【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10月7日(2021.10.7)

【公表番号】特表2020-532323(P2020-532323A)
【公表日】令和2年11月12日(2020.11.12)
【年通号数】公開・登録公報2020-046
【出願番号】特願2020-534819(P2020-534819)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｑ　1/6872　(2018.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6862　(2018.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6813　(2018.01)
Ｃ１２Ｎ　5/0783　(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｑ　1/6872　Ｚ
Ｃ１２Ｑ　1/6862　ＺＮＡＺ
Ｃ１２Ｑ　1/6813　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/0783
Ｃ１２Ｎ　15/09　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/10　１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/10

【手続補正書】
【提出日】令和3年8月25日(2021.8.25)
【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】
対象の１つ以上の腫瘍細胞に由来し腫瘍細胞の表面上に提示される可能性の高い少なくとも１種類の新生抗原に対して抗原特異的な１つ以上のＴ細胞を特定するための方法であって、
前記対象の前記腫瘍細胞及び正常細胞からエクソーム、トランスクリプトーム、または全ゲノムのヌクレオチドシークエンシングデータのうちの少なくとも１つを取得する工程であって、前記ヌクレオチドシークエンシングデータが、前記腫瘍細胞由来の前記ヌクレオチドシークエンシングデータと前記正常細胞由来の前記ヌクレオチドシークエンシングデータとを比較することにより特定された新生抗原のセットのそれぞれのペプチド配列を表すデータを取得するために用いられ、各新生抗原のペプチド配列が、前記ペプチド配列を前記対象の前記正常細胞から特定された対応する野生型のペプチド配列とは異なるものとする少なくとも１つの変化を含む、前記工程；
前記新生抗原のそれぞれの前記ペプチド配列を対応する数値ベクトルにコード化する工程であって、各数値ベクトルが、前記ペプチド配列を構成する複数のアミノ酸、及び前記ペプチド配列における前記アミノ酸の位置のセットに関する情報を含む、前記工程；
前記新生抗原のセットについて提示尤度のセットを生成するために、機械学習させた提示モデルに前記数値ベクトルをコンピュータプロセッサを使用して入力する工程であって

、前記セット内の各提示尤度が、対応する新生抗原が１つ以上のＭＨＣアレルによって前記対象の前記腫瘍細胞の前記表面上に提示される尤度を表し、前記機械学習させた提示モデルが、

複数の試料における各試料について、前記試料中に存在するものとして特定されたＭＨＣアレルのセット内の少なくとも１つのＭＨＣアレルに結合したペプチドの存在を測定する質量分析によって得られた標識、ならびに

前記試料のそれぞれについて、前記ペプチドを構成する複数のアミノ酸、及び前記ペプチドにおける前記アミノ酸の位置のセットに関する情報を含む数値ベクトルとしてコードされた訓練ペプチド配列

を含む訓練データセットに少なくとも基づいて特定される複数のパラメータと、

入力として受け取られた前記数値ベクトルと、前記数値ベクトル及び前記パラメータに基づいた出力として生成された前記提示尤度との間の関係を表す関数と

を含む、前記工程；

選択された新生抗原のセットを生成するために、前記新生抗原のセットのサブセットを、前記提示尤度のセットに基づいて選択する工程；

前記サブセット中の前記新生抗原のうちの少なくとも１つに対して抗原特異的である１つ以上のＴ細胞を特定する工程；ならびに

前記１つ以上の特定されたＴ細胞を返す工程

を含む、前記方法。

【請求項２】

前記機械学習させた提示モデルに前記数値ベクトルを入力する工程が、

前記１つ以上のＭＨＣアレルのそれぞれについて、前記ペプチド配列の特定の位置の特定のアミノ酸に基づいて前記ＭＨＣアレルが前記新生抗原を提示するかどうかを示す依存性スコアを生成するために、前記機械学習させた提示モデルを前記新生抗原の前記ペプチド配列に適用すること

を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

前記機械学習させた提示モデルに前記数値ベクトルを入力する工程が、

（Ａ）各ＭＨＣアレルについて、対応するＭＨＣアレルが対応する新生抗原を提示する尤度を示す対応するアレル毎尤度を生成するために、前記依存性スコアを変換すること、及び

