

【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】平成28年9月8日 (2016.9.8)

【公表番号】特表2015-524810(P2015-524810A)

【公表日】平成27年8月27日 (2015.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-054

【出願番号】特願2015-524467(P2015-524467)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 4 0 B 40/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 N 1/21

C 4 0 B 40/10

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月22日 (2016.7.22)

【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】

野生型 T 細胞受容体に由来する V および V を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V 、前記 V 、またはその両方が前記野生型 T 細胞受容体と比較して 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) に変異を含み、前記改変型 T 細胞受容体が、前記野生型 T 細胞受容体が結合しない非コグネイトペプチド - M H C に結合する、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 2】

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 1 に記載の V アミノ酸配列および配列番号 2 に記載の V アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結

合性断片。

【請求項 3】

配列番号 1 に記載の V アミノ酸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改変型 V および配列番号 2 に記載の V アミノ酸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改変型 V を含み、前記改変型 T 細胞受容体は、前記野生型 T 細胞受容体が結合するコグネイトペプチド - MHC に結合しない、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 4】

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列の V 領域および配列番号 3 に記載のアミノ酸配列の V 領域を含む、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 5】

配列番号 3 に記載のアミノ酸配列の V 領域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改変 V 、および配列番号 3 に記載のアミノ酸配列の V 領域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改変 V を含み、前記改変型 T 細胞受容体は、前記野生型 T 細胞受容体が結合するコグネイトペプチド - MHC に結合しない、請求項 4 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 6】

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR1 31、CDR3 98、CDR3 99、CDR3 97、CDR3 102、CDR3 99、CDR3 100、CDR3 101、CDR1 32、CDR1 30、CDR3 98 のうちの 1 つまたは複数にアミノ酸置換を含む、請求項 2 または 4 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 7】

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR1 31、CDR3 97、CDR3 98、CDR3 99 および CDR3 102 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置にアミノ酸置換を含む、請求項 2 または 4 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 8】

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR2 51 位に野生型アミノ酸を含む、請求項 2 または 4 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 9】

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR1 31 位に野生型アミノ酸をさらに含む、請求項 2 または 4 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 10】

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR1 28 位および CDR2 52 位に野生型アミノ酸をさらに含む、請求項 8 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 11】

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む単鎖 T 細胞受容体 A6 - X15 である、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 12】

前記非コグネイトペプチド - MHC が、Mart1 : HLA . A2、SL9 HIV : HLA . A2、WT - 1 : HLA . A2、または SURV : HLA . A2 を含む、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 13】

前記非コグネイトペプチド - MHC が、Mart1 : HLA . A2 である、請求項 12 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 14】

前記非コグネイトペプチド - MHC が、SURV : HLA . A2 である、請求項 12 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 15】

1) 配列番号 33、41、または 42 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変型 V 領域、および 2) 配列番号 33、41、または 42 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変型 V 領域を含む、請求項 13 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 16】

配列番号 33、41、または 42 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列を含む、請求項 15 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 17】

前記改変型 T 細胞受容体が、変異体 T 細胞受容体の酵母ディスプレイライブラリーの *in vitro* における選択によって作製される、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 18】

前記野生型 T 細胞受容体がヒト野生型 T 細胞受容体である、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 19】

前記改変型 T 細胞受容体が単鎖 T 細胞受容体である、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 20】

前記野生型 T 細胞受容体が HLA-A2 に結合する、請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 22】

V および V' を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V が、配列番号 34 に記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記 V' が、配列番号 34 に記載のアミノ酸配列の V' 領域に対して少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記改変された T 細胞受容体またはその抗原結合性断片が、MART1/HLA-A2 に結合する、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 23】

前記改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片が、少なくとも 28 nM の K_d で MART1/HLA-A2 に結合する、請求項 22 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 24】

V 領域および V' 領域を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V 領域が配列番号 34 に記載のアミノ酸配列の V 領域を含み、前記 V' 領域が配列番号 34 に記載のアミノ酸配列の V' 領域を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 25】

