

【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、かつシスティン残基が、TRACのThr 48及びTRBC1又はTRBC2のSer 57を置換し、前記システィンが、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アミノ酸配列があるか；

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

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アミノ酸配列がある

請求項18に記載のTCR。