

【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 3 年 4 月 22 日 (2021.4.22)

【公表番号】特表 2020-511144 (P2020-511144A)

【公表日】令和 2 年 4 月 16 日 (2020.4.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-015

【出願番号】特願 2019-551357 (P2019-551357)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/768 (2015.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/74 (2015.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	7/01	
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/768	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/74	

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年3月11日(2021.3.11)

## 【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】

I g Vドメインもしくはその特異的結合断片、I g Cドメインもしくはその特異的結合断片、またはその両方を含むパリアントPD-L2ポリペプチドであって、SEQ ID NO: 31の番号付けに基づいた15、89、82、67、2、12、13、18、23、24、28、31、32、33、36、37、39、44、45、46、47、48、58、59、65、69、71、72、73、74、75、76、77、85、86、または91から選択される位置（複数可）に対応する、非改変PD-L2またはその特異的結合断片の1つまたは複数の位置に、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、前記パリアントPD-L2ポリペプチド。

【請求項 2】

前記非改変PD-L2が、

(i) SEQ ID NO: 31に記載のアミノ酸の配列、

(ii) SEQ ID NO: 31に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸の配列、または

(iii) I g VドメインもしくはI g Cドメインもしくはその特異的結合断片または両

方を含む、( i ) または ( i i ) の配列の一部  
を含む、請求項 1 に記載のパリアント P D - L 2 ポリペプチド。

【請求項 3】

最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 もしくは 20 個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、及び/もしくは欠失を含む、または

S E Q I D N O : 3 1 もしくはその特異的結合断片に対して少なくとも 8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、  
請求項 1 または請求項 2 に記載のパリアント P D - L 2 ポリペプチド。

【請求項 4】

前記 1 つまたは複数のアミノ酸改変が、F 2 L、I 1 2 V、I 1 3 V、H 1 5 Q、N 1 8 D、C 2 3 S、N 2 4 D、N 2 4 S、G 2 8 V、V 3 1 A、V 3 1 M、N 3 2 D、L 3 3 P、L 3 3 H、L 3 3 F、I 3 6 V、T 3 7 A、S 3 9 I、E 4 4 D、E 4 4 V、N 4 5 S、D 4 6 E、T 4 7 A、S 4 8 C、E 5 8 G、E 5 9 G、K 6 5 R、S 6 7 L、H 6 9 L、P 7 1 S、Q 7 2 H、V 7 3 A、Q 7 4 R、V 7 5 G、R 7 6 G、D 7 7 N、Q 8 2 R、I 8 5 F、I 8 6 T、V 8 9 D、W 9 1 R またはその保存的アミノ酸置換から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のパリアント P D - L 2 ポリペプチド。

