

【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 4 月 11 日 (2023.4.11)

【公開番号】 特開 2022-153399 (P2022-153399A)
【公開日】 令和 4 年 10 月 12 日 (2022.10.12)
【年通号数】 公開公報 (特許) 2022-187
【出願番号】 特願 2022-107704 (P2022-107704)
【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)
C 0 7 K 14/725 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 K 35/17 (2015.01)
A 6 1 K 38/17 (2006.01)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A
C 0 7 K 14/725
C 1 2 N 5/10
C 1 2 N 5/0783
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 35/17 Z
A 6 1 K 38/17
A 6 1 K 39/00 H

20

【手続補正書】
【提出日】 令和 5 年 3 月 30 日 (2023.3.30)
【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】

30

TCR アルファ鎖可変ドメインおよび TCR ベータ鎖可変ドメインを含む T 細胞受容体 (TCR) であって、
アルファ CDR1 が V S P F S N であり、
アルファ CDR2 が L T I M T F または L T R M T F であり、
アルファ CDR3 が C V V S G G T D S W G K L Q F であり、
ベータ CDR1 が K G H D R または K G R D R であり、
ベータ CDR2 が S F D V K であり、かつ
ベータ CDR3 が C A T S G Q G A Y N E Q F F または C A T S G Q G A Y R E Q F F
または C A T S G Q G A Y K E Q F F である、
TCR。

40

【請求項 2】

アルファ鎖 T R A V 1 0 + T R A C 定常ドメイン配列およびベータ鎖 T R B V 2 4 - 1 + T R B C - 2 定常ドメイン配列を有する、アルファ-ベータヘテロ二量体である、請求項 1 に記載の TCR。

50

【請求項 3】

V α およびV β が、それぞれTCR α 可変領域およびTCR β 可変領域であり、C α およびC β が、それぞれTCR α 定常領域およびTCR β 定常領域であり、Lが、リンカー配列である、V α -L-V β 、V β -L-V α 、V α -C α -L-V β 、またはV α -L-V β -C β 型の単鎖形式である、請求項1に記載のTCR。

【請求項 4】

検出可能な標識、治療剤または薬物動態修飾部分と結合された、請求項1～3のいずれか1項に記載のTCR。

【請求項 5】

前記TCRアルファ鎖可変ドメインが、配列番号3のアミノ酸残基1～105の配列に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ／または前記TCRベータ鎖可変ドメインが、配列番号4のアミノ酸残基1～123の配列に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のTCR。

10

【請求項 6】

前記TCRアルファ鎖可変ドメインが、

(i) そのアミノ酸残基1～27の配列が、配列番号3のアミノ酸残基1～27の配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、

(ii) アミノ酸残基28～33の配列が、VSPFSNであり、

(iii) そのアミノ酸残基34～47の配列が、配列番号3のアミノ酸残基33～47の配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、

20

(iv) アミノ酸残基48～53の配列が、LTIMTFまたはLTRMTFであり、

(v) そのアミノ酸残基54～90の配列が、配列番号3のアミノ酸残基54～90の配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、かつ、

(vi) アミノ酸91～105の配列が、CVVSGGTD SWGKLQFである配列に含まれる、請求項1～7のいずれか1項に記載のTCR。

【請求項 7】

前記TCRアルファ鎖可変ドメインが、配列番号3または7のアミノ酸配列に含まれる、請求項1～6のいずれか1項に記載のTCR。

【請求項 8】

30

前記TCRベータ鎖可変ドメインが、

(i) そのアミノ酸残基1～45の配列が、配列番号4の残基1～45のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、

(ii) アミノ酸残基46～50の配列が、KGHDRまたはKGRDRであり、

(iii) そのアミノ酸残基51～67の配列が、配列番号4のアミノ酸残基51～67の配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、

(iv) アミノ酸残基68～72の配列が、SFDVKであり、

(v) そのアミノ酸残基73～109の配列が、配列番号4のアミノ酸残基73～109の配列に対して少なくとも90%の同一性を有し、かつ、

(vi) アミノ酸110～123の配列が、CATSGQGAYNEQFFまたはCATSGQGAYREQFFまたはCATSGQGAYKEQFFである配列に含まれる、請求項1～7のいずれか1項に記載のTCR。

40

【請求項 9】

前記TCRベータ鎖可変ドメインが、配列番号4および8～10からなる群から選択されるアミノ酸配列に含まれる、請求項1～8のいずれか1項に記載のTCR。

【請求項 10】

前記TCRアルファ鎖可変ドメインが、配列番号3のアミノ酸配列に含まれ、かつ、前記TCRベータ鎖可変ドメインが、配列番号8、9および10からなる群から選択されるアミノ酸配列に含まれる、または、

前記TCRアルファ鎖可変ドメインが、配列番号7のアミノ酸配列に含まれ、かつ、前

50

記 T C R ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 4 および 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に含まれる、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の T C R。

【請求項 1 1】

核酸によりコードされた T C R を提示している、単離されたまたは天然に存在しない細胞であって、前記核酸が、

(A) (i) そのアミノ酸残基 1 ～ 2 7 の配列が、配列番号 3 のアミノ酸残基 1 ～ 2 7 の配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、

(i i) アミノ酸残基 2 8 ～ 3 3 の配列が、V S P F S N であり、

(i i i) そのアミノ酸残基 3 4 ～ 4 7 の配列が、配列番号 3 のアミノ酸残基 3 3 ～ 4 7 の配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、

(i v) アミノ酸残基 4 8 ～ 5 3 の配列が、L T I M T F または L T R M T F であり、

(v) そのアミノ酸残基 5 4 ～ 9 0 の配列が、配列番号 3 のアミノ酸残基 5 4 ～ 9 0 の配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、かつ、

