

【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】平成31年2月28日(2019.2.28)

【公表番号】特表2018-512154(P2018-512154A)

【公表日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2018-018

【出願番号】特願2017-553230(P2017-553230)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (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 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 14/525 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

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 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 14/525

C 0 7 K 14/725

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月18日(2019.1.18)

【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】

F A Sエンドドメインに融合された複数回貫通型膜貫通タンパク質を含むキメラタンパク質であって、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が細胞外リガンドに結合して、前記F

A S エンドドメインの活性化をもたらし、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が、C D 2 0、またはアミノ末端エンドドメインもしくはカルボキシ末端エンドドメインを欠くその先端切除バージョンである、キメラタンパク質。

【請求項 2】

前記細胞外リガンドが、リツキシマブ、オファツムマブまたはベルツズマブである、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 3】

前記アミノ末端エンドドメインを欠く先端切除バージョンの C D 2 0 のカルボキシ末端に融合された F A S エンドドメインを含む、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 4】

前記 C D 2 0 が、配列番号 3 として示されている全長配列を基準にして、突然変異 P 1 7 2 W を含む、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 5】

前記 C D 2 0 が、配列番号 3、4、5 または 6 として示されている配列を含む、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 6】

前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が、前記細胞外リガンドに結合する異種リガンド結合ドメインを含む、請求項 1 に記載のキメラタンパク質。

【請求項 7】

前記 F A S エンドドメインが、配列番号 2 0 として示されている配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のキメラタンパク質をコードする、核酸配列。

【請求項 9】

1 つまたはそれより多い請求項 8 に記載の核酸配列と、T 細胞受容体 (T C R) またはキメラ抗原受容体 (C A R) をコードする核酸配列とを含む、核酸構築物。

【請求項 1 0】

請求項 9 に記載の核酸配列または請求項 9 に記載の核酸構築物を含む、ベクター。

【請求項 1 1】

目的のヌクレオチドも含む、請求項 8 に記載の核酸配列を含む、ベクター。

【請求項 1 2】

前記ベクターを標的細胞の形質導入に使用する場合、前記標的細胞が、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のキメラタンパク質およびキメラ抗原受容体または T 細胞受容体を共発現するように、前記目的のヌクレオチドがキメラ抗原受容体または T 細胞受容体をコードする、請求項 1 1 に記載のベクター。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のキメラタンパク質を発現する、細胞。

【請求項 1 4】

キメラ抗原受容体または T 細胞受容体も発現する、請求項 1 3 に記載の細胞。

【請求項 1 5】

T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞または幹細胞である、請求項 1 3 または 1 4 に記載の細胞。

【請求項 1 6】

請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の細胞を作製するための方法であって、請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれかに記載のベクターを単離された細胞に形質導入またはトランスフェクトする工程を含む、方法。

【請求項 1 7】

被験体における疾患を予防または処置するための、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の細胞を含む組成物。

【請求項 1 8】

前記細胞が、被験体から単離された細胞の試料に、請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載のベクターを形質導入またはトランスフェクトすることにより得られ、前記形質導入/トランスフェクトされた細胞が患者に投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

癌を処置するための、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

被験体への請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の細胞の投与によって引き起こされる、前記被験体における病理学的免疫応答を予防および/または処置するための、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質に結合することができる細胞外リガンドを含む組成物。

【請求項 21】

前記病理学的免疫応答が、以下の群：移植片対宿主病；オンターゲットオフ腫瘍毒性；免疫活性化症候群；およびリンパ増殖性障害から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の細胞を被験体に投与することによって引き起こされる、請求項 21 に記載の、前記被験体における疾患を処置するための、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質に結合することができる細胞外リガンドを含む組成物であって、前記被験体が、病理学的免疫応答を発症するまたは発症した兆候を示す場合、前記被験体に前記組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 23】

造血幹細胞移植、リンパ球注入または養子細胞移入に使用するための、請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の細胞を含む組成物。

【請求項 24】

被験体への請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の細胞の投与によって引き起こされる病理学的免疫応答の予防または処置に使用するための、抗 CD 20 抗体を含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

他の自殺遺伝子が提案されており、例えば、全長 CD 20 は、T 細胞上において発現された場合、T 細胞を治療用抗 CD 20 抗体リツキシマブによる溶解に対して感受性にし得る (Introna, M ら、(2000) Hum. Gene Ther. 11, 611-620)。抗体認識に関するこのテーマでは、他の自殺遺伝子も記載されており、RQR8 は、T 細胞を CD 20 に対して感受性にするが、全長 CD 20 分子よりもコンパクトである (Phillip, B ら、(2014) Blood doi: 10.1182/blood-2014-01-545020)；先端切除バージョンの EGFR (huEGFRt) は、細胞を抗 EGFR mAb による溶解に対して感受性にする (Wang, X ら、(2011) Blood 118, 1255-1263)；細胞表面上において発現された myc エピトプタグは、細胞を抗 myc 抗体による溶解に対して感受性にする (Kieback ら、(2008) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105, 623-628)。これらの抗体依存性手法の主な限界は、作用する高い局所濃度における治療用抗体のバイオアベイラビリティへの依存性である。例えば、溶解抗体は、巨大病変に対して特に有効ではないことが公知であり、抗体に基づく自殺遺伝子の限界は、高い抗体濃度に達しない場所に常在する細胞が逃れることである。

