明　細　書

発明の名称 ：

Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストによるがん免疫増強剤

技術分野

[0001] 本発明は、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを有効成分として含むがん免疫増強剤に関する。さらに具体的には、本発明は、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニスト単独あるいは抗がん剤との併用投与を特徴とするがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤に関する。

背景技術

[0002] がん免疫療法とは、外科的手術、放射線療法、抗がん剤や分子標的薬による薬物療法などの従来の治療法と異なり、がん患者自身に元来備わっている免疫監視機構に作用して、がんに対する免疫力を強化することによって、がんの進行を抑制ないし治療する療法である。近年のがん免疫研究によって、がんの進展にはがん局所を中心とした免疫抑制環境がかかわっており、がん自身が免疫監視機構を回避するシステムを利用していることが知られるようになってきた。そのような回避システムに利用される分子として、ＣＴＬＡ－４やＰＤ－１あるいはそのリガンドであるＰＤ－Ｌ１などの所謂、免疫チェックポイント分子群が知られている（特許文献１および２）が、既に、これらの阻害薬が臨床において極めて顕著な成果を上げている。

[0003] しかしながら、依然として、これら免疫チェックポイント阻害薬によっても十分な治療効果が認められないがん患者が存在しているのは事実であり、これらがん患者に対する新たな治療法やその確立に欠かせない標的分子の機能解明が急務である。

[0004] ところで、本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１は、その細胞内領域にＩＴＩＭドメインをもち、細胞外にはイムノグロブリン様構造を有する膜型受容体であり、肥満細胞に強く発現する分子である。同分子の遺伝子欠損マウスを用いた解析から、ＩｇＥ受容体のシグナルを介した脱顆粒を抑制すること

でアナフィラキシーを抑制し、ダニ抗原によって誘発される喘息反応を抑制するなど、アレルギー反応を抑制する分子として機能することが知られている（非特許文献１、２および３）。

[0005] しかしながら、同分子ががん免疫を抑制する機能を有することはこれまで十分に知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００６／１２１１６８号パンフレット

特許文献2：特開２００６－３４０７１４号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２０１０年，第１１巻，第７号，ｐ．６０１－６０８

非特許文献2：ＰＬＯＳ　ＯＮＥ，２０１３年，第８巻，第１０号，ｅ７６１６０

非特許文献3：アレルギー・免疫，２０１１年，第１８巻，第４号，ｐ．５０６－５１４

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、がん免疫増強作用を有する新規な有効成分からなるがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の発明者らは鋭意検討した結果、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１に対するアンタゴニストが上記課題を解決することを見出して、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

［１］ Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを有効成分として含むがん免疫増強剤。

［２］ がんの進行抑制、再発抑制および／または治療のために使用される

前項［１］記載の剤。

［３］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを有効成分として含む、がんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の免疫抑制的細胞内伝達シグナルを抑制する前項［１］～［３］のいずれか１つに記載の剤。

［５］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１結合タンパク質またはＡｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質である前項［１］～［４］のいずれか１つに記載の剤。

［６］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体である前項［５］記載の剤。

［７］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、モノクローナル抗体である前項［５］または［６］記載の剤。

［８］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$アイソタイプである前項［７］記載の剤。

［９］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆｖ、ｓｃＦｖおよび（Ｆａｂ′）$_2$断片からなる群から選択される抗体断片である前項［７］または［８］記載の剤。

［１０］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒト化またはヒト抗体である前項［７］～［９］のいずれか１つに記載の剤。

［１１］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒト化またはヒト抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$抗体である前項［７］記載の剤。

［１２］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が５ｘ１０$^{-8}$Ｍ以下で結合する抗体である前項［７］～［１１］のいずれか１つに記載の剤。

［１３］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が１ｘ１０$^{-8}$Ｍ以下で結合する抗体である前項［７

］～［１１］のいずれか１つに記載の剤。

［１４］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が５ｘ１０$^{-9}$M以下で結合する抗体である前項［７］～［１１］のいずれか１つに記載の剤。

［１５］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が１ｘ１０$^{-9}$M以下で結合する抗体である前項［７］～［１１］のいずれか１つに記載の剤。

［１６］　抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１における同一分子上に存在する二以上の異なるエピトープを認識する、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１多重特異性抗体である前項［５］または［６］記載の剤。

［１７］　がんが、固形がんまたは血液がんである前項［２］～［１６］のいずれか１つに記載の剤。

［１８］　固形がんが、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんである前項［１７］記載の剤。

［１９］　血液がんが、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病から選択される一以上のがんである前項［１７］記載の剤。

［２０］　抗がん剤による治療効果が十分でないがん患者に投与することを特徴とする前項［２］～［１９］のいずれか１つに記載の剤。

［２１］　抗がん剤が、腫瘍免疫治療薬である前項［２０］記載の剤。

［２２］　腫瘍免疫治療薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗

ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上の薬剤である前項［２１］記載の剤。

［２３］　抗ＰＤ－１抗体が、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＳＴＩ－Ａ１１１０またはＡＭＰ－５１４である前項［２２］記載の剤。

［２４］　抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、ＤｕｒｖａｌｕｍａｂまたはＢＭＳ－９３６５５９である前項［２２］記載の剤。

［２５］　抗ＣＴＬＡ－４抗体が、ＩｐｉｌｉｍｕｍａｂまたはＴｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂである前項［２２］記載の剤。

［２６］　ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である前項［２２］記載の剤。

［２７］　さらに、一種以上の抗がん剤を投与することを特徴とする前項［１］～［２６］のいずれか１つに記載の剤。

［２８］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストと抗がん剤が別々の製剤として投与される前項［２７］記載の剤。

［２９］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの投与の前に抗がん剤が投与される前項［２８］記載の剤。

［３０］　抗がん剤の投与の前にＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが投与される前項［２８］記載の剤。

［３１］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストおよび抗がん剤が同時に投与される期間を含むことを特徴とする前項［２７］～［３０］のいずれか１つに記載の剤。

［３２］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストおよび抗がん剤が同時に投与されることを特徴とする前項［２７］または［２８］記載の剤。

［３３］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストおよび抗がん剤が一つの製剤として投与されることを特徴とする前項［２７］または［３２］記載の剤

。

［３４］　抗がん剤が、腫瘍免疫治療薬である前項［２７］～［３３］のいずれか１つに記載の剤。

［３５］　腫瘍免疫治療薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上である前項［３４］記載の剤。

［３６］　抗ＰＤ－１抗体が、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＳＴＩ－Ａ１１１０またはＡＭＰ－５１４である前項［３５］記載の剤。

［３７］　抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、ＤｕｒｖａｌｕｍａｂまたはＢＭＳ－９３６５５９である前項［３５］記載の剤。

［３８］　抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂまたは Ｔｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂである前項［３５］記載の剤。

［３９］　ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である前項［３５］記載の剤。

［４０］　抗ＣＤ４抗体が、ＩＴ１２０８である前項［３５］記載の剤。

［４１］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、I型インターフェロン（例えば、インターフェロン－αおよび／またインターフェロン－β）の産生を増強する前項［１］～［４０］のいずれか１つに記載の剤。