(v i) アミノ酸 9 1 ～ 1 0 5 の配列が、C V V S G G T D S W G K L Q F である T C R アルファ鎖可変ドメイン、および

(B) (i) そのアミノ酸残基 1 ～ 4 5 の配列が、配列番号 4 の残基 1 ～ 4 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、

(i i) アミノ酸残基 4 6 ～ 5 0 の配列が、K G H D R または K G R D R であり、

(i i i) そのアミノ酸残基 5 1 ～ 6 7 の配列が、配列番号 4 のアミノ酸残基 5 1 ～ 6 7 の配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、

(i v) アミノ酸残基 6 8 ～ 7 2 の配列が、S F D V K であり、

(v) そのアミノ酸残基 7 3 ～ 1 0 9 の配列が、配列番号 4 のアミノ酸残基 7 3 ～ 1 0 9 の配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有し、かつ、

(v i) アミノ酸 1 1 0 ～ 1 2 3 の配列が、C A T S G Q G A Y N E Q F F または C A T S G Q G A Y R E Q F F または C A T S G Q G A Y K E Q F F である

T C R ベータ鎖可変ドメイン

を含む T C R をコードする、細胞。

【請求項 1 2】

前記核酸が、配列番号 3 の T C R アルファ鎖可変ドメインおよび配列番号 8、9 および 1 0 からなる群から選択される T C R ベータ鎖可変ドメインを含む T C R、または、配列番号 7 の T C R アルファ鎖可変ドメインならびに配列番号 4 および 9 からなる群から選択される T C R ベータ鎖可変ドメインを含む T C R をコードする、請求項 1 1 に記載の細胞

【請求項 1 3】

1 種または複数の薬学的に許容される担体または添加剤と一緒に、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T C R、または請求項 1 1 もしくは請求項 1 2 に記載の細胞を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

薬における使用のための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T C R、または請求項 1 1 もしくは請求項 1 2 の細胞。

【請求項 1 5】

がんを治療する方法における使用のための、請求項 1 4 に記載の使用のための T C R、または細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

M A G E - A 4 は、M A G E - A 遺伝子ファミリーの C T A である。M A G E - A 4 は

10

20

30

40

50

、精巢および胎盤、ならびに多様な組織学的な型の腫瘍の顕著な画分において発現される。ペプチド GVYDGREHTV (配列番号 2) は、MAGE-B2 と交差反応性を示し、それによって、ある種の TCR が、両方のペプチドを提示している HLA 分子に結合することができるようになる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

10

配列番号 1 MAGE-B2 エピトープ

【化 1】

GVYDGEEHSV

配列番号 2 MAGE-A4 エピトープ

【化 2】

GVYDGREHTV

配列番号 3 アルファ 可変鎖

20

【化 3】

MKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSN
GRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSWGLQF

配列番号 4 ベータ 可変鎖

【化 4】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPG
LGLRLIYYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQTALYFCATSGQGAYNE
QFF

30

配列番号 5 アルファ 鎖 可溶型

【化 5】

MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQD
TGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSW
GKLQFGAGTQVVVTPDIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT
DKTVLDMRSMDFKSNSAFAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS

40

配列番号 6 ベータ 鎖 可溶型

50

【化 6】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPG
LGLRLIYYSFVDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQATALYFCATSGQGAYNE
QFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVN
GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVFYGLSEN
DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD

10

配列番号 7 変異型アルファ可変鎖

【化 7】

MKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTRMTFSENTKS
NGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSWGKLQF

配列番号 8 変異型ベータ可変鎖

【化 8】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGRDRMYWYRQDPG
LGLRLIYYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQATALYFCATSGQGAYNE
QFF

20

配列番号 9 変異型ベータ可変鎖

【化 9】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPG
LGLRLIYYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQATALYFCATSGQGAYRE
QFF

30

配列番号 10 変異型ベータ可変鎖

【化 10】

MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPG
LGLRLIYYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQATALYFCATSGQGAYKE
QFF

配列番号 11 アルファ鎖 可溶型

【化 11】

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVQIPAAHSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPG
KGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCVGGYSTLTFGK
GTVLLVSPDNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLD
MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN
FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

40

配列番号 12 ベータ鎖 可溶型

50

【化 1 2】

MSISLLCCAAFPLLWAGPVNAGVTQTPKFRILKIGQSMTLQCAQDMNHNMYWYRQDPG
MGLKLIYYSVGAGITDKGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLELAAPSQTSVYFCASSYSRWSP
LHFGNGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVN
GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSEN
DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV
LMAMVKRKDF

10

配列番号 1 3 アルファ鎖 可溶型

【化 1 3】

MQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKED
GRFTAQLNKASQYVSLIRDSQPSDSATYLCVКMANQAGTALIFGKGTTLSVSSNIQNPD
PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAW
SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS

20

配列番号 1 4 ベータ鎖 可溶型

【化 1 4】

MQDGGITQSPKFQVLRТGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITD
QGEVPNGYNVSRNLKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASLGGLADEQFFGPGTRLTVLEDLK
NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL
KEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQDPRНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV
SAEAWGRAD

30

配列番号 1 5 アルファ鎖 可溶型

【化 1 5】

MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYKQE
PGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAERNSGAGS
YQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD
KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET
DTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

40

配列番号 1 6 ベータ鎖 可溶型

50

【化 1 6】

MGTSLLCWMALCCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISSEHNRLYWYRQTLG
QGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSLFSGV
NTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW
WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL
SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV
SALVLMAMVKKRDF

10

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2022153399000001.xml

20

30

40

50