

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和4年12月26日(2022.12.26)

【国際公開番号】WO2020/132138
 【公表番号】特表2022-515331(P2022-515331A)
 【公表日】令和4年2月18日(2022.2.18)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-030
 【出願番号】特願2021-531836(P2021-531836)

【国際特許分類】

10

- C 1 2 N 15/62(2006.01)
- C 0 7 K 19/00(2006.01)
- C 0 7 K 14/74(2006.01)
- C 0 7 K 16/00(2006.01)
- C 0 7 K 14/52(2006.01)
- C 0 7 K 14/705(2006.01)
- C 0 7 K 14/55(2006.01)
- C 1 2 N 15/12(2006.01)
- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)
- C 1 2 Q 1/04(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 K 38/02(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 37/02(2006.01)
- G 0 1 N 33/53(2006.01)

20

【F I】

- C 1 2 N 15/62 Z
- C 0 7 K 19/00 Z N A
- C 0 7 K 14/74
- C 0 7 K 16/00
- C 0 7 K 14/52
- C 0 7 K 14/705
- C 0 7 K 14/55
- C 1 2 N 15/12
- C 1 2 N 15/13
- C 1 2 N 15/63 Z
- C 1 2 Q 1/04
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 K 38/02
- A 6 1 K 39/395 D
- A 6 1 K 39/395 V
- A 6 1 K 45/00
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 K 39/395 N
- A 6 1 P 37/02
- G 0 1 N 33/53 D

30

40

50

【手続補正書】【提出日】令和4年12月15日(2022.12.15)【手続補正1】【補正対象書類名】特許請求の範囲【補正対象項目名】全文【補正方法】変更【補正の内容】【特許請求の範囲】【請求項1】

a) 以下:

i) がん関連ペプチドエピトープであって、前記ペプチドエピトープが8アミノ酸から16アミノ酸の長さを有する、がん関連ペプチドエピトープと、

ii) 2-ミクログロブリン(2M)ポリペプチドと、

iii) 前記がん関連ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間に配置された、Cysを含むリンカーと

を含む、第1のポリペプチド、及び

b) 以下:

i) MHCクラスI重鎖ポリペプチドと、

ii) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドと、

iii) 免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドと

を含む、第2のポリペプチド、

を含む、少なくとも1つのヘテロ二量体

を含む、T細胞調節多量体ポリペプチドであって、

前記少なくとも1つのヘテロ二量体が、少なくとも第1のジスルフィド結合および第2のジスルフィド結合を含み、前記第1のジスルフィド結合が、(i)前記ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間の、Cysを含むリンカー内のCys残基と、(ii)前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド内のCys残基との間で形成され、かつ前記第2のジスルフィド結合が、前記2Mポリペプチド内のCys残基と前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド内のCys残基との間に形成され、かつ

前記T細胞調節多量体ポリペプチドが、1つ以上の追加のリンカーを含み、かつ前記1つ以上のリンカーが、1つ以上の以下の成分の間に配置される、T細胞調節多量体ポリペプチド:

i) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドと前記IgFcポリペプチド、

ii) 活性化免疫調節ポリペプチドと前記MHCクラスIポリペプチド、及び

iii) 前記T細胞調節多量体ポリペプチドが1つ以上の活性化免疫調節ポリペプチドを含む場合、前記活性化免疫調節ポリペプチドの間。

【請求項2】

a) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) Cysを含むリンカー、及び

iii) 前記2-ミクログロブリンポリペプチド

を含み、かつ

b) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド、

ii) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、及び

iii) IgFcポリペプチド

を含む、

請求項1に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項3】

a) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

10

20

30

40

50

i) 前記ペプチドエピトープ、
 i i) 前記 C y s を含むリンカー、及び
 i i i) 前記 2 - ミクログロブリンポリペプチド
 を含み、かつ

b) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチド

i i) I g F c ポリペプチド、及び

i i i) 少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド

を含む、

請求項 2 に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

10

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドが、サイトカイン、4 - 1 B B L ポリペプチド、I C O S - L ポリペプチド、O X - 4 0 L ポリペプチド、C D 8 0 ポリペプチド、C D 8 6 ポリペプチド、C D 4 0 ポリペプチド、C D 7 0 ポリペプチド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドが I L - 2 ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 6】

前記免疫調節ポリペプチドが、I L - 2 受容体に対し、野生型 I L - 2 ポリペプチドの前記 I L - 2 受容体に対する親和性に比べて低い親和性を示す、バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドである、請求項 5 に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

