

【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3年9月30日(2021.9.30)

【公表番号】特表2020-532969(P2020-532969A)

【公表日】令和2年11月19日(2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2020-047

【出願番号】特願2020-511383(P2020-511383)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	14/725	Z N A
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 K	35/17	

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月17日(2021.8.17)

【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】

i) C X C ケモカイン受容体5型(C X C R 5)タンパク質に結合する抗体または抗体フラグメントを含む細胞外抗原結合ドメインと、

i i) 膜貫通ドメインと、

i i i) 細胞内ドメイン

を含むキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項2】

前記細胞外抗原結合ドメインが、

- 配列番号1(G F T F S T S G)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域1(H - C D R 1)、

- 配列番号2(I S S S S G F V)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域2(H - C D R 2)、および

- 配列番号3(A R S E A A F)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域3(H - C D R 3)

を含む可変重鎖(V H)と、

- 配列番号4(K S R L S R M G I T P)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域1(L - C D R 1)、

- 配列番号5(R M S)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域2(L - C D R 2)、および

- 配列番号6(A Q F L E Y P P T)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域3(L - C D R 3)

を含む可変軽鎖(V L)とを含む、請求項1に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項3】

配列番号1、配列番号2および配列番号3のC D R配列を含むV Hドメインと、配列番号4、配列番号5および配列番号6のC D R配列を含むV Lドメインとを含む、請求項1または2に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項4】

配列番号7：

【化1】

E V Q L V E S G G G L V Q P G X 1 S L X 2 L S C X 3 A S G F T F S T S G M X 4 W
F R Q A P G K G L X 5 W V X 6 Y I S S S S G F V Y A D X 7 V K G R F T I S R D N
A Q N X 8 L Y L Q X 9 N S L X 1 0 X 1 1 E D T A X 1 2 Y Y C A R S E A A F W G Q
G T L V T V S S

(ただしX 1はGまたはKであり；X 2はRまたはKであり；X 3はAまたはSであり；X 4はNまたはHであり；X 5はEまたはDであり；X 6はSまたはAであり；X 7はSまたはAであり；X 8はSまたはTであり；X 9はMまたはLであり；X 10はRまたはKであり；X 11はAまたはSであり；X 12はVまたはIである)

と配列が少なくとも80%一致するV Hドメインと、

配列番号8：

【化2】

D I V L T Q X 1 P R S X 2 P V T P G E X 3 A S I S C R S X 4 K S R L S R M G I T
 P L N W Y L Q K P G X 5 S P Q L L I Y R M S N X 6 A S G V P D R F S G S G S X 7
 T D F T L K I S K V E T E D V G V Y Y C A Q F L E Y P P T F G S G T K L E I K

(ただし X 1 は S または A であり ; X 2 は L または V であり ; X 3 は P または S であり ; X 4 は S または N であり ; X 5 は Q または K であり ; X 6 は R または L であり ; X 7 は G または E である)

と配列が少なくとも 80% 一致する VL ドメインとを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 5】

配列番号 9 (E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S T S G
 M N W F R Q A P G K G L E W V S Y I S S S S G F V Y A D S V K G R F T I S R D N
 A Q N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R S E A A F W G Q G T L V T V S S
)、または

配列番号 10 (E V Q L V E S G G G L V Q P G K S L K L S C S A S G F T F S T S
 G M H W F R Q A P G K G L D W V A Y I S S S S G F V Y A D A V K G R F T I S R D
 N A Q N T L Y L Q L N S L K S E D T A I Y Y C A R S E A A F W G Q G T L V T V S S
) に従う VH ドメインと、

配列番号 11 (D I V L T Q S P R S L P V T P G E P A S I S C R S S K S R L S R
 M G I T P L N W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y R M S N R A S G V P D R F S G S G S
 G T D F T L K I S K V E T E D V G V Y Y C A Q F L E Y P P T F G S G T K L E I K
)、または

配列番号 12 (D I V L T Q A P R S V S V T P G E S A S I S C R S N K S R L S R
 M G I T P L N W Y L Q K P G K S P Q L L I Y R M S N L A S G V P D R F S G S G S
 E T D F T L K I S K V E T E D V G V Y Y C A Q F L E Y P P T F G S G T K L E I K
) に従う VL ドメインとを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 6】

前記 CAR が、遺伝子を改変された免疫細胞の中で発現するとき、前記免疫細胞が、 CXCR5 を発現している細胞の表面の CXCR5 に結合して活性化されることにより、前記 CXCR5 を発現している細胞に対する細胞傷害活性を誘導する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 7】

前記 CXCR5 を発現している細胞が、 DOHH-2 細胞系、 OCI-Ly7 細胞系、 SU-DHL4 細胞系、 JeKo-1 細胞系、 JVM-3 細胞系、 MEC-1 細胞系、 または SC-1 細胞系である、請求項 6 に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 8】

- 前記細胞外抗原結合ドメインが、前記 VH ドメインと前記 VL ドメインの間に位置するリンカーポリペプチドを含んでいて、前記リンカーが、 White low リンカー (配列番号 13 : G S T S G S G K P G S G E G S T K G)、 Gly-Ser リンカー (配列番号 14 : S S G G G G S G G G G S G G G G S)、あるいは配列番号 13 または 14 と配列が少なくとも 80% 一致するリンカーから選択される；および / または