【請求項 5】

前記 1 つまたは複数のアミノ酸改変が、  
H15Q、H15Q/S62L/Q82R、H15Q/S62L/V89D、H15Q/Q82R/V89D、S62L/Q82R/V89D、I13V/H15Q  
、I13V/T47A、I13V/S67L、I13V/Q72H、I13V/R76G、I13V/Q82R、I13V/I86T、I13V/V89D、H  
15Q/T47A、H15Q /S67L、H15Q/Q72H、H15Q/Q72H、H15Q/R76G、H15Q/Q82R、H15Q/I86T、H15  
Q/V89D、T47A/S67L、T47A/Q72H、T47A/Q72H、T47A/R76G、T47A/Q82R、T47A/I86T、T47A/V  
89D、S67L/Q72H、S67L/Q72H、S67L/R76G、S67L/Q82R、S67L/I86T、S67L/V89D、Q72H/R76G  
、Q72H/Q82R、Q72H/I86T、Q72H/V89D、R76G/Q82R、R76G/I86T、R76G/V89D、Q82R/I86T、Q  
82R/V89D、I86T/V89D、N24D、E44D、V89D、Q82R/V89D、E59G/Q82R、S39I/V89D、S67L/V89  
D、S67L/I85F、S67L/I86T、H15Q/K65R、H15Q/Q72H/V89D、H15Q/S67L/R76G、H15Q/R76G/I8  
5F、H15Q/T47A/Q82R、H15Q/Q82R/V89D、H15Q/C23S/I86T、H15Q/S39I/I86T、E44D/V89D/W9  
1R、I13V/S67L/V89D、H15Q/S67L/I86T、I13V/H15Q/S67L/I86T、I13V/H15Q/E44D/V89D、I1  
3V/S39I/E44D/Q82R/V89D、I13V/E44D/Q82R/V89D、I13V/Q72H/R76G/I86T、I13V/H15Q/R76G  
/I85F、H15Q/S39I/R76G/V89D、H15Q/S67L/R76G/I85F、H15Q/T47A/Q72H/R76G/I86T、H15Q/  
T47A/Q72H/R76G、I13V/H15Q/T47A/Q72H/R76G、H15Q/E44D/R76G/I85F、H15Q/S39I/S67L/V8  
9D、H15Q/N32D/S67L/V89D、N32D/S67L/V89D、H15Q/S67L/Q72H/R76G/V89D、H15Q/Q72H/Q74  
R/R76G/I86T、G28V/Q72H/R76G/I86T、I13V/H15Q/S39I/E44D/S67L、E44D/S67L/Q72H/Q82R/  
V89D、H15Q/V89D、H15Q/T47A、I13V/H15Q/Q82R、I13V/H15Q/V89D、I13V/S67L/Q82R/V89D  
、I13V/H15Q/Q82R/V89D、H15Q/V31M/S67L/Q82R/V89D、I13V/H15Q/T47A/Q82R、I13V/H15Q/  
V31A/N45S/Q82R/V89D、H15Q/T47A/H69L/Q82R/V89D、I13V/H15Q/T47A/H69L/R76G/V89D、I1  
2V/I13V/H15Q/T47A/Q82R/V89D、I13V/H15Q/R76G/D77N/Q82R/V89D、I13V/H15Q/T47A/R76G/  
V89D、I13V/H15Q/T47A/Q82R/V89D、I13V/H15Q/N24D/Q82R/V89D、I13V/H15Q/I36V/T47A/S6  
7L/V89D、H15Q/T47A/K65R/S67L/Q82R/V89D、H15Q/L33P/T47A/S67L/P71S/V89D、I13V/H15Q  
/Q72H/R76G/I86T、H15Q/T47A/S67L/Q82R/V89D、F2L/H15Q/D46E/T47A/Q72H/R76G/Q82R/V89  
D、I13V/H15Q/L33F/T47A/Q82R/V89D、I13V/H15Q/T47A/E58G/S67L/Q82R/V89D、H15Q/N24S/  
T47A/Q72H/R76G/V89D、I13V/H15Q/E44V/T47A/Q82R/V89D、H15Q/N18D/T47A/Q72H/V73A/R76  
G/I86T/V89D、I13V/H15Q/T37A/E44D/S48C/S67L/Q82R/V89D、H15Q/L33H/S67L/R76G/Q82R/V  
89D、I13V/H15Q/T47A/Q72H/R76G/I86T、H15Q/S39I/E44D/Q72H/V75G/R76G/Q82R/V89D、H15  
Q/T47A/S67L/R76G/Q82R/V89D、または I13V/H15Q/T47A/S67L/Q72H/R76G/Q82R/V89D  
の中から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のパリアント P D - L 2 ポリペ  
プチド。

【請求項 6】

前記 I g V ドメインまたはその特異的結合断片を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 7】

前記 I g V ドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリエーション PD - L 2 ポリペプチドの唯一の PD - L 2 I g S F ドメインである、請求項 6 に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 8】

SEQ ID NO : 133 ~ 183、185 ~ 191、193 ~ 209、268 ~ 318、320 ~ 343 のいずれかに記載のアミノ酸の配列もしくはその特異的結合断片、または

SEQ ID NO : 133 ~ 183、185 ~ 191、193 ~ 209、268 ~ 318、320 ~ 343 のいずれかに対して少なくとも 95 % の配列同一性を示しかつその 1 つもしくは複数のアミノ酸改変を含むアミノ酸の配列もしくはその特異的結合断片を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 9】

PD - 1 のエクストドメインへの前記非改変 PD - L 2 の結合と比較して増加した親和性で、PD - 1 のエクストドメインに特異的に結合し、任意で、該 PD - 1 がヒト PD - 1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 10】

可溶性タンパク質であり、

前記 PD - L 2 膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを欠き、ならびに / または

細胞表面で発現することができない、

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 11】

多量体化ドメインに連結された請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

【請求項 12】

免疫調節タンパク質が二量体であり、任意で、該二量体がホモ二量体である、請求項 1 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 13】

前記多量体化ドメインが F c ドメインであるか、または、低下したエフェクター機能を有するバリエーション F c ドメインである、請求項 11 または 12 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 14】

膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質であり、任意で、前記膜貫通ドメインが前記バリエーション PD - L 2 ポリペプチドの細胞外ドメイン ( E C D ) またはその特異的結合断片に直接的または間接的に連結されている、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 15】

細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含み、任意で、該細胞質ドメインが前記膜貫通ドメインに直接的または間接的に連結される、請求項 14 に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチド。

