

【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 3 年 7 月 29 日 (2021.7.29)

【公表番号】特表 2020-524149 (P2020-524149A)

【公表日】令和 2 年 8 月 13 日 (2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報 2020-032

【出願番号】特願 2019-569878 (P2019-569878)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 39/395 A

A 6 1 K 39/395 H

C 1 2 N 15/09 1 1 0

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/686 Z

C 1 2 Q 1/6851 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 17 日 (2021.6.17)

【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】

対象における制御性 T 細胞 ( T r e g ) 及び / または制御性 B 細胞 ( B r e g ) の数及び / または阻害性免疫活性の選択的修飾方法における使用のための組成物であって、前記 T r e g 及び / または B r e g によって発現される T A C I 受容体タンパク質と A P R I

Lリガンドとの相互作用を調節する少なくとも1つの薬剤を含む組成物、あるいは

対象における制御性T細胞（T r e g）及び／または制御性B細胞（B r e g）の数及び／または阻害性免疫活性の選択的修飾方法のための医薬の製造における、前記T r e g及び／またはB r e gによって発現されるT A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの相互作用を調節する前記少なくとも1つの薬剤の使用。

【請求項2】

a) 前記少なくとも1つの薬剤が、前記T r e g及び／またはB r e gによって発現される前記T A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの間の相互作用を下方制御することにより、前記T r e g及び／またはB r e gの数が減少される及び／または前記T r e g及び／またはB r e gの阻害性免疫活性が減少されるようにし、任意選択で、I L 1 0、P D - L 1、及び／またはM C L A、B c 1 - 2、B c 1 - x L、C C N D 1、C C N D 2、及び／またはB I R C 3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が減少される；ならびに／あるいは

b) 前記少なくとも1つの薬剤が、小分子阻害剤、C R I S P RガイドRNA（g R N A）、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣体阻害剤、アプタマー、または抗体である、

請求項1に記載の組成物あるいは使用。

【請求項3】

a) 前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA（s i R N A）、C R I S P R RNA（c r R N A）、低分子ヘアピン型RNA（s h R N A）、マイクロRNA（m i R N A）、またはp i w i相互作用性RNA（p i R N A）である；

b) 前記RNA干渉剤がC R I S P RガイドRNA（g R N A）である；

c) 前記少なくとも1つの薬剤が、前記T A C I受容体または前記A P R I Lリガンドに特異的に結合する遮断抗体またはその抗原結合断片を含む；

d) 前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである；

e) 前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、F cドメインを含み、及び／またはF v、F a v、F（a b'）2、F a b'、d s F v、s c F v、s c（F v）2、及びダイアボディ断片からなる群から選択される；

f) 前記抗体またはその抗原結合断片が、細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされている；ならびに／あるいは

g) 前記細胞傷害性薬剤が、化学療法剤、生物学的薬剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、

請求項2に記載の組成物あるいは使用。

【請求項4】

前記方法が、S T I N G経路の阻害剤を前記対象に投与することをさらに含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物あるいは使用。

【請求項5】

a) 前記少なくとも1つの薬剤が、前記T r e g及び／またはB r e gによって発現される前記T A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの間の相互作用を上方制御することにより、前記T r e g及び／またはB r e gの数が増加される及び／または前記T r e g及び／またはB r e gの阻害性免疫活性が増加されるようにし、任意選択で、I L 1 0、P D - L 1、及び／またはM C L A、B c 1 - 2、B c 1 - x L、C C N D 1、C C N D 2、及び／またはB I R C 3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が増加される；

b) 前記少なくとも1つの薬剤が、A P R I Lリガンドポリペプチドもしくはその断片、A P R I Lポリペプチドもしくはその断片、前記T A C I受容体もしくは前記A P R I Lリガンドに特異的に結合する活性化抗体もしくはその抗原結合断片、または前記T A C I受容体及び前記A P R I Lリガンドの両方に特異的に結合する抗体をコードする、核酸

