85、95又は96のポリペプチドを発現している細胞への、又は本明細書に記載される置換を含むIL-11R の形態へのIL-11R 結合タンパク質の結合。

10

【0048】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、配列番号95又は96のポリペプチドに結合する能力に比べて配列番号85のポリペプチドに優先的に結合する。

【0049】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、配列番号95のポリペプチドに結合する能力に比べて配列番号85のポリペプチドに優先的に結合する。

【0050】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、抗体8E2（配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む）及び/又は8E4（配列番号74で示される配列を含むV_H及び配列番号73で示される配列を含むV_Lを含む）及び/又は8D10（配列番号76で示される配列を含むV_H及び配列番号75で示される配列を含むV_Lを含む）の配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合的に阻害する。

20

【0051】

－実施例では、抗原結合ドメインは

(i) 配列番号97のポリペプチド及び/又は

(ii) 配列番号98のポリペプチド及び/又は

(iii) 配列番号99のポリペプチド

と交差反応する。

30

【0052】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、マウスIL-11R（配列番号82又は102）及び/又は配列番号90のポリペプチドに検出可能に結合しない。

【0053】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、マウスIL-11R（配列番号82又は102）及び/又は配列番号90のポリペプチドと交差反応する。

【0054】

－実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、ヒトIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドについて約 9×10^{-9} M以下の親和性定数(K_D)を有する。たとえば、 K_D は、約 8×10^{-9} M以下又は約 7×10^{-9} M以下又は約 6×10^{-9} M以下又は約 5×10^{-9} M以下である。－実施例では、 K_D は約 4.8×10^{-9} M以下である。

40

【0055】

別の実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、ヒトIL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドについて約 2×10^{-9} M以下の親和性定数(K_D)を有する。たとえば、 K_D は、約 1×10^{-9} M以下又は約 9×10^{-10} M以下又は約 8×10^{-10} M以下又は約 7×10^{-10} M以下である。－実施例では、 K_D は約 5×10^{-10} M以下である。－実施例では、 K_D は約 4×10^{-10} M以下である。－実施例では、 K_D は約 3×10^{-10} M以下である。－実施例では、 K_D は約 2×10^{-10} M以下である。

50

10^{-10} M以下である。一実施例では、 K_D は約 1.5×10^{-10} M以下である。

【0056】

一実施例では、前述の例のそれぞれに関連して K_D は 0.1×10^{-12} M以上又は 1×10^{-12} M以上であることができる。

【0057】

一実施例では、 K_D はバイオセンサーを用いて、たとえば、表面プラズモン共鳴によって評価される。たとえば、IL-11R 結合タンパク質が固定化され、配列番号85のポリペプチドへの結合のレベルが測定される。

【0058】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は約60 以上の温度遷移中点 (T_m) を有する。たとえば、 T_m は約61 以上であり、たとえば、約63 以上のような約62 以上である。たとえば、 T_m は約65 以上である。たとえば、 T_m は約69 以上である。たとえば、 T_m は約70 以上である。より高い T_m を有するタンパク質はさらに安定であると見なされ、それによってさらに良好な保存及び/又は投与の際の、たとえば、凝集による影響の低下を提供する。

【0059】

本開示はさらに又は代わりに、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは

(i) 配列番号37のアミノ酸31~35の間で示される配列に対して少なくとも約40%同一である(又は50%同一である又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含む相補性決定領域(CDR)1と、配列番号37のアミノ酸50~66の間で示される配列に対して少なくとも約76%同一である(又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR2と、配列番号37のアミノ酸99~107の間で示される配列に対して少なくとも約55%同一である(又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR3とを含む V_H ;

(ii) 配列番号37で示される配列に対して少なくとも約95%又は96%又は97%又は98%又は99%同一である配列を含む V_H ;

(iii) 配列番号5のアミノ酸24~34の間で示される配列に対して少なくとも約45%同一である(又は50%同一である又は55%同一である又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR1と、配列番号5のアミノ酸50~56の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号5のアミノ酸89~97の間で示される配列に対して少なくとも約44%同一である(又は56%同一である又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR3とを含む V_L ;

(iv) 配列番号5で示される配列に対して少なくとも約94%同一である(又は95%同一である又は96%同一である又は97%同一である又は98%同一である又は99%同一である)配列を含む V_L ;

(v) 配列番号74のアミノ酸31~35の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号74のアミノ酸50~66の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号74のアミノ酸99~115の間で示される配列を含むCDR3とを含む V_H ;

(vi) 配列番号74で示される配列を含む V_H ;

(vii) 配列番号73のアミノ酸23~36の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号73のアミノ酸52~58の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号73の

10

20

30

40

50

アミノ酸 91 ~ 101 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_L ;

(viii) 配列番号 73 で示される配列を含む V_L ;

(ix) 配列番号 76 のアミノ酸 31 ~ 35 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 76 のアミノ酸 50 ~ 66 の間で示される配列を含む CDR2 と、配列番号 76 のアミノ酸 99 ~ 107 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_H ;

(x) 配列番号 76 で示される配列を含む V_H ;

(xi) 配列番号 75 のアミノ酸 24 ~ 34 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 75 のアミノ酸 50 ~ 57 の間で示される配列を含む CDR2 と、配列番号 75 のアミノ酸 89 ~ 97 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_L ;

(xii) 配列番号 75 で示される配列を含む V_L ;

(xiii) (i) で示される V_H と (iii) で示される V_L ;

(xiv) (i) で示される V_H と (iv) で示される V_L ;

(xv) (ii) で示される V_H と (iii) で示される V_L ;

(xvi) (ii) で示される V_H と (iv) で示される V_L ;

(xvii) (v) で示される V_H と (vii) で示される V_L ;

(xviii) (v) で示される V_H と (viii) で示される V_L ;

(xix) (vi) で示される V_H と (vii) で示される V_L ;

(xx) (vi) で示される V_H と (viii) で示される V_L ;

(xxi) (ix) で示される V_H と (xi) で示される V_L ;

(xxii) (ix) で示される V_H と (xii) で示される V_L ;

(xxiii) (x) で示される V_H と (xi) で示される V_L ; 又は

(xxiv) (x) で示される V_H と (xii) で示される V_L ;

の少なくとも 1 つを含む。

【0060】

—実施例では、抗原結合ドメインは

(i) 配列番号 37 のアミノ酸 31 ~ 35 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 37 のアミノ酸 50 ~ 66 の間で示される配列に対して少なくとも約 80 % 同一である (又は 90 % 同一である又は 95 % 同一である又は 98 % 同一である又は 99 % 同一である又は 100 % 同一である) 配列を含む CDR2 と、配列番号 37 のアミノ酸 99 ~ 107 の間で示される配列に対して少なくとも約 55 % 同一である (又は 60 % 同一である又は 70 % 同一である又は 80 % 同一である又は 90 % 同一である又は 95 % 同一である又は 98 % 同一である又は 99 % 同一である又は 100 % 同一である) 配列を含む CDR3 とを含む V_H 及び配列番号 5 のアミノ酸 24 ~ 34 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 5 のアミノ酸 50 ~ 56 の間で示される配列を含む CDR2 と、配列番号 5 のアミノ酸 89 ~ 97 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_L 若しくは配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(ii) 配列番号 37 のアミノ酸 31 ~ 35 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 37 のアミノ酸 50 ~ 66 の間で示される配列に対して少なくとも約 80 % 同一である (又は 90 % 同一である又は 95 % 同一である又は 98 % 同一である又は 99 % 同一である又は 100 % 同一である) 配列を含む CDR2 と、配列番号 37 のアミノ酸 99 ~ 107 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_H 及び配列番号 5 のアミノ酸 24 ~ 34 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 5 のアミノ酸 50 ~ 56 の間で示される配列を含む CDR2 と、配列番号 5 のアミノ酸 89 ~ 97 の間で示される配列を含む CDR3 とを含む V_L 若しくは配列番号 5 で示される配列を含む V_L ; 又は

(iii) 配列番号 37 のアミノ酸 31 ~ 35 の間で示される配列を含む CDR1 と、配列番号 37 のアミノ酸 50 ~ 66 の間で示される配列を含む CDR2 と、配列番号 37 のアミノ酸 99 ~ 107 の間で示される配列に対して少なくとも約 55 % 同一である (又は 60 % 同一である又は 70 % 同一である又は 80 % 同一である又は 90 % 同一である又は 95 % 同一である又は 98 % 同一である又は 99 % 同一である又は 100 % 同一である) 配列を含む CDR3 とを含む V_H 及び配列番号 5 のアミノ酸 24 ~ 34 の間で示される配

10

20

30

40

50

列を含むCDR1と、配列番号5のアミノ酸50～56の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号5のアミノ酸89～97の間で示される配列を含むCDR3とを含むV_L若しくは配列番号5で示される配列を含むV_L；を含む。

【0061】

一実施例では、抗原結合ドメインは、

(i) 配列番号37のアミノ酸31～35の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号37のアミノ酸50～66の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号37のアミノ酸99～107の間で示される配列を含むCDR3と含むV_H若しくは配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5のアミノ酸24～34の間で示される配列に対して少なくとも約54%同一である(又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR1と、配列番号5のアミノ酸50～56の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号5のアミノ酸89～97の間で示される配列に対して少なくとも約66%同一である(又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR3と含むV_L；

10

(ii) 配列番号37のアミノ酸31～35の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号37のアミノ酸50～66の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号37のアミノ酸99～107の間で示される配列を含むCDR3と含むV_H若しくは配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5のアミノ酸24～34の間で示される配列に対して少なくとも約54%同一である(又は60%同一である又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR1と、配列番号5のアミノ酸50～56の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号5のアミノ酸89～97の間で示される配列を含むCDR3とを含むV_L；又は

20

(iii) 配列番号37のアミノ酸31～35の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号37のアミノ酸50～66の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号37のアミノ酸99～107の間で示される配列を含むCDR3と含むV_H若しくは配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5のアミノ酸24～34の間で示される配列を含むCDR1と、配列番号5のアミノ酸50～56の間で示される配列を含むCDR2と、配列番号5のアミノ酸89～97の間で示される配列に対して少なくとも約66%同一である(又は70%同一である又は80%同一である又は90%同一である又は95%同一である又は98%同一である又は99%同一である又は100%同一である)配列を含むCDR3と含むV_L；を含む。

30

【0062】

一実施例では、タンパク質は、抗体8E2のV_LのCDR1とCDR2とCDR3を含むV_L及び抗体8E2のV_HのCDR1とCDR2を含むV_Hを含む。

【0063】

一実施例では、タンパク質は、抗体8E2のV_LのCDR1とCDR2とCDR3を含むV_L及びCDR1及び抗体8E2のV_HのCDR1とCDR3を含むV_Hを含む。

40

【0064】

一実施例では、タンパク質は、抗体8E2のV_LのCDR1とCDR2とCDR3を含むV_L及び抗体8E2のV_HのCDR2とCDR3を含むV_Hを含む。

【0065】

一実施例では、タンパク質は、抗体8E2のV_LのCDR1とCDR3を含むV_L及び抗体8E2のV_HのCDR1とCDR2とCDR3を含むV_Hを含む。

【0066】

一実施例では、抗原結合ドメインは

(i) 配列番号71で示される配列を含むV_H及び配列番号35で示される配列を含むV_L；又は

50

(i i) 配列番号 7 2 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 3 6 で示される配列を含む V_L ; を含む。

【 0 0 6 7 】

そのような I L - 1 1 R 結合タンパク質は、本明細書で記載される機能的な活性のいずれか 1 以上、たとえば、上記で記載されるような置換を含む配列番号 3 のポリペプチドの結合のレベルに比べて配列番号 3 のポリペプチドへの優先的な結合を示すことができる。

【 0 0 6 8 】

－実施例では、引用される配列と I L - 1 1 R 結合タンパク質の間の差異は置換である。

10

【 0 0 6 9 】

技量のある熟練者は、たとえば、可変領域含有タンパク質のフレームワーク領域の中で、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質への突然変異の部位を決定することが可能である。さらに、本発明者らは、変異させることができる V_H の C D R 1、C D R 2 及び / 又は C D R 3 及び V_L の C D R 1 及び / 又は C D R 3 における多数の部位、ならびに本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質の活性を維持する又は改善する多数の変異を同定している。たとえば、突然変異、たとえば、置換は、抗体 8 E 2 の H C D R 1 及び / 又は H C D R 2 の 1 以上 (たとえば、2 又は 3 又は 4) 及び / 又は H C D R 3 の 6 つの N 末端残基又は 6 つの C 末端残基の 1 以上 (たとえば、2 又は 3 又は 4 又は 5 又は 6) の中にある。たとえば、突然変異、たとえば、置換は、抗体 8 E 2 の L C D R 1 の 6 つの C 末端アミノ酸の少なくとも 1 (たとえば、2 又は 3 又は 4 又は 5 又は 6) 及び / 又は L C D R 3 の 5 つの C 末端の少なくとも 1 (たとえば、2 又は 3 又は 4 又は 5) の中にある。

20

【 0 0 7 0 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列 Q A S Q D $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6$ (配列番号 7 7) を含む軽鎖 C D R 1 を含み、その際、 $X_1 = I$ 又は V ; $X_2 = N$ 又は D 又は G 又は S 又は A 又は H ; $X_3 = N$ 又は Y 又は I 又は K 又は M 又は Q 又は G 又は H ; $X_4 = Y$ 又は W ; $X_5 = L$ 又は V 又は I 又は M 及び $X_6 = N$ 又は E である。

【 0 0 7 1 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列 $X_1 Q X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 P X_7$ (配列番号 7 8) を含む軽鎖 C D R 3 を含み、その際、 $X_1 = Q$ 又は E 又は S 又は T ; $X_2 = Y$ 又は H 又は F 又は N 又は S 又は W ; $X_3 = D$ 又は E ; $X_4 = N$ 、 D 、 F 、 S 、 E 又は T ; $X_5 = L$ 又は Q ; $X_6 = S$ 又は A 又は W 又は T 又は M 又は Q 及び $X_7 = T$ 又は E 又は F 又は A 又は L 又は F 又は N 又は Q である。

30

【 0 0 7 2 】

－実施例では X_1 は Q であり、 X_2 は Y である。

【 0 0 7 3 】

－実施例では X_6 は S であり、 X_7 は T である。

【 0 0 7 4 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列 $X_1 X_2 S X_3 X_4$ を含む重鎖 C D R 1 を含み、その際、 $X_1 = W$ 又は R ; $X_2 = Y$ 又は W 又は F ; $X_4 = M$ 又は I 又は V 又は T 又は L 及び $X_5 = T$ 又は A である。

40

【 0 0 7 5 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列 S I V P $X_1 X_2 X_3 X_4 T Q Y A D S V K G$ を含む重鎖 C D R 2 を含み、その際、 $X_1 = S$ 又は W 又は Y 又は H ; $X_2 = G$ 又は A ; $X_3 = G$ 又は D 又は T 及び $X_4 = H$ 又は Y 又は L 又は I 又は F である。

【 0 0 7 6 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列 $X_1 X_2 X_3 W G X_4 F X_5 X_6$ を含む重鎖 C D R 3 を含み、その際、 $X_1 = G$ 又は P ; $X_2 = P$ 又は E 又は V 又は L 又は N 又は H ; $X_3 = G$ 又は D ; $X_4 = S$ 又は M 又は R 又は L ; $X_5 = D$ 又は A 又は

50

W及びX₆ = L又はV又はF又はQ又はE又はY又はTである。

【0077】

一実施例では、X₁はGであり、X₂はPであり、X₃はGである。

【0078】

一実施例では、X₅はDであり、X₆はLである。

【0079】

一実施例では、IL-11R 結合タンパク質は前述のコンセンサス配列の1つをCDRとして含み、残りのCDRは抗体8E2に由来する。

【0080】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは配列番号37~70、74又は76のいずれか1つで示される配列を含むV_H及び/又は配列番号5~34、73又は75のいずれか1つで示される配列を含むV_Lを含む。

10

【0081】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは

(i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

20

(ii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(iii) 配列番号38で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(iv) 配列番号38で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(v) 配列番号39で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

30

(vi) 配列番号39で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(vii) 配列番号40で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(viii) 配列番号40で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(ix) 配列番号41で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

40

(x) 配列番号41で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xi) 配列番号42で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xii) 配列番号42で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xiii) 配列番号43で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及

50

- び3を含む V_L ;
- (xiv) 配列番号43で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xv) 配列番号44で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (xvi) 配列番号44で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xvii) 配列番号45で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 10
- (xviii) 配列番号45で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xix) 配列番号46で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (xx) 配列番号46で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxi) 配列番号47で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 20
- (xxii) 配列番号47で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxiii) 配列番号48で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (xxiv) 配列番号48で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxv) 配列番号49で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 30
- (xxvi) 配列番号49で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxvii) 配列番号50で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (xxviii) 配列番号50で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxix) 配列番号51で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 40
- (xxx) 配列番号51で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxxi) 配列番号52で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (xxxii) 配列番号52で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (xxxiii) 配列番号53で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、 50

- 2 及び 3 を含む V_L ;
 (x x x i v) 配列番号 5 3 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x x x v) 配列番号 5 4 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
 (x x x v i) 配列番号 5 4 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x x x v i i) 配列番号 5 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 10
 (x x x v i i i) 配列番号 5 5 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x x x i x) 配列番号 5 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
 (x l) 配列番号 5 6 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x l i) 配列番号 5 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 20
 (x l i i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x l i i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
 (x l i v) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x l v) 配列番号 5 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 30
 (x l v i) 配列番号 5 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x l v i i) 配列番号 6 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
 (x l v i i i) 配列番号 6 0 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (x l i x) 配列番号 6 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 40
 (l) 配列番号 6 1 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (l i) 配列番号 6 2 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
 (l i i) 配列番号 6 2 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
 (l i i i) 配列番号 6 3 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及 50

- び3を含む V_L ;
- (1iv) 配列番号63で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lv) 配列番号64で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (lvi) 配列番号64で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lvii) 配列番号65で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 10
- (lviii) 配列番号65で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lix) 配列番号66で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (lx) 配列番号66で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lxi) 配列番号67で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 20
- (lxii) 配列番号67で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lxiii) 配列番号68で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (lxiv) 配列番号68で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lxv) 配列番号69で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 30
- (lxvi) 配列番号69で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lxvii) 配列番号70で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (lxviii) 配列番号37で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lixix) 配列番号70で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ; 40
- (lxxx) 配列番号70で示される配列を含む V_H 及び配列番号5で示される配列を含む V_L ;
- (lxxxi) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号6で示される配列のCDR1、2及び3を含む V_L ;
- (lxxxii) 配列番号37で示される配列を含む V_H 及び配列番号6で示される配列を含む V_L ;
- (lxxxiii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号7で示される配列のCDR1、 50

- 2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times i v$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 7 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times v$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times v i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times v i i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times v i i i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 9 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times i x$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times x$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 0 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times x i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times x i i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 1 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times x i i i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 2 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times x i v$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 2 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times x v$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 3 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times x v i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 3 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times x v i i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 4 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($1 \times \times x v i i i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 4 で示される配列を含む V_L ;
- ($1 \times \times x i x$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($x c$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L ;
- ($x c i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- ($x c i i$) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L ;
- ($x c i i i$) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 7 で示される配列の C D R 1、

- 2 及び 3 を含む V_L ;
- (x c i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 7 で示される配列を含む V_L ;
- (x c v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (x c v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L ;
- (x c v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 10
- (x c v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 9 で示される配列を含む V_L ;
- (x c i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (c) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 0 で示される配列を含む V_L ;
- (c i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 20
- (c i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 1 で示される配列を含む V_L ;
- (c i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 2 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (c i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 2 で示される配列を含む V_L ;
- (c v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 3 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 30
- (c v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 3 で示される配列を含む V_L ;
- (c v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 4 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (c v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 4 で示される配列を含む V_L ;
- (c i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 40
- (c x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 5 で示される配列を含む V_L ;
- (c x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;
- (c x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 6 で示される配列を含む V_L ;
- (c x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 7 で示される配列の C D R 1、 50

2及び3を含むV_L；

(c x i v) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号27で示される配列を含むV_L；

(c x v) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号28で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x v i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号28で示される配列を含むV_L；

(c x v i i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号29で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x v i i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号29で示される配列を含むV_L；

(c x i x) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号30で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x x) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号30で示される配列を含むV_L；

(c x x i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号31で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x x i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号31で示される配列を含むV_L；

(c x x i i i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号32で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x x i v) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号32で示される配列を含むV_L；

(c x x v) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号33で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(c x x v i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号33で示される配列を含むV_L；

(c x x v i i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号34で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；又は

(c x x v i i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号34で示される配列を含むV_L；を含む。

【0082】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは

(i) 配列番号49で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(i i) 配列番号49で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(i i i) 配列番号53で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

10

20

30

40

50

(i v) 配列番号 5 3 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v) 配列番号 5 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(v i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(v i i i) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;

(x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L ;

(x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L ;

(x v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L ;

(x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 又は

(x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列を含む V_L ; を含む。

【 0 0 8 3 】

一実施例では、C D R は以下のとおりである :

(i) 重鎖 C D R 1 : 引用された配列のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 ;

(i i) 重鎖 C D R 2 : 引用された配列のアミノ酸 5 0 ~ 6 6 (任意で、5 つの C 末端アミノ酸のいずれか 1 以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される) ;

(i i i) 重鎖 C D R 3 : 引用された配列のアミノ酸 9 9 ~ 1 0 7 ;

(i v) 軽鎖 C D R 1 : 引用された配列のアミノ酸 2 4 ~ 3 4 ;

(v) 軽鎖 C D R 2 : 引用された配列のアミノ酸 5 0 ~ 5 6 ; 及び

(v i) 軽鎖 C D R 3 : 引用された配列のアミノ酸 8 9 ~ 9 7 。

【 0 0 8 4 】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む I L - 1 1 R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは I L - 1 1 R に結合し又は特異的に結合し、I L - 1 1 のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 4 9 で示される配列の C D R

10

20

30

40

50

1、2及び3を含むV_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_Lを含む。

【0085】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号49で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む。

【0086】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号53で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_Lを含む。

10

【0087】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号53で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む。

【0088】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号57で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_Lを含む。

20

【0089】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号57で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む。

【0090】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号58で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_Lを含む。

30

【0091】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号58で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_Lを含む。

40

【0092】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号8で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_Lを含む。

【0093】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインはIL-11Rに結合し又は特異的に結合し、IL-11のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号37で示される配列を含むV

50

V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L を含む。

【0094】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む（任意で $C D R 1$ に対して N 末端のアミノ酸も含む） V_H 及び配列番号 15 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0095】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 15 で示される配列を含む V_L を含む。

10

【0096】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む（任意で $C D R 1$ に対して N 末端のアミノ酸も含む） V_H 及び配列番号 16 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0097】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 16 で示される配列を含む V_L を含む。

20

【0098】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む（任意で $C D R 1$ に対して N 末端のアミノ酸も含む） V_H 及び配列番号 18 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0099】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 18 で示される配列を含む V_L を含む。

30

【0100】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む（任意で $C D R 1$ に対して N 末端のアミノ酸も含む） V_H 及び配列番号 29 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含む V_L を含む。

40

【0101】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 29 で示される配列を含む V_L を含む。

【0102】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む $I L - 1 1 R$ 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは $I L - 1 1 R$ に結合し又は特異的に結合し、 $I L - 1 1$ のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 37 で示される配列を含む V_H を含む。一実施例では、 V_L は配列番号 18 で示される配列の $C D R 1$ 、2 及び 3 を含

50

む。

【0103】

本開示はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む I L - 1 1 R 結合タンパク質を提供し、その際、抗原結合ドメインは I L - 1 1 R に結合し又は特異的に結合し、I L - 1 1 のシグナル伝達を中和し、該抗原結合ドメインは、配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L を含む。一実施例では、V_H は配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む。

【0104】

一実施例では、C D R は以下のとおりである：

- (i) 重鎖 C D R 1 : 引用された配列のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 ;
- (i i) 重鎖 C D R 2 : 引用された配列のアミノ酸 5 0 ~ 6 6 (任意で、5 つの C 末端アミノ酸のいずれか 1 以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される) ;
- (i i i) 重鎖 C D R 3 : 引用された配列のアミノ酸 9 9 ~ 1 0 7 ;
- (i v) 軽鎖 C D R 1 : 引用された配列のアミノ酸 2 4 ~ 3 4 ;
- (v) 軽鎖 C D R 2 : 引用された配列のアミノ酸 5 0 ~ 5 6 ; 及び
- (v i) 軽鎖 C D R 3 : 引用された配列のアミノ酸 8 9 ~ 9 7 。

10

【0105】

一実施例では、本明細書で記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質は少なくとも V_H 及び V_L を含み、該 V_H 及び V_L は結合して抗原結合ドメインを含む F v を形成する。技量のある熟練者は抗原結合ドメインが抗体の結合部位を含むことを理解するであろう。

20

【0106】

一実施例では、V_H 及び V_L は一本のポリペプチド鎖中にある。たとえば、タンパク質は

- (i) 単鎖 F v 断片 (s c F v) ;
- (i i) 二量体 s c F v (d i - s c F v) ;
- (i i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ、又は
- (i v) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ ; である。

30

【0107】

一実施例では、V_H 及び V_L は別々のポリペプチド鎖中にある。

【0108】

たとえば、タンパク質は

- (i) 二重特異性抗体 ;
- (i i) 三重特異性抗体 ;
- (i i i) 四重特異性抗体 ;
- (i v) F a b ;
- (v) F (a b ')₂ ;
- (v i) F v
- (v i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) ~ (v i) の 1 つ ;
- (v i i i) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) ~ (v i) の 1 つ ; である。

40

【0109】

(前の 2 つのリストで記載された) 前述のタンパク質も抗体の抗原結合ドメインと呼ぶことができる。

【0110】

一実施例では、タンパク質は抗体、たとえば、モノクローナル抗体である。一実施例では、抗体は裸の抗体である。

【0111】

50

一実施例では、タンパク質（又は抗体）は、キメラであり、脱免疫化され、ヒト化され、ヒトのものであり、又は霊長類化される。

【0112】

一実施例では、タンパク質又は抗体はヒトのものである。

【0113】

本開示はさらに又は代わりに、IL-11R に結合し且つIL-11のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、

(i) 配列番号49で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

10

(ii) 配列番号49で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(iii) 配列番号53で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(iv) 配列番号53で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(v) 配列番号57で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

20

(vi) 配列番号57で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(vii) 配列番号58で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(viii) 配列番号58で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L；

(ix) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号8で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

30

(x) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号8で示される配列を含むV_L；

(xi) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号15で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(xii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号15で示される配列を含むV_L；

(xiii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号16で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

40

(xiv) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号16で示される配列を含むV_L；

(xv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号18で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；

(xvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号18で示される配列を含むV_L；

(xvii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む（任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む）V_H及び配列番号29で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L；又は

50

(x v i i i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 29 で示される配列を含む V_L ; を含む。

【0114】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 37 で示される配列を含む V_H を含む。一実施例では、 V_L は配列番号 18 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む。

(x i x) 本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 18 で示される配列を含む V_L を含む。一実施例では、 V_H は配列番号 37 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む。

【0115】

一実施例では、CDR は以下のとおりである：

- (i) 重鎖 CDR 1：引用された配列のアミノ酸 31 ~ 35；
- (ii) 重鎖 CDR 2：引用された配列のアミノ酸 50 ~ 66 (任意で、5つのC末端アミノ酸のいずれか1以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される)；
- (iii) 重鎖 CDR 3：引用された配列のアミノ酸 99 ~ 107；
- (iv) 軽鎖 CDR 1：引用された配列のアミノ酸 24 ~ 34；
- (v) 軽鎖 CDR 2：引用された配列のアミノ酸 50 ~ 56；及び
- (vi) 軽鎖 CDR 3：引用された配列のアミノ酸 89 ~ 97。

【0116】

例となる V_H 及び V_L の配列を表 1 に示す。

【0117】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 49 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む (任意で CDR 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0118】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 49 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L を含む。

【0119】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 53 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む (任意で CDR 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0120】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 53 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L を含む。

【0121】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 57 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む (任意で CDR 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【0122】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 57 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L を含む。

【0123】

本開示はまた、IL-11R に結合し且つ IL-11 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 58 で示される配列の CDR 1、2 及び 3 を含む (任意で

10

20

30

40

50

C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【 0 1 2 4 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L を含む。

【 0 1 2 5 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

10

【 0 1 2 6 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L を含む。

【 0 1 2 7 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

20

【 0 1 2 8 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L を含む。

【 0 1 2 9 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【 0 1 3 0 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L を含む。

30

【 0 1 3 1 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【 0 1 3 2 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L を含む。

40

【 0 1 3 3 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L を含む。

【 0 1 3 4 】

本開示はまた、I L - 1 1 R に結合し且つ I L - 1 1 のシグナル伝達を中和する抗体を提供し、該抗体は、配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 9 で示され

50

る配列を含む V_L を含む。

【0135】

一実施例では、CDRは以下のとおりである：

- (i) 重鎖CDR1：引用された配列のアミノ酸31～35；
- (ii) 重鎖CDR2：引用された配列のアミノ酸50～66（任意で、5つのC末端アミノ酸のいずれか1以上が別の天然に存在するアミノ酸で置換される）；
- (iii) 重鎖CDR3：引用された配列のアミノ酸99～107；
- (iv) 軽鎖CDR1：引用された配列のアミノ酸24～34；
- (v) 軽鎖CDR2：引用された配列のアミノ酸50～56；及び
- (vi) 軽鎖CDR3：引用された配列のアミノ酸89～97。

10

【0136】

IL-11R 「に結合する」タンパク質又は抗体への本明細書での参照は、「特異的に」IL-11Rに「結合する」又はIL-11R「に特異的に結合する」タンパク質又は抗体に対する文字通りの支持を提供する。

