

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【公表番号】特表 2018-521999 (P2018-521999A)

【公表日】平成 30 年 8 月 9 日 (2018.8.9)

【年通号数】公開・登録公報 2018-030

【出願番号】特願 2017-568205 (P2017-568205)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/715 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/715 Z N A

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 19/00

A 0 1 K 67/027

C 1 2 N 15/13

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 K	39/395		Y
A 6 1 K	47/68		
C 1 2 N	15/12		
C 1 2 N	15/62		Z
C 1 2 N	15/10	2 0 0	Z

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月24日(2019.4.24)

【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】

天然に存在しないH V E Mタンパク質およびF cタンパク質を含む融合タンパク質であって、前記H V E Mタンパク質の細胞外ドメインおよび前記F cタンパク質を含む融合タンパク質。

【請求項 2】

B T L Aアゴニストである、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 3】

前記H V E Mタンパク質に少なくとも1つの変異を含み、必要に応じて、前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 Aおよびそれらの組合せから選択され、必要に応じて、前記融合タンパク質が、前記H V E Mタンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 Aおよびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの変異をさらに含む、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 4】

前記H V E Mタンパク質に、

- a) S 5 8 R ;
- b) S 5 8 K ;
- c) S 5 8 Q ;
- d) L 7 0 D ;
- e) L 7 0 E ;
- f) L 7 0 N ;
- g) L 9 0 A ;
- h) S 5 8 RおよびL 9 0 A ;
- i) S 5 8 RおよびG 6 8 T ;
- j) S 5 8 RおよびL 7 0 W ;
- k) S 5 8 R、L 7 0 DおよびL 9 0 A ;
- l) S 5 8 R、G 6 8 TおよびL 9 0 A ;
- m) S 5 8 R、L 7 0 WおよびL 9 0 A ;
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 DおよびL 9 0 A ; ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 WおよびL 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも1つの変異を含む、請求項 1 に記載の融合タンパク

質。

【請求項 5】

前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より選択され、必要に応じて、前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択されるか、または前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6】

天然に存在しない H V E M タンパク質および F c タンパク質を含む融合タンパク質ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

前記融合タンパク質が B T L A アゴニストであるか、または前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質の細胞外ドメインおよび F c タンパク質を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも 1 つの変異を含み、必要に応じて、前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択され、必要に応じて、前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの変異をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

- a) S 5 8 R ;
- b) S 5 8 K ;
- c) S 5 8 Q ;
- d) L 7 0 D ;
- e) L 7 0 E ;
- f) L 7 0 N ;
- g) L 9 0 A ;
- h) S 5 8 R および L 9 0 A ;
- i) S 5 8 R および G 6 8 T ;
- j) S 5 8 R および L 7 0 W ;
- k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A ;
- l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A ;
- m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A ;
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A ; ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも 1 つの変異を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より選択され、必要に応じて、前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択されるか、または必要に応じて、前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

B T L A 関連障害を処置するための、天然に存在しない H V E M タンパク質および F c タンパク質を含む融合タンパク質を含む、組成物。

【請求項 12】

前記 B T L A 関連障害ががんまたは自己免疫性疾患もしくは障害であり、必要に応じて、前記自己免疫性疾患または障害が、アジソン病、筋萎縮性側索硬化症、クローン病、クッシング症候群、真性糖尿病 1 型、移植片対宿主病、グレーブス病、ギランバレー症候群

、エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、全身性エリテマトーデス、移植拒絶および血管炎からなる群より選択されるか、または必要に応じて、前記がんが、前立腺、結腸、腹部、骨、乳房、消化器系、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺（副腎、副甲状腺、脳下垂体、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺）、目、頭頸部、神経（中枢および末梢）、リンパ系、骨盤、皮膚、軟部組織、脾臓、胸部および尿生殖器管からなる群より選択される、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

B T L A シグナル伝達が増加するか、または前記融合タンパク質が B T L A アゴニストであるか、または前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質の細胞外ドメインおよび F c タンパク質を含むか、または前記融合タンパク質が配列番号 2 のアミノ酸残基 3 9 ～ 1 6 1 および F c タンパク質を含み、必要に応じて、前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より選択され、必要に応じて、前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択され、必要に応じて、前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも 1 つの変異を含み、必要に応じて、前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択され、必要に応じて、前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの変異をさらに含む、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