分子である；

c) 前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである；

d) 前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、Fcドメインを含み、及び/またはFv、Fav、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)<sub>2</sub>、及びダイアボディ断片からなる群から選択される；

e) 前記APRILリガンドポリペプチドまたはその断片が融合タンパク質である；ならびに/あるいは

f) 前記APRILリガンドポリペプチドまたはその断片が、Fcドメインに融合されている、

請求項1に記載の組成物あるいは使用。

【請求項6】

前記方法が、

a) STING経路の活性化剤を前記対象に投与すること；

b) 少なくとも1つの免疫療法薬を前記対象に投与すること；ならびに/あるいは

c) 前記がんを治療するための少なくとも1つの追加の治療剤またはレジメンを前記対象に投与すること；ならびに/あるいは

d) BCMAのモジュレーターを前記対象に投与すること、あるいは前記Treg及び/またはBregをBCMAのモジュレーターと接触させること

をさらに含むことを特徴とする、請求項5に記載の組成物あるいは使用。

【請求項7】

a) STING経路の前記活性化剤がSTINGアゴニストである；

b) 前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される；

c) 前記免疫チェックポイントが、CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、ICOS、HVEM、PD-L2、CD160、gp49B、PIR-B、KIRファミリー受容体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、GITR、4-1BB、OX-40、BTLA、SIRPアルファ(CD47)、CD48、2B4(CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、HHLA2、ブチロフィリン、IDO1、IDO2、及びA2aRからなる群から選択される；

d) 前記薬剤が、単独であるいはSTING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び/または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、i) Tconの数及び/または免疫活性を顕著に調節しない、及び/またはii) 前記Treg及び/またはBregにおける免疫調節性サイトカイン産生を調節する；

e) 前記対象ががんを有し、前記薬剤が、単独であるいはSTING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び/または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、前記がんにおける増殖性細胞の数を低減し、及び/または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減し、任意選択で、前記方法は、臨床的有用率、死亡までの生存期間、病理学的完全奏効、病理学的奏効の半定量的尺度、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的病勢安定、無再発生存期間、無転移生存期間、無病生存期間、循環腫瘍細胞の減少、循環マーカー応答、及びRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準によって測定される、APRILリガンドとの前記Treg及び/またはBregによって発現される前記TACI受容体タンパク質を調節する前記薬剤に対する応答性を決定することを含む；

f) 前記方法において、前記薬剤、STING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤、免疫療法薬、及び/または少なくとも1つの追加の治療剤が、Treg及び/またはBregを含有する微小環境に非全身的に投与されることを特徴とする；

g) 前記Tregが、CD4+CD25+、CD4+FOXP3+、CD4+FoxP

3 + I L 1 0 +、C D 4 + F o x P 3 高 I L 1 0 高、及び/またはC D 4 + C D 2 5 高 F O X P 3 + T r e gを含む；

h) 前記B r e gが、C D 1 9 + C D 2 4 高C D 3 8 高B r e gを含む；

i) 前記T c o nが、C D 4 + C D 2 5 - T c o nを含む；

j) 前記対象が、免疫応答の上方制御が有益であろう病態を有する；

k) 前記対象が、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、気道寛容の機能障害に関連する喘息、及び免疫抑制性疾患からなる群から選択される病態を有する；

l) 前記対象ががんを有するか、または細胞集団ががん細胞を含む；

m) 前記がんが多発性骨髄腫である；

n) 前記がんが前記がんの動物モデルであり、任意選択で、前記動物モデルがマウスモデルである；ならびに/あるいは

o) 前記対象が哺乳動物、マウスまたはヒトである、

請求項6に記載の組成物あるいは使用。

【請求項8】

T r e g及び/またはB r e gの数及び/または阻害性免疫活性の選択的修飾方法における使用のための組成物であって、前記T r e g及び/またはB r e gによって発現されるT A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの相互作用を調節する少なくとも1つの薬剤を含む組成物、あるいは

T r e g及び/またはB r e gの数及び/または阻害性免疫活性の選択的修飾方法のための医薬の製造における、前記T r e g及び/またはB r e gによって発現されるT A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの相互作用を調節する少なくとも1つの薬剤の使用であって、

前記方法は、前記T r e g及び/またはB r e gの数及び/または阻害性免疫活性が選択的に修飾されるように、前記少なくとも1つの薬剤と、前記T r e g及び/またはB r e gを接触させることを含むことを特徴とする、組成物あるいは使用。

【請求項9】

a) 前記少なくとも1つの薬剤が、前記T r e g及び/またはB r e gによって発現される前記T A C I受容体タンパク質とA P R I Lリガンドとの間の相互作用を下方制御することにより、前記T r e g及び/またはB r e gの数が減少される及び/または前記T r e g及び/またはB r e gの阻害性免疫活性が減少されるようにし、任意選択で、I L 1 0、P D - L 1、及び/またはM C L A、B c 1 - 2、B c 1 - x L、C C N D 1、C C N D 2、及び/またはB I R C 3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が減少される；ならびに/あるいは

b) 前記少なくとも1つの薬剤が、小分子阻害剤、C R I S P RガイドRNA ( g R N A)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣体阻害剤、アプタマー、または抗体である、