［４２］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、ＣＤ８陽性Ｔ細胞の増殖を刺激する前項［１］～［４１］のいずれか１つに記載の剤。

［４３］　Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、ＣＤ８陽性Ｔ細胞を活性化する前項［１］～［４２］のいずれか１つに記載の剤。

［４４］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんに対するがん免疫増強剤。

［４５］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんに対するがん免疫増強剤。

［４６］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４７］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４８］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、悪性黒色腫、非小細胞肺癌

、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんにおいて、腫瘍免疫治療薬による治療効果が十分でない当該がん患者に投与することを特徴とするがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４９］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんにおいて、腫瘍免疫治療薬による治療効果が十分でない当該がん患者に投与することを特徴とするがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５０］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上の腫瘍免疫治療薬とともに投与することを特徴とする、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５１］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上の腫瘍免疫治療薬とともに投与することを特徴とする、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５２］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＡＭＰ－５１４、ＡＮＢ０１１およびＳＴＩ－Ａ１１１０から選択される一以上の抗ＰＤ－１抗体とともに投与することを特徴とする、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５３］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇG_1またはＩｇG_4抗体を有効成分として含み、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＡＭＰ－５１４、ＡＮＢ０１１およびＳＴＩ－Ａ１１１０から選択される一以上の抗ＰＤ－１抗体とともに投与することを特徴とする、多発

性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５４］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$抗体を有効成分として含み、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、ＤｕｒｖａｌｕｍａｂおよびＢＭＳ－９３６５５９から選択される一以上の抗ＰＤ－Ｌ１抗体とともに投与することを特徴とする、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５５］　ヒトもしくはヒト化抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$抗体を有効成分として含み、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、ＤｕｒｖａｌｕｍａｂおよびＢＭＳ－９３６５５９から選択される一以上の抗ＰＤ－Ｌ１抗体とともに投与することを特徴とする、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）から選択される一以上のがんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５６］　がん免疫を増強するためのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニスト。

［５７］　がん免疫増強剤の製造におけるＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの使用。

［５８］　がん治療を必要とする患者に、有効投与量のＡｌｌｅｒｇｉｎ－

１アンタゴニストを投与することからなる、がん免疫増強方法。

［５９］　がんの進行抑制、再発抑制および／または治療のためのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニスト。

［６０］　がんの進行抑制、再発抑制および／または治療剤の製造におけるＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの使用。

［６１］　がん治療を必要とする患者に、有効投与量のＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを投与することからなる、がんの進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

発明の効果

[0011]　本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、がん免疫増強作用を有し、がんの進行抑制、再発抑制および／または治療のために使用することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１標的ベクターの構造および作製したＡｌｌｅｒｇｉｎ－１遺伝子欠損（以下、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯまたはＡｌｇ１－ＫＯと表記することがある。）マウスのヘテロマウスとホモマウスのサザンブロット解析結果を示す。

[図2]マウス大腸癌細胞株ＭＣ３８を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける、ＭＣ３８の腫瘍体積の推移（中央値および平均値）を示す。

[図3]マウスメラノーマ細胞株Ｂ１６Ｆ１０を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおけるＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積の推移（中央値および平均値）を示す。

[図4]ＭＣ３８を担癌したＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスに対して、抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２（１０ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＭＣ３８の腫瘍体積の推移（右図）を示す。図中、「ｍＩｇＧ」はコントロール抗体を意味する。

[図5]ＭＣ３８を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡＩＩ

ｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける腫瘍浸潤リンパ球の解析結果を示す。

[図6]Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスへのＴＬＲ９アゴニスト（ＣｐＧ）投与後の血中ＩＦＮα量の測定結果を示す。

[図7]ＭＣ３８を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々に対して、抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２（３ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＭＣ３８の腫瘍体積の推移を示す。図中、「ｍＩｇＧ」はコントロール抗体を意味する。

[図8]ＭＣ３８を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々に対して、抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２（１ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＭＣ３８の腫瘍体積の推移を示す。

[図9]ＭＣ３８を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々に対して、抗マウスＣＤ４抗体ＧＫ１．５（５ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＭＣ３８の腫瘍体積の推移を示す。図中、「ｒａｔＩｇG_{2b}」はコントロール抗体を意味する。

[図10]Ｂ１６Ｆ１０を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々に対して、抗マウスＣＤ４抗体ＧＫ１．５（５ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積の推移を示す。

[図11]Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴ）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス（ＫＯ）へのＴＬＲ７アゴニスト（ｐｏｌｙｕｒｉｄｉｎｅ）投与後の血中ＩＦＮα（図中Ａ）およびＩＦＮβ（図中Ｂ）測定結果を示す。

[図12]Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴ）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々から回収した腹腔内マクロファージへのＳＴＩＮＧアゴニスト（ｃＧＡＭＰ）添加後に産生された培養上清中ＩＦＮβ量の測定結果を示す。

[図13]Ｂ１６Ｆ１０を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス各々に対して、抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２（１０ｍｇ／ｋｇ）を投与した際のＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積の推移を示す

。

[図14]ＭＣ３８およびＢ１６Ｆ１０を担癌したＣ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける、各々（ＭＣ３８（Ａ）およびＢ１６Ｆ１０（Ｂ））の平均腫瘍体積の推移を示す。

発明を実施するための形態

[0013] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１は、ＭＩＬＲ１とも呼ばれ、ヒトにおいては、３つのスプライシングバリアント“Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１Ｌ”、“Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１Ｓ１”および“Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１Ｓ２”から成り、各々ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿００１０７８８９２．１、ＡＢ５４２９５１．１およびＡＢ５４２９５２．１で示されるアミノ酸配列から成る膜型タンパク質である。また、そのマウスのホモログは、ＭＣＡ３２と呼ばれ、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＢ５４２９５３．１で示されるアミノ酸配列を有する。

[0014] 本明細書において、「Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１」とは、特に限定しない限り、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１およびそのスプライシングバリアントならびにこれまでに同定されている哺乳動物のホモログをも含むものとして使用される。

[0015] 本明細書において、「Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニスト」とは、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の本来の生理学的機能を抑制または低減ないし完全に阻害する物質を意味する。「Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニスト」として、例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の天然リガンドと拮抗して、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の免疫抑制的細胞内伝達シグナルを抑制または低減ないし完全に阻害する物質が挙げられる。具体的には、例えば、抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１結合タンパク質、ペプチドまたは低分子化合物などがあげられる。ここで、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質とは、例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の天然リガンドのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１への結合に拮抗して、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の免疫抑制的細胞内伝達シグナルを抑制または低減ないし完全に阻害する作用を有する、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の細胞外ドメインもしくはその一部を含むタ