- a) S 5 8 R；
- b) S 5 8 K；
- c) S 5 8 Q；
- d) L 7 0 D；
- e) L 7 0 E；
- f) L 7 0 N；
- g) L 9 0 A；
- h) S 5 8 R および L 9 0 A；
- i) S 5 8 R および G 6 8 T；
- j) S 5 8 R および L 7 0 W；
- k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A；
- l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A；
- m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A；
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A；ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも 1 つの変異を含む、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、さらに免疫応答モジュレータまたは化学療法剤と共に投与されることを特徴とし、必要に応じて、前記免疫応答モジュレータが、エイコサノイド、サイトカイン、プロスタグランジン、インターロイキン、ケモカイン、チェックポイント調節因子、T N F スーパーファミリーメンバー、T N F 受容体スーパーファミリーメンバーおよびインターフェロンからなる群より選択されるか、または前記免疫応答モジュレータが、C X C L - 8、C C L 2、C C L 3、C C L 4、C C L 5、C C L 1 1、C X C L 1 0、I L 1、I L 2、I L 3、I L 4、I L 5、I L 6、I L 7、I L 8、I L 9、I L 1 0、I L 1 1、I L 1 2、I L 1 3、I L 1 5、I L 1 7、I L 1 7、I F N - α 、I F N - β 、I F N - ϵ 、I F N - γ 、G - C S F、T N F - α 、C T L A 4、C D 2 0、P D 1、P

D1L1、PD1L2、ICOS、CD200、CD52、LT α 、LT α β 、LIGHT、CD27L、41BBL、FasL、Ox40L、April、TL1A、CD30L、TRAIL、RANKL、BAFF、TWEAK、CD40L、EDA1、EDA2、APP、NGF、TNFR1、TNFR2、LT β R、HVEM、CD27、4-1BB、Fas、Ox40、AITR、DR3、CD30、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、BAFFR、TACI、BCMA、Fn14、CD40、EDAR、XEDAR、DR6、DcR3、NGFR-p75、およびTajからなる群より選択されるか、または前記免疫応答モジュレータが、トシリズマブ (Actemra)、CDP870 (Cimzia)、エンテラセプト (Enbrel)、アダリマブ (Humira)、Kineret、アバタセプト (Orencia)、インフリキシマブ (Remicade)、リツキシマブ (Rituxan)、ゴリムマブ (Simponi)、Avonex、Rebif、ReciGen、Plegridy、Betaseron、Copaxone、Novatrone、ナタリズマブ (Tysabri)、フィンゴリモド (Gilenya)、テリフルノミド (Aubagio)、BG12、Tecfideraおよびアレムツズマブ (Campath、Lemtrada)からなる群より選択されるか、または前記化学療法剤が、アクチノマイシン、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンORELビン、パニツマブ、Erbibitux (セツキシマブ)、マツズマブ、IMC-IF8、TheraCIM hR3、デノスマブ、Avastin (ベバシズマブ)、Humira (アダリマブ)、Herceptin (トラスツズマブ)、Remicade (インフリキシマブ)、リツキシマブ、Synagis (パリビズマブ)、Mylotarg (ゲムツズマブオキソガミシン)、Raptiva (エファリズマブ)、Tysabri (ナタリズマブ)、Zenapax (ダクリキシマブ)、NeutroSpec (テクネチウム (99mTc) ファノレソマブ)、トシリズマブ、ProstaScint (インジウム-111 標識カプロマブペンデチド)、Bexxar (トシツモマブ)、Zevalin (イットリウム90にコンジュゲートしたイブリツモマブチウキセタン (IDEC-Y2B8))、Xolair (オマリズマブ)、MabThera (リツキシマブ)、ReoPro (アブキシマブ)、MabCampath (アレムツズマブ)、Simulect (バシリキシマブ)、LeukoScan (スレソマブ)、CEA-Scan (アルシツモマブ)、Verluma (ノフェツモマブ)、Panorex (エドレコロマブ)、アレムツズマブ、CDP870およびナタリズマブからなる群より選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項17】

ERK1/2および/またはZAP70/Sykのリン酸化が低減されるか、または全体の細胞リン酸化およびSHP2のリン酸化が誘導される、請求項11に記載の組成物。

【請求項18】

細胞におけるBTLAシグナル伝達をモジュレートするin vitro方法であって、BTLA発現細胞を天然に存在しないHVEMタンパク質およびFcタンパク質を含む融合タンパク質と接触させ、それによってBTLAシグナル伝達をモジュレートすることを含む、方法。

