

【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7月19日(2024.7.19)

【公開番号】特開2024-12365(P2024-12365A)

【公開日】令和6年1月30日(2024.1.30)

【年通号数】公開公報(特許)2024-018

【出願番号】特願2023-182917(P2023-182917)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6869(2018.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 Q 1/6869 Z Z N A

C 1 2 N 15/12

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

20

【提出日】令和6年7月10日(2024.7.10)

【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】

新生抗原ワクチン用のカセット配列を同定する方法であって、

患者について、対象の腫瘍細胞及び正常細胞に由来するエクソーム、トランスクリプトーム、または全ゲノムの腫瘍ヌクレオチドシーケンシングデータのうちの少なくとも1つを取得する工程であって、前記ヌクレオチドシーケンシングデータが、前記腫瘍細胞由来のヌクレオチドシーケンシングデータと、前記正常細胞由来のヌクレオチドシーケンシングデータとを比較することにより同定される新生抗原のセットのそれぞれのペプチド配列を表すデータを取得するために使用され、各新生抗原のペプチド配列が、前記ペプチド配列を前記対象の正常細胞から同定された対応する野生型親ペプチド配列とは異なるものとする少なくとも1つの改変を含み、かつ、前記ペプチド配列を構成する複数のアミノ酸と、前記ペプチド配列内のアミノ酸の位置のセットとに関する情報を含む、前記取得する工程；

30

新生抗原のセットについての数値的提示尤度のセットを生成するために、コンピュータプロセッサを使用して前記新生抗原のペプチド配列を機械学習提示モデルに入力する工程であって、前記セットの内の各提示尤度が、対応する新生抗原が前記対象の腫瘍細胞の表面上の1つ以上のMHCアレルによって提示される尤度を表し、前記機械学習提示モデルが、

40

試料のセット内の各試料について、前記試料中に存在すると同定されたMHCアレルのセット内の少なくとも1つのMHCアレルに結合したペプチドの存在を測定する質量分析で得たラベル、

前記試料のそれぞれについて、訓練ペプチド配列を構成する複数のアミノ酸と、前記訓練ペプチド配列内のアミノ酸の位置のセットとに関する情報を含む訓練ペプチド配列、及び

50

入力として受け取った新生抗原のペプチド配列と、出力として生成した提示尤度との間の関係を表す関数

を含む訓練データセットに少なくとも基づいて同定される複数のパラメータを含む、前記入力する工程；

前記対象について、新生抗原のセットから新生抗原の治療用サブセットを同定する工程であって、前記新生抗原の治療用サブセットが、所定の閾値を超える提示尤度を有する所定の個数の新生抗原に対応している、前記同定する工程；及び

前記対象について、新生抗原の治療用サブセットにおいて対応する新生抗原のペプチド配列をそれぞれが含んでいる連結された複数の治療用エピトープの配列を含むカセット配列を同定する工程であって、前記カセット配列を同定する工程が、

治療用エピトープの1つ以上の隣接ペアの間のジャンクションにわたる1つ以上のジャンクションエピトープの提示尤度を決定するために、前記1つ以上のジャンクションエピトープの配列を前記機械学習提示モデルに入力することと、
前記1つ以上のジャンクションエピトープの提示尤度にしたがって前記カセット配列における治療用エピトープの順序づけを選択することと

を含む、前記同定する工程

を含む、前記方法。

【請求項2】

前記1つ以上のジャンクションエピトープの提示が、

(a) 1つ以上のジャンクションエピトープと、対象の前記1つ以上のMHCアレルとの間の結合親和性予測；または

(b) 前記1つ以上のジャンクションエピトープの結合安定性予測に基づいて決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

(a) 前記1つ以上のジャンクションエピトープが、第1の治療用エピトープの配列及び前記第1の治療用エピトープの後に連結された第2の治療用エピトープの配列と重複するジャンクションエピトープを含む；または

(b) リンカー配列が、第1の治療用エピトープと、前記第1の治療用エピトープの後に連結された第2の治療用エピトープとの間に配置され、かつ、前記1つ以上のジャンクションエピトープが、前記リンカー配列と重複するジャンクションエピトープを含む、
請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記カセット配列を同定する工程が、

(a) 治療用エピトープの各順序づけられたペアについて、治療用エピトープの前記順序づけられたペアの間のジャンクションにわたるジャンクションエピトープのセットを決定すること；及び、

治療用エピトープの各順序づけられたペアについて、対象の前記1つ以上のMHCアレル上での順序づけられたペアについてのジャンクションエピトープのセットの提示を示す距離メトリックを決定すること

を含み、任意で、前記カセット配列を同定する工程が、

以下の最適化問題：

10

20

30

40

50

$$\begin{aligned} \min_x \quad & \sum_{k=1}^{v+1} \sum_{k \neq m, m=1}^{v+1} P_{km} \cdot x_{km} \\ & \sum_{k=1}^{v+1} x_{km} = 1, \quad m = 1, 2, \dots, v+1 \\ & \sum_{m=1}^{v+1} x_{km} = 1, \quad k = 1, 2, \dots, v+1 \\ & x_{kk} = 0, \quad k = 1, 2, \dots, v+1 \end{aligned}$$

10

$$\text{out}(S) \geq 1, \quad S \subset E, 2 \leq |S| \leq |V|/2$$

における x_{km} の数値を求めることであって、

式中、 v は、新生抗原の所定の数に対応しており、 k は、治療用エピトープに対応しており、及び、 m は、前記治療用エピトープの後に連結された隣接する治療用エピトープに対応しており、及び、 P は

$$P = \begin{bmatrix} 0 & \mathbf{0}^{1 \times v} \\ \mathbf{0}^{v \times 1} & D \end{bmatrix}$$

