

【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MHCクラスII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14】

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15】

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213）、プロインスリン（配列番号223）、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD；配列番号214）、インスリノーマ関連タンパク質2（IA-2；配列番号215）、IA-2（配列番号221）、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（IGRPイソ型1；配列番号216）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（IGRPイソ型2；配列番号217）、クロモグラニンA（ChgA）（配列番号218）、亜鉛トランスポーター8（ZnT8；配列番号219）、熱ショックタンパク質-60（HSP-60；配列番号220）、熱ショックタンパク質-70（HSP-70；配列番号271および配列番号224）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16】

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157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30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17】

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157、配列番号260および配列番号267～配列番号268からなる群から選択される、請求項1または15に記載の単離された複合体。

#### 【請求項18】

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（GAD）の自己抗原性ペプチドである、請求項1または15に記載の単離された複合体。

#### 【請求項19】

前記抗原結合ドメインは、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、請求項2に記載の単離された高親和性実体。

#### 【請求項20】

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21】

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22】

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23】

1型糖尿病（T1D）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 2 4】**

1型糖尿病（T1D）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 2 5】**

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 2 6】**

MHCクラスII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 2 7】**

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。