【請求項19】

前記BTLAシグナル伝達が増加するか、または前記融合タンパク質が前記HVEMタンパク質の細胞外ドメインおよびFcタンパク質を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記融合タンパク質が前記H V E Mタンパク質に少なくとも1つの変異を含み、必要に応じて、前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 Aおよびそれらの組合せから選択され、必要に応じて、前記融合タンパク質が前記H V E Mタンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 Aおよびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの変異をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記融合タンパク質が前記H V E Mタンパク質に、

- a) S 5 8 R ;
- b) S 5 8 K ;
- c) S 5 8 Q ;
- d) L 7 0 D ;
- e) L 7 0 E ;
- f) L 7 0 N ;
- g) L 9 0 A ;
- h) S 5 8 RおよびL 9 0 A ;
- i) S 5 8 RおよびG 6 8 T ;
- j) S 5 8 RおよびL 7 0 W ;
- k) S 5 8 R、L 7 0 DおよびL 9 0 A ;
- l) S 5 8 R、G 6 8 TおよびL 9 0 A ;
- m) S 5 8 R、L 7 0 WおよびL 9 0 A ;
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 DおよびL 9 0 A ; ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 WおよびL 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも1つの変異を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項22】

前記F cタンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g EおよびI g Mからなる群より選択され、必要に応じて、前記F cタンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3およびI g G 4からなる群より選択されるか、または前記I g G F cタンパク質がヒトのものである、請求項18に記載の方法。

【請求項23】

E R K 1 / 2 および / または Z A P 7 0 / S y k のリン酸化が低減されるか、または全体の細胞リン酸化およびS H P 2 のリン酸化が誘導される、請求項18に記載の方法。

【請求項24】

前少なくとも1つの変異が、配列番号2のアミノ酸残基58、68、70および／または90の変異である、請求項3に記載の融合タンパク質。

【請求項25】

前記H V E Mタンパク質における前記少なくとも1つの変異が、S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 WおよびL 9 0 Aを含む、請求項4に記載の融合タンパク質。

【請求項26】

対象における自己免疫性疾患または障害を処置するための、請求項1に記載の融合タンパク質を含む組成物。

【請求項27】

対象におけるがんまたは自己免疫性疾患もしくは障害を処置するための、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項28】

変異S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 WおよびL 9 0 Aを含むヘルペスウイルス侵入メディアータ（H V E M）タンパク質。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

一実施形態では、本発明は、細胞におけるBTLAシグナル伝達をモジュレートする方法であって、BTLA発現細胞を天然に存在しないHVEMタンパク質およびFcタンパク質などの融合タンパク質と接触させ、それによってBTLAシグナル伝達をモジュレートすることを含む方法を提供する。1つでは、BTLAシグナル伝達は増加する。別の態様では、融合タンパク質は、HVEMタンパク質の細胞外ドメインおよびFcタンパク質を含む。別の態様では、融合タンパク質はHVEMタンパク質に少なくとも1つの変異を含む。追加の態様では、変異はS58R、S58K、S58Q、G68T、L70D、L70E、L70N、L70W、L90Aまたはその組合せである。追加の態様では、融合タンパク質はHVEMタンパク質に少なくとも1つの変異、例えばS58R、S58K、S58Q、G68T、L70D、L70E、L70N、L70W、L90Aまたはその組合せをさらに含む。別の態様では、融合タンパク質はHVEMタンパク質に少なくとも2つ、3つ、4つまたはそれを超える変異、例えばS58R、S58K、S58Q、G68T、L70D、L70E、L70N、L70W、L90Aまたはその組合せを含む。ある特定の態様では、融合タンパク質はHVEMタンパク質に少なくとも1つの変異、例えばS58R；S58K；S58Q；L70D；L70E；L70N；L90A；S58RおよびL90A；S58R、L70DおよびL90A；S58RおよびG68T；S58RおよびL70W；S58R、G68TおよびL90A；S58R、L70WおよびL90A；S58R、G68T、L70DおよびL90A；またはS58R、G68T、L70WおよびL90Aを含む。一態様では、Fcタンパク質は、IgA、IgG、IgD、IgEまたはIgMである。別の態様では、Fcタンパク質は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4である。具体的な態様では、IgG Fcタンパク質はヒトのものである。一態様では、ERK1／2および／またはZAP70／Sykのリン酸化が低減される。別の態様では、全体の細胞リン酸化およびSHP2のリン酸化が誘導される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