請求項8に記載の組成物あるいは使用。

【請求項10】

a) 前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA ( s i R N A)、C R I S P R RNA ( c r R N A)、低分子ヘアピン型RNA ( s h R N A)、マイクロRNA ( m i R N A)、またはp i w i相互作用性RNA ( p i R N A)である；

b) 前記RNA干渉剤がC R I S P RガイドRNA ( g R N A)である；

c) 前記薬剤が、前記T A C I受容体または前記A P R I Lリガンドに特異的に結合する遮断抗体またはその抗原結合断片を含む；

d) 前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである；

e) 前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、F cドメインを含み、及び/またはF v、F a v、F ( a b ' ) 2、F a b '、d s F v、s c F v、s c ( F v ) 2、及びダイアボディ断片からなる群から選択される

i

f) 前記抗体またはその抗原結合断片が、細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされている；ならびに／あるいは

g) 前記細胞傷害性薬剤が、化学療法剤、生物学的薬剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、

請求項 9 に記載の組成物あるいは使用。

【請求項 11】

前記方法が、S T I N G 経路の阻害剤を前記対象に投与することをさらに含むことを特徴とする、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物あるいは使用。

【請求項 12】

a) 前記薬剤が、前記 T r e g 及び／または B r e g によって発現される前記 T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの間の相互作用を上方制御することにより、前記 T r e g 及び／または B r e g の数が増加される及び／または前記 T r e g 及び／または B r e g の阻害性免疫活性が増加されるようにし、任意選択で、I L 10、P D - L 1、及び／または M C L A、B c 1 - 2、B c 1 - x L、C C N D 1、C C N D 2、及び／または B I R C 3 等の 1 つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が増加される；

b) 前記少なくとも 1 つの薬剤が、A P R I L リガンドポリペプチドもしくはその断片、A P R I L ポリペプチドもしくはその断片、前記 T A C I 受容体もしくは前記 A P R I L リガンドに特異的に結合する活性化抗体もしくはその抗原結合断片、または前記 T A C I 受容体及び前記 A P R I L リガンドの両方に特異的に結合する抗体をコードする、核酸分子である；

c) 前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである；

d) 前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、F c ドメインを含み、及び／または F v、F a v、F ( a b ' ) 2、F a b '、d s F v、s c F v、s c ( F v ) 2、及びダイアボディ断片からなる群から選択される；

i

e) 前記 A P R I L リガンドポリペプチドまたはその断片が融合タンパク質である；ならびに／あるいは

f) 前記 A P R I L リガンドポリペプチドまたはその断片が、F c ドメインに融合されている、

請求項 8 に記載の組成物あるいは使用。

【請求項 13】

前記方法が、

a) S T I N G 経路の活性化剤を前記対象に投与すること；

b) 前記 T r e g 及び／または B r e g を少なくとも 1 つの免疫療法薬と接触させること；ならびに／あるいは

c) 前記がん細胞を少なくとも 1 つの追加のがん治療剤またはレジメンと接触させること；ならびに／あるいは

d) B C M A のモジュレーターを前記対象に投与すること、あるいは前記 T r e g 及び／または B r e g を B C M A のモジュレーターと接触させること

をさらに含むことを特徴とする、請求項 12 に記載の組成物あるいは使用。

【請求項 14】

a) S T I N G 経路の前記活性化剤が S T I N G アゴニストである；

b) 前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される；

c) 前記免疫チェックポイントが、C T L A - 4、P D - 1、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、P D - L 1、B 7 - H 4、B 7 - H 6、I C O S、H V E M、P D - L 2、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリー受容体、T I M - 1、T I M - 3、T I M - 4、L A G - 3、G I T R、4 - I B B、O X - 4 0、B T L A、S I R

