

【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30年10月4日(2018.10.4)

【公表番号】特表2017-526368(P2017-526368A)

【公表日】平成29年9月14日(2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2017-511675(P2017-511675)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 N | 15/09 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 9/14 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 19/00 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/15 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/19 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/21 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 5/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 38/46 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/60 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 35/17 | (2015.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|---------|
| C 1 2 N | 15/00 | Z N A A |
| C 1 2 N | 9/14 | |
| C 0 7 K | 19/00 | |
| C 1 2 N | 1/15 | |
| C 1 2 N | 1/19 | |
| C 1 2 N | 1/21 | |
| C 1 2 N | 5/10 | |
| A 6 1 K | 38/46 | |
| A 6 1 K | 47/60 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K | 39/395 | E |
| A 6 1 K | 39/395 | T |
| A 6 1 K | 35/17 | Z |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月22日(2018.8.22)

【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】

単離された改変型ヒトキヌレニナーゼ酵素であって、前記改変型酵素が、天然型ヒトキヌレニナーゼ（配列番号：8を参照）に比べて少なくとも1つの置換を有し、前記少なくとも1つの置換が、(a)A99、F306、及びA436；(d)A436；(e)A99、G112、F306、V339、I405、及びS408；(f)A99、I131、及びF249；(g)A99、I131、F249、及びE259；(h)A99、I131、F249、E259、及びF306；(i)A99及びF306；(j)A99、T138、F306、及びA436；(k)A99、G112、F306、L337、I405、及びS408；(l)A99、G112、F306、L337、V339、I405、及びS408；(m)A99、G112、F306、V339、I405、及びS408；(n)A99、G112、T138、V339、及びI405；(o)F306、L337、V339、I405、及びS408；(p)F71、A99、及びE259；(q)F71、A99、I131、E259、及びA282；(r)F71、A99、I131、E259、及びV303；(s)F71、A99、I131、F249、及びL322；(t)F71、E259、及びL322；(u)F71、F249、E259、及びV303；(v)G112、F306、L337、及びI405；(w)G112、F306、V339、及びI405；(y)G112、F306、V339、及びS408；(a')I110；(b')I110及びF306；(c')I131、F249、及びS274；(d')I131及びF249；(e')T138；(f')L59、G112、F306、V339、I405、及びS408；(g')H41、Q175、及びA436；並びに(h')T138及びA436からなる群より選択される位置にある、前記酵素。

【請求項2】

前記少なくとも1つの置換が、(a)A99S、F306L及びA436T；(b)F306M；(c)F306L；(d)A436T；(e)A99F、G112A、F306Y、V339A、I405L及びS408N；(f)A99I、I131V及びF249W；(g)A99I、I131V、F249W及びE259P；(h)A99I、I131V、F249W、E259P及びF306L；(i)A99S及びF306L；(j)A99S、T138S、F306L及びA436T；(k)A99V、G112A、F306Y、L337V、I405L及びS408N；(l)A99V、G112A、F306Y、L337V、V339A、I405F、及びS408N；(m)A99V、G112A、F306Y、V339A、I405L及びS408N；(n)A99V、G112A、T138S、V339A、及びI405F；(o)F306I、L337V、V339I、I405F及びS408T；(p)F71L、A99I及びE259P；(q)F71L、A99I、I131V、E259P及びA282P；(r)F71L、A99I、I131V、E259P及びV303S；(s)F71L、A99I、I131V、F249W及びL322P；(t)F71L、E259P及びL322P；(u)F71L、F249W、E259P及びV303S；(v)G112A、F306Y、L337V及びI405L；(w)G112A、F306Y、V339M及びI405L；(x)G112A、F306Y、V339S、I405L；(y)G112S、F306L、V339T及びS408T；(z)G112S、F306Y、V339T及びI405L；(a')I110L；(b')I110L及びF306L；(c')I131M、F249W、及びS274G；(d')I131V及びF249W；(e')T138S；(f')L59M、G112S、F306Y、V339A、I405L、及びS408N；(g')H41R、Q175L、及びA436T；並びに(h')T138S及びA436Tからなる群より選択される、請求項1に記載の酵素。