20

【請求項 7】

前記バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドが、H 1 6 及び F 4 2 におけるアミノ酸置換を含む、請求項 6 に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 8】

前記バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドが、H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換を含み、前記アミノ酸ナンバリングが S E Q I D N O : 1 5 に記載のアミノ酸配列に基づく、請求項 7 に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

30

【請求項 9】

前記多量体ポリペプチドが少なくとも 2 つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記免疫調節ポリペプチドのうちの少なくとも 2 つが同じであり、前記 2 つ以上の免疫調節ポリペプチドがタンデムに存在し、かつ任意でリンカーにより結合されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 10】

前記 I g F c ポリペプチドが、S E Q I D N O : 4 5 7 ~ 4 6 0 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有し、任意で、前記 I g F c ポリペプチドが、S E Q I D N O : 4 6 0 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 8 % のアミノ酸配列同一性を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

40

【請求項 11】

前記第 1 のジスルフィド結合が、(i) 前記ペプチドエピトープと前記 2 M ポリペプチドとの間のリンカーに存在する C y s と、(i i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチド内の Y 8 4 C 置換を介して導入された C y s 残基であって、前記アミノ酸ナンバリングが、S E Q I D N O : 2 9 8 に記載のアミノ酸配列に基づく、C y s 残基との間にある、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 12】

前記第 2 のジスルフィド結合が、(i) R 1 2 C 置換を介して前記 2 M ポリペプチドに導入された C y s 残基であって、前記アミノ酸ナンバリングが S E Q I D N O : 3 1

50

4に記載のアミノ酸配列に基づく、Cys残基と、(ii)A236C置換を介して前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドに導入されたCys残基であって、前記アミノ酸ナンバリングがSEQ ID NO: 298に記載のアミノ酸配列に基づく、Cys残基との間にある、請求項1~11のいずれか一項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項13】

前記ペプチドエピトープと前記第1のMHCとの間の前記リンカーが、GCGGS(G4S)_n(SEQ ID NO: 315)であり、nが、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり、任意で、前記ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間の前記リンカーが、SEQ ID NO: 316またはSEQ ID NO: 317に記載のアミノ酸配列を有する、請求項1~12のいずれか一項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

10

【請求項14】

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、

a) SEQ ID NO: 198~206に記載の、HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0301、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303、もしくはHLA-A*3401アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列、または

b) SEQ ID NO: 207~213に記載の、HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601、もしくはHLA-B*5301アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列、または

20

c) SEQ ID NO: 214~222に記載の、HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801、もしくはHLA-C*1502に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列を含む、

請求項1~13のいずれか一項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項15】

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、SEQ ID NO: 341、344、346のそれぞれに記載の、HLA-A*0201、HLA-A*1101、またはHLA-A*2402アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項14に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

30

【請求項16】

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、SEQ ID NO: 38に記載の、HLA-Eアミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1~13のいずれか一項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項17】

前記T細胞調節多量体ポリペプチドが、タンデムに存在する2つの活性化免疫調節ポリペプチドを含み、かつ前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、SEQ ID NO: 188に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む変異型IL-2ポリペプチドであり、ここで、X₁がAlaでありかつX₂がAlaである、またはX₁がThrでありかつX₂がAlaであり、

40

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、SEQ ID NO: 341、SEQ ID NO: 346、SEQ ID NO: 344、またはSEQ ID NO: 38に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約95%のアミノ酸配列同一性を含み、

前記IgFcポリペプチドが、SEQ ID NO: 460に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつ

前記第1のジスルフィド結合が、(i)前記ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間のリンカー内のCys残基と、(ii)前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド内

50

の 8 4 位の C y s 残基との間で形成され、かつ前記第 2 のジスルフィド結合が、前記 2 M ポリペプチドの 1 2 位の C y s 残基と前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドの 2 3 6 位の C y s 残基との間に形成される、
請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 1 8】

前記 T 細胞調節多量体ポリペプチドが、タンデムに存在する 2 つの活性化免疫調節ポリペプチドを含み、かつ前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、S E Q I D N O : 1 8 8 に記載のアミノ酸配列を有する変異型 I L - 2 ポリペプチドであり、ここで、X₁が A l a でありかつ X₂が A l a であり、

前記ペプチドエピトープと前記 2 M ポリペプチドとの間のリンカーが、S E Q I D N O : 3 1 6 または S E Q I D N O : 3 1 7 に記載のアミノ酸配列を有し、