【請求項 16】

免疫グロブリンスーパーファミリー ( I g S F ) ファミリーメンバーの I g S F ドメインを含む第 2 のポリペプチドに直接的またはリンカーを介して間接的に連結された請求項 1 ~ 10 または 14 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD - L 2 ポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

【請求項 17】

前記 I g S F ドメインが、親和性改変 I g S F ドメインであり、該親和性改変 I g S F

ドメインが、I g S Fファミリーメンバーの非改変または野生型 I g S Fドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、請求項 1 6 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 1 8】

前記親和性改変 I g S Fドメインが、1つまたは複数のその同族結合パートナー（複数可）に対し、I g S Fファミリーメンバーの非改変または野生型 I g S Fドメインの、同じ1つまたは複数の同族結合パートナー（複数可）に対する結合と比較して増加した結合を示し、

任意で、前記バリエーション P D - L 2 ポリペプチドが、P D - 1 に特異的に結合することができ、前記第 2 のポリペプチドの前記 I g S Fドメインが、前記バリエーション P D - L 2 ポリペプチドによって特異的に結合されるもの以外の同族結合パートナーに結合することができる、

請求項 1 6 または 1 7 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 1 9】

前記バリエーション P D - L 2 ポリペプチドまたは前記第 2 のポリペプチドの少なくとも 1 つに連結された多量体化ドメインをさらに含む、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 2 0】

前記多量体化ドメインが F c ドメインであるか、または、低下したエフェクター機能を有するバリエーション F c ドメインである、請求項 1 9 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 2 1】

免疫調節タンパク質が二量体であり、任意で、該二量体がホモ二量体である、請求項 1 9 または請求項 2 0 に記載の免疫調節タンパク質。

【請求項 2 2】

細胞表面の分子に特異的に結合する標的指向性部分に連結された請求項 1 ~ 1 0 もしくは 1 4 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のバリエーション P D - L 2 または請求項 1 1 ~ 1 3 もしくは 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質を含む、融合タンパク質。

【請求項 2 3】

前記細胞が、免疫細胞または腫瘍細胞である、請求項 2 2 に記載の融合タンパク質。

【請求項 2 4】

前記部分が、抗体または抗原結合断片である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 0 もしくは 1 4 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のバリエーション P D - L 2 ポリペプチド、請求項 1 1 ~ 1 3 もしくは 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質、または請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードする、核酸分子。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 2 8】

請求項 2 5 に記載の核酸分子または請求項 2 6 に記載のベクターを宿主細胞に、前記宿主細胞内でタンパク質を発現する条件下で導入することを含み、任意で該宿主細胞からバリエーション P D - L 2 ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を単離または精製することをさらに含む、バリエーション P D - L 2 ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を産生する方法。

【請求項 2 9】

バリエーション P D - L 2 ポリペプチドを発現する細胞を操作する方法であって、請求項 1 ~ 1 0 または 1 4 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のバリエーション P D - L 2 ポリペプチドをコードする核酸分子を宿主細胞に、前記宿主細胞内で前記ポリペプチドが発現される条件下

で導入することを含む、前記方法。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 10 もしくは 14 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD-L2 ポリペプチド、または請求項 11 ~ 13 もしくは 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質を発現する、操作された細胞。

【請求項 31】

前記免疫調節タンパク質が、前記操作された細胞から分泌可能である、請求項 30 に記載の操作された細胞。

【請求項 32】

前記細胞が、免疫細胞、任意で抗原提示細胞 (APC) またはリンパ球、任意で T 細胞である、請求項 30 または 31 に記載の操作された細胞。

【請求項 33】

前記細胞が、キメラ抗原受容体 (CAR) または操作された T 細胞受容体をさらに含む、請求項 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の操作された細胞。

【請求項 34】

請求項 1 ~ 10 しくは 14 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD-L2 ポリペプチド、請求項 11 ~ 13 しくは 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質をコードする核酸分子を含む、感染性物質。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 10 しくは 14 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のバリエーション PD-L2 ポリペプチド、請求項 11 ~ 13 しくは 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の免疫調節タンパク質、請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質、請求項 30 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の操作された細胞、または請求項 34 に記載の感染性物質を含み、薬学的に許容し得る賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 36】

請求項 35 に記載の薬学的組成物、及び使用説明書を含む、製造物品またはキット。

【請求項 37】

対象における免疫応答を調節するのに使用するための、請求項 35 に記載の薬学的組成物であって、任意で、該免疫応答が増加される、薬学的組成物。

【請求項 38】

前記免疫応答を調節することにより前記対象の疾患または状態を治療し、任意で該疾患または状態が腫瘍またはがんである、請求項 37 に記載の薬学的組成物。

【請求項 39】

対象における免疫応答を調節するための医薬の製造における、請求項 35 に記載の薬学的組成物の使用であって、任意で、該免疫応答が増加される、使用。

【請求項 40】

前記免疫応答を調節することにより前記対象の疾患または状態を治療し、任意で該疾患または状態が腫瘍またはがんである、請求項 39 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

