

【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5日(2022.12.5)

【国際公開番号】WO2020/113141

【公表番号】特表2022-510276(P2022-510276A)

【公表日】令和4年1月26日(2022.1.26)

【年通号数】公開公報(特許)2022-014

【出願番号】特願2021-530877(P2021-530877)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

20

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 N 15/10(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

30

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 5/00(2006.01)

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 P 11/06(2006.01)

40

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 17/06(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/13

50

C 1 2 N 15/11 Z
 C 0 7 K 16/28
 C 0 7 K 16/30
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 16/00
 C 0 7 K 14/705
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19 10
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/02 C
 C 1 2 N 15/10 2 0 0 Z
 C 1 2 N 5/0783
 C 1 2 N 7/01
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06 20
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 19/02 30
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 K 38/17
 A 6 1 K 39/395 Y
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 35/768
 A 6 1 K 35/12

【手続補正書】 40

【提出日】令和4年11月25日(2022.11.25)

【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】

細胞外ドメインまたはIgVドメインまたはその特異的結合断片を含む、バリエーションCD8 6ポリペプチドであって、SEQ ID NO:29に示される位置を基準として25、90、86、 50

104、13、18、28、33、38、39、40、43、45、52、53、60、68、71、77、79、80、82、88、89、92、93、97、102、113、114、123、128、129、132、133、137、141、143、144、148、153、154、158、170、172、175、178、180、181、183、185、192、193、196、197、198、205、206、207、212、215、216、222、223、または224の中から選択される位置に対応する、非改変CD86ポリペプチドまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、バリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項2】

前記非改変CD86ポリペプチドが、

(i) SEQ ID NO: 29に示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO: 29に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列；または(iii) 前記(i)または(ii)の配列の一部分であって、IgVドメインもしくはIgVドメインの特異的結合断片を含む、部分

10

を含む、請求項1記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項3】

前記(i)または(ii)の配列の部分が、IgVドメインまたはIgVドメインの特異的結合断片の33～131番目または24～134番目のアミノ酸残基を含む、請求項2記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項4】

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、最大で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を含むバリエーションCD86ポリペプチド；またはSEQ ID NO: 29に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むバリエーションCD86ポリペプチドまたはその特異的結合断片を含むバリエーションCD86ポリペプチドである、

20

請求項1～3のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項5】

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

A13V, Q18K, Q25L, S28G, F33I, E38V, N39D, L40M, L40S, N43K, V45I, F52L, D53G, M60K, D68N, T71A, L77P, I79N, K80E, K80M, K80R, K82T, Q86K, Q86R, I88F, I88T, I89V, H90L, H90Y, K92I, K93T, M97L, Q102H, N104S, F113S, S114G, N123D, V128A, Y129N, L132M, T133A, I137T, P141A, P143H, K144E, V148D, K153E, K153R, N154D, E158G, V170D, E172G, D175E, I178T, L180S, S181P, S183P, P185S, T192N, I193V, I196V, L197M, E198D, L205S, S206T, S207P, E212V, D215V, P216H, H222T もしくは I223F

30

から選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換である、請求項1～4のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項6】

Q25L/T71A/H90Y, Q25L/D53G/E212V, Q25L/H90L, Q25L/H90Y, N43K/I79N/H90L/I178T/E198D, A13V/Q25L/H90L/S181P/L197M/S206T, Q25L/Q86R/H90L/K93T/L132M/V148D/S181P/P216H, Q25L/F33I/H90Y/V128A/P141A/E158G/S181P, Q25L/N39D/K80R/Q86R/I88F/H90L/K93T/N123D/N154D, Q25L/H90L/K93T/M97L/T133A/S181P/D215V, Q25L/Q86R/H90L/N104S, Q25L/L40M/H90L/L180S/S183P, Q18K/Q25L/F33I/L40S/H90L, Q25L/Q86K/H90L/I137T/S181P, Q25L/L77P/H90Y/K153R/V170D/S181P, Q25L/S28G/F33I/F52L/H90L/Q102H/I178T, Q25L/F33I/H90L/K144E/L180S, Q25L/F33I/H90L/K153E/E172G/T192N, Q25L/F33I/Q86R/H90Y/D175E/I196V/E198D, Q25L/V45I/D68N/H90L/S183P/L205S, E38V

40

50

/S114G/P143H, H90Y/L180S, H90Y/Y129N, I89V/H90L/I193V, K80E/H90Y/H222T/I223F/P224L, K80M/I88T, K92I/F113S, M60K/H90L, Q25L/F33I/H90L, Q25L/F33I/Q86R/H90L/K93T, Q25L/H90L, Q25L/H90L/P185S, Q25L/H90L/P185S/P224L, Q25L/H90L/S179R, Q25L/H90Y/S181P/I193V, Q25L/K82T/H90L/T152S/S207P, Q25L/Q86R/H90L/K93T, A13V/Q25L/H90L, Q25L/H90L/K93T/M97L, Q25L/Q86R/H90L, I89V/H90L または S28G/H90Y

の中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、請求項1~5のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項7】

CD28のエクトドメインに、同じエクトドメインに対する前記非改変CD86の結合性と比較して向上した親和性で特異的に結合する、バリエーションCD86ポリペプチドであって、任意で前記CD28がヒトCD28である、請求項1~6のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項8】

CTLA-4のエクトドメインに、同じエクトドメインに対する前記非改変CD86の結合性と比較して低下した親和性で特異的に結合する、バリエーションCD86ポリペプチドであって、任意で前記CTLA-4がヒトCTLA-4である、請求項1~7のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項9】

SEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに示されるアミノ酸配列またはその特異的結合断片、SEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに示されるそれぞれの配列番号のアミノ酸改変のうち1つまたは複数を含むアミノ酸配列またはその特異的結合断片を含む、請求項1~8のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項10】

SEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに示されるアミノ酸配列またはその特異的結合断片、SEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに示されるそれぞれの配列番号のアミノ酸改変のうち1つまたは複数を含むアミノ酸配列またはその特異的結合断片を含む、請求項1~9のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項11】

