

【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26年8月28日(2014.8.28)

【公表番号】特表2013-535963(P2013-535963A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-051

【出願番号】特願2013-519215(P2013-519215)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/74 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/564 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/74

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/28

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 3/10

G 0 1 N 33/564 Z

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月9日(2014.7.9)

【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】

主要組織適合性複合体 (MHC) クラス II と、I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとを含む、単離された複合体であって、前記 MHC クラス II と、前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとから構成される複合体の天然型立体配座に特異的に結合することができる抗原結合ドメインを含む高親和性実体の単離を可能にする構造的立体配座を有し、前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドはその C 末端において前記 MHC クラス II のベータ鎖の細胞外ドメインの N 末端に共有結合により結合される、単離された複合体。

【請求項 2】

主要組織適合性複合体 (MHC) クラス II と、I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドと

から構成される複合体と特異的に結合することができる抗原結合ドメインを含む、単離された高親和性実体であって、前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドの非存在下での前記 MHC クラス II には結合せず、かつ、前記 MHC クラス II の非存在下での前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドには結合しない、単離された高親和性実体。

【請求項 3】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドは前記 MHC クラス II のベータ鎖の細胞外ドメインのアミノ酸 1 ～ 6 の間に共有結合により埋め込まれる、請求項 1 に記載の単離された複合体。

【請求項 4】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドはその C 末端にリンカーペプチドが配置される、請求項 3 に記載の単離された複合体。

【請求項 5】

糖尿病関連自己抗原性ペプチドは前記細胞外ドメインに翻訳融合される、請求項 4 に記載の単離された複合体。

【請求項 6】

前記 MHC クラス II の前記ベータ鎖は、真核生物細胞における発現のとき、前記 MHC クラス II のアルファ鎖に含まれる結合対の第 2 のメンバーに結合する結合対の第 1 のメンバーを含み、ただし、前記ベータ鎖および前記アルファ鎖により、前記 MHC クラス II が形成される、請求項 5 に記載の単離された複合体。

【請求項 7】

前記抗原結合ドメインは、前記 MHC クラス II と、前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとから構成される前記複合体の天然型立体配座に特異的に結合することができる、請求項 2 に記載の単離された高親和性実体。

【請求項 8】

請求項 1 及び 3 ～ 6 のいずれかに記載の複合体によって単離可能である、抗原結合ドメインを含む単離された高親和性実体。

【請求項 9】

請求項 1 及び 3 ～ 6 のいずれかに記載の単離された複合体に特異的に結合することができる、抗原結合ドメインを含む単離された高親和性実体。

【請求項 10】

単離された高親和性実体の前記抗原結合ドメインは、前記 MHC クラス II と、前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとから構成される複合体の天然型立体配座に特異的に結合することができる、請求項 8 に記載の単離された高親和性実体。

【請求項 11】

単離された高親和性実体の前記抗原結合ドメインはさらに、請求項 1 及び 3 ～ 6 のいずれかに記載の単離された複合体に特異的に結合することができる、請求項 10 に記載の単離された高親和性実体。

【請求項 12】

配列番号 171 ～ 配列番号 173 および配列番号 177 ～ 配列番号 179 によって示される相補性決定領域 (CDR) (G3H8 の軽鎖および重鎖の CDR1 ～ CDR3)、または、配列番号 183 ～ 配列番号 185 および配列番号 189 ～ 配列番号 191 によって示される相補性決定領域 (CDR) (G1H12 の軽鎖および重鎖の CDR1 ～ CDR3) を含む、単離された高親和性実体。

【請求項 13】

主要組織適合性複合体 (MHC) クラス II と、I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとから構成される複合体に特異的に結合する高親和性実体を単離する方法であって、

(a) 複数の高親和性実体を含むライブラリーを請求項 1 及び 3 ～ 6 のいずれかに記載の単離された複合体によりスクリーニングすること、および

(b) 請求項 1 及び 3 ～ 6 のいずれかに記載の単離された複合体に特異的に結合し、かつ、前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドの非存在下での前記 MHC クラス II、または

、前記 M H C クラス I I の非存在下での前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドには結合しない少なくとも 1 つの高親和性実体を単離し、

それにより、前記 M H C クラス I I と前記 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドとの前記複合体に特異的に結合する前記高親和性実体を単離することを含む方法。