任意のこのような実施形態のいくつかでは、疾患または状態は、炎症性または自己免疫性の疾患または状態である。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植、リウマチ性疾患、炎症性消化管疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、

または自己免疫性血液疾患である。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、炎症性腸疾患、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される。任意のこのような実施形態のいくつかでは、バリエーションPD-L2は、対象の免疫応答を減少させるフォーマットで投与される。

[本発明1001]

I g Vドメインもしくはその特異的結合断片、I g Cドメインもしくはその特異的結合断片、またはその両方を含むバリエーションPD-L2ポリペプチドであって、SEQ ID NO: 31の番号付けに基づいた15、89、82、67、2、12、13、18、23、24、28、31、32、33、36、37、39、44、45、46、47、48、58、59、65、69、71、72、73、74、75、76、77、85、86、または91から選択される位置（複数可）に対応する、非改変PD-L2またはその特異的結合断片の1つまたは複数の位置に、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、前記バリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1002]

前記非改変PD-L2が、  
(i) SEQ ID NO: 31に記載のアミノ酸の配列、  
(ii) SEQ ID NO: 31に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸の配列、または  
(iii) I g VドメインもしくはI g Cドメインもしくはその特異的結合断片または両方を含む、それらの一部分  
を含む、本発明1001のバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1003]

最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、及び/または欠失を含む、本発明1001または本発明1002のバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1004]

SEQ ID NO: 31またはその特異的結合断片に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、本発明1001～1003のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1005]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、F2L、I12V、I13V、H15Q、N18D、C23S、N24D、N24S、G28V、V31A、V31M、N32D、L33P、L33H、L33F、I36V、T37A、S39I、E44D、E44V、N45S、D46E、T47A、S48C、E58G、E59G、K65R、S67L、H69L、P71S、Q72H、V73A、Q74R、V75G、R76G、D77N、Q82R、I85F、I86T、V89D、W91Rまたはその保守的アミノ酸置換から選択される、本発明1001～1004のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1006]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

H15Q, N24D, E44D, V89D, Q82R/V89D,  
 E59G/Q82R, S39I/V89D, S67L/V89D, S67L/I85F, S67L/I86T, H15Q/K65R,  
 H15Q/Q72H/V89D, H15Q/S67L/R76G, H15Q/R76G/I85F, H15Q/T47A/Q82R,  
 H15Q/Q82R/V89D, H15Q/C23S/I86T, H15Q/S39I/I86T, E44D/V89D/W91R,  
 I13V/S67L/V89D, H15Q/S67L/I86T, I13V/H15Q/S67L/I86T, I13V/H15Q/E44D/V89D,  
 I13V/S39I/E44D/Q82R/V89D, I13V/E44D/Q82R/V89D, I13V/Q72H/R76G/I86T,  
 I13V/H15Q/R76G/I85F, H15Q/S39I/R76G/V89D, H15Q/S67L/R76G/I85F,  
 H15Q/T47A/Q72H/R76G/I86T, H15Q/T47A/Q72H/R76G, I13V/H15Q/T47A/Q72H/R76G,  
 H15Q/E44D/R76G/I85F, H15Q/S39I/S67L/V89D, H15Q/N32D/S67L/V89D,  
 N32D/S67L/V89D, H15Q/S67L/Q72H/R76G/V89D, H15Q/Q72H/Q74R/R76G/I86T,  
 G28V/Q72H/R76G/I86T, I13V/H15Q/S39I/E44D/S67L, E44D/S67L/Q72H/Q82R/V89D,  
 H15Q/V89D, H15Q/T47A, I13V/H15Q/Q82R, I13V/H15Q/V89D, I13V/S67L/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/Q82R/V89D, H15Q/V31M/S67L/Q82R/V89D, I13V/H15Q/T47A/Q82R,  
 I13V/H15Q/V31A/N45S/Q82R/V89D, H15Q/T47A/H69L/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/T47A/H69L/R76G/V89D, I12V/I13V/H15Q/T47A/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/R76G/D77N/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/T47A/R76G/V89D, I13V/H15Q/T47A/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/N24D/Q82R/V89D, I13V/H15Q/I36V/T47A/S67L/V89D,  
 H15Q/T47A/K65R/S67L/Q82R/V89D, H15Q/L33P/T47A/S67L/P71S/V89D,  
 I13V/H15Q/Q72H/R76G/I86T, H15Q/T47A/S67L/Q82R/V89D,  
 F2L/H15Q/D46E/T47A/Q72H/R76G/Q82R/V89D, I13V/H15Q/L33F/T47A/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/T47A/E58G/S67L/Q82R/V89D, H15Q/N24S/T47A/Q72H/R76G/V89D,  
 I13V/H15Q/E44V/T47A/Q82R/V89D, H15Q/N18D/T47A/Q72H/V73A/R76G/I86T/V89D,  
 I13V/H15Q/T37A/E44D/S48C/S67L/Q82R/V89D, H15Q/L33H/S67L/R76G/Q82R/V89D,  
 I13V/H15Q/T47A/Q72H/R76G/I86T, H15Q/S39I/E44D/Q72H/V75G/R76G/Q82R/V89D,  
 H15Q/T47A/S67L/R76G/Q82R/V89D,または I13V/H15Q/T47A/S67L/Q72H/R76G/Q82R/V89D