前記新生抗原の前記提示尤度を生成するために、前記アレル毎尤度を組み合わせること、

任意で、前記依存性スコアを変換することが、前記新生抗原の提示を前記１つ以上のＭＨＣアレルにわたって相互排他的なものとしてモデル化すること、または

（Ｂ）前記提示尤度を生成するために、前記依存性スコアの組み合わせを変換することであって、前記依存性スコアの組み合わせを変換することが、前記新生抗原の提示を前記１つ以上のＭＨＣアレル間で干渉するものとしてモデル化する、前記変換すること

をさらに含む、請求項２に記載の方法。

【請求項４】

前記提示尤度のセットが、少なくとも１つ以上のアレル非相互作用特性によってさらに特定され、かつ、

方法が、前記アレル非相互作用特性に基づいて、前記対応する新生抗原のペプチド配列が提示されるかどうかを示す、前記アレル非相互作用特性についての依存性スコアを生成するために、前記機械学習させた提示モデルを前記アレル非相互作用特性に適用することをさらに含み、

任意で、方法が、

（Ａ）前記１つ以上のＭＨＣアレルにおける各ＭＨＣアレルについての前記依存性スコアを、前記アレル非相互作用特性についての前記依存性スコアと組み合わせること、

対応するＭＨＣアレルが対応する新生抗原を提示する尤度を示す、各ＭＨＣアレルにつ

いてのアレル毎尤度を生成するために、各ＭＨＣアレルについての前記組み合わされた依存性スコアを変換すること、及び
前記提示尤度を生成するために、前記アレル毎尤度を組み合わせること、または
（Ｂ）前記ＭＨＣアレルのそれぞれについての前記依存性スコアと、前記アレル非相互作用特性についての前記依存性スコアとを組み合わせること、及び
前記提示尤度を生成するために、前記組み合わされた依存性スコアを変換すること
をさらに含む、請求項２または請求項３に記載の方法。
【請求項５】
（ａ）前記１つ以上のＭＨＣアレルが２つ以上の異なるＭＨＣアレルを含み、
（ｂ）前記ペプチド配列が、アミノ酸９個以外の長さを有するペプチド配列を含み、かつ/または
（ｃ）前記ペプチド配列をコード化する工程が、ワン・ホットエンコーディングスキームを用いて前記ペプチド配列をコード化することを含む、
請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記複数の試料が、
（ａ）単一のＭＨＣアレルを発現するように操作された１つ以上の細胞株、
（ｂ）複数のＭＨＣアレルを発現するように操作された１つ以上の細胞株、
（ｃ）複数の患者から得られた、または複数の患者に由来する１つ以上のヒト細胞株、
（ｄ）複数の患者から得られた新鮮なまたは凍結された腫瘍試料、及び
（ｅ）複数の患者から得られた新鮮なまたは凍結された組織試料
のうちの少なくとも１つを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記訓練データセットが、
（ａ）前記ペプチドのうちの少なくとも１つについてのペプチド－ＭＨＣ結合親和性の測定値に関連するデータ、及び
（ｂ）前記ペプチドのうちの少なくとも１つについてのペプチド－ＭＨＣ結合安定性の測定値に関連するデータ
のうちの少なくとも１つをさらに含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
（Ａ）前記提示尤度のセットが、ＲＮＡ－ｓｅｑまたは質量分析により測定される、前記対象における前記１つ以上のＭＨＣアレルの少なくとも発現レベルによってさらに特定され、
（Ｂ）前記提示尤度のセットが、
（ａ）前記新生抗原のセット内の新生抗原と前記１つ以上のＭＨＣアレルとの間の予測される親和性、及び
（ｂ）前記新生抗原コード化ペプチド－ＭＨＣ複合体の予測される安定性
のうちの少なくとも１つを含む特性によってさらに特定され、かつ/または
（Ｃ）前記数値的尤度のセットが、
（ａ）そのソースタンパク質配列内の、前記新生抗原コード化ペプチド配列に隣接するＣ末端配列、及び
（ｂ）そのソースタンパク質配列内の、前記新生抗原コード化ペプチド配列に隣接するＮ末端配列
のうちの少なくとも１つを含む特性によってさらに特定される、
請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記選択された新生抗原のセットを選択する工程が、
（Ａ）前記機械学習させた提示モデルに基づいて、選択されない新生抗原と比較して前記腫瘍細胞表面上に提示される尤度が増大している新生抗原を選択すること、
（Ｂ）前記機械学習させた提示モデルに基づいて、選択されない新生抗原と比較して前記