【請求項3】

単離された改変型ヒトキヌレニナーゼ酵素であって、前記改変型酵素が、天然型ヒトキヌレニナーゼ（配列番号：8を参照）に比べて少なくとも1つの置換を有し、前記少なくとも1つの置換が、(a)A99、F306、及びA436；(b)A99、G112、F306、L337、I405、S408；(c)G112、F306、L337、及び

I 4 0 5 ; (d) A 9 9 、 T 1 3 8 、 F 3 0 6 、 及び A 4 3 6 ; (e) A 9 9 、 G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 及び S 4 0 8 ; (f) A 9 9 及び F 3 0 6 ; (g) F 3 0 6 、 L 3 3 7 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 及び S 4 0 8 ; (h) G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 V 3 3 9 、 及び I 4 0 5 ; (i) G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 V 3 3 9 、 S 4 0 8 ; (k) F 7 1 、 A 9 9 、 G 1 1 2 、 T 1 3 8 、 F 3 0 6 、 L 3 3 7 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 S 4 0 8 、 及び A 4 3 6 ; (l) A 9 9 、 G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 L 3 3 7 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 及び S 4 0 8 ; (m) A 4 3 6 ; (n) A 9 9 、 G 1 1 2 、 T 1 3 8 、 V 3 3 9 、 及び I 4 0 5 ; (p) A 9 9 、 G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 I 4 0 5 、 S 4 0 8 、 及び A 4 3 6 ; (q) F 7 1 、 A 9 9 、 I 1 3 1 、 F 2 4 9 、 及び L 3 2 2 ; (r) A 9 9 、 I 1 3 1 、 F 2 4 9 、 E 2 5 9 、 及び F 3 0 6 ; (s) F 7 1 、 A 9 9 、 及び E 2 5 9 ; (t) F 7 1 、 A 9 9 、 S 1 6 7 、 及び E 2 5 9 ; (u) I 1 3 1 、 F 2 4 9 、 及び S 2 7 4 ; (v) L 5 9 、 G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 及び S 4 0 8 ; (w) I 1 1 0 及び F 3 0 6 ; (x) A 9 9 、 I 1 3 1 、 F 2 4 9 、 及び E 2 5 9 ; (y) F 7 1 、 E 2 5 9 、 及び L 3 2 2 ; (z) H 4 1 、 Q 1 7 5 、 及び A 4 3 6 ; (a') A 9 9 、 I 1 3 1 、 及び F 2 4 9 ; (b') I 1 3 1 及び F 2 4 9 ; (c') T 1 3 8 及び A 4 3 6 ; (d') T 1 3 8 ; (e') F 7 1 、 A 9 9 、 I 1 3 1 、 E 2 5 9 、 及び V 3 0 3 ; (f') A 9 9 、 G 1 1 2 、 F 3 0 6 、 V 3 3 9 、 I 4 0 5 、 及び S 4 0 8 ; (g') F 7 1 、 A 9 9 、 I 1 3 1 、 E 2 5 9 、 及び A 2 8 2 ; (h') F 7 1 、 F 2 4 9 、 E 2 5 9 、 及び V 3 0 3 ; (i') I 1 1 0 ; 並びに (j') F 3 0 6 からなる群より選択される位置にある、前記酵素。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの置換が、 (a) A 9 9 S 、 F 3 0 6 L 及び A 4 3 6 T ; (b) A 9 9 V 、 G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 L 3 3 7 V 、 I 4 0 5 L 、 S 4 0 8 N ; (c) G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 L 3 3 7 V 、 及び I 4 0 5 L ; (d) A 9 9 S 、 T 1 3 8 S 、 F 3 0 6 L 、 及び A 4 3 6 T ; (e) A 9 9 V 、 G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 A 、 I 4 0 5 L 、 及び S 4 0 8 N ; (f) A 9 9 S 及び F 3 0 6 L ; (g) F 3 0 6 I 、 L 3 3 7 V 、 V 3 3 9 I 、 I 4 0 5 F 、 及び S 4 0 8 T ; (h) G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 M 、 及び I 4 0 5 L ; (i) G 1 1 2 S 、 F 3 0 6 L 、 V 3 3 9 T 、 S 4 0 8 T ; (j) G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 S 、 I 4 0 5 L ; (k) F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 G 1 1 2 A 、 T 1 3 8 S 、 F 3 0 6 Y 、 L 3 3 7 V 、 V 3 3 9 I 、 I 4 0 5 L ； (l) A 9 9 V 、 G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 L 3 3 7 V 、 V 3 3 9 I 、 I 4 0 5 F 、 及び S 4 0 8 N ; (m) A 4 3 6 T ; (n) A 9 9 V 、 G 1 1 2 A 、 T 1 3 8 S 、 V 3 3 9 A 、 及び I 4 0 5 F ; (o) G 1 1 2 S 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 T 、 及び I 4 0 5 L ; (p) A 9 9 I 、 G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 I 4 0 5 L 、 S 4 0 8 N 、 及び A 4 3 6 T ; (q) F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 F 2 4 9 W 、 及び L 3 2 2 P ; (r) A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 F 2 4 9 W 、 E 2 5 9 P 、 及び F 3 0 6 L ; (s) F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 及び E 2 5 9 P ; (t) F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 S 1 6 7 T 、 及び E 2 5 9 P ; (u) I 1 3 1 M 、 F 2 4 9 W 、 及び S 2 7 4 G ; (v) L 5 9 M 、 G 1 1 2 S 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 A 、 I 4 0 5 L 、 及び S 4 0 8 N ; (w) I 1 1 0 L 及び F 3 0 6 L ; (x) A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 F 2 4 9 W 、 及び E 2 5 9 P ; (y) F 7 1 L 、 E 2 5 9 P 、 及び L 3 2 2 P ; (z) H 4 1 R 、 Q 1 7 5 L 、 及び A 4 3 6 T ; (a') A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 及び F 2 4 9 W ; (b') I 1 3 1 V 及び F 2 4 9 W ; (c') T 1 3 8 S 及び A 4 3 6 T ; (d') T 1 3 8 S ; (e') F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 E 2 5 9 P 、 及び V 3 0 3 S ; (f') A 9 9 F 、 G 1 1 2 A 、 F 3 0 6 Y 、 V 3 3 9 A 、 I 4 0 5 L 、 及び S 4 0 8 N ; (g') F 7 1 L 、 A 9 9 I 、 I 1 3 1 V 、 E 2 5 9 P 、 及び A 2 8 2 P ; (h') F 7 1 L 、 F 2 4 9 W 、 E 2 5 9 P 、 及び V 3 0 3 S ; (i') I 1 1 0 L ; 並びに (j') F 3 0 6 Y からなる群より選択される、請求項 3 に記載の酵素。