の中から選択される、本発明1001～1005のいずれかのバリエーション P D - L2ポリペプチド

[本発明1007]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、13、15、44、47、67、72、76、82、86または89から選択される位置（複数可）に対応する、本発明1001～1006のいずれかのバリエーション P D - L2ポリペプチド。

[本発明1008]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、I13V、H15Q、E44D、T47A、S67L、Q72H、R76G、Q82R、I86T、V89Dまたはその保存的アミノ酸置換から選択される、本発明1001～1007のいずれかのバリエーション P D - L2ポリペプチド。

[本発明1009]

アミノ酸改変 I13V / H15Q、I13V / T47A、I13V / S67L、I13V / Q72H、I13V / Q72H、I13V / R76G、I13V / Q82R、I13V / I86T、I13V / V89D、H15Q / T47A、H15Q / S67L、H15Q / Q72H、H15Q / Q72H、H15Q / R76G、H15Q / Q82R、H15Q / I86T、H15Q / V89D、T47A / S67L、T47A / Q72H、T47A / Q72H、T47A / R76G、T47A / Q82R、T47A / I86T、T47A / V89D、S67L / Q72H、S67L / Q72H、S67L / R76G、S67L / Q82R、S67L / I86T、S67L / V89D、Q72H / R76G、Q72H / Q82R、Q72H / I86T、Q72H / V89D、R



76 G / Q 82 R、R 76 G / I 86 T、R 76 G / V 89 D、Q 82 R / I 86 T、Q 82 R / V 89 D または I 86 T / V 89 D を含む、本発明1001～1008のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1010]

アミノ酸改変 H 15 Q / S 62 L / Q 82 R、H 15 Q / S 62 L / V 89 D、H 15 Q / Q 82 R / V 89 D または S 62 L / Q 82 R / V 89 D を含む、本発明1001～1009のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1011]

アミノ酸改変 H 15 Q / T 47 A / K 65 R / S 67 L / Q 82 R / V 89 D を含む、本発明1001～1010のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1012]

前記 I g V ドメインまたはその特異的結合断片を含む、本発明1001～1011のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1013]

前記 I g V ドメインまたはその特異的結合断片が、前記バリエーション P D - L 2ポリペプチドの唯一の P D - L 2部分である、本発明1012のバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1014]

S E Q I D N O : 133～183、185～191、193～209、268～318、320～343のいずれかに記載のアミノ酸の配列もしくはその特異的結合断片、または

S E Q I D N O : 133～183、185～191、193～209、268～318、320～343のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつその1つもしくは複数のアミノ酸改変を含むアミノ酸の配列もしくはその特異的結合断片を含む、本発明1001～1013のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1015]

P D - 1のエクトドメインへの前記非改変 P D - L 2の結合と比較して増加した親和性で、P D - 1のエクトドメインに特異的に結合する、本発明1001～1014のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1016]

前記 P D - 1のエクトドメインに対する前記増加した親和性が、前記非改変 P D - L 2と比較して、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、または60倍より大きく増加する、本発明1015のバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1017]

前記 P D - 1が、ヒト P D - 1である、本発明1015または本発明1016のバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1018]

前記 P D - L 2膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを欠き、及び/または細胞表面で発現することができない、本発明1001～1017のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1019]

前記ポリペプチドの生物学的半減期を延長する部分に連結された、本発明1001～1018のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1020]

多量体化ドメインに連結された、本発明1001～1019のいずれかのバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1021]

前記多量体化ドメインが F c ドメインであるか、または、低下したエフェクター機能を有するバリエーション F c ドメインである、本発明1020のバリエーション P D - L 2ポリペプチド。

[本発明1022]

膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質であり、任意で、前記膜貫通ドメインが前記バリエーションPD-L2ポリペプチドの細胞外ドメイン（ECD）またはその特異的結合断片に直接的または間接的に連結されている、本発明1001～1021のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1023]

細胞質シグナル伝達ドメインをさらに含み、任意で、該細胞質ドメインが前記膜貫通ドメインに直接的または間接的に連結される、本発明1022のバリエーションPD-L2ポリペプチド。

[本発明1024]

前記多量体化ドメインが第1の多量体化ドメインである本発明1020または本発明1021の第1のバリエーションPD-L2ポリペプチド、及び

前記多量体化ドメインが第2の多量体化ドメインである本発明1020または本発明1021の第2のバリエーションPD-L2ポリペプチド

を含む、免疫調節タンパク質であって、前記第1及び第2の多量体化ドメインが相互作用して前記第1及び第2のバリエーションPD-L2ポリペプチドを含む多量体を形成する、前記免疫調節タンパク質。

[本発明1025]

前記第1のバリエーションPD-L2ポリペプチド及び前記第2のバリエーションPD-L2ポリペプチドが同一である、本発明1024の免疫調節タンパク質。

[本発明1026]

前記多量体が二量体である、本発明1024または本発明1025の免疫調節タンパク質。

[本発明1027]

ホモ二量体である、本発明1026の免疫調節タンパク質。

[本発明1028]

免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）ファミリーメンバーのIgSFドメインを含む第2のポリペプチドに直接的またはリンカーを介して間接的に連結された本発明1001～1021のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

[本発明1029]

前記IgSFドメインが、親和性改変IgSFドメインであり、該親和性改変IgSFドメインが、IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインと比較して、1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、本発明1026の免疫調節タンパク質。

[本発明1030]

前記親和性改変IgSFドメインが、1つまたは複数のその同族結合パートナー（複数可）に対し、IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインの、同じ1つまたは複数の同族結合パートナー（複数可）に対する結合と比較して増加した結合を示す、本発明1027の免疫調節タンパク質。

[本発明1031]

前記バリエーションPD-L2ポリペプチドは、PD-1に特異的に結合することができ、前記第2のポリペプチドの前記IgSFドメインは、前記PD-L2バリエーションポリペプチドによって特異的に結合されるもの以外の同族結合パートナーに結合することができる、本発明1028～1030のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1032]

前記第2のポリペプチドの前記IgSFドメインが、阻害性受容体に結合するリガンドのIgSFドメイン、またはその親和性改変IgSFドメインである、本発明1028～1031のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1033]

前記阻害性受容体がTIGITである、または

前記阻害性受容体のリガンドがCD155もしくはCD112である、  
本発明1032の免疫調節タンパク質。

[本発明1034]

前記第2のポリペプチドが、

( i ) S E Q I D N O : 345 ~ 386、388 ~ 699、1527 ~ 1736のいずれかに記載の I g S F ドメインを含むバリエーション C D 155ポリペプチド、または

( i i ) S E Q I D N O : 701 ~ 794、796 ~ 965、1455 ~ 1526のいずれかに記載の I g S F ドメインを含むバリエーション C D 112ポリペプチド、

( i i i ) ( i ) ~ ( i i ) の S E Q I D N O のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつアミノ酸改変、任意でそのアミノ酸置換、挿入、及び/または欠失を含む、アミノ酸配列、または

( i v ) ( i ) ~ ( i i i ) のいずれかの特異的結合断片から選択される、本発明1026 ~ 1031のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1035]

前記バリエーション P D - L 2ポリペプチドまたは前記第2のポリペプチドの少なくとも1つに連結された多量体化ドメインをさらに含む、本発明1028 ~ 1034のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1036]

( 1 ) 前記多量体化ドメインが第1の多量体化ドメインである、本発明1035の免疫調節タンパク質、および

( 2 ) 第2の多量体化ドメイン

を含み、前記第1の多量体化ドメインが、前記第2の多量体化ドメインと相互作用して前記免疫調節タンパク質を含む多量体を形成する、免疫調節タンパク質。

[本発明1037]

前記免疫調節タンパク質が、

第1の免疫調節タンパク質、及び、

前記多量体化ドメインが第2の多量体化ドメインである、本発明1035の第2の免疫調節タンパク質

を含み、前記多量体が前記第1及び第2の免疫調節タンパク質を含む、本発明1036の免疫調節タンパク質。

[本発明1038]

前記多量体が二量体である、本発明1036または本発明1037の免疫調節タンパク質。

[本発明1039]

ホモ二量体である、本発明1038の免疫調節タンパク質。

[本発明1040]