可溶性タンパク質である；

CD86膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを欠いており；かつ/または細胞の表面上に発現することができない、請求項1~10のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項12】

多量体化ドメインに連結されている、請求項1~11のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチドを含む免疫調節タンパク質。

【請求項13】

前記多量体化ドメインが、Fcドメインであるか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションである、請求項12記載の免疫調節タンパク質。

【請求項14】

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質であり、任意で、該膜貫通ドメインが、前記バリエーションCD86ポリペプチドの前記細胞外ドメイン（ECD）またはその特異的結合断片に直接的または間接的に連結されている、請求項1~11のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項15】

前記バリエーションCD86ポリペプチドが細胞質ドメインをさらに含み、任意で、該細胞質ドメインが、前記膜貫通ドメインに直接的または間接的に連結されている、請求項14記

10

20

30

40

50

載のバリエーションCD86ポリペプチド。

【請求項16】

請求項1～11のいずれか一項記載の第1のバリエーションCD86ポリペプチドと、請求項1～11のいずれか一項記載の第2のバリエーションCD86ポリペプチドとを含む、免疫調節タンパク質。

【請求項17】

IgSFファミリーメンバーの免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)ドメインを含む第2のポリペプチドに直接的に、またはリンカーを介して間接的に連結された請求項1～11のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

【請求項18】

前記IgSFドメインが親和性改変IgSFドメインであり、該親和性改変IgSFドメインが、IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインと比較して1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、請求項17記載の免疫調節タンパク質。

【請求項19】

前記IgSFドメインが親和性改変IgSFドメインであり、該親和性改変IgSFドメインが、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対して、同じ1つまたは複数の同族結合パートナーに対する前記IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインの結合性と比較して、変化した結合性を示す、請求項17または請求項18記載の免疫調節タンパク質。

【請求項20】

前記第2のポリペプチドのIgSFドメインが、腫瘍上に発現しているリガンドに結合するもしくは腫瘍上に発現しているリガンドに結合する腫瘍局在化部分であるか、または炎症環境に関連する細胞もしくは組織に結合する炎症局在化部分である、請求項17～19のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質。

【請求項21】

前記リガンドがB7H6である、請求項20記載の免疫調節ポリペプチド。

【請求項22】

前記IgSFドメインが、NKp30由来である、請求項20または請求項21記載の免疫調節ポリペプチド。

【請求項23】

前記IgSFファミリーメンバーが、シグナル制御タンパク質(SIRP)ファミリー、骨髄細胞に発現するトリガー受容体様(TREML)ファミリー、がん胎児性抗原関連細胞接着分子(CEACAM)ファミリー、シアル酸結合Ig様レクチン(SIGLEC)ファミリー、プチロフィリンファミリー、B7ファミリー、CD28ファミリー、Vセットおよび免疫グロブリンドメイン含有(VSIG)ファミリー、Vセット膜貫通ドメイン(VSTM)ファミリー、主要組織適合複合体(MHC)ファミリー、シグナル伝達リンパ球活性化分子(SLAM)ファミリー、白血球免疫グロブリン様受容体(LIR)、ネクチン(Nec)ファミリー、ネクチン様(NECL)ファミリー、ポリオウイルス受容体関連(PVR)ファミリー、細胞傷害誘発受容体(NCR)ファミリー、T細胞免疫グロブリンおよびムチン(TIM)ファミリー、およびキラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)ファミリーからなる群から選択される、請求項17または請求項18記載の免疫調節タンパク質。

【請求項24】

前記バリエーションCD86ポリペプチドまたは前記第2のポリペプチドの少なくとも1つに連結された多量体化ドメインをさらに含む、請求項17～23のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質。

【請求項25】

細胞の表面上の分子に特異的に結合するターゲティング部分に連結された請求項1～11のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチドまたは請求項12または請求項13記載の免疫調節タンパク質を含む、コンジュゲートであって、任意で融合タンパク質である、コンジュゲート。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

前記細胞が、免疫細胞または腫瘍細胞である、請求項25記載のコンジュゲート。

【請求項 27】

前記部分が、抗体または抗原結合断片である、請求項25または請求項26記載のコンジュゲート。

【請求項 28】

請求項1～11または14～15のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド、請求項12～13または16～24のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、または請求項25～27のいずれか一項記載の融合タンパク質であるコンジュゲートをコードする、核酸分子。

10

【請求項 29】

請求項28記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 30】

請求項29記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 31】

バリエーションCD86ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を生産する方法であって、請求項28記載の核酸分子または請求項29記載のベクターを、宿主細胞において該タンパク質が発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法であって、任意で、前記細胞から前記バリエーションCD86ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質を単離または精製する工程をさらに含む、方法。

20

【請求項 32】

バリエーションCD86ポリペプチドを発現する細胞を改変する方法であって、請求項1～11または14～15のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド、請求項12～13または16～24のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、または請求項25～28のいずれか一項記載の融合タンパク質であるコンジュゲートをコードする核酸分子を、宿主細胞において該ポリペプチドが発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。

【請求項 33】

請求項1～11または14～15のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド、請求項12～13または16～24のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、または請求項25～27のいずれか一項記載の融合タンパク質であるコンジュゲート、請求項28記載の核酸分子、または請求項29記載のベクターを含む、改変された細胞であって、任意で前記バリエーションCD86ポリペプチドまたは前記免疫調節タンパク質が前記改変された細胞から分泌されることができる、改変された細胞。

30

【請求項 34】

前記細胞が、免疫細胞であって、任意で前記免疫細胞がリンパ球であり、任意で前記リンパ球がT細胞である、請求項33記載の改変された細胞。

【請求項 35】

キメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む、請求項33または請求項34記載の改変された細胞。

【請求項 36】

改変されたT細胞受容体(TCR)をさらに含む、請求項33～35のいずれか一項記載の改変された細胞。

40

【請求項 37】

請求項1～11または14～15のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド、請求項12～13または16～24のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、または請求項25～27のいずれか一項記載の融合タンパク質であるコンジュゲート、請求項28記載の核酸分子、または請求項29記載のベクターを含む、感染性物質。

