

【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6年9月17日(2024.9.17)

【国際公開番号】WO2022/056014

【公表番号】特表2023-541366(P2023-541366A)

【公表日】令和5年10月2日(2023.10.2)

【年通号数】公開公報(特許)2023-185

【出願番号】特願2023-512290(P2023-512290)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/17(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/74(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 14/495(2006.01)

C 0 7 K 14/52(2006.01)

C 0 7 K 14/62(2006.01)

C 1 2 N 9/88(2006.01)

20

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/63(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)

C 1 2 Q 1/04(2006.01)

C 0 7 K 7/08(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

30

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

C 1 2 N 15/60(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/17

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/74

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 14/55

40

C 0 7 K 14/495

C 0 7 K 14/52

C 0 7 K 14/62

C 1 2 N 9/88

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

50

C 1 2 N 5 / 1 0
 C 1 2 Q 1 / 0 4
 C 0 7 K 7 / 0 8
 A 6 1 P 3 / 1 0
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 0 5
 A 6 1 K 3 8 / 1 6
 C 1 2 N 1 5 / 6 0

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月6日(2024.9.6)

10

【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】

少なくとも1つのヘテロ二量体を含むT細胞調節多量体ポリペプチド(TMMP)であって、

各ヘテロ二量体が、

20

a) i) 1型糖尿病関連ペプチド(T1Dペプチド)、

ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIポリペプチドであって、該第1のMHCクラスIIポリペプチドが、MHCクラスIIポリペプチドである、第1のMHCクラスIIポリペプチド、および

iii) 前記T1Dペプチドを前記MHCクラスIIポリペプチドに連結するシステイン(Cys)含有リンカーを含む、第1のポリペプチドと、

b) i) 1つ以上の免疫調節ポリペプチドであって、該1つ以上の免疫調節ポリペプチドのうち少なくとも1つがPD-L1ポリペプチドである、免疫調節ポリペプチド、

ii) 第2のMHCクラスIIポリペプチドであって、該第2のMHCクラスIIポリペプチドが、配列番号9に示されるアミノ酸ナンバリングに基づく位置72または75にCysを含むMHCクラスIIポリペプチドである、第2のMHCクラスIIポリペプチド、および

30

iii) 免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチド

を含む、第2のポリペプチドと、

を含み、

前記ヘテロ二量体の前記第1のポリペプチド及び前記第2のポリペプチドが、前記Cys含有リンカー中のCysと前記MHCクラスIIポリペプチドの位置72または75のCysとの間のジスルフィド結合を介して互いに共有結合的に連結され、

前記TMMPが、CD4⁺T細胞上のT細胞受容体が結合することが可能な1型糖尿病関連エピトープを提示する、

40

TMMP。

【請求項2】

請求項1に記載のTMMPであって、

a) 1) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記T1Dペプチド、

ii) 前記Cys含有リンカー、および

iii) 前記MHCクラスIIポリペプチド

を含み、

b) 1) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

50

- i) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、
- ii) 前記MHCクラスII ポリペプチド、および
- iii) 前記Ig Fcポリペプチド

を含み、

上記TMM Pのいずれかにおいて、前記第2のポリペプチドの構成成分が、任意選択により、1つ以上のリンカーによって接続され得る、TMM P。

【請求項3】

前記MHCクラスII ポリペプチドが、DRA1*01:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記MHCクラスII ポリペプチドが、DRB1*04:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1または2に記載のTMM P。

10

【請求項4】

前記免疫調節ポリペプチドが、図130に示されるPD-L1アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、約220アミノ酸の長さを有する、請求項1~3のいずれか一項に記載のTMM P。

【請求項5】

前記T1Dペプチドが、12アミノ酸~20アミノ酸の長さを有する、請求項1~4のいずれか一項に記載のTMM P。

20

【請求項6】

前記T1Dペプチドが、プロインスリンペプチドまたはグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)ペプチドを含む、請求項1~5のいずれか1項に記載のTMM P。

【請求項7】

前記T1Dペプチドが、

a) SLQPLALEGSLQKRG(配列番号94; proIns 76~90)、SLQPLALEGSLQSRG(配列番号90; proIns 76~90; K88S)、及びGAGSLQPLALEGSLQKRG(配列番号93; proIns 73~90)から選択されるプロインスリンペプチドであるか、または

b) NFFRMVISNPAAT(配列番号87; GAD65 555~567)及びNFIRMVISNPAAT(配列番号88; GAD65 555~567; F557I)から選択されるGADペプチドである、