対象において腫瘍特異的な免疫応答を誘導することができる尤度が増大している新生抗原を選択すること、
（Ｃ）前記提示モデルに基づいて、選択されない新生抗原と比較してプロフェッショナル抗原提示細胞（ＡＰＣ）によってナイーブＴ細胞に提示されることができる尤度が増大している新生抗原を選択すること、ここで、任意で、前記ＡＰＣが樹状細胞（ＤＣ）である、
（Ｄ）前記機械学習させた提示モデルに基づいて、選択されない新生抗原と比較して中枢性寛容または末梢性寛容によって阻害される尤度が減少している新生抗原を選択すること、及び/または
（Ｅ）前記機械学習させた提示モデルに基づいて、選択されない新生抗原と比較して前記対象において正常組織に対する自己免疫応答を誘導することができる尤度が減少している新生抗原を選択すること
を含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
（Ａ）前記１つ以上の腫瘍細胞が、肺癌、メラノーマ、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳癌、Ｂ細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、Ｔ細胞リンパ球性白血病、非小細胞肺癌、及び小細胞肺癌からなる群から選択され、ならびに/もしくは
（Ｂ）方法が、前記選択された新生抗原のセットから個別化がんワクチンを構築するための出力を生成することをさらに含み、任意で、前記個別化がんワクチン用の出力が、前記選択された新生抗原のセットをコードした少なくとも１つのペプチド配列または少なくとも１つのヌクレオチド配列を含む、
請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記機械学習させた提示モデル（例えばノードの１つ以上の層を含むディープラーニングモデル）が、ニューラルネットワークモデルであり、任意で、
（Ａ）前記ニューラルネットワークモデルがＭＨＣアレルについての複数のネットワークモデルを含み、それぞれのネットワークモデルが複数のＭＨＣアレルのうちの対応するＭＨＣアレルに割り当てられ、かつ１つ以上の層に配置された一連のノードを含む、または
（Ｂ）前記ニューラルネットワークモデルがＭＨＣアレルについての複数のネットワークモデルを含み、それぞれのネットワークモデルが複数のＭＨＣアレルのうちの対応するＭＨＣアレルに割り当てられ、かつ１つ以上の層に配置された一連のノードを含み、前記ニューラルネットワークモデルが、前記ニューラルネットワークモデルのパラメータを更新することによって訓練され、少なくとも２つのネットワークモデルの前記パラメータが、少なくとも１回の訓練イテレーションについて一緒に更新される、
請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記１つ以上のＴ細胞を特定する工程が、
（Ａ）前記１つ以上のＴ細胞を増殖させる条件下で前記１つ以上のＴ細胞を前記サブセット中の前記新生抗原のうちの１つ以上と共培養すること、及び/または
（Ｂ）前記Ｔ細胞とＭＨＣマルチマーとの結合を可能とする条件下で前記１つ以上のＴ細胞を前記サブセット中の前記新生抗原のうちの１つ以上を含む前記ＭＨＣマルチマーと接触させること
を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
方法が、前記１つ以上の特定されたＴ細胞の１つ以上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を特定することをさらに含み、任意で、前記１つ以上のＴ細胞受容体を特定することが、前記１つ以上の特定されたＴ細胞のＴ細胞受容体配列をシークエンシングすることを含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】

（Ａ）前記サブセット中の前記新生抗原のうちの少なくとも１つに対して抗原特異的である前記１つ以上のＴ細胞が、前記対象からの５～３０ｍＬの全血を使用して特定され、
（Ｂ）前記新生抗原のサブセットが最大で２０種類の新生抗原を含み、前記１つ以上の特定されたＴ細胞が、前記新生抗原のサブセット中の少なくとも２種類の新生抗原を認識し、ならびに/または
（Ｃ）前記１つ以上のＭＨＣアレルがクラスＩ　ＭＨＣアレルである、
請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか１項に記載の前記サブセット中の少なくとも１つの選択された新生抗原に対して抗原特異的な単離Ｔ細胞。