【請求項 5】

異種ペプチドセグメントを更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の酵素。

【請求項 6】

ポリエチレングリコール(PEG)と結合している、請求項1～4のいずれか一項に記載の酵素。

【請求項 7】

1つ以上のLysまたはCys残基を介してPEGと結合している、請求項1～4のいずれか一項に記載の酵素。

【請求項 8】

請求項1～4のいずれか一項に記載の酵素をコードするスクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項 9】

細菌、真菌、昆虫、または哺乳類における発現についてコドン最適化されている、請求項8に記載の核酸。

【請求項 10】

請求項8に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 11】

請求項8に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 12】

細菌細胞、真菌細胞、昆虫細胞、または哺乳類細胞である、請求項11に記載の宿主細胞。

【請求項 13】

製薬上許容できる担体の中に請求項1～4のいずれか一項に記載のキヌレニナーゼを含む、医薬製剤。

【請求項 14】

前記キヌレニナーゼが異種ペプチドセグメントを更に含む、請求項13に記載の製剤。

【請求項 15】

前記キヌレニナーゼがポリエチレングリコール(PEG)と結合している、請求項13に記載の製剤。

【請求項 16】

前記キヌレニナーゼが、1つ以上のLysまたはCys残基を介してPEGと結合している、請求項15に記載の製剤。

【請求項 17】

前記キヌレニナーゼをコードする核酸が、細菌、真菌、昆虫、または哺乳類における発現についてコドン最適化されている、請求項13に記載の製剤。

【請求項 18】

核酸が発現ベクターの中にある、請求項13に記載の製剤。

【請求項 19】

腫瘍を有する対象の治療で使用するための、有効量の請求項13に記載の製剤を含む組成物。

【請求項 20】

前記対象が、IDO1、IDO2、またはTDOを発現する腫瘍を有すると特定されている、請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