ンパク質分子を意味し、例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の細胞外ドメインもしくはその一部と抗体のＦｃ領域を結合させたものが挙げられる。また、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１結合タンパク質とは、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１に結合することによって、例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の天然リガンドのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１への結合に拮抗して、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の免疫抑制的細胞内伝達シグナルを抑制または低減ないし完全に阻害する作用を有するタンパク質を意味する。例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の天然リガンドやその細胞外ドメインやその一部分、それらを基にした融合タンパク質、Ｓｃａｆｆｏｌｄタンパク質などが挙げられる。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１に対するＳｃａｆｆｏｌｄタンパク質としては、例えば、Ａｄｎｅｃｔｉｎ（国際公開第２００１／６４９４２号）、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）（国際公開第９５／１９３７４号、国際公開第２０００／６３２４３号）、Ａｎｔｉｃａｌｉｎ（登録商標）（国際公開第９９／１６８７３号）、Ａｖｉｍｅｒ（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ （２００５），Ｖｏｌ．２３，ｐｐ．１５５６－１５６１）、ＤＡＲＰｉｎ（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ （２００４），Ｖｏｌ．２２，ｐｐ．５７５－５８２）、ＬＲＲＰ（Ｎａｔｕｒｅ （２００４），Ｖｏｌ．４３０，Ｎｏ．６９９６，ｐｐ．１７４－１８０）、Ａｆｆｉｌｉｎ（登録商標）（国際公開第２００１／０４１４４号および国際公開第２００４／１０６３６８号）、Ａｆｆｉｔｉｎ（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｉｏｌｏｇｙ （２００８），Ｖｏｌ．３８３，Ｎｏ．５，ｐｐ．１０５８－１０６８）、Ｆｙｎｏｍｅｒ（国際公開第２０１１／０２３６８５号）などが挙げられるが、それらに限定されない。なお、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の遺伝子発現ないしタンパク質合成を阻害する、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１のアンチセンスＲＮＡあるいはｓｉＲＮＡ（ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ）も、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の本来の生理学的機能を抑制または低減ないし完全に阻害する物質として、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストと同様に有用である。

[0016] 本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストのうち、抗Ａｌｌｅｒ

ｇｉｎ－１抗体やＡｌｌｅｒｇｉｎ－１結合タンパク質が、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の天然リガンドと拮抗するかどうかは、例えば、以下の方法によって確認することができる。

[0017] まず、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質を作製し、その融合タンパク質が結合する細胞株を探索する。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質の特異的な結合を確認した細胞株を用いて、同細胞へのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質の結合に対するＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの拮抗の有無を指標として、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストであることを確認することができる。例えば、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質はヒト急性単球性白血病由来細胞株ＴＨＰ－１に結合するが、ＴＨＰ－１へのＡｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質の結合阻害活性をモニターすることで、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを取得することができる。

[0018] 本明細書において、「抗体」とは、全長抗体、すなわち、ジスルフィド結合で連結された２つの重鎖および２つの軽鎖からなる完全長の抗体またはその抗体断片（例えば、単鎖抗体（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆｖ、ｓｃＦｖなど）および（Ｆａｂ′）$_2$）および多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディなど）をも含む。

[0019] 本明細書において、「モノクローナル抗体」とは、特定の抗原に対する単一の結合特異性を有する実質的に均一の集団からなる抗体を意味する。本発明において使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法（例えば、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎら，Ｎａｔｕｒｅ（１９７５），２５６：４９５－９７、Ｈｏｎｇｏら，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ（１９９５），１４（３）：２５３－２６０、Ｈａｒｌｏｗら，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，第２版；１９８８）およびＨａｍｍｅｒｌｉｎｇら，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ，５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１）を参照）、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許

第４８１６５６７号を参照）、ファージディスプレイ方法（例えば、Ｌａｄｎｅｒらの米国特許第５２２３４０９号、５４０３４８４号および５５７１６９８号、Ｄｏｗｅｒらの米国特許第５４２７９０８号および５５８０７１７号、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙらの米国特許第５９６９１０８号および６１７２１９７号およびＧｒｉｆｆｉｔｈｓらの米国特許第５８８５７９３号、６５２１４０４号、６５４４７３１号、６５５５３１３号、６５８２９１５号および６５９３０８１号を参照）で作製することができる。

[0020] 本明細書において「多重特異性抗体」とは、二つ以上の異なる抗原分子あるいはエピトープに対する結合特異性を一分子に備え持つ抗体を意味し、代表的には、二重特異性抗体の形態が挙げられる。ここで、エピトープは、二つ以上の異なる抗原分子上のエピトープであっても、同一の抗原分子上に存在する二以上の異なるエピトープであってもよい。二重特異性抗体の形態には、例えば、ダイアボディ、二重特異性ｓｃ（Ｆｖ）$_2$、二重特異性ミニボディ、二重特異性Ｆ（ａｂ′）$_2$、二重特異性ハイブリッド抗体、共有結合型ダイアボディ（二重特異性ＤＡＲＴ）（国際公開第２００６／１１３６６５号または国際公開第２００８／１５７３７９号）、二重特異性（ＦｖＣｙｓ）$_2$（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１９９２，Ｖｏｌ．１４９，Ｎｏ．１，ｐ．１２０－１２６）、二重特異性Ｆ（ａｂ′－ジッパー）$_2$（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１９９２，Ｖｏｌ．１４８，Ｎｏ．５，ｐ．１５４７－１５５３）、二重特異性（Ｆｖ－ジッパー）$_2$（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９２，Ｖｏｌ．３１，Ｎｏ．６，ｐ．１５７９－１５８４）、二重特異性三鎖抗体（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１９９３，Ｖｏｌ．９０，Ｎｏ．１４，ｐ．６４４４－６４４８）および二重特異性ｍＡｂ^2（ｗｗｗ．ｆ－ｓｔａｒ．ｃｏｍ／ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ＿ｍａｂ．ｈｔｍｌ）等がある。

[0021] 本明細書において「抗体断片」とは、全長抗体の一部であって、少なくとも抗原結合部分を含む抗体であり、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆｖ、ｓｃＦｖおよびＦ（ａｂ′）$_2$などが挙げられる。ここで、抗原結合部分とは、抗

体がその抗原に結合することができる最少単位を意味し、例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域にある各々３つずつの相補性決定領域（ＣＤＲ）とそれらＣＤＲの組合せにより目的の抗原が認識できるようＣＤＲを配置するフレームワーク領域から構成される。

[0022] 本明細書において、「キメラ抗体」は、可変領域配列と定常領域配列が別々の哺乳動物に由来する抗体を意味し、例えば、可変領域配列がマウス抗体に由来し、定常領域配列がヒト抗体に由来するものがある。キメラ抗体は、上記のハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法あるいはファージディスプレイ方法で単離された抗体産生ハイブリドーマから、公知の手法により単離された抗体可変領域をコードする遺伝子を、公知の方法を用いて、ヒト由来の抗体定常領域をコードする遺伝子に連結させ、作製することができる（例えば、Ｃａｂｉｌｙらの米国特許第４８１６５６７号参照）。