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、S E Q I D N O : 3 4 1、S E Q I D N O : 3 4 6、または S E Q I D N O : 3 4 4 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 8 % のアミノ酸配列同一性を含み、かつ

前記 I g F c ポリペプチドが、S E Q I D N O : 4 6 0 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 8 % のアミノ酸配列同一性を有する、

請求項 1 7 に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 1 9】

前記ペプチドエピトープが、メラノーマ関連抗原 (M A G E)、N Y - E S O - 1、M U C 1、メソテリン、R a s ポリペプチド、p 5 3 ポリペプチド、M A R T 1、サバイビンポリペプチド、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、および前立腺特異的抗原 (P S A) ポリペプチドから選択される抗原のペプチドである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の第 1 及び第 2 のヘテロ二量体を含み、かつ前記第 1 及び第 2 のヘテロ二量体が、前記第 1 のヘテロ二量体の前記 I g F c ポリペプチドを前記第 2 のヘテロ二量体の前記 I g F c ポリペプチドに結合する 1 つ以上のジスルフィド結合によって共有結合している、T 細胞調節多量体ポリペプチド。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

個体においてがんを治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

個体においてがんを治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチドを含む、医薬組成物であって、

前記個体はまた、治療有効量の免疫チェックポイント阻害剤で治療されており、任意で、前記免疫チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D - L 1、L A G 3、T I G I T または C T L A 4 に対して特異的な抗体である、

医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の T 細胞調節多量体ポリペプチドの第 1 及び第 2 のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、1 つ以上の核酸。

【請求項 2 5】

遺伝子組換え宿主細胞のインビトロ組成物であって、前記宿主細胞が、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の第 1 及び第 2 のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む 1 つ以上の核酸を含む、組成物。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の遺伝子組換え宿主細胞のインビトロ組成物を、該遺伝子組換え宿主細胞

胞がT細胞調節多量体ポリペプチドを作製するような条件下で培養することを含む、T細胞調節多量体ポリペプチドを作製する方法。

【請求項27】

個体から得られるT細胞の混合集団における、ペプチドエピトープに結合する標的T細胞の存在を検出する方法であって、前記方法が、

a) 前記T細胞の混合集団を、請求項1～20のいずれか一項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチドにインビトロで接触させること、及び

b) 前記接触に応答したT細胞の活性化及び/または増殖を検出すること

を含み、
活性化及び/または増殖したT細胞が、前記標的T細胞が存在することを示す、
前記方法。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

概要

本開示は、免疫調節ポリペプチド、クラスIHLAポリペプチド(クラスIHLA重鎖ポリペプチド及び2ミクロglobulinポリペプチド)、及びT細胞受容体にエピトープを提示するペプチドを含む、T細胞調節多量体ポリペプチド(TMMP)を提供する。TMMPは、T細胞の活性を調節するのに、及び個体における免疫応答を調節するのに有用である。

20

[本発明1001]

a) 以下:

i) ペプチドエピトープであって、前記ペプチドが少なくとも4アミノ酸の長さを有する、ペプチドエピトープと、

ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)ポリペプチドとを含む、第1のポリペプチド、

b) 第2のMHCポリペプチドを含む、第2のポリペプチド、及び

c) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド

を含む、少なくとも1つのヘテロ二量体を含む、T細胞調節多量体ポリペプチド。

30

[本発明1002]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドのうちの少なくとも1つが、同種共免疫調節ポリペプチドに対して、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの前記同種共免疫調節ポリペプチドに対する親和性に比べて低い親和性を示す、バリエーション型免疫調節ポリペプチドであり、

前記エピトープが、T細胞上のT細胞受容体(TCR)に少なくとも 10^{-7} Mの親和性で結合し、それにより、

40

i) 前記T細胞調節多量体ポリペプチドが、第1のT細胞に対して、前記T細胞調節多量体ポリペプチドが第2のT細胞に結合する親和性に比べて少なくとも25%高い親和性で結合し、