【0137】

本開示はまた前述の抗体の抗原結合ドメイン又は抗原結合断片も提供する。

【0138】

一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体は、ヒト定常領域、たとえば、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4のIgGの定常領域を含む。 V_H 及び V_L を含むタンパク質又は抗体の場合、 V_H は重鎖定常領域に連結することができ、 V_L は軽鎖定常領域に連結することができる。

20

【0139】

本開示の全抗体（又は定常領域若しくは C_H3 を含むIL-11R結合タンパク質）の重鎖定常領域のC末端リジンは、たとえば、抗体又はタンパク質の製造又は精製の間に又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって取り除かれ得る。従って、全抗体（又はIL-11R結合タンパク質）は、C末端のリジン残基がすべて取り除かれた集団、C末端のリジン残基が取り除かれない集団、及び/又はC末端のリジン残基を伴った又は伴わないタンパク質の混合物を有する集団を含み得る。一部の実施例では、集団はさらに、重鎖定常領域の一方でC末端のリジン残基が取り除かれるタンパク質を含み得る。同様に、全抗体の組成物は、C末端のリジン残基を伴った又は伴わない抗体集団の同一の又は類似の混合体を含み得る。

30

【0140】

一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体は、IgG4抗体の定常領域又はIgG4抗体の安定化された定常領域を含む。一実施例では、タンパク質又は抗体は241位でプロリンを持つ（Kabatsの番号付け方式（Kabats et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987 and/or 1991）に従って）IgG4の定常領域を含む。

【0141】

一実施例では、重鎖定常領域は配列番号83の119位から445位までの配列を含む。一実施例では、本明細書で記載されるタンパク質又は抗体又は本明細書で記載されるタンパク質又は抗体の組成物は、C末端のリジン残基を伴った又は伴わない配列の混合物を完全に又は部分的に含む、安定化された重鎖定常領域を含む重鎖定常領域を含む。

40

【0142】

一実施例では、本開示の抗体は、IgG4定常領域又は安定化されたIgG4定常領域（たとえば、上述のような）に連結された又は融合された本明細書で開示される V_H を含み、 V_L は軽鎖定常領域に連結されている又は融合されている。

【0143】

本開示のIL-11R結合タンパク質の機能的特徴を利用して本開示の抗体を準用す

50

るであろう。

【0144】

一実施例では、本明細書で記載されるようなIL-11R 結合タンパク質又は抗体は単離される及び/又は組換えである。

【0145】

一実施例では、本開示のIL-11R 結合タンパク質又は抗体は、別の化合物、たとえば、検出可能な標識、又はたとえば、ポリエチレングリコール若しくはアルブミン結合タンパク質などのタンパク質又は抗体の半減期を延ばす化合物に結合される。他の好適な化合物は本明細書で記載される。

【0146】

本開示はまた本開示のIL-11R 結合タンパク質若しくは抗体をコードする核酸又はそのポリペプチドも提供する。

【0147】

一実施例では、そのような核酸は、その核酸がプロモータに操作可能に連結される発現構築物に含まれる。そのような発現構築物はベクター、たとえば、プラスミドであることができる。

【0148】

単一のポリペプチド鎖IL-11R 結合タンパク質に関する本開示の実施例では、発現構築物はそのポリペプチド鎖をコードする核酸に連結されたプロモータを含み得る。

【0149】

IL-11R 結合タンパク質を形成する複数のポリペプチド鎖に関する本開示の実施例では、発現構築物は、たとえば、プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸及び、たとえば、プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を含む。

【0150】

別の実施例では、発現構築物は、たとえば、5'から3'の順序で以下の操作可能に連結された成分：

(i) プロモータと；

(ii) 第1のポリペプチドをコードする核酸と；

(iii) 内部リボソーム侵入部位と；

(iv) 第2のポリペプチドをコードする核酸と

を含む2シストロン性の発現構築物であり、

その際、第1のポリペプチドはV_Hを含み、第2のポリペプチドはV_Lを含み、逆も同様である。

【0151】

本開示はまた、別々の発現構築物であって、その一方がV_Hを含む第1のポリペプチドをコードし、その他方がV_Lを含む第2のポリペプチドをコードする、別々の発現構築物も企図する。たとえば、本開示はまた、

(i) プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第1の発現構築物；及び

(ii) プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第2の発現構築物；を含む組成物も提供する。

【0152】

本開示はまた本開示のIL-11R 結合タンパク質を発現する単離された又は組換えの細胞も提供する。

【0153】

一実施例では、細胞は、本開示の発現構築物、又は

(i) プロモータに操作可能に連結されたV_Hを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第1の発現構築物；及び

(ii) プロモータに操作可能に連結されたV_Lを含むポリペプチドをコードする核酸を

10

20

30

40

50

含む第2の発現構築物；を含み、
その際、第1と第2のポリペプチドが会合して本開示のIL-11R 結合タンパク質を形成する。

【0154】

本開示の細胞の例には、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞又は哺乳類細胞が挙げられる。

【0155】

本開示はさらに本開示のIL-11R 結合タンパク質又は抗体を作出する方法を提供する。たとえば、そのような方法には、IL-11R 結合タンパク質又は抗体が産生されるのに十分な条件下で本開示の発現構築物を維持することが関与する。

【0156】

一実施例では、本開示のIL-11R 結合タンパク質又は抗体を作出する方法はIL-11R 結合タンパク質又は抗体が産生される及び任意で分泌されるのに十分な条件下で本開示の細胞を培養することを含む。

【0157】

一実施例では、本開示のIL-11R 結合タンパク質又は抗体を作出する方法はさらに、タンパク質又は抗体を単離すること、及び任意でIL-11R 結合タンパク質又は抗体を医薬組成物に製剤化することを含む。

【0158】

本開示はさらに、本開示のIL-11R 結合タンパク質又は抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成物を提供する。

【0159】

一実施例では、組成物は

- (i) 重鎖に由来するC末端のリジン残基を含む本開示の抗体；
 - (ii) 重鎖に由来するC末端のリジン残基を欠本開示の抗体；及び/又は
 - (iii) 一方の重鎖上でC末端のリジン残基を含み、別の(他方の)重鎖上でC末端のリジン残基を欠く本開示の抗体；
- 及び任意で薬学上許容可能な担体を含む。

【0160】

本開示はまた、対象にてIL-11が介在する疾患を治療する又は予防する方法を提供し、該方法は本開示のIL-11R 結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。この点で、IL-11R 結合タンパク質、抗体又は組成物を用いて疾患の再発を防ぐことができ、これは疾患を予防すると見なされる。

【0161】

一実施例では、IL-11が介在する疾患は自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である。

【0162】

例となる自己免疫性の疾患には、関節炎、炎症性大腸疾患及び乾癬が挙げられる。

【0163】

例となる炎症性の疾患には、感染誘導性の炎症(たとえば、結核菌が原因の炎症)、胃の炎症(たとえば、胃癌に関連する)、炎症性の気道の疾患(たとえば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎又はアレルギー)、又は炎症性皮膚炎(たとえば、アトピー性皮膚炎)が挙げられる。

【0164】

例となる消耗性の疾患には悪液質(たとえば、癌の悪液質又は腎不全が原因の悪液質)又はサルコペニアが挙げられる。

【0165】

例となる骨の疾患には、骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症を含む)、骨折、癌(転移性骨癌、骨髄腫又は骨のパジェット病)が原因で生じる骨吸収/損傷、及び癌の治療(たとえば、化学療法、ホルモン除去又はホルモン阻害)が原因で生じる骨吸収/損傷が挙げられる。

【0166】

10

20

30

40

50

例となる癌には血液癌、上皮起源の癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌が挙げられる。

【0167】

一実施例では、癌又は骨の疾患は癌の骨への転移である。

【0168】

本開示はまた、対象においてIL-11を阻害する又は中和する方法を提供し、該方法は本開示のIL-11R 結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。一実施例では、対象はIL-11が介在する疾患を患う。

【0169】

本開示はまた、対象において妊娠を防ぐ方法を提供し、該方法は本開示のIL-11R 結合タンパク質、抗体又は組成物を投与することを含む。

10

【0170】

一実施例では、本明細書で記載される方法は、約0.05mg/kg~30mg/kgの間のIL-11R 結合タンパク質又は抗体を投与することを含む。たとえば、0.1mg/kg~10mg/kgの間又は約0.2mg/kg~5mg/kgの間のIL-11R 結合タンパク質又は抗体を投与することを含む方法。一実施例では、方法は、約0.5~2mg/kgのIL-11R 結合タンパク質又は抗体を投与することを含む。

【0171】

本開示はまた、医薬における任意の例における本明細書で記載されるようなIL-11R 結合タンパク質又は抗体の使用を提供する。

20

【0172】

本開示はまた、IL-11が介在する疾患を治療するための薬物の製造における任意の例に従った本明細書で記載されるようなIL-11R 結合タンパク質又は抗体の使用を提供する。例となる疾患は本明細書で記載される。

【0173】

本開示はまた、IL-11R を発現する細胞に関連するIL-11が介在する疾患を限局する及び/又は検出する及び/又は診断する及び/又は予後診断する方法を提供し、該方法は、存在するならば、IL-11R を発現する細胞に結合する本明細書で記載されるようなIL-11R 結合タンパク質又は抗体を生体内で検出することを含み、その際、IL-11R 結合タンパク質又は抗体は検出可能なタグに結合される。

30

【0174】

一実施例では、方法はさらに対象にIL-11R 結合タンパク質を投与することを含む。

【0175】

本開示はまた、試料においてIL-11R を検出する又はIL-11R を発現している細胞を検出する方法を提供し、該方法は、複合体が形成するような任意の例に従って本明細書で記載されるようなタンパク質又は抗体に試料を接触させることと、複合体を検出することを含み、その際、複合体の検出は試料におけるIL-11R 又はIL-11R を発現している細胞を示す。一実施例では、方法は生体外又は試験管内で実施される。

40

【0176】

本開示はまた、IL-11が介在する疾患を診断する又は予後診断する方法を提供し、該方法は、IL-11R を検出する又はIL-11R を発現している細胞を検出する任意の例に従って本明細書で記載されるような方法を実施することを含み、その際、IL-11R 又はIL-11R を発現している細胞の検出は疾患の診断又は予後診断である。一実施例では、方法は生体外又は試験管内で実施される。例となるIL-11が介在する疾患は本明細書で記載される。

【0177】

本開示はまた、本明細書で記載されるような方法での使用のための、任意で指示書と共に包装される、任意の例に従って本明細書で記載されるようなIL-11R 結合タンバ

50

ク質又は抗体を含むキット（たとえば、包装又は製造物品）も提供する。

【 0 1 7 8 】

配列表へのカギ

配列番号 1 : ヒトプレ - I L - 1 1 R のアミノ酸配列

配列番号 2 : カニクイザルプレ - I L - 1 1 R のアミノ酸配列

配列番号 3 : 配列番号 1 のアミノ酸 2 3 ~ 3 6 3 を含むポリペプチドのアミノ酸配列、
× H I S タグ及び配列番号 1 の 2 4 8 位に相当する位置でのセリン（「W T F / L」とも呼ばれる）

配列番号 4 : ヒト g p 1 3 0 のアミノ酸配列

配列番号 5 : 抗体 8 E 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

10

配列番号 6 : 抗体 T S - 3 0 3 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 7 : 抗体 T S - 3 0 5 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 8 : 抗体 T S - 3 0 6 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 9 : 抗体 T S - 3 0 7 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 0 : 抗体 T S - 3 1 0 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 1 : 抗体 T S - 3 1 1 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 2 : 抗体 T S - 3 1 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 3 : 抗体 T S - 3 1 3 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 4 : 抗体 T S - 3 2 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 5 : 抗体 T S - 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

20

配列番号 1 6 : 抗体 T S - 4 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 7 : 抗体 T S - 6 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 8 : 抗体 T S - 7 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 9 : 抗体 T S - 9 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 0 : 抗体 T S - 1 3 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 1 : 抗体 T S - 1 4 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 2 : 抗体 T S - 1 7 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 3 : 抗体 T S - 2 0 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 4 : 抗体 T S - 2 1 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 5 : 抗体 T S - 2 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

30

配列番号 2 6 : 抗体 T S - 2 9 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 7 : 抗体 T S - 3 2 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 8 : 抗体 T S - 4 9 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 9 : 抗体 T S - 5 1 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 0 : 抗体 T S - 5 5 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 1 : 抗体 T S - 5 7 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 2 : 抗体 T S - 5 8 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 3 : 抗体 T S - 6 3 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 4 : 抗体 T S - 6 4 の V_L 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 5 : 8 E 2 抗体及び誘導体の V_L 鎖のコンセンサスのアミノ酸配列

40

配列番号 3 6 : 8 E 2 抗体及び精選誘導体の V_L 鎖のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号 3 7 : 抗体 8 E 2 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 8 : 抗体 T S - 6 6 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 9 : 抗体 T S - 6 9 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 0 : 抗体 T S - 7 1 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 1 : 抗体 T S - 7 6 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 2 : 抗体 T S - 7 9 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 3 : 抗体 T S - 8 2 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 4 : 抗体 T S - 8 8 の V_H 鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 5 : 抗体 T S - 8 9 の V_H 鎖のアミノ酸配列

50

配列番号 46 : 抗体 TS - 91 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 47 : 抗体 TS - 92 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 48 : 抗体 TS - 97 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 49 : 抗体 TS - 101 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 50 : 抗体 TS - 103 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 51 : 抗体 TS - 104 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 52 : 抗体 TS - 107 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 53 : 抗体 TS - 108 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 54 : 抗体 TS - 115 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 55 : 抗体 TS - 129 の V _H 鎖のアミノ酸配列	10
配列番号 56 : 抗体 TS - 133 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 57 : 抗体 TS - 134 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 58 : 抗体 TS - 135 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 59 : 抗体 TS - 136 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 60 : 抗体 TS - 140 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 61 : 抗体 TS - 143 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 62 : 抗体 TS - 151 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 63 : 抗体 TS - 156 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 64 : 抗体 TS - 213 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 65 : 抗体 TS - 214 の V _H 鎖のアミノ酸配列	20
配列番号 66 : 抗体 TS - 215 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 67 : 抗体 TS - 218 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 68 : 抗体 TS - 221 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 69 : 抗体 TS - 222 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 70 : 抗体 TS - 224 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 71 : 8E2 抗体及び誘導体の V _H 鎖のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 72 : 8E2 抗体及び精選誘導体の V _H 鎖のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 73 : 抗体 8E4 の V _L 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 74 : 抗体 8E4 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 75 : 抗体 8D10 の V _L 鎖のアミノ酸配列	30
配列番号 76 : 抗体 8D10 の V _H 鎖のアミノ酸配列	
配列番号 77 : 8E2 抗体及び誘導体の V _L 鎖の CDR1 のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 78 : 8E2 抗体及び誘導体の V _L 鎖の CDR3 のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 79 : 8E2 抗体及び誘導体の V _H 鎖の CDR1 のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 80 : 8E2 抗体及び誘導体の V _H 鎖の CDR2 のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 81 : 8E2 抗体及び誘導体の V _H 鎖の CDR3 のコンセンサスのアミノ酸配列	
配列番号 82 : ハツカネズミプレ - IL - 11R のアミノ酸配列	
配列番号 83 : 抗体 8E2 の重鎖のアミノ酸配列	
配列番号 84 : 抗体 8E2 の軽鎖のアミノ酸配列	
配列番号 85 : ヒト IL - 11R (配列番号 1) のアミノ酸 23 ~ 318 を含むポリペプチドのアミノ酸配列、8 × HIS タグ及び配列番号 1 の 248 位に相当する位置でのセリン (「WT D1 / 2」とも呼ばれる)	40
配列番号 86 : ヒト IL - 11R (配列番号 1) のアミノ酸 23 ~ 110 及びハツカネズミ IL - 11R (配列番号 82) (配列番号 82 の 206 位に相当する位置にセリンがある) のアミノ酸 111 ~ 367 及び 8 × HIS タグを含むポリペプチドのアミノ酸配列	
配列番号 87 : ヒト IL - 11R (配列番号 1) のアミノ酸 23 ~ 215 及びハツカネズミ IL - 11R (配列番号 : 82) のアミノ酸 216 ~ 367 及び 8 × HIS タグを含むポリペプチドのアミノ酸配列	
配列番号 88 : ヒト IL - 11R (配列番号 1) (配列番号 1 の 248 位に相当する位	50

置にセリンがある)のアミノ酸23~318及びハツカネズミIL-11R (配列番号82)のアミノ酸319~367及び8×HISタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列
 配列番号89:ハツカネズミIL-11R (配列番号82)(配列番号82の206位に相当する位置にセリンがある)のアミノ酸24~215及びヒトIL-11R (配列番号1)のアミノ酸216~363及び8×HISタグを含むポリペプチドのアミノ酸配列

配列番号90:ハツカネズミIL-11R (配列番号82)のアミノ酸24~367、8×HISタグ及び配列番号82の206位に相当する位置でのセリンを含むポリペプチドのアミノ酸配列

配列番号91:抗体8E4の軽鎖のアミノ酸配列

10

配列番号92:抗体8E4の重鎖のアミノ酸配列

配列番号93:抗体8D10の軽鎖のアミノ酸配列

配列番号94:抗体8D10の重鎖のアミノ酸配列

配列番号95:配列番号1の117位に相当する位置でグルタミン酸を含む配列番号85のアミノ酸配列

配列番号96:配列番号1の66位に相当する位置でアルギニンを含む配列番号85のアミノ酸配列

配列番号97:配列番号1の65位に相当する位置でセリンを含む配列番号85のアミノ酸配列

配列番号98:配列番号1の101位に相当する位置でセリンを含む配列番号85のアミノ酸配列

20

配列番号99:配列番号1の178位に相当する位置でアラニンを含む配列番号85のアミノ酸配列

配列番号100:成熟ヒトIL-11Rのアミノ酸配列

配列番号101:成熟カニクイザルIL-11Rのアミノ酸配列

配列番号102:成熟ハツカネズミIL-11Rのアミノ酸配列

配列番号103:図1で示す8E2L1のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号104:図1で示す8E2L3.1のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号105:図1で示す8E2L3.2のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号106:図2で示す8E2H1のコンセンサスのアミノ酸配列

30

配列番号107:図2で示す8E2H2のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号108:図2で示す8E2H3.1のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号109:図2で示す8E2H3.2のコンセンサスのアミノ酸配列

配列番号110:拮抗性のIL-11突然変異タンパク質のアミノ酸配列

【図面の簡単な説明】

【0179】

【図1】抗体8E2のV_LのCDRの配列及びその親和性成熟の形態を示す図表示である。列記されたコンセンサス配列(配列番号103~105)は各位置にて最も共通して存在するアミノ酸を表し、MegAlignソフトウェアを用いて決定した。コンセンサス配列以外では、配列は表1にて示す抗体に由来する。

40

【図2】抗体8E2のV_HのCDRの配列及びその親和性成熟の形態を示す図表示である。列記されたコンセンサス配列(配列番号106~109)は各位置にて最も共通して存在するアミノ酸を表し、MegAlignソフトウェアを用いて決定した。コンセンサス配列以外では、配列は表1にて示す抗体に由来する。

【図3A-1】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Aは、8E2及びその抗体誘導体のV_L領域の配列及び8E2及びその抗体誘導体のV_L領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はKabab番号付け方式によって定義されるCDR(示すように)を含有する。

【図3A-2】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Aは、8E2及びその抗体誘導体のV_L領域の配列及び8E2及びそ

50

の抗体誘導体のV_L領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はK a b a t 番号付け方式によって定義されるC D R (示すように)を含有する。

【図3B】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Bは、8E2及び精選抗体誘導体のV_L領域の配列及び8E2及び精選抗体誘導体のV_L領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はK a b a t 番号付け方式によって定義されるC D R (示すように)を含有する。

【図3C-1】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Cは、8E2及びその抗体誘導体のV_H領域の配列及び8E2及びその抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はK a b a t 番号付け方式によって定義されるC D R (示すように)を含有する。

10

【図3C-2】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Cは、8E2及びその抗体誘導体のV_H領域の配列及び8E2及びその抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はK a b a t 番号付け方式によって定義されるC D R (示すように)を含有する。

【図3D】図3A、B、CおよびDは8E2抗体及び誘導体の可変領域の配列を示す図表示である。図3Dは、8E2及び精選抗体誘導体のV_H領域の配列及び8E2及び精選抗体誘導体のV_H領域のコンセンサス配列を示す。四角で囲んだ領域はK a b a t 番号付け方式によって定義されるC D R (示すように)を含有する。

【図4】IL-11がヒト結腸直腸腺癌細胞株DLD-1及び胃腺癌細胞株MKN-28にてSTAT-3のリン酸化を刺激し、本開示の抗体がこのIL-11が介在するリン酸化を阻害することができることを示す一連のグラフ表示である。パネルA及びBはそれぞれ、DLD-1及びMKN-28細胞における、漸増する濃度のhIL-11で15分間刺激したのに続くSTAT-3のリン酸化のレベルを示す。パネルC及びDは、8E2抗IL-11R抗体()の濃度を高めることによってそれぞれDLD-1及びMKN-28細胞にてIL-11が介在するSTAT-3のリン酸化を阻害することを示す。対照的に、BM4アイソタイプ対照抗体()はIL-11が介在するSTAT-3のリン酸化に対して効果を有さなかった。(hIL-11(50ng/ml)による刺激に先立って抗体を細胞に加えた。平均値及び標準偏差を示す。)

20

【発明を実施するための形態】

【0180】

30

概要

本明細書全体を通して、具体的に述べられない限り又は文脈が要求しない限り、単一のステップ、組成物、ステップの群又は組成物の群への参照は、1つ及び複数(すなわち、1以上)のそれらのステップ、組成物、ステップの群又は組成物の群を包含するように解釈されるべきである。

【0181】

当業者は、本開示が、具体的に記載されるもの以外の変化及び改変を受けやすいことを理解するであろう。本開示はそのような変化及び改変すべてを含むことが理解されるべきである。本開示はまた、本明細書で指される又は示されるステップ、特徴、組成物及び化合物のすべてを個々に又はまとめて、並びに当該ステップ又は特徴の組み合わせのいずれかまたはすべて又は当該ステップ又は特徴の2以上のいずれかも包含する。

40

【0182】

本開示は、例示のみを目的とするように意図される本明細書で記載される具体例によって範囲において限定されるべきではない。機能的に同等の産物、組成物及び方法は明瞭に本開示の範囲内にある。

【0183】

本明細書での本開示の任意の実施例は、具体的に述べられない限り、本開示の任意の他の実施例に準用されるように解釈されるべきである。

【0184】

具体的に定義されない限り、本明細書で使用される専門用語及び科学用語はすべて当該

50

技術（たとえば、細胞培養、分子遺伝学、免疫学、免疫組織化学、タンパク質化学及び生化学）の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有するように解釈されるべきである。

【0185】

別途指示されない限り、本開示で利用される組換えタンパク質、細胞培養及び免疫の技法は当業者に周知の標準手順である。そのような技法は、たとえば、J. Perbal, *A Practical Guide to Molecular Cloning*, John Wiley and Sons (1984)、J. Sambrookら、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989)、T. A. Brown (編者), *Essential Molecular Biology: A Practical Approach*, Vol.1及び2, IRL Press (1991)、D. M. Glover及びB. D. Hames (編者), *DNA Cloning: A Practical Approach*, Vol. 1 - 4, IRL Press (1995及び1996)、並びにF. M. Ausubelら (編者), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988、現在までの更新すべてを含む)、Ed Harlow及びDavid Lane (編者) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988)、並びにJ. E. Coliganら (編者) *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (現在までの更新すべてを含む) のような情報源における文献全体を通して記載され、説明されている。

【0186】

本明細書の変領域及びその一部、免疫グロブリン、抗体及びその断片の記載及び定義は、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987及び1991、Borkら、*J. Mol. Biol.* 242, 309 - 320, 1994、Chothia及びLesk、*J. Mol. Biol.* 196: 901 - 917, 1987、Chothiaら、*Nature*, 342, 877 - 883, 1989及び/又はAl-Lazikaniら、*J. Mol. Biol.* 273, 927 - 948, 1997における考察によってさらに明瞭にされ得る。

【0187】

用語「及び/又は」、たとえば、「X及び/又はY」は、「X及びY」又は「X若しくはY」のいずれかを意味し、双方の意味又はいずれかの意味に明確な支持を提供するように解釈されるべきである。

【0188】

本明細書の全体を通して、単語「含む (comprise)」又は、たとえば、「含む (comprises)」若しくは「含む (comprising)」などの変形は言及される要素、整数又はステップ、又は要素、整数又はステップの群の包含を暗示するが、任意の他の要素、整数又はステップ、又は要素、整数又はステップの群の排除を暗示しないように理解されるであろう。

【0189】

本明細書で使用されるとき、用語「に由来する」は、必ずしも特定の供給源に直接由来するとは限らないにもかかわらず、特定された整数がその供給源から得られ得ることを示すように解釈されるべきである。

【0190】

たとえば、残基の範囲に対する本明細書での参照は、包含的であると理解されるであろう。たとえば、「アミノ酸56～65を含む範囲」に対する参照は、包含的な方法で理解

10

20

30

40

50

され、すなわち、該範囲は特定された配列において56、57、58、59、60、61、62、63、64及び65と番号が付されたアミノ酸の配列を含む。

【0191】

選択された定義

限定ではなく命名のみを目的として、ヒト前駆体IL-11R (プレ-IL-11R)の例となる配列はNCBI参照配列: NP_001136256.1で提示される(及び配列番号1で提示される)。成熟ヒトIL-11Rは配列番号100で提示される。NP_001136256.1で示される配列の場合、成熟タンパク質はアミノ酸1~22を欠く。アミノ酸の位置は本明細書ではプレ-IL-11Rに対する参照によって指されることが多い。成熟IL-11Rにおける位置はシグナル配列(配列番号1の場合におけるアミノ酸1~22)を説明することによって容易に決定される。カニクイザルプレ-IL-11Rの例となる配列は配列番号2にて提示され、成熟IL-11Rは配列番号101にて提示される。マウスプレ-IL-11Rの例となる配列は配列番号82にて提示され、成熟IL-11Rは配列番号102にて提示される。他の種に由来するIL-11Rの配列は、本明細書で提供される配列を用いて及び/又は公的に利用可能なデータベースにて提供される配列を用いて及び/又は標準的な技法を用いて決定することができる(たとえば、Ausubelら、(編者)、Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988、今日までの更新すべてを含む)又はSambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)にて記載されたように)。ヒトIL-11Rへの参照はhIL-11Rに略記されてもよく、カニクイザルIL-11Rへの参照はcynoIL-11Rに略記されてもよく、マウスIL-11Rへの参照はmIL-11Rに略記されてもよい。可溶性IL-11Rへの参照は、IL-11Rの細胞外領域を含むポリペプチド、たとえば、配列番号1のアミノ酸23~363又は23~318を含むポリペプチドを指す。本試験では、248位にてセリンの置換を伴った配列番号1のアミノ酸23~363又は23~318を含む受容体の可溶性形態が使用され(たとえば、配列番号3又は85)、配列番号82の206位に相当する位置でセリンの置換を伴ったmIL-11Rの対応する断片(たとえば、配列番号90)をマウスの受容体の試験に使用した。これらのセリンの変異を可溶性ポリペプチドに導入してポリペプチドの発現を改善し、凝集を防いだ。配列番号3及び配列番号85の可溶性受容体の種々の点突然変異も利用している(たとえば、配列番号95~99を参照)。これらの可溶性ポリペプチドは、細胞の表面にて発現された場合、関連する受容体に結合する本開示のIL-11R結合タンパク質の能力によって実証されたように、代表的なhIL-11R又はmIL-11Rである。従って、変異体ポリペプチドを用いた試験はhIL-11R及び/又はmIL-11Rを用いる試験のモデルである。

【0192】

本明細書でのIL-11への参照には、IL-11のネイティブな形態及びIL-11R(たとえば、hIL-11R)に結合し、シグナル伝達を誘導する能力を保持しているその変異体形態が含まれる。

【0193】

hIL-11Rの特定のドメインへの本明細書での参照は以下:

- ・免疫グロブリン様(IG様)ドメイン: 配列番号1のアミノ酸23~110;
- ・第1のフィブロネクチンIIIドメイン: 配列番号1のアミノ酸111~215;
- ・第2のフィブロネクチンIIIドメイン: 配列番号1のアミノ酸216~370;
- ・膜貫通ドメイン: 配列番号1のアミノ酸371~391;及び
- ・細胞質ドメイン: 配列番号1のアミノ酸392~422;

を意味するように理解されるであろう。

【0194】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるとき、用語「h I L - 1 1 突然変異タンパク質」には、5 8 ~ 6 2 位での野生型残基 (A M S A G) が P A I D Y によって置き換えられ、1 4 7 位のトリプトファンがアラニンで置き換えられる (W 1 4 7 A) h I L - 1 1 の変異体形態が含まれる。たとえば、突然変異タンパク質は配列番号 1 1 0 で示される配列を含む又はそれから成る。h I L - 1 1 突然変異タンパク質の他の例は国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 2 5 8 8 号にて見いだすことができる。任意で、突然変異タンパク質は追加の配列、たとえば、ヘキサ - H I S タグを含む。

