

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 4 年 3 月 24 日(2022.3.24)

【国際公開番号】WO2019/190879

【公表番号】特表 2021-531280(P2021-531280A)

【公表日】令和 3 年 11 月 18 日(2021.11.18)

【出願番号】特願 2021-502704(P2021-502704)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17(2015.01)

10

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 25/14(2006.01)

A 6 1 P 25/16(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 9/06(2006.01)

C 1 2 N 9/10(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 9/06 Z

30

C 1 2 N 9/10

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 3 月 15 日(2022.3.15)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体において神経変性疾患を処置するための組成物であって、前記組成物は、グリア細胞マーカーに特異的に結合するキメラ抗原レセプター(CAR)を各々発現する制御性 T 細胞(Treg)を含み、ただし前記神経変性疾患は多発性硬化症ではない、組成物。

【請求項 2】

前記被験体はヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記グリア細胞マーカーは、希突起膠細胞糖タンパク質(MOG)、希突起膠細胞マーカー

50

ー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経ノグリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P)、アルツハイマー病 (A D)、ハンチントン病、パーキンソン病 (P D)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、慢性外傷性脳症 (C T E)、およびプリオン病からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 6】

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P) である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病 (A D) である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病 (P D) である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

多発性硬化症ではない神経変性疾患を処置するために治療上有効な量において複数の操作された制御性 T 細胞 (T r e g) を含む組成物であって、前記複数の操作された T r e g の各々は、グリア細胞マーカーに特異的に結合するキメラ抗原レセプター (C A R) を発現する、組成物。 20

【請求項 10】

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G)、希突起膠細胞マーカー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経ノグリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) である、請求項 9 に記載の組成物。 30

【請求項 12】

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P)、パーキンソン病 (P D)、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、慢性外傷性脳症 (C T E)、およびプリオン病からなる群より選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P) である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病 (A D) である、請求項 12 に記載の組成物。 40

【請求項 15】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病 (P D) である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 16】

制御性 T 細胞 (T r e g) によって発現される分子に連結されたグリア細胞特異的結合タンパク質を含む、操作されたタンパク質。

【請求項 17】

T r e g によって発現される前記分子は、細胞外免疫抑制酵素である、請求項 16 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 18】

T r e g によって発現される前記分子は、C D 7 3、C D 3 9、インドールアミン 2 , 3 50

- ジオキシゲナーゼ (I D O)、およびグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 1 (G O T 1) からなる群より選択される、請求項 1 7 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 1 9】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、抗体分子のテトラマー単鎖可変フラグメント (s c F v) である、請求項 1 6 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 0】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G)、希突起膠細胞マーカー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経 / グリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択されるマーカーに結合する、請求項 1 6 に記載の操作されたタンパク質。

10

【請求項 2 1】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) に結合する、請求項 2 0 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 2】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、配列番号 4、6、および 1 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む抗体分子の単鎖可変フラグメント (s c F v) である、請求項 2 1 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 3】

制御性 T 細胞 (T r e g) によって発現される分子の活性を模倣する分子に連結されたグリア細胞特異的結合タンパク質を含む、操作されたタンパク質。

20

【請求項 2 4】

T r e g によって発現される前記分子は、細胞外免疫抑制酵素である、請求項 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 5】

T r e g によって発現される前記分子は、C D 7 3、C D 3 9、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O)、およびグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 1 (G O T 1) からなる群より選択される、請求項 2 4 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 6】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、抗体分子のテトラマー単鎖可変フラグメント (s c F v) である、請求項 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

30

【請求項 2 7】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G)、希突起膠細胞マーカー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経 / グリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択されるマーカーに結合する、請求項 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

【請求項 2 8】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) に結合する、請求項 2 7 に記載の操作されたタンパク質。

40

【請求項 2 9】

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、配列番号 4、6、および 1 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む抗体分子の単鎖可変フラグメント (s c F v) である、請求項 2 8 に記載の操作されたタンパク質。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 6

【補正方法】変更

50

【補正の内容】

【0016】

いくつかの局面において、本発明は、制御性T細胞（Treg）によって発現される分子の活性を模倣する分子に連結されたグリア細胞特異的結合タンパク質を含む操作されたタンパク質を提供する。Tregによって発現される上記模倣された分子は、CD73、CD39、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、またはグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ1（GOT1）のような細胞外免疫抑制酵素であり得る。上記模倣された分子に結合したグリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質（MOG）、希突起膠細胞マーカー01（OM1）、希突起膠細胞マーカー04（OM4）、神経/グリアマーカー2（NG2）、A2B5、ガラクトシルセラミダーゼ（GALC）、ミエリン塩基性タンパク質（MBP）、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、またはミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質（MOSP）に結合し得る。