[0023] 本明細書において、「ヒト化抗体」とは、マウスのような別の哺乳種の生殖細胞型に由来するＣＤＲ配列をヒトフレームワーク配列上に移植した抗体を意味する。ヒト化抗体の場合も、上記方法で単離された抗体産生ハイブリドーマから、公知の手法により単離された抗体ＣＤＲ領域をコードする遺伝子を、公知の方法を用いて、ヒト由来の抗体フレームワーク領域をコードする遺伝子に連結させ、作製することができる（例えば、Ｗｉｎｔｅｒの米国特許第５２２５５３９号および第５５３０１０１号、Ｑｕｅｅｎらの米国特許第５５８５０８９号および第６１８０３７０号を参照）。

[0024] 本明細書において、「ヒト抗体」とは、フレームワーク領域およびＣＤＲ領域からなる可変領域ならびに定常領域の両方ともにヒト生殖細胞型免疫グロブリン配列に由来する抗体を意味する。本発明において使用されるヒト抗体は、ヒト抗体を産生するように形質転換されたマウス、例えば、Ｈｕｍａｂマウス（例えば、ＬｏｎｂｅｒｇとＫａｙらによる米国特許第５５４５８０６号、第５５６９８２５号、第５６２５１２６号、第５６３３４２５号、第５７８９６５０号、第５８７７３９７号、第５６６１０１６号、第５８１４３１８号、第５８７４２９９号および第５７７０４２９号を参照）、ＫＭ

マウス（例えば、Ｉｓｈｉｄａらの国際公開第２００２／４３４７８号参照）、Ｘｅｎｏマウス（例えば、米国特許第５９３９５９８号、第６０７５１８１号、第６１１４５９８号、第６１５０５８４号および第６１６２９６３号を参照）またはＴｃマウス（例えば、Ｔｏｍｉｚｕｋａら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（２０００）：７２２－７２７参照）を用いた方法で作製することができる。また、免疫によりヒト抗体応答が起こるように、ヒト免疫細胞を再構築したＳＣＩＤマウス（例えば、Ｗｉｌｓｏｎらの米国特許第５４７６９９６号および第５６９８７６７号参照）を用いても調製できる。さらに、本発明において使用されるヒト抗体は、上記したファージディスプレイ方法でも作製することができる。

[0025] 本明細書において「アイソタイプ」とは、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、ＩｇＭまたはＩｇＧ）を称するものとして使用される。本発明に係る抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体として、好ましいアイソタイプはIgG_1またはIgG_4であり、ここで、IgG_1としては、Ｆｃ受容体への結合が消失あるいは減弱するように、その重鎖定常領域の任意のアミノ酸が置換、欠損あるいは挿入した改変体がより好ましい。IgG_4としては、スワッピングを抑制するように、その重鎖定常領域の任意のアミノ酸が置換、欠損あるいは挿入した改変体がより好ましい。

[0026] 本明細書において「融合タンパク質」は、各々が異なる特性を有するタンパク質を互いに共有結合した２つの部分を有するポリペプチドを意味し、例えば、膜結合型タンパク質を融合タンパク質として利用する場合、タンパク質自体の可溶化を促進させるため、主に細胞外の何れかの部分と抗体のＦｃ領域を結合させて融合タンパク質とすることがある。

[0027] 本発明のＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストとして選択され得る抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体として好ましくは、ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対して解離定数（Ｋｄ値）が5×10^{-8}M以下で結合し、より好ましくはヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が1×10^{-8}M以下で結合し、さらに好ましくはヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が5×10^{-9}M以下で結合し、

特に好ましくはヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１に対してＫｄ値が１×１０$^{-9}$Ｍ以下で結合する抗体である。

[0028] さらに、別の態様において、抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体として好ましくは、抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１多重特異性抗体であって、同一の抗原分子上に存在する二以上の異なるエピトープを認識する抗体である。

[0029] さらに、もう一つの態様において、抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体として好ましくは、抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体であり、さらに好ましくは、抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$抗体である。

[0030] 本明細書において「がん治療」とは、例えば、（ｉ）がん細胞の増殖を減少させる、（ｉｉ）がんに起因する症状を低減させる、（ｉｉｉ）がん患者の生活の質を向上させる、（ｉｖ）既に投与されている他の抗がん剤またはがん治療補助薬の用量を低減させる、および／または（ｖ）がん患者の生存を延長させるために行われる治療を含み、「がんの進行抑制」とは、がんの進行を遅延、がんに関連する症状を安定化および症状の進行を後退させることを意味する。また、「再発抑制」とは、がん治療或いはがん切除手術によってがん病変が完全にあるいは実質的に消滅或いは取り除かれた患者におけるがんの再発を予防的に抑止することを意味する。

[0031] ここで、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが進行抑制、再発抑制および／または治療の対象とするがんには、何れの固形がんおよび血液がんも含まれ、固形がんとして、特に効果が期待できるがんとしては、例えば、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫および子宮体部平滑筋肉腫）、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿

路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群が挙げられる。また、特に効果が期待できる血液がんとしては、例えば、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫）および白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）が挙げられる。

[0032] さらに、その他、例えば、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、メルケル細胞癌）、直腸癌、結腸癌、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脳腫瘍、脊椎腫瘍、カポジ肉腫、扁平上皮癌、慢性または急性リンパ球性白血病、成人Ｔ細胞白血病、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群、小児癌または原発不明癌に対しても効果が期待できる。

[0033] さらに、本願発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、特に、既存の抗がん剤（抗悪性腫瘍剤）による治療効果が不十分ながん患者に対して処方されることにより、その有用性が認められる。その中でも特に、腫瘍免疫治療薬による治療効果が不十分ながん患者に対して処方されることにより、その有用性が特に認められる。ここで、「抗がん剤による治療効果が不十分或いは十分ではないがん患者」としては、例えば、その腫瘍収縮効果判定ＲＥＣＩＳＴにおいて、既存の抗がん剤による治療によっても「進行（ＰＤ）」と判定された患者が挙げられる。また、既存の抗がん剤としては、例えば、アルキル化薬、白金製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、ピリジン代謝阻害薬、プリン代謝阻害薬、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ）、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管重合阻害薬、微小管脱重合阻害薬、抗腫瘍性抗生物質、サイトカイン製剤、抗ホルモン薬、分子標的薬および腫瘍免疫治療薬などが挙げられる。

[0034] ここで、アルキル化薬としては、例えば、ダカルバジン、ニムスチン、テモゾロミド、フォテムスチン、シクロホスファミドおよびイホスファミドなどが挙げられる。白金製剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチ

ンおよびオキサリプラチンなどが挙げられる。葉酸代謝拮抗薬としては、例えば、ペメトレキセド、ロイコボリンおよびメトトレキサートなどが挙げられる。ピリジン代謝阻害薬としては、例えば、ＴＳ－１（登録商標）、５－フルオロウラシル、ＵＦＴ、カルモフール、ドキシフルリジンおよびカペシタビンなどが挙げられる。ヌクレオチドアナログとしては、例えば、ゲムシタビンなどが挙げられる。トポイソメラーゼ阻害薬としては、例えば、イリノテカンおよびエトポシドなどが挙げられる。微小管重合阻害薬としては、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンなどが挙げられる。微小管脱重合阻害薬としては、例えば、ドセタキセルおよびパクリタキセルなどが挙げられる。抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、ブレオマイシン、マイトマイシンＣおよびエピルビシンなどが挙げられる。サイトカイン製剤としては、例えば、ＩＦＮ－α２ａ、ＩＦＮ－α２ｂ、ペグＩＦＮ－α２ｂ、天然型ＩＦＮ－βおよびインターロイキン－２などが挙げられる。抗ホルモン薬としては、例えば、タモキシフェン、フルベストラント、ゴセレリン、リュープロレリン、アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタンなどが挙げられる。分子標的薬としては、例えば、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ベバシズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、クリゾチニブ、テムシロリムス、エベロリムス、アキシチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セツキシマブ、リツキシマブ、イブルチニブ、オファツムマブおよびパニツムマブなどが挙げられる。

