

【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、V339I、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 、 S 4 0 8 N 、 及 び A 4 3 6 T ; (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 L y s または C y s 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ヌ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 L y s または C y s 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、I D O 1、I D O 2、またはT D O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 19 に記載の組成物。

【請求項 25】

少なくとも第2の抗癌化合物を更に含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

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、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

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 28】

ヒトT細胞である、請求項 27 に記載の細胞。

【請求項 29】

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 27 に記載の細胞。

【請求項 30】

前記CARが癌細胞抗原を標的とする、請求項 27 に記載の細胞。

【請求項 31】

前記癌細胞抗原がHER2、CD19、CD20、またはGD2である、請求項 30 に記載の細胞。

【請求項 32】

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 27 に記載のトランスジェニック細胞を含む組成物。

【請求項 33】

前記トランスジェニック細胞が自己由来である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記トランスジェニック細胞が異種由来である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 35】

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 A、F 306 Y、V 339 S、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、及び 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 1

12 A、F 306 Y、L 337 V、I 405 L、S 408 N；(c) G 112 A、F 306 Y、L 337 V、及び I 405 L；(d) A 99 S、T 138 S、F 306 L、及び A 436 T；(e) A 99 V、G 112 A、F 306 Y、V 339 A、I 405 L、及び S 408 N；(f) A 99 S 及び F 306 L；(g) F 306 I、L 337 V、V 339 I、I 405 F、及び S 408 T；(h) G 112 A、F 306 Y、V 339 M、及び I 405 L；(i) G 112 S、F 306 L、V 339 T、S 408 T；(j) G 112 A、F 306 Y、V 339 S、I 405 L；(k) F 71 L、A 99 I、G 112 A、T 138 S、F 306 Y、L 337 V、V 339 I、I 405 L、S 408 N、及び A 436 T；(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 436 T；(n) A 99 V、G 112 A、T 138 S、V 339 A、及び I 405 F；(o) G 112 S、F 306 Y、V 339 T、及び I 405 L；(p) A 99 I、G 112 A、F 306 Y、I 405 L、S 408 N、及び A 436 T；(q) F 71 L、A 99 I、I 131 V、F 249 W、及び L 322 P；(r) A 99 I、I 131 V、F 249 W、E 259 P、及び F 306 L；(s) F 71 L、A 99 I、及び E 259 P；(t) F 71 L、A 99 I、S 167 T、及び E 259 P；(u) I 131 M、F 249 W、及び S 274 G；(v) L 59 M、G 112 S、F 306 Y、V 339 A、I 405 L、及び S 408 N；(w) I 110 L 及び F 306 L；(x) A 99 I、I 131 V、F 249 W、及び E 259 P；(y) F 71 L、E 259 P、及び L 322 P；(z) H 41 R、Q 175 L、及び A 436 T；(a ') A 99 I、I 131 V、及び F 249 W；(b ') I 131 V 及び F 249 W；(c ') T 138 S 及び A 436 T；(d ') T 138 S；(e ') F 71 L、A 99 I、I 131 V、E 259 P、及び V 303 S；(f ') A 99 F、G 112 A、F 306 Y、V 339 A、I 405 L、及び S 408 N；(g ') F 71 L、A 99 I、I 131 V、E 259 P、及び A 282 P；(h ') F 71 L、F 249 W、E 259 P、及び V 303 S；(i ') I 110 L；並びに(j ') F 306 Y 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 L y s または C y s 残基を介して 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 L y s または C y s 残基を介して P E G 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、I D O 1、I D O 2、またはT D Oを発現する腫瘍を有すると特定されている、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、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、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P D 1、抗C T L A - 4、または抗P D - L 1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(C A R)、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C A R及び前記キヌレニナーゼをコードするD N A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C A R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H E R 2、C D 19、C D 20、またはG D 2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。