前記第1のT細胞がその表面に、前記同種共免疫調節ポリペプチドと、少なくとも 10^{-7} Mの親和性で前記エピトープに結合するTCRとを発現し、

前記第2のT細胞がその表面に、前記同種共免疫調節ポリペプチドを発現するが、少なくとも 10^{-7} Mの親和性で前記エピトープに結合するTCRをその表面に発現せず、及び/または

ii) 同種共免疫調節ポリペプチドに対する、野生型免疫調節ポリペプチドを含む対照

50

を含み、かつ

b 4) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記第2のMHCポリペプチド、及び

ii) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド

を含むか；または

a 5) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、及び

ii) 前記第1のMHCポリペプチド

を含み、かつ

b 5) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド、及び

ii) 前記第2のMHCポリペプチド

を含むか；または

a 6) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) 前記第1のMHCポリペプチド、及び

iii) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド

を含み、かつ

b 6) 前記第2のポリペプチドが、

i) 前記第2のMHCポリペプチド

を含む、

本発明1001～1003のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1005]

a) 前記第1のMHCポリペプチドが 2 - ミクログロブリンポリペプチドであり、かつ前記第2のMHCポリペプチドがMHCクラスI重鎖ポリペプチドであるか、または

b) 前記第1のMHCポリペプチドがMHCクラスI重鎖ポリペプチドであり、かつ前記第2のMHCポリペプチドが 2 - ミクログロブリンポリペプチドである、

本発明1001～1004のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1006]

a) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、及び

ii) 前記 2 - ミクログロブリンポリペプチド

を含み、かつ

b) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド、

ii) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、及び

iii) Ig Fcポリペプチド

を含む、

本発明1005のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1007]

a) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、及び

ii) 前記 2 - ミクログロブリンポリペプチド

を含み、かつ

b) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチド、及び

ii) Ig Fcポリペプチド、及び

iii) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド

を含む、

本発明1005のT細胞調節多量体ポリペプチド。

10

20

30

40

50

[本発明1008]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、サイトカイン、4-1BBLポリペプチド、ICOS-Lポリペプチド、OX-40Lポリペプチド、CD80ポリペプチド、CD86ポリペプチド、CD40ポリペプチド、CD70ポリペプチド、及びそれらの組み合わせから選ばれる、本発明1001～1007のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1009]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドがIL-2ポリペプチドである、本発明1001～1008のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1010]

前記多量体ポリペプチドが少なくとも2つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記免疫調節ポリペプチドのうち少なくとも2つが同じであり、任意選択的に、前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドがタンデムに存在する、本発明1001～1009のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1011]

前記免疫調節ポリペプチドが、IL-2受容体に対し、野生型IL-2ポリペプチドの前記IL-2受容体に対する親和性に比べて低い親和性を示す、バリエーション型IL-2ポリペプチドである、本発明1001～1010のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1012]

前記バリエーション型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、本発明1011のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1013]

前記第1のポリペプチド及び前記第2のポリペプチドが互いに共有結合し、任意選択的に、前記共有結合がジスルフィド結合を介する、本発明1001～1012のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1014]

前記第1のMHCポリペプチド、または前記エピトープと前記第1のMHCポリペプチドとの間のリンカーが、第1のCys残基を提供するためのアミノ酸置換を含み、

前記第2のMHCポリペプチドが、第2のCys残基を提供するためのアミノ酸置換を含み、

前記ジスルフィド結合が、前記第1のCys残基と前記第2のCys残基との間にある、本発明1001～1013のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1015]

i) 前記ペプチドエピトープと、2Mポリペプチドである前記第1のMHCクラスIポリペプチドとの間のリンカーに存在するCysと、

ii) MHCクラスI重鎖ポリペプチドである前記第2のMHCクラスIポリペプチドにY84C置換を介して導入されるCys残基と

の間に、ジスルフィド結合を含む、本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1016]

i) 2Mポリペプチドである前記第1のMHCクラスIポリペプチドにR12C置換を介して導入されるCys残基と、

ii) MHCクラスI重鎖ポリペプチドである前記第2のMHCクラスIポリペプチドにA236C置換を介して導入されるCys残基と

の間に、ジスルフィド結合を含む、本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1017]

i) 前記ペプチドエピトープと、2Mポリペプチドである前記第1のMHCクラスIポリペプチドとの間のリンカーに存在するCysと、

10

20

30

40

50

i i) MHCクラスI重鎖ポリペプチドである前記第2のMHCクラスIポリペプチドにY84C置換を介して導入されるCys残基との間に、第1のジスルフィド結合を含み、

i) 前記 2MポリペプチドにR12C置換を介して導入されるCys残基と、

i i) 前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドにA236C置換を介して導入されるCys残基と

の間に、第2のジスルフィド結合を含む、

本発明1001~1014のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1018]

前記ペプチドエピトープと前記第1のMHCとの間の前記リンカーが、GCGGS(G4S)n(SEQ ID NO:315)であり、nが、1、2、3、4、5、6、7、8、または9である、本発明1015または本発明1017のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1019]