30

請求項6に記載のTMM P。

【請求項8】

前記T1Dペプチドが、アミノ酸配列SLQPLALEGSLQSRG(配列番号90)を含む、請求項6に記載のTMM P。

【請求項9】

前記リンカーが、(CGGGS)(GGGGS)n(配列番号1)、(GCGGS)(GGGGS)n(配列番号2)、(GGCGS)(GGGGS)n(配列番号3)、(GGGCS)(GGGGS)n(配列番号4)、及び(GGGGC)(GGGGS)n(配列番号5)から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで、nが1~10の整数である、請求項1~8のいずれか一項に記載のTMM P。

40

【請求項10】

前記MHCクラスII ポリペプチドがK75C置換を含む、請求項1~9のいずれか一項に記載のTMM P。

【請求項11】

前記MHCクラスII ポリペプチドがI72C置換を含む、請求項1~9のいずれか一項に記載のTMM P。

【請求項12】

i) 前記第1のポリペプチドが、図15Bに示される3893ポリペプチドのアミノ酸

50

配列を含み、

i i) 前記第1のポリペプチドが、図15Aに示される2938ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載のTMMMP。

【請求項13】

請求項1~12のいずれか1項に記載のヘテロ二量体を2つ含み、前記ヘテロ二量体がそれらのそれぞれのIgFc構成成分を介して互いにジスルフィド結合されている、TMMMP。

【請求項14】

請求項1~13のいずれか1項に記載のTMMMPを含む、医薬組成物。

10

【請求項15】

請求項1~13のいずれか1項に記載のT細胞調節多量体ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、1つ以上の核酸。

【請求項16】

請求項15に記載の1つ以上の核酸により遺伝子改変された宿主細胞。

【請求項17】

請求項16に記載の宿主細胞を、該宿主細胞がTMMMPを生産する条件下で培養する段階を含む、TMMMPを生産する方法。

【請求項18】

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺T細胞の活性を選択的に調節する方法に用いるための請求項1~13のいずれか1項に記載のTMMMPであって、該方法が、前記個体に有効量の前記TMMMPを投与する段階を含む、TMMMP。

20

【請求項19】

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺自己反応性T細胞及び/またはCD8⁺自己反応性T細胞の数及び/または活性を減少させる方法に用いるための請求項1~13のいずれか1項に記載のTMMMPであって、該方法が、前記個体に有効量の前記TMMMPを投与する段階を含む、TMMMP。

【請求項20】

個体の1型糖尿病(T1D)を治療する方法に用いるための請求項1~13のいずれか1項に記載のTMMMPであって、該方法が、必要な個体に有効量の前記TMMMPを投与する段階を含む、TMMMP。

30

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

概要

本開示は、1型糖尿病(T1D)関連ペプチドエピトープと、MHCクラスIIポリペプチドと、1つ以上の免疫調節ポリペプチドと、を含む、T細胞調節多量体ポリペプチド(TMMMP)を提供する。本開示のTMMMPは、T細胞の活性の調節に有用である。したがって、本開示は、T細胞の活性を調節するための組成物及び方法、ならびにT1Dを有する人を治療するための組成物及び方法を提供する。

40

[本発明1001]

少なくとも1つのヘテロ二量体を含むT細胞調節多量体ポリペプチド(TMMMP)であって、

各ヘテロ二量体が、

a) i) T細胞受容体が結合することが可能な1型糖尿病関連エピトープを提示するペプチド(「T1Dペプチド」)、及び

i i) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIポリペプチド、及び

50

i i i) 任意選択により、前記 T 1 D ペプチドを前記第 1 の M H C クラス I I ポリペプチドに連結するリンカー

を含む、第 1 のポリペプチドと、

 b) 第 2 の M H C クラス I I ポリペプチドを含む、第 2 のポリペプチドと
を含み、

前記ヘテロ二量体の一方または両方のポリペプチドが、1つ以上の免疫調節ポリペプチドを含み、

前記ヘテロ二量体の前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドが、少なくとも1つのジスルフィド結合を介して互いに共有結合的に連結され、

前記ヘテロ二量体の一方のポリペプチドが、任意選択により、免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドまたは非 I g 骨格を含み、任意選択の前記 I g F c が、存在する場合、任意選択により、前記第 1 のポリペプチドまたは第 2 のポリペプチドの構成成分にリンカーを介して接続される、