したがって、上記欠点を伴わない代替的な自殺遺伝子が必要である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

F A S エンドドメインに融合された複数回貫通型膜貫通タンパク質を含むキメラタンパク質であって、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が細胞外リガンドに結合して、前記 F A S エンドドメインの活性化をもたらす、キメラタンパク質。

(項目 2)

前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が、C D 2 0、またはアミノ末端エンドドメインもしくはカルボキシ末端エンドドメインを欠くその先端切除バージョンである、項目 1 に記載のキメラタンパク質。

(項目 3)

前記細胞外リガンドが、リツキシマブ、オファツムマブまたはベルツズマブである、項目 2 に記載のキメラタンパク質。

(項目 4)

前記アミノ末端エンドドメインを欠く先端切除バージョンの C D 2 0 のカルボキシ末端に融合された F A S エンドドメインを含む、項目 2 に記載のキメラタンパク質。

(項目 5)

前記 C D 2 0 が、配列番号 3 として示されている全長配列を基準にして、突然変異 P 1 7 2 W を含む、項目 2 に記載のキメラタンパク質。

(項目 6)

前記 C D 2 0 が、配列番号 3、4、5 または 6 として示されている配列を含む、項目 2 に記載のキメラタンパク質。

(項目 7)

前記複数回貫通型膜貫通タンパク質が、前記細胞外リガンドに結合する異種リガンド結合ドメインを含む、項目 1 に記載のキメラタンパク質。

(項目 8)

前記 F A S エンドドメインが、配列番号 2 0 として示されている配列を含む、先行する項目のいずれかに記載のキメラタンパク質。

(項目 9)

先行する項目のいずれかに記載のキメラタンパク質をコードする、核酸配列。

(項目 1 0)

1 つまたはそれより多い項目 9 に記載の核酸配列と、T 細胞受容体 (T C R) またはキメラ抗原受容体 (C A R) をコードする核酸配列とを含む、核酸構築物。

(項目 1 1)

項目 9 に記載の核酸配列または項目 1 0 に記載の核酸構築物を含む、ベクター。

(項目 1 2)

目的のヌクレオチドも含む、項目 9 に記載の核酸配列を含む、ベクター。

(項目 1 3)

前記ベクターを標的細胞の形質導入に使用する場合、前記標的細胞が、項目 1 ~ 8 のいずれかに記載のキメラタンパク質およびキメラ抗原受容体または T 細胞受容体を共発現するように、前記目的のヌクレオチドがキメラ抗原受容体または T 細胞受容体をコードする、項目 1 2 に記載のベクター。

(項目 1 4)

項目 1 ~ 8 のいずれかに記載のキメラタンパク質を発現する、細胞。

(項目 1 5)

T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞または幹細胞である、項目 1 4 に記載の細胞。

(項目 1 6)

項目 1 4 または 1 5 に記載の細胞を作製するための方法であって、項目 1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載のベクターを細胞に形質導入またはトランスフェクトする工程を含む、方法。

(項目 1 7)

項目 1 4 または 1 5 に記載の細胞を排除するための方法であって、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質に結合する細胞外リガンドに前記細胞を曝露する工程を含む、方法。

(項目18)

前記細胞外リガンドの結合が、前記FASエンドドメインの活性化および前記細胞のアポトーシスをもたらす、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記細胞外リガンドの結合が、複数のキメラタンパク質の複数回貫通型膜貫通タンパク質の架橋をもたらして、補体依存性細胞傷害(CDC)をもたらす、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記細胞外リガンドが抗体であり、前記細胞外リガンドの結合が、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)をもたらす、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記細胞外リガンドが、リツキシマブ、オファツムマブまたはベルツズマブである、項目17~20のいずれかに記載の方法。

(項目22)

被験体における疾患を予防または処置するための方法であって、項目14または15に記載の細胞を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目23)

以下：

(i)項目11~13のいずれかに記載のベクターを、被験体から単離された細胞の試料に形質導入またはトランスフェクトする工程、および

(ii)前記形質導入/トランスフェクトされた細胞を患者に投与する工程を含む、項目22に記載の方法。

(項目24)

癌を処置するための、項目23に記載の方法。

(項目25)

被験体への項目14または15に記載の細胞の投与によって引き起こされる、前記被験体における病理学的免疫応答を予防および/または処置するための方法であって、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質に結合することができる細胞外リガンドを前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目26)

前記病理学的免疫応答が、以下の群：移植片対宿主病；オンターゲットオフ腫瘍毒性；免疫活性化症候群；およびリンパ増殖性障害から選択される、項目25に記載の方法。

(項目27)

項目22に記載の、被験体における疾患を処置するための方法であって、以下：

(i)項目14または15に記載の細胞を前記被験体に投与する工程；

(ii)病理学的免疫応答の発症について、前記被験体をモニタリングする工程；および

(iii)前記被験体が、病理学的免疫応答を発症するまたは発症した兆候を示す場合、前記複数回貫通型膜貫通タンパク質に結合することができる細胞外リガンドを前記被験体に投与する工程

を含む、方法。

(項目28)

造血幹細胞移植、リンパ球注入または養子細胞移入に使用するための、項目14または15に記載の細胞。

(項目29)

被験体への項目14または15に記載の細胞の投与によって引き起こされる病理学的免疫応答の予防または処置に使用するための、抗CD20抗体。