P アルファ ( C D 4 7 )、C D 4 8、2 B 4 ( C D 2 4 4 )、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T、H H L A 2、プチロフィリン、I D O、I D O 2、及び A 2 a R からなる群から選択される；

d ) 前記薬剤が、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、T c o n の存在下で前記 T r e g 及び / または B r e g と接触し、i ) 前記 T c o n の数及び / または免疫活性を顕著に調節しない、及び / または i i ) 前記 T r e g 及び / または B r e g における免疫調節性サイトカイン産生を調節する；

e ) 前記薬剤が、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、T c o n 及びがん細胞の存在下で前記 T r e g 及び / または B r e g と接触し、前記薬剤が、単独であるいは前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、前記がんにおける増殖性細胞の数を低減し、及び / または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減する；

f ) 前記薬剤、S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤、または免疫療法薬、及び / または少なくとも 1 つの追加の治療剤が、前記 T r e g、B r e g、T c o n、及び / またはがん細胞とインビトロまたはエキスピボで接触する；

g ) 前記 T r e g が、C D 4 + C D 2 5 +、C D 4 + F O X P 3 +、C D 4 + F o x P 3 + I L 1 0 +、C D 4 + F o x P 3 高 I L 1 0 高、及び / または C D 4 + C D 2 5 高 F O X P 3 + T r e g を含む；

h ) 前記 B r e g が、C D 1 9 + C D 2 4 高 C D 3 8 高 B r e g を含む；

i ) 前記 T c o n が、C D 4 + C D 2 5 - T c o n を含む；

j ) 前記対象が、免疫応答の上方制御が有益であろう病態を有する；

k ) 前記対象が、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、気道寛容の機能障害に関連する喘息、及び免疫抑制性疾患からなる群から選択される病態を有する；

l ) 前記対象ががんを有するか、または細胞集団ががん細胞を含む；

m ) 前記がんが多発性骨髄腫である；

n ) 前記がんが前記がんの動物モデルであり、任意選択で、前記動物モデルがマウスモデルである；ならびに / あるいは

o ) 前記対象が哺乳動物、マウスまたはヒトである、  
請求項 1 3 に記載の組成物あるいは使用。

#### 【請求項 1 5】

T r e g 及び / または B r e g の数及び / または阻害性免疫活性を選択的に修飾する薬剤についてスクリーニングするための細胞ベースのアッセイであって、T r e g 及び / または B r e g を試験薬と接触させることと、前記試験薬が前記 T r e g 及び / または B r e g によって発現される T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの相互作用を調節する能力を決定することとを含み、前記 T r e g 及び / または B r e g によって発現される T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの相互作用を調節する試験薬が、前記 T r e g 及び / または B r e g の数及び / または阻害性免疫活性を選択的に修飾し、前記細胞ベースのアッセイは、ヒトにおいてではない、前記細胞ベースのアッセイ。

#### 【請求項 1 6】

前記接触させる工程がインビボ、エキスピボ、またはインビトロで起こる、請求項 1 5 に記載の細胞ベースのアッセイ。

#### 【請求項 1 7】

a ) 前記 T r e g 及び / または B r e g を S T I N G 経路の阻害剤または活性化剤と接触させること；

b ) 前記 T r e g 及び / または B r e g を少なくとも 1 つの免疫療法薬と接触させること；

c ) 前記 T r e g 及び / または B r e g を、T c o n の存在下で、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせ

てのいずれかでの前記試験薬と接触させることと、i) 前記 T c o n の数及び / または免疫活性における顕著な調節の欠如、及び / または i i ) 前記 T r e g 及び / または B r e g における免疫調節性サイトカイン産生の調節を決定することと；

d) 前記 T r e g 及び / または B r e g を、T c o n 及びがん細胞の存在下で、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかでの前記試験薬と接触させることと、増殖性がん細胞の数の低減及び / または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズの低減を決定することと；  
ならびに / あるいは

e) 前記がん細胞を少なくとも 1 つの追加のがん治療剤またはレジメンと接触させることと

をさらに含む、請求項 1 5 または 1 6 に記載の細胞ベースのアッセイ。

【請求項 1 8】

a) S T I N G 経路の前記活性化剤が S T I N G アゴニストである；

b) 前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される；

c) 前記免疫チェックポイントが、C T L A - 4、P D - 1、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、P D - L 1、B 7 - H 4、B 7 - H 6、I C O S、H V E M、P D - L 2、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリー受容体、T I M - 1、T I M - 3、T I M - 4、L A G - 3、G I T R、4 - I B B、O X - 4 0、B T L A、S I R P アルファ ( C D 4 7 )、C D 4 8、2 B 4 ( C D 2 4 4 )、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T、H H L A 2、ブチロフィリン、I D O 1、I D O 2、及び A 2 a R からなる群から選択される；

d) 前記 T r e g が、C D 4 + C D 2 5 +、C D 4 + F O X P 3 +、C D 4 + F o x P 3 + I L 1 0 +、C D 4 + F o x P 3 高 I L 1 0 高、及び / または C D 4 + C D 2 5 高 F O X P 3 + T r e g を含む；

e) 前記 B r e g が、C D 1 9 + C D 2 4 高 C D 3 8 高 B r e g を含む；  
ならびに / あるいは

f) 前記 T c o n が、C D 4 + C D 2 5 - T c o n を含む；

請求項 1 7 に記載の細胞ベースのアッセイ。

【請求項 1 9】

前記対象が、免疫応答の上方制御が有益であろう病態を有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の細胞ベースのアッセイ、使用あるいは組成物。