前記 T M M P。

[本発明 1002]

本発明 1001 の T M M P であって、

 a 1) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) 前記 T 1 D ペプチド、及び

 i i) M H C クラス I I ポリペプチド

を含み、

 b 1) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、

 i i) M H C クラス I I ポリペプチド、及び

 i i i) I g F c ポリペプチド

を含むか、または

 a 2) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) 前記 T 1 D ペプチド、及び

 i i) M H C クラス I I ポリペプチド

を含み、

 b 2) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) M H C クラス I I ポリペプチド、

 i i) I g F c ポリペプチド、及び

 i i i) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含むか、または

 a 3) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) 前記 T 1 D ペプチド、

 i i) M H C クラス I I ポリペプチド

を含み、

 b 3) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) M H C クラス I I ポリペプチド、

 i i) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、及び

 i i i) I g F c ポリペプチド

を含むか、または

 a 4) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、

 i i) 前記 T 1 D ペプチド、及び

 i i i) M H C クラス I I ポリペプチド

を含み、

 b 4) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

 i) M H C クラス I I ポリペプチド、及び

10

20

30

40

50

ii) Ig Fcポリペプチド

を含むか、または

a) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記T1Dペプチド、

ii) MHCクラスII ポリペプチド、及び

iii) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、

b) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) MHCクラスII ポリペプチド、及び

ii) Ig Fcポリペプチド

を含み、

上記TMM Pのいずれかにおいて、前記第1のポリペプチドの構成成分が、任意選択により、1つ以上のリンカーによって接続され得、前記第2のポリペプチドの構成成分が、任意選択により、1つ以上のリンカーによって接続され得る、

前記TMM P。

[本発明1003]

前記MHCクラスII ポリペプチドが、DRA1^{*}-01:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記MHCクラスII ポリペプチドが、DRB1^{*}-04:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1002のTMM P。

[本発明1004]

前記1つ以上の免疫調節ポリペプチドが、IL-2ポリペプチド、PD-L1ポリペプチド、FasLポリペプチド、TGF- β ポリペプチド、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、本発明1001~1003のいずれかのTMM P。

[本発明1005]

前記1つ以上の免疫調節ポリペプチドのうち少なくとも1つがPD-L1ポリペプチドである、本発明1001~1003のいずれかのTMM P。

[本発明1006]

前記免疫調節ポリペプチドがPD-L1ポリペプチド細胞外ドメインを含む、本発明1005のTMM P。

[本発明1007]

前記免疫調節ポリペプチドが、図130に示されるPD-L1アミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、約220アミノ酸の長さを有する、本発明1006のTMM P。

[本発明1008]

前記T1Dペプチドが、約4アミノ酸~約25アミノ酸の長さを有する、本発明1001~1007のいずれかのTMM P。

[本発明1009]

前記T1Dペプチドが、プロインスリンペプチドまたはグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)ペプチドを含む、それらである、本発明1001~1008のいずれかのTMM P。

[本発明1010]

前記T1Dペプチドが、

a) SLQPLALEGSLQKRG (配列番号94; proIns 76~90)、SLQPLALEGSLQSRG (配列番号90; proIns 76~90; K88S)、及びGAGSLQPLALEGSLQKRG (配列番号93; proIns 73~90)から選択されるプロインスリンペプチドであるか、または

b) NFFRMVINSNPAAAT (配列番号87; GAD65 555~567)及びNFFIRMVINSNPAAAT (配列番号88; GAD65 555~567; F557I)から選択されるGADペプチドである、

10

20

30

40

50

本発明1009のTMMP。

[本発明1011]

前記T1Dペプチドが、アミノ酸配列SLQPLALEGSLQSRG(配列番号90)を含む、本発明1001~1008のいずれかのTMMP。

[本発明1012]

前記第1のMHCクラスIIポリペプチドが、MHCクラスII鎖ポリペプチドであり、前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、MHCクラスII鎖ポリペプチドである、本発明1001~1011のいずれかのTMMP。

[本発明1013]

前記第1のMHCクラスIIポリペプチドが、前記T1Dペプチドと前記MHCクラスII鎖ポリペプチドとの間にCys含有リンカーを含み、

前記リンカー中の前記Cysと前記第2のMHCクラスIIポリペプチド中のCysとの間にジスルフィド結合が形成される、

本発明1001~1012のいずれかのTMMP。

[本発明1014]