V および V' を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V が、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記 V' が、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列の V' 領域に対して少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記改変された T 細胞受容体またはその抗原結合性断片が、MART1/HLA-A2 に結合する、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 26】

V 領域および V' 領域を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって

て、前記 V 領域が配列番号 43 に記載のアミノ酸配列の V 領域を含み、前記 V 領域が配列番号 43 に記載のアミノ酸配列の V 領域を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 27】

前記 T 細胞受容体が、免疫グロブリン定常領域と連結されている、請求項 25 または 26 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 28】

前記改変型 T 細胞受容体が、エフェクター分子と結合している、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 29】

前記エフェクター分子が、抗体または単鎖抗体断片である、請求項 28 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 30】

前記エフェクター分子が、抗 CD3 抗体または抗 CD3 s c F v である、請求項 28 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 31】

前記エフェクター分子が、サイトカイン、毒素、放射性同位元素、化学療法剤または抗体 - 薬物コンジュゲートからなる群から選択される、請求項 28 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 32】

V および V を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V が、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列に記載の CDR を含み、前記 V が、配列番号 43 に記載のアミノ酸配列に記載の CDR を含み、ここで、前記改変された T 細胞受容体またはその抗原結合性断片は、MART1 / HLA - A2 に結合する、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

【請求項 33】

MART1 抗原に関連するがんに罹患したヒトを治療するための、請求項 32 に記載の T 細胞受容体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、有効量の前記 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片が、前記ヒトに投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 34】

請求項 32 に記載の改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片を含み、かつ CD3 に連結されている、キメラ抗原受容体。

【請求項 35】

所望の特異性を有する T 細胞受容体またはその抗原結合性断片を操作するための方法であって、

a) 野生型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドを単離するステップと、

b) 変異体 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片のライブラリーを作製するステップであって、前記変異体 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片は前記野生型 T 細胞受容体と比較して 1 つまたは複数の相補性決定領域に変異を含む、ステップと、

c) 前記変異体 T 細胞受容体を表面ディスプレイ系で発現させるステップと、

d) 非コグネイトペプチド - MHC に結合する変異体 T 細胞受容体を選択するステップと

を含む方法。

【請求項 36】

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 1 に記載の V アミノ酸配列および配列番号 2 に記載の V アミノ酸配列を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む単鎖 T 細胞受容体 A6 - X15 である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記表面ディスプレイ系が酵母ディスプレイ系である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

前記非コグネイトペプチド - MHC が Mart 1 : HLA . A 2、SL 9 HIV : HLA . A 2、WT - 1 : HLA . A 2、または SURV : HLA . A 2 である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 40】

親和性成熟のステップをさらに含む、請求項 35 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】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

一実施形態では、野生型 T 細胞受容体は、配列番号 1 に記載の V アミノ酸配列および配列番号 2 に記載の V アミノ酸配列を含む。別の実施形態では、野生型 T 細胞受容体は、配列番号 3 に記載の V アミノ酸配列を含む単鎖 T 細胞受容体 A 6 - X 15 である。一実施形態では、表面ディスプレイ系は、酵母ディスプレイ系である。別の実施形態では、非コグネイトペプチド - MHC は、Mart 1 : HLA . A 2、SL 9 HIV : HLA . A 2、WT - 1 : HLA . A 2、または SURV : HLA . A 2 である。一実施形態では、方法は、親和性成熟のステップをさらに含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

野生型 T 細胞受容体に由来する V および V を含む改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V 、前記 V 、またはその両方が前記野生型 T 細胞受容体と比較して 1 つまたは複数の相補性決定領域 (CDR) に変異を含み、前記改変型 T 細胞受容体が、前記野生型 T 細胞受容体が結合しない非コグネイトペプチド - MHC に結合する、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

(項目 2)

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 1 に記載の V アミノ酸配列および配列番号 2 に記載の V アミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 3)