【請求項 38】

請求項1～11または14～15のいずれか一項記載のバリエーションCD86ポリペプチド、請求項12～13または16～24のいずれか一項記載の免疫調節タンパク質、または請求項25

50

～27のいずれか一項記載の融合タンパク質であるコンジュゲート、請求項33または請求項34記載の改変された細胞、または請求項37記載の感染性物質ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項39】

請求項38記載の薬学的組成物および使用説明書を含む、製造物品またはキット。

【請求項40】

対象における免疫応答の調節における使用のための請求項38記載の薬学的組成物。

【請求項41】

その必要のある対象における疾患または病態を治療する方法における使用のための請求項38記載の薬学的組成物。

10

【請求項42】

対象における免疫応答の調節のための医薬の製造における請求項38記載の薬学的組成物の使用。

【請求項43】

その必要のある対象における疾患または病態の治療のための医薬の製造における請求項38記載の薬学的組成物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0055】

いくつかの態様では、疾患または病態は、炎症性または自己免疫性の疾患または病態である。いくつかの態様では、疾患または病態は、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植（transplantation）、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である。いくつかの態様では、疾患または病態は、炎症性腸疾患、移植片（transplant）、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される。

[本発明1001]

30

細胞外ドメインまたはIgVドメインまたはその特異的結合断片を含む、バリエーションCD86ポリペプチドであって、SEQ ID NO: 29に示される位置を基準として13、18、25、28、33、38、39、40、43、45、52、53、60、68、71、77、79、80、82、86、88、89、90、92、93、97、102、104、113、114、123、128、129、132、133、137、141、143、144、148、153、154、158、170、172、175、178、180、181、183、185、192、193、196、197、198、205、206、207、212、215、216、222、223、または224の中から選択される位置に対応する、非改変CD86ポリペプチドまたはその特異的結合断片における1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、バリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1002]

40

前記アミノ酸改変が、アミノ酸置換、欠失、または挿入を含む、本発明1001のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1003]

前記非改変CD86ポリペプチドが、哺乳動物のCD86ポリペプチドまたはその特異的結合断片である、本発明1001または本発明1002のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1004]

前記非改変CD86ポリペプチドが、ヒトCD86ポリペプチドまたはその特異的結合断片である、本発明1003のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1005]

前記バリエーションCD86ポリペプチドがヒトCD86の細胞外ドメインを含み、前記1つま

50

たは複数のアミノ酸改変が、非改変CD86ポリペプチドの細胞外ドメインの1つまたは複数の残基にある、本発明1001～1004のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1006]

前記非改変CD86ポリペプチドが、

(i) SEQ ID NO: 29に示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO: 29に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列；または(iii) その一部分であって、IgVドメインもしくはIgVドメインの特異的結合断片を含む、部分を
含む、本発明1001～1005のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1007]

前記非改変CD86が、SEQ ID NO: 29に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1001～1006のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

10

[本発明1008]

前記部分が、IgVドメインまたはIgVドメインの特異的結合断片の33～131番目または24～134番目のアミノ酸残基を含む、本発明1006のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1009]

前記非改変CD86ポリペプチドが、

(i) SEQ ID NO: 123に示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO: 123に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列；または(iii) その一部分であって、IgVドメインもしくはIgVドメインの特異的結合断片を含む、部分を
含む、本発明1001～1006および本発明1008のいずれかのバリエーションCD86ポリペ
プチド。

20

[本発明1010]

前記非改変CD86が、SEQ ID NO: 123に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1001～1006のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1011]

前記非改変CD86ポリペプチドが、

(i) SEQ ID NO: 122に示されるアミノ酸配列、(ii) SEQ ID NO: 122に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列；または(iii) その特異的結合断片
を含む、本発明1001～1006、1008および1009のいずれかのバリエーションCD86ポリペ
プチド。

30

[本発明1012]

前記非改変CD86が、SEQ ID NO: 122に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1001～1006、1008、1009および1011のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1013]

前記特異的結合断片が、少なくとも50、60、70、80、90、95アミノ酸、もしくはそれより多いアミノ酸の長さを有するか；または

前記特異的結合断片が、SEQ ID NO: 2の33～131番目の残基として示されるIgVドメインの長さの少なくとも80%の長さを含む、

本発明1001～1012のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1014]

最大で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸改変、任意でアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を含む、本発明1001～1013のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

40

[本発明1015]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、

50

A13V, Q18K,
 Q25L, S28G, F33I, E38V, N39D, L40M, L40S, N43K, V45I, F52L, D53G, M60K, D68N,
 T71A, L77P, I79N, K80E, K80M, K80R, K82T, Q86K, Q86R, I88F, I88T, I89V, H90 L, H90Y,
 K92I, K93T, M97L, Q102H, N104S, F113S, S114G, N123D, V128A, Y129N, L132M, T133A,
 I137T, P141A, P143H, K144E, V148D, K153E, K153R, N154D, E158G, V170D, E172G,
 D175E, I178T, L180S, S181P, S183P, P185S, T192N, I193V, I196V, L197M, E198D, L205S,
 S206T, S207P, E212V, D215V, P216H, H222T もしくは I223F

10

から選択される1つもしくは複数のアミノ酸置換、またはその保存的アミノ酸置換である、本発明1001～1014のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1016]