前記リンカーが、(CGGGS)(GGGS)n(配列番号1)、(GCGGS)(GGGS)n(配列番号2)、(GGCGS)(GGGS)n(配列番号3)、(GGCS)(GGGS)n(配列番号4)、及び(GGGGC)(GGGS)n(配列番号5)から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで、nが1~10の整数である、本発明1013のTMMP。

[本発明1015]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドである、本発明1013のTMMP。

[本発明1016]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドがDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1015のTMMP。

[本発明1017]

前記非天然Cys残基が、前記第2のMHCクラスIIポリペプチドのアミノ酸55~110のアミノ酸残基に位置する、本発明1015または本発明1016のTMMP。

[本発明1018]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、図13Aに示されるアミノ酸ナンバリングに基づく位置72または75にCysを含むバリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1015~1017のいずれかのTMMP。

[本発明1019]

前記バリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドがK75C置換を含む、本発明1018のTMMP。

[本発明1020]

前記バリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドがI72C置換を含む、本発明1018のTMMP。

[本発明1021]

i) 前記第1のポリペプチドが、図15Bに示される3893ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、

ii) 前記第1のポリペプチドが、図15Aに示される2938ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のTMMP。

[本発明1022]

前記ジスルフィド結合が、

i) 前記第1のMHCクラスIIポリペプチド中のCysと、

ii) 前記第2のMHCクラスIIポリペプチド中のCysと

の間に形成される、本発明1001~1012のいずれかのTMMP。

10

20

30

40

50

[本発明1023]

i) 前記第1のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドであり、ii) 前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドである、本発明1022のTMMP。

[本発明1024]

前記MHCクラスIIポリペプチドが、P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C、及びW153Cからなる群から選択されるアミノ酸置換を含むバリエーションDRB MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1023のTMMP。

[本発明1025]

前記MHCクラスIIポリペプチドが、E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C、及びS95Cから選択されるアミノ酸置換を含むバリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1023または本発明1024のTMMP。

[本発明1026]

a) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

b) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

c) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がH33Cであるか、

d) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がE4Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がN19Cであるか、

e) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がE4Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がG20Cであるか、

f) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT93Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がQ156Cであるか、

g) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT93Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がW153Cであるか、

h) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF12Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

i) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF12Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がQ10Cであるか、

j) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

k) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

l) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであるか、

m) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

n) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

o) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がH33Cである

10

20

30

40

50

か、

p) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 8 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 1 5 1 C であるか、

q) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 8 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 1 5 2 C であるか、

r) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 8 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が W 1 5 3 C であるか、

s) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 1 5 1 C であるか、

t) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 1 5 2 C であるか、

u) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が W 1 5 3 C であるか、

v) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 9 4 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が Q 1 5 6 C であるか、

w) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 9 4 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 2 0 C であるか、

y) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が S 9 5 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が Q 1 5 6 C であるか、

z) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が S 9 5 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 2 0 C であるか、

a a) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が E 3 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 9 C であるか、または

b b) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が E 3 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 0 C である、本発明 1024 または 1025 の T M M P。

[本発明 1027]

本発明 1001 ~ 1026 のいずれかのヘテロ二量体を 2 つ含み、各ヘテロ二量体が I g F c ポリペプチドを含み、前記ヘテロ二量体がそれらのそれぞれの I g F c 構成成分を介して互いにジスルフィド結合されている、T M M P。

[本発明 1028]

本発明 1001 ~ 1027 のいずれかの T M M P を含む、医薬組成物。

[本発明 1029]

本発明 1001 ~ 1027 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、1 つ以上の核酸。

[本発明 1030]

本発明 1029 の 1 つ以上の核酸を含む、1 つ以上の発現ベクター。

[本発明 1031]

本発明 1029 の 1 つ以上の核酸によりまたは本発明 1030 の 1 つ以上の発現ベクターによ

10

20

30

40

50

り遺伝子改変された宿主細胞。

[本発明1032]

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺T細胞の活性を選択的に調節する方法であって、前記CD4⁺T細胞を本発明1001~1027のいずれかのTMMMPと接触させることを含む、前記方法。

[本発明1033]

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺自己反応性T細胞及び/またはCD8⁺自己反応性T細胞の数及び/または活性を減少させる方法であって、前記CD4⁺T細胞を本発明1001~1027のいずれかのTMMMPと接触させることを含む、前記方法。