[0035] 本明細書において「腫瘍免疫治療」とは、がんに対する免疫反応を増強すること、すなわち、がん免疫増強によって、がんの増殖を抑制、がんを縮小ないし消滅させる治療法であり、「腫瘍免疫治療薬」とは、その免疫反応を増強する作用を有する薬剤を意味する。それらの治療薬としては、例えば、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗ヒトＰＤ－１モノクローナル（中和）抗体（例えば、ＮｉｖｏｌｕｍａｂおよびＲＥＧＮ－２８１０）およびヒト化抗ヒトＰＤ－１モノクローナル（中和）抗体（例えば、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７およびＡＭＰ－５１４（別称：

ＭＥＤＩ０６８０））、ＡＮＢ０１１（別称：ＴＳＲ－０４２）およびＳＴＩ－Ａ１１１０）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ（別称：ＲＧ７４４６またはＭＰＤＬ３２８０Ａ）、Ａｖｅｌｕｍａｂ（別称：ＰＦ－０６８３４６３５またはＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、Ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ（別称：ＭＥＤＩ４７３６）、ＢＭＳ－９３６５５９、ＳＴＩ－１０１０、ＳＴＩ－１０１１およびＳＴＩ－１０１４）、ＰＤ－１拮抗剤（例えば、ＡＵＮＰ－１２）、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質（例えば、ＡＭＰ－２２４）、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、ＩｐｉｌｉｍｕｍａｂおよびＴｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂ）、抗ＬＡＧ－３抗体（例えば、ＢＭＳ－９８６０１６およびＬＡＧ５２５）、抗Ｔｉｍ３抗体（例えば、ＭＢＧ４５３）、抗ＫＩＲ抗体（例えば、Ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体（例えば、Ｕｒｅｌｕｍａｂ）、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＭＥＤＩ６４６９）、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体（例えば、Ｖａｒｌｉｌｕｍａｂ）、抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、ＭＫ－４１６６およびＴＲＸ－５１８）、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体（例えば、Ｍｏｇａｍｕｌｉｚｕｍａｂ）、抗ＣＤ４抗体（例えば、ＭＴＲＸ－１０１１Ａ、ＴＲＸ－１、Ｉｂａｌｉｚｕｍａｂ、ｈｕＢ－Ｆ５、Ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ、４１６２Ｗ９４、Ｃｌｅｎｏｌｉｘｉｍａｂ、Ｋｅｌｉｘｉｍａｂ、ＡＤ－５１９、ＰＲＯ－５４２、Ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ、ＴＮＸ－３５５、Ｄａｃｅｔｕｚｕｍａｂ、Ｔｒｅｇａｌｉｚｕｍａｂ、Ｐｒｉｌｉｘｉｍａｂ、ＭＤＸ－ＣＤ４、ＣＡＭＰＡＴＨ－９、ＩＴ１２０８）、ＴＬＲアゴニスト、およびＳＴＩＮＧアゴニスト（例えば、ＭＩＷ８１５）などが挙げられる。なお、本明細書における腫瘍免疫治療薬には、本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを含まない。

[0036] ここで、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂは、ＷＯ２００６／１２１１６８に記載された方法に準じて製造することができ、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂは、ＷＯ２００８／１５６７１２に記載された方法に準じて製造することができ、Ｂ

ＭＳ－９３６５５９は、ＷＯ２００７／００５８７４に記載された方法に準じて製造することができ、Ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂは、ＷＯ２００１／０１４４２４に記載された方法に準じて製造することができる。

[0037] 本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、通常、全身的または局所的に、非経口の形で投与される。その投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、０．１μｇ／ｋｇから３００ｍｇ／ｋｇの範囲で、特に好ましくは、０．１ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または一日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0038] 本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、（１）がんの進行抑制、再発抑制および／または治療効果の増強のために、（２）組み合わせて使用される他の薬剤の投与量の低減および／または（３）組み合わせて使用される他の薬剤の副作用の軽減のために、上記のがんの治療目的に使用される一種以上の他の薬剤（主に、抗がん剤）とともに組み合わせて使用してもよい。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストと他の薬剤を別々に投与する場合には、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを先に投与し、その投与の後に他の薬剤を投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを後に投与してもよく、また、上記投与において、一定期間、両薬剤が同時に投与される期間があってもよい。また、各々の薬剤の投与方法は同じでも異なっていてもよい。薬剤の性質により、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを含む製剤と他の薬剤を含む製剤のキットとして提供することもできる。ここで、他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、他の薬剤は任意の２種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれ

る。

[0039] 他の薬剤の主な一例として挙げられる抗がん剤としては、例えば、上記した抗がん剤が挙げられる。

[0040] 本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、注射剤または点滴のための輸液として製剤化されて用いられる。注射剤または輸液は、水溶液、懸濁液または乳濁液のいずれの形態であってもよく、また用時に溶剤を加えることにより、溶解、懸濁または乳濁して使用されるように固形剤として製剤化されていてもよい。注射剤または点滴のための輸液に使用される溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖溶液および等張液（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、プロピレングリコール等の溶液）等を用いることができる。

[0041] ここで、注射剤または点滴のための輸液、あるいは用時に溶剤を加えることにより、溶解、懸濁または乳濁して使用されるような固形剤に使用される薬学的に許容できる担体としては、例えば、安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤、防腐剤、ｐＨ調整剤および抗酸化剤等が挙げられる。安定剤としては、例えば、各種アミノ酸、アルブミン、グロブリン、ゼラチン、マンニトール、グルコース、デキストラン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン等を用いることができる。溶解補助剤としては、例えば、アルコール（例えば、エタノール等）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０等）等を用いることができる。懸濁化剤としては、例えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム等を用いることができる。乳化剤としては、例えば、アラビ

アゴム、アルギン酸ナトリウム、トラガント等を用いることができる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビトール等を用いることができる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸緩衝液、イプシロンアミノカプロン酸緩衝液等を用いることができる。保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等を用いることができる。防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸、クロロブタノール等を用いることができる。ｐＨ調整剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸等を用いることができる。抗酸化剤として、例えば、（１）アスコルビン酸、システインハイドロクロライド、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等のような水溶性抗酸化剤、（２）アスコルビルパルミテート、ブチル化ハイドロキシアニソール、ブチル化ハイドロキシトルエン、レシチン、プロピルガレート、α－トコフェロール等のような油溶性抗酸化剤および（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸等のような金属キレート剤等を用いることができる。