天然に存在しないHVEMタンパク質およびFcタンパク質を含む融合タンパク質であって、前記HVEMタンパク質の細胞外ドメインおよび前記Fcタンパク質を含む融合タンパク質。

(項目2)

BTLAアゴニストである、項目1に記載の融合タンパク質。

(項目3)

前記HVEMタンパク質に少なくとも1つの変異を含む、項目1に記載の融合タンパク質。

(項目4)

前記変異が、S58R、S58K、S58Q、G68T、L70D、L70E、L70N、L70W、L90Aおよびそれらの組合せから選択される、項目3に記載の融合タンパク質。

(項目5)

前記HVEMタンパク質に、S58R、S58K、S58Q、G68T、L70D、L70E、L70N、L70W、L90Aおよびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの変異をさらに含む、項目4に記載の融合タンパク質。

(項目6)

前記HVEMタンパク質に、

a) S58R；

b) S58K；

- c) S 5 8 Q ;
- d) L 7 0 D ;
- e) L 7 0 E ;
- f) L 7 0 N ;
- g) L 9 0 A ;
- h) S 5 8 R および L 9 0 A ;
- i) S 5 8 R および G 6 8 T ;
- j) S 5 8 R および L 7 0 W ;
- k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A ;
- l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A ;
- m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A ;
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A ; ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも1つの変異を含む、項目1に記載の融合タンパク質

。

(項目7)

前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より
選択される、項目1に記載の融合タンパク質。

(項目8)

前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より
選択される、項目7に記載の融合タンパク質。

(項目9)

前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、項目7に記載の融合タンパク質。

(項目10)

天然に存在しない H V E M タンパク質および F c タンパク質を含む融合タンパク質なら
びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目11)

前記融合タンパク質が B T L A アゴニストである、項目10に記載の医薬組成物。

(項目12)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質の細胞外ドメインおよび F c タンパク質
を含む、項目10に記載の医薬組成物。

(項目13)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも1つの変異を含む、項目1
0に記載の医薬組成物。

(項目14)

前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0
N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される、項目13に記載の医薬組
成物。

(項目15)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G
6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから
選択される少なくとも1つの変異をさらに含む、項目14に記載の医薬組成物。

(項目16)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

- a) S 5 8 R ;
- b) S 5 8 K ;
- c) S 5 8 Q ;
- d) L 7 0 D ;
- e) L 7 0 E ;
- f) L 7 0 N ;

- g) L 9 0 A ;
- h) S 5 8 R および L 9 0 A ;
- i) S 5 8 R および G 8 6 T ;
- j) S 5 8 R および L 7 0 W ;
- k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A ;
- l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A ;
- m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A ;
- n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A ; ならびに
- o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも1つの変異を含む、項目10に記載の医薬組成物。

(項目17)

前記Fcタンパク質が、IgA、IgG、IgD、IgEおよびIgMからなる群より選択される、項目10に記載の医薬組成物。

(項目18)

前記Fcタンパク質が、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択される、項目17に記載の医薬組成物。

(項目19)

前記IgG Fcタンパク質がヒトのものである、項目17に記載の医薬組成物。

(項目20)

BTLA関連障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に天然に存在しないHVEMタンパク質およびFcタンパク質を含む融合タンパク質を投与し、それによって前記BTLA関連障害を処置することを含む、方法。

(項目21)

前記BTLA関連障害ががんまたは自己免疫性疾患もしくは障害である、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記自己免疫性疾患または障害が、アジソン病、筋萎縮性側索硬化症、クローン病、クッシング症候群、真性糖尿病1型、移植片対宿主病、グレーブス病、ギランバレー症候群、エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、全身性エリテマトーデス、移植拒絶および血管炎からなる群より選択される、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記がんが、前立腺、結腸、腹部、骨、乳房、消化器系、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺（副腎、副甲状腺、脳下垂体、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺）、目、頭頸部、神経（中枢および末梢）、リンパ系、骨盤、皮膚、軟部組織、脾臓、胸部および尿生殖器管からなる群より選択される、項目21に記載の方法。

(項目24)

BTLAシグナル伝達が増加する、項目20に記載の方法。

(項目25)