- 前記細胞外抗原結合ドメインと前記膜貫通ドメインの間に位置するスペーサポリペプチドを追加して含み、ここで前記スペーサが、

a. IgG1 スペーサ (配列番号 15 ; P A E P K S P D K T H T C P P C P A P P
 V A G P S V F L F P P K P K D T L M I A R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K
 F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L

N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
 R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T
 P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N
 H Y T Q K S L S L S P G K K D P K)

b. IgG1 スペーサ(配列番号16; P A E P K S P D K T H T C P P C P A P
 P V A G P S V F L F P P K P K D T L M I A R T P E V T C V V V D V S H E D P E V
 K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W
 L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P
 S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T
 T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H
 N H Y T Q K S L S S L S P G K K)

c. IgG4 (H1 - CH2 - CH3) スペーサ(配列番号17; E S K Y G P P C
 P P C P A P E F E G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V
 S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L
 T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P
 Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q
 P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S
 V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K) ;

d. IgG4 (H1 - CH3) スペーサ(配列番号18; E S K Y G P P C P P C P
 G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E
 W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G
 N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K) ;

e. IgG4 (H1) スペーサ(配列番号19; E S K Y G P P C P P C P) ; または

f. 配列番号15~19のいずれか1つと配列が少なくとも80%一致するスペーサから選択される、および/または

- 前記膜貫通ドメインが、CD8 ドメイン(配列番号20; I Y I W A P L A G T
 C G V L L L S L V I T L Y C)、CD28 ドメイン(配列番号21; F W V L V V V G
 G V L A C Y S L L V T V A F I I F W V)、あるいは配列番号20または21と配列が
 少なくとも80%一致する膜貫通ドメインから選択される；および/または

- 前記細胞内ドメインが、4-1BB共刺激ドメイン(配列番号22; K R G R K K
 L L Y I F K Q P F M R P V Q T T Q E E D G C S C R F P E E E E G G C E L)、CD
 28共刺激ドメイン(配列番号23; R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T
 R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S L)、4-1BB(配列番号22)とCD28共
 刺激ドメイン(配列番号23)の両方を隣接した配置で含む共刺激ドメイン、あるいは配
 列番号22または23と配列が少なくとも80%一致する共刺激ドメインから選択される
 共刺激ドメインを含む；および/または

- シグナル伝達ドメイン(活性化ドメイン)を追加して含み、前記シグナル伝達ドメ
 インが、CD3 (4-1BBまたはCD28)シグナル伝達ドメイン(配列番号24;
 L R V K F S R S A D A P A Y Q Q G Q N Q L Y N E L N L G R R E E Y D V L D K R R
 G R D P E M G G K P R R K N P Q E G L Y N E L Q K D K M A E A Y S E I G M K G E
 R R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K D T Y D A L H M Q A L P P R)、または配列
 番号24と配列が少なくとも80%一致するシグナル伝達ドメインである、

請求項1~7のいずれか1項に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項9】

配列番号25、26、27、28、または29のいずれか1つに従う配列を含むか、そ
 の配列からなる、請求項1~8のいずれか1項に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリ
 ペプチド。

【請求項10】

単離された核酸分子であって、

a) 以下 :

- 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (C A R) ポリペプチドをコードする、

- 細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内ドメインをコードしていて、前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 3 7 、 5 3 または 3 8 の少なくとも 1 つの配列と、配列番号 3 9 、 5 4 または 4 0 の少なくとも 1 つの配列によってコードされている、または

- 配列番号 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、または 3 5 に従う

ヌクレオチド配列を含む核酸分子 ; および / または

b) a) に記載のヌクレオチド配列と相補的な核酸分子 ; および / または

c) 遺伝暗号の帰結として、縮重により a) ~ b) に記載のヌクレオチド配列になる核酸分子

からなるグループから選択される、単離された核酸分子。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の核酸分子を含む、および / または請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の C A R を発現する遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 2】

前記免疫細胞が T リンパ球と N K 細胞からなるグループから選択される、請求項 1 1 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 3】

前記 T リンパ球が細胞傷害性 T リンパ球である、請求項 1 2 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 4】

C X C R 5 を発現する病原性細胞の存在に関する医学的障害の治療における使用のための、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 5】

前記病原性細胞が、病原性の成熟 B 細胞および / または記憶 B 細胞、および / または病原性の T 細胞および / または T 濾胞性ヘルパー細胞である、請求項 1 4 に記載の使用のための、遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 6】

前記医学的障害が成熟 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (B - N H L) である、薬として利用するための請求項 1 4 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 7】

前記医学的障害が、白血病腫瘍細胞播種を伴う、または伴わない T 細胞非ホジキンリンパ腫である、薬として利用するための請求項 1 4 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 8】

前記医学的障害が、

- 急性リンパ芽球性白血病 (B - A L L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) からなるグループから選択される B 細胞由来リンパ増殖性障害 ; または
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、および白血病性播種を伴う T 細胞リンパ腫からなるグループから選択される T 細胞由来リンパ増殖性障害

である、薬として利用するための請求項 1 4 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 1 9】

前記医学的障害が自己抗体依存性自己免疫疾患である、薬として利用するための請求項 1 4 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 2 0】

前記医学的障害が全身性ループスエリテマトーデス (S L E) または関節リウマチから選択される、薬として利用するための請求項 1 9 に記載の遺伝子改変免疫細胞。