[本発明1034]

個体の1型糖尿病(T1D)を治療する方法であって、その必要がある個体に、有効量の本発明1001~1027のいずれかのTMMMP、または有効量の本発明1028の組成物を投与することを含む、前記方法。

[本発明1035]

抗原提示ポリペプチド(APP)であって、

a) i) T細胞受容体が結合することが可能な1型糖尿病関連エピトープを提示する、ペプチド(「T1Dペプチド」、及び

ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIポリペプチド、及び

iii) 任意選択により、前記T1Dペプチドを前記第1のMHCクラスIIポリペプチドに連結するリンカー

を含む、第1のポリペプチドと、

b) 第2のMHCクラスIIポリペプチドを含む、第2のポリペプチドと

を含む、ヘテロ二量体の前記第1のポリペプチド及び前記第2のポリペプチドが、少なくとも1つのジスルフィド結合を介して互いに共有結合的に連結され、

前記ヘテロ二量体の前記ポリペプチドの一方が、

任意選択により前記第1のポリペプチドまたは第2のポリペプチドにリンカーを介して接続された、免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチド

を含む、

前記APPが免疫調節ポリペプチドを含まない、

前記APP。

[本発明1036]

前記第1のMHCクラスIIポリペプチドがMHCクラスII鎖ポリペプチドであり、前記第2のMHCクラスIIポリペプチドがMHCクラスII鎖ポリペプチドである、本発明1035のAPP。

[本発明1037]

前記MHCクラスII鎖ポリペプチドが、DRA1^{*}01:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記MHCクラスII鎖ポリペプチドが、DRB1^{*}04:01ポリペプチドに対して少なくとも95%のア

ミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1036のAPP。

[本発明1038]

前記T1Dペプチドが、約4アミノ酸~約25アミノ酸の長さを有する、本発明1035~1037のいずれかのAPP。

[本発明1039]

前記T1Dペプチドが、プロインスリンペプチドまたはグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)ペプチドを含む、それらである、本発明1035~1038のいずれかのAPP。

。

[本発明1040]

前記T1Dペプチドが、SLQPLALEGSLQKRG(配列番号94; proIns

10

20

30

40

50

76~90)、SLQPLALEGSLQSRG (配列番号90; proIns 76~90; K88S)、及びGAGSLQPLALEGSLQKRG (配列番号93; proIns 73~90)から選択されるプロインスリンペプチドである、本発明1039のAPP。

[本発明1041]

前記T1Dペプチドが、NFRMVISNPAAAT (配列番号87; GAD65 555~567)及びNFIRMVSNPAAAT (配列番号88; GAD65 555~567; F557I)から選択されるGADペプチドである、本発明1039のAPP。

[本発明1042]

前記第1のポリペプチドが、前記T1Dペプチドと前記MHCクラスII鎖ポリペプチドとの間にCys含有リンカーを含み、

前記リンカー中の前記Cysと前記第2のMHCクラスIIポリペプチド中のCysとの間にジスルフィド結合が形成される、

本発明1036~1041のいずれかのAPP。

[本発明1043]

前記リンカーが、(CGGGS)(GGGGS)n (配列番号1)、(GCGGS)(GGGGS)n (配列番号2)、(GGCGS)(GGGGS)n (配列番号3)、(GGGCS)(GGGGS)n (配列番号4)、及び(GGGGC)(GGGGS)n (配列番号5)から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで、nが1~10の整数である、本発明1042のAPP。

[本発明1044]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドである、本発明1042または本発明1043のAPP。

[本発明1045]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドがDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1044のAPP。

[本発明1046]

前記非天然Cys残基が、前記第2のMHCクラスIIポリペプチドのアミノ酸55~110のアミノ酸残基に位置する、本発明1044または1045のAPP。

[本発明1047]

前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、図13Aに示されるアミノ酸ナンバリングに基づく位置72または75にCysを含むバリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1042~1046のいずれかのAPP。

[本発明1048]

前記バリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドがK75C置換を含む、本発明1042~1047のいずれかのAPP。

[本発明1049]

前記バリエーションDRA MHCクラスIIポリペプチドがI72C置換を含む、本発明1042~1047のいずれかのAPP。

[本発明1050]