前記ペプチドエピトープが、約4アミノ酸~約25アミノ酸の長さを有する、本発明1001~1018のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1020]

前記ペプチドエピトープが、ヒトパピローマウイルス(HPV)抗原、フェトタンパク質(AFP)抗原、及びウィルムス腫瘍-1(WT1)抗原のペプチドエピトープ以外である、本発明1001~1019のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1021]

前記第1または第2のMHCポリペプチドが、

a) 図11Aに示す、HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0201、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303、もしくはHLA-A*3401アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列、または

b) 図12Aに示す、HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601、もしくはHLA-B*5301アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列、または

c) 図13Aに示す、HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801、もしくはHLA-C*1502に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列

を含む、

本発明1001~1020のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1022]

前記第1のMHCポリペプチドが 2Mポリペプチドであり、前記第2のMHCポリペプチドが、HLA-A*2402ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001~1020のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1023]

前記第1のMHCポリペプチドが 2Mポリペプチドであり、前記第2のMHCポリペプチドが、HLA-A*0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001~1020のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1024]

前記多量体ポリペプチドが、第1及び第2のヘテロ二量体を含み、前記第1及び第2のヘテロ二量体が、前記第1及び第2のヘテロ二量体のIgFcポリペプチド間の1つ以上のジスルフィド結合によって共有結合している、本発明1001~1023のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

10

20

30

40

50

[本発明1025]

本発明1001~1024のいずれかの第1または第2のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

[本発明1026]

本発明1025の核酸を含む、発現ベクター。

[本発明1027]

ペプチドエピトープに特異的なT細胞の活性を選択的に調節する方法であって、

前記方法が、前記T細胞を、本発明1001~1024のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドに接触させることを含み、

前記接触が、前記エピトープ特異的T細胞の活性を選択的に調節する、

前記方法。

10

[本発明1028]

がんを有する患者を治療する方法であって、本発明1001~1024のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドを含む有効量の医薬組成物を前記患者に投与することを含み、前記方法。

[本発明1029]

1つ以上のチェックポイント阻害剤を前記個体に投与することをさらに含む、本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記チェックポイント阻害剤が、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K、PI3K、TAM、アルギナーゼ、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1、及びPD-L2からなる群から選択されるポリペプチドに結合する抗体である、本発明1029の方法。

20

[本発明1031]

前記チェックポイント阻害剤が、PD-1、PD-L1、またはCTLA4に特異的な抗体である、本発明1030の方法。

[本発明1032]

前記1つ以上のチェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、AMP-224、MPDL3280A、MDX-1105、MEI-4736、アレクシマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ピジリズマブ、IMP321、MGA271、BMS-986016、リリルマブ、ウレルマブ、PF-05082566、IPH2101、MEI-6469、CP-870,893、モガムリズマブ、バルリルマブ、アベルマブ、ガリキシマブ、AMP-514、AUNP12、インドキシモド、NLG-919、INCB024360、KN035、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、本発明1029の方法。

30

[本発明1033]

個体における免疫応答を調節する方法であって、

前記方法が、本発明1001~1024のいずれかの有効量のT細胞調節多量体ポリペプチドを前記個体に投与することを含み、

前記投与がエピトープ特異的T細胞応答及びエピトープ非特異的T細胞応答を誘導し、

前記エピトープ特異的T細胞応答と前記エピトープ非特異的T細胞応答との比が少なくとも2:1である、

前記方法。

40

[本発明1034]

標的T細胞へ免疫調節ポリペプチドを選択的に送達する方法であって、

前記方法が、T細胞の混合集団を、本発明1001~1024のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドに接触させることを含み、

前記T細胞の混合集団が、前記標的T細胞及び非標的T細胞を含み、

前記標的T細胞が、前記T細胞調節多量体ポリペプチド内に存在する前記エピトープに特

50

異的であり、

前記接触が、前記T細胞調節多量体ポリペプチド内に存在する前記1つ以上の免疫調節ポリペプチドを、前記標的T細胞に送達する、

前記方法。

[本発明1035]

個体から得られるT細胞の混合集団における、ペプチドエピトープに結合する標的T細胞の存在を検出する方法であって、

前記方法が、

a) 前記T細胞の混合集団を、ペプチドエピトープを含む本発明1001~1024のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドにインビトロで接触させること、及び

10

b) 前記接触に応答したT細胞の活性化及び/または増殖を検出すること

を含み、

活性化及び/または増殖したT細胞が、前記標的T細胞が存在することを示す、

前記方法。

20

30

40

50