【 0 1 9 5 】

用語「単離されたタンパク質」又は「単離されたポリペプチド」は、その起源又は由来源のため、ネイティブな状態でそれに伴う天然に関連する成分に会合しない、同じ供給源に由来する他のタンパク質を実質的に含まないタンパク質又はポリペプチドである。当該技術で既知の精製法を用いて、タンパク質が天然に関連する成分を実質的に含まないようにし、単離によって実質的に精製され得る。「実質的に精製された」によって、タンパク質が混入物質を実質的に含まない、たとえば、混入物質を少なくとも約 7 0 % 又は 7 5 % 又は 8 0 % 又は 8 5 % 又は 9 0 % 又は 9 5 % 又は 9 6 % 又は 9 7 % 又は 9 8 % 又は 9 9 % 含まないことを意味する。

【 0 1 9 6 】

用語「組換え」は人工的な遺伝子組換えの産物を意味するように理解されるべきである。従って、抗体の抗原結合ドメインを含む組換えタンパク質の文脈では、この用語は B 細胞成熟の間に生じる天然の組換えの産物である対象の体内の天然に存在する抗体を包含しない。しかしながら、そのような抗体が単離されるのであれば、それは抗体の抗原結合ドメインを含む単離されたタンパク質と見なされるべきである。同様に、タンパク質をコードする核酸が単離され、組換え手段を用いて発現されるのであれば、得られるタンパク質は抗体の抗原結合ドメインを含む組換えタンパク質である。組換えタンパク質もまた、たとえば、それが発現される細胞、組織又は対象の中にある場合、人工的な組換え手段によって発現されるタンパク質を包含する。

【 0 1 9 7 】

用語「タンパク質」は 1 本のポリペプチド鎖、すなわち、ペプチド結合で連結された一連の隣接するアミノ酸又は互いに共有結合した若しくは非共有結合した一連のポリペプチド鎖 (すなわち、ポリペプチド複合体) を含むように解釈されるべきである。たとえば、一連のポリペプチド鎖は好適な化学結合又はジスルフィド結合を用いて共有結合することができる。非共有結合の例には水素結合、イオン結合、ファンデルワールス力及び疎水性相互作用が挙げられる。

【 0 1 9 8 】

用語「ポリペプチド」又は「ポリペプチド鎖」はペプチド結合によって連結される一連の隣接するアミノ酸を意味することが前述の段落から理解されるであろう。

【 0 1 9 9 】

本明細書で使用されるとき、用語「抗原結合ドメイン」は抗原に特異的に結合することが可能である抗体の領域、すなわち、 V_H 又は V_L 又は V_H と V_L の双方を含む F v を意味するように解釈されるべきである。抗原結合ドメインは全抗体の文脈にある必要はなく、たとえば、それは単離 (たとえば、ドメイン抗体) にて又は、たとえば、s c F v のような本明細書で記載されるような別の形態にてあり得る。

【 0 2 0 0 】

本開示の目的で、用語「抗体」には、F v 内に含有される抗原結合ドメインにより 1 つの又は 2、3 の密接に関連する抗原 (たとえば、I L - 1 1 R) に特異的に結合することが可能であるタンパク質が含まれる。この用語には、4 本鎖の抗体 (たとえば、2 本の軽鎖及び 2 本の重鎖)、組換え抗体又は修飾抗体 (たとえば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、C D R 移植抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、類似ヒト化 (s y n h u m a n i z e d) 抗体、半抗体、二重特異性抗体) が含まれる。抗体は一般に定常ドメインを含み、それは定常領域又は定常断片又は結晶化可能な断片 (F c) に構成することができ

10

20

30

40

50

る。抗体の例となる形態はその基本単位としての4本鎖構造を含む。完全長の抗体は共有結合した2本の重鎖(約50~70kD)及び2本の軽鎖(各約23kDa)を含む。軽鎖は一般に可変領域(存在するならば)と定常ドメインを含み、哺乳類では軽鎖又は軽鎖のいずれかである。重鎖は一般に可変領域とヒンジ領域によって追加の定常ドメインに連結される1又は2の定常ドメインを含む。哺乳類の重鎖は以下の型、 μ 、 δ 、 ϵ 、又は γ の1つである。各軽鎖も重鎖の1つに共有結合する。たとえば、2本の重鎖及び重鎖と軽鎖が鎖間ジスルフィド結合によって及び非共有相互作用によって一緒に保持される。鎖間ジスルフィド結合の数は抗体の様々な型の間で変化することができる。各鎖はN末端可変領域(それぞれが長さ約110アミノ酸である V_H 又は V_L)及びC末端にて1以上の定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメイン(長さ約110アミノ酸である C_L)は、重鎖の第1定常ドメイン(長さ330~440アミノ酸である C_{H1})と並び、ジスルフィド結合する。軽鎖可変領域は重鎖可変領域と並ぶ。抗体の重鎖は2以上の追加の C_H ドメイン(たとえば、 C_{H2} 、 C_{H3} 等)を含むことができ、 C_{H1} と C_{H2} の定常ドメインの間でヒンジ領域を含むことができる。抗体は、任意の型(たとえば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及びIgY)、クラス(たとえば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂)又はサブクラスであることができる。一実施例では、抗体はネズミ類(マウス又はラット)の抗体又は霊長類(たとえば、ヒト)の抗体である。一実施例では、抗体重鎖はC末端のリジン残基を失っている。一実施例では、抗体はヒト化され、類似ヒト化され、キメラであり、CDR移植され、又は脱免疫化される。

【0201】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」又は「全抗体」は相互交換可能に使用されて抗体の抗原結合断片とは対照的に実質的にインタクトな形態での抗体を指す。具体的には、全抗体はFc領域を含む重鎖及び軽鎖を持つものを含む。定常領域は野生型配列の定常ドメイン(たとえば、ヒト野生型配列の定常ドメイン)であっててもよく又はそのアミノ酸配列の変異体であっててもよい。

【0202】

本明細書で使用されるとき、「可変領域」は、抗原に特異的に結合することが可能である本明細書で定義される抗体の軽鎖及び/又は重鎖の部分の指し、相補性決定領域(CDR)、すなわち、CDR1、CDR2及びCDR3、及びフレームワーク領域(FR)のアミノ酸配列を含む。たとえば、可変領域は、3つのCDRと共に3又は4のFR(たとえば、FR1、FR2、FR3及び任意でFR4)を含む。 V_H は重鎖の可変領域を指す。 V_L は軽鎖の可変領域を指す。

【0203】

本明細書で使用されるとき、用語「相補性決定領域」(同義語、CDR、すなわち、CDR1、CDR2及びCDR3)は、その存在が特異的な抗原結合への主要な寄与因子である抗体可変領域のアミノ酸残基を指す。各可変領域ドメイン(V_H 又は V_L)はCDR1、CDR2及びCDR3として同定された3つのCDRを通常有する。一実施例では、CDR及びFRに割り当てられるアミノ酸の位置はKabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987及び1991(本明細書では「Kabatの番号付け方式」とも呼ばれる)に従って定義される。別の実施例では、CDR及びFRに割り当てられるアミノ酸の位置は向上させたChothia番号付けスキーム(<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>)に従って定義される。Kabatの番号付け方式に従って、 V_H のFR及びCDRは以下:残基1~30(FR1)、31~35(CDR1)、36~49(FR2)、50~65(CDR2)、66~94(FR3)、95~102(CDR3)及び103~113(FR4)のように位置づけられる。Kabatの番号付け方式に従って、 V_L のFR及びCDRは以下:残基1~23(FR1)、24~34(CDR1)、35~49(FR2)、50~56(CDR2)、57~88(FR3

)、89～97 (CDR3) 及び98～107 (FR4) のように位置づけられる。本開示は、Kabatsの番号付け方式によって定義されるFR及びCDRに限定されず、Chothia及びLesk、J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987; Chothiaら, Nature, 342:877-883, 1989; 及び/又はAllazikanira, J. Mol. Biol. 273:927-948, 1997の正準番号付け方式; Honnegher及びPlukthun, J. Mol. Biol. 309:657-670, 2001の番号付け方式; 又はGiudicelliら, Nucleic Acids Res. 25:206-211 1997で考察されたIMGT方式を含むあらゆる番号付け方式を包含する。一実施例では、CDRはKabatsの番号付け方式に従って定義される。任意で、Kabatsの番号付け方式に従った重鎖CDR2は、本明細書で列記される5つのC末端アミノ酸を含まず、又はこれらのアミノ酸のいずれか1以上が天然に存在する別のアミノ酸で置換される。この点で、Padlanら, FASEB J., 9:133-139, 1995は、重鎖CDR2の5つのC末端アミノ酸が抗原結合に一般に関与しないことを立証した。

10

【0204】

「フレームワーク領域」(FR)はCDR残基以外の可変領域残基である。

【0205】

本明細書で使用されるとき、用語「Fv」は、複数のポリペプチドで構成されようと単一のポリペプチドで構成されようと、V_LとV_Hが会合し、抗原結合ドメインを有する複合体を形成する、すなわち、抗原に特異的に結合することが可能である任意のタンパク質を意味するように解釈されるべきである。抗原結合ドメインを形成するV_LとV_Hは単一のポリペプチド鎖又は異なるポリペプチド鎖中にあることができる。さらに、本開示のFvは(ならびに本開示の任意のタンパク質は)、同一の抗原を結合してもよく又は結合しなくてもよい複数の抗原結合ドメインを有し得る。この用語は抗体に直接由来する断片ならびに組換え手段を用いて作出したそのような断片に相当するタンパク質を包含するように理解されるべきである。一部の実施例では、V_Hは重鎖定常ドメイン(C_H1)に連結されない及び/又はV_Lは軽鎖定常ドメイン(C_L)に連結されない。ポリペプチドを含有する例となるFv又はタンパク質には、Fab断片、Fab'断片、F(ab')断片、scFv、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、又はさらに高次の複合体、又はその定常領域若しくは定常ドメイン、たとえば、C_H2若しくはC_H3ドメインに連結された前述のものいずれか、たとえば、ミニ抗体が挙げられる。「Fab断片」は免疫グロブリンの一価の抗原結合断片から成り、酵素パインによる全抗体の消化によって作出されてインタクトな軽鎖と重鎖の部分から成る断片を得ることができ、又は組換え手段を用いて作出することができる。抗体の「Fab'断片」は、全抗体をペプシンで処理し、その後還元することによって得ることができ、インタクトな軽鎖とV_Hを含む重鎖の部分と単一の定常ドメインとから成る分子が得られる。この方法で処理した抗体当たり2つのFab'断片が得られる。Fab'断片は組換え手段によっても作出することができる。抗体のF(ab')₂断片は、2つのジスルフィド結合によって一緒に保持される2つのFab'断片の二量体から成り、酵素ペプシンで全抗体分子を処理し、その後還元することなく得られる。Fab₂断片は、たとえば、ロイシンジッパー又はC_H3ドメインを用いて連結された2つのFab断片を含む組換え断片である。「単鎖Fv」又は「scFv」は、軽鎖の可変領域と重鎖の可変領域が好適な柔軟なポリペプチドリンカーによって共有結合する抗体の可変領域断片(Fv)を含有する組換え分子である。

20

30

40

【0206】

本明細書で使用されるとき、IL-11R結合タンパク質又はその抗原結合ドメインの抗体との相互作用に関連した用語「結合する」は、相互作用が抗原上の特定の構造(たとえば、抗原決定基又はエピトープ)の存在に依存することを意味する。たとえば、抗体はタンパク質を一般的にではなく、特定のタンパク質の構造を認識し、それに結合する。抗体がエピトープ「A」に結合するのであれば、標識された「A」及びタンパク質を含有する反応物におけるエピトープ「A」を含む分子(又は遊離の非標識の「A」)の存在は

50

抗体に結合する標識された「A」の量を減らすであろう。

【0207】

本明細書で使用されるとき、用語「特異的に結合する (specifically binds)」又は「特異的に結合する (binds specifically)」は、本開示の IL-11R 結合タンパク質が、代替りの抗原又は細胞よりも頻繁に、迅速に、長い時間及び/又は大きな親和性で特定の抗原又は特定の抗原を発現している細胞と反応する又は会合することを意味するように解釈されるべきである。たとえば、IL-11R 結合タンパク質は、他のインターロイキン受容体又は多反応性の天然抗体 (すなわち、ヒトにて自然に見いだされる種々の抗原を結合することが知られる天然に存在する抗体) によって一般に認識される抗原よりも著しく大きな親和性で (たとえば、1.5 倍又は 2 倍又は 5 倍又は 10 倍又は 20 倍又は 40 倍又は 60 倍又は 80 倍 ~ 100 倍又は 150 倍又は 200 倍) IL-11R (たとえば、hIL-11R 又はその領域を含むポリペプチド、たとえば、配列番号 3 又は 85 のポリペプチド) に結合する。本開示の実施例では、配列番号 95 で示される配列を含む配列番号 3 の変異体形態よりも少なくとも 1.5 倍又は 2 倍 (たとえば、5 倍又は 10 倍又は 20 倍又は 50 倍又は 100 倍又は 200 倍) 大きな親和性で hIL-11R 又はその領域を含むポリペプチド (たとえば、hIL-11R の細胞外領域) 又は配列番号 3 又は 85 で示される配列のポリペプチドの一形態に「特異的に結合する」IL-11R 結合タンパク質。一般に、しかし、必ずしもそうではないが、結合への参照は特定の結合を意味し、各用語は他の用語に対して明白な支持を提供すると理解されるべきである。

10

20

【0208】

本明細書で使用されるとき、用語「検出可能に結合しない」は、IL-11R 結合タンパク質、たとえば、抗体がバックグラウンドを 10% 又は 8% 又は 6% 又は 5% 未満上回るレベルで候補抗原に結合することを意味するように理解されるべきである。バックグラウンドは、タンパク質の非存在下及び/又は陰性対照タンパク質 (たとえば、アイソタイプ対照抗体) の存在下で検出される結合シグナルのレベル及び/又は陰性対照抗原の存在下で検出される結合のレベルであることができる。結合のレベルは、IL-11R 結合タンパク質が固定化され、抗原と接触するバイオセンサー解析 (たとえば、Biacore) を用いて検出される。

【0209】

本明細書で使用されるとき、用語「有意に結合しない」は、本開示の IL-11R 結合タンパク質のポリペプチドへの結合のレベルが、バックグラウンド、たとえば、IL-11R 結合タンパク質の非存在下及び/又は陰性対照タンパク質 (たとえば、アイソタイプ対照抗体) の存在下で検出される結合シグナルのレベル及び/又は陰性対照ポリペプチドの存在下で検出される結合のレベルより統計的に有意に高くないことを意味するように理解されるべきである。結合のレベルは、IL-11R 結合タンパク質が固定化され、抗原と接触するバイオセンサー解析 (たとえば、Biacore) を用いて検出される。

30

【0210】

本明細書で使用されるとき、抗原に関して「低下した結合」又は「より低いレベルでの結合」を参照する語句は、IL-11R 結合タンパク質、たとえば、抗体が、対照エピトープ又は抗原 (たとえば、配列番号 3) よりも少なくとも約 1.5 倍又は 2 倍又は 5 倍又は 10 倍又は 20 倍又は 50 倍又は 100 倍又は 200 倍低い親和性で抗原 (たとえば、配列番号 95 で示される配列を含む変異体など、本明細書で記載される配列番号 3 の変異体) に結合することを意味するように理解されるべきである。

40

【0211】

IL-11R 結合タンパク質又は抗体は、別のポリペプチドに対するタンパク質又は抗体の解離定数 (K_D) より低い K_D でポリペプチドを結合するのであれば、そのポリペプチドに「優先的に結合する」と見なされ得る。一実施例では、IL-11R 結合タンパク質又は抗体は、別のポリペプチドに対するタンパク質又は抗体の K_D より少なくとも約 1.5 倍又は 2 倍又は 5 倍又は 10 倍又は 20 倍又は 50 倍又は 100 倍又は 200 倍

50

大きい親和性（すなわち、 K_D ）でポリペプチドを結合するのであれば、そのポリペプチドに「優先的に結合する」と見なされる。

【0212】

本明細書で使用されるとき、用語「hIL-11R 及びcynoIL-11R」に結合することが可能である」は、IL-11R 結合タンパク質がhIL-11R 及びcynoIL-11R と交差反応する、すなわち、いずれかのタンパク質に結合することを意味するように理解されるであろう。

【0213】

明確化の目的で及び本明細書の例示される主題に基づいて技量のある熟練者に明らかであるように、本明細書における「親和性」への参照はタンパク質又は抗体の K_D への参照である。

10

【0214】

明確化の目的で及び本明細書の記載に基づいて技量のある熟練者に明らかであるように、「少なくとも約の親和性」への参照は、親和性（又は K_D ）が引用された値以上である（すなわち、親和性として引用された値がより低い）、すなわち、2 nMの親和性は3 nMの親和性より大きいことを意味するように理解されるであろう。言い方を変えれば、この用語はXが本明細書で引用される値である「X以下の親和性」であり得る。

【0215】

「少なくとも約の IC_{50} 」は、 IC_{50} が引用された値以下である（すなわち、 IC_{50} として引用された値はより低い）、すなわち、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の IC_{50} は1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の IC_{50} より大きいことを意味するように理解されるであろう。言い方を変えれば、この用語はXが本明細書で引用される値である「X以下の IC_{50} 」であり得る。

20

【0216】

本明細書で使用されるとき、用語「エピトープ」（同義語「抗原決定基」）は、抗体の抗原結合ドメインを含むIL-11R 結合タンパク質が結合するIL-11R の領域を意味するように理解されるべきである。この用語は、IL-11R 結合タンパク質が接触する特定の残基又は構造に必ずしも限定されない。たとえば、この用語には、IL-11R 結合タンパク質が接触するアミノ酸にわたる領域及びこの領域の外側の5~10（以上）又は2~5又は1~3のアミノ酸が含まれる。一部の実施例では、エピトープは、IL-11R 結合タンパク質が折り畳まれる場合、すなわち、「立体構造エピトープ」である場合、互いに密接に位置する一連の不連続なアミノ酸を含む。技量のある熟練者は用語「エピトープ」がペプチド又はポリペプチドに限定されないことにも気づくであろう。たとえば、用語「エピトープ」には、たとえば、糖側鎖、ホスホリル側鎖又はスルホニル側鎖などの分子の化学的に活性のある表面のグループ分けが含まれ、ある特定の実施例では、特定の三次元構造特性及び/又は特定の荷電特性を有し得る。

30

【0217】

用語「競合的に阻害する」は、本開示のIL-11R 結合タンパク質（又はその抗原結合ドメイン）が、引用された抗体又はIL-11R 結合タンパク質のIL-11R、たとえば、hIL-11R への結合を減らす又は妨げることを意味するように理解されるべきである。これは、同一の又は重複するエピトープへのIL-11R 結合タンパク質（又は抗原結合ドメイン）及び抗体の結合により得る。IL-11R 結合タンパク質は抗体の結合を完全に阻害する必要はなく、むしろ、統計的に有意な量、たとえば、少なくとも約10%又は20%又は30%又は40%又は50%又は60%又は70%又は80%又は90%又は95%結合を減らしさえすれば十分であることが前述から明らかであろう。好ましくは、IL-11R 結合タンパク質は、抗体の結合を少なくとも約30%、さらに好ましくは少なくとも約50%、さらに好ましくは少なくとも約70%、一層さらに好ましくは少なくとも約75%、一層さらに好ましくは少なくとも約80%又は85%、及び一層さらに好ましくは少なくとも約90%減らす。結合の競合阻害を測定する方法は当該技術で既知であり、及び/又は本明細書で記載される。たとえば、抗体は、IL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下でIL-11R に暴露される。IL

40

50

- 1 1 R 結合タンパク質の非存在下よりも I L - 1 1 R 結合タンパク質の存在下で結合する抗体が少ないのであれば、タンパク質は抗体の結合を競合的に阻害すると見なされる。一実施例では、競合阻害は立体障害によらない。

【 0 2 1 8 】

2つのエピトープの文脈での「重複」は、1つのエピトープに結合する I L - 1 1 R 結合タンパク質（又はその抗原結合ドメイン）が他方のエピトープに結合する I L - 1 1 R 結合タンパク質（又は抗原結合ドメイン）の結合を競合的に阻害することを可能にする十分な数のアミノ酸残基を2つのエピトープが共有することを意味するように解釈されるべきである。たとえば、「重複する」エピトープは少なくとも1又は2又は3又は4又は5又は6又は7又は8又は9又は20のアミノ酸を共有する。

10

【 0 2 1 9 】

本明細書で使用されるとき、用語「中和する」は、タンパク質が細胞にて I L - 1 1 R を介した I L - 1 1 が介在するシグナル伝達を阻止する、低減する又は妨害することが可能であることを意味するように解釈されるべきである。中和を測定する方法は当該技術で既知であり、及び/又は本明細書で記載される。

【 0 2 2 0 】

本明細書で使用されるとき、用語「疾患」(condition)は正常機能の崩壊又は妨害を指し、任意の特定の疾患に限定されず、疾患(disease)又は障害を含むであろう。

【 0 2 2 1 】

本明細書で使用されるとき、「I L - 1 1 が関連する疾患」は過剰な I L - 1 1 又は I L - 1 1 を発現する細胞又は I L - 1 1 の投与が原因で生じる又はそれに関連する任意の疾患を指す。技量のある熟練者はそのような疾患を容易に判定することができるであろう。例となる疾患は本明細書で記載される。

20

【 0 2 2 2 】

本明細書で使用されるとき、用語「予防すること」、「予防する」又は「予防」には、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質を投与し、それによって疾患の少なくとも1つの症状の発症を止める又は妨げることが含まれる。この用語はまた再発を防ぐ又は妨げるための寛解中の対象の治療も包含する。

【 0 2 2 3 】

本明細書で使用されるとき、用語「治療すること」、「治療する」又は「治療」には、本明細書で記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質を投与し、それによって特定の疾患又は疾患の少なくとも1つの症状を軽減する又は排除することが含まれる。

30

【 0 2 2 4 】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」はヒト、たとえば、哺乳類を含む任意の動物を意味するように解釈されるべきである。例となる対象にはヒト及び非ヒト霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、対象はヒトである。

【 0 2 2 5 】

抗体

一実施例では、任意の例に従って本明細書で記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質は抗体である。

40

【 0 2 2 6 】

抗体を生成する方法は当該技術で既知であり、及び/又は Harlow 及び Lane (編者)、Antibodies : A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988) にて記載されている。一般に、そのような方法では、任意の好適な又は望ましい担体、アジュバント又は薬学上許容可能な賦形剤と共に処方された I L - 1 1 R (たとえば、h I L - 1 1 R) 又はその領域 (たとえば、細胞外領域) 又はその免疫原性断片又はエピトープ又はそれ (すなわち、免疫原) を発現している若しくは提示している細胞を非ヒト動物、たとえば、マウス、ニワトリ、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ウマ、ウシ、ヤギ又はブタに投与する。免疫原が鼻内に、筋肉内に、皮下に、静脈内に、皮内に、腹腔内に又は他の既知の

50

経路によって投与され得る。

【0227】

免疫後、種々の時点で免疫された動物の血液を採取することによってポリクローナル抗体の産生をモニターし得る。必要に応じて1以上のさらなる免疫を行い、所望の抗体力価を達成する。好適な力価が達成されるまで追加免疫と力価測定のプロセスを繰り返す。所望のレベルの免疫原性が得られると、免疫された動物から採血し、血清を単離し、保存する及び/又は動物を用いてモノクローナル抗体(mAb)を生成する。

【0228】

モノクローナル抗体は本開示によって企図される抗体の例となる形態の1つである。用語「モノクローナル抗体」又は「mAb」は同一抗原、たとえば、抗原内の同一エピトープに結合することが可能である均質な抗体集団を指す。この用語は抗体の供給源又はそれを作製する方法に関して限定されるようには意図されない。

10

【0229】

mAbの作出については、多数の既知の技法のいずれか1つ、たとえば、米国特許第4196265号又は上記Harlow及びLane(1988)上記にて例示された手順を使用し得る。

【0230】

たとえば、抗体産生細胞を刺激するのに十分な条件下で好適な動物を免疫原で免疫する。ウサギ、マウス及びラット等の齧歯類は例となる動物である。ヒトの抗体を発現し、たとえば、マウスの抗体を発現しないように遺伝子操作したマウスを用いて本開示の抗体を生成することもできる(たとえば、国際公開第2002/066630号にて記載されたように)。

20

【0231】

免疫に続いて、抗体を産生する潜在力のある体細胞、特にBリンパ球(B細胞)をmAb生成プロトコールでの使用のために選択する。これらの細胞は脾臓、扁桃腺、若しくはリンパ節の生検から又は末梢血試料から得られ得る。次いで、免疫原で免疫した動物と同じ種に一般に由来する不死の骨髓腫細胞の細胞と免疫した動物に由来するB細胞を融合する。

【0232】

組織培養培地にてヌクレオチドのデノボ合成を阻止する剤を含む選択培地における培養によってハイブリッドを増幅させる。例となる剤はアミノプテリン、メソトレキセート及びアザセリンである。

30

【0233】

たとえば、フローサイトメトリー及び/又は免疫組織化学及び/又は免疫アッセイ(たとえば、放射性免疫アッセイ、酵素免疫アッセイ、細胞傷害性アッセイ、プラークアッセイ、ドット免疫アッセイ等)などの、抗体の特異性及び/又は力価についての機能的な選択に増幅したハイブリッドを供する。

【0234】

或いは、ABL-MYC技術(NeoClone, Madison WI 53713, USA)を用いてmAbを分泌する細胞を作出する(たとえば、Largaespadaら, J. Immunol. Methods, 197: 85-95, 1996にて記載されたように)。

40

【0235】

ディスプレイライブラリ、たとえば、米国特許第6300064号及び/又は米国特許第5885793号にて記載されたようなファージディスプレイライブラリをスクリーニングすることによって抗体を作出する又は単離することができる。たとえば、本発明者らはファージディスプレイライブラリからヒト抗体を完全に単離している。

【0236】

本明細書に記載されるように、hIL-11Rを結合する本開示の一部のIL-11R結合タンパク質はcynoIL-11Rと交差反応し、及び/又はhIL-11R

50

の一部の変異体形態又は変異させたh I L - 1 1 R の領域を含むポリペプチドに結合し、及び/又は他には結合しない。これらの特徴は抗体又はI L - 1 1 R 結合タンパク質の生成にて使用することができる。

【0237】

たとえば、配列番号3を含むポリペプチドでファージディスプレイライブラリをスクリーニングしてそれに結合するタンパク質を同定する。次いでI L - 1 1 R 結合タンパク質が検出可能に結合しないポリペプチドの変異体形態(たとえば、配列番号1の117位に相当する位置でのバリンがグルタミン酸で置換される(たとえば、配列番号95の配列を含む))を用いて、交差反応性のタンパク質を取り除き、及び/又はI L - 1 1 R 結合タンパク質が結合すべきであるポリペプチドの変異体形態(たとえば、配列番号97、98又は99の配列を含む)を用いて正しく交差反応するタンパク質を単離する。非ヒト哺乳類の免疫についてのスクリーニング方法も前述に基づいて考案することができる。

10

【0238】

別の実施例では、ファージディスプレイライブラリをスクリーニングし、又は動物をc y n o I L - 1 1 R の細胞外ドメイン(又は配列番号1のアミノ酸23~215又は110~215に相当する領域)を含むポリペプチドで免疫し、同定されたI L - 1 1 R 結合タンパク質及び/又は抗体をスクリーニングしてh I L - 1 1 R 又は配列番号3及び/又は85のポリペプチドと交差反応するものを同定する。

【0239】

さらなる実施例では、I L - 1 1 R 又はその細胞外領域(任意で8 E 2または8 D 1 0又は8 E 4が結合する変異体形態)を前述の抗体の1つと接触させる。次いでファージディスプレイライブラリをI L - 1 1 R 又は領域と接触させ、結合について抗体と競合することができるタンパク質を発現しているファージを選択する。

20

【0240】

その上さらなる実施例では、h I L - 1 1 R に由来する対象エピトープが対応するマウスの配列について置換される、たとえば、マウスI L - 1 1 R を含むキメラタンパク質。次いでこのキメラタンパク質を用いて(マウスのタンパク質に対しては免疫応答を誘導しそうにない)マウスを免疫する及び/又はファージディスプレイライブラリをスクリーニングする。次いで得られた抗体/タンパク質をスクリーニングしてh I L - 1 1 R に(特に対象エピトープで)結合するが、マウスI L - 1 1 R には結合しないものを同定する。

30

【0241】

本開示の抗体は合成抗体であり得る。たとえば、抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、類似ヒト化抗体、霊長類化抗体又は脱免疫化抗体である。

【0242】

脱免疫化した、キメラの、C D R 移植した、ヒト化した、類似ヒト化した、霊長類化した、ヒトの及び複合のI L - 1 1 R 結合タンパク質

本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は、ヒト抗体に由来するF Rに移植された又は挿入された非ヒト種(たとえば、マウス又はラット又は非ヒト霊長類)に由来する抗体のC D Rを含む、又は別の型の抗体(たとえば、別の型のヒト抗体)に由来するF Rに移植された又は挿入された或る型の抗体(或る型のヒト抗体)に由来する抗体のC D Rを含むC D Rが移植されたタンパク質であり得る。この用語は、たとえば、1以上のC D Rが移植された可変領域、及び1以上の、たとえば、ヒト可変領域、キメラ可変領域、類似ヒト化可変領域、又は霊長類化可変領域を含む複合I L - 1 1 R 結合タンパク質も包含する。

40

【0243】

本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質はヒト化タンパク質であり得る。

【0244】

用語「ヒト化タンパク質」は、ヒト抗体に由来するF Rに移植された又は挿入された非ヒト種(たとえば、マウス又はラット又は非ヒト霊長類)に由来する抗体のC D Rを含む