前記腫瘍が固形腫瘍である、請求項19に記載の組成物。

【請求項 22】

前記腫瘍が血液腫瘍である、請求項19に記載の組成物。

【請求項 23】

前記対象がヒト患者である、請求項19に記載の組成物。

【請求項 24】

前記製剤が、腫瘍内に、静脈内に、皮内に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜腔内に、気管内に、眼内に、鼻内に、硝子体内に、腔内に

、直腸内に、筋肉内に、皮下に、結膜下に、膀胱内に、粘膜に、心膜内に、臍内に、経口で、吸入によって、注射によって、点滴によって、持続点滴によって、標的細胞を直接浸す局所灌流によって、カテーテルを介して、または灌注によって投与される、請求項1_9に記載の組成物。

【請求項 2_5】

少なくとも第2の抗癌化合物を更に含む、請求項1_9に記載の組成物。

【請求項 2_6】

前記第2の抗癌化合物が、抗PDL1、抗CTLA-4、または抗PD-L1抗体を含む、請求項2_5に記載の組成物。

【請求項 2_7】

発現したキメラ抗原T細胞受容体(CAR)、及び発現した請求項1に記載のキヌレニナーゼ酵素を含む、トランスジェニックT細胞。

【請求項 2_8】

ヒトT細胞である、請求項2_7に記載の細胞。

【請求項 2_9】

前記CAR及び前記キヌレニナーゼをコードするDNAが、細胞のゲノムに組み込まれている、請求項2_7に記載の細胞。

【請求項 3_0】

前記CARが癌細胞抗原を標的とする、請求項2_7に記載の細胞。

【請求項 3_1】

前記癌細胞抗原がHER2、CD19、CD20、またはGD2である、請求項3_0に記載の細胞。

【請求項 3_2】

腫瘍を有する対象の治療で使用するための、有効量の請求項2_7に記載のトランスジェニック細胞を含む組成物。

【請求項 3_3】

前記トランスジェニック細胞が自己由来である、請求項3_2に記載の組成物。

【請求項 3_4】

前記トランスジェニック細胞が異種由来である、請求項3_2に記載の組成物。

【請求項 3_5】

腫瘍の治療のための医薬の製造における、請求項1～4のいずれか一項に記載のキヌレニナーゼ、または請求項1～4のいずれか一項に記載のキヌレニナーゼをコードする核酸の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

[本発明1001]

単離された改変型ヒトキヌレニナーゼ酵素であって、前記改変型酵素が、天然型ヒトキヌレニナーゼ(配列番号:8を参照)に比べて少なくとも1つの置換を有し、前記少なくとも1つの置換が、(a)A99、F306、及びA436；(b)F306；(d)A436；(e)A99、G112、F306、V339、I405、及びS408；(f)A99、I131、及びF249；(g)A99、I131、F249、及びE259；(h)A99、I131、F249、E259、及びF306；(i)A99及びF306；(j)A99、T138、F306、及びA436；(k)A99、G112、F306、L337、I405、及びS408；(l)A99、G112、F306、L337、V339、I405、及びS408；(m)A99、G112、F306、V339、I405、及びS408；(n)A99、G112、T138、V339、及びI405；(o)F306、L337、V339、I405、及びS408；(p)F71、A99、及びE259；(q)F71、A99、I131、E259、及び