Q25L/T71A/H90Y, Q25L/D53G/E212V,

Q25L/H90L, N43K/I79N/H90L/I178T/E198D, A13V/Q25L/H90L/S181P/L197M/S206T,

Q25L/Q86R/H90L/K93T/L132M/V148D/S181P/P216H,

Q25L/F33I/H90Y/V128A/P141A/E158G/S181P,

20

Q25L/N39D/K80R/Q86R/I88F/H90L/K93T/N123D/N154D,

Q25L/H90L/K93T/M97L/T133A/S181P/D215V, Q25L/Q86R/H90L/N104S,

Q25L/L40M/H90L/L180S/S183P, Q18K/Q25L/F33I/L40S/H90L,

Q25L/Q86K/H90L/I137T/S181P, Q25L/L77P/H90Y/K153R/V170D/S181P,

Q25L/S28G/F33I/F52L/H90L/Q102H/I178T, Q25L/F33I/H90L/K144E/ L180S,

Q25L/F33I/H90L/K153E/E172G/T192N, Q25L/F33I/Q86R/H90Y/D175E/I196V/E198D,

Q25L/V45I/D68N/H90L/S183P/L205S, E38V/S114G/P143H, H90Y/L180S, H90Y/Y129N,

I89V/H90L/I193V, K80E/H90Y/H222T/I223F/P224L, K80M/I88T, K92I/F113S, M60K/H90L,

30

Q25L/F33I/H90L, Q25L/F33I/Q86R/H90L/K93T, Q25L/H90L, Q25L/H90L/P185S,

Q25L/H90L/P185S/P224L, Q25L/H90L/S179R, Q25L/H90Y/S181P/I193V,

Q25L/K82T/H90L/T152S/S207P, Q25L/Q86R/H90L/K93T, または S28G/H90Y

の中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、本発明1001～1015のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1017]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、25位および/または90位にある、本発明1001～1014のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

40

[本発明1018]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、Q25L、H90Y、またはH90Lを含む、本発明1001～1014および1017のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1019]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、25位および90位に改変を含む、本発明1001～1014および1017のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1020]

前記1つまたは複数のアミノ酸改変が、Q25L/H90YまたはQ25L/H90Lから選択さ

50

れる、本発明1019のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1021]

Q25L/T71A/H90Y, Q25L/D53G/E212V,

Q25L/H90L, N43K/I79N/H90L/I178T/E198D, A13V/Q25L/H90L/S181P/L197M/S206T,

Q25L/Q86R/H90L/K93T/L132M/V148D/S181P/P216H,

Q25L/F33I/H90Y/V128A/P141A/E158G/S181P,

Q25L/N39D/K80R/Q86R/I88F/H90L/K93T/N123D/N154D,

Q25L/H90L/K93T/M97L/T133A/S181P/D215V, Q25L/Q86R/H90L/N104S,

Q25L/L40M/H90L/L180S/S183P, Q18K/Q25L/F33I/L40S/H90L, Q25L/Q86K/H90L/I137T/

S181P, Q25L/L77P/H90Y/K153R/V170D/S181P, Q25L/S28G/F33I/F52L/H90L/Q102H/I178T,

Q25L/F33I/H90L/K144E/L180S, Q25L/F33I/H90L/K153E/E172G/T192N,

Q25L/F33I/Q86R/H90Y/D175E/I196V/E198D, Q25L/V45I/D68N/H90L/S183P/L205S/ E212X,

H90Y/L180S, H90Y/Y129N, I89V/H90L/ I193V, K80E/H90Y/H222T/I223F/P224L,

M60K/H90L; Q25L/F33I/H90L; Q25L/F33I/Q86R/H90L/K93T; Q25L/H90L;

Q25L/H90L/P185S; Q25L/H90L/P185S/P224L; Q25L/H90L/S179R;

Q25L/H90Y/S181P/I193V; Q25L/K82T/H90L/T152S/S207P; Q25L/Q86R/ H90L/K93T,

S28G/H90Y, A13V/Q25L/ H90L, Q25L/H90L/K93T/M97L, Q25L/Q86R/H90LまたはI89V/H90L

10

20

の中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、本発明1001~1020のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1022]

1つまたは複数のアミノ酸改変A13V/Q25L/H90Lを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1023]

1つまたは複数のアミノ酸改変A13V/Q25L/H90L/S181P/L197M/S206Tを含む、本発明1001~1022のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1024]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/H90L/K93T/M97Lを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1025]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/H90L/K93T/M97L/T133A/S181P/D215Vを含む、本発明1001~1021および1024のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1026]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/Q86R/H90Lを含む、本発明1001~1021および1024のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1027]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/Q86R/H90L/N104Sを含む、本発明1001~1021および1026のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1028]

1つまたは複数のアミノ酸改変I89V/H90Lを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1029]

1つまたは複数のアミノ酸改変I89V/H90L/I193Vを含む、本発明1001~1021およ

30

40

50

び1028のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1030]

1つまたは複数のアミノ酸改変M60K/H90Lを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1031]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/F33I/H90Lを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1032]

1つまたは複数のアミノ酸改変Q25L/H90L/P185Sを含む、本発明1001~1021のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1033]

SEQ ID NO: 29に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列またはその特異的結合断片を含む、本発明1001~1032のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1034]

CD28のエクトドメインに、同じエクトドメインに対する前記非改変CD86の結合性と比較して向上した親和性で特異的に結合する、本発明1001~1033のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1035]

前記結合親和性が、少なくとも1.5倍もしくは少なくとも約1.5倍、少なくとも2.0倍もしくは少なくとも約2.0倍、少なくとも5.0倍もしくは少なくとも約5.0倍、少なくとも10倍もしくは少なくとも約10倍、少なくとも20倍もしくは少なくとも約20倍、少なくとも30倍もしくは少なくとも約30倍、少なくとも40倍もしくは少なくとも約40倍、少なくとも50倍もしくは少なくとも約50倍、少なくとも60倍もしくは少なくとも約60倍、少なくとも70倍もしくは少なくとも約70倍、少なくとも80倍もしくは少なくとも約80倍、少なくとも90倍もしくは少なくとも約90倍、少なくとも100倍もしくは少なくとも約100倍、または少なくとも125倍もしくは少なくとも約125倍向上している、本発明1034のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1036]

CTLA-4のエクトドメインに、同じエクトドメインに対する前記非改変CD86の結合性と比較して低下した親和性で特異的に結合する、本発明1001~1035のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1037]