[0042] 注射剤または点滴のための輸液は、その最終工程において滅菌するかあるいは無菌操作法、例えば、フィルター等で濾過して滅菌し、次いで無菌的な容器に充填することによって製造することができる。また、注射剤または点滴のための輸液は、真空乾燥および凍結乾燥による無菌粉末（薬学的に許容できる担体の粉末を含んでいてもよい。）を、適切な溶剤に用時溶解して使用することもできる。

[0043] 本発明を以下の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されない。本発明の記載に基づき種々の変更、修飾が当業者には可能であり、これらの変更、修飾も本発明に含まれる。

実施例

[0044] 実施例１：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスの作製

Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１標的ベクターを構築した。詳細には、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の開始コドンを含む第一エクソンをネオマイシン耐性遺伝子カセットで置き換えた（図１Ａ）。Ｃ５７ＢＬ／６Ｎマウス由来のＥＳ細胞に直鎖化したＡｌｌｅｒｇｉｎ－１標的ベクターをエレクトロポレーション法でトランスフェクションした。当該細胞を薬剤耐性スクリーニングで選択し、サザンブロット解析により相同組み換えが起こっているクローンを選択した。ポジティブクローンを用いてアグリゲーション法によるキメラマウス作製を行った。受容胚にはＩＣＲの８細胞期胚を使用した。得られたキメラマウスのキメラ率は体全体の毛色の率を目安に判定した。得られたキメラマウス個体を用いてＣ５７ＢＬ／６Ｎマウスと交配を行い、Ｆ１産子についてサザンブロットにより遺伝子解析を行うことによってＦ１ヘテロ個体を得た。Ｆ１ヘテロ個体の雌雄を交配させてＡｌｇ１－ＫＯマウスを得たことをサザンブロットにより遺伝子解析により確認した（図１Ｂ）。

[0045] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスは、特に観察される表現型を示さなかったことから、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの副作用は軽微であることが期待される。

[0046] 実施例２：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける腫瘍増殖（ＭＣ３８）

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＭＣ３８を２．０ｘ１０^{5}／マウスで皮下移植した。一群の例数は１５例とした。ＭＣ３８の腫瘍体積を移植日から７日、１０日、１４日、１７日、２１日および２４日目に各々測定した。図２に各群の腫瘍体積の中央値（図２左図）および平均値±標準誤差（図２右図）の推移を示した。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスでは野生型マウスと比較して腫瘍増殖が顕著に抑制された。

[0047] 実施例３：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける腫瘍増殖（Ｂ１６Ｆ１０）

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＢ１

６Ｆ１０を２．０ｘ１０^{5}／マウスで皮下移植した。一群の例数は１０例とした。移植当日を０日目とし、各群におけるＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積を移植日から７日、１１日、１４日、１８日および２１日目に各々測定した。抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２（ＷＯ２００６／１２１１６８の実施例１２に記載の方法で作製された抗体）投与群では、４Ｈ２をＷＴマウスに移植当日、６日目、１２日目および１８日目に腹腔内投与した。図３に各群の腫瘍体積の中央値（図３左図）および平均値±標準誤差（図３右図）の推移を示した。図３に示されるように、Ｂ１６Ｆ１０に関しても、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスでは野生型マウスと比較してその腫瘍増殖が顕著に抑制された。一方、ＷＴマウスに抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２を投与した群では、移植後２１日目の腫瘍体積の中央値は１９８５．６ｍｍ^{3}（平均値：２１０５．０±４１８．４ｍｍ^{3}）であった。なお、担癌のみの非投与群の２１日目の腫瘍体積の中央値は２６６１．０ｍｍ^{3}（平均値：２６２２．６±３７７．１ｍｍ^{3}）であった。

[0048] 実施例２および３の結果から、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１を阻害することによって腫瘍増殖を抑制できることが示された。

[0049] 実施例４：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける抗ＰＤ－１抗体の効果

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＭＣ３８を２．０ｘ１０^{5}細胞／マウスで皮下移植した。移植当日を０日目とし、ｍＩｇＧおよび抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２を移植当日、６日目および１２日目に腹腔内投与した。４Ｈ２の投与量は１０ｍｇ／ｋｇ（移植０日目のみ２０ｍｇ／ｋｇ）とした。一群の例数は担癌のみの群（図４左図）は１５例、抗体投与群（図４右図）は１０例とした。ＭＣ３８の腫瘍体積を移植日から７日、１１日、１４日、１８日、２１日、２４日および２７日目に各々測定した。図４は各群の腫瘍体積の平均値±標準誤差の推移を示した。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスに４Ｈ２抗体を投与した群では、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにコントロール抗体を投与した群と比較して腫瘍増殖がさらに抑制され、測定期間における腫瘍増殖は全く認められなかった。

[0050] 実施例３および実施例４の結果から、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害とＰＤ－１阻害により相乗効果が発揮されることが示された。

[0051] 実施例５：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおけるがん免疫増強

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＭＣ３８を２．０ｘ１０^{5}細胞／マウスで皮下移植した。一群の例数は１１例または１２例とした。移植１５日後に各マウスから腫瘍を摘出し、コラゲナーゼ処理後、腫瘍細胞を調製した。調製した細胞を抗体染色し、腫瘍に浸潤したＣＤ８陽性Ｔ細胞数および腫瘍抗原（ｐ１５Ｅ）特異的ＣＤ８陽性Ｔ細胞数をＦＡＣＳで測定した。図５は腫瘍１ｍｇあたりの浸潤リンパ球数の平均値±標準誤差を示した。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスでは、野生型マウスと比較して、腫瘍浸潤ＣＤ８細胞（図５中、ＣＤ８$^{+}$Ｔ　ｃｅｌｌ）の増加および腫瘍特異的ＣＤ８細胞（図５中、ＣＤ８$^{+}$ｔｅｔｒａｍｅｒ$^{+}$）の増加が顕著であった。

[0052] 実施例６：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおけるＩＦＮα産生増強

各種ＣｐＧオリゴヌクレオチド（ＣｐＧ－ＯＤＮ）をリポフェクション試薬ＤＯＴＡＰと混合したものを、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスに各々５２ｎｍｏｌ／ｋｇで尾静脈より投与した。投与２、６および２４時間後に尾静脈より採血し、血中ＩＦＮα量をＥＬＩＳＡにて測定した。図６は各群および各評価ポイントにおける血中ＩＦＮα量（ｐｇ／ｍＬ）の平均値±標準誤差を示した。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスでは、野生型マウスと比較して、ＩＦＮα産生が顕著に増加していた。

[0053] 実施例５および実施例６の結果より、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害が腫瘍免疫を増強することが示された。

[0054] 実施例７：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける抗ＰＤ－１抗体の効果

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＭＣ３８を２．０ｘ１０^{5}細胞／マウスで皮下移植した。移植当日を０日目とし、コントロール抗体ｍＩｇＧおよび抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２を移植当日、