A 282 ; (r) F 71、A 99、I 131、E 259、及び V 303 ; (s) F 71、A 99、I 131、F 249、及び L 322 ; (t) F 71、E 259、及び L 322 ; (u) F 71、F 249、E 259、及び V 303 ; (v) G 112、F 306、L 337、及び I 405 ; (w) G 112、F 306、V 339、及び I 405 ; (y) G 112、F 306、V 339、及び S 408 ; (a ') I 110 ; (b ') I 110 及び F 306 ; (c ') I 131、F 249、及び S 274 ; (d ') I 131 及び F 249 ; (e ') T 138 ; (f ') L 59、G 112、F 306、V 339、I 405、及び S 408 ; (g ') H 41、Q 175、及び A 436 ; 並びに (h ') T 138 及び A 436 からなる群より選択される位置にある、前記酵素。

[本発明1002]

前記少なくとも1つの置換が、(a) A 99 S、F 306 L 及び A 436 T ; (b) F 306 M ; (c) F 306 L ; (d) A 436 T ; (e) A 99 F、G 112 A、F 306 Y、V 339 A、I 405 L 及び S 408 N ; (f) A 99 I、I 131 V 及び F 249 W ; (g) A 99 I、I 131 V、F 249 W 及び E 259 P ; (h) A 99 I、I 131 V、F 249 W、E 259 P 及び F 306 L ; (i) A 99 S 及び F 306 L ; (j) A 99 S、T 138 S、F 306 L 及び A 436 T ; (k) A 99 V、G 112 A、F 306 Y、L 337 V、I 405 L 及び S 408 N ; (l) A 99 V、G 112 A、F 306 Y、L 337 V、V 339 I、I 405 F、及び S 408 N ; (m) A 99 V、G 112 A、F 306 Y、V 339 A、I 405 L 及び S 408 N ; (n) A 99 V、G 112 A、T 138 S、V 339 A、及び I 405 F ; (o) F 306 I、L 337 V、V 339 I、I 405 F 及び S 408 T ; (p) F 71 L、A 99 I 及び E 259 P ; (q) F 71 L、A 99 I、I 131 V、E 259 P 及び A 282 P ; (r) F 71 L、A 99 I、I 131 V、E 259 P 及び V 303 S ; (s) F 71 L、A 99 I、I 131 V、F 249 W 及び L 322 P ; (t) F 71 L、E 259 P 及び L 322 P ; (u) F 71 L、F 249 W、E 259 P 及び V 303 S ; (v) G 112 A、F 306 Y、L 337 V 及び I 405 L ; (w) G 112 A、F 306 Y、V 339 M 及び I 405 L ; (x) G 112 S、F 306 Y、V 339 T 及び I 405 L ; (y) G 112 S、F 306 L、V 339 T 及び S 408 T ; (z) G 112 S、F 306 Y、V 339 T 及び I 405 L ; (a ') I 110 L ; (b ') I 110 L 及び F 306 L ; (c ') I 131 M、F 249 W、及び S 274 G ; (d ') I 131 V 及び F 249 W ; (e ') T 138 S ; (f ') L 59 M、G 112 S、F 306 Y、V 339 A、I 405 L、及び S 408 N ; (g ') H 41 R、Q 175 L、及び A 436 T ; 並びに (h ') T 138 S 及び A 436 T からなる群より選択される、本発明1001の酵素。

[本発明1003]

