

【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5年9月19日(2023.9.19)

【国際公開番号】WO2021/049606

【出願番号】特願2021-545613(P2021-545613)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/715(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 37/08(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 0 7 K 14/715

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 19/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 K 38/16

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年9月8日(2023.9.8)

【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】

野生型 Decoy Receptor 3 (以下、DcR3と略記する)の改変体である DcR3改変体であって、

野生型 DcR3 のシステインリッチ領域において、野生型 DcR3 のシステインリッチドメイン (以下、CRDと略記する) の少なくとも一部が、DcR3 以外の TNF 受容体スーパーファミリー分子のシステインリッチドメインの少なくとも一部で置換されたアミノ酸配列からなる第1のキメラ型システインリッチ領域、あるいは、前記第1のキメラ型システインリッチ領域のアミノ酸配列において、1~30個のアミノ酸が欠失、置換、挿入又は付加されたアミノ酸配列からなる第2のキメラ型システインリッチ領域を含む、D

40

50

c R 3 改変体。

【請求項 2】

1 以上の N - グリコシド結合複合型糖鎖を有する、請求項 1 に記載の D c R 3 改変体。

【請求項 3】

L I G H T、T L 1 A 及び F a s L のうちの少なくとも一つ以上に対して中和活性を有する、

L I G H T、T L 1 A 及び F a s L の全てに対して中和活性を有する、

F a s L に対して中和活性を有さず、且つ、L I G H T 及び T L 1 A のいずれか一つ以上

に対して中和活性を有する、又は  
F a s L に対して中和活性を有さず、且つ、L I G H T 及び T L 1 A に対して中和活性を

10

有する、請求項 1 に記載の D c R 3 改変体。

【請求項 4】

前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子が O P G である、請求項 1 に記載の D c R 3 改変体。

【請求項 5】

前記野生型 D c R 3 のシステインリッチドメインの少なくとも一部が、C R D 1 の全部又は一部、C R D 2 の全部又は一部、C R D 3 の全部又は一部、及び、C R D 4 の全部又は一部から選択され、

前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子のシステインリッチドメインの少なくとも一部が、C R D 1 の全部又は一部、C R D 2 の全部又は一部、C R D 3 の全部又は一部、及び、C R D 4 の全部又は一部から選択される、請求項 1 に記載の D c R 3 改変体。

20

【請求項 6】

前記第 1 のキメラ型システインリッチ領域が、

前記野生型 D c R 3 の C R D 1 の一部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 1 のうち前記野生型 D c R 3 の C R D 1 の一部と対応する部分での置換、

前記野生型 D c R 3 の C R D 1 の全部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 1 の全部での置換、

前記野生型 D c R 3 の C R D 2 の一部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 2 のうち前記野生型 D c R 3 の C R D 2 の一部と対応する部分での置換、

前記野生型 D c R 3 の C R D 2 の全部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 2 の全部での置換、

30

前記野生型 D c R 3 の C R D 3 の一部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 3 のうち前記野生型 D c R 3 の C R D 3 の一部と対応する部分での置換、

前記野生型 D c R 3 の C R D 3 の全部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 3 の全部での置換、

前記野生型 D c R 3 の C R D 4 の一部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 4 のうち前記野生型 D c R 3 の C R D 4 の一部と対応する部分での置換、及び

前記野生型 D c R 3 の C R D 4 の全部の、前記 T N F 受容体スーパーファミリー分子の C R D 4 の全部での置換

から選択される一つ以上の置換を有する、請求項 5 に記載の D c R 3 改変体。

40

【請求項 7】

前記第 1 のキメラ型システインリッチ領域において、前記野生型 D c R 3 の C R D 2 の一部又は全体が保持されている、あるいは、

前記第 1 のキメラ型システインリッチ領域において、前記野生型 D c R 3 の C R D 3 の一部又は全体が保持されている、

請求項 6 に記載の D c R 3 改変体。

【請求項 8】

前記第 1 のキメラ型システインリッチ領域が、以下の ( a )、( b )、( c ) 又は ( d ) のアミノ酸配列を含み、前記第 2 のキメラ型システインリッチ領域が、以下の ( e ) のアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の D c R 3 改変体。

50

(a) 前記野生型 D c R 3 のシステインリッチ領域のアミノ酸配列において、野生型 D c R 3 の C R D 1 が、O P G の C R D 1 で置換されたアミノ酸配列