６日目および１２日目に腹腔内投与した。４Ｈ２の投与量は１または３ｍｇ／ｋｇとした。一群の例数は１０例とした。ＭＣ３８の腫瘍体積を移植日から７日、１１日、１３日、１８日、２１日および２４日に各々測定した。図７および８は各群の腫瘍体積の平均値±標準誤差の推移を示した。

[0055] Ａｌｇ１－ＫＯマウスに１及び３ｍｇ／ｋｇの４Ｈ２抗体を各々投与した群においても、実施例４で認められたのと同程度の抗腫瘍効果が認められた。ここで、各群における３２日目における腫瘍消失例数を以下に示す。

[表1]

マウス	抗体(1mg/kg)	腫瘍消失例数	マウス	抗体(3mg/kg)	腫瘍消失例数
WT	4H2	0/10	WT	4H2	0/10
Alg1-KO	mIgG	0/10	Alg1-KO	mIgG	0/10
Alg1-KO	4H2	5/10	Alg1-KO	4H2	9/10

[0056] 実施例８：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける抗ＣＤ４抗体の効果

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスにＭＣ３８またはＢ１６Ｆ１０を２．０ｘ１０^{5}細胞／マウスで皮下移植した。移植当日を０日目とし、コントロール抗体ｒａｔＩｇＧ$_{2b}$および抗マウスＣＤ４抗体ＧＫ１．５（ＢｉｏＸｃｅｌｌ）を５日目に腹腔内投与した。抗体の投与量は５ｍｇ／ｋｇとした。一群の例数は１０例とした。ＭＣ３８及びＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積は移植日から７日、１１日、１４日、１８日、２１日、２５日目及び２８日目に各々測定した。ただし、死亡又は安楽死処分とした個体が例数の半数を超えた群については、それを確認した次の測定を腫瘍測定最終日とした。図９および１０は各群の腫瘍体積の平均値±標準誤差の推移を示した。Ａｌｇ１－ＫＯマウスにＧＫ１．５を投与した群では、Ａｌｇ１－ＫＯマウスにコントロール抗体を投与した群と比較して腫瘍増殖がさらに抑制された。

[0057] 実施例９：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおけるｐｏｌｙｕｒｉｄｉｎｅ投与後のＩ型ＩＦＮ産生

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ１－ＫＯマウスに、ｐ

ｏｌｙｕｒｉｄｉｎｅをリポソーム系トランスフェクション試薬であるＤＯＴＡＰとともに静脈内投与した。投与用量は５０μｇ／マウスとした。投与２時間後及び６時間後の血清中ＩＦＮαおよびＩＦＮβをＥＬＩＳＡ法にて定量した。図１１は各群の血清中ＩＦＮα量及びＩＦＮβ量を示した。Ａｌｇ１－ＫＯマウスにｐｏｌｙｕｒｉｄｉｎｅを投与した群では、ＷＴと比較してＩＦＮα及びＩＦＮβの産生量の増加が認められた。

[0058] 実施例１０：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウス由来腹腔マクロファージへのｃＧＡＭＰ刺激後のＩ型ＩＦＮ産生

Ｃ５７ＢＬ／６Ｎマウス及びＡｌｇ１－ＫＯマウスに３％チオグリコレート培地を１ｍＬ／ｂｏｄｙで腹腔内投与し、３日後、５ｍＭ　ＥＤＴＡ／ＰＢＳ　５ｍＬを注入して腹腔を洗浄し、腹腔洗浄液を回収した。溶血処理後、フローサイトメーターで腹腔浸潤細胞中のＣＤ１１ｂ$^{+}$Ｆ４／８０$^{+}$細胞の割合を算出した。

[0059] ＣＤ１１ｂ$^{+}$Ｆ４／８０$^{+}$細胞が２×１０^{5}細胞／ウェルとなるように９６ウェルプレートに播種し、１時間後に培養上清を除去して、さらに培地で１回洗浄して、３、１０および３０μＭ　ｃｙｃｌｉｃ　ＧＭＰ－ＡＭＰ（ｃＧＡＭＰ）含有培地を各々添加した。２４および４８時間後に培養上清を回収して、培養上清中のＩＦＮ－β量を定量した。図１２は各群のＩＦＮβ量を示した。Ａｌｇ１－ＫＯマウス由来マクロファージにｃＧＡＭＰで刺激した群では、ＷＴと比較してＩＦＮβの産生量の増加が認められた。

[0060] 実施例１１：Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスにおける抗ＰＤ－１抗体の効果

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｇ－１ＫＯマウスにＢ１６Ｆ１０を２．０ｘ１０^{5}細胞／マウスで皮下移植した。移植当日を０日目とし、ｍＩｇＧおよび抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２を移植当日、６日目、１２日目および１８日目に腹腔内投与した。４Ｈ２の投与量は１０ｍｇ／ｋｇ（移植０日目のみ２０ｍｇ／ｋｇ）とした。一群の例数は１０例とした。Ｂ１６Ｆ１０の腫瘍体積を移植日から７日、１１日、１４日、１８日および２１

日目に各々測定した。図１３は各群の腫瘍体積の中央値の推移を示した。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯマウスに４Ｈ２抗体を投与した群では、その他の群と比較して腫瘍増殖が顕著に抑制された。

[0061] 実施例１２：リチャレンジ試験におけるＡｌｌｅｒｇｉｎ－１欠損と抗ＰＤ－１抗体の併用効果

ＣＢ７ＢＬ／６マウス（ＷＴマウス）およびＡｌｌｅｒｇｉｎ－１ＫＯ（Ａｌｇ１－ＫＯ）マウスにＭＣ３８を２．０ｘ１０^5／マウスで皮下移植し、抗マウスＰＤ－１抗体４Ｈ２を移植当日、６日目、１２日目および１８日目に腹腔内投与した。４Ｈ２の投与量はＷＴマウスに対しては１０ｍｇ／ｋｇ（移植０日目のみ２０ｍｇ／ｋｇ）、Ａｌｇ１－ＫＯマウスに対しては１ｍｇ／ｋｇ又は３ｍｇ／ｋｇ（移植０日目のみ２ｍｇ／ｋｇまたは６ｍｇ／ｋｇ）とした。移植一群の例数は、ＷＴマウスにおいては２０例とし、Ａｌｇ１－ＫＯマウスでは各投与量で１０例ずつとした。移植３２日目において、ＷＴマウスで２０例中８例、Ａｌｇ１－ＫＯマウスでは２０例中１４例で腫瘍完全排除（ＣＲ）が認められた。

[0062] ＣＲとなったＷＴマウスおよびＡｌｇ１－ＫＯマウスに、最初の移植から４２日目にＭＣ３８を右側腹部に、Ｂ１６Ｆ１０を左側腹部に２．０ｘ１０^5／マウスで皮下移植した。ＭＣ３８およびＢ１６Ｆ１０の腫瘍体積を移植日から７日、１１日、１４日、１８日、２１日、２５日、２８日、３２日、３５日、３９日および４２日目に各々測定した。図１４は各群の腫瘍体積の平均値±標準誤差の推移を示した。ＭＣ３８では、ＷＴマウスで８例中７例、Ａｌｇ１－ＫＯマウスでは１４例全例で腫瘍が排除された。一方、Ｂ１６Ｆ１０では、ＷＴマウスで８例中１例、Ａｌｇ１－ＫＯマウスでは１４例中１１例で腫瘍が排除され、Ａｌｇ１－ＫＯマウスに４Ｈ２を投与してＣＲとなった群では、ＷＴマウスに４Ｈ２を投与してＣＲとなった群と比較して、より多くのＣＲ個体が認められた。