前記低下した結合親和性が、少なくとも1.2倍もしくは少なくとも約1.2倍、少なくとも1.4倍もしくは少なくとも約1.4倍、少なくとも1.5倍もしくは少なくとも約1.5倍、少なくとも1.75倍もしくは少なくとも約1.75倍、少なくとも2.0倍もしくは少なくとも約2.0倍、少なくとも2.5倍もしくは少なくとも約2.5倍、少なくとも3.0倍もしくは少なくとも約3.0倍、少なくとも4.0倍もしくは少なくとも約4.0倍、または少なくとも5.0倍もしくは少なくとも約5.0倍低下している、本発明1036のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1038]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、CTLA-4のエクトドメインに、同じエクトドメインに対する前記非改変CD86の結合性と同一または同等の結合親和性で特異的に結合し、任意で、該同一または同等の結合親和性が、該非改変CD86の結合親和性の90%~120%または約90%~約120%である、本発明1001~1037のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1039]

細胞外ドメイン全体を含む、本発明1001~1038のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

10

20

30

40

50

[本発明1040]

SEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに示されるアミノ酸配列またはその特異的結合断片、SEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO : 85 ~ 121のいずれかに示されるそれぞれの配列番号のアミノ酸改変のうちの1つまたは複数を含むアミノ酸配列またはその特異的結合断片を含む、本発明1001 ~ 1039のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1041]

SEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに示されるアミノ酸配列またはその特異的結合断片、SEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに対して少なくとも95%の配列同一性を示しかつSEQ ID NO : 141 ~ 177のいずれかに示されるそれぞれの配列番号のアミノ酸改変のうちの1つまたは複数を含むアミノ酸配列またはその特異的結合断片を含む、本発明1001 ~ 1040のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

10

[本発明1042]

前記CD28がヒトCD28である、本発明1034 ~ 1041のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1043]

前記CTLA-4がヒトCTLA-4である、本発明1034 ~ 1042のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1044]

可溶性タンパク質である、本発明1001 ~ 1043のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

20

[本発明1045]

CD86膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインを欠いており；かつ/または細胞の表面上に発現することができない、

本発明1001 ~ 1044のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1046]

多量体化ドメインに連結されている、本発明1001 ~ 1045のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1047]

前記多量体化ドメインが、Fcドメインであるか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションである、本発明1046のバリエーションCD86ポリペプチド。

30

[本発明1048]

Fcドメインに連結されているか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションに連結されている、本発明1001 ~ 1047のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1049]

前記Fcドメインが、ヒトIgG1であるか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションである、本発明1047または本発明1048のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1050]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO : 229に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO : 229に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、本発明1047 ~ 1049のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

40

[本発明1051]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO : 229に示されるアミノ酸配列であるかまたはそれを含む、本発明1047 ~ 1050のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1052]

前記Fcドメインが、それぞれEUN numberingによるE233P、L234A、L234V、L235A、L235E、G236del、G237A、S267K、N297G、V302C、およびK447delの中から選択される1つまたは複数のアミノ酸改変を含むバリエーションIgG1 Fcドメインである

50

本発明1047～1050のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1053]

前記Fcドメインが、アミノ酸改変L234A/L235E/G237Aを含む、本発明1047～1050および1052のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1054]

前記Fcドメインが、EUナンバリングによるアミノ酸改変C220Sを含む、本発明1047～1050、1052および1053のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1055]

前記Fcドメインが、EUナンバリングによるアミノ酸改変K447delを含む、本発明1047～1050および1052～1054のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1056]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：230に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO：230に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示しかつヒトIgG1と比較したSEQ ID NO：230に示される各アミノ酸改変のうちの一つもしくは複数を含むアミノ酸配列を含む、本発明1047～1050および1052～1055のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1057]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：230に示されるアミノ酸配列であるかまたはそれを含む、本発明1047～1050および1052～1056のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1058]

前記多量体化ドメインまたはFcに、リンカー、任意でG4Sリンカーを介して間接的に連結されている、本発明1047～1057のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1059]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、膜貫通ドメインをさらに含む膜貫通型免疫調節タンパク質であり、任意で、該膜貫通ドメインが、前記バリエーションCD86ポリペプチドの前記細胞外ドメイン(ECD)またはその特異的結合断片に直接的または間接的に連結されている、本発明1001～1043のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1060]

前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO：2の248～268番目の残基として示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO：2の248～268番目の残基に対して少なくとも85%の配列同一性を示すその機能的バリエーションを含む、本発明1059のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1061]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが細胞質ドメインをさらに含み、任意で、該細胞質ドメインが、前記膜貫通ドメインに直接的または間接的に連結されている、本発明1059または本発明1060のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1062]

前記細胞質ドメインが、天然型CD86細胞質ドメインであるかまたはそれを含む、本発明1061のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1063]

前記細胞質ドメインが、SEQ ID NO：2の269～329番目の残基として示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO：2の269～329番目の残基に対して少なくとも85%の配列同一性を示すその機能的バリエーションを含む、本発明1061または本発明1062のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1064]

前記細胞質ドメインが、ITAMシグナル伝達モチーフを含み、かつ/または、CD3の細胞内シグナル伝達ドメインであるかもしくはそれを含む、本発明1061のバリエーションCD86ポリペプチド。

10

20

30

40

50

[本発明1065]

細胞質シグナル伝達ドメインを含まず、かつ/または細胞上で発現したときに細胞内シグナルを媒介することも調節することもできない、本発明1059または本発明1060のバリエーションCD86ポリペプチド。

[本発明1066]

本発明1001~1058のいずれかの第1のバリエーションCD86ポリペプチドと、本発明1001~1058のいずれかの第2のバリエーションCD86ポリペプチドとを含む、免疫調節タンパク質。

[本発明1067]

前記第1および第2のバリエーションCD86ポリペプチドが、リンカーを介して間接的に連結されている、本発明1066の免疫調節タンパク質。

10

[本発明1068]

前記第1および第2のバリエーションCD86ポリペプチドが、各々、多量体化ドメインに連結されており、前記免疫調節タンパク質が、該第1および第2のバリエーションCD86ポリペプチドを含む多量体である、本発明1066または本発明1067の免疫調節タンパク質。

[本発明1069]

前記多量体が、二量体、任意でホモ二量体である、本発明1068の免疫調節タンパク質。

[本発明1070]

前記第1のバリエーションCD86ポリペプチドおよび前記第2のバリエーションCD86ポリペプチドが同じである、本発明1066~1069のいずれかの免疫調節タンパク質。