【請求項 2 0】

a) 前記対象が、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、気道寛容の機能障害に関連する喘息、及び免疫抑制性疾患からなる群から選択される病態を有する；

b) 前記対象ががんを有するか、または細胞集団ががん細胞を含む；

c) 前記がんが多発性骨髄腫である；

d) 前記がんが前記がんの動物モデルであり、任意選択で、前記動物モデルがマウスモデルである；  
ならびに / あるいは

e) 前記対象が哺乳動物、マウスまたはヒトである、

請求項 1 9 に記載の細胞ベースのアッセイ。

【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 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

別の実施形態では、T r e g は、C D 4 + C D 2 5 +、C D 4 + F O X P 3 +、及び / または C D 4 + C D 2 5 + F O X P 3 + T r e g、例えば、C D 4 + C D 2 5 高 F O X

P3 + Tregを含む。別の実施形態では、Tregは、CD8 + CD25 + FOXP3 + Tregを含む。依然として別の実施形態では、Bregは、CD19 + CD24 + CD38 + Breg、例えば、CD19 + CD24<sup>高</sup>CD38<sup>高</sup>Bregを含む。なお別の実施形態では、Tconは、CD4 + CD25 - Tconを含む。別の実施形態では、対象は、免疫応答の上方制御が有益であろう病態を有する。依然として別の実施形態では、対象は、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、気道寛容の機能障害に関連する喘息、及び免疫抑制性疾患からなる群から選択される病態を有する。なお別の実施形態では、対象はがんを有するか、または細胞集団ががん細胞を含む。別の実施形態では、がんは多発性骨髄腫である。依然として別の実施形態では、がんはがんの動物モデルであり、任意選択で、動物モデルはマウスモデルである。なお別の実施形態では、対象は哺乳動物である。別の実施形態では、哺乳動物はマウスまたはヒトである。依然として別の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

#### (項目1)

対象における制御性T細胞(Treg)及び/または制御性B細胞(Breg)の数及び/または阻害性免疫活性の選択的修飾方法であって、前記Treg及び/またはBregによって発現されるTACI受容体タンパク質とAPRILリガンドとの相互作用を調節することにより、前記Treg及び/またはBregの数及び/または阻害性免疫活性が選択的に修飾されるようにする、治療上有効量の少なくとも1つの薬剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

#### (項目2)

前記薬剤が、前記Treg及び/またはBregによって発現される前記TACI受容体タンパク質とAPRILリガンドとの間の相互作用を下方制御することにより、前記Treg及び/またはBregの数が減少される及び/または前記Treg及び/またはBregの阻害性免疫活性が減少されるようにし、任意選択で、IL10、PD-L1、及び/またはMCL1、Bcl-2、Bcl-xL、CCND1、CCND2、及び/またはBIRC3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が減少される、項目1に記載の方法。

#### (項目3)

前記薬剤が、小分子阻害剤、CRISPRガイドRNA(gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣体阻害剤、アプタマー、または抗体である、項目2に記載の方法。

#### (項目4)

前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA(siRNA)、CRISPR RNA(crRNA)、低分子ヘアピン型RNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、またはpiwi相互作用性RNA(piRNA)である、項目3に記載の方法。

#### (項目5)

前記RNA干渉剤がCRISPRガイドRNA(gRNA)である、項目3に記載の方法。

#### (項目6)

前記薬剤が、前記TACI受容体または前記APRILリガンドに特異的に結合する遮断抗体またはその抗原結合断片を含む、項目3に記載の方法。

#### (項目7)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである、項目6に記載の方法。

#### (項目8)

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、Fcドメインを含み、及び/またはFv、Fav、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)<sub>2</sub>、及びダイアボディ断片からなる群から選択される、項目6または7に記載の方法。

( 項目 9 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされている、項目 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 0 )

前記細胞傷害性薬剤が、化学療法剤、生物学的薬剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 1 )