【請求項 1 4】

前記高親和性実体は抗体または抗体フラグメントである、請求項 1 に記載の単離された複合体。

【請求項 1 5】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドは、プレプロインスリン（配列番号 2 1 3）、プロインスリン（配列番号 2 2 3）、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（G A D；配列番号 2 1 4）、インスリノーマ関連タンパク質 2（I A - 2；配列番号 2 1 5）、I A - 2（配列番号 2 2 1）、膵島特異的グルコース - 6 - ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質（I G R P イソ型 1；配列番号 2 1 6）および膵島特異的グルコース - 6 - ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質（I G R P イソ型 2；配列番号 2 1 7）、クロモグラニン A（C h g A）（配列番号 2 1 8）、亜鉛トランスポーター 8（Z n T 8；配列番号 2 1 9）、熱ショックタンパク質 - 6 0（H S P - 6 0；配列番号 2 2 0）、熱ショックタンパク質 - 7 0（H S P - 7 0；配列番号 2 7 1 および配列番号 2 2 4）からなる群から選択されるポリペプチドに由来する、請求項 1 に記載の単離された複合体。

【請求項 1 6】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドは、配列番号 1 ~ 配列番号 1 5 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ、長さにおいて最大でも 3 0 個のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の単離された複合体。

【請求項 1 7】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドは、配列番号 1 ~ 配列番号 1 5 7、配列番号 2 6 0 および配列番号 2 6 7 ~ 配列番号 2 6 8 からなる群から選択される、請求項 1 または 1 5 に記載の単離された複合体。

【請求項 1 8】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドはグルタミン酸デカルボキシラーゼ（G A D）の自己抗原性ペプチドである、請求項 1 または 1 5 に記載の単離された複合体。

【請求項 1 9】

前記抗原結合ドメインは、配列番号 1 7 1 ~ 配列番号 1 7 3 および配列番号 1 7 7 ~ 配列番号 1 7 9 によって示される相補性決定領域（C D R）（G 3 H 8 の軽鎖および重鎖の C D R 1 ~ C D R 3）、または、配列番号 1 8 3 ~ 配列番号 1 8 5 および配列番号 1 8 9 ~ 配列番号 1 9 1 によって示される相補性決定領域（C D R）（G 1 H 1 2 の軽鎖および重鎖の C D R 1 ~ C D R 3）を含む、請求項 2 に記載の単離された高親和性実体。

【請求項 2 0】

請求項 2 に記載の単離された高親和性実体を含む分子であって、治療成分にコンジュゲートされる分子。

【請求項 2 1】

請求項 2 に記載の単離された高親和性実体を含む分子であって、検出可能成分にコンジュゲートされる分子。

【請求項 2 2】

請求項 2 に記載の単離された高親和性実体を有効成分として含み、かつ、医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

1 型糖尿病（T 1 D）を対象において診断する方法であって、前記対象の細胞を、免疫複合体の形成を許す条件のもと、請求項 2 に記載の高親和性実体と接触させることを含み、ただし、前記免疫複合体の所定の閾値を超える前記細胞の内部または表面での存在またはレベルが前記対象における前記 1 型糖尿病を示している方法。

【請求項 24】

1 型糖尿病 (T 1 D) を処置するために同定される医薬の製造における請求項 2 に記載の高親和性実体の使用。

【請求項 25】

主要組織適合性複合体 (M H C) クラス I I と、 I 型糖尿病関連自己抗原性ペプチドを含む複合体の存在および / またはレベルを検出するためのキットであって、請求項 2 に記載の高親和性実体を含むキット。

【請求項 26】

M H C クラス I I のベータ鎖の細胞外ドメインをコードする第 1 の核酸配列と、糖尿病関連自己抗原性ペプチドをコードする第 2 の核酸配列とを含む、単離されたポリヌクレオチドであって、前記第 2 の核酸配列が前記第 1 の核酸配列の上流に翻訳融合されるか、または、前記細胞外ドメインのアミノ酸 1 ~ 6 をコードする核酸配列の間に翻訳融合される、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 27】

前記糖尿病関連自己抗原性ペプチドは、前記 M H C クラス I I のベータ鎖の成熟型ポリペプチドの 3 番目のアミノ酸と 4 番目のアミノ酸との間においてベータ鎖に共有結合により結合する、請求項 3 に記載の単離された複合体。