50

ヒト様可変領域を含むタンパク質を指すように理解されるべきである（この型の抗体は「CDR移植抗体」の部類の範囲内に入る）。ヒト化IL-11R結合タンパク質はまた、ヒトタンパク質の1以上の残基が1以上のアミノ酸置換によって修飾される及び/又はヒトタンパク質の1以上のFR残基が対応する非ヒトの残基によって置き換えられるタンパク質も含む。ヒト化タンパク質はまたヒト抗体にも非ヒト抗体にも見いだされない残基も含み得る。タンパク質の任意の追加の領域（たとえば、Fc領域）は一般にヒトである。ヒト化は、当該技術で既知方法、たとえば、米国特許第5225539号、米国特許第6054297号、米国特許第7566771号又は米国特許第5585089号を用いて実施することができる。用語「ヒト化タンパク質」は、たとえば、米国特許第7732578号にて記載されたような超ヒト化タンパク質も包含する。この用語はまた、たと

10

【0245】

本開示のIL-11R結合タンパク質はヒトIL-11R結合タンパク質であり得る。用語「ヒトタンパク質」は本明細書で使用されるとき、ヒトにて、たとえば、ヒトの生殖細胞系列又は体細胞にて見いだされる抗体の可変領域及び任意で定常領域を有する、又はそのような領域を用いて作出されたライブラリに由来するタンパク質を指す。「ヒト」タンパク質は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基、たとえば、試験管内における無作為の又は部位特異的な変異誘発によって導入される突然変異（特に、タンパク質の少数の残基、たとえば、タンパク質の残基の1、2、3、4、又は5における保存的

20

【0246】

例となるヒトIL-11R結合タンパク質は以下の対の可変領域を含む抗体である：
 (i) 配列番号37で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (ii) 配列番号38で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (iii) 配列番号39で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (iv) 配列番号40で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (v) 配列番号41で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 (vi) 配列番号42で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (vii) 配列番号43で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (viii) 配列番号44で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (ix) 配列番号45で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；
 ；
 (x) 配列番号46で示される配列を含むV_Hと配列番号5で示される配列を含むV_L；

30

40

50

- (x i) 配列番号 4 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x i i) 配列番号 4 8 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x i i i) 配列番号 4 9 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x i v) 配列番号 5 0 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x v) 配列番号 5 1 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x v i) 配列番号 5 2 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x v i i) 配列番号 5 3 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x v i i i) 配列番号 5 4 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x i x) 配列番号 5 5 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x) 配列番号 5 6 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x i i) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x i i i) 配列番号 5 9 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x i v) 配列番号 6 0 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x v) 配列番号 6 1 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x v i) 配列番号 6 2 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x v i i) 配列番号 6 3 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x v i i i) 配列番号 6 4 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x i x) 配列番号 6 5 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x) 配列番号 6 6 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x i) 配列番号 6 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x i i) 配列番号 6 8 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x i i i) 配列番号 6 9 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;
- (x x x v) 配列番号 7 0 で示される配列を含む V_H と配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

10

20

30

40

50

(x x x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 6 で示される配列を含む V_L ;

(x x x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 7 で示される配列を含む V_L ;

(x x x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;

(x x x i x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 9 で示される配列を含む V_L ;

(x l) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 0 で示される配列を含む V_L ;

(x l i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 1 で示される配列を含む V_L ;

(x l i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 2 で示される配列を含む V_L ;

(x l i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 3 で示される配列を含む V_L ;

(x l i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 4 で示される配列を含む V_L ;

(x l v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L ;

(x l v i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 7 で示される配列を含む V_L ;

(x l v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 8 で示される配列を含む V_L ;

(x l i x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 1 9 で示される配列を含む V_L ;

(l) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 0 で示される配列を含む V_L ;

(l i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 1 で示される配列を含む V_L ;

(l i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 2 で示される配列を含む V_L ;

(l i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 3 で示される配列を含む V_L ;

(l i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 4 で示される配列を含む V_L ;

(l v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 5 で示される配列を含む V_L ;

(l v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 6 で示される配列を含む V_L ;

(l v i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 7 で示される配列を含む V_L ;

(l v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 8 で示される配列を含む V_L ;

(l i x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 2 9 で示される配列を含む V_L ;

(l x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 0 で示される配列を含む V_L ;

10

20

30

40

50

(1 x i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 1 で示される配列を含む V_L ;

(1 x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 2 で示される配列を含む V_L ;

(1 x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 3 で示される配列を含む V_L ; 又は

(1 x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 4 で示される配列を含む V_L 。

【 0 2 4 7 】

任意で、 V_H は重鎖定常領域、たとえば、I g G 4 の重鎖定常領域に連結される。一実施例では、重鎖定常領域は C 末端のリジン残基を欠く。

10

【 0 2 4 8 】

任意で、 V_L は軽鎖定常領域に連結される。

【 0 2 4 9 】

本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は類似ヒト化タンパク質であり得る。用語「類似ヒト化タンパク質」は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 6 2 0 号にて記載された方法によって調製されるタンパク質を指す。類似ヒト化 I L - 1 1 R 結合タンパク質は、抗体の可変領域を含み、該可変領域は、新世界霊長類の抗体の可変領域に由来する F R と非新世界霊長類の抗体の可変領域に由来する C D R を含む。たとえば、類似ヒト化 I L - 1 1 R

結合タンパク質は抗体の可変領域を含み、該可変領域は、新世界霊長類の抗体の可変領域に由来する F R とマウス又はラットの抗体に由来する C D R を含む。一実施例では、類似ヒト化 I L - 1 1 R 結合タンパク質は、可変領域の一方又は双方が類似ヒト化される I L - 1 1 R 結合抗体である。この用語は、たとえば、1 以上の類似ヒト化可変領域、及び 1 以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

20

【 0 2 5 0 】

本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は霊長類化タンパク質であり得る。「霊長類化タンパク質」は非ヒト霊長類（たとえば、カニクイザル）の免疫に続いて生成される抗体に由来する可変領域を含む。任意で、非ヒト霊長類抗体の可変領域は、ヒトの定常領域に連結されて霊長類化抗体を作出する。霊長類化抗体を作出する例となる方法は米国特許第 6 1 1 3 8 9 8 号にて記載されている。この用語はまた、たとえば、1 以上の霊長類化可変領域、及び 1 以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

30

【 0 2 5 1 】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質はキメラタンパク質である。用語「キメラタンパク質」は、抗原結合ドメインが特定の種（たとえば、マウス又はラットなどのネズミ類）に由来する又は特定の抗体のクラス若しくはサブクラスに属する一方でタンパク質の残りの部分が別の種（たとえば、ヒト又は非ヒト霊長類）に由来する又は抗体の別のクラス若しくはサブクラスに属するタンパク質を指す。一実施例では、キメラタンパク質は、非ヒト抗体（たとえば、マウス抗体）に由来する V_H 及び / 又は V_L を含むキメラ抗体であり、抗体の残りの領域はヒト抗体に由来する。そのようなキメラタンパク質の作出は当該技術で既知であり、（たとえば、米国特許第 6 3 3 1 4 1 5 号；米国特許第 5 8 0 7 7 1 5 号；米国特許第 4 8 1 6 5 6 7 号及び米国特許第 4 8 1 6 3 9 7 号にて記載されたような）標準的手段によって達成され得る。この用語は、たとえば、1 以上のキメラ可変領域、及び 1 以上の、たとえば、ヒト可変領域又はヒト化可変領域又はキメラ可変領域を含む複合タンパク質も包含する。

40

【 0 2 5 2 】

本開示はまた、たとえば、国際公開第 2 0 0 0 / 3 4 3 1 7 号及び国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 8 1 5 8 号にて記載されたような脱免疫化 I L - 1 1 R 結合タンパク質も企図する。脱免疫した抗体及びタンパク質は 1 以上のエピトープ、たとえば、B 細胞エピトープ

50

又はT細胞エピトープを排除させ(すなわち、変異させ)、それによって対象が抗体又はタンパク質に対して免疫応答を生じる可能性を低下させる。たとえば、本開示のIL-11R結合タンパク質を解析して1以上のB又はT細胞エピトープを同定し、エピトープ内の1以上のアミノ酸を変異させ、それによってIL-11R結合タンパク質の免疫原性を低下させる。

【0253】

「複合」タンパク質が V_H の一形態(たとえば、ヒト)及び V_L の別の形態(たとえば、ヒト化)を含むことは前述の開示から技量のある熟練者に明らかであろう。本開示は V_H の形態及び V_L の形態の組み合わせすべてを明白に包含する。

【0254】

抗体結合ドメインを含有するタンパク質
単一ドメイン抗体

一部の実施例では、本開示のタンパク質は単一ドメイン抗体(用語「ドメイン抗体」又は「dAb」と相互交換可能に使用される)である又はそれを含む。単一ドメイン抗体は抗体の重鎖可変領域のすべて又は一部を含む1本のポリペプチド鎖である。ある特定の実施例では、単一ドメイン抗体はヒトの単一ドメイン抗体である(Domantis, Inc., Waltham, MA; たとえば、米国特許第6248516号を参照のこと)。

【0255】

二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体

一部の実施例では、本開示のタンパク質は、国際公開第98/044001号及び/又は国際公開第94/007921号にて記載されたもののような二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、又はさらに高次のタンパク質複合体である、又はそれを含む。

【0256】

たとえば、二重特異性抗体は、2本の会合したポリペプチド鎖を含むタンパク質であり、各ポリペプチド鎖は構造 V_L-X-V_H 又は V_H-X-V_L を含み、その際、 V_L は抗体の軽鎖可変領域であり、 V_H は抗体の重鎖可変領域であり、 X は V_H と V_L が1本のポリペプチド鎖で会合する(又はFvを形成する)ことができるのに不十分な残基を含むリンカーであり、又は存在せず、1本のポリペプチド鎖の V_H は他方のポリペプチド鎖の V_L に結合して1以上の抗原を特異的に結合することが可能である抗原結合ドメインを形成し、すなわち、Fv分子を形成する。 V_L 及び V_H は各ポリペプチド鎖で同一であることができ、又は V_L 及び V_H は二重特異性抗体(すなわち、異なる特異性を有する2つのFvを含む)を形成するように各ポリペプチド鎖で異なることができる。

【0257】

単鎖Fv(scFv)

技量のある熟練者は、scFvが1本のポリペプチド鎖にて V_H 領域と V_L 領域を含み、且つ抗原結合のための所望の構造をscFvが形成するのを可能にする V_H と V_L の間でのポリペプチドリンカー(すなわち、互いに会合してFvを形成する1本のポリペプチド鎖の V_H と V_L のための)を含むことに気付くであろう。たとえば、リンカーは、12を上回るアミノ酸残基を含み、scFvのためのさらに好都合なリンカーの1つは(Gly_4Ser)₃である。

【0258】

本開示はまた、単一のシステイン残基が V_H のFR又は V_L のFRに導入され、ジスルフィド結合によってシステイン残基が連結されて安定なFvを得る、ジスルフィドが安定化するFv(又はdiFv又はdsFv)も企図する。

【0259】

代わりに又はさらに、本開示は、二量体scFv、すなわち、非共有結合又は共有結合によって、たとえば、ロイシンジッパードメイン(たとえば、Fos又はJunに由来する)によって連結される2つのscFv分子を含むタンパク質を包含する。或いは、たとえば、米国特許第20060263367号にて記載されたように2つのscFvは双方

10

20

30

40

50

の s c F v が形成し、抗原に結合するのを可能にするのに十分な長さのペプチドリンカーによって連結される。

【0260】

重鎖抗体

重鎖抗体は、それらが重鎖を含むが、軽鎖を含まない限りにおいて抗体の多数の他の形態とは構造的に異なる。従って、これらの抗体は「重鎖のみの抗体」とも呼ばれる。重鎖抗体は、たとえば、ラクダ科動物及び軟骨魚類 (I g N A R と呼ばれる) にて見いだされる。

【0261】

天然に存在する重鎖抗体に存在する可変領域は、従来の4本鎖抗体に存在する重鎖可変領域 (「 V_H ドメイン 」 と呼ばれる) から及び従来の4本鎖抗体に存在する軽鎖可変領域 (「 V_L ドメイン 」 と呼ばれる) から区別するために、一般にラクダ科動物の抗体では「 V_HH ドメイン 」 と呼ばれ、 I g N A R では V - N A R と呼ばれる。

10

【0262】

ラクダ科動物に由来する重鎖抗体及びその可変領域及びその生成及び / 又は単離及び / 又は使用の方法の一般的な記載はとりわけ、以下の参考文献国際公開第94 / 04678号、国際公開第97 / 49805号及び国際公開第97 / 49805号にて見いだされる。

【0263】

軟骨魚類に由来する重鎖抗体及びその可変領域及びその生成及び / 又は単離及び / 又は使用の方法の一般的な記載はとりわけ、国際公開第2005 / 118629号にて見いだされる。

20

【0264】

他の抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質

本開示は、たとえば、

(i) 米国特許第5731168号にて記載されたような「カギとカギ穴」二重特異性タンパク質；

(i i) たとえば、米国特許第4676980号にて記載されたようなヘテロ複合体タンパク質；

(i i i) たとえば、米国特許第4676980号にて記載されたような化学的架橋剤を用いて作出されるヘテロ複合体タンパク質；及び

30

(i v) F a b₃ (たとえば、 E P 1 9 9 3 0 3 0 2 8 9 4 にて記載されたような)

のような他の抗体及びその抗原結合ドメインを含むタンパク質も企図する。

【0265】

タンパク質への突然変異

本開示はまた、本明細書で開示される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する I L - 1 1 R 結合タンパク質又はそれをコードする核酸も提供する。一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は核酸は、本明細書で開示される配列に対して少なくとも約85%又は90%又は95%又は97%又は98%又は99%同一の配列を含み、該タンパク質は任意の例に従って本明細書で記載されるような I L - 1 1 R に特異的に結合する。

40

【0266】

代わりに又はさらに、 I L - 1 1 R 結合タンパク質は、任意の例に従って本明細書で記載されるような V_H 又は V_L の C D R に対して少なくとも約80%又は約85%又は90%又は95%又は97%又は98%又は99%同一の C D R (たとえば、3つの C D R) を含み、該タンパク質は任意の例に従って本明細書で記載されるような I L - 1 1 R に特異的に結合することが可能である。この点で本発明者らは、その C D R 内に多様な配列を有する多数の抗体を作出してきた。タンパク質の I L - 1 1 R への結合を測定する方法は本明細書で記載される。

【0267】

50

たとえば、本発明者らは、K a b a tの番号付け方式に従ってそのH C D R 1（及び任意でH C D R 1に対してN末端のアミノ酸）にて少なくとも40%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質の群、及びそのH C D R 1にて80%の同一性を共有するタンパク質の別の亜群を同定している。

【0268】

本発明者らはまた、K a b a tの番号付け方式に従ってそのH C D R 2にて77%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質のクラス、及びK a b a tの番号付け方式に従ってそのH C D R 2にて少なくとも約82%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質のサブクラスも同定している。

【0269】

本明細書で考察されるように、重鎖C D R 2の5つのC末端残基を保存的な又は非保存的なアミノ酸置換に変異させることができる（残基の31%）（P a d l a nら, F A S E B J . 9 : 1 3 3 - 1 3 9 , 1 9 9 5）ことも当該技術で既知である。従って、タンパク質は本明細書で開示される重鎖C D R 2配列に対して少なくとも約47%の同一性を有するC D R 2を含むことができる。

【0270】

たとえば、本発明者らは、K a b a tの番号付け方式に従ってそのH C D R 3にて少なくとも約44%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質の群を同定している。

【0271】

たとえば、本発明者らは、機能を喪失しないで置換することができる又は機能の改善を生じる配列番号37で示される配列を含むV_Hにて幾つかの残基を同定している。一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べて1~11の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べて1又は2又は3又は4又は5又は6又は7又は8又は9又は10又は11のアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べて3のアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べて4のアミノ酸置換を含む。

【0272】

一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べてC D R 3にて1~4の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べて1又は2又は3又は4のアミノ酸置換を含む。

【0273】

一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べてC D R 2にて1~3の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37と比べてC D R 3にて1又は2又は3のアミノ酸置換を含む。

【0274】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号37の54位にてトリプトファンを少なくとも含む。

【0275】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号37の56位にてスレオニンを少なくとも含む。

【0276】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号37の57位にてアスパラギン酸を少なくとも含む。

【0277】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号37で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号37の57位にてトリプトファンを少なくとも

10

20

30

40

50

含む。

【0278】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 57 位にてロイシンを少なくとも含む。

【0279】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 99 位にてプロリンを少なくとも含む。

【0280】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 100 位にてグルタミン酸を少なくとも含む。

10

【0281】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 100 位にてロイシンを少なくとも含む。

【0282】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 101 位にてアスパラギン酸を少なくとも含む。

【0283】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 104 位にてロイシンを少なくとも含む。

20

【0284】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 37 の 104 位にてアルギニンを少なくとも含む。

【0285】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号 37 に関して 54 位にてトリプトファン、56 位にてアスパラギン酸及び 57 位にてロイシンを少なくとも含む。

30

【0286】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号 37 に関して 54 位にてトリプトファン、56 位にてアスパラギン酸及び 57 位にてロイシンを少なくとも含む。

【0287】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号 37 に関して 54 位にてトリプトファン、56 位にてスレオニン及び 57 位にてロイシンを少なくとも含む。

【0288】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号 37 に関して 99 位にてプロリン、100 位にてロイシン、101 位にてアスパラギン酸及び 104 位にてロイシンを少なくとも含む。

40

【0289】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 37 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は、それぞれ配列番号 37 に関して 99 位にてプロリン、100 位にてロイシン、101 位にてアスパラギン酸及び 104 位にてアルギニンを少なくとも含む。

【0290】

50

たとえば、本発明者らは、K a b a tの番号付け方式に従ってそのL C D R 1にて少なくとも45%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質の群、及びそのL C D R 1にて約54%の同一性を共有するタンパク質の別の亜群を同定している。

【0291】

本発明者らはまた、K a b a tの番号付け方式に従ってそのL C D R 3にて少なくとも約55%又は56%の同一性を共有するI L - 1 1 R 結合タンパク質のクラスも同定している。

【0292】

たとえば、本発明者らは、機能を喪失しないで置換することができる又は機能の改善を生じる配列番号5で示される配列を含むV_Lにて幾つかの残基を同定している。一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べて1~11の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べて1又は2又は3又は4又は5又は6又は7又は8又は9又は10又は11のアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べて3のアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べて4のアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べて5のアミノ酸置換を含む。

10

【0293】

一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べてC D R 3にて1~4の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べてC D R 3にて1又は2又は3又は4のアミノ酸置換を含む。

20

【0294】

一実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べてC D R 1にて1~5の間でのアミノ酸置換を含む。たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5と比べてC D R 3にて1又は2又は3又は4又は5のアミノ酸置換を含む。

【0295】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の29位でバリンを少なくとも含む。

【0296】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の30位でアスパラギン酸を少なくとも含む。

30

【0297】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の31位でリジンを少なくとも含む。

【0298】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の33位でバリンを少なくとも含む。

【0299】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の34位でグルタミン酸を少なくとも含む。

40

【0300】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の91位でアラニンを少なくとも含む。

【0301】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の91位でヒスチジンを少なくとも含む。

【0302】

一実施例では、本開示のI L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号5で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号5の91位でグルタミン酸を少なくとも含む。

【0303】

50

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 5 の 9 3 位でアスパラギン酸を少なくとも含む。

【 0 3 0 4 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 5 の 9 3 位でフェニルアラニンを少なくとも含む。

【 0 3 0 5 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 5 の 9 3 位でセリンを少なくとも含む。

【 0 3 0 6 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列は配列番号 5 の 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 0 7 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 2 9 位でバリン、3 0 位でアスパラギン酸、3 1 位でリジン、3 3 位でバリン及び 3 4 位でグルタミン酸を少なくとも含む。

【 0 3 0 8 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 9 1 位でアラニン、9 2 位でグルタミン酸、9 3 位でアスパラギン酸及び 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 0 9 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 9 1 位でヒスチジン、9 2 位でグルタミン酸、9 3 位でフェニルアラニン及び 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 1 0 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 9 1 位でヒスチジン、9 2 位でグルタミン酸及び 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 1 1 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 9 1 位でヒスチジン、9 2 位でグルタミン酸及び 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 1 2 】

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は配列番号 5 で示される配列の変異体を含み、変異体の配列はそれぞれ配列番号 5 に関連して 9 2 位でグルタミン酸、9 3 位でセリン及び 9 4 位でグルタミンを少なくとも含む。

【 0 3 1 3 】

別の実施例では、本開示の核酸は、本明細書で示される配列に対して少なくとも約 8 0 % 又は 8 5 % 又は 9 0 % 又は 9 5 % 又は 9 7 % 又は 9 8 % 又は 9 9 % 同一であり、任意の例に従って本明細書に記載されるような機能を有する I L - 1 1 R 結合タンパク質をコードする配列を含む。本開示はまた、遺伝子コードの縮重の結果、本明細書で例示される配列とは異なる、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質をコードする核酸も包含する。

【 0 3 1 4 】

核酸及びポリペプチドの同一性%は、ギャップ生成ペナルティ = 5 及びギャップ伸長ペナルティ = 0 . 3 を伴う G A P (N e e d l e m a n 及び W u n s c h . M o l . B i o l . 4 8 , 4 4 3 - 4 5 3 , 1 9 7 0) 解析 (G C G プログラム) によって決定される。クエリ配列は少なくとも 5 0 残基の長さであり、G A P 解析は少なくとも 5 0 残基の領域にわたって 2 つの配列を並べる。たとえば、クエリ配列が長さ少なくとも 1 0 0 残基であ

10

20

30

40

50

り、GAP解析は少なくとも100残基の領域にわたって2つの配列を並べる。たとえば、2つの配列はその長さ全体にわたって並べられる。

【0315】

本開示はまたストリンジェントなハイブリッド形成条件下で、本明細書に記載されるIL-11R結合タンパク質をコードする核酸とハイブリッド形成する核酸も企図する。「適度なストリンジェンシー」は本明細書では、45～65の温度にて2×SSC緩衝液、0.1% (w/v)のSDS、又は同等の条件で行われるハイブリッド形成及び/又は洗浄であると定義される。「高いストリンジェンシー」は本明細書では、0.1×SSC緩衝液、0.1% (w/v)のSDS又はさらに低い塩濃度及び少なくとも65の温度、又は同等の条件で行われるハイブリッド形成及び/又は洗浄であると定義される。特定のレベルのストリンジェンシーに対する本明細書での参照は、当業者に既知のSSC以外の洗浄/ハイブリッド形成の溶液を用いた同等の条件を包含する。たとえば、二本鎖核酸の鎖が解離する温度(融解温度又はT_mとしても知られる)を算出する方法は当該技術で既知である。核酸のT_mに類似する(たとえば、5以内又は10以内)又は同等である温度は高いストリンジェンシーであると見なされる。中間のストリンジェンシーは核酸の算出されたT_mの10～20又は10～15以内であると見なされるべきである。

10

【0316】

本開示はまた、本明細書で示される配列と比べて1以上の保存的なアミノ酸置換を含む本開示のIL-11R結合タンパク質の変異体形態も企図する。一部の実施例では、IL-11R結合タンパク質は10以下の、たとえば、9又は8又は7又は6又は5又は4又は3又は2又は1の保存的なアミノ酸置換を含む。「保存的なアミノ酸置換」は、類似の側鎖及び/又は疎水性及び/又は親水性を有するアミノ酸残基でアミノ酸残基が置き換えられるものである。

20

【0317】

塩基性側鎖(たとえば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(たとえば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖(たとえば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(たとえば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、分岐側鎖(たとえば、スレオニン、バリン、イソロイシン)及び芳香族側鎖(たとえば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を含む類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術で定義されている。疎水性指標は、たとえば、Kyte及びDoolittle、J. Mol. Biol., 157: 105-132, 1982に記載され、親水性指標は、たとえば、米国特許第4554101号に記載されている。

30

【0318】

本開示はまた、非保存的なアミノ酸の変化も企図する。たとえば、特に興味深いのは荷電アミノ酸の別の荷電アミノ酸による及び中性の又は正に荷電したアミノ酸による置換である。一部の実施例では、IL-11R結合タンパク質は10以下の、たとえば、9又は8又は7又は6又は5又は4又は3又は2又は1の非保存的なアミノ酸置換を含む。

40

【0319】

一実施例では、突然変異は本開示のIL-11R結合タンパク質の抗原結合ドメインのFRの範囲内で起きる。別の実施例では、突然変異は本開示のIL-11R結合タンパク質のCDRの範囲内で起きる。

【0320】

IL-11R結合タンパク質の変異体形態を作出する例となる方法には・DNA(Thieら、Methods Mol. Biol. 525: 309-322, 2009)又はRNA(Kopsidasら、Immunol. Lett. 107: 163-168, 2006; Kopsidasら BMC Biotechnology, 7: 18, 2007; 及び国際公開第1999/058661号)の変異誘発;

50

・突然変異誘発遺伝子細胞、たとえば、XL-1Red、XL-mutS及びXL-mutS-Kanr細菌細胞(Stratagene)へのポリペプチドをコードする核酸の導入；

・たとえば、Stemmer, Nature, 370:389-91, 1994にて開示されたようなDNAシャフリング；及び

・たとえば、Dieffenbach(ed)及びDveksler(ed)(PCR Primer: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, NY, 1995における)で記載されたような部位特異的突然変異が挙げられる。

【0321】

本開示の変異体IL-11R結合タンパク質の生物活性、たとえば、抗原結合を測定する例となる方法は、技量のある熟練者に明らかであろう、及び/又は本明細書に記載されるであろう。たとえば、抗原結合、結合の競合阻害、親和性、会合、解離及び治療有効性を測定する方法が本明細書に記載される。

【0322】

定常領域

本開示は抗体の定常領域を含む本明細書に記載されるIL-11R結合タンパク質及び/又は抗体を包含する。これにはFcに融合された抗体の抗原結合断片が含まれる。

【0323】

本開示のタンパク質を作出するのに有用な定常領域の配列は多数の異なる供給源から得られ得る。一部の実施例では、タンパク質の定常領域又はその一部はヒト抗体に由来する。定常領域又はその一部は、IgM、IgG、IgD、IgA及びIgEを含む任意の抗体のクラス及びIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4を含む任意の抗体のアイソタイプに由来し得る。一実施例では、定常領域はヒトのアイソタイプIgG4又は安定化されたIgG4の定常領域である。

【0324】

一実施例では、定常領域のFc領域は、たとえば、ネイティブの又は野生型のヒトIgG1又はIgG3のFc領域と比べてエフェクター機能を誘導する低い能力を有する。一実施例では、エフェクター機能は抗体依存性細胞介在性の細胞傷害性(ADCC)及び/又は抗体依存性細胞介在性の貪食作用(ADCP)及び/又は補体依存性の細胞傷害性(CDC)である。Fc領域を含有するタンパク質のエフェクター機能のレベルを評価する方法は当該技術で既知であり、及び/又は本明細書に記載される。

【0325】

一実施例では、Fc領域はIgG4のFc領域(すなわち、IgG4の定常領域に由来する)、たとえば、ヒトのIgG4のFc領域である。好適なIgG4のFc領域の配列は当業者に明らかであろうし、及び/又は公的に利用可能なデータベース(たとえば、全米バイオテクノロジー情報センターから利用可能)にて利用可能であろう。

【0326】

一実施例では、定常領域は安定化されたIgG4の定常領域である。用語「安定化されたIgG4の定常領域」は、Fabアーム交換を減らす又はFabアーム交換若しくは半抗体の形成を受ける傾向又は半抗体を形成する傾向を減らすように修飾されているIgG4の定常領域を意味するように理解されるであろう。「Fabアーム交換」はIgG4重鎖と連結された軽鎖(半分子)が別のIgG4分子からの重鎖/軽鎖の対について交換されるヒトIgG4についてのタンパク質修飾の型を指す。従って、IgG4分子は2つの別個の抗原を認識する2つの別個のFabアームを獲得し得る(結果として二重特異性分子を生じる)。Fabアーム交換は生体内で自然に生じ、精製した血液細胞又は還元グルタチオンなどの還元剤によって試験管内で誘導することができる。「半抗体」は、IgG4抗体が解離してそれぞれ単一の重鎖及び単一の軽鎖を含有する2つの分子を形成する場合に生じる。

【0327】

10

20

30

40

50

一実施例では、安定化されたIgG4の定常領域はKabataの方式に従ったヒンジ領域の241位にてプロリンを含む(Kabatら, Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987及び/又は1991)。この位置はEU番号付け方式に従ったヒンジ領域の228位に相当する(Kabatら, Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 2001及びEdelmanら, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85, 1969)。ヒトIgG4ではこの残基は一般にセリンである。セリンのプロリンへの置換に続いて、IgG4のヒンジ領域は配列CPPCを含む。この点で、当業者は「ヒンジ領域」が、抗体の2つのFabアーム上で可動性を付与する、FcとFabの領域を連結する抗体の重鎖定常領域のプロリンリッチ部分であることに気付くであろう。ヒンジ領域には重鎖間のジスルフィド結合に関与するシステイン残基が含まれる。それは一般にKabataの番号付け方式に従ってヒトIgG1のGlu226からPro243までの伸張として定義される。他のIgGアイソタイプのヒンジ領域は、最初と最後にシステイン残基を置いて同じ位置で重鎖間のジスルフィド(S-S)結合を形成することによってIgG1配列と共に並べられ得る(たとえば、国際公開第2010/080538号を参照)。