10

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目1）

被験体において神経変性疾患を処置するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、神経組織を保護しかつ前記神経組織における炎症を低減するために治療上有効な量の、グリア細胞マーカーに特異的に結合するキメラ抗原レセプター（CAR）を各々発現する制御性T細胞（Treg）を投与し、それによって、前記神経変性疾患を処置する工程を包含し、ただし前記神経変性疾患は多発性硬化症ではない、方法。

20

（項目2）

前記被験体はヒトである、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記グリア細胞マーカーは、希突起膠細胞糖タンパク質（MOG）、希突起膠細胞マーカー01（OM1）、希突起膠細胞マーカー04（OM4）、神経/グリアマーカー2（NG2）、A2B5、ガラクトシルセラミダーゼ（GALC）、ミエリン塩基性タンパク質（MBP）、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質（MOSP）からなる群より選択される、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質（MOG）である、項目3に記載の方法。

30

（項目5）

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺（PSP）、アルツハイマー病（AD）、ハンチントン病、パーキンソン病（PD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、慢性外傷性脳症（CTE）、およびプリオン病からなる群より選択される、項目1に記載の方法。

（項目6）

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺（PSP）である、項目5に記載の方法。

（項目7）

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病（AD）である、項目5に記載の方法。

（項目8）

前記神経変性疾患は、パーキンソン病（PD）である、項目5に記載の方法。

40

（項目9）

多発性硬化症ではない神経変性疾患を処置するために治療上有効な量において複数の操作された制御性T細胞（Treg）を含む組成物であって、前記複数の操作されたTregの各々は、グリア細胞マーカーに特異的に結合するキメラ抗原レセプター（CAR）を発現する、組成物。

（項目10）

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質（MOG）、希突起膠細胞マーカー01（OM1）、希突起膠細胞マーカー04（OM4）、神経/グリアマーカー2（NG2）、A2B5、ガラクトシルセラミダーゼ（GALC）、ミエリン塩基性

50

タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択される、項目 9 に記載の組成物。

(項目 1 1)

前記グリア細胞マーカーは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) である、項目 9 に記載の組成物。

(項目 1 2)

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P)、パーキンソン病 (P D)、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、慢性外傷性脳症 (C T E)、およびプリオン病からなる群より選択される、項目 9 に記載の組成物。

10

(項目 1 3)

前記神経変性疾患は、進行性核上性麻痺 (P S P) である、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病 (A D) である、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 5)

前記神経変性疾患は、パーキンソン病 (P D) である、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 6)

制御性 T 細胞 (T r e g) によって発現される分子に連結されたグリア細胞特異的結合タンパク質を含む、操作されたタンパク質。

(項目 1 7)

T r e g によって発現される前記分子は、細胞外免疫抑制酵素である、項目 1 6 に記載の操作されたタンパク質。

20

(項目 1 8)

T r e g によって発現される前記分子は、C D 7 3、C D 3 9、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O)、およびグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 1 (G O T 1) からなる群より選択される、項目 1 7 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 1 9)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、抗体分子のテトラマー単鎖可変フラグメント (s c F v) である、項目 1 6 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 0)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G)、希突起膠細胞マーカー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経 / グリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択されるマーカーに結合する、項目 1 6 に記載の操作されたタンパク質。

30

(項目 2 1)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) に結合する、項目 2 0 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 2)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、配列番号 4、6、および 1 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む抗体分子の単鎖可変フラグメント (s c F v) である、項目 2 1 に記載の操作されたタンパク質。

40

(項目 2 3)

制御性 T 細胞 (T r e g) によって発現される分子の活性を模倣する分子に連結されたグリア細胞特異的結合タンパク質を含む、操作されたタンパク質。

(項目 2 4)

T r e g によって発現される前記分子は、細胞外免疫抑制酵素である、項目 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 5)

50

T r e gによって発現される前記分子は、C D 7 3、C D 3 9、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O)、およびグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 1 (G O T 1)からなる群より選択される、項目 2 4 に記載の操作されたタンパク質。
(項目 2 6)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、抗体分子のテトラマー単鎖可変フラグメント (s c F v) である、項目 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 7)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G)、希突起膠細胞マーカー 0 1 (O M 1)、希突起膠細胞マーカー 0 4 (O M 4)、神経 / グリアマーカー 2 (N G 2)、A 2 B 5、ガラクトシルセラミダーゼ (G A L C)、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P)、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、およびミエリン希突起膠細胞特異的タンパク質 (M O S P) からなる群より選択されるマーカーに結合する、項目 2 3 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 8)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質 (M O G) に結合する、項目 2 7 に記載の操作されたタンパク質。

(項目 2 9)

前記グリア細胞特異的結合タンパク質は、配列番号 4、6、および 1 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む抗体分子の単鎖可変フラグメント (s c F v) である、項目 2 8 に記載の操作されたタンパク質。

10

20

30

40

50