前記融合タンパク質がBTLAアゴニストである、項目20に記載の方法。

(項目26)

前記融合タンパク質が前記HVEMタンパク質の細胞外ドメインおよびFcタンパク質を含む、項目20に記載の方法。

(項目27)

前記融合タンパク質が配列番号2のアミノ酸残基39～161およびFcタンパク質を含む、項目20に記載の方法。

(項目28)

前記Fcタンパク質が、IgA、IgG、IgD、IgEおよびIgMからなる群より選択される、項目26または27のいずれかに記載の方法。

(項目29)

前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択される、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも 1 つの変異を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 32)

前記変異が、S 58 R、S 58 K、S 58 Q、G 68 T、L 70 D、L 70 E、L 70 N、L 70 W、L 90 A およびそれらの組合せから選択される、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 58 R、S 58 K、S 58 Q、G 68 T、L 70 D、L 70 E、L 70 N、L 70 W、L 90 A およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの変異をさらに含む、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

a) S 58 R ;

b) S 58 K ;

c) S 58 Q ;

d) L 70 D ;

e) L 70 E ;

f) L 70 N ;

g) L 90 A ;

h) S 58 R および L 90 A ;

i) S 58 R および G 68 T ;

j) S 58 R および L 70 W ;

k) S 58 R、L 70 D および L 90 A ;

l) S 58 R、G 68 T および L 90 A ;

m) S 58 R、L 70 W および L 90 A ;

n) S 58 R、G 68 T、L 70 D および L 90 A ; ならびに

o) S 58 R、G 68 T、L 70 W および L 90 A

からなる群より選択される少なくとも 1 つの変異を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 35)

免疫応答モジュレータまたは化学療法剤を投与することをさらに含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 36)

前記免疫応答モジュレータが、エイコサノイド、サイトカイン、プロスタグランジン、インターロイキン、ケモカイン、チェックポイント調節因子、TNF スーパーファミリーメンバー、TNF 受容体スーパーファミリーメンバーおよびインターフェロンからなる群より選択される、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

前記免疫応答モジュレータが、C X C L-8、C C L 2、C C L 3、C C L 4、C C L 5、C C L 11、C X C L 10、I L 1、I L 2、I L 3、I L 4、I L 5、I L 6、I L 7、I L 8、I L 9、I L 10、I L 11、I L 12、I L 13、I L 15、I L 17、I L 17、I F N- α 、I F N- β 、I F N- ϵ 、I F N- γ 、G- C S F、T N F- α 、C T L A 4、C D 20、P D 1、P D 1 L 1、P D 1 L 2、I C O S、C D 200、C D 52、L T α 、L T α β 、L I G H T、C D 27 L、41 B B L、F a s L、O x 40 L、A p r i l、T L 1 A、C D 30 L、T R A I L、R A N K L、B A F F、T W E A K、C D 40 L、E D A 1、E D A 2、A P P、N G F、T N F R 1、T N F R 2、L T β R、H V E M、C D 27、4-1 B B、F a s、O x 40、A I T R、D R 3、C D

30、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、BAFFR、TACI、BCMA、Fn14、CD40、EDAR、XEDAR、DR6、DcR3、NGFR-p75、およびTajからなる群より選択される、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記免疫応答モジュレータが、トシリズマブ (Actemra)、CDP870 (Cimzia)、エンテラセプト (Enbrel)、アダリムマブ (Humira)、Kineret、アバタセプト (Orencia)、インフリキシマブ (Remicade)、リツキシマブ (Rituxan)、ゴリムマブ (Simponi)、Avonex、Rebif、ReciGen、Plegridy、Betaseron、Copaxone、Novatrone、ナタリズマブ (Tysabri)、フィンゴリモド (Gilenya)、テリフルノミド (Aubagio)、BG12、Tecfideraおよびアレムツズマブ (Campath、Lemtrada) からなる群より選択される、項目35に記載の方法。

(項目39)