(b) 前記野生型 D c R 3 のシステインリッチ領域のアミノ酸配列において、野生型 D c R 3 の C R D 4 が、O P G の C R D 4 で置換されたアミノ酸配列

(c) 前記野生型 D c R 3 のシステインリッチ領域のアミノ酸配列において、野生型 D c R 3 の C R D 1 が、O P G の C R D 1 で置換され、且つ、野生型 D c R 3 の C R D 4 が、O P G の C R D 4 で置換されたアミノ酸配列

(d) 前記 (a)、(b) 又は (c) のアミノ酸配列において、N 末端から 1 0 3 番目 ~ 1 2 3 番目の部分が、O P G のシステインリッチドメインのアミノ酸配列のうち対応する部分で置換されたアミノ酸配列

(e) 前記 (a)、(b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列において、1 ~ 3 0 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入又は付加されたアミノ酸配列

【請求項 9】

前記 (a) のアミノ酸配列が、配列番号 2 6 又は 5 0 に記載のアミノ酸配列のうち N 末端から 1 ~ 1 6 4 番目のアミノ酸からなるアミノ酸配列であり、

前記 (b) のアミノ酸配列が、配列番号 2 8 又は 5 2 に記載のアミノ酸配列のうち N 末端から 1 ~ 1 6 4 番目のアミノ酸からなるアミノ酸配列であり、

前記 (c) のアミノ酸配列が、配列番号 3 0 又は 5 4 に記載のアミノ酸配列のうち N 末端から 1 ~ 1 6 4 番目のアミノ酸からなるアミノ酸配列であり、

前記 (d) のアミノ酸配列が、配列番号 3 2 又は 5 6 に記載のアミノ酸配列のうち N 末端から 1 ~ 1 6 4 番目のアミノ酸からなるアミノ酸配列である、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、前記 (a)、(b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 5 7 番目の G l u、5 8 番目の A r g 及び 6 0 番目の A r g からなる群から選択される 1 個又は 2 個以上のアミノ酸の、他のアミノ酸への置換を有する、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、前記 (a)、(b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 5 7 番目の G l u 及び 5 8 番目の A r g の、他のアミノ酸への置換を有する、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、前記 (a)、(b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 5 7 番目の G l u の L y s、L e u、A r g、V a l、A l a、P h e、H i s、I l e 又は M e t への置換、5 8 番目の A r g の A s p、G l u 又は T h r への置換、及び、6 0 番目の A r g の L y s への置換からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の置換を有する、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、前記 (a)、(b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 5 7 番目の G l u の L y s、L e u、A r g、V a l、A l a、P h e、H i s、I l e 又は M e t への置換、及び、前記 N 末端から 5 8 番目の A r g の A s p、G l u 又は T h r への置換を有する、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、以下の (f) ~ (i) :

(f) 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 1 番目及び 1 4 4 番目の A s n の他のアミノ酸への置換

(g) 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 1 番目、1 4 4 番目及び 1 5 7 番目の A s n の他のアミノ酸への置換

(h) 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 3 番目の T h r 及び 1 4 6 番目の S e r の他のアミノ酸への置換

(i) 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 3 番目の T h r、1 4 6 番目の S e r 及び 1 5 9 番目の T h r の他のアミノ酸への置換

から選択される置換を有する、あるいは、

前記 (e) のアミノ酸配列が、以下の (f') ~ (i') :

(f') 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 1 番目及び 1 4 4 番目の A s n の S e r への置換

(g') 前記 (b)、(c) 又は (d) のアミノ酸配列の N 末端から 1 3 1 番目、1 4 4

10

20

30

40

50

番目及び157番目のAsnのSerへの置換

(h')前記(b)、(c)又は(d)のアミノ酸配列のN末端から133番目のThr及び146番目のSerのAlaへの置換

(i')前記(b)、(c)又は(d)のアミノ酸配列のN末端から133番目のThr、146番目のSer及び159番目のThrのAlaへの置換

から選択される置換を有する、あるいは、

前記(e)のアミノ酸配列が、配列番号58、60、62、64、66、68、70、180、182、184、186、188、270、272、274、276、278、280、282、284又は286に記載のアミノ酸配列のうちN末端から1~164番目のアミノ酸からなるアミノ酸配列である、

