

【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25年6月27日 (2013.6.27)

【公表番号】特表2012-531904(P2012-531904A)

【公表日】平成24年12月13日 (2012.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2012-053

【出願番号】特願2012-518126(P2012-518126)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (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)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/725 Z N A

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月7日 (2013.5.7)

【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】

YLEPGPVTA (配列番号 1) HLA-A2複合体と結合する特性を有し、TCRアルファ可変ドメイン及び/又はTCRベータ可変ドメインを含む T 細胞レセプター (TCR) であって、

(i) 前記TCRが、配列番号 2 及び 3 の細胞外アルファ及びベータ鎖配列を有するTCRと比べて、配列番号 2 のそのアルファ鎖可変ドメインアミノ酸 1 ~ 109及び/又は配列番号 3 のベータ鎖可変ドメインアミノ酸 1 ~ 112において変異されており、

(ii) 前記アルファ可変ドメインが、配列番号 2 のアミノ酸配列 1 ~ 109と少なくとも90%の配列同一性を有し、かつ/又は前記ベータ可変ドメインが、配列番号 3 のアミノ酸配列 1 ~ 112と少なくとも90%の配列同一性を有し、かつ

(iii) 前記TCRが参照TCRのものの少なくとも 2 倍のYLEPGPVTA-HLA-A2複合体についての結合親和性及び/又は結合半減期を有し、前記参照TCRが、配列番号45の細胞外アルファ鎖配列と、配列番号46の細胞外ベータ鎖配列とを有する

ことを特徴とするTCR。

【請求項 2】

前記変異が、アルファ及び/又はベータ可変ドメインの相補性決定領域の 1 つ以上にある請求項 1 に記載のTCR。

【請求項 3】

前記変異が、アルファ鎖可変ドメインの相補性決定領域 3 及び/又はベータ鎖可変ドメインの相補性決定の 1 つ以上にある請求項 1 又は 2 に記載のTCR。

【請求項 4】

YLEPGPVTA (配列番号 1) HLA-A2複合体と結合する特性を有する T 細胞レセプター (TCR) であって、94D位、97L位、98V位若しくは102G位の 1 つ以上のアミノ酸残基が変異されているものを除く、配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 109 のアルファ鎖可変ドメイン配列を有し、27L位、28N位、29H位、30D位、31A位、50Q位、51I位、52V位、53N位、54D位、61A位、94S位、95I位、96G位、97G位、98P若しくは100E位の 1 つ以上のアミノ酸残基が変異されているものを除く、配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 112 のベータ鎖可変配列を任意に有する TCR。

【請求項 5】

参照 TCR のものの少なくとも 2 倍の YLEPGPVTA-HLA-A2 複合体についての結合親和性及び/又は結合半減期を有する請求項 4 に記載の TCR。

【請求項 6】

配列番号 2 に示す番号付けを用いて、アルファ鎖可変ドメインアミノ酸残基 94S、94T、94R、97M、98M、98Q、98G、98S、98A 又は 102D の 1 つ以上の置換を含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 7】

配列番号 3 に示す番号付けを用いて、ベータ鎖可変ドメインアミノ酸残基 27I、28F、29Q、30K、31K、50W、51A、51G、52Q、52Y、52T、53G、53F、54N、54H、61T、94L、95Y、95H、95W、95F、95S、95V、96C、97E、97A、98G、100Q 又は 100P の 1 つ以上の置換を含む請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 8】

配列番号 7、8 及び 9 のアルファ鎖可変ドメインアミノ酸配列の 1 つを含む請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 9】

配列番号 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 及び 35 のベータ鎖可変ドメインアミノ酸配列の 1 つを含む請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 10】

ヘテロダイマー TCR であり、かつ
システイン残基が、TRAC の Thr 48 及び TRBC1 又は TRBC2 の Ser 57 を置換し、前記システインが、TCR のアルファ及びベータ定常ドメイン間にジスルフィド結合を形成するアルファ及びベータ鎖定常ドメイン配列を有する請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 11】

ヘテロダイマー TCR であり、かつ
定常ドメイン配列が、TRAC のエキソン 2 の Cys4 と TRBC1 又は TRBC2 のエキソン 2 の Cys2 との間の天然ジスルフィド結合により連結されているアルファ及びベータ鎖定常ドメイン配列を有する請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 12】

検出可能な標識、治療薬剤、PK 改変部分又はこれらのいずれかの組み合わせと会合している、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 13】

前記治療薬剤が、TCR のアルファ若しくはベータ鎖の C 又は N 末端と共有結合している抗 CD3 抗体である請求項 12 に記載の TCR。

【請求項 14】

配列番号 2 及び 3 の細胞外アルファ及びベータ鎖配列を有する TCR と比べてグリコシル化が改変されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の TCR。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 2 つの TCR を含む多価 TCR 複合体。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の TCR をコードする DNA 又は RNA。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に記載のTCRを提示する単離細胞。

【請求項 1 8】

- (i) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はSである)の配列で置き換えられている；
 - (ii) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はAである)の配列で置き換えられている；
 - (iii) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はGである)の配列で置き換えられている；
 - (iv) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はSである)の配列で置き換えられており、アルファ鎖の C 末端は、配列番号45の番号付けに基づいてF196からS203まで(両端含む)の 8 アミノ酸が切断されている；
 - (v) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はAである)の配列で置き換えられており、アルファ鎖の C 末端は、配列番号45の番号付けに基づいてF196からS203まで(両端含む)の 8 アミノ酸が切断されている；
 - (vi) 配列番号45のTCRアルファ鎖配列、ここで、アミノ酸 1 ~ 109は、配列番号 8 (ここで、1 位のアミノ酸はGである)の配列で置き換えられており、アルファ鎖の C 末端は、配列番号45の番号付けに基づいてF196からS203まで(両端含む)の 8 アミノ酸が切断されている；
- からなる群より選択されるTCRアルファ鎖アミノ酸配列と、
- (vii) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれD及びIである)；
 - (viii) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれA及びIである)；
 - (ix) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれA及びQである)；
 - (x) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれD及びIであり、108位 ~ 131位のアミノ酸が配列番号44で置き換えられ、254位 ~ 258位のアミノ酸が配列番号47で置き換えられている)；
 - (xi) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれD及びIであり、257位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xii) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれD及びIであり、256位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xiii) 配列番号36のTCRベータ鎖-抗CD3配列(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれD及びIであり、255位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xiv) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がA及びQであり、257位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xv) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がA及びQであり、256位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xvi) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がA及びQであり、255位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xvii) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれA及びIであり、257位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xviii) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれA及びIであり、256位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)；
 - (xix) 配列番号36の配列を有するTCRベータ鎖-抗CD3(1 位及び 2 位のアミノ酸がそれぞれA及びIであり、255位のアミノ酸がSであり、258位のアミノ酸がGである)
- からなる群より選択されるTCRベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列とを含む、請求項13に記載のTCR。

【請求項 19】

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(i)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(vii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(i)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(x)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(ix)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(v)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(viii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(vii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(i)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xi)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(i)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(i)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xiii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xiv)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xv)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xvi)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(v)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xvii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(v)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xviii)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(v)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xix)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xi)であるか；

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xii)であるか；又は

前記アルファ鎖アミノ酸配列が(vi)であり、前記ベータ鎖-抗CD3アミノ酸配列が(xiii)である

請求項18に記載のTCR。