20

[本発明1071]

IgSFファミリーメンバーの免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)ドメインを含む第2のポリペプチドに直接的に、またはリンカーを介して間接的に連結された本発明1001~1058のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチドを含む、免疫調節タンパク質。

[本発明1072]

前記IgSFドメインが親和性改変IgSFドメインであり、該親和性改変IgSFドメインが、IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインと比較して1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、本発明1071の免疫調節タンパク質。

[本発明1073]

前記IgSFドメインが親和性改変IgSFドメインであり、該親和性改変IgSFドメインが、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対して、同じ1つまたは複数の同族結合パートナーに対する前記IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインの結合性と比較して、変化した結合性を示す、本発明1072の免疫調節タンパク質。

30

[本発明1074]

前記IgSFドメインが、その同族結合パートナーのうちの1つまたは複数に対して、同じ1つまたは複数の同族結合パートナーに対する前記IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインの結合性と比較して、向上した結合性を示す、本発明1073の免疫調節タンパク質。

[本発明1075]

前記第2のポリペプチドのIgSFドメインが、腫瘍上に発現しているリガンドに結合するもしくは腫瘍上に発現しているリガンドに結合する腫瘍局在化部分であるか、または炎症環境に関連する細胞もしくは組織に結合する炎症局在化部分である、本発明1071~1074のいずれかの免疫調節タンパク質。

40

[本発明1076]

前記リガンドがB7H6である、本発明1075の免疫調節ポリペプチド。

[本発明1077]

前記IgSFドメインが、NKp30由来である、本発明1075または本発明1076の免疫調節ポリペプチド。

[本発明1078]

前記バリエーションCD86ポリペプチドまたは前記第2のポリペプチドの少なくとも1つに

50

連結された多量体化ドメインをさらに含む、本発明1071～1077のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1079]

前記免疫調節タンパク質が、IgSFファミリーメンバーのIgSFドメインまたはその親和性改変IgSFドメインを含む第3のポリペプチドをさらに含み、該親和性改変IgSFドメインが、IgSFファミリーメンバーの非改変または野生型IgSFドメインと比較して1つまたは複数のアミノ酸改変を含む、本発明1071～1078のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1080]

前記第3のポリペプチドが、前記第1および/もしくは第2のポリペプチドと同じであるか；または

前記第3のポリペプチドが、前記第1および/もしくは第2のポリペプチドと異なる、本発明1079の免疫調節タンパク質。

[本発明1081]

前記バリエーションCD86ポリペプチド、前記第2のポリペプチド、および/または前記第3のポリペプチドの少なくとも1つに連結された多量体化ドメインをさらに含む、本発明1079または本発明1080の免疫調節タンパク質。

[本発明1082]

前記多量体化ドメインが免疫グロブリンのFcドメインであり、任意で、該免疫グロブリンタンパク質がヒトのものであり、かつ/または該Fcドメインがヒトのものである、本発明1068～1070、1078および1081のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1083]

前記Fcドメインが、IgG1、IgG2、もしくはIgG4であるか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションである、本発明1082の免疫調節タンパク質。

[本発明1084]

前記Fcドメインが、IgG1 Fcドメイン、任意でヒトIgG1であるか、またはエフェクター機能が低下しているそのバリエーションである、本発明1083の免疫調節タンパク質。

[本発明1085]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：229に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO：229に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、本発明1082～1084のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1086]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：229に示されるアミノ酸配列であるかまたはそれを含む、本発明1082～1085のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1087]

前記Fcドメインが、1つまたは複数のアミノ酸置換を含むバリエーションIgG1であり、該1つまたは複数のアミノ酸置換が、E233P、L234A、L234V、L235A、L235E、G236del、G237A、S267K、またはN297Gから選択され、これらは各々、KabatによるEUインデックスに従ってナンバリングされている、本発明1084または本発明1085の免疫調節タンパク質。

[本発明1088]

前記Fcドメインが、アミノ酸置換N297G、アミノ酸置換R292C/N297G/V302C、またはアミノ酸置換L234A/L235E/G237Aを含み、これらは各々、KabatのEUインデックスに従ってナンバリングされている、本発明1087の免疫調節タンパク質。

[本発明1089]

前記バリエーションFcドメインがアミノ酸置換C220Sをさらに含み、該残基はKabatのEUインデックスに従ってナンバリングされている、本発明1087または本発明1088の免疫調節タンパク質。

[本発明1090]

前記FcドメインがK447delを含み、該残基はKabatのEUインデックスに従ってナン

10

20

30

40

50

バリングされている、本発明1087～1089のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1091]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：230に示されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO：230に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示しかつヒトIgG1と比較したSEQ ID NO：230に示される各アミノ酸改変のうちの一つもしくは複数を含むアミノ酸配列を含む、本発明1084、1085および1087～1090のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1092]

前記Fcドメインが、SEQ ID NO：230に示されるアミノ酸配列であるかまたはそれを含む、本発明1084、1085および1087～1091のいずれかの免疫調節タンパク質。

10

[本発明1093]

第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含む免疫調節タンパク質であって、該第1のポリペプチドが、リンカーを介して第1のFcドメインに連結されている少なくとも1つのIgSFドメインを含み、該少なくとも1つのIgSFドメインが、以下の一方または両方を含む：本発明1001～1046のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、またはPD1ポリペプチドもしくはそのバリエーションのIgSFドメインであり；かつ

該第2のポリペプチドが、リンカーを介して第2のFcドメインに連結されている少なくとも1つのIgSFを含み、該少なくとも1つのIgSFドメインが、以下の一方または両方を含む：本発明1001～1046のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、またはPD1ポリペプチドもしくはそのバリエーションのIgSFドメインであり、

20

該免疫調節タンパク質が、CD86の少なくとも1つのIgSFドメインおよびPD-1の少なくとも1つのIgSFドメインまたはそのバリエーションを含む、免疫調節タンパク質。

[本発明1094]

前記第1のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが、本発明1001～1046のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチドを含む、本発明1093の免疫調節タンパク質。

[本発明1095]