[0063] これは、ＰＤ－１阻害のみでがん細胞ＭＣ３８が完全排除されたマウスでは、そのマウスの免疫システムが既に出会ったことのあるがん細胞ＭＣ３８

に対して免疫記憶を成立させていたが、初めて出会うがん細胞Ｂ１６Ｆ１０に対してはメモリーＣＤ８Ｔ細胞が十分機能していなかったことを示している。一方で、ＰＤ－１阻害とＡｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害が共存した中で、そのマウスの免疫システムが出会ったがん細胞ＭＣ３８に対して成立したメモリーＣＤ８Ｔ細胞は、初めて出会ったがん細胞Ｂ１６Ｆ１０に対しても十分に機能し、完全排除した。ここでＢ１６Ｆ１０は、再発したがん細胞と見做すことができる。すなわち、ＰＤ－１阻害のみの環境における免疫システムが記憶するがん抗原の種類に比較して、ＰＤ－１阻害とＡｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害が共存した環境における免疫システムが記憶するがん抗原はより多種に及ぶことを示している。ＰＤ－１阻害とＡｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害が共存した環境における免疫システムが記憶するがん抗原の範囲は、より抗原性が弱いがん抗原にまで及ぶ。したがって、それらの抗原性が弱い抗原については、通常の環境では免疫システムががん抗原とは認識せず、ＰＤ－１阻害のみの環境においてもがん抗原とは認識され難いものと考えられる。さらにＡｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害の環境を持続すると、免疫システムは通常の環境では到底抗原認識ができないがん細胞であって、ＰＤ－１阻害のみの環境でも抗原認識され難いがん細胞に対しても、抗原認識が可能となり、新たながん細胞、言い換えると再発したがん細胞に対しても抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

[0064] 実施例６、９および１０の結果から、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害は、ＳＴＩＮＧアゴニストやＴＬＲリガンドに対する反応性を増強することが示された。Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害の環境で、がん細胞が有する抗原性の低いがん抗原に対して免疫システムが抗原認識することで、ＣＤ８Ｔ細胞を活性化させ、がん細胞を攻撃すると、死滅するがん細胞由来のＳＴＩＮＧアゴニストやＴＬＲリガンドが、さらにＡｌｌｅｒｇｉｎ－１阻害の環境でがん免疫反応を増強するという相乗効果をもたらし、再発予防に繋がるものと考える。

産業上の利用可能性

[0065] 本発明に係るＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストは、がん免疫増強作用を有し、がんの進行抑制、再発抑制および／または治療のために使用することができる。

請求の範囲

[請求項1] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストを有効成分として含むがん免疫増強剤。

[請求項2] がんの進行抑制、再発抑制および／または治療のために使用される請求項１記載の剤。

[請求項3] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１の免疫抑制的細胞内伝達シグナルを抑制する請求項１または２記載の剤。

[請求項4] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストが、抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１結合タンパク質またはＡｌｌｅｒｇｉｎ－１融合タンパク質である請求項１～３のいずれか１項に記載の剤。

[請求項5] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体である請求項４記載の剤。

[請求項6] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、モノクローナル抗体である請求項４または５記載の剤。

[請求項7] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$アイソタイプである請求項６記載の剤。

[請求項8] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆｖ、ｓｃＦｖおよび（Ｆａｂ′）$_2$断片からなる群から選択される抗体断片である請求項６または７記載の剤。

[請求項9] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒト化またはヒト抗体である請求項６～８のいずれか１項に記載の剤。

[請求項10] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナル抗体が、ヒト化またはヒト抗ヒトＡｌｌｅｒｇｉｎ－１モノクローナルＩｇＧ$_1$またはＩｇＧ$_4$抗体である請求項６記載の剤。

[請求項11] 抗Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１抗体が、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１における同一分子上に存在する二以上の異なるエピトープを認識する、Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１多重特異性抗体である請求項４または５記載の剤。

[請求項12] がんが、固形がんまたは血液がんである請求項２～１１のいずれか１項に記載の剤。

[請求項13] 固形がんが、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、骨・軟部肉腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、肝細胞癌、食道癌、膵癌、胃癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、胸膜中皮腫および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんである請求項１２記載の剤。

[請求項14] 血液がんが、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病から選択される一以上の血液がんである請求項１２記載の剤。

[請求項15] 抗がん剤による治療効果が十分でないがん患者に投与することを特徴とする請求項１～１４のいずれか１項に記載の剤。

[請求項16] 抗がん剤が、腫瘍免疫治療薬である請求項１５記載の剤。

[請求項17] 腫瘍免疫治療薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上の薬剤である請求項１６記載の剤。

[請求項18] 抗ＰＤ－１抗体が、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＳＴＩ－Ａ１１１０またはＡＭＰ－５１４である請求項１７記載の剤。

[請求項19] 抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、ＤｕｒｖａｌｕｍａｂまたはＢＭＳ－９３６５５９である請求項１７記載の剤。

[請求項20] 抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂまたは Ｔｒｅｍｅｌ

ｉｍｕｍａｂである請求項１７記載の剤。

[請求項21] ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である請求項１７記載の剤。

[請求項22] さらに、一種以上の抗がん剤を投与することを特徴とする請求項１～２１のいずれか１項に記載の剤。

[請求項23] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストと抗がん剤が別々の製剤として投与される請求項２２記載の剤。

[請求項24] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストおよび抗がん剤が一つの製剤として投与されることを特徴とする請求項２２記載の剤。

[請求項25] 抗がん剤が、腫瘍免疫治療薬である請求項２２～２４のいずれか１項に記載の剤。

[請求項26] 腫瘍免疫治療薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＣＲ４抗体および抗ＣＤ４抗体から選択される一以上である請求項２５記載の剤。

[請求項27] 抗ＰＤ－１抗体が、Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、ＲＥＧＮ－２８１０、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＳＴＩ－Ａ１１１０またはＡＭＰ－５１４である請求項２６記載の剤。

[請求項28] 抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、ＡｖｅｌｕｍａｂまたはＤｕｒｖａｌｕｍａｂである請求項２６記載の剤。

[請求項29] 抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ｔｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂである請求項２６記載の剤。

[請求項30] ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である請求項２６記載の剤。

[請求項31] がん患者におけるがん免疫を増強するために使用されるＡｌｌｅｒ

ｇｉｎ－１アンタゴニスト。

[請求項32] Ａｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの有効投与量をがん患者に投与することからなる、がん免疫増強方法。

[請求項33] がん免疫増強剤の製造におけるＡｌｌｅｒｇｉｎ－１アンタゴニストの使用。