前記第2のポリペプチドがバリエーション C D 155ポリペプチドであり、前記第1及び/または第2の免疫調節タンパク質が、 S E Q I D N O : 1191 ~ 1196のいずれかに記載の配列、または S E Q I D N O : 1191 ~ 1196のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、本発明1036 ~ 1040のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1041]

ヘテロ二量体であり、任意で、前記第1及び第2の多量体化ドメインは、異なっている、及び/または相互作用してヘテロ二量体形成を媒介することができる、本発明1038の免疫調節タンパク質。

[本発明1042]

前記第2のポリペプチドがバリエーション C D 155ポリペプチドであり、

前記第1または第2の免疫調節タンパク質が、 S E Q I D N O : 1197、1198、1199、1200、1201、1203のいずれかに記載の配列、または S E Q I D N O : 1197、1198、1199、1200、1201、もしくは1203のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ

前記第1または第2の免疫調節タンパク質の他方が、 S E Q I D N O : 1188、1190、

1202もしくは1204のいずれかに記載の配列、または S E Q I D N O : 1188、1190、1202もしくは1204のいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、

本発明1036～1038及び1041のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1043]

前記第1及び/または第2の多量体化ドメインが免疫グロブリンのFcドメインであり、任意で、前記免疫グロブリンタンパク質がヒトである、及び/または前記Fc領域がヒトである、本発明1024～1027及び1035～1042のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1044]

前記Fc領域が、免疫グロブリンG1(IgG1)または免疫グロブリンG2(IgG2)タンパク質のものである、本発明1043の免疫調節タンパク質。

[本発明1045]

1つまたは複数のエフェクター機能を示す、本発明1043または本発明1044の免疫調節タンパク質。

[本発明1046]

前記Fc領域が、野生型Fc領域に1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーションFc領域であり、前記バリエーションFc領域が、前記野生型Fc領域と比較して低下した1つまたは複数のエフェクター機能を示し、任意で、該野生型ヒトFcがヒトIgG1のものである、本発明1043の免疫調節タンパク質。

[本発明1047]

前記Fc領域が、KabatのEUインデックスに従った残基番号付けでアミノ酸置換N292G、R292C/N297G/V302CまたはL234A/L235E/G237Aを含む、本発明1046の免疫調節タンパク質。

[本発明1048]

前記Fc領域が、KabatのEUインデックスに従った残基番号付けでアミノ酸置換C220Sを含む、本発明1043～1047のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1049]

前記Fc領域が、KabatのEUインデックスに従った残基番号付けでK447delを含む、本発明1043～1048のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1050]

本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2または部分に連結された本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質を含む、コンジュゲート。

[本発明1051]

前記部分が、細胞表面の分子に特異的に結合する標的指向性部分である、本発明1050のコンジュゲート。

[本発明1052]

前記細胞が、免疫細胞または腫瘍細胞である、本発明1051のコンジュゲート。

[本発明1053]

前記部分が、タンパク質、ペプチド、核酸、小分子またはナノ粒子である、本発明1050～1052のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1054]

前記部分が、抗体または抗原結合断片である、本発明1050～1053のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1055]

融合タンパク質である、本発明1050～1054のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1056]

本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド、本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1050～1055のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲートをコードする、核酸分子。

[本発明1057]

本発明1056の核酸分子を含む、ベクター。

[本発明1058]

発現ベクターである、本発明1057のベクター。

[本発明1059]

本発明1057または本発明1058のベクターを含む、細胞。

[本発明1060]

本発明1056の核酸分子または本発明1057もしくは本発明1058のベクターを宿主細胞に、前記細胞内でタンパク質を発現する条件下で導入することを含む、バリエーションPD-L2ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を産生する方法。

[本発明1061]

前記細胞から前記バリエーションPD-L2ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を単離または精製することをさらに含む、本発明1060の方法。

[本発明1062]

バリエーションPD-L2バリエーションポリペプチドを発現する細胞を操作する方法であって、本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチドをコードする核酸分子を宿主細胞に、前記細胞内で前記ポリペプチドが発現される条件下で導入することを含む、前記方法。

[本発明1063]

本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド、本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質、本発明1050～1055のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート、本発明1056の核酸分子、または本発明1057もしくは本発明1058のベクターを発現する、操作された細胞。

[本発明1064]

前記バリエーションPD-L2ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が膜貫通ドメインを含まない、及び/または前記細胞の表面で発現しない、かつ/あるいは

前記バリエーションPD-L2ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が、前記操作された細胞から分泌される、または分泌されることができる、  
本発明1063の操作された細胞。

[本発明1065]

前記操作された細胞が、膜貫通ドメインを含む及び/または本発明1022もしくは本発明1023の膜貫通型免疫調節タンパク質である、バリエーションPD-L2ポリペプチドを含む、  
かつ/あるいは