S T I N G 経路の阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記薬剤が、前記 T r e g 及び / または B r e g によって発現される前記 T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの間の相互作用を上方制御することにより、前記 T r e g 及び / または B r e g の数が増加される及び / または前記 T r e g 及び / または B r e g の阻害性免疫活性が増加されるようにし、任意選択で、I L 1 0、P D - L 1、及び / または M C L A、B c l - 2、B c l - x L、C C N D 1、C C N D 2、及び / または B I R C 3 等の 1 つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が増加される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記薬剤が、A P R I L リガンドポリペプチドもしくはその断片、A P R I L ポリペプチドもしくはその断片、前記 T A C I 受容体もしくは前記 A P R I L リガンドに特異的に結合する活性化抗体もしくはその抗原結合断片、または前記 T A C I 受容体及び前記 A P R I L リガンドの両方に特異的に結合する抗体をコードする、核酸分子である、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、F c ドメインを含み、及び / または F v、F a v、F ( a b ' ) 2、F a b '、d s F v、s c F v、s c ( F v ) 2、及びダイアボディ断片からなる群から選択される、項目 1 3 または 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記 A P R I L リガンドポリペプチドまたはその断片が融合タンパク質である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記 A P R I L リガンドポリペプチドまたはその断片が、F c ドメインに融合されている、項目 1 6 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

S T I N G 経路の活性化剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 9 )

S T I N G 経路の前記活性化剤が S T I N G アゴニストである、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

少なくとも 1 つの免疫療法薬を前記対象に投与することをさらに含む、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記免疫チェックポイントが、CTLA - 4、PD - 1、VISTA、B7 - H2、B7 - H3、PD - L1、B7 - H4、B7 - H6、ICOS、HVEM、PD - L2、CD160、gp49B、PIR - B、KIRファミリー受容体、TIM - 1、TIM - 3、TIM - 4、LAG - 3、GITR、4 - 1BB、OX - 40、BTLA、SIRPアルファ(CD47)、CD48、2B4(CD244)、B7.1、B7.2、ILT - 2、ILT - 4、TIGIT、HHLA2、プチロフィリン、IDO1、IDO2、及びA2aRからなる群から選択される、項目21に記載の方法。

( 項目 2 3 )

前記薬剤が、単独であるいはSTING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び/または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、i) Tconの数及び/または免疫活性を顕著に調節しない、及び/またはii) 前記Treg及び/またはBregにおける免疫調節性サイトカイン産生を調節する、項目1～22のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記対象ががんを有し、前記薬剤が、単独であるいはSTING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び/または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、前記がんにおける増殖性細胞の数を低減し、及び/または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減し、任意選択で、臨床的有用率、死亡までの生存期間、病理学的完全奏効、病理学的奏効の半定量的尺度、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的病勢安定、無再発生存期間、無転移生存期間、無病生存期間、循環腫瘍細胞の減少、循環マーカー応答、及びRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準によって測定される、APRILリガンドとの前記Treg及び/またはBregによって発現される前記TACI受容体タンパク質を調節する前記薬剤に対する応答性を決定することである、項目1～23のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記がんを治療するための少なくとも1つの追加の治療剤またはレジメンを前記対象に投与することをさらに含む、項目24に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記薬剤、STING経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤、免疫療法薬、及び/または少なくとも1つの追加の治療剤が、Treg及び/またはBregを含有する微小環境に非全身的に投与される、項目1～25のいずれか1項に記載の方法。

( 項目 2 7 )

Treg及び/またはBregの数及び/または阻害性免疫活性の選択的修飾方法であって、前記Treg及び/またはBregによって発現されるTACI受容体タンパク質とAPRILリガンドとの相互作用を調節することにより、前記Treg及び/またはBregの数及び/または阻害性免疫活性が選択的に修飾されるようにする、少なくとも1つの薬剤と、前記Treg及び/またはBregを接触させることを含む、前記方法。

( 項目 2 8 )

前記薬剤が、前記Treg及び/またはBregによって発現される前記TACI受容体タンパク質とAPRILリガンドとの間の相互作用を下方制御することにより、前記Treg及び/またはBregの数が減少される及び/または前記Treg及び/またはBregの阻害性免疫活性が減少されるようにし、任意選択で、IL10、PD - L1、及び/またはMCLA、Bcl - 2、Bcl - xL、CCND1、CCND2、及び/またはBIRC3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が減少される、項目27に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記薬剤が、小分子阻害剤、CRISPRガイドRNA(gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣体阻害剤、アプタマー、または抗体である、項目28に記載の方法。

( 項目 3 0 )