20

で与えられる経路行列であり、式中、 D は、 $v \times v$ 行列であり、要素 $D(k, m)$ は、治療用エピトープ k 、 m の順序づけられたペアの距離メトリックを示す、前記数値を求めること；及び

x_{km} の解の数値に基づいて、前記カセット配列を選択することをさらに含む、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

連結された治療用エピトープの配列を含むカセット配列を含む腫瘍ワクチンであって、前記カセット配列が、

患者について、対象の腫瘍細胞及び正常細胞に由来するエクソーム、トランスクリプトーム、または全ゲノムの腫瘍ヌクレオチドシーケンシングデータのうちの少なくとも 1 つを取得するステップであって、前記ヌクレオチドシーケンシングデータが、前記腫瘍細胞由来のヌクレオチドシーケンシングデータと、前記正常細胞由来のヌクレオチドシーケンシングデータとを比較することにより同定される新生抗原のセットのそれぞれのペプチド配列を表すデータを取得するために使用され、各新生抗原のペプチド配列が、前記ペプチド配列を前記対象の正常細胞から同定された対応する野生型親ペプチド配列とは異なるものとする少なくとも 1 つの改変を含み、かつ、前記ペプチド配列を構成する複数のアミノ酸と、前記ペプチド配列内のアミノ酸の位置のセットとに関する情報を含む、前記取得するステップ；

30

前記対象について、前記新生抗原のセットから新生抗原の治療用サブセットを同定するステップ；及び

40

前記対象について、新生抗原の治療用サブセットにおける対応する前記新生抗原のペプチド配列をそれぞれが含む連結された複数の治療用エピトープの配列を含む前記カセット配列を同定するステップであって、前記カセット配列を同定するステップが、

治療用エピトープの 1 つ以上の隣接ペアの間のジャンクションにわたる 1 つ以上のジャンクションエピトープの提示尤度を決定するために、前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの配列を前記機械学習提示モデルに入力することと、

前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの提示尤度にしたがって前記カセット配列における治療用エピトープの順序づけを選択することと

を含む、前記同定するステップ

50

を実行することにより同定される、
前記腫瘍ワクチン。

【請求項 6】

前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの提示が、前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの配列を機械学習提示モデルに入力することにより生成した提示尤度に基づいて決定され、前記提示尤度が、前記 1 つ以上のジャンクションエピトープが前記患者の腫瘍細胞の表面上の 1 つ以上の MHC アレルによって提示される尤度を示し、前記提示尤度のセットが、少なくとも受け取った質量分析データに基づいて同定されている、請求項 5 に記載の腫瘍ワクチン。

【請求項 7】

前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの提示が、
(a) 1 つ以上のジャンクションエピトープと、対象の 1 つ以上の MHC アレルとの間の結合親和性予測；または
(b) 前記 1 つ以上のジャンクションエピトープの結合安定性予測に基づいて決定される、請求項 5 に記載の腫瘍ワクチン。

【請求項 8】

(a) 前記 1 つ以上のジャンクションエピトープが、第 1 の治療用エピトープの配列及び前記第 1 の治療用エピトープの後に連結された第 2 の治療用エピトープの配列と重複するジャンクションエピトープを含む；または
(b) リンカー配列が、第 1 の治療用エピトープと、前記第 1 の治療用エピトープの後に連結された第 2 の治療用エピトープとの間に配置され、かつ、前記 1 つ以上のジャンクションエピトープが、前記リンカー配列と重複するジャンクションエピトープを含む、請求項 5 に記載の腫瘍ワクチン。

【請求項 9】

前記カセット配列を同定するステップが、
(a) 治療用エピトープの各順序づけられたペアについて、治療用エピトープの前記順序づけられたペアの間のジャンクションにわたるジャンクションエピトープのセットを決定すること；及び、
治療用エピトープの各順序づけられたペアについて、対象の 1 つ以上の MHC アレル上での前記順序づけられたペアについてのジャンクションエピトープのセットの提示を示す距離メトリックを決定すること

を含み、任意で、前記カセット配列を同定するステップが、

以下の最適化問題：

$$\min_x \sum_{k=1}^{v+1} \sum_{k \neq m, m=1}^{v+1} P_{km} \cdot x_{km}$$

$$\sum_{k=1}^{v+1} x_{km} = 1, \quad m = 1, 2, \dots, v+1$$

$$\sum_{m=1}^{v+1} x_{km} = 1, \quad k = 1, 2, \dots, v+1$$

$$x_{kk} = 0, \quad k = 1, 2, \dots, v+1$$

$$\text{out}(S) \geq 1, \quad S \subset E, 2 \leq |S| \leq |V|/2$$

における x_{km} の数値を求めることであって、
式中、 v は、新生抗原の所定の数に対応しており、 k は、治療用エピトープに対応しており、及び、 m は、第 1 の治療用エピトープの後に連結された隣接する治療用エピトープに対応しており、及び、 P は

10

20

30

40

50

$$P = \begin{bmatrix} 0 & 0^{1 \times v} \\ 0^{v \times 1} & D \end{bmatrix}$$

で与えられる経路行列であり、式中、Dは、 $v \times v$ 行列であり、要素D (k、 m) は、治療用エピトープ k、 m の順序づけられたペアの距離メトリックを示す、前記数値を求めること；及び

$x_{k m}$ の解の数値に基づいて、前記カセット配列を選択することをさらに含む、

請求項 5 に記載の腫瘍ワクチン。

【請求項 10】

前記カセット配列を含む腫瘍ワクチンを製造すること、または製造したことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

2024012365000001.xml

10

20

30

40

50