前記バリエーションPD-L2ポリペプチドが前記細胞の表面で発現する、  
本発明1063の操作された細胞。

[本発明1066]

前記細胞が、免疫細胞、任意で抗原提示細胞（APC）またはリンパ球、任意でT細胞である、本発明1063～1065のいずれかの操作された細胞。

[本発明1067]

前記細胞が、キメラ抗原受容体（CAR）または操作されたT細胞受容体をさらに含む、本発明1063～1066のいずれかの操作された細胞。

[本発明1068]

本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド、本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1050～1055のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート  
をコードする核酸分子を含む、感染性物質。

[本発明1069]

細菌またはウイルスである、本発明1068の感染性物質。

[本発明1070]

ウイルスであり、該ウイルスが腫瘍溶解性ウイルスである、本発明1069の感染性物質。

[本発明1071]

本発明1001～1023のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチド、本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質、本発明1050～1055のいずれかのコンジュゲート、本発明1063～1067のいずれかの操作された細胞、または本発明1068～1070のいずれかの感染性物質を含む、薬学的組成物。

[本発明1072]

薬学的に許容し得る賦形剤を含む、本発明1071の薬学的組成物。

[本発明1073]

無菌である、本発明1071または本発明1072の薬学的組成物。

[本発明1074]

バイアル内に本発明1071～1073のいずれかの薬学的組成物を含む、製造物品。

[本発明1075]

本発明1071～1073のいずれかの薬学的組成物または本発明1074の製造物品、及び使用説明書を含む、キット。

[本発明1076]

対象における免疫応答を調節する方法であって、本発明1071～1073のいずれかの薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[本発明1077]

本発明1063～1067のいずれかの操作された細胞を投与することを含む、対象における免疫応答を調節する方法。

[本発明1078]

前記操作された細胞が、前記対象に対して自家である、本発明1077の方法。

[本発明1079]

前記免疫応答を調節することにより前記対象の疾患または状態を治療する、本発明1076～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

前記免疫応答が増加される、本発明1076～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

前記薬学的組成物または操作された細胞が、拮抗物質でありかつ/またはPD-L2及びPD-1の相互作用を遮断してPD-1による負のシグナル伝達を減弱させるフォーマットの、バリエーションPD-L2ポリペプチドを含む、本発明1076～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

可溶性であり任意でPD-L2膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを欠くバリエーションPD-L2ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が、前記対象に投与される、本発明1076及び1079～1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

Fc融合タンパク質であるバリエーションポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が前記対象に投与される、本発明1076及び1079～1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

本発明1001～1021のいずれかのバリエーションPD-L2ポリペプチドまたは本発明1024～1049のいずれかの免疫調節タンパク質が前記対象に投与される、本発明1076及び1079～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

分泌可能なバリエーションPD-L2ポリペプチドを含む操作された細胞が、前記対象に投与される、本発明1076～1081のいずれかの方法。

[本発明1086]

前記疾患または状態が、腫瘍またはがんである、本発明1076～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

前記疾患または状態が、黒色腫、肺癌、膀胱癌、血液学的悪性疾患、肝臓癌、脳癌、腎臓癌、乳癌、膵臓癌、大腸癌、脾臓癌、前立腺癌、精巣癌、卵巣癌、子宮癌、胃癌、筋骨

格癌、頭頸部癌、消化管癌、生殖細胞癌、または内分泌及び神経内分泌癌から選択される、本発明1076～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

前記免疫応答が減少される、本発明1076～1079のいずれかの方法。

[本発明1089]

前記薬学的組成物または操作された細胞が、作動物質でありかつ／またはPD-1を介した阻害性シグナル伝達を刺激することができるフォーマットの、バリエーションPD-L2ポリペプチドを含む、本発明1076～1079及び1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

炎症環境の細胞または組織に局在化するIgSFドメインまたは部分に連結されたバリエーションPD-L2ポリペプチドを含む免疫調節タンパク質またはコンジュゲートが前記対象に投与される、本発明1076～1079、1088及び1089のいずれかの方法。

[本発明1091]

膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリエーションPD-L2ポリペプチドを含む操作された細胞が、前記対象に投与される、本発明1076～1079、1088及び1089のいずれかの方法。

[本発明1092]

前記疾患または状態が、炎症性または自己免疫性の疾患または状態である、本発明1076～1079及び1088～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

前記疾患または状態が、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植、リウマチ性疾患、炎症性消化管疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である、本発明1076～1079及び1088～1092のいずれかの方法。

[本発明1094]

前記疾患または状態が、炎症性腸疾患、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される、本発明1092または本発明1093の方法。