10

【0328】

20

安定化されたIgG4抗体の追加の例は、ヒトIgG4の重鎖定常領域における409位のアルギニン(EU番号付け方式に従った)がリジン、スレオニン、メチオニン又はロイシンで置換される抗体である(たとえば、国際公開第2006/033386号にて記載されたような)。定常領域のFc領域は、さらに又は代わりに405位(EU番号付け方式に従った)に相当する位置でアラニン、バリン、グリシン、イソロイシン及びロイシンから成る群から選択される残基を含む。任意で、(上述したように)ヒンジ領域は241位でプロリン(すなわち、CPPC配列)を含む。

【0329】

別の実施例では、Fc領域は低下したエフェクター機能、すなわち、「免疫刺激性ではないFc領域」を有するように修飾される領域である。たとえば、Fc領域は268、309、330及び331から成る群から選択される1以上の位置で置換を含むIgG1のFc領域である。別の実施例では、Fc領域は、以下の変化、E233P、L234V、L235Aの1以上及びG236の欠失の1以上及び/又は以下の変化、A327G、A330S及びP331Sの1以上を含むIgG1のFc領域である(Armourら, Eur. J. Immunol. 29: 2613-2624, 1999; Shieldsら, J. Biol. Chem. 276(9): 6591-604, 2001)。免疫刺激性ではないFc領域の追加の例は、たとえば、Dall'Acquaら, J. Immunol. 177: 1129-1138, 2006; 及び/又はHezareh J. Virol; 75: 12161-12168, 2001にて記載されている。

30

【0330】

40

別の実施例では、Fc領域は、たとえば、IgG4抗体に由来する少なくとも1つのCH2ドメイン及びIgG1抗体に由来する少なくとも1つのCH3ドメインを含むキメラFc領域であり、その際、Fc領域は240、262、264、266、297、299、307、309、323、399、409及び427(EU番号付け)から成る群から選択される1以上のアミノ酸の位置で置換を含む(たとえば、国際公開第2010/085682号にて記載されたように)。例となる置換には、240F、262L、264T、266F、297Q、299A、299K、307P、309K、309M、309P、323F、399S、及び427Fが挙げられる。

【0331】

エフェクター機能の増強

50

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質はエフェクター機能又は高いエフェクター機能を誘導し得る。

【 0 3 3 2 】

本開示の文脈では、「エフェクター機能」は、細胞の殺傷を生じる抗体の F c 領域（ネイティブ配列の F c 領域又はアミノ酸配列変異体の F c 領域）に結合する細胞又はタンパク質が介在する生物活性を指す。抗体によって誘導されるエフェクター機能の例には、補体依存性の細胞傷害性；抗体依存性細胞介在性の細胞傷害性（A D C C）；抗体依存性の細胞貪食作用（A D C P）；及び B 細胞の活性化が挙げられる。

【 0 3 3 3 】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は、それが、たとえば、A D C C 又は C D C などのエフェクター機能を誘導することが可能であるような方法で細胞の表面上の I L - 1 1 R に結合する。

【 0 3 3 4 】

たとえば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は、たとえば、A D C C 及び / 又は C D C などのエフェクター機能を誘導するのに十分な時間、細胞の表面上の I L - 1 1 R に結合したままである。

【 0 3 3 5 】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は、たとえば、修飾された F c 領域により又は免疫エフェクター細胞に結合することが可能な領域を含むことにより高いエフェクター機能を誘導することが可能である。たとえば、エフェクター機能のレベルはヒトの I g G 1 又は I g G 3 の F c 領域によって誘導されるレベルに比べて高められる。本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質によって誘導されるエフェクター機能の増強は、たとえば、I L - 1 1 R の作用を遮断することによってだけでなく、疾患を引き起こす細胞を殺傷する又は枯渇させる、たとえば、自己反応性 T 細胞を殺傷することによっても高い治療効果又は予防効果を生じ得る。

【 0 3 3 6 】

一実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質の F c 領域は、修飾のない F c 領域に比べて誘導することが可能であるエフェクター機能のレベルを高めるように修飾される。そのような修飾は、アミノ酸レベル及び / 又は二次構造レベル及び / 又は三次構造レベルであり及び / 又は F c 領域のグリコシル化に及ぶ。

【 0 3 3 7 】

当業者は、さらに大きなエフェクター機能が多数の方法のいずれかで、たとえば、さらに高いレベルの効果として、さらに持続する効果として又はさらに速い速度の効果として表され得ることを理解するであろう。

【 0 3 3 8 】

一実施例では、F c 領域は、高いエフェクター機能を誘導する能力を高める 1 以上のアミノ酸の修飾を含む。一実施例では、F c 領域はさらに大きな親和性で 1 以上のたとえば、F c R I I I などの F c R に結合する。一実施例では、F c 領域は K a b a t の E U 指標に従って番号付けした 2 3 0、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 9、2 4 0、2 4 3、2 6 4、2 6 6、2 7 2、2 7 4、2 7 5、2 7 6、2 7 8、3 0 2、3 1 8、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 8、3 3 0、3 3 2、及び 3 3 5 から成る群から選択される位置にて少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む。一実施例では、F c 領域は K a b a t の E U 指標に従って番号付けした以下のアミノ酸置換 S 2 3 9 D / I 3 3 2 E を含む。この F c 領域は野生型の F c 領域と比べて F c R I I I a について約 1.4 倍高い親和性を有し、野生型の F c 領域と比べて約 3.3 倍高い A D C C を誘導する能力を有する。一実施例では、F c 領域は K a b a t の E U 指標に従って番号付けした以下のアミノ酸置換 S 2 3 9 D / A 3 3 0 L / I 3 3 2 E を含む。この F c 領域は野生型の F c 領域と比べて F c R I I I a について約 1.38 倍高い親和性を有し、野生型の F c 領域と比べて約 3.23 倍高い A D C C を誘導する能力を有する。

【 0 3 3 9 】

10

20

30

40

50

エフェクター機能を誘導するFc領域の能力を高める追加のアミノ酸置換は当該技術で既知であり、及び/又はたとえば、米国特許第6737056号又は米国特許第7317091号にて記載されている。

【0340】

一実施例では、Fc領域のグリコシル化を変更して高いエフェクター機能を誘導するその能力を高める。この点で、哺乳類細胞によって産生されるネイティブな抗体は、Fc領域のC_H2ドメインのAsn297にN結合によって一般に連結される分岐した二分岐オリゴ糖を通常含む。オリゴ糖には、種々の糖質、たとえば、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」におけるGlcNAcに連結されるフコースが含まれ得る。一部の実施例では、本開示に係るFc領域は、Fc領域に(直接又は間接的に)連結されるフコースを欠く糖質構造を含む、すなわち、Fc領域が「非フコシル化される」。そのような変異体はADCCを誘導する改善された能力を有し得る。非フコシル化された抗体を作出する方法には、(たとえば、Yumane-Ohnukiら, Biotechnol. Bioengineering, 87:614-622, 2004にて記載されたように) -1,6-フコシルトランスフェラーゼ(FUT8)を発現できない細胞株にて抗体又はその抗原結合断片を発現させること、(たとえば、Morira, Biotechnol. Bioengineering, 88:901-908, 2004にて記載されたように) FUT8に対する小分子干渉RNAを発現する細胞にて抗体又はその抗原結合断片を発現させること、(たとえば、Kandara, J. Biotechnol., 130:300-310, 2007にて記載されたように) グアノシン二リン酸(GDP)-マンノース4,6-デヒドラーターゼ(GMD)を発現できない細胞にて抗体又はその抗原結合断片を発現させることが挙げられる。本開示はまた、(たとえば、Umanara, Nat. Biotechnol., 17:176-180, 1999にて記載されたように) たとえば、-(1,4)-N-アセチルグルコサミントランスフェラーゼIII(GnT-III)を発現するように改変された細胞株を用いて作出される低下したレベルのフコシル化を有するタンパク質の使用も企図する。

【0341】

他の方法には、Fcが介在する高いエフェクター機能を誘導することが可能である抗体を生得的に産生する細胞株の使用が挙げられる(たとえば、ウイルスワクチンの製造のためのアヒル胚性幹細胞、国際公開第2008/129058号; 鳥類EBX(登録商標)細胞における組換えタンパク質の産生、国際公開第2008/142124号)。

【0342】

本開示のIL-11R結合タンパク質にはまた、Fc領域に連結された二分岐オリゴ糖がGlcNAcによって二等分される二等分オリゴ糖を伴うものも含まれる。そのようなタンパク質は低下したフコシル化及び/又は改善されたADCC機能を有し得る。そのようなタンパク質の例は、たとえば、米国特許第6602684号及び米国特許出願公開第20050123546号にて記載されている。

【0343】

Fc領域に連結されたオリゴ糖にて少なくとも1つのガラクトース残基を伴うIL-11R結合タンパク質も企図される。そのようなタンパク質は改善されたCDC機能を有し得る。そのようなタンパク質は国際公開第1997/30087号及び国際公開第1999/22764号にて記載されている。

【0344】

IL-11R結合タンパク質は高いレベルのCDCを誘導することが可能であるFc領域を含むこともできる。たとえば、IgG1とIgG3のハイブリッドは高いCDC活性を有する抗体を作出する(Natsumeら, Cancer Res., 68:3863-3872, 2008)。

【0345】

又は代わりにIL-11R結合タンパク質を、たとえば、CD3又はCD16への結

10

20

30

40

50

合により、免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質（たとえば、抗体可変領域）に融合する又は結合させることもできる。

【0346】

エフェクター機能を測定する方法は当該技術で既知である。一実施例では、ADCC活性のレベルは ^{51}Cr 放出アッセイ、ユーロピウム放出アッセイ又は ^{35}S 放出アッセイを用いて評価される。これらのアッセイのそれぞれでは、IL-11Rを発現している細胞を引用された化合物の1以上とともに細胞によって化合物が取り込まれるのに十分な時間及び条件下で培養される。 ^{35}S 放出アッセイの場合では、細胞は ^{35}S 標識したメチオニン及び/又はシステインと共に新しく合成されたタンパク質に標識されたアミノ酸が取り込まれるのに十分な時間培養することができる。次いでIL-11R結合タンパク質の存在下又は非存在下及び免疫エフェクター細胞、たとえば、PBMC及び/又はNK細胞の存在下で細胞を培養する。次いで細胞培養培地における ^{51}Cr 、ユーロピウム及び/又は ^{35}S の量を検出し、タンパク質の非存在下と比べてタンパク質の存在下での増加は結合する分子/剤がエフェクター機能を有することを示す。タンパク質によって誘導されるADCCのレベルを評価するためのアッセイを開示している例となる出版物には Hellstromら Proc. Natl. Acad. Sci. USA、83:7059-7063、1986及び Bruggemannら、J. Exp. Med. 166:1351-1361、1987が挙げられる。

10

【0347】

タンパク質によって誘導されるADCCのレベルを評価するための他のアッセイにはフローサイトメトリーのためのACTI（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Cell Technology, Inc. CA, USA）又はCytotox96（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Promega, WI, USA）が挙げられる。

20

【0348】

代わりに又はさらに、IL-11R結合タンパク質のエフェクター機能は、たとえば、米国特許第7317091号にて記載されたように1以上のFcRについてのその親和性を測定することによって評価される。

【0349】

C1q結合アッセイを行ってIL-11R結合タンパク質がC1qを結合することができ、CDCを誘導し得ることも確認し得る。補体の活性化を評価するには、CDCアッセイを行い得る（たとえば、Gazzano-Santoroら、J. Immunol. Methods、202:163、1996を参照）。

30

【0350】

追加の修飾

本開示はまた、Fc領域又は定常領域を含む抗体又はIL-11R結合タンパク質への追加の修飾も企図する。

【0351】

たとえば、抗体はタンパク質の半減期を増やす1以上のアミノ酸置換を含む。たとえば、抗体は、新生児のFc領域（FcRn）についてのFc領域の親和性を高める1以上のアミノ酸置換を含むFc領域を含む。たとえば、Fc領域は低いpH、たとえば、pH6.0にてFcRnに対する高い親和性を有してエンドソームにおけるFc/FcRnの結合を円滑にする。一実施例では、Fc領域は、ほぼpH7.4での親和性に比べてほぼpH6.0でFcRnに対する高い親和性を有し、それは細胞のリサイクルに続く血中へのFcの再放出を促進する。これらのアミノ酸置換は血液からのクリアランスを減らすことによってタンパク質の半減期を延ばすのに有用である。

40

【0352】

例となるアミノ酸置換には、EU番号付け方式に従ったT250Q及び/又はM428L又はT252A、T254S及びT266F又はM252Y、S254T及びT256E又はH433K及びN434Fが挙げられる。追加の又は代替りのアミノ酸置換は、たとえば、米国特許出願公開第20070135620号又は米国特許第7083784号

50

にて記載されている。

【 0 3 5 3 】

例となる I L - 1 1 R 結合タンパク質

本発明者らによって作出された例となる可変領域含有の I L - 1 1 R 結合タンパク質
を表 1 に記載する。

【表 1 - 1】

表 1. 例となる I L - 1 1 R α 結合タンパク質の配列

	抗体名	V _L のアミノ酸配列番号	V _H のアミノ酸配列番号
1	8E2	5	37
2	TS-303	6	37
3	TS-305	7	37
4	TS-306	8	37
5	TS-307	9	37
6	TS-310	10	37
7	TS-311	11	37
8	TS-312	12	37
9	TS-313	13	37
10	TS-322	14	37
11	TS-2	15	37
12	TS-4	16	37
13	TS-6	17	37
14	TS-7	18	37
15	TS-9	19	37
16	TS-13	20	37
17	TS-14	21	37
18	TS-17	22	37
19	TS-20	23	37
20	TS-21	24	37
21	TS-22	25	37
22	TS-29	26	37
23	TS-32	27	37
24	TS-49	28	37
25	TS-51	29	37
26	TS-55	30	37
27	TS-57	31	37
28	TS-58	32	37
29	TS-63	33	37
30	TS-64	34	37
31	TS-66	5	38
32	TS-69	5	39
33	TS-71	5	40
34	TS-76	5	41
35	TS-79	5	42
36	TS-82	5	43
37	TS-88	5	44
38	TS-89	5	45

10

20

30

40

【表 1 - 2】

39	TS-91	5	46
40	TS-92	5	47
41	TS-97	5	48
42	TS-101	5	49
43	TS-103	5	50
44	TS-104	5	51
45	TS-107	5	52
46	TS-108	5	53
47	TS-115	5	54
48	TS-129	5	55
49	TS-133	5	56
50	TS-134	5	57
51	TS-135	5	58
52	TS-136	5	59
53	TS-140	5	60
54	TS-143	5	61
55	TS-151	5	62
56	TS-156	5	63
57	TS-213	5	64
58	TS-214	5	65
59	TS-215	5	66
60	TS-218	5	67
61	TS-221	5	68
62	TS-222	5	69
63	TS-224	5	70
64	8E4	73	74
65	8D10	75	76

10

20

30

【 0 3 5 4 】

タンパク質の産生

一実施例では、任意の例に従って本明細書に記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質は、たとえば、本明細書に記載されるような及び/又は当該技術で既知であるような、タンパク質を産生させるのに十分な条件下でハイブリドーマを培養することによって産生される。

【 0 3 5 5 】

組換え発現

別の実施例では、任意の例に従って本明細書に記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質は組換えである。

【 0 3 5 6 】

組換えタンパク質の場合、それをコードする核酸を発現構築物又は発現ベクターにクローニングし、次いでそれを、たとえば、大腸菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、又はたとえば、サル COS 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞、ヒト胚性腎臓 (H E K) 細胞若しくはタンパク質をさもなければ産生しない骨髓腫細胞などの哺乳類細胞などの宿主細胞で形質移入する。タンパク質を発現させるのに使用される例となる細胞は C H O 細胞、骨髓腫細胞又は H E K 細胞である。これらの目的を達成するための分子クローニン

40

50

グ技法は当該技術で既知であり、たとえば、Ausubelら、(編者)、Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988、現在までの更新をすべて含む)又はSambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)にて記載されている。多種多様なクローニング及び試験管内の増幅法が組換え核酸の構築に好適である。組換え抗体を作出する方法も当該技術で既知であり、たとえば、米国特許第4816567号又は米国特許第5530101号を参照のこと。

【0357】

10

単離に続いて、さらなるクローニング(DNAの増幅)又は無細胞系若しくは細胞における発現のために、核酸を発現構築物又は発現ベクターにおけるプロモータに挿入し、操作可能に連結する。

【0358】

本明細書で使用されるとき、用語「プロモータ」は最も広い文脈で解釈されるべきであり、それには、たとえば、発生及び/又は外部の刺激に応答して又は組織特異的に核酸の発現を変化させる追加の調節要素(たとえば、上流の活性化配列、転写因子結合部位、エンハンサ及びサイレンサ)と共に又はそれを伴わずに正確な転写開始に必要とされるTATAボックス又は開始要素を含むゲノム遺伝子の転写調節配列が含まれる。現在の文脈では、用語「プロモータ」は、それが操作可能に連結される核酸の発現を付与する、活性化 20する又は高める組換えの、合成の又は融合の核酸又は誘導体を記載するのにも使用される。例となるプロモータは、発現をさらに高めるための及び/又は当該核酸の空間的発現及び/又は時間的発現を変化させるための1以上の特定の調節要素の追加のコピーを含有することができる。

【0359】

本明細書で使用されるとき、用語「操作可能に連結される」は、核酸の発現がプロモータによって制御されるように核酸に対してプロモータを位置付けることを意味する。

【0360】

細胞での発現のために多数のベクターが利用可能である。ベクターの成分には一般に以下:シグナル配列、タンパク質をコードする配列(たとえば、本明細書で提供される情報 30に由来する)、エンハンサ要素、プロモータ及び転写終結配列の1以上が挙げられるが、これらに限定されない。技量のある熟練者はタンパク質の配列に好適な配列に気付くであろう。例となるシグナル配列には、原核細胞の分泌シグナル(たとえば、pelB、アルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、Ipp、又は熱安定性の腸毒素II)、酵母の分泌シグナル(たとえば、インペルターゼのリーダー、因子のリーダー又は酸ホスファターゼのリーダー)又は哺乳類の分泌シグナル(たとえば、単純性ヘルペスgDシグナル)が挙げられる。

【0361】

哺乳類細胞で活性のある例となるプロモータには、サイトメガロウイルス前初期プロモータ(CMV-IE)、ヒト伸長因子1-プロモータ(EF1)、核内低分子RNAプロモータ(U1a及びU1b)、-ミオシン重鎖プロモータ、サルウイルス40プロモータ(SV40)、ラウス肉腫ウイルスプロモータ(RSV)、アデノウイルス主要後期プロモータ、-アクチンプロモータ、CMVエンハンサ/ -アクチンプロモータを含むハイブリッド調節要素又は免疫グロブリンプロモータ又はその活性断片が挙げられる。有用な哺乳類宿主細胞株の例は、SV40で形質転換したサル腎臓CV1株(COS-7、ATCC CRL1651)、ヒト胚性腎株(293細胞又は浮遊培養で増殖させるためにサブクローニングした293細胞)、幼若ハムスター腎細胞(BHK、ATCC CCL10)又はチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)である。

【0362】

たとえば、ピキア・パストリス、出芽酵母及び分裂酵母を含む群から選択される酵母細 50

胞などの酵母細胞における発現に好適な典型的なプロモータには、ADH1プロモータ、GAL1プロモータ、GAL4プロモータ、CUP1プロモータ、PHO5プロモータ、nmtプロモータ、RPR1プロモータ、又はTEF1プロモータが挙げられるが、これらに限定されない。

【0363】

単離された核酸又はそれを含む発現構築物を発現のために細胞に導入する手段は当業者に既知である。所与の細胞に使用される技法は既知の上手く行った技法に左右される。細胞に組換えDNAを導入する手段には、とりわけ、微量注入、DEAE/デキストランが介在する形質移入、たとえば、リポフェクトアミン(Gibco, MD, USA)及び/又はセルフェクチン(Gibco, MD, USA)などを用いることによるリポソームが介在する形質移入、PEGが介在するDNAの取り込み、エレクトロポレーション及びDNAをコーティングしたタングステン又は金の粒子を用いることによる微粒子衝撃(Agracetusa Inc., WI, USA)が挙げられる。

10

【0364】

タンパク質を産生させるのに使用される宿主細胞は使用される細胞型に応じて種々の培地で培養され得る。たとえば、Ham's F10(Sigma)、基礎培地(MEM)、(Sigma)、RPM1-1640(Sigma)及びダルベッコの改変イーグル培地(DMEM, Sigma)は哺乳類細胞を培養するのに好適である。本明細書で考察される他の細胞型を培養するための培地は当該技術で既知である。

【0365】

タンパク質の単離

20

タンパク質を単離するための方法は当該技術で既知であり、及び/又は本明細書に記載される。

【0366】

IL-11R 結合タンパク質が培養培地に分泌される場合、市販のタンパク質濃縮フィルター、たとえば、Amicon又はMillipore Pelliconの限外濾過ユニットを用いてそのような発現系に由来する上清を先ず濃縮することができる。前述のステップのいずれかでPMSFなどのプロテアーゼ阻害剤を含めてタンパク質分解を阻害し、抗生剤を含めて偶発的な混入物の増殖を防ぎ得る。代わりに又はさらに、上清を濾過し、たとえば、連続遠心を用いてタンパク質を発現する細胞から分離することができる。

30

【0367】

細胞から調製されるIL-11R 結合タンパク質は、たとえば、イオン交換、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィ、疎水性相互作用クロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析、親和性クロマトグラフィ(たとえば、プロテインA親和性クロマトグラフィ又はプロテインGクロマトグラフィ)、又は前述の任意の組み合わせを用いて精製することができる。これらの方法は当該技術で既知であり、たとえば、WO99/57134又はEd Harlow及びDavid Lane(編者)、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)にて記載されている。

40

【0368】

技量のある熟練者は、タンパク質が、タグ、たとえば、ポリヒスチジンタグ、たとえば、ヘキサヒスチジンタグ、又はインフルエンザウイルス血球凝集素(HA)タグ、又はサルウイルス5(V5)タグ又はFLAGタグ又はグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)タグを含むように修飾して精製又は検出を円滑にすることができることにも気付くであろう。次いで親和性精製などの当該技術で既知の方法を用いて、得られたタンパク質を精製する。たとえば、固体又は半固体の支持体に固定化されたヘキサHisタグを特異的に結合するニッケル/ニトリロトリ酢酸(Ni-NTA)にタンパク質を含む試料を接触させ、試料を洗浄して未結合のタンパク質を取り除き、その後結合したタンパク質を溶出することによってヘキサHisタグを含むタンパク質が精製される。代わりに又は

50

さらに、親和性精製法にてタグに結合するリガンド又は抗体を使用する。

【0369】

複合体

－実施例では、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質は化合物に結合される。たとえば、化合物は、放射性同位元素、検出可能な標識、治療用化合物、コロイド、毒素、核酸、ペプチド、タンパク質、対象にて I L - 1 1 R 結合タンパク質の半減期を増やす化合物、及びそれらの混合物から成る群から選択される。

【0370】

その他の化合物を I L - 1 1 R 結合タンパク質に直接又は間接的に結合することができる（たとえば、間接的な結合の場合リンカーを含むことができる）。化合物の例には、放射性同位元素（たとえば、ヨウ素 - 1 3 1、イットリウム - 9 0 又はインジウム - 1 1 1）、検出可能な標識（たとえば、蛍光色素分子又は蛍光ナノ結晶又は量子ドット）、治療用化合物（たとえば、化学療法剤又は抗炎症剤）、コロイド（たとえば、金）、毒素（たとえば、リシン毒素又は破傷風類毒素）、核酸、ペプチド（たとえば、血清アルブミン結合ペプチド）、タンパク質（たとえば、抗体の抗原結合ドメインを含むタンパク質又は血清アルブミン）、対象にて I L - 1 1 R 結合タンパク質の半減期を増やす化合物（たとえば、ポリエチレングリコール又はこの活性を有する他の水溶性ポリマー）及びそれらの混合物が挙げられる。本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質に結合されることができ

10

20

【0371】

I L - 1 1 R 結合タンパク質はナノ粒子に結合され得る（たとえば、K o g a n ら , N a n o m e d i c i n e (L o n d) . 2 : 2 8 7 - 3 0 6 , 2 0 0 7 にて概説されたように）。ナノ粒子は金属ナノ粒子であり得る。

【0372】

I L - 1 1 R 結合タンパク質は抗体標的の細菌性のミニ細胞（たとえば、P C T / I B 2 0 0 5 / 0 0 0 2 0 4 で記載されたような）に含まれ得る。

【0373】

本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質に結合されることができ一部の例となる化合物を表 2 に載せる。

30

【表 2】

表 2. 結合にて有用な化合物

群	詳細
放射性同位元素 (直接又は間接 のいずれか)	<ul style="list-style-type: none"> ^{123}I、^{125}I、^{130}I、^{133}I、^{135}I、^{47}Sc、^{72}As、^{72}Sc、^{90}Y、^{88}Y、^{97}Ru、^{100}Pd、$^{101\text{m}}\text{Rh}$、^{101}Rh、^{119}Sb、^{128}Ba、^{197}Hg、^{211}At、^{212}Bi、^{153}Sm、^{169}Eu、^{212}Pb、^{109}Pd、^{111}In、^{67}Ga、^{68}Ga、^{67}Cu、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、$^{99\text{m}}\text{Tc}$、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{188}Re、^{203}Pb、^{64}Cu、^{105}Rh、^{198}Au、^{199}Ag又は^{177}Lu
半減期延長剤	<ul style="list-style-type: none"> ポリエチレングリコール グリセロール グルコース
蛍光プローブ	<ul style="list-style-type: none"> フィコエリスリン(PE) アロフィコシアニン(APC) アレクサフルオール488 Cy5.5
生物製剤	<ul style="list-style-type: none"> Renillaルシフェラーゼ、GFPのような蛍光タンパク質 サイトカイン、たとえば、インターフェロンのような免疫調節剤又はタンパク質 毒素 免疫グロブリン又は抗体又は抗体可変領域 アルブミン又は抗体可変領域又はアルブミンに結合するペプチドのような半減期延長剤
化学療法剤	<ul style="list-style-type: none"> タキソール 5-FU ドキソルビシン イダルビシン

10

20

30

【0374】

IL-11R 結合タンパク質の活性をアッセイすること

IL-11R 及びその変異体への結合

本開示の一部のIL-11R 結合タンパク質が、hIL-11R の細胞外領域(たとえば、本明細書に記載されるような領域)及びhIL-11R の細胞外領域の特定の変異体形態(たとえば、ある特定の点突然変異を伴う又は伴わない配列番号3又は配列番号85)に結合し、及び/又はヒト及びカニクイザルのIL-11R 双方に結合することは本明細書の開示から技量のある熟練者には明らかであろう。タンパク質への結合を評価する方法は、たとえば、Scopes(Protein purification: principles and practice, 第3版, Springer Verlag, 1994にて)にて記載されたように当該技術で既知である。そのような方法には一般にIL-11R 結合タンパク質を固定化し、それを標識された抗原に接触させることが関与する。洗浄して非特異的な結合タンパク質を取り除くことに続いて、標識の量、結果として結合した抗原の量を検出する。当然、IL-11R 結合タンパク質を標識し、抗原を固定化することができる。パニング型のアッセイも使用することができる。代わりに又はさらに、表面プラズモン共鳴アッセイを使用することができる。

40

【0375】

上述のアッセイを使用してhIL-11R 又はその細胞外領域(たとえば、配列番号3の中に含有されるような)又は配列番号3又は配列番号85のポリペプチド又はそれらの変異体形態へのタンパク質の結合のレベルを検出することもできる。

50

【0376】

一実施例では、本開示のIL-11R 結合タンパク質は、それが配列番号85のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約1.5倍又は2倍又は5倍又は10倍又は50倍又は100倍又は150倍又は160倍又は200倍低いレベルで配列番号95のポリペプチドに結合する。

【0377】

一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号85のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約1.5倍又は2倍又は5倍又は10倍又は50倍又は100倍又は150倍又は160倍又は200倍低いレベルで配列番号96のポリペプチドに結合する。

【0378】

一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号85のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約1.5倍又は2倍又は5倍又は10倍又は50倍又は100倍又は150倍又は160倍又は200倍低いレベルで配列番号86のポリペプチドに結合する。

【0379】

一実施例では、本開示のタンパク質は、それが配列番号85のポリペプチドに結合するよりも少なくとも約1.5倍又は2倍又は5倍又は10倍又は50倍又は100倍又は150倍又は160倍又は200倍低いレベルで配列番号89のポリペプチドに結合する。

【0380】

結合のレベルはバイオセンサーを用いて簡便に決定される。

【0381】

本開示は前述の特性の任意の組み合わせを企図する。一実施例では、本明細書に記載されるタンパク質は上記5つの段落で示された結合特性のすべてを有する。

【0382】

エピトープマッピング

別の実施例では、本明細書に記載されるタンパク質が結合するエピトープがマッピングされる。エピトープマッピング法は技量のある熟練者に明らかであろう。たとえば、対象エピトープ、たとえば、10~15アミノ酸を含むペプチドを含むIL-11R 配列又はその領域にわたる一連の重複するペプチドが作出される。次いでIL-11R 結合タンパク質を各ペプチドに接触させ、それが結合するペプチドを決定する。これによってタンパク質が結合するエピトープを含むペプチドの決定が可能になる。複数の隣接しないペプチドにタンパク質が結合するのであれば、タンパク質は立体構造のエピトープを結合し得る。

【0383】

代わりに又はさらに、たとえば、アラニン走査変異誘発又は進化的に保存されたアミノ酸の置換によってIL-11R 内のアミノ酸残基を変異させ、IL-11R 結合タンパク質の結合を低下させる又は妨げる突然変異を決定する。IL-11R 結合タンパク質の結合を低下させる又は妨げる任意の突然変異はIL-11R 結合タンパク質が結合するエピトープの中にありそうである。