前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA ( siRNA )、CRISPR RNA ( crRNA )、低分子ヘアピン型RNA ( shRNA )、マイクロRNA ( miRNA )、または piwi 相互作用性RNA ( piRNA )である、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記RNA干渉剤がCRISPRガイドRNA ( gRNA )である、項目29に記載の方法。

(項目32)

前記薬剤が、前記TACI受容体または前記APRILリガンドに特異的に結合する遮断抗体またはその抗原結合断片を含む、項目29に記載の方法。

(項目33)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである、項目32に記載の方法。

(項目34)

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、Fcドメインを含み、及び/またはFv、Fav、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)<sub>2</sub>、及びダイアボディ断片からなる群から選択される、項目32または33に記載の方法。

(項目35)

前記抗体またはその抗原結合断片が、細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされている、項目32～34のいずれか1項に記載の方法。

(項目36)

前記細胞傷害性薬剤が、化学療法剤、生物学的薬剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、項目35に記載の方法。

(項目37)

STING経路の阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目27～36のいずれか1項に記載の方法。

(項目38)

前記薬剤が、前記Treg及び/またはBregによって発現される前記TACI受容体タンパク質とAPRILリガンドとの間の相互作用を上方制御することにより、前記Treg及び/またはBregの数が増加される及び/または前記Treg及び/またはBregの阻害性免疫活性が増加されるようにし、任意選択で、IL10、PD-L1、及び/またはMCL1、Bcl-2、Bcl-xL、CCND1、CCND2、及び/またはBIRC3等の1つもしくは複数の成長もしくは生存遺伝子の発現が増加される、項目27に記載の方法。

(項目39)

前記薬剤が、APRILリガンドポリペプチドもしくはその断片、APRILポリペプチドもしくはその断片、前記TACI受容体もしくは前記APRILリガンドに特異的に結合する活性化抗体もしくはその抗原結合断片、または前記TACI受容体及び前記APRILリガンドの両方に特異的に結合する抗体をコードする、核酸分子である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、キメラ、ヒト化、複合型、またはヒトである、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能に標識され、エフェクタードメインを含み、Fcドメインを含み、及び/またはFv、Fav、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)<sub>2</sub>、及びダイアボディ断片からなる群から選択される、項目39または40に記載の方法。

(項目42)

前記APRILリガンドポリペプチドまたはその断片が融合タンパク質である、項目2

7 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記 A P R I L リガンドポリペプチドまたはその断片が、F c ドメインに融合されている、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

S T I N G 経路の活性化剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目 3 8 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

S T I N G 経路の前記活性化剤が S T I N G アゴニストである、項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記 T r e g 及び / または B r e g を少なくとも 1 つの免疫療法薬と接触させることをさらに含む、項目 2 7 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 7 )

前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記免疫チェックポイントが、C T L A - 4、P D - 1、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、P D - L 1、B 7 - H 4、B 7 - H 6、I C O S、H V E M、P D - L 2、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリー受容体、T I M - 1、T I M - 3、T I M - 4、L A G - 3、G I T R、4 - I B B、O X - 4 0、B T L A、S I R P アルファ ( C D 4 7 )、C D 4 8、2 B 4 ( C D 2 4 4 )、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T、H H L A 2、プチロフィリン、I D O、I D O 2、及び A 2 a R からなる群から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記薬剤が、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、T c o n の存在下で前記 T r e g 及び / または B r e g と接触し、i ) 前記 T c o n の数及び / または免疫活性を顕著に調節しない、及び / または i i ) 前記 T r e g 及び / または B r e g における免疫調節性サイトカイン産生を調節する、項目 2 7 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記薬剤が、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、T c o n 及びがん細胞の存在下で前記 T r e g 及び / または B r e g と接触し、前記薬剤が、単独であるいは前記免疫療法薬と組み合わせてのいずれかで、前記がんにおける増殖性細胞の数を低減し、及び / または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズを低減する、項目 2 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記がん細胞を少なくとも 1 つの追加のがん治療剤またはレジメンと接触させることをさらに含む、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 2 )

前記薬剤、S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤、または免疫療法薬、及び / または少なくとも 1 つの追加の治療剤が、前記 T r e g、B r e g、T c o n、及び / またはがん細胞とインビトロまたはエキスピボで接触する、項目 2 7 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 5 3 )