前記ジスルフィド結合が、

i) 前記第1のMHCクラスIIポリペプチド中のCysと、

ii) 前記第2のMHCクラスIIポリペプチド中のCysと

の間に形成される、本発明1035~1041のいずれかのAPP。

[本発明1051]

i) 前記第1のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドであり、ii) 前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、非天然Cys残基を含むバリエーションMHCクラスIIポリペプチドである、本発明1050のAPP。

[本発明1052]

前記第1のMHCクラスIIポリペプチドがDRB MHCクラスIIポリペプチドで

10

20

30

40

50

あり、前記第2のMHCクラスIIポリペプチドがDRA MHCクラスIIポリペプチドである、本発明1050または本発明1051のAPP。

[本発明1053]

前記DRB MHCクラスIIポリペプチドが、P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C、及びW153Cからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む、本発明1052のAPP。

[本発明1054]

DRA MHCクラスIIポリペプチドが、E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C、及びS95Cからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む、本発明1052または本発明1053のAPP

10

[本発明1055]

a) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

b) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

c) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP81Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がH33Cであるか、

d) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がE4Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がN19Cであるか、

20

e) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がE4Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がG20Cであるか、

f) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT93Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がQ156Cであるか、

g) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT93Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がW153Cであるか、

h) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF12Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

30

i) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF12Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がQ10Cであるか、

j) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

k) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

l) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がT80Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであるか、

40

m) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がF7Cであるか、

n) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がP5Cであるか、

o) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がI82Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がH33Cであるか、

p) 前記DRA MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がG28Cであり、前記DRB MHCクラスIIポリペプチド中の前記アミノ酸置換がG151Cである

50

か、

q) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 8 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 1 5 2 C であるか、

r) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 8 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が W 1 5 3 C であるか、

s) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 1 5 1 C であるか、

t) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 1 5 2 C であるか、

u) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が D 2 9 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が W 1 5 3 C であるか、

v) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 9 4 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が Q 1 5 6 C であるか、

w) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 9 4 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 2 0 C であるか、

y) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が S 9 5 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が Q 1 5 6 C であるか、

z) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が S 9 5 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 2 0 C であるか、

a a) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が E 3 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が N 1 9 C であるか、または

b b) 前記 D R A M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が E 3 C であり、前記 D R B M H C クラス I I ポリペプチド中の前記アミノ酸置換が G 2 0 C である、本発明 1053 または 1054 の A P P。

[本発明 1056]

前記第 2 のポリペプチドが前記 I g F c ポリペプチドを含む、本発明 1035 ~ 1055 のいずれかの A P P。

[本発明 1057]

前記 I g F c ポリペプチドが、補体依存性細胞傷害 (C D C) の活性化を通じて細胞溶解を誘導し、かつ / または抗体依存性細胞傷害 (A D C C) を惹起する、本発明 1035 ~ 1056 のいずれかの A P P。

[本発明 1058]

標的 T 細胞への前記 A P P の結合を検出することを可能にする検出可能な標識を更に含む、本発明 1035 ~ 1056 のいずれかの A P P。

[本発明 1059]

本発明 1035 ~ 1058 のいずれかのヘテロ二量体を 2 つ含む A P P であって、各ヘテロ二量体が I g F c ポリペプチドを含み、前記ヘテロ二量体がそれらのそれぞれの I g F c 構成成分を介して互いにジスルフィド結合されている、前記 A P P。

[本発明 1060]

a) 本発明 1035 ~ 1059 のいずれかの A P P と、

10

20

30

40

50

b) 薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

[本発明1061]

本発明1035~1059のいずれかのAPPをコードするヌクレオチド配列を含む、1つ以上の核酸。

[本発明1062]

本発明1061の1つ以上の核酸を含む、1つ以上の発現ベクター。

[本発明1063]

本発明1061の1つ以上の核酸によりまたは本発明1062の1つ以上の発現ベクターにより遺伝子改変された宿主細胞。

10

[本発明1064]

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺自己反応性T細胞及び/またはCD8⁺自己反応性T細胞の数及び/または活性を減少させる方法であって、前記CD4⁺T細胞を本発明1057のAPPと接触させることを含む、前記方法。

[本発明1065]

個体の1型糖尿病(T1D)を治療する方法であって、その必要がある個体に、有効量の本発明1057のAPPを投与することを含む、前記方法。

[本発明1066]

個体の1型糖尿病関連エピトープに特異的なCD4⁺T細胞を検出する方法であって、前記CD4⁺T細胞を本発明1058のAPPと接触させるステップと、標識の存在を検出するステップとを含む、前記方法。

20

30

40

50