請求項8に記載のDcR3改変体。

10

【請求項10】

前記DcR3改変体が、前記第1又は第2のキメラ型システインリッチ領域と、前記第1又は第2のキメラ型システインリッチ領域のC末端側に結合した前記野生型DcR3のヘパラン硫酸結合領域の一部又は全部とを含むDcR3改変体であるか、あるいは、前記第1又は第2のキメラ型システインリッチ領域を含み、前記野生型DcR3のヘパラン硫酸結合領域を含まないDcR3改変体である、請求項1に記載のDcR3改変体。

【請求項11】

前記DcR3改変体が、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、180、182、184、186、188、270、272、274、276、278、280、282、284又は286に記載のアミノ酸配列、あるいは、該アミノ酸配列において、1~30個のアミノ酸が欠失、置換、挿入又は付加されたアミノ酸配列を含む、請求項10に記載のDcR3改変体。

20

【請求項12】

前記DcR3改変体が、ヒトIgG1、IgG2又はIgG4抗体由来のFc領域、又は、前記Fc領域のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなる変異型Fc領域を含む、請求項1に記載のDcR3改変体。

【請求項13】

前記Fc領域又は前記変異型Fc領域が、その他の領域又はリンカーを介して、前記第1又は第2のキメラ型システインリッチ領域のC末端側に結合している、請求項12に記載のDcR3改変体。

30

【請求項14】

前記変異型Fc領域が、ヒトIgG1の重鎖のアミノ酸配列のうち、EUインデックスで示される220番目のCysのSerへの置換を有する、請求項12に記載のDcR3改変体。

【請求項15】

前記変異型Fc領域が、ヒトIgG1の重鎖のアミノ酸配列のうち、EUインデックスで示される234番目のLeuのAlaへの置換、235番目のLeuのAlaへの置換、及び、237番目のGlyのAlaへの置換を有する、

40

前記変異型Fc領域が、ヒトIgG1の重鎖のアミノ酸配列のうち、EUインデックスで示される434番目のAsnのAlaへの置換を有する、又は、

前記変異型Fc領域が、ヒトIgG1の重鎖のアミノ酸配列のうち、EUインデックスで示される252番目のMetのTyrへの置換、254番目のSerのThrへの置換、及び、256番目のThrのGluへの置換を有する、

請求項14に記載のDcR3改変体。

【請求項16】

前記変異型Fc領域が、ヒトIgG4の重鎖のアミノ酸配列のうち、EUインデックスで示される228番目のSerのProへの置換、235番目のLeuのGluへの置換、及び、409番目のArgのLysへの置換を有する、請求項12に記載のDcR3改

50

変体。

【請求項 17】

前記 D c R 3 変体が、配列番号 72、74、156、158、160、162、164、166、311、312 又は 313 に記載のアミノ酸配列からなる変異型 F c 領域を含む、請求項 12 に記載の D c R 3 変体。

【請求項 18】

前記 D c R 3 変体が、配列番号 76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、150、168、170、172、174、176、178、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、288、290、292、294、296、298、300、302、304、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336 又は 337 に記載のアミノ酸配列、あるいは、該アミノ酸配列において、1～30 個のアミノ酸が欠失、置換、挿入又は付加されたアミノ酸配列を含む、請求項 12 に記載の D c R 3 変体。

10

【請求項 19】

請求項 1 に記載の D c R 3 変体をコードする DNA。

20

【請求項 20】

請求項 19 に記載の DNA を含有する遺伝子組換え体ベクター。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の遺伝子組換え体ベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。

【請求項 22】

宿主細胞が哺乳動物由来の細胞である、請求項 21 に記載の形質転換体。

【請求項 23】

哺乳動物由来の細胞が CHO 細胞である、請求項 22 に記載の形質転換体。

【請求項 24】

請求項 21 に記載の形質転換体を培地中にて培養し、請求項 1 に記載の D c R 3 変体を生成及び蓄積させ、得られた培養液から前記 D c R 3 変体を精製することを特徴とする、D c R 3 変体又は D c R 3 変体組成物の製造方法。

30

【請求項 25】

請求項 1 に記載の D c R 3 変体を有効成分として含有する、医薬組成物。

【請求項 26】

自己免疫疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の予防又は治療剤である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 1 に記載の D c R 3 変体の、自己免疫疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の予防剤又は治療剤を製造するための使用。

40