

【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 4 年 6 月 2 日(2022.6.2)

【公開番号】特開 2021-137024(P2021-137024A)

【公開日】令和 3 年 9 月 16 日(2021.9.16)

【年通号数】公開・登録公報 2021-044

【出願番号】特願 2021-95192(P2021-95192)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/85(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

20

C 1 2 N 5/0784(2010.01)

C 1 2 N 5/0786(2010.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/85 Z

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

30

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0784

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

40

【提出日】令和 4 年 5 月 25 日(2022.5.25)

【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】

局在化ドメインに連結した抗体をコードする組換え核酸分子であって、前記抗体が

(1) C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 T C R 、 T C R 、 T C R 、又は C D 3 か 50

ら成る群から選択される C D 3 / T 細胞受容体 (T C R) 複合体中の因子、
 (2) プログラム細胞死タンパク質 1 (P D - 1)、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク
 質 4 (C T L A - 4)、T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有 3 (T i m 3)、
 キラー免疫グロブリン様受容体 (K I R) 2 D L 1、K I R 2 D L 2 / D L 3 及び N K G
 2 A から成る群から選択される、免疫応答を下方制御する受容体、又は
 (3) C D 7、C D 2 又は C D 3 0 から選択される分子、
 に結合し、前記局在化ドメインに連結した抗体が、前記因子又は受容体の細胞表面発現を
 下方制御する、組換え核酸分子。

【請求項 2】

前記抗体が、単鎖可変断片 (s c F v) である、請求項 1 に記載の操作された免疫細胞。 10

【請求項 3】

C D 3 に結合する前記抗体または s c F V が、配列番号 1 2 と少なくとも 9 0 % の配列
 同一性を有する可変重鎖 (V H) 及び配列番号 1 3 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有
 する可変軽鎖 (V L) を含み、あるいは任意に、

C D 7 に結合する前記抗体または s c F V が、配列番号 1 6 を含む可変重鎖 (V H) 及び
 配列番号 1 7 を含む可変軽鎖 (V L)

を含むか、又は配列番号 2 0 を含む可変重鎖 (V H) 及び配列番号 2 1 を含む可変軽鎖 (V L) を含み、あるいは任意に、

N K G 2 A に結合する前記抗体または s c F V が、配列番号 3 2 と少なくとも 9 0 % の配
 列同一性を有する可変重鎖 (V H) 及び配列番号 3 3 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を
 有する可変軽鎖 (V L) を含み、あるいは任意に、 20

K I R 2 D L 1、K I R 2 D L 2 又は K I R 2 D L 3 に結合する前記抗体または s c F V
 が、配列番号 3 6 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する可変重鎖 (V H) 及び配列番
 号 3 7 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する可変軽鎖 (V L) を含む、請求項 1 又は
 2 に記載の組換え核酸分子。

【請求項 4】

前記局在化ドメインが、小胞体 (E R) またはゴルジ保持配列；プロテオソーム局在化配
 列；C D 8 、C D 8 、4 - 1 B B、C D 2 8、C D 3 4、C D 4、F c R I 、C
 D 1 6、O X 4 0、C D 3 、C D 3 、C D 3 、C D 3 、T C R 、C D 3 2、C
 D 6 4、V E G F R 2、F A S、または F G F R 2 B に由来する膜貫通ドメイン配列を含 30
 む、請求項 1 に記載の組換え核酸分子。

【請求項 5】

前記 E R またはゴルジ保持配列が、アミノ酸配列 K D E L (配列番号 4)、K K X X (配
 列番号 9)、K X D / E (配列番号 1 0)、または Y Q R L (配列番号 1 1) を含み、こ
 こで、X は、任意のアミノ酸であり、あるいは前記プロテオソーム局在化配列が、P E S
 T モチーフを含む、請求項 4 に記載の組換え核酸分子。

【請求項 6】

免疫活性化受容体をコードするヌクレオチドを含む第 2 の核酸をさらに含む、請求項 1 に
 記載の組換え核酸分子。

【請求項 7】

前記免疫活性化受容体がキメラ抗原受容体 (C A R) を含み、当該 C A R が、第 2 の抗体
 、同時刺激ドメイン及び刺激ドメインを含む、請求項 6 に記載の組換え核酸分子。 40

【請求項 8】

前記 C A R が抗 C D 1 9 - 4 - 1 B B - C D 3 である、請求項 7 に記載の組換え核酸分
 子。

【請求項 9】

局在化ドメインに連結した抗体と第 2 の抗体が同じポリペプチドに結合する、請求項 6 に
 記載の組換え核酸分子。

【請求項 1 0】

前記ポリペプチドが C D 7 である、請求項 9 に記載の組換え核酸分子。 50

【請求項 1 1】

(a) キメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含む第 1 の核酸と、(b) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の、局在化ドメインに連結した抗体をコードするヌクレオチド配列を含む第 2 の核酸と、を含む、バイシストロニック構築物。

【請求項 1 2】

第 1 の核酸と第 2 の核酸との間に内部リボソーム侵入部位 (IRES) または 2 A ペプチド - コード領域部位をさらに含む、請求項 1 1 に記載のバイシストロニック構築物。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の組換え核酸分子を含む、操作された免疫細胞。

【請求項 1 4】

前記操作された免疫細胞が、操作された T 細胞、操作されたナチュラルキラー (NK) 細胞、操作された NK / T 細胞、操作された単球、操作されたマクロファージ、又は操作された樹状細胞である、請求項 1 3 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 又は 1 4 に記載の操作された免疫細胞を生成するためのインビトロの方法であって、

免疫細胞に、(a) キメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含む第 1 の核酸と、(b) 局在化ドメインに連結した抗体をコードするヌクレオチド配列を含む第 2 の核酸とを導入する工程を含み、前記抗体が、

CD 3 、TCR 、TCR 、TCR 、CD 3 、CD 3 、又は CD 3 から選択される CD 3 / T 細胞受容体 (TCR) 複合体中の因子、あるいは

プログラム細胞死タンパク質 1 (PD - 1)、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA - 4)、T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有 3 (Tim 3)、キラー免疫グロブリン様受容体 (KIR) 2DL 1、KIR 2DL 2 / DL 3 及び NKG 2 A から成る群から選択される、免疫応答を下方制御する受容体、

に結合し、前記局在化ドメインに連結した抗体が、前記因子又は受容体の細胞表面発現を下方制御し、それによって操作された免疫細胞を生成する、方法。

【請求項 1 6】

対象における癌の治療に使用するための、請求項 1 3 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 7】

前記細胞が、静脈内注入、動脈内注入、腫瘍への直接注射及び / または手術後の腫瘍母地の灌流、人工スカフォールドにおける腫瘍部位での移植、髄腔内投与、または眼内投与によって前記対象に投与するのに適している、請求項 1 6 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 1 8】

前記癌が、固形腫瘍または血液学的悪性腫瘍である、請求項 1 6 に記載の操作された免疫細胞。

10

20

30

40

50