T r e g 及び / または B r e g の数及び / または阻害性免疫活性を選択的に修飾する薬剤についてスクリーニングするための細胞ベースのアッセイであって、T r e g 及び / または B r e g を試験薬と接触させることと、前記試験薬が前記 T r e g 及び / または B r

e g によって発現される T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの相互作用を調節する能力を決定することとを含み、前記 T r e g 及び / または B r e g によって発現される T A C I 受容体タンパク質と A P R I L リガンドとの相互作用を調節する試験薬が、前記 T r e g 及び / または B r e g の数及び / または阻害性免疫活性を選択的に修飾する、前記細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 4 )

前記接触させる工程がインビボ、エクスピボ、またはインビトロで起こる、項目 5 3 に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 5 )

前記 T r e g 及び / または B r e g を S T I N G 経路の阻害剤または活性化剤と接触させることをさらに含む、項目 5 3 または 5 4 に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 6 )

S T I N G 経路の前記活性化剤が S T I N G アゴニスト ( a g a o n i s t ) である、項目 5 5 に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 7 )

前記 T r e g 及び / または B r e g を少なくとも 1 つの免疫療法薬と接触させることをさらに含む、項目 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 8 )

前記免疫療法薬が、細胞ベースの免疫療法薬、がんワクチン、ウイルス、免疫チェックポイント阻害剤、及び免疫調節性サイトカインからなる群から選択される、項目 5 7 に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 5 9 )

前記免疫チェックポイントが、C T L A - 4、P D - 1、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、P D - L 1、B 7 - H 4、B 7 - H 6、I C O S、H V E M、P D - L 2、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリー受容体、T I M - 1、T I M - 3、T I M - 4、L A G - 3、G I T R、4 - I B B、O X - 4 0、B T L A、S I R P アルファ ( C D 4 7 )、C D 4 8、2 B 4 ( C D 2 4 4 )、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T、H H L A 2、プチロフィリン、I D O 1、I D O 2、及び A 2 a R からなる群から選択される、項目 5 8 に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 0 )

前記 T r e g 及び / または B r e g を、T c o n の存在下で、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせたのいずれかでの前記試験薬と接触させることと、i ) 前記 T c o n の数及び / または免疫活性における顕著な調節の欠如、及び / または i i ) 前記 T r e g 及び / または B r e g における免疫調節性サイトカイン産生の調節を決定することとをさらに含む、項目 5 3 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 1 )

前記 T r e g 及び / または B r e g を、T c o n 及びがん細胞の存在下で、単独であるいは S T I N G 経路の前記阻害剤もしくは前記活性化剤及び / または前記免疫療法薬と組み合わせたのいずれかでの前記試験薬と接触させることと、増殖性がん細胞の数の低減及び / または前記がん細胞を含む腫瘍の体積もしくはサイズの低減を決定することとをさらに含む、項目 5 3 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 2 )

前記がん細胞を少なくとも 1 つの追加のがん治療剤またはレジメンと接触させることをさらに含む、項目 5 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 3 )

前記 T r e g が、C D 4 + C D 2 5 +、C D 4 + F O X P 3 +、C D 4 + F o x P 3 + I L 1 0 +、C D 4 + F o x P 3 高 I L 1 0 高、及び / または C D 4 + C D 2 5 高 F O X P 3 + T r e g を含む、項目 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 4 )

前記 B r e g が、C D 1 9 + C D 2 4 高 C D 3 8 高 B r e g を含む、項目 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 5 )

前記 T c o n が、C D 4 + C D 2 5 - T c o n を含む、項目 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 6 )

前記対象が、免疫応答の上方制御が有益であろう病態を有する、項目 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 7 )

前記対象が、がん、ウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、気道寛容の機能障害に関連する喘息、及び免疫抑制性疾患からなる群から選択される病態を有する、項目 6 6 に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 8 )

前記対象ががんを有するか、または細胞集団ががん細胞を含む、項目 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 6 9 )

前記がんが多発性骨髄腫である、項目 6 8 に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 7 0 )

前記がんが前記がんの動物モデルであり、任意選択で、前記動物モデルがマウスモデルである、項目 6 8 または 6 9 に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 7 1 )

前記対象が哺乳動物である、項目 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法または細胞ベースのアッセイ。

( 項目 7 2 )

前記哺乳動物がマウスまたはヒトである、項目 7 1 に記載の方法。

( 項目 7 3 )

前記哺乳動物がヒトである、項目 7 2 に記載の方法。

( 項目 7 4 )

B C M A のモジュレーターを前記対象に投与すること、あるいは前記 T r e g 及び / または B r e g を B C M A のモジュレーターと接触させることをさらに含む、項目 1 ~ 1 0 及び 2 7 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。