【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4年12月7日(2022.12.7)

【国際公開番号】WO2020/116498
【出願番号】特願2020-559959(P2020-559959)
【国際特許分類】
C12N 15/19(2006.01)
C07K 14/52(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C12P 21/00(2006.01)
A61K 38/16(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
【FI】
C12N 15/19 ZNA
C07K 14/52
C07K 19/00
C12P 21/00 C
A61K 38/16
A61P 43/00 111

【手続補正書】
【提出日】令和4年11月29日(2022.11.29)
【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】
DPPIVに対する耐性を有し、且つCXCR3を発現する細胞を遊走させる活性を有する、CXCR3リガンドであって、
前記CXCR3リガンドは下記(a1)から(a7)：
(a1) V-X1-L（X1はV、F、G、I、K、L、M、T、W、またはYである）；
(a2) X2-V-P（X2はA、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、またはYである）；
(a3) V-X3-P（X3はA、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、またはYである）；
(a4) P-L-S；
(a5) X4-F-P（X4はA、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、またはYである）；
(a6) F-X5-M（X5はA、D、E、G、H、I、M、N、Q、R、S、T、V、W、またはYである）；
(a7) F-X6-P（X6はA、D、E、F、G、H、L、M、N、P、Q、S、T、W、またはYである）；
のいずれかの配列をN末端に有する、CXCR3リガンド。
【請求項２】
前記CXCR3リガンドは、C-X-Cモチーフを有する、請求項１に記載のCXCR3リガンド。
【請求項３】

前記ＣＸＣＲ３リガンドは、ヒトＣＸＣＬ１０改変体、ヒトＣＸＣＬ１１改変体、またはヒトＩＴＩＰ改変体である、請求項１または２に記載のＣＸＣＲ３リガンド。

【請求項４】

前記ＣＸＣＲ３リガンドのＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性は、天然ヒトＣＸＣＬ１０のＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性の３０％以上である、または天然ＣＸＣＬ１１もしくはヒトＩＴＩＰのＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性の２５％以上である、請求項１～３のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド。

【請求項５】

前記ＣＸＣＲ３リガンドのＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性が最大となるときの前記ＣＸＣＲ３リガンド濃度は、天然ヒトＣＸＣＬ１０、天然ヒトＣＸＣＬ１１およびヒトＩＴＩＰから選ばれる少なくとも一種類のタンパク質のＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性が最大となるときの当該タンパク質の濃度より低い、請求項１～４のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド。

【請求項６】

前記ＣＸＣＲ３リガンドは下記(ｂ１)から(ｂ７)：

(ｂ１) Ｖ-Ｘ１-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ１はＶ、Ｆ、Ｇ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ２) Ｘ２-Ｖ-Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ２はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ３) Ｖ-Ｘ３-Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ３はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ４) Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ；

(ｂ５) Ｘ４-Ｆ-Ｐ-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ４はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ６) Ｆ-Ｘ５-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ５はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｍ、Ｎ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ７) Ｆ-Ｘ６-Ｐ-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ６はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；

のいずれかの配列をＮ末端に有する、請求項１から請求項５のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド。

【請求項７】

下記(ａ１)から(ａ７)：

(ａ１) Ｖ-Ｘ１-Ｌ（Ｘ１はＶ、Ｆ、Ｇ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；

(ａ２) Ｘ２-Ｖ-Ｐ（Ｘ２はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ａ３) Ｖ-Ｘ３-Ｐ（Ｘ３はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ａ４) Ｐ-Ｌ-Ｓ；

(ａ５) Ｘ４-Ｆ-Ｐ（Ｘ４はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ａ６) Ｆ-Ｘ５-Ｍ（Ｘ５はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｍ、Ｎ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ａ７) Ｆ-Ｘ６-Ｐ（Ｘ６はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；

のいずれかの配列をＮ末端に有する、ＣＸＣＲ３リガンド。

【請求項８】

下記(ｂ１)から(ｂ７)：

(ｂ１) Ｖ-Ｘ１-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ１はＶ、Ｆ、Ｇ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ２) Ｘ２-Ｖ-Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ２はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；

(ｂ３) Ｖ-Ｘ３-Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ（Ｘ３はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ

、Ｗ、またはＹである）；
(ｂ４) Ｐ-Ｌ-Ｓ-Ｒ-Ｔ-Ｖ-Ｒ；
(ｂ５) Ｘ４-Ｆ-Ｐ-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ４はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；
(ｂ６) Ｆ-Ｘ５-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ５はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｍ、Ｎ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）；
(ｂ７) Ｆ-Ｘ６-Ｐ-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（Ｘ６はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、またはＹである）；
のいずれかの配列をＮ末端に有する、請求項７に記載のＣＸＣＲ３リガンド。
【請求項９】
前記(ｂ１)から(ｂ７)の配列のＣ末端に、Ｃ-Ｘ-Ｃモチーフを有する、請求項６または請求項８に記載のＣＸＣＲ３リガンド。
【請求項１０】
前記ＣＸＣＲ３リガンドは、前記Ｃ-Ｘ-Ｃモチーフのｃ末端に更に下記(ｃ１)から(ｃ５)：
(ｃ１) 配列番号：６０の１２番アミノ酸から７７番アミノ酸までの配列；
(ｃ２) 配列番号：６１の１２番アミノ酸から７３番アミノ酸までの配列；
(ｃ３) 配列番号：６２の１２番アミノ酸から１０３番アミノ酸までの配列；
(ｃ４) 配列番号：１の１２番アミノ酸から７７番アミノ酸までの配列；
(ｃ５) 配列番号：６３の１２番アミノ酸から７７番アミノ酸までの配列；
のいずれかを有する、請求項２から請求項６、請求項９のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド。
【請求項１１】
前記ＣＸＣＲ３リガンドの配列は、下記(ｄ１)から(ｄ７)：
(ｄ１) 配列番号：２～５７、９２～１４７、１４９～２０４のいずれか一つで示す配列；
(ｄ２) 配列番号：６０と９０％以上の配列同一性を示す配列；
(ｄ３) 配列番号：６１と９０％以上の配列同一性を示す配列；
(ｄ４) 配列番号：６２と９０％以上の配列同一性を示す配列；
(ｄ５) 配列番号：６３と９０％以上の配列同一性を示す配列；
(ｄ６) 配列番号：１と９０％以上の配列同一性を示す配列；
(ｄ７) 配列番号１～５７、６０～６３、９２～１４７、１４９～２０４から選ばれる一つの配列に対して、アミノ酸の置換、挿入または欠失を１０個以下含む配列；
のいずれかである、請求項１から請求項１０のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド。
【請求項１２】
ＤＰＰＩＶに対する耐性を有し、且つＣＸＣＲ３を発現する細胞を遊走させる活性を有する、ＣＸＣＲ３リガンドであって、
前記ＣＸＣＲ３リガンドは、
ヒトＣＸＣＬ１０改変体であって、
Ｖ-Ｘ１-Ｌ（Ｘ１はＶ、Ｆ、Ｇ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、またはＹである）、
Ｘ２-Ｖ-Ｐ（Ｘ２はＧ、Ｉ、Ｌ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、またはＷである）、もしくは、
Ｖ-Ｘ３-Ｐ（Ｘ３はＡ、Ｆ、Ｇ、Ｉ、Ｍ、Ｐ、Ｔ、またはＶである）、
のいずれかの配列をＮ末端に有する、ＣＸＣＲ３リガンド；または、
ヒトＣＸＣＬ１１改変体またはヒトＩＴＩＰ改変体であって、
Ｘ４-Ｆ-Ｐ（Ｘ４はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｍ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、またはＹである）の配列をＮ末端に有する、ＣＸＣＲ３リガンド。
【請求項１３】
請求項１から請求項１２のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンドを含む融合タンパク質。
【請求項１４】
請求項１から請求項１２のいずれか一つに記載のＣＸＣＲ３リガンド、または請求項１３に記載の融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項１５】
N末端から2番目のアミノ酸がPあるいはAである親CXCR3リガンドにDPPIVに対する耐性を付与する方法であって、当該方法は下記のいずれかを含む：
(1) 前記親CXCR3リガンドのN末端から2番目のアミノ酸をPまたはAからF、G、I、K、L、M、T、V、W、またはYに置換する；
(2) 前記親CXCR3リガンドのN末端に、更にA、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、またはYを付加する；
(3) 前記親CXCR3リガンドのN末端1番目、2番目のアミノ酸の間に、A、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、またはYを挿入する；
(4) 前記親CXCR3リガンドのN末端のVを欠失させる；
方法。
【請求項１６】
前記親CXCR3リガンドのN末端配列は、V-P-L-S-R-T-V-R（配列番号：８６）またはV-A-L-S-R-T-V-R（配列番号：８７）である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
DPPIVに対する耐性を有するCXCR3リガンドを製造する方法であって、当該方法はN末端から2番目のアミノ酸がPまたはAである親CXCR3リガンドに対し、下記のいずれか：
(1) 前記親CXCR3リガンドのN末端から2番目のアミノ酸をPまたはAからF、G、I、K、L、M、T、V、W、またはYに置換する；
(2) 前記親CXCR3リガンドのN末端に、更にA、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、またはYを付加する；
(3) 前記親CXCR3リガンドのN末端1番目、2番目のアミノ酸の間に、A、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、またはYを挿入する；
(4) 前記親CXCR3リガンドのN末端のVを欠失させる；
の改変を行う、方法。
【請求項１８】
前記親CXCR3リガンドのN末端配列は、V-P-L-S-R-T-V-R（配列番号：８６）またはV-A-L-S-R-T-V-R（配列番号：８７）である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
N末端から2番目のアミノ酸がPである親CXCR3リガンドにDPPIVに対する耐性を付与する方法であって、当該方法は下記のいずれかを含む：
(1) 前記親CXCR3リガンドのN末端に、更にA、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、またはYを付加する；
(2) 前記親CXCR3リガンドのN末端から2番目のアミノ酸をPからA、D、E、G、H、I、M、N、Q、R、S、T、V、W、またはYに置換する；
(3) 前記親CXCR3リガンドのN末端1番目、2番目のアミノ酸の間に、A、D、E、F、G、H、L、M、N、P、Q、S、T、W、またはYを挿入する；
方法。
【請求項２０】
前記親CXCR3リガンドのN末端配列は、F-P-M-F-K-R-G-R（配列番号：９１）である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
DPPIVに対する耐性を有するCXCR3リガンドを製造する方法であって、当該方法はN末端から2番目のアミノ酸がPである親CXCR3リガンドに対し、下記のいずれか：
(1) 前記親CXCR3リガンドのN末端に、更にA、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W、またはYを付加する；
(2) 前記親CXCR3リガンドのN末端から2番目のアミノ酸をPからA、D、E、G、H、I、M、N、Q、R、S、T、V、W、またはYに置換する；
(3) 前記親CXCR3リガンドのN末端1番目、2番目のアミノ酸の間に、A、D、E、F、G

、Ｈ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｓ、Ｔ、Ｗ、またはＹを挿入する；
の改変を行う、方法。
【請求項２２】
前記親ＣＸＣＲ３リガンドのＮ末端配列は、Ｆ-Ｐ-Ｍ-Ｆ-Ｋ-Ｒ-Ｇ-Ｒ（配列番号：９１）である、請求項２１に記載の方法。