単離された改変型ヒトキヌレニナーゼ酵素であって、前記改変型酵素が、天然型ヒトキヌレニナーゼ（配列番号：8を参照）に比べて少なくとも1つの置換を有し、前記少なくとも1つの置換が、(a) A 99、F 306、及び A 436 ; (b) A 99、G 112、F 306、L 337、I 405、S 408 ; (c) G 112、F 306、L 337、及び I 405 ; (d) A 99、T 138、F 306、及び A 436 ; (e) A 99、G 112、F 306、V 339、I 405、及び S 408 ; (f) A 99 及び F 306 ; (g) F 306、L 337、V 339、I 405、及び S 408 ; (h) G 112、F 306、V 339、及び I 405 ; (i) G 112、F 306、V 339、S 408 ; (k) F 71、A 99、G 112、T 138、F 306、L 337、V 339、I 405、S 408、及び A 436 ; (l) A 99、G 112、F 306、L 337、V 339、I 405、及び S 408 ; (m) A 436 ; (n) A 99、G 112、T 138、V 339、及び I 405 ; (p) A 99、G 112、F 306、I 405、S 408、及び A 436 ; (q) F 71、A 99、I 131、F 249、及び L 322 ; (r) A 99、I 131、F 249、E 259、及び F 306 ; (s) F 71、A 99、及 E 259 ; (t) F 71、A 99、S 167、及び E 259 ; (u) I 131、F 249、及び S 274 ; (v) L 59、G 112、F 306、V 339、I 405、及び S 408 ; (w) I 110 及び F 306 ; (x) A 99、I 131、F 249、及び E 259 ; (y) F 71、E 259、及び L 322 ; (z) H 41、Q 175、及び A 436 ; (a ') A 99、I 131、及び F 249 ; (b ') I 131 及び F 249 ; (c ') T 138 及び A 436 ; (d ') T 138 ; (e ') F 71、A 99、I 131、E 259、及び V 303 ; (f ') A 99、G 112、F 306、V 339、I 405、及び S 408 ; (g ') F 71、A 99、I 131、E 259、及び A 282 ; (h ') F 71、F 249、E 259、及び V 303 ; (i ') I 110 ; 並びに (j ') F 306 からなる群より選択される位置にある、前記酵素。

[本発明1004]

前記少なくとも1つの置換が、(a) A 99 S、F 306 L 及び A 436 T ; (b) A 99 V、G 112

12A、F 306Y、L 337V、I 405L、S 408N；(c) G 112A、F 306Y、L 337V、及びI 405L；(d) A 99S、T 138S、F 306L、及びA 436T；(e) A 99V、G 112A、F 306Y、V 339A、I 405L、及びS 408N；(f) A 99S 及びF 306L；(g) F 306I、L 337V、V 339I、I 405L、及びS 408T；(h) G 112A、F 306Y、V 339M、及びI 405L；(i) G 112S、F 306L、V 339T、S 408T；(j) G 112A、F 306Y、V 339S、I 405L；(k) F 71L、A 99I、G 112A、T 138S、F 306Y、L 337V、V 339I、I 405L、S 408N、及びA 436T；(l) A 99V、G 112A、F 306Y、L 337V、V 339I、I 405F、及びS 408N；(m) A 436T；(n) A 99V、G 112A、T 138S、V 339A、及びI 405F；(o) G 112S、F 306Y、V 339T、及びI 405L；(p) A 99I、G 112A、F 306Y、I 405L、S 408N、及びA 436T；(q) F 71L、A 99I、I 131V、F 249W、及びL 322P；(r) A 99I、I 131V、F 249W、E 259P、及びF 306L；(s) F 71L、A 99I、及びE 259P；(t) F 71L、A 99I、S 167T、及びE 259P；(u) I 131M、F 249W、及びS 274G；(v) L 59M、G 112S、F 306Y、V 339A、I 405L、及びS 408N；(w) I 110L 及びF 306L；(x) A 99I、I 131V、F 249W、及びE 259P；(y) F 71L、E 259P、及びL 322P；(z) H 41R、Q 175L、及びA 436T；(a') A 99I、I 131V、及びF 249W；(b') I 131V 及びF 249W；(c') T 138S 及びA 436T；(d') T 138S；(e') F 71L、A 99I、I 131V、E 259P、及びV 303S；(f') A 99F、G 112A、F 306Y、V 339A、I 405L、及びS 408N；(g') F 71L、A 99I、I 131V、E 259P、及びA 282P；(h') F 71L、F 249W、E 259P、及びV 303S；(i') I 110L；並びに(j') F 306Y からなる群より選択される、本発明1003の酵素。

[本発明1005]

異種ペプチドセグメントを更に含む、本発明1001～1004のいずれかの酵素。

[本発明1006]

ポリエチレングリコール(P E G)と結合している、本発明1001～1004のいずれかの酵素。

[本発明1007]

1つ以上のLysまたはCys残基を介してPEGと結合している、本発明1001～1004のいずれかの酵素。

[本発明1008]

本発明1001～1004のいずれかの酵素をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

[本発明1009]