前記第2のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが、バリエーションPD1ポリペプチドを含む、本発明1093または本発明1094の免疫調節タンパク質。

30

[本発明1096]

前記第1のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが第1のIgSFドメインであり、該第1のIgSFドメインが、本発明1001～1046のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチドであり、該第1のポリペプチドが、リンカーを介して前記第1のFcドメインに連結されている第2のIgSFドメインを含む、本発明1093～1095のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1097]

前記第1のポリペプチドの第2のIgSFドメインが、バリエーションPD1ポリペプチドを含む、本発明1096の免疫調節タンパク質。

[本発明1098]

前記第2のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが第1のIgSFドメインであり、該第1のIgSFドメインが、本発明1001～1046のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチドであり、該第2のポリペプチドが、リンカーを介して前記第2のFcドメインに連結されている第2のIgSFドメインを含む、本発明1093～1097のいずれかの免疫調節タンパク質。

40

[本発明1099]

前記第2のポリペプチドの第2のIgSFドメインが、バリエーションPD1ポリペプチドを含む、本発明1098の免疫調節タンパク質。

[本発明1100]

前記第1のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが、リンカーを介して前記第

50

1のFcドメインのN末端またはC末端に連結されており；かつ

前記第2のポリペプチドの少なくとも1つのIgSFドメインが、リンカーを介して前記第2のFcドメインのN末端またはC末端に連結されている、本発明1093～1099のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1101]

前記第1のポリペプチドの第2のIgSFドメインが、前記第1のFcドメインの、前記第1のIgSFドメインに連結されている末端とは反対側の末端に連結されている、本発明1096～1097のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1102]

前記第2のポリペプチドの第2のIgSFドメインが、前記第2のFcドメインの、前記第1のIgSFドメインに連結されている末端とは反対側の末端に連結されている、本発明1098～1101のいずれかの免疫調節タンパク質。

10

[本発明1103]

前記リンカーが独立に、SEQ ID NO：222または224の配列を含み、任意で、該リンカーが、SEQ ID NO：222または224の配列の1～4つの反復配列を含む、本発明1093～1102のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1104]

前記第1のFcドメインおよび前記第2のFcドメインが同一であり、任意で、該第1のFcドメインおよび該第2のFcドメインが、SEQ ID NO：230の配列を含む、本発明1093～1103のいずれかの免疫調節タンパク質。

20

[本発明1105]

前記第1のポリペプチドおよび前記第2のポリペプチドが、前記第1および前記第2のFcドメインを通じて二量体化して、ホモ二量体を形成する、本発明1093～1104のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1106]

ホモ二量体の前記第1および第2のポリペプチドが、左から右に、バリエーションPD1ポリペプチド - リンカー - Fc - リンカー - バリエーションCD86ポリペプチドを含む、本発明1093～1104および1105のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1107]

前記バリエーションPD1ポリペプチドが、SEQ ID NO：315の配列を含む、本発明1093～1104および1105～1106のいずれかの免疫調節タンパク質。

30

[本発明1108]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、SEQ ID NO：94または150の配列を含む、本発明1093～1104および1105～1107のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1109]

ホモ二量体の前記第1および第2のポリペプチドが、各々、SEQ ID NO：348または349の配列を含む、本発明1093～1104および1105～1108のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1110]

前記第1のFcドメインおよび前記第2のFcドメインが異なり、任意で、該第1および第2のFcドメインが、ノブ - イントゥ - ホール (knob-into-hole) 変異を含み、任意で、該第1のFcドメインまたは該第2のFcドメインが、SEQ ID NO：346の配列を含み、該第1のFcドメインまたは該第2のFcドメインのもう一方が、SEQ ID NO：347の配列を含む、本発明1093～1103のいずれかの免疫調節タンパク質。

40

[本発明1111]

前記第1のポリペプチドおよび前記第2のポリペプチドが、前記第1および第2のFcドメインを通じて二量体化して、ヘテロ二量体を形成する、本発明1093～1103および1110のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1112]

ヘテロ二量体の前記第1のポリペプチドが、左から右に、バリエーションPD1ポリペプチド

50

- リンカー - Fcを含み、かつヘテロ二量体の前記第2のポリペプチドが、左から右に、バリエーションCD86ポリペプチド - リンカー - Fc、Fc - リンカー - バリエーションCD86ポリペプチド、またはバリエーションPD1 - リンカー - Fc - リンカー - バリエーションCD86を含む、本発明1093 ~ 1103、1110、および1111のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1113]

前記バリエーションPD1ポリペプチドが、SEQ ID NO : 315の配列を含む、本発明1093 ~ 1103、1110、および1111 ~ 1112のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1114]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、SEQ ID NO : 94または150の配列を含む、本発明1093 ~ 1103、1110、および1111 ~ 1113のいずれかの免疫調節タンパク質。

10

[本発明1115]

ヘテロ二量体の前記第1のポリペプチドが、SEQ ID NO : 350の配列を含み；かつヘテロ二量体の前記第2のポリペプチドが、SEQ ID NO : 351、352、または353の配列を含む、

本発明1093 ~ 1103、1110、および1111 ~ 1114のいずれかの免疫調節タンパク質。

[本発明1116]

細胞の表面上の分子に特異的に結合するターゲティング部分に連結された本発明1001 ~ 1065のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチドを含む、コンジュゲート。

[本発明1117]

前記細胞が、免疫細胞または腫瘍細胞である、本発明1116のコンジュゲート。

20

[本発明1118]

前記部分が、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子またはナノ粒子である、本発明1116または本発明1117のコンジュゲート。

[本発明1119]

前記部分が、抗体または抗原結合断片である、本発明1116 ~ 1118のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1120]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、抗体のV_HまたはV_LのN末端またはC末端に連結されている、本発明1119のコンジュゲート。

[本発明1121]

30

前記抗体が、抗HER2抗体または抗EGFR抗体である、本発明1119のコンジュゲート。

[本発明1122]