【0384】

この点で、本明細書で示すように、配列番号1に関連してIL-11Rの117位でのバリンの突然変異は8E2及び8D10の結合を低下させた又は妨げた。さらに、8E2の親和性成熟させた変異体の試験は、IL-11RのV117残基が突然変異によって解析したその他の残基に比べて結合についてさらに重要であることを裏付けた。

【0385】

IL-11R 結合タンパク質が結合するエピトープを含む領域を決定する別の方法には、IL-11R 結合タンパク質が結合しないIL-11R の形態(たとえば、mIL-11R)の相当する領域でhIL-11R の領域を置換することが関与した。IL-11R 結合タンパク質がIL-11R の変異体形態に結合しないのであれば、そのときは、タンパク質のエピトープの一部を形成する残基は置換された領域の範囲内にあり得る。

10

20

30

40

50

【0386】

エピトープを含む領域を決定するさらなる方法には、固定化した本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質に I L - 1 1 R 又はその領域を結合させ、得られた複合体をプロテアーゼで消化することが関与する。次いで固定化した I L - 1 1 R 結合タンパク質に結合したままのペプチドを単離し、たとえば、質量分光分析を用いて解析し、その配列を決定する。

【0387】

さらなる方法には、I L - 1 1 R 又はその領域における水素を重陽子に変換し、得られたタンパク質を固定化した本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質に結合させることが関与する。次いで重陽子を水素に変換し戻し、I L - 1 1 R 又はその領域を単離し、酵素で消化し、質量分光分析を用いて解析して重陽子を含む領域を同定するが、それは本明細書に記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質の結合による水素への変換から保護されている。

10

【0388】

任意で、I L - 1 1 R 又はそのエピトープについての固定化された I L - 1 1 R 結合タンパク質の解離定数 (K d)、会合定数 (K a) 及び/又は親和性定数 (K D) を測定する。I L - 1 1 R 結合タンパク質についての「K d」又は「K a」又は「K D」は一実施例では、放射性標識した又は蛍光標識した I L - 1 1 R 結合アッセイによって測定される。「K d」の場合、このアッセイは、非標識の I L - 1 1 R の滴定系列の存在下で最低濃度の標識 I L - 1 1 R によって I L - 1 1 R 結合タンパク質を平衡化する。洗浄して未結合の I L - 1 1 R を取り除いた後、標識の量を測定し、それがタンパク質の K d を示す。

20

【0389】

別の例によれば、K d、K a 又は K D は固定化された I L - 1 1 R 若しくはその領域による又は固定化された I L - 1 1 R 結合タンパク質による表面プラズモン共鳴アッセイ、たとえば、B I A c o r e 表面プラズモン共鳴 (B I A c o r e , I n c . , P i s c a t a w a y , N J) を用いることによって測定される。

【0390】

一部の実施例では、I L - 1 1 R 結合タンパク質は、それらが I L - 1 1 R の結合について競合しそうなので、抗体 8 E 2 に類似した K D 又はそれより改善した K D (すなわち、それより低い K D 値) を有する。

30

【0391】

競合結合を測定すること

抗体 8 E 2 及び/又は 8 D 1 0 及び/又は 8 E 4 の結合を競合して阻害するタンパク質を測定するアッセイは技量のある熟練者に明らかであろう。そのような方法の1つが本明細書で例示される。

【0392】

たとえば、抗体は検出可能な標識、たとえば、蛍光標識又は放射性標識に結合される。次いで、標識された抗体と試験 I L - 1 1 R 結合タンパク質を混合し、I L - 1 1 R 又はその領域(たとえば、配列番号3を含むポリペプチド内に含有されるような)又はそれを発現する細胞と接触させる。次いで標識された抗体のレベルを測定し、I L - 1 1 R 結合タンパク質の非存在下で標識された抗体を I L - 1 1 R 又はその領域と接触させた場合に測定されたレベルと比較する。I L - 1 1 R 結合タンパク質の非存在下に比べて試験 I L - 1 1 R 結合タンパク質の存在下で標識された抗体のレベルが下がっていれば、I L - 1 1 R 結合タンパク質は抗体の I L - 1 1 R への結合を競合して阻害すると見なされる。

40

【0393】

任意で、試験 I L - 1 1 R 結合タンパク質は抗体に対する異なる標識に結合される。この交互標識は、試験 I L - 1 1 R 結合タンパク質の I L - 1 1 R 又はその領域又は細胞への結合のレベルの検出を可能にする。

50

【0394】

別の実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、抗体にIL-11R、領域又は細胞を接触させることに先立って、IL-11R 又はその領域（たとえば、配列番号3を含むポリペプチド内に含有されるような）又はそれを発現する細胞に結合することが許される。IL-11R 結合タンパク質の非存在下に比べてIL-11R 結合タンパク質の存在下での結合した抗体の量の低下は、タンパク質が抗体のIL-11R への結合を競合して阻害することを示す。標識したIL-11R 結合タンパク質を用い、先ずIL-11R に抗体を結合させて逆アッセイを行うこともできる。この場合、抗体の非存在下に比べて抗体の存在下でのIL-11R に結合した標識されたIL-11R 結合タンパク質の低下した量は、IL-11R 結合タンパク質が抗体のIL-11R への結合を競合して阻害することを示す。

10

【0395】

上述のアッセイのいずれかは、IL-11R 及び/又は配列番号3及び/又は配列番号85の変異体形態、及び/又はたとえば、本明細書で記載されるような8E2及び/又は8D10及び/又は8E4が結合するIL-11R の細胞外領域で実施することができる。

【0396】

中和を測定すること

本開示の一部の実施例では、タンパク質はIL-11のシグナル伝達を中和することが可能である。

20

【0397】

受容体を介したリガンドのシグナル伝達を中和するタンパク質の能力を評価するための種々のアッセイが当該技術で既知である。

【0398】

一実施例では、タンパク質はIL-11R へのIL-11の結合を低下させる又は妨げる。これらのアッセイは標識されたIL-11及び/又は標識されたIL-11R 結合タンパク質を用いて本明細書で記載されるような競合アッセイとして実施することができる。

【0399】

さらなる実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、IL-11の存在下で培養されるIL-11R 及びgp130を発現している細胞（たとえば、BaF3細胞）（双方のタンパク質を発現するように改変された細胞）の増殖を低下させる。細胞（たとえば、約 1×10^4 個の細胞）は、IL-11（たとえば、約 0.3 ng/mL ～約 5 ng/mL の間（たとえば、hIL-11については 0.3 ng/mL 若しくは 0.5 ng/mL 若しくは 5 ng/mL 又はcynoIL-11については 0.5 ng/mL 若しくは 5 ng/mL ）又はmIL-11については約 1 ng/mL ～約 5 ng/mL （たとえば、 1 ng/mL 若しくは 3 ng/mL 若しくは 5 ng/mL ））の存在下で及び試験IL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養される。細胞の増殖を評価する方法は当該技術で既知であり、それには、たとえば、MTT還元及び/又はチミジンの取り込みが挙げられる。IL-11R 結合タンパク質の非存在下で見られるレベルと比較して増殖のレベルを低下させるIL-11R 結合タンパク質はIL-11Rのシグナル伝達を中和すると見なされる。IL-11R 結合タンパク質の複数の濃度を調べることによってIC₅₀、すなわち、細胞増殖の最大阻害の50%が生じる濃度が決定される。10 $\mu\text{g/mL}$ 以下のIC₅₀。一実施例では、IC₅₀は9 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は8 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は7 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は6 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は5 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は4 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。たとえば、IC₅₀は3 $\mu\text{g/mL}$ 以下である。一実施例では、前述の実施例のそれぞれに関してIC₅₀は10 pg/mL以上又は10 ng/mL以上である。

30

40

【0400】

50

前述の段落で記載されたものに類似するアッセイはB9細胞又はT10細胞で実施することができる(Dams-Kozlowskaら, BMC Biotechnol, 12: 8, 2012; 及びYokoteら, J. AOAC, 83: 1053-1057, 2000)。T10細胞を使用するアッセイの場合、増殖はテトラゾリウム化合物、4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-5-テトラゾリオ]-1,3-ベンゼンジスルホネート(WST-1)の還元を比色で検出することによって測定することができる。

【0401】

さらなる実施例では、IL-11が介在する赤血球生成を抑制するIL-11R 結合タンパク質の能力を評価する。たとえば、IL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下でLin⁻CD34⁺細胞(たとえば、臍帯血に由来する)をIL-11に接触させる。たとえば、FACSを用いてCD235aを発現する細胞の数を検出することによって赤血球生成の量を決定する。IL-11R 結合タンパク質の非存在下における数と比べてCD235aを発現する細胞の数を低下させるIL-11R 結合タンパク質はIL-11が介在するシグナル伝達を中和すると見なされる。

10

【0402】

その上さらなる実施例では、IL-11が介在するSTAT3のリン酸化を抑制するIL-11R 結合タンパク質の能力を評価する。たとえば、IL-11R とgp130を発現する細胞をIL-11の存在下及びIL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養する。次いでリン酸化されたSTAT3に特異的な抗体を用いたウエスタンブロット又はFACSによってSTAT3のリン酸化のレベルを評価する。FACSを用いる例となるアッセイは、Dams-Kozlowskaら, BMC Biotechnol, 12: 8, 2012にて記載されている。

20

【0403】

別の実施例では、癌細胞、たとえば、胃癌細胞又は急性骨髄性白血病(AML)細胞のIL-11が介在する増殖を抑制するIL-11R 結合タンパク質の能力を評価する。これらのアッセイでは、癌細胞(たとえば、AGN又はMKN45胃癌細胞)をIL-11の存在下にてIL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下で培養する。AML細胞の場合、細胞はG-CSFの存在下でも培養され得る。次いで、たとえば、上記で記載されるような標準的な技法を用いて及び/又はAML細胞の場合、L-CFUの形成を評価することによって細胞の増殖を測定する。本開示に適合可能な例となるアッセイは、Zhangら, Int. J. Biol. Sci., 8: 383-393, 2012及びKimuraら, Leukemia, 13: 1018-1027, 1999に含まれている。

30

【0404】

IL-11のシグナル伝達の中和を評価する他の方法は本開示によって企図される。

【0405】

エフェクター機能を測定すること

本明細書で考察されるように、本開示の一部のIL-11R 結合タンパク質は低下したエフェクター機能を有する又はエフェクター機能(又は高いエフェクター機能)を有する。ADCC活性を評価する方法は当該技術で既知である。

40

【0406】

一実施例では、ADCC活性のレベルは⁵¹Cr放出アッセイ、ユーロピウム放出アッセイ又は³⁵S放出アッセイを用いて評価される。これらのアッセイのそれぞれでは、IL-11Rを発現している細胞が引用された化合物の1以上とともに細胞によって化合物が取り込まれるのに十分な時間及び条件下で培養される。³⁵S放出アッセイの場合では、IL-11Rを発現している細胞は³⁵S標識したメチオニン及び/又はシステインと共に新しく合成されたタンパク質に標識されたアミノ酸が取り込まれるのに十分な時間培養することができる。次いでIL-11R 結合タンパク質の存在下又は非存在下及び免疫エフェクター細胞、たとえば、末梢血単核細胞(PBMC)及び/又はNK細胞の存在下で細胞を培養する。次いで細胞培養培地における⁵¹Cr、ユーロピウム及び/又は

50

³ ⁵ Sの量を検出し、IL-11R 結合タンパク質の非存在下に比べてIL-11R 結合タンパク質の存在下での少ない変化又は無変化は、タンパク質が低下したエフェクター機能を有することを示し、IL-11R 結合タンパク質の非存在下に比べて多量（又はIgG1 Fc領域を含むIL-11R 結合タンパク質の存在下に比べて多量）はエフェクター機能又は高いエフェクター機能を示す。タンパク質によって誘導されるADCCのレベルを評価するためのアッセイを開示している例となる出版物にはHelstromら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、83:7059-7063、1986及びBruggemannら、J. Exp. Med. 166:1351-1361、1987が挙げられる。

【0407】

10

タンパク質によって誘導されるADCCのレベルを評価するための他のアッセイにはフローサイトメトリーのためのACTI（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Cell Technology, Inc. CA, USA）又はCytotox96（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Promega, WI, USA）が挙げられる。

【0408】

C1q結合アッセイを行ってIL-11R 結合タンパク質がC1qを結合することができ、CDCを誘導し得ることも確認し得る。補体の活性化を評価するには、CDCアッセイを行い得る（たとえば、Gazzano-Santoroら、J. Immunol. Methods、202:163、1996を参照）。

【0409】

20

半減期を決定すること

本開示によって包含される一部のIL-11R 結合タンパク質は改善された半減期を有し、たとえば、修飾されないIL-11R 結合タンパク質に比べてその半減期を延ばすように修飾される。改善された半減期を持つIL-11R 結合タンパク質を判定する方法は当業者に明らかであろう。たとえば、新生児Fc受容体（FcRn）に結合するIL-11R 結合タンパク質の能力が評価される。この点で、FcRnに対する結合親和性の上昇はIL-11R 結合タンパク質の血清半減期を上昇させる（たとえば、Kimら、Eur. J. Immunol.、24:2429、1994を参照）。

【0410】

30

本開示のIL-11R 結合タンパク質の半減期は、たとえば、Kimら、Eur. J. Immunol.、24:542、1994により記載された方法に従って薬物動態試験によっても測定することができる。この方法によれば、放射性標識したIL-11R 結合タンパク質をマウスに静脈注射し、たとえば、注射後3分から72時間、時間の関数としてその血漿濃度を定期的に測定する。そうして得られたクリアランス曲線は二相性、すなわち、相と相であるはずである。タンパク質の生体内半減期の測定については、相のクリアランス速度を算出し、野生型又は未修飾のタンパク質のそれと比較する。

【0411】

治療有効性を評価すること

IL-11R 結合タンパク質による中和を測定することに関連して治療有効性を評価するアッセイを上文で記載している。

40

【0412】

別の実施例では、生体内のアッセイを用いて疾患を治療するタンパク質の有効性を評価する。

【0413】

たとえば、関節炎の動物モデルでIL-11R 結合タンパク質を調べる。例となるモデルにはマウスのSKG系統（Sakaguchiら、Nature、426:454-460）、ラットのII型コラーゲン関節炎モデル、マウスのII型コラーゲン関節炎モデル、又は幾つかの種における抗原誘導性の関節炎モデル（Bendele、J. Musculoskel Neuron Interact; 1(4):377-385、2001）が挙げられる。これらのアッセイでは、関節炎が誘導され、関節炎の1以上の症状

50

、たとえば、関節の炎症及び/又は滑液における炎症のマーカーを軽減するIL-11R結合タンパク質の能力が評価される。関節炎の症状を低下させるIL-11R結合タンパク質は、この疾患又はIL-11が介在する疾患(たとえば、IL-11が介在する炎症性の疾患)を治療するのに有用であると見なされる。

【0414】

IL-11R結合タンパク質はまた又は代わりに、たとえば、非ヒト哺乳類(たとえば、マウスなどの齧歯類)がタバコの煙にさらされるCOPDのモデルにて調べられることができる。暴露に続いて、哺乳類にIL-11R結合タンパク質を投与し、標準的な技法を用いて肺の炎症のレベル及び/又は肺における好中球の数を評価し、又は推定する。肺の炎症及び/又は好中球の数を減らすIL-11R結合タンパク質は、肺の炎症またはCOPD又はIL-11が介在する疾患(たとえば、IL-11が介在する炎症性の肺の疾患などのIL-11が介在する炎症性の疾患)を治療するのに有用であると見なされる。

10

【0415】

IL-11R結合タンパク質はまた又は代わりに、たとえば、喘息又は気道過敏症などのTh2型炎症性の疾患にて調べることができる。アレルギー性喘息の例となるモデルは、たとえば、Wangら, J. Immunol. 165: 2222, 2000にて記載されたようなマウスのOVAモデルである。炎症の誘導に続いて、IL-11R結合タンパク質をマウスに投与し、たとえば、気管支肺胞洗浄液(BAL)における好酸球の数、粘液分泌及び/又は杯細胞過形成などの喘息の症状を評価する。喘息の他のモデルは当該技術で既知であり、それには国際公開第2002/098216号で記載されたような炎症性喘息のヒツジモデル、たとえば、宿主のイエダニタンパク質によって誘導されるアレルギー性喘息のマウスモデル(Fattouhら, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172: 314-321, 2005)、IL-5とエオタキシンが過剰発現される重症喘息のマウスモデル、又はエアゾールで送達された場合メタコリンに過敏症であるポリ-1-リジンの気道内注入を受けたマウス(Hommaら, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 289: L413-L418, 2005)が挙げられる。

20

【0416】

IL-11R結合タンパク質はさらに又は代わりに、癌、たとえば、胃癌のモデルで調べることができる。たとえば、gp130のY757F変異体について相同なマウス(gp130^{Y757F}/Y757F)は胃腫瘍を発症する(Jenkinsら, Blood, 109: 2380-2388, 2007)。マウス(たとえば、8週齢)をIL-11R結合タンパク質で処理し、胃ポリープの数及び重量を評価する。ポリープのサイズ及び/又は重量を減らすIL-11R結合タンパク質は癌を治療するのに有用であると見なされる。同様のアッセイを用いて結腸癌に対する効果について調べることができ、IL-11R結合タンパク質による処理に先立って、Gretenら(Cell, 118: 285-296, 2004)によって本質的に記載されたようにgp130^{Y757F}/Y757Fマウスをアゾキシメタン(AOM)で処理し、その後デキストラン硫酸ナトリウムで処理して結腸癌を誘導する。

30

40

【0417】

IL-11R結合タンパク質はさらに又は代わりに、たとえば、Liら, Oncol. Lett. 3: 802-806, 2012にて記載されたように癌の転移又は癌関連の骨疾患のモデルで調べることができる。

【0418】

治療される疾患

本開示は対象においてIL-11によって引き起こされる又は悪化させられる任意の疾患の治療又は予防を企図する。

【0419】

一実施例では、疾患は自己免疫性又は炎症性の疾患である。

50

【0420】

一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、炎症性関節炎、関節リウマチ又は特発性関節炎、たとえば、若年性特発性関節炎などの自己免疫性の関節の疾患である。一実施例では、疾患は関節リウマチである。

【0421】

一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、潰瘍性大腸炎又はクローン病などの炎症性大腸疾患などの自己免疫性の大腸の疾患である。

【0422】

一実施例では、自己免疫性の疾患は、たとえば、乾癬などの自己免疫性の皮膚の疾患である。

10

【0423】

一実施例では、炎症性の疾患は、たとえば、好中球の浸潤に関連する肺疾患などの炎症性の肺の疾患である。たとえば、疾患は喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、鼻炎又はアレルギーである。一実施例では、疾患は喘息である。

【0424】

他の例となる炎症性の疾患には、感染が誘導する炎症（たとえば、結核菌によって誘導される炎症）、胃の炎症（たとえば、胃癌に関連する）、又は炎症性皮膚炎（たとえば、アトピー性皮膚炎）が挙げられる。

【0425】

一実施例では、疾患は、たとえば、悪液質又はサルコペニアなどの消耗性の疾患である。一実施例では、消耗性の疾患は悪液質である。たとえば、悪液質は関節リウマチ、糖尿病、心疾患、慢性腎疾患、慢性肺炎症、腸管炎症、炎症性大腸疾患、加齢、敗血症又はAIDSから選択される疾患に関連する又はそれが原因になって生じる。一実施例では、悪液質は癌に関連する又はそれが原因になって生じる。

20

【0426】

一実施例では、疾患は骨の疾患であり、たとえば、不十分な骨形成及び/又は過剰な骨異化が原因で生じる。例となる骨の疾患には、骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症を含む）、骨折、癌（転移骨癌、骨髄腫、骨のパジェット病）が原因で生じる骨吸収/損傷、及び癌の治療（たとえば、化学療法、ホルモン除去又はホルモン阻害）が原因で生じる骨吸収/損傷が挙げられる。

30

【0427】

一実施例では、疾患は癌である。例となる癌には血液癌、上皮起源の癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、骨肉腫、子宮内膜癌及び卵巣癌が挙げられる。

【0428】

一実施例では、対象は病気を治療する別の化合物による治療に抵抗性である、適正に応答しない、又は好適ではない。たとえば、自己免疫性又は炎症性の疾患を患っている対象はコルチコステロイド及び/又は免疫抑制剤及び/又はサイクロホスファミド及び/又はメソトレキセート及び/又は抗TNF抗体又は可溶性TNF受容体及び/又は抗CD20抗体及び/又は抗IL-6抗体及び/又は抗CD22抗体による治療に抵抗性である、適正に応答しない、又は好適ではない。

40

【0429】

組成物

一部の実施例では、本明細書に記載されるようなIL-11R 結合タンパク質は従来の非毒性で薬学上許容可能な担体を含む投与製剤にて又は任意の他の使いやすい剤形によって、経口で、非経口で、吸入スプレー、吸収、吸着によって、局所で、直腸内に、鼻内に、頬内に、腔内に、脳室内に、埋め込みリザーバを介して投与される。用語「非経口的な」は本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、クモ膜下、脳室内、胸骨内及び頭蓋内の注射及び注入の技法を含む。

【0430】

IL-11R 結合タンパク質を対象への投与に好適な形態（たとえば、医薬組成物）

50

に調製する方法は当該技術で既知であり、たとえば、RemingtonのPharmaceutical Sciences (第18版, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990) 及び米国薬局方: 国民医薬品集 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1984) にて記載された方法を含む。

【0431】

本開示の医薬組成物は、たとえば、静脈内投与又は臓器若しくは関節の体腔若しくは管腔への投与などの非経口投与に特に有用である。投与のための組成物は一般に、薬学上許容可能な担体、たとえば、水性担体に溶解されたIL-11R 結合タンパク質の溶液を含む。種々の水性担体、たとえば、緩衝化生理食塩水等を使用することができる。組成物は、pH調整剤及び緩衝化剤、毒性調整剤等、たとえば、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、乳酸ナトリウム等などの生理的条件に近づけるのに必要とされるような薬学上許容可能な補助物質を含有し得る。これらの製剤における本開示のIL-11R 結合タンパク質の濃度は広く変化することができ、選択される投与の特定の方式及び患者のニーズに従った流体体積、粘度、体重等に主として基づいて選択されるであろう。例となる担体には、水、生理食塩水、リンガー溶液、デキストロース溶液及び5%ヒト血清アルブミンが挙げられる。混合油及びオレイン酸エチルなどの非水性媒体も使用され得る。リポソームも担体として使用され得る。媒体は、等張性及び化学的安定性を高める、たとえば、緩衝液及び保存剤などの少量の添加剤を含有し得る。

【0432】

製剤化されると、本開示のIL-11R 結合タンパク質は、投与製剤に相溶性の方法で治療上/予防上有効であるような量にて投与されるであろう。製剤は、たとえば、上述の注射用溶液の型のような種々の剤形で容易に投与されるが、他の薬学上許容可能な形態、たとえば、錠剤、丸薬、カプセル、又は経口投与のための他の固形物、座薬、ベッサリー、鼻内溶液又はスプレー、エアゾール、吸入剤、リポソーム形態等も企図される。薬学上「徐放性」のカプセル又は組成物も使用され得る。徐放性製剤は一般に長い時間にわたって一定の薬剤レベルを与えるように設計され、本開示のIL-11R 結合タンパク質を送達するのに使用され得る。

【0433】

国際公開第2002/080967号は、本開示のIL-11R 結合タンパク質の投与にも好適である、たとえば、喘息の治療のための抗体を含む噴霧化した組成物及び組成物を投与する方法を記載している。

【0434】

併用療法

一実施例では、本開示のIL-11R 結合タンパク質は、併用治療ステップ又は追加の治療ステップのいずれかとして又は治療製剤の追加の成分として本明細書に記載される疾患を治療するのに有用な別の化合物との併用で投与される。

【0435】

たとえば、その別の化合物は抗炎症性化合物である。代わりに又はさらに、その別の化合物は免疫抑制剤である。代わりに又はさらに、その別の化合物は、たとえば、プレドニゾン及び/又はプレドニゾンなどのコルチコステロイドである。代わりに又はさらに、その別の化合物はメソトレキセートである。代わりに又はさらに、その別の化合物はサイクロホスファミドである。代わりに又はさらに、その別の化合物はミコフェノール酸モフェチルである。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗CD20抗体(たとえば、リツキシマブ又はオファツムマブ)である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗CD22抗体(たとえば、エブラツズマブ)である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗TNF抗体(たとえば、インフリキシマブ又はアダリムマブ又はゴリムマブ)又は可溶性TNF受容体(たとえば、エタネルセプト)である。代わりに又はさらに、その別の化合物はCTLA-4拮抗剤(たとえば、アバタセプト、CTLA4-Ig)である。代わりに又はさらに、その別の化合物は抗IL-6抗体である。代わりに又はさらに、その別の

化合物は、たとえば、抗 B L y s 抗体（たとえば、ベリムマブ）などの B L y s 拮抗剤である。

【 0 4 3 6 】

別の実施例では、その別の化合物は化学療法剤又は癌を治療するのに使用される他の薬剤である。

【 0 4 3 7 】

別の実施例では、本明細書で記載されるタンパク質は癌の治療のための放射線療法の前又は後に投与される。

【 0 4 3 8 】

投与量及び投与のタイミング

本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質の好適な投与量は、特定の I L - 1 1 R 結合タンパク質、治療される疾患及び／又は治療される対象に応じて変化するであろう。たとえば、準最適な投与量で開始し、投与量を徐々に変更して最適な又は有用な投与量を決定することによって好適な投与量を決定することは技量のある内科医の能力の範囲内である。或いは、治療／予防に適した投与量を決定するために細胞培養アッセイ又は動物試験に由来するデータを使用し、その際、好適な用量は毒性がほとんどない又はない活性化化合物の E D ₅₀ を含む循環する濃度の範囲内である。投与量は、採用される剤形及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変化し得る。治療上／予防上有効な用量は細胞培養アッセイから最初に推定することができる。動物モデルにて用量を処方し、細胞培養にて決定された I C ₅₀（すなわち、症状の最大半分の阻害を達成する化合物の濃度又は量）を含む循環する血漿濃度の範囲を達成する。そのような情報を用いてヒトにて有用な用量をさらに正確に決定することができる。血漿におけるレベルは、たとえば、高速液体クロマトグラフィによって測定され得る。

【 0 4 3 9 】

一部の実施例では、本開示の方法は、予防上又は治療上有効な量の本明細書で記載されるタンパク質を投与することを含む。

【 0 4 4 0 】

用語「治療上有効な量」は、治療を必要とする対象に投与した場合、対象の予後及び／又は状態を改善し、及び／又は本明細書で記載される病態の 1 以上の症状を、その病態の臨床診断又は臨床的な特徴として認められる又は受け入れられるものを下回るレベルまで軽減する又は抑制する量である。対象に投与される量は、治療される疾患の特定の特徴、治療される疾患の種類及び病期、投与の方法、及びたとえば、全身状態、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型及び体重のような対象の特徴に左右されるであろう。当業者はこれらの因子及び他の因子に応じて適当な投与量を決定することができるであろう。従って、この用語は、特定の量、たとえば、タンパク質の重量又は量に本開示を限定するように解釈されるべきではなく、むしろ、本開示は対象にて言及される結果を達成するのに十分な I L - 1 1 R 結合タンパク質の任意の量を包含する。

【 0 4 4 1 】

本明細書で使用されるとき、用語「予防上有効な量」は、病態の 1 以上の検出可能な症状の発症を防ぐ又は抑制する又は遅延させるのに十分なタンパク質の量を意味するように解釈されるべきである。技量のある熟練者は、そのような量が、たとえば、投与される I L - 1 1 R 結合タンパク質及び／又は特定の対象及び／又は疾患の種類若しくは重症度若しくはレベル及び／又は疾患になる素養（遺伝的又はその他）に応じて変化するであろうことに気付くであろう。従って、この用語は、特定の量、たとえば、タンパク質の重量又は量に本開示を限定するように解釈されるべきではなく、むしろ、本開示は対象にて言及される結果を達成するのに十分な I L - 1 1 R 結合タンパク質の任意の量を包含する。

【 0 4 4 2 】

本明細書で記載される I L - 1 1 R 結合タンパク質の生体内投与については、正常な投与量は、1日当たり個体の体重以上の約 1 0 n g / k g から約 1 0 0 m g / k g まで変

10

20

30

40

50

化し得る。治療される疾患又は障害の重症度に応じた数日以上にわたる反復投与については、治療は症状の所望の抑制が達成されるまで持続することができる。

【0443】

一部の実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、約1mg/kg～約30mg/kgの間、たとえば、約1mg/kg～約10mg/kg、又は約1mg/kg又は約2mg/kg又は5mg/kgの当初(又は負荷)用量で投与される。次いでIL-11R 結合タンパク質は、約0.01mg/kg～2mg/kgの間、たとえば、約0.05mg/kg～約1mg/kg、たとえば、約0.1mg/kg～約1mg/kg、たとえば、約0.1mg/kg又は0.5mg/kg又は1mg/kgのより低い維持用量で投与することができる。維持用量は、7～30日ごとに、たとえば、10～15日ごとに、たとえば、10又は11又は12又は13又は14又は15日ごとに投与され得る。