細菌、真菌、昆虫、または哺乳類における発現についてコドン最適化されている、本発明1008の核酸。

[本発明1010]

本発明1008の核酸を含む、発現ベクター。

[本発明1011]

本発明1008の核酸を含む、宿主細胞。

[本発明1012]

細菌細胞、真菌細胞、昆虫細胞、または哺乳類細胞である、本発明1011の宿主細胞。

[本発明1013]

製薬上許容できる担体の中に本発明1001～1004のいずれかのキヌレニナーゼを含む、医薬製剤。

[本発明1014]

前記キヌレニナーゼが異種ペプチドセグメントを更に含む、本発明1013の製剤。

[本発明1015]

前記キヌレニナーゼがポリエチレングリコール(P E G)と結合している、本発明1013の製剤。

[本発明1016]

前記キヌレニナーゼが、1つ以上のLysまたはCys残基を介してPEGと結合して

いる、本発明1015の製剤。

[本発明1017]

前記キヌレニナーゼをコードする核酸が、細菌、真菌、昆虫、または哺乳類における発現についてコドン最適化されている、本発明1013の製剤。

[本発明1018]

核酸が発現ベクターの中にある、本発明1013の製剤。

[本発明1019]

腫瘍を有する対象の治療方法であって、有効量の本発明1013の製剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[本発明1020]

腫瘍を有する対象の治療で使用するための、有効量の本発明1013の製剤を含む組成物。

[本発明1021]

前記対象が、IDO1、IDO2、またはTDOを発現する腫瘍を有すると特定されいる、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記腫瘍が固形腫瘍である、本発明1020の組成物。

[本発明1023]

前記腫瘍が血液腫瘍である、本発明1020の組成物。

[本発明1024]

前記対象がヒト患者である、本発明1020の組成物。

[本発明1025]

前記製剤が、腫瘍内に、静脈内に、皮内に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜腔内に、気管内に、眼内に、鼻内に、硝子体内に、膣内に、直腸内に、筋肉内に、皮下に、結膜下に、膀胱内に、粘膜に、心膜内に、臍内に、経口で、吸入によって、注射によって、点滴によって、持続点滴によって、標的細胞を直接浸す局所灌流によって、カテーテルを介して、または灌注によって投与される、本発明1020の組成物。

[本発明1026]

少なくとも第2の抗癌化合物を更に含む、本発明1020の方法。

[本発明1027]

前記第2の抗癌化合物が、抗PD1、抗CTLA-4、または抗PD-L1抗体を含む、本発明1026の方法。

[本発明1028]

発現したキメラ抗原T細胞受容体(CAR)、及び発現した本発明1001のキヌレニナーゼ酵素を含む、トランスジェニックT細胞。

[本発明1029]

ヒトT細胞である、本発明1028の細胞。

[本発明1030]

前記CAR及び前記キヌレニナーゼをコードするDNAが、細胞のゲノムに組み込まれている、本発明1028の細胞。

[本発明1031]

前記CARが癌細胞抗原を標的とする、本発明1028の細胞。

[本発明1032]

前記癌細胞抗原がHER2、CD19、CD20、またはGD2である、本発明1031の細胞。

[本発明1033]

腫瘍を有するヒト対象においてT細胞応答を提供する方法であって、有効量の本発明1028のトランスジェニック細胞を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[本発明1034]

腫瘍を有する対象の治療で使用するための、有効量の本発明1028のトランスジェニック細胞を含む組成物。

[本発明1035]

前記トランスジェニック細胞が自己由来である、本発明1034の組成物。

[本発明1036]

前記トランスジェニック細胞が異種由来である、本発明1034の組成物。

[本発明1037]

腫瘍の治療のための医薬の製造における、本発明1001～1004のいずれかのキヌレニナーゼ、または本発明1001～1004のいずれかのキヌレニナーゼをコードする核酸の使用。

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかし、本発明の趣旨及び範囲内での種々の変化及び変更は、この詳細の説明より当業者には明らかとなるため、詳細の説明及び特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示しているものの、実例としてのみ与えられることが理解されなければならない。