前記化学療法剤が、アクチノマイシン、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、パニツママブ、Erbix (セツキシマブ)、マツズマブ、IMC-11F8、TheraCIM hR3、デノスマブ、Avastin (ベバシズマブ)、Humira (アダリムマブ)、Herceptin (トラスツズマブ)、Remicade (インフリキシマブ)、リツキシマブ、Synagis (パリビズマブ)、Mylotarg (ゲムツズマブオキシガミシン)、Rapitva (エファリズマブ)、Tysabri (ナタリズマブ)、Zenapax (ダクリキシマブ)、NeutroSpec (テクネチウム (99mTc) ファノレソマブ)、トシリズマブ、ProstaScint (インジウム-111 標識カプロマブペンデチド)、Bexxar (トシツモマブ)、Zevalin (イットリウム90にコンジュゲートしたイブリツモマブチウキセタン (IDEC-Y2B8))、Xolair (オマリズマブ)、MabThera (リツキシマブ)、ReoPro (アブキシマブ)、MabCampath (アレムツズマブ)、Simulect (バシリキシマブ)、LeukoScan (スレソマブ)、CEA-Scan (アルシツモマブ)、Verluma (ノフェツモマブ)、Panorex (エドレコロマブ)、アレムツズマブ、CDP870およびナタリズマブからなる群より選択される、項目35に記載の方法。

(項目40)

ERK1/2および/またはZAP70/Sykのリン酸化が低減される、項目20に記載の方法。

(項目41)

全体の細胞リン酸化およびSHP2のリン酸化が誘導される、項目20に記載の方法。

(項目42)

対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、前記対象に天然に存在しないHVEMタンパク質およびFcタンパク質を含む融合タンパク質を投与し、それによって前記免疫応答をモジュレートすることを含む、方法。

(項目43)

前記融合タンパク質がBTLAアゴニストである、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記融合タンパク質が前記HVEMタンパク質の細胞外ドメインおよびFcタンパク質

を含む、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも 1 つの変異を含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの変異をさらに含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

a) S 5 8 R ;

b) S 5 8 K ;

c) S 5 8 Q ;

d) L 7 0 D ;

e) L 7 0 E ;

f) L 7 0 N ;

g) L 9 0 A ;

h) S 5 8 R および L 9 0 A ;

i) S 5 8 R および G 6 8 T ;

j) S 5 8 R および L 7 0 W ;

k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A ;

l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A ;

m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A ;

n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A ; ならびに

o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも 1 つの変異を含む、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より選択される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択される、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 2)

B T L A シグナル伝達が増加する、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 3)

E R K 1 / 2 および / または Z A P 7 0 / S y k のリン酸化が低減される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

全体の細胞リン酸化および S H P 2 のリン酸化が誘導される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記対象が B T L A 関連疾患または障害を有する、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 B T L A 関連疾患ががんまたは自己免疫性疾患もしくは障害である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 7)

細胞における B T L A シグナル伝達をモジュレートする方法であって、B T L A 発現細胞を天然に存在しない H V E M タンパク質および F c タンパク質を含む融合タンパク質と接触させ、それによって B T L A シグナル伝達をモジュレートすることを含む、方法。

(項目 5 8)

前記 B T L A シグナル伝達が増加する、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質の細胞外ドメインおよび F c タンパク質を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に少なくとも 1 つの変異を含む、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記変異が、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、S 5 8 R、S 5 8 K、S 5 8 Q、G 6 8 T、L 7 0 D、L 7 0 E、L 7 0 N、L 7 0 W、L 9 0 A およびそれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの変異をさらに含む、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記融合タンパク質が前記 H V E M タンパク質に、

a) S 5 8 R ;

b) S 5 8 K ;

c) S 5 8 Q ;

d) L 7 0 D ;

e) L 7 0 E ;

f) L 7 0 N ;

g) L 9 0 A ;

h) S 5 8 R および L 9 0 A ;

i) S 5 8 R および G 6 8 T ;

j) S 5 8 R および L 7 0 W ;

k) S 5 8 R、L 7 0 D および L 9 0 A ;

l) S 5 8 R、G 6 8 T および L 9 0 A ;

m) S 5 8 R、L 7 0 W および L 9 0 A ;

n) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 D および L 9 0 A ; ならびに

o) S 5 8 R、G 6 8 T、L 7 0 W および L 9 0 A

からなる群より選択される少なくとも 1 つの変異を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記 F c タンパク質が、I g A、I g G、I g D、I g E および I g M からなる群より選択される、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 F c タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 からなる群より選択される、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 I g G F c タンパク質がヒトのものである、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

E R K 1 / 2 および / または Z A P 7 0 / S y k のリン酸化が低減される、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 8)

全体の細胞リン酸化および S H P 2 のリン酸化が誘導される、項目 5 7 に記載の方法。