10

【0444】

一部の実施例では、IL-11R 結合タンパク質は、約0.01mg/kg～約50mg/kgの間、たとえば、約0.05mg/kg～約30mg/kgの間、たとえば、約0.1mg/kg～約20mg/kgの間、たとえば、約0.1mg/kg～約10mg/kgの間、たとえば、約0.1mg/kg～約2mg/kgの間の用量で投与される。たとえば、IL-11R 結合タンパク質は、約0.01mg/kg～約5mg/kgの間、たとえば、約0.1mg/kg～約2mg/kg、たとえば、約0.2mg/kg又は0.3mg/kg又は0.5mg/kg又は1mg/kg又は1.5mg/kgの用量で投与される(たとえば、高い負荷用量又はより低い維持用量なしで)。一部の実施例では、多数の用量が、たとえば、7～30日ごとに、たとえば、10～22日ごとに、たとえば、10～15日ごとに、たとえば、10又は11又は12又は13又は14又は15又は16又は17又は18又は19又は20又は21又は22日ごとに投与される。たとえば、IL-11R 結合タンパク質は7日ごとに又は14日ごとに又は21日ごとに投与される。

20

【0445】

一部の実施例では、治療法を開始する時点で、哺乳類は7日以下連続して又は6日連続して又は5日連続して又は4日連続してIL-11R 結合タンパク質を投与される。

【0446】

治療に適正に応答していない哺乳類の場合、複数回の用量が1週間で投与され得る。代わりに又はさらに、漸増用量が投与され得る。

30

【0447】

別の実施例では、有害反応を経験している哺乳類については、当初(又は負荷)用量を1週間又は多数の連続した日にわたって分け得る。

【0448】

本開示の方法に係るIL-11R 結合タンパク質の投与は、たとえば、レシピエントの生理的状态、投与の目的が治療か又は予防か、及び投量のある実行者に既知の他の因子に応じて連続的又は間欠的であることができる。IL-11R 結合タンパク質の投与は、事前を選択された期間にわたって本質的に連続的であってもよく、又は一連の間隔を空けた投薬、たとえば、疾患の発症の間又はその後であってもよい。

40

【0449】

IL-11R の検出アッセイ

本開示のIL-11R 結合タンパク質、たとえば、本明細書で考察されるような検出可能な標識に結合させたIL-11R 結合タンパク質とともに以下のアッセイを行うことができる。本明細書で記載されるアッセイによるIL-11R 又はそれを発現する細胞の検出は疾患を診断する又は予後診断するのに有用である。

【0450】

免疫アッセイは、対象にて疾患を診断するための又は試料にてIL-11R およびそれを発現する細胞を検出するための例となるアッセイ形式である。本開示は、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、蛍光結合免疫吸着アッセイ(FL

50

I S A)、競合アッセイ、放射性免疫アッセイ、側方流動免疫アッセイ、フロースルー免疫アッセイ、電気化学発光アッセイ、比濁分析に基づくアッセイ、比濁法に基づくアッセイ、及び蛍光活性化細胞選別 (F A C S) に基づくアッセイを含む免疫アッセイの任意の形態を企図する。

【 0 4 5 1 】

好適な免疫アッセイの一形態は、たとえば、E L I S A 又は F L I S A である。

【 0 4 5 2 】

一形態では、そのようなアッセイには、本開示の I L - 1 1 R 結合タンパク質を固体マトリクス、たとえば、ポリスチレン又はポリカーボネートのマイクロウェル若しくはディップスティック、膜又はガラス支持体 (たとえば、ガラススライド) に固定化させることが関与する。次いで試験試料を I L - 1 1 R 結合タンパク質に直接接触させ、試料における I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞を結合させ、又は捕捉する。試料におけるいずれの未結合のタンパク質をも取り除く洗浄に続いて、異なるエピトープで I L - 1 1 R に結合する又は細胞上の異なる抗原に結合する I L - 1 1 R 結合タンパク質を、捕捉された I L - 1 1 R 又は細胞に直接接触させる。この検出体タンパク質は一般に、E L I S A の場合、たとえば、酵素 (たとえば、西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P)、アルカリホスファターゼ (A P)、又は - ガラクトシダーゼ)、又は F L I S A の場合蛍光色素分子などの検出可能なレポーター分子で標識される。或いは、検出体タンパク質に結合する第 2 の標識されたタンパク質を使用することができる。いずれの未結合のタンパク質をも取り除く洗浄に続いて、E L I S A の場合、たとえば、過酸化水素、T M B 又はトルイジン又は 5 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - インドール - - D - ガラクトピラノシド (x - g a l) などの基質の添加によって検出可能なレポーター分子を検出する。当然、固定化された (捕捉) タンパク質及び検出体タンパク質は逆の方法で使用され得る。

【 0 4 5 3 】

次いで試料における抗原のレベルは、マーカーの既知の量を用いて作製されている検量線を用いて又は対照試料との比較によって決定される。

【 0 4 5 4 】

上述のアッセイは、検出の基礎として化学発光又は電気化学発光を使用するように容易に改変される。

【 0 4 5 5 】

技量のある熟練者に明らかであるように、免疫吸着アッセイに基づく他の検出法は本開示の実行に有用である。たとえば、検出用の放射性標識又は検出用の金標識 (たとえば、コロイド状金) 又はたとえば、検出用の N A D + を被包するリポソームを用いた又はアクリジニウム結合免疫吸着アッセイを用いた上記の記載に基づく免疫吸着法。

【 0 4 5 6 】

本開示の一部の実施例では、I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞のレベルは、表面プラズモン共鳴検出器 (たとえば、B I A c o r e (商標), G E H e a l t h c a r e , P i s c a t a w a y , N . J)、たとえば、米国特許第 7 2 0 5 1 5 9 号にて記載されたようなフロースルー装置、マイクロ又はナノ免疫アッセイ装置 (たとえば、米国特許出願公開第 2 0 0 3 0 1 2 4 6 1 9 号にて記載されたような)、側方流動装置 (たとえば、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 2 8 7 6 1 号又は米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 6 5 9 2 6 号にて記載されたような)、又は免疫比濁アッセイ (たとえば、米国特許第 5 5 7 1 7 2 8 号又は米国特許第 6 2 4 8 5 9 7 号にて記載されたような) を用いて決定される。

【 0 4 5 7 】

試料及び対照試料

技量のある熟練者に明らかであるように、本明細書に記載される実施例の一部は、I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞のレベルを決定するある程度の定量性を必要とする。そのような定量性は本開示のアッセイにて好適な対照試料を含めることによって判定され得る。

10

20

30

40

50

【0458】

一実施例では、好適な対照試料は健常な対象又は正常な対象に由来する試料である。

【0459】

本文脈では、用語「健常な対象」はIL-11Rに関連する疾患、たとえば、炎症性の疾患を患っていないことが分かっている個体を意味するように解釈されるべきである。

【0460】

用語「正常な対象」は、個体の集団に比べて試料にて正常なレベルのIL-11R又はそれを発現する細胞を有する個体を意味するように解釈されるべきである。

【0461】

本開示はまた、正常な及び/又は健常な対象又は正常な及び/又は健常な対象の集団から得られるデータセットであることとしての対照試料も企図する。

10

【0462】

一実施例では、本開示の方法はさらに、たとえば、本明細書で記載される方法を用いて対照試料におけるIL-11Rのレベルを決定することを含む。

【0463】

一実施例では、対象に由来する試料及び対照試料をほぼ又は実質的に同時にアッセイする。

【0464】

一実施例では、いずれか1以上の試料において本明細書で記載されるような本開示の同じ方法を用いて対象に由来する試料及び対照試料をアッセイして結果の比較を可能にする。

20

【0465】

キット

本開示はさらに以下：

(i) 本開示のIL-11R結合タンパク質又はそれをコードする発現構築物；

(ii) 本開示の細胞；又は

(iii) 本開示の医薬組成物

の1以上を含むキットを含む。

【0466】

IL-11Rを検出するためのキットの場合、キットはさらに、たとえば、本開示のIL-11R結合タンパク質に連結される検出手段を含むことができる。

30

【0467】

治療上/予防上の使用のためのキットの場合、キットはさらに、薬学上許容可能な担体を含むことができる。

【0468】

任意で、本開示のキットは任意の例に従って本明細書で記載される方法での使用のための指示書と共に包装される。

【0469】

本開示は以下の非限定の実施例を含む。

【0470】

非限定の実施例

材料及び方法

ファージディスプレイ

ヒトIL-11Rに特異的な抗体をヒトFab-ファージミド抗体ライブラリから単離した。野生型hIL-11又はhIL-11突然変異タンパク質の存在下で、固定化されたhIL-11R-Fc(R&D Systemsカタログ番号1977-MR)に結合するファージを溶出した。(ファージミドELISAによって確認された)多数の陽性クローンをヒトIgG4抗体に再設定した。

40

【0471】

IL-11応答性細胞の増殖アッセイ

50

h I L - 1 1、c y n o I L - 1 1 及び m I L - 1 1 に反応性の B a F 3 細胞株を用いて I L - 1 1 の生物活性を阻止する抗体の能力を調べた。m I L - 1 1 に反応性の B a F 3 細胞株は国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 2 5 8 8 号に記載されている。

【 0 4 7 2 】

h I L - 1 1 及び c y n o I L - 1 1 に反応性の B a F 3 細胞株に、それぞれ野生型のヒト及びカニクイザルの I L - 1 1 R 及びそれぞれヒト g p 1 3 0 及びカニクイザル g p 1 3 0 をコードする構築物で安定的に形質移入した。h I L - 1 1 又は c y n o I L - 1 1 を含有する培地における増殖によって細胞を選抜し、限界希釈クローニングによってクローンの細胞株を導出した。多数の安定的に形質移入したクローンを、h I L - 1 1 又は c y n o I L - 1 1 の存在下で培養した場合のその用量反応性増殖（チミジンの取り込みアッセイを用いて）について解析した。h I L - 1 1 反応性のクローンを 1 つ及び c y n o I L - 1 1 反応性のクローンを 1 つ、抗体の解析のためにそれぞれ選択した。

10

【 0 4 7 3 】

総体積 2 0 0 μ L / ウェルにて最大値より低い濃度の I L - 1 1 (h I L - 1 1 : 0 . 3 n g / m L 又は 0 . 5 n g / m L 又は 5 n g / m L ; m I L - 1 1 : 1 n g / m L 、 3 n g / m L 又は 5 n g / m L ; c y n o I L - 1 1 : 0 . 5 n g / m L 又は 5 n g / m L) 及び漸増する濃度の精製モノクローナル抗体又は h I L - 1 1 突然変異タンパク質（配列番号 1 1 0 を含み、N 末端のヘキサヒスタグを有する）の存在下で R P M I / 1 0 % F C S / G l u t a m a x / P e n S t r e p にて 9 6 穴プレート中で約 $1 \times 1 0^4$ 個の細胞 / ウェルで I L - 1 1 反応性の B a F 3 細胞を播いた。サイトカインの添加に先立って、細胞は抗体又は最初に h I L - 1 1 突然変異タンパク質の存在下で 3 0 分間培養した。細胞を 3 7 °C で約 4 8 ~ 5 0 時間培養し、培養の最後の 6 時間、 3 H - チミジンを適用した。細胞をガラス繊維フィルター上に回収し、DNA に取り込まれた放射性チミジンのレベルを液体シンチレーション計数によって測定した。アッセイは 2 つ組で行い、次いで各アッセイ点での平均値をプロットした。

20

【 0 4 7 4 】

抗体 8 E 2 の親和性成熟

以下の方法を用いて抗体 8 E 2 を親和性成熟させた。8 E 2 の V_H と V_L をコードする配列をファージミドの構築物に挿入し、生殖細胞系列化した F a b をコードさせ、C D R - L 2 を除く C D R すべてにおける 1 8 コドン（6 アミノ酸残基）を T A A 停止コドンで置き換えることによって生殖細胞系列の停止鑄型を創った。S i d h u r a、(M e t h o d s i n E n z y m o l o g y : 2 3 8 : 3 3 3 - 3 3 6 , 2 0 0 0) によって本質的に記載されたような方法を用いてライブラリを構築した。K u n k e l 変異誘発法 (K u n k e l r a , M e t h o d s i n E n z y m o l o g y : 1 5 4 : 3 6 7 - 3 8 2 , 1 9 8 7) のための鑄型として各停止鑄型を用い、変異原性のオリゴヌクレオチドは同時に停止コドンを修復し、計画部位に突然変異を導入するように設計した。エレクトロポレーションによって変異誘発反応物を大腸菌に導入し、ヘルパーファージの添加によってファージ産生を開始させた。3 0 °C での一晩の増殖の後、P E G / N a C l による沈殿によってファージを回収した。

30

【 0 4 7 5 】

ライブラリは、配列番号 3 を含むビオチン化ポリペプチドの濃度を低下させると共に数回の選択を介して循環させた。標的の濃度を各回で 1 0 倍減らした。

40

【 0 4 7 6 】

ドメイン交換した I L - 1 1 R 変異体ポリペプチドへの抗体の結合

h I L - 1 1 R 及び m I L - 1 1 R の領域を含む I L - 1 1 R の種々の可溶性形態を作製したが、それらは配列番号 3 及び 8 6 ~ 9 0 で示される配列を含み、ウエスタンブロット又は B i a c o r e 解析を用いてそれらのポリペプチドへの抗体 8 E 2、8 D 1 0 及び 8 E 4 の結合を測定した。

【 0 4 7 7 】

B i a c o r e 解析については、抗ヒト I g G を約 1 0 , 0 0 0 ~ 1 2 , 0 0 0 R U で

50

センサー表面に固定化し、サイクルごとに120秒間で0.2 µg/mL ~ 0.5 µg/mLの間にて各抗体を捕捉した。緩衝液ブランクの注入を含めて1 µMから2.5 nMに下がる範囲の様々な濃度で捕捉抗体にIL-11受容体を注入した。会合を3~5分間モニターし、解離を3~10分間モニターした。1:1の動態モデルに各相互作用の結合曲線を当て嵌めることによっておよそその親和性を決定した。

【0478】

可溶性hIL-11Rの点突然変異体への抗体結合

mIL-11に由来するアミノ酸をhIL-11(配列番号85)(たとえば、配列番号1に対する突然変異の位置について及び各ポリペプチドの配列番号への参照について表5を参照)の可溶性形態に導入したIL-11Rの可溶性形態の種々の点突然変異体を作成し、Biacore解析又はFACSを用いて、これらのポリペプチド又は配列番号3若しくは配列番号85のポリペプチドに対する抗体の結合を測定した。

10

【0479】

抗ヒトIgG Fcに特異的な抗体を約9000RUまでCM5チップに化学的に固定化した。各フローセルにて2スポットで120秒間、約0.3~1 µg/mLにて抗体を捕捉した。抗ヒトIgGのみから成る隣接するスポットを参照として使用した。2つ組にて40、10、5及び2.5 nMで捕捉抗体及び参照のスポットにIL-11受容体を注入した。緩衝液のみのブランク注入も2つ組で行った。注入を3分間行い、解離をさらに5分間モニターした。

【0480】

結合曲線は、1:1の動態モデルに当て嵌めるまえに参照を差し引き、緩衝液をブランクにした。

20

【0481】

癌細胞におけるIL-11のシグナル伝達の抗体が介在する阻害

DLD-1細胞(結腸直腸癌細胞株)及びMKN-28細胞(胃癌細胞株)を漸増する濃度のhIL-11で15分間刺激した、又はhIL-11(50 ng/mL)による刺激に先立って、漸増する濃度の8E2抗IL-11R若しくはBM4アイソタイプ対照抗体の存在下で細胞をインキュベートした。細胞を固定し、透過処理し、PE結合した抗ホスホSTAT3抗体で染色した。細胞をフローサイトメトリーによって解析した。アッセイは2つ組で行った。

30

【実施例1】

【0482】

抗体の単離及び性状分析

3つの抗体8E2、8D10及び8E4を、形質移入されたBaF3細胞のIL-11依存性の増殖を阻害するその能力に基づいてFab-ファージミド抗体ライブラリから単離した。8E4はまたBaF3細胞のマウスIL-11依存性の増殖を阻害した。

【0483】

8E2、8D10及び8E4はhIL-11R又はcynoIL-11Rを形質移入した細胞に結合した。8E4はmIL-11Rを形質移入した細胞に結合したが、8E2及び8D10は結合しなかった。

40

【0484】

3つの抗体のうち、8E2は示差走査熱量測定によって評価したとき、最良の熱安定性を有した(8D10及び8E4についての63.2~71.4の間に比べて69.8~76.6の間のTmを持つ)。

【0485】

8E2を選択し、親和性成熟させた。重鎖及び軽鎖のライブラリを用いて変異させたCDRを持つクローンを生成した(図1、2及び3)。これらの親和性変異体のうち62のhIL-11Rへの結合をBiacoreによって評価し、BaF3細胞のhIL-11が誘導する増殖を阻害する相対的な能力を測定した。結果を表3にて示す。

【表 3 - 1】

表 3. 親和性成熟させた抗体の特徴

mAb ¹	IC ₅₀ (μg/ml) ²	KD (M) ³	8E2と比べた有効性の上昇倍率
hu8E2-TS-82	0.26	2.05E-09	4.3
hu8E2-TS-79	0.21	2.13E-09	5.3
hu8E2-TS-88	0.36	2.25E-09	3.0
hu8E2-TS-71	0.29	2.49E-09	3.8
hu8E2-TS-76	0.32	2.73E-09	3.4
hu8E2-TS-92	0.18	3.20E-09	2.3
hu8E2-TS-69	1.46	3.56E-09	0.9
hu8E2-TS-89	0.12	4.50E-09	1.4
hu8E2-TS-91	0.34	4.73E-09	1.3
hu8E2-TS-66	2.84	7.46E-09	0.5
hu8E2-TS-115	0.26	7.35E-10	5.7
hu8E2-TS-101	0.19	7.85E-10	2.1
hu8E2-TS-104	0.28	9.95E-10	5.2
hu8E2-TS-97	0.26	1.22E-09	1.6
hu8E2-TS-107	0.20	1.29E-09	7.4
hu8E2-TS-108	0.12	1.93E-09	12.7
hu8E2-TS-151	0.26	2.42E-10	2.4
hu8E2-TS-136	0.16	2.32E-10	6.0
hu8E2-TS-143	0.39	4.16E-10	1.6
hu8E2-TS-140	0.42	4.71E-10	1.5
hu8E2-TS-133	0.23	5.13E-10	4.1
hu8E2-TS-134	0.22	5.20E-10	4.3
hu8E2-TS-135	0.20	5.25E-10	4.8
hu8E2-TS-129	0.20	6.30E-10	4.7
hu8E2-TS-156	0.13	6.31E-10	4.9
hu8E2-TS-221	0.20	6.34E-10	2.6
hu8E2-TS-214	0.31	1.11E-09	1.6
hu8E2-TS-218	0.19	1.39E-09	2.7
hu8E2-TS-215	0.34	1.85E-09	1.5
hu8E2-TS-224	0.39	1.91E-09	1.2
hu8E2-TS-222	0.16	1.91E-09	3.3
hu8E2-TS-213*	0.51	>0.00000000900	1.2
hu8E2-TS-306	0.15	1.07E-09	3.3
hu8E2-TS-307	0.25	1.32E-09	1.9
hu8E2-TS-305	0.23	1.58E-09	2.1
hu8E2-TS-311	0.60	1.69E-09	0.6
hu8E2-TS-312	0.29	1.76E-09	1.2

10

20

30

40

【表 3 - 2】

hu8E2-TS-310	0.84	2.09E-09	0.4
hu8E2-TS-303	0.35	4.09E-09	1.4
hu8E2-TS-313	0.51	5.56E-09	0.7
hu8E2-TS-322	0.33	6.01E-09	1.1
hu8E2-TS-7	0.63	1.08E-10	3.3
hu8E2-TS-20	1.30	2.84E-10	0.6
hu8E2-TS-6	0.41	2.89E-10	1.4
hu8E2-TS-4	0.31	2.95E-10	6.6
hu8E2-TS-14	0.52	3.42E-10	1.6
hu8E2-TS-21	0.31	2.30E-10	2.7
hu8E2-TS-17	0.35	3.90E-10	2.3
hu8E2-TS-103	0.33	4.97E-10	4.5
hu8E2-TS-22	0.40	8.38E-10	2.0
hu8E2-TS-2	0.26	5.29E-10	7.9
hu8E2-TS-29	0.33	1.06E-09	2.5
hu8E2-TS-9	0.68	2.29E-09	3.1
hu8E2-TS-32	0.41	9.56E-09	2.4
hu8E2-TS-13	NP		NP
hu8E2-TS-51	0.28	4.55E-10	3.6
hu8E2-TS-55	0.21	4.83E-10	4.8
hu8E2-TS-64	0.26	6.36E-10	5.4
hu8E2-TS-63	0.27	6.42E-10	5.1
hu8E2-TS-57	0.25	6.58E-10	3.9
hu8E2-TS-58	0.23	9.57E-10	6.0
hu8E2-TS-49	0.19	1.50E-09	5.2
hu8E2WT		4.54E-09	
hu8E2WT2		5.03E-09	
平均 hu8E2WT (n=2)	N/D	4.78E-09	

¹表 1 で提示された抗体の V_H 及び V_L の配列

²B a F ヒト I L - 1 1 R 細胞増殖アッセイで決定された有効性 (μg/ml)

³pH 8.5 及び 37℃ で生成された B i a c o r e データ

NP は有効性なしを意味し ; N / D は測定されずを意味する

*若干の不均質性が認められた、正確な K_D を決定するのは困難。

【 0 4 8 6 】

8 E 2、8 D 1 0 及び 8 E 4 に比した B a F 3 細胞における h I L - 1 1 が誘導する増殖を阻害する改善された能力及び 8 E 2 に比したヒト I L - 1 1 R に対する改善された親和性に基づいて 1 0 の親和性成熟させた抗体 (T S - 3 0 6、T S - 2、T S - 4、T S - 7、T S - 1 4、T S - 5 1、T S - 1 0 1、T S - 1 0 8、T S - 1 3 4 及び T S - 1 3 6) を選択した。これらの親和性成熟させた抗体を選択することにおいて C D R の配列も考慮した。関連するコンセンサス配列に近い又はそれと同一の C D R 配列を有する幾つかのクローンを選択した。

【0487】

ヒト、カニクイザル又はマウスのIL-11Rを形質移入したBaF3細胞のヒト、カニクイザル及び/又はマウスのIL-11が誘導する増殖の阻害についてこれらの抗体を調べた。ヒト及びカニクイザルのIL-11Rを形質移入した細胞への結合及びフローサイトメトリーによる平均蛍光強度の測定も実施した。8E2親クローンと比べて、選択したクローンのそれぞれはhIL-11及びcynoIL-11が誘導する増殖をさらに強力に阻害し、大きな親和性でヒト及びカニクイザルのIL-11Rに結合した。

【実施例2】

【0488】

hIL-11突然変異タンパク質と抗体による拮抗作用の比較

10

ヒトIL-11R及びヒトgp130をコードする核酸で形質移入したBaF3細胞株及び0.3ng/mlのヒトIL-11を用いた上述のアッセイを用いて、幾つかの抗体の拮抗活性をhIL-11突然変異タンパク質(配列番号110を含み、N末端のヘキサHisタグを有する)のそれと比較した。結果を表4に提示する。

【表4】

表4. 抗IL-11R抗体とhIL-11突然変異タンパク質の間のIL-11シグナル伝達拮抗作用の比較

	平均IC50 (nM)	SD (nM)
8E2	2.24	0.73
8E4	5.84	5.61
8D10	0.43	0.46
8E2-TS-51	1.14	0.13
8E2-TS-2	0.65	0.24
8E2-TS-134	2.50	0.63
8E2-TS-7	4.00	2.62
8E2-TS-4	1.22	0.32
8E2-TS-136	2.19	1.36
6xHis hIL-11突然変異タンパク質	19.39	14.51

20

30

【0489】

表4にて提示されたデータは調べた抗体すべてがhIL-11突然変異タンパク質よりも有効にIL-11シグナル伝達を阻害することを示す。突然変異タンパク質と抗体の間での分子量の大きな差異の故に、IC₅₀値はnMで表される。

【実施例3】

【0490】

エピトープマッピング

40

競合ELISA及びBiacoreのデータは8E2、8E4及び8D10がhIL-11への結合について互いに競合すること及びhIL-11Rの同じ領域を認識し得ることを示す。

【0491】

ドメイン交換(マウス/ヒト)のBiacoreデータは、8E2及び8D10の結合にはhIL-11R(配列番号1)の少なくともアミノ酸111~215(Fn型3ドメイン1)が必要とされ、この領域にてマウスの配列をヒトの配列で置き換えることは8E4の結合の親和性を低下させることを示した(表5)。

【表5】

表5. 抗体へのIL-11受容体の結合

配列	8E4	8E2	8D10	4E5
配列番号86	弱い結合	N/B	N/B	強い結合
配列番号87	強い結合	強い結合	強い結合	強い結合
配列番号88	強い結合	強い結合	強い結合	弱い結合
配列番号89	弱い結合	N/B	N/B	弱い結合
配列番号3	N/A	強い結合	強い結合	弱い結合
配列番号90	N/A	N/B	N/B	強い結合

N/A：評価せず

N/B：結合なし又は切断された結合

4E5はマウスIL-11R α に対して強い親和性を持つマウスのモノクローナル抗体

【0492】

表5で提示された結果では、「強い結合」への参照は約10nM以下の親和性(K_D)を指す。「弱い結合」への参照は約50nM以上の親和性(K_D)を指す。

【0493】

ネイティブのヒトアミノ酸を対応するマウスのアミノ酸残基で置き換えることによってhIL-11RのIg様ドメインとフィブロネクチン3型ドメイン1の双方を網羅する領域にて単一のアミノ酸置換を有する28の構築物を作製した。切り詰めたhIL-11R(配列番号85)の5つの変異体(P65S、K66R、L101S、V117E、A178S)を発現させ、精製した(配列番号1のアミノ酸位置に対する番号付け)。対応する構築物を用いて細胞に形質移入し、それをその後8E2、8E4及び8D10で染色した。フローサイトメトリーによって8E2及び8E10の結合はV117Eを形質移入した細胞で低下することが示された。

【0494】

フローサイトメトリーのデータはBiacoreによって確認された。Biacoreのセンサーグラムはすべて1:1の結合モデルに上手く適合したが、導出されたK_D値を表6に提供する。

【0495】

このアッセイで使用した濃度ではV117E変異体は8E2及び8D10に結合せず、この相互作用のK_Dは決定することができなかった。この残基はこれら2つの抗体の結合相互作用に寄与する。

【0496】

K66Rの変異は、抗体8E2及び8D10についてWT D1/2(配列番号85)と比べた場合ちょうど2倍を超えるK_Dの低下をもたらしたということは、抗体結合におけるこの残基の若干の関与を示している。

【0497】

変異体V117E及びK66RもWT D1/2(配列番号85)より有意に低い親和性で抗体8E4に結合した。これらの残基は抗体8E4のhIL-11Rとの結合相互作用に寄与し得る。

【0498】

ANOVA及びTukeyの多重比較検定は、V95E及びK44Rの双方の親和性が調べた抗体すべてについてWT D1/2(配列番号85)に対して有意に(p<0.05)異なることを示した。

【0499】

本実施例で調べたIL-11Rの変異体形態のすべてがIL-11に結合することができたということは、突然変異は受容体にて実質的な立体構造の変化を誘導しなかったことを示している。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. 可溶性ヒト IL-11R α (配列番号 85) の点突然変異体についての抗体の親和性

受容体/変異体	KD(nM)		
	8E2	8E4	8D10
K66R(配列番号:96)	2.4±0.13	5.6±0.1	1.3±0.09
L101S(配列番号:98)	1.17±0.03	2.98±0.06	0.7±0.03
P65S(配列番号:97)	1.08±0.02	2.71±0.1	0.67±0.02
A178S(配列番号:99)	1.1±0.05	2.63±0.1	0.6±0.03
V117E(配列番号:95)	*	5.54±0.1	*
配列番号:85	1.0, 1.1	3.2, 3.7	0.57, 0.69
配列番号:85	1.0±0.04	2.78±0.08	0.58±0.03
配列番号:3	1.8±0.06	4.0±0.1	1.0±0.03

種々の受容体変異体についての抗体の親和性。WT D1/2 (配列番号 85) について N=2、双方の値を示す。他の値はすべて平均値±SEである。WT F/L (配列番号 3) について N=3、他のすべてについて N=4。太字で強調した値は WT D1/2 に対して有意に ($p < 0.05$) 異なる K_D 値を有する。突然変異の位置は配列番号 1 に対するものである。*は検出できない結合を示す。

【実施例 4】

【0500】

比較データ

非中和性の抗 IL-11R 抗体 (4D12; Santa Cruz から市販される抗体) は ELISA によってヒト IL-11R に結合することが示された。4D12 はヒト IL-11R を形質移入した BaF3 細胞に結合することが示され、マウス IL-11R を形質移入した 293 の細胞に結合することが示された。

【0501】

4D12 は、0.5 ng/ml の hIL-11 又は 3 ng/ml の mIL-11R と共にインキュベートした BaF3 細胞におけるヒト又はマウスの IL-11 が誘導した細胞増殖を中和しなかった。

【0502】

競合 ELISA を用いて 4D12 が IL-11R への結合について 8D10 又は 8E2 と競合しないことを示した。

【実施例 5】

【0503】

抗 IL-11R 抗体は癌細胞における IL-11 のシグナル伝達を阻害する

図 4 にて示すように、IL-11 は DLD-1 結腸癌細胞及び MKN-28 胃癌細胞にて STAT-3 のリン酸化を誘導する。図 4 はまた、抗体 8E2 がこれらの細胞における STAT-3 のリン酸化を阻害するのに対してアイソタイプ対照抗体は阻害しないことも示す。

本発明は次の実施態様を含む。

【1】抗体の抗原結合ドメインを含む IL-11R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが IL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11 のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが hIL-11R 及び cynoIL-11R に結合することが可能である、前記 IL-11R 結合タンパク質。