配列番号 1 に記載の V アミノ酸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改変型 V および配列番号 2 に記載の V アミノ酸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改変型 V を含み、前記野生型 T 細胞受容体が結合するコグネイトペプチド - MHC に結合しない、項目 2 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 4)

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR 1 31、CDR 3 98、CDR 3 99、CDR 3 97、CDR 3 102、CDR 3 99、CDR 3 100、CDR 3 101、CDR 1 32、CDR 1 30、CDR 3 98 のうちの 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 5)

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR 2 51 位に野生型アミノ酸を含む、項目 2 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 6)

前記改変型 T 細胞受容体が、CDR 1 31 位に野生型アミノ酸をさらに含む、項目 5 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 7)

前記改変型 T 細胞受容体が、CD 1 28 位および CD 1 52 位に野生型アミノ

酸をさらに含む、項目 6 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 8)

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む単鎖 T 細胞受容体 A 6 - X 1 5 である、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 9)

前記非コグネイトペプチド - M H C が、M a r t 1 : H L A . A 2、S L 9 H I V : H L A . A 2、W T - 1 : H L A . A 2、または S U R V : H L A . A 2 を含む、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 10)

1) 配列番号 3 3、4 1、または 4 2 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変型 V 領域、および 2) 配列番号 3 3、4 1、または 4 2 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列の V 領域に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む改変型 V 領域を含む、項目 9 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 11)

配列番号 3 3、4 1、または 4 2 のうちの 1 つに記載のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 12)

前記改変型 T 細胞受容体が、変異体 T 細胞受容体の酵母ディスプレイライブラリーの *i n v i t r o* における選択によって作製される、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 13)

前記野生型 T 細胞受容体がヒト野生型 T 細胞受容体である、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 14)

前記改変型 T 細胞受容体が単鎖 T 細胞受容体である、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 15)

前記野生型 T 細胞受容体が H L A - A 2 に結合する、項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体。

(項目 16)

項目 1 に記載の改変型 T 細胞受容体をコードするポリペプチド。

(項目 17)

項目 16 に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

(項目 18)

野生型 T 細胞受容体に由来する V および V を含む改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V が配列番号 3 4 のアミノ酸残基 1 4 0 ~ 2 5 6 を含み、前記 V が配列番号 3 4 のアミノ酸残基 1 ~ 1 2 2 を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

(項目 19)

野生型 T 細胞受容体に由来する V および V を含む改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片であって、前記 V が配列番号 4 3 のアミノ酸残基 1 4 0 ~ 2 5 5 を含み、前記 V が配列番号 4 3 のアミノ酸残基 1 ~ 1 2 2 を含む、改変型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片。

(項目 20)

所望の特異性を有する T 細胞受容体またはその抗原結合性断片を操作するための方法であって、

a) 野生型 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片をコードするポリヌクレオチドを単離するステップと、

b) 変異体 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片のライブラリーを作製するステップであって、前記変異体 T 細胞受容体またはその抗原結合性断片のライブラリーは前記野生

型 T 細胞受容体と比較して 1 つまたは複数の相補性決定領域に変異を含む、ステップと、
c) 前記変異体 T 細胞受容体を表面ディスプレイ系で発現させるステップと、
d) 非コグネイトペプチド - M H C に結合する変異体 T 細胞受容体を選択するステップ
と
を含む方法。

(項目 2 1)

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 1 に記載の V アミノ酸配列および配列番号 2 に
記載の V アミノ酸配列を含む、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記野生型 T 細胞受容体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を含む単鎖 T 細胞受容体
A 6 - X 1 5 である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記表面ディスプレイ系が酵母ディスプレイ系である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記非コグネイトペプチド - M H C が M a r t 1 : H L A . A 2、S L 9 H I V : H
L A . A 2、W T - 1 : H L A . A 2、または S U R V : H L A . A 2 である、項目 2 0
に記載の方法。

(項目 2 5)

親和性成熟のステップをさらに含む、項目 2 0 に記載の方法。