【2】抗体の抗原結合ドメインを含む IL-11R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが IL-11R に結合し又は特異的に結合し、IL-11 のシグナル伝達を中和し、前記タンパク質は IL-11R 及び gp130 を発現する BaF3 細胞の I

L - 11が介在する増殖を10 μg/ml以下のIC₅₀で阻害する、前記IL - 11R結合タンパク質。

[3] 抗体の抗原結合ドメインを含むIL - 11R結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rに結合し又は特異的に結合し、IL - 11のシグナル伝達を中和し、前記IL - 11R結合タンパク質の配列番号86又は89のポリペプチドへの結合のレベルが前記IL - 11R結合タンパク質の配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合のレベルより低い、前記IL - 11R結合タンパク質。

[4] 前記タンパク質が配列番号86又は89のポリペプチドに検出可能に結合しない上記[3]に記載のIL - 11R結合タンパク質。

[5] 抗体の抗原結合ドメインを含むIL - 11R結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rに結合し又は特異的に結合し、IL - 11のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rの第1フィブロネクチンIIドメイン内の残基を含むエピトープに結合する、前記IL - 11R結合タンパク質。

[6] 前記エピトープが、IL - 11Rの免疫グロブリン様ドメイン及び前記第1フィブロネクチンIIドメイン内の残基を含む上記[5]に記載のIL - 11R結合タンパク質。

[7] 抗体の抗原結合ドメインを含むIL - 11R結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rに結合し又は特異的に結合し、IL - 11のシグナル伝達を中和し、前記タンパク質が(配列番号83で示される配列を含む重鎖と配列番号84で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8E2及び/又は(配列番号92で示される配列を含む重鎖と配列番号91で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8E4及び/又は(配列番号94で示される配列を含む重鎖と配列番号93で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8D10の配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合して阻害する、前記IL - 11R結合タンパク質。

[8] 抗体の抗原結合ドメインを含むIL - 11R結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rに結合し又は特異的に結合し、IL - 11のシグナル伝達を中和し、前記IL - 11R結合タンパク質の配列番号95のポリペプチドへの結合のレベルが前記IL - 11R結合タンパク質の配列番号85のポリペプチドへの結合のレベルより低い、前記IL - 11R結合タンパク質。

[9] (配列番号83で示される配列を含む重鎖と配列番号84で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8E2及び/又は(配列番号92で示される配列を含む重鎖と配列番号91で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8E4及び/又は(配列番号94で示される配列を含む重鎖と配列番号93で示される配列を含む軽鎖を含む)抗体8D10の配列番号3及び/又は85のポリペプチドへの結合を競合して阻害する上記[8]に記載のIL - 11R結合タンパク質。

[10] 前記抗原結合ドメインが

(i) 配列番号97のポリペプチド及び/又は

(ii) 配列番号98のポリペプチド及び/又は

(iii) 配列番号99のポリペプチド

と交差反応する上記[8]又は[9]に記載のIL - 11R結合タンパク質。

[11] 抗体の抗原結合ドメインを含むIL - 11R結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインがIL - 11Rに結合し又は特異的に結合し、IL - 11のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが、

(i) 配列番号37のアミノ酸31~35の間で示される配列に対して少なくとも約40%同一である配列を含む相補性決定領域(CDR)1と、配列番号37のアミノ酸50~66の間で示される配列に対して少なくとも約76%同一である配列を含むCDR2と、配列番号37のアミノ酸99~107の間で示される配列に対して少なくとも約55%同一である配列を含むCDR3とを含むV_H;

(ii) 配列番号37で示される配列に対して少なくとも約95%又は96%又は97%又は98%又は99%同一である配列を含むV_H;

10

20

30

40

50

(i i i) 配列番号 5 のアミノ酸 2 4 ~ 3 4 の間で示される配列に対して少なくとも約 4 5 % 同一である配列を含む C D R 1 と、配列番号 5 のアミノ酸 5 0 ~ 5 6 の間で示される配列を含む C D R 2 と、配列番号 5 のアミノ酸 8 9 ~ 9 7 の間で示される配列に対して少なくとも約 4 4 % 同一である配列を含む C D R 3 とを含む V_L ;

(i v) 配列番号 5 で示される配列に対して少なくとも約 9 4 % 同一である配列を含む V_L ;

(v) 配列番号 7 4 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 の間で示される配列を含む C D R 1 と、配列番号 7 4 のアミノ酸 5 0 ~ 6 6 の間で示される配列を含む C D R 2 と、配列番号 7 4 のアミノ酸 9 9 ~ 1 1 5 の間で示される配列を含む C D R 3 とを含む V_H ;

(v i) 配列番号 7 4 で示される配列を含む V_H ;

(v i i) 配列番号 7 3 のアミノ酸 2 3 ~ 3 6 の間で示される配列を含む C D R 1 と、配列番号 7 3 のアミノ酸 5 2 ~ 5 8 の間で示される配列を含む C D R 2 と、配列番号 7 3 のアミノ酸 9 1 ~ 1 0 1 の間で示される配列を含む C D R 3 とを含む V_L ;

(v i i i) 配列番号 7 3 で示される配列を含む V_L ;

(i x) 配列番号 7 6 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 の間で示される配列を含む C D R 1 と、配列番号 7 6 のアミノ酸 5 0 ~ 6 6 の間で示される配列を含む C D R 2 と、配列番号 7 6 のアミノ酸 9 9 ~ 1 0 7 の間で示される配列を含む C D R 3 とを含む V_H ;

(x) 配列番号 7 6 で示される配列を含む V_H ;

(x i) 配列番号 7 5 のアミノ酸 2 4 ~ 3 4 の間で示される配列を含む C D R 1 と、配列番号 7 5 のアミノ酸 5 0 ~ 5 7 の間で示される配列を含む C D R 2 と、配列番号 7 5 のアミノ酸 8 9 ~ 9 7 の間で示される配列を含む C D R 3 とを含む V_L ;

(x i i) 配列番号 7 5 で示される配列を含む V_L ;

(x i i i) (i) で示される V_H と (i i i) で示される V_L ;

(x i v) (i) で示される V_H と (i v) で示される V_L ;

(x v) (i i) で示される V_H と (i i i) で示される V_L ;

(x v i) (i i) で示される V_H と (i v) で示される V_L ;

(x v i i) (v) で示される V_H と (v i i) で示される V_L ;

(x v i i i) (v) で示される V_H と (v i i i) で示される V_L ;

(x i x) (v i) で示される V_H と (v i i) で示される V_L ;

(x x) (v i) で示される V_H と (v i i i) で示される V_L ;

(x x i) (i x) で示される V_H と (x i) で示される V_L ;

(x x i i) (i x) で示される V_H と (x i i) で示される V_L ;

(x x i i i) (x) で示される V_H と (x i) で示される V_L ; 又は

(x x i v) (x) で示される V_H と (x i i) で示される V_L ;

の少なくとも 1 つを含む、前記 I L - 1 1 R 結合タンパク質。

[1 2] 前記抗原結合ドメインが、

(i) 配列番号 7 1 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 5 で示される配列を含む V_L ; 又は

(i i) 配列番号 7 2 で示される配列を含む V_H と配列番号 3 6 で示される配列を含む V_L ; を含む上記 [1 1 2] に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質。

[1 3] 抗体の抗原結合ドメインを含む I L - 1 1 R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが I L - 1 1 R に結合し又は特異的に結合し、I L - 1 1 のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが

(i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i i i) 配列番号 3 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び

10

20

30

40

50

3を含むV_L;

(iv) 配列番号38で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(v) 配列番号39で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(vi) 配列番号39で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(vii) 配列番号40で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(viii) 配列番号40で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(ix) 配列番号41で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(x) 配列番号41で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xi) 配列番号42で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xii) 配列番号42で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xiii) 配列番号43で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xiv) 配列番号43で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xv) 配列番号44で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xvi) 配列番号44で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xvii) 配列番号45で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xviii) 配列番号45で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xix) 配列番号46で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xx) 配列番号46で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xxi) 配列番号47で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xxii) 配列番号47で示される配列を含むV_H及び配列番号5で示される配列を含むV_L;

(xxiii) 配列番号48で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号5で示される配列のCDR1、2

10

20

30

40

50

及び 3 を含む V_L ;

(x x i v) 配列番号 4 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x v) 配列番号 4 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x v i) 配列番号 4 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x v i i) 配列番号 5 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x v i i i) 配列番号 5 0 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x i x) 配列番号 5 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x x) 配列番号 5 1 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x x i) 配列番号 5 2 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x x i i) 配列番号 5 2 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x x i i i) 配列番号 5 3 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x x i v) 配列番号 5 3 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x x v) 配列番号 5 4 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x x v i) 配列番号 5 4 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x x v i i) 配列番号 5 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x x x v i i i) 配列番号 5 5 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x x x i x) 配列番号 5 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x l) 配列番号 5 6 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l i) 配列番号 5 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x l i i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l i i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2

10

20

30

40

50

及び 3 を含む V_L ;

(x l i v) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l v) 配列番号 5 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x l v i) 配列番号 5 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l v i i) 配列番号 6 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x l v i i i) 配列番号 6 0 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(x l i x) 配列番号 6 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l) 配列番号 6 1 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l i) 配列番号 6 2 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l i i) 配列番号 6 2 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l i i i) 配列番号 6 3 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l i v) 配列番号 6 3 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l v) 配列番号 6 4 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l v i) 配列番号 6 4 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l v i i) 配列番号 6 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l v i i i) 配列番号 6 5 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l i x) 配列番号 6 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l x) 配列番号 6 6 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l x i) 配列番号 6 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(l x i i) 配列番号 6 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(l x i i i) 配列番号 6 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2

10

20

30

40

50

及び 3 を含む V_L ;

(1 x i v) 配列番号 6 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(1 x v) 配列番号 6 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x v i) 配列番号 6 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(1 x v i i) 配列番号 7 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(1 x i x) 配列番号 7 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x) 配列番号 7 0 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 6 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 6 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 7 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 9 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 9 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 0 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 0 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 1 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(1 x x x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 1 で示される配列を含む V_L ;

(1 x x x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 2 で示される配列の C D R

10

20

30

40

50

1、2及び3を含むV_L;

(1xxxiv) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号12で示される配列を含むV_L;

(1xxxv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号13で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(1xxxvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号13で示される配列を含むV_L;

(1xxxvii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号14で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(1xxxviii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号14で示される配列を含むV_L;

(1xxxix) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号15で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xc) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号15で示される配列を含むV_L;

(xci) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号16で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xcii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号16で示される配列を含むV_L;

(xciii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号17で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xciv) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号17で示される配列を含むV_L;

(xcv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号18で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xcvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号18で示される配列を含むV_L;

(xcvii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号19で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(xcviii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号19で示される配列を含むV_L;

(xcix) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号20で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(c) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号20で示される配列を含むV_L;

(ci) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号21で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cii) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号21で示される配列を含むV_L;

(ciii) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号22で示される配列のCDR1、2

10

20

30

40

50

及び3を含むV_L;

(civ) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号22で示される配列を含むV_L;

(cv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号23で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号23で示される配列を含むV_L;

(cvi i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号24で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

10

(cvi i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号24で示される配列を含むV_L;

(cix) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号25で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cx) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号25で示される配列を含むV_L;

(cxi) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号26で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

20

(cxi i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号26で示される配列を含むV_L;

(cxi i i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号27で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cxiv) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号27で示される配列を含むV_L;

(cxv) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号28で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

30

(cxvi) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号28で示される配列を含むV_L;

(cxvi i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号29で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cxvi i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号29で示される配列を含むV_L;

(cxi x) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号30で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

40

(cxi x) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号30で示される配列を含むV_L;

(cxi x i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号31で示される配列のCDR1、2及び3を含むV_L;

(cxi x i i) 配列番号37で示される配列を含むV_H及び配列番号31で示される配列を含むV_L;

(cxi x i i i) 配列番号37で示される配列のCDR1、2及び3を含む(任意でCDR1に対してN末端のアミノ酸も含む)V_H及び配列番号32で示される配列のCDR1

50

、 2 及び 3 を含む V_L ;

(c x x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 3 2 で示される配列を含む V_L ;

(c x x v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 3 3 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(c x x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 3 3 で示される配列を含む V_L ;

(c x x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 3 4 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ; 又は

(c x x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 3 4 で示される配列を含む V_L ; を含む、前記 I L - 1 1 R 結合タンパク質。

[1 4] 抗体の抗原結合ドメインを含む I L - 1 1 R 結合タンパク質であって、前記抗原結合ドメインが I L - 1 1 R に結合し又は特異的に結合し、 I L - 1 1 のシグナル伝達を中和し、前記抗原結合ドメインが

(i) 配列番号 4 9 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(i i) 配列番号 4 9 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i i i) 配列番号 5 3 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(i v) 配列番号 5 3 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v) 配列番号 5 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(v i) 配列番号 5 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(v i i i) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L ;

(x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含む V_L ;

(x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、 2 及び 3 を含む V_L ;

(x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含む V_L ;

10

20

30

40

50

む V_L ;

(x v) 配列番号 37 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 18 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(x v i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 18 で示される配列を含む V_L ;

(x v i i) 配列番号 37 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 29 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ; 又は

(x v i i i) 配列番号 37 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 29 で示される配列を含む V_L ; を含む、前記 I L - 11 R 結合タンパク質。

[15] 少なくとも重鎖可変領域 (V_H) 及び軽鎖可変領域 (V_L) を含み、前記 V_H と V_L が結合して抗原結合ドメインを含む F v を形成し、前記 V_H と V_L は単一ポリペプチド鎖中にある又は前記 V_H と V_L は別個のポリペプチド鎖中にある上記 [1] ~ [14] のいずれかに記載の I L - 11 R 結合タンパク質。

[16] 前記 V_H と V_L が単一ポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は

(i) 単鎖 F v 断片 (s c F v) ;

(i i) 二量体 s c F v (d i - s c F v) ;

(i i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ、又は

(i v) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) 若しくは (i i) の 1 つ ; である、又は

前記 V_H と V_L が別個のポリペプチド鎖中にあるならば、前記タンパク質は

(i) 二重特異性抗体 ;

(i i) 三重特異性抗体 ;

(i i i) 四重特異性抗体 ;

(i v) F a b ;

(v) F (a b ') ₂ ;

(v i) F v

(v i i) 抗体の定常領域、F c 若しくは重鎖定常ドメイン (C_H) 2 及び / 又は C_H 3 に連結される (i) ~ (v i) の 1 つ ;

(v i i i) 免疫エフェクター細胞に結合するタンパク質に連結される (i) ~ (v i) の 1 つ ; 又は

(i x) 抗体 ; である上記 [15] に記載の I L - 11 R 結合タンパク質。

[17] I L - 11 R に結合し、且つ I L - 11 のシグナル伝達を中和する抗体であって、前記抗体が、

(i) 配列番号 49 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(i i) 配列番号 49 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(i i i) 配列番号 53 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(i v) 配列番号 53 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

(v) 配列番号 57 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む V_L ;

(v i) 配列番号 57 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含む V_L ;

10

20

30

40

50

l ;

(v i i) 配列番号 5 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に
対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 5 で示される配列の C D R 1、2 及び
3 を含む V_L ;

(v i i i) 配列番号 5 8 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 5 で示される配列を含
む V_L ;

(i x) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対
して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 8 で示される配列の C D R 1、2 及び 3
を含む V_L ;

(x) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 8 で示される配列を含む V_L
;

(x i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対
して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列の C D R 1、2 及び
3 を含む V_L ;

(x i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 5 で示される配列を含
む V_L ;

(x i i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1
に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列の C D R 1、2
及び 3 を含む V_L ;

(x i v) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 6 で示される配列を含
む V_L ;

(x v) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1 に対
して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列の C D R 1、2 及び
3 を含む V_L ;

(x v i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 1 8 で示される配列を含
む V_L ;

(x v i i) 配列番号 3 7 で示される配列の C D R 1、2 及び 3 を含む (任意で C D R 1
に対して N 末端のアミノ酸も含む) V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列の C D R 1、2
及び 3 を含む V_L ; 又は

(x v i i i) 配列番号 3 7 で示される配列を含む V_H 及び配列番号 2 9 で示される配列
を含む V_L ; を含む、前記抗体。

[1 8] 別の化合物に結合される上記 [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の I L - 1 1 R
結合タンパク質又は上記 [1 7] に記載の抗体。

[1 9] 上記 [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上
記 [1 7] に記載の抗体又はそのポリペプチドをコードする核酸。

[2 0] 上記 [1 9] に記載の核酸を含む発現構築物。

[2 1] 上記 [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上
記 [1 7] に記載の抗体を発現する単離された又は組換えの細胞。

[2 2] 上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タン
パク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体と薬学上許容可能な担体とを含む組成
物。

[2 3] 対象にて I L - 1 1 が介在する疾患の治療方法又は予防方法であって、上記 [1
] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1
7] 又は [1 8] に記載の抗体又は上記 [2 2] に記載の組成物を投与することを含む
、前記方法。

[2 4] 対象における避妊方法であって、上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれか
に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体又は
上記 [2 2] に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

[2 5] 上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タン
パク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体又は上記 [2 2] に記載の組成物の医

10

20

30

40

50

薬における使用。

[2 6] I L - 1 1 が介在する疾患を治療するための薬物の製造における上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体の使用。

[2 7] I L - 1 1 が介在する疾患の治療で使用するための上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体又は上記 [2 2] に記載の組成物。

[2 8] I L - 1 1 R を発現する細胞に関連する I L - 1 1 が介在する疾患の限局化方法及び / 又は検出方法及び / 又は診断方法及び / 又は予後診断方法であって、存在するならば前記 I L - 1 1 R を発現する細胞に結合した上記 [1 8] に記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1 8] に記載の抗体を生体内で検出することを含み、前記 I L - 1 1 R 結合タンパク質又は抗体が検出可能なタグに結合される、前記方法。

[2 9] さらに、対象に前記 I L - 1 1 R 結合タンパク質又は抗体を投与することを含む上記 [2 8] に記載の方法。

[3 0] 試料における I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞の検出方法であって、複合体が生じるように試料を上記 [1] ~ [1 6] 又は [1 8] のいずれかに記載の I L - 1 1 R 結合タンパク質又は上記 [1 7] 又は [1 8] に記載の抗体に接触させることと、前記複合体を検出することを含み、前記複合体の検出が試料における I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞を示す、前記方法。

[3 1] I L - 1 1 R が介在する疾患の診断方法又は予後診断方法であって、上記 [3 0] に記載の方法を実施して I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞を検出することを含み、前記 I L - 1 1 R 又はそれを発現する細胞の検出が前記疾患の診断又は予後診断である、前記方法。

[3 2] 前記 I L - 1 1 が介在する疾患が、自己免疫性の疾患、炎症性の疾患、消耗性の疾患、骨の疾患又は癌である上記 [2 3]、[2 8] 又は [3 1] のいずれかに記載の方法又は上記 [2 6] に記載の使用又は上記 [2 7] に記載の使用のための I L - 1 1 R 結合タンパク質又は抗体又は組成物。

10

20

【 図 1 】

8E2 L1 INNYLN	8E2 L3.1 QQYDNL	8E2 L3.2 DNLSPF
TS-303 VDYWVE	TS-2 QQARDQ	TS-49 ESQAPE
TS-305 VGIYVE	TS-4 QQHEFQ	TS-51 ESQWPF
TS-306 VDKYVE	TS-6 EQFESQ	TS-55 ETQTPA
TS-307 VSMYVE	TS-7 QQHEWQ	TS-57 ETQMPL
TS-310 VAMYIE	TS-9 QQAREQ	TS-58 ETQQPF
TS-311 VSCYIE	TS-13 QQWETQ	TS-63 DTQQPN
TS-312 IGCYVE	TS-14 QQHDWQ	TS-64 ESQWPEQ
TS-313 VSGYVE	TS-17 SQFESQ	コンセンサス ETQXPF
TS-322 VHHYME	TS-20 QQWESQ	
コンセンサス VSXIVE	TS-21 QQSESQ	
	TS-22 QQFETQ	
	TS-29 QQSEEQ	
	TS-32 TQWETQ	
	コンセンサス QQXESQ	

【 図 2 】

8E2 H1 SWYSMT	8E2 H2 VPSGGH	8E2 H3.1 GEGWGS	8E2 H3.2 WGSFDL
TS-66 AWNSIA	TS-97 VEWADI	TS-129 PPDWGN	TS-213 WQPEAV
TS-69 GHWSTV	TS-101 VEWGDL	TS-133 PVDWGR	TS-214 WGSFVF
TS-71 NWSSTT	TS-103 VPYGDL	TS-134 PPDWGL	TS-215 WGSFVQ
TS-76 NWSGIT	TS-104 VEWGTT	TS-135 PLDWGL	TS-218 WGSFVZ
TS-79 AWESVT	TS-107 VEWGDF	TS-136 PLDWGR	TS-221 WGSFVY
TS-82 NEWSVT	TS-108 VEWGTL	TS-140 PNDWGL	TS-222 WSTFAY
TS-88 NEWSST	TS-116 VPHGDL	TS-143 PFDWGL	TS-224 WGSFVW
TS-89 NEWSST	コンセンサス VPHGDL	TS-151 PFDWGR	コンセンサス WGSFVY
TS-90 EWVSTT		TS-156 PPDWGR	
TS-91 GHWGLT		コンセンサス PPDWGR	
TS-92 SWWSTT			
コンセンサス WWSSTT			

【 図 3 A - 1 】

	CDR1	CDR2
8E2	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-303	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VDYWVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-305	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VGIYVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-306	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VDKYVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-307	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VSMYVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-310	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VAMYIE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-311	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VSCYIE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-312	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD IGCYVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-313	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VSGYVE NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-322	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD VHHYME NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-2	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-4	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-6	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-7	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-9	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-13	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-14	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-17	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-20	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-21	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-22	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-25	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-32	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-49	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-51	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-55	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-57	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-58	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-63	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
TS-64	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD INNYLN NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI
コンセンサス	DIQMTSPSSLSASVGGDRTVITQ	QASQD KXKXXX INNYLN VDYWVE GI I SR M AM HQ C H NYQQKPKAPKXLLIV DASNLQI

【 図 3 A - 2 】

	CDR3	配列番号
8E2	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-303	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-305	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-306	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-307	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-310	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-311	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-312	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-313	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-322	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQYDNL SPF
TS-2	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQAREQ SPF
TS-4	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQAREQ SPF
TS-6	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQHEFQ SPF
TS-7	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQHEWQ SPF
TS-9	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQHEWQ SPF
TS-13	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-14	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-17	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-20	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-21	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-22	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-25	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-32	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-49	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-51	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-55	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-57	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-58	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-63	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
TS-64	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	QQWETQ SPF
コンセンサス	GVPSRPSGGSGDGFDFIISLQPEEAIATYV	KXKXXX KXK Q IDNL S T E ASQV A H S E W F T F S T A S T O N G W

【 3 B 】

CD1		CD2	
882	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
TS-306	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD VQKYLE	WYQQKPGKAPFLLY
TS-2	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
TS-4	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
TS-7	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
TS-14	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
TS-51	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD INRSLR	WYQQKPGKAPFLLY
Consensus	DIQMTQSPSSLSASVDGRVITTC	QASQD XXXXX EQK LK VRS VE	WYQQKPGKAPFLLY

CD3	
882	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-306	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-2	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-4	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-7	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-14	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-51	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
Consensus	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC

【 3 C - 1 】

CD1		CD2	
882	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-66	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-69	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-71	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-76	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-79	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-82	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-86	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-88	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-91	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-92	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-97	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-101	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-103	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-104	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-107	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-108	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-115	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-129	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-133	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-134	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-139	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-136	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-140	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-143	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-151	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-156	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-213	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-214	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-215	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-218	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-221	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-222	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-224	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS

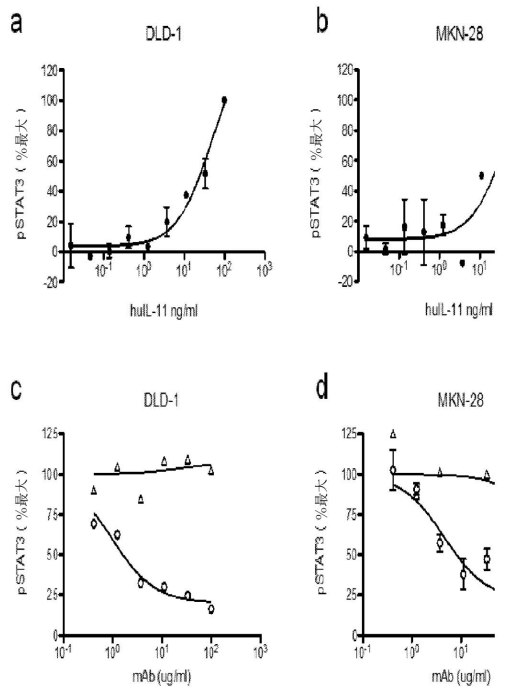
CD3	
882	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-306	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-2	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-4	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-7	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-14	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-51	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
Consensus	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC

【 3 C - 2 】

CD1		CD2	
882	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-101	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-104	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-134	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
Consensus	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS

CD3	
882	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-306	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-2	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-4	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-7	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-14	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-51	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
Consensus	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC

【 4 】



【 3 D 】

CD1		CD2	
882	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-101	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-104	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
TS-134	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS
Consensus	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF	WYMT	WVRQAPGKGLWVS

CD3	
882	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-101	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-104	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
TS-134	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC
Consensus	GVPSRFSGSGLDFTFTTISLQPEDIAITTC

【配列表】

0006545105000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21
C 1 2 Q	1/04 (2006.01)	C 1 2 Q	1/04
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	G 0 1 N	33/53 Y
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

- (72)発明者 エドワーズ, クリステン マエ
オーストラリア国 ビクトリア州 3 0 5 2 , パークビル, ポプラー ロード 4 5 , シーエスエ
ル リミテッド内
- (72)発明者 ハーディ, マシュー フィリップ
オーストラリア国 ビクトリア州 3 0 5 2 , パークビル, ポプラー ロード 4 5 , シーエスエ
ル リミテッド内
- (72)発明者 レイズマン, ベロニカ
オーストラリア国 ビクトリア州 3 0 5 2 , パークビル, ポプラー ロード 4 5 , シーエスエ
ル リミテッド内
- (72)発明者 ウィルソン, マイケル
オーストラリア国 ビクトリア州 3 0 5 2 , パークビル, ポプラー ロード 4 5 , シーエスエ
ル リミテッド内

審査官 高山 敏充

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 0 2 5 3 3 (U S , A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 1 5 4 4 4 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 1 1 2 6 6 (J P , A)
Journal of Immunological Methods , 2 0 0 0 年 , Vol. 241 , pp.43-59
PLoS ONE , 2 0 0 8 年 , Vol. 3 , Issue 10 , e3452

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 1 2 N
C 0 7 K
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)
U n i P r o t / G e n e S e q

专利名称(译)	IL-11R结合蛋白及其用途		
公开(公告)号	JP6545105B2	公开(公告)日	2019-07-17
申请号	JP2015556340	申请日	2014-02-06
[标]申请(专利权)人(译)	CSL有限公司		
申请(专利权)人(译)	CS萨尔瓦多有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	CS萨尔瓦多有限公司		
[标]发明人	エドワーズクリステンマエ ハーディマシューフィリップ レイズマンペロニカ ウィルソンマイケル		
发明人	エドワーズ,クリステン マエ ハーディ,マシュー フィリップ レイズマン,ペロニカ ウィルソン,マイケル		
IPC分类号	C07K16/28 C12N15/13 C12N5/10 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/04 G01N33/53 A61K39/395 A61P43/00 A61P15/00 A61P37/02 A61P29/00 A61P3/00 A61P19/00 A61P35/00		
CPC分类号	A61P3/00 A61P15/00 A61P15/18 A61P19/00 A61P19/08 A61P29/00 C07K16/2866 C07K2317/34 C07K2317/55 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/56966 G01N2333/7155 C07K2317/54 C07K2317 /565 C07K2317/622 C07K2317/626		
FI分类号	C07K16/28.ZNA C12N15/13 C12N5/10 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/04 G01N33/53.Y A61K39/395.N A61P43/00.111 A61P15/00 A61P37/02 A61P29/00 A61P3/00 A61P19/00 A61P35/00		
代理人(译)	小林 浩 丸山智 鈴木康仁		
审查员(译)	高山俊光		
优先权	2013900389 2013-02-07 AU 61/764756 2013-02-14 US		
其他公开文献	JP2016515094A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开内容提供了包含与白细胞介素-11 (IL-11) 受体 α (IL-11R α) 结合的抗体的抗原结合位点的蛋白质及其在治疗中的用途。

(45) 発行日 令和1年7月17日(2019.7.17)

(24) 登録日 令和1年6月28日(2019.6.28)

(5) Int. Cl.

F I

C O 7 K	16/28	(2006.01)	C O 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19	

請求項の数 15 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-556340 (P2015-556340)	(73) 特許権者	500021413
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日(2014.2.6)		シーエスエル、リミテッド
(65) 公表番号	特表2016-515094 (P2016-515094A)		オーストラリア連邦ビクトリア州、パーク
(43) 公表日	平成28年5月26日(2016.5.26)		ビル、ボブラー、ロード、4 5
(86) 国際出願番号	PCT/AU2014/000083	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02014/121325		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成26年8月14日(2014.8.14)	(74) 代理人	100120134
審査請求日	平成28年11月24日(2016.11.24)		弁理士 大森 煥雄
(31) 優先権主張番号	2013900389	(74) 代理人	100181168
(32) 優先日	平成25年2月7日(2013.2.7)		弁理士 丸山 智裕
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100104282
(31) 優先権主張番号	61/764,756		弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成25年2月14日(2013.2.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I L - 1 I R 結合タンパク質及びその使用