前記抗HER2抗体が、ペルツズマブである、本発明1121のコンジュゲート。

[本発明1123]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、ペルツズマブのV_HのN末端、ペルツズマブのV_HのC末端、ペルツズマブのV_LのN末端、またはペルツズマブのV_LのC末端に連結されており、任意で、それぞれSEQ ID NO : 342、344、343、または345の配列を含む、本発明1122のコンジュゲート。

[本発明1124]

前記抗EGFR抗体が、パニツムマブである、本発明1121のコンジュゲート。

40

[本発明1125]

前記バリエーションCD86ポリペプチドが、パニツムマブのV_HのN末端、パニツムマブのV_HのC末端、パニツムマブのV_LのN末端、またはパニツムマブのV_LのC末端に連結されており、任意で、それぞれSEQ ID NO : 348、350、349、または351の配列を含む、本発明1124のコンジュゲート。あるいは抗EGFR抗体。

[本発明1126]

融合タンパク質である、本発明1116 ~ 1125のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1127]

本発明1001 ~ 1065のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、本発明1066 ~ 1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116 ~ 1126のいずれかの融合タン

50

パク質であるコンジュゲートをコードする、核酸分子。

[本発明1128]

本発明1127の核酸分子を含む、ベクター。

[本発明1129]

本発明1128のベクターを含む、細胞。

[本発明1130]

バリエントCD86ポリペプチドを含むタンパク質を生産する方法であって、本発明1127の核酸分子または本発明1128のベクターを、宿主細胞において該タンパク質が発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。

[本発明1131]

前記細胞から前記タンパク質を単離または精製する工程をさらに含む、本発明1130の方法。

[本発明1132]

バリエントCD86ポリペプチドを発現する細胞を改変する方法であって、本発明1001~1065のいずれかのバリエントCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲートをコードする核酸分子を、宿主細胞において該ポリペプチドが発現する条件下で宿主細胞に導入する工程を含む、方法。

[本発明1133]

本発明1001~1065のいずれかのバリエントCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート、本発明1127の核酸分子、または本発明1128のベクターを含む、改変された細胞。

[本発明1134]

前記バリエントCD86ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含むか、もしくは本発明1059~1065のいずれかの膜貫通型免疫調節タンパク質であり；かつ/または
前記バリエントCD86ポリペプチドを含むタンパク質が、前記細胞の表面上に発現する、本発明1133の改変された細胞。

[本発明1135]

前記バリエントCD86ポリペプチドが、膜貫通ドメインを含まず、かつ/もしくは、前記細胞の表面上に発現せず；かつ/または
前記バリエントCD86ポリペプチドが、前記改変された細胞から分泌されることができ、
本発明1133の改変された細胞。

[本発明1136]

免疫細胞である、本発明1133~1135のいずれかの改変された細胞。

[本発明1137]

前記免疫細胞がリンパ球であり、任意で該リンパ球がT細胞である、本発明1136の改変された細胞。

[本発明1138]

初代細胞である、本発明1133~1137のいずれかの改変された細胞。

[本発明1139]

キメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む、本発明1133~1138のいずれかの改変された細胞。

[本発明1140]

改変されたT細胞受容体(TCR)をさらに含む、本発明1133~1139のいずれかの改変された細胞。

[本発明1141]

本発明1001~1065のいずれかのバリエントCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タン

10

20

30

40

50

パク質であるコンジュゲート、本発明1127の核酸分子、または本発明1128のベクターを含む、感染性物質。

[本発明1142]

細菌またはウイルスである、本発明1141の感染性物質。

[本発明1143]

前記感染性物質がウイルスであり、該ウイルスが腫瘍溶解性ウイルスである、本発明1142の感染性物質。

[本発明1144]

本発明1001~1065のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート、本発明1133~1140のいずれかの改変された細胞、または本発明1141~1143のいずれかの感染性物質を含む、薬学的組成物。

10

[本発明1145]

薬学的に許容される賦形剤を含む、本発明1144の薬学的組成物。

[本発明1146]

バイアルまたは容器中に本発明1144~1145のいずれかの薬学的組成物を含む、製造物品。

[本発明1147]

本発明1144~1145のいずれかの薬学的組成物または本発明1146の製造物品と、使用説明書とを含む、キット。

20

[本発明1148]

対象における免疫応答を調節する方法であって、本発明1001~1065のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート、本発明1133~1140のいずれかの改変された細胞、本発明1141~1143のいずれかの感染性物質、または本発明1144~1145のいずれかの薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

[本発明1149]

対象における免疫応答を調節する方法であって、本発明1133~1140のいずれかの改変された細胞を投与する工程を含む、方法。

30

[本発明1150]

前記改変された細胞が、前記対象にとって自家である、本発明1149の方法。

[本発明1151]

前記改変された細胞が、前記対象にとって同種である、本発明1149の方法。

[本発明1152]

前記免疫応答を調節することが、前記対象における疾患または病態を治療する、本発明1148~1151のいずれかの方法。

[本発明1153]

その必要のある対象における疾患または病態を治療する方法であって、本発明1001~1065のいずれかのバリエーションCD86ポリペプチド、本発明1066~1115のいずれかの免疫調節タンパク質、または本発明1116~1126のいずれかの融合タンパク質であるコンジュゲート、本発明1133~1140のいずれかの改変された細胞、本発明1141~1143のいずれかの感染性物質、または本発明1144~1145のいずれかの薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

40

[本発明1154]

その必要のある対象における疾患または病態を治療する方法であって、本発明1133~1140のいずれかの改変された細胞を投与する工程を含む、方法。

[本発明1155]

前記改変された細胞が、前記対象にとって自家である、本発明1154の方法。

[本発明1156]

50

前記改変された細胞が、前記対象にとって同種である、本発明1154の方法。

[本発明1157]

前記対象において免疫応答が増強される、本発明1148～1156のいずれかの方法。

[本発明1158]

腫瘍局在化部分に連結されたバリエントCD86ポリペプチドを含む免疫調節タンパク質またはコンジュゲートが前記対象に投与される、本発明1148、1152、1153および1157のいずれかの方法。

[本発明1159]

前記腫瘍局在化部分が、腫瘍抗原を認識する結合分子であるか、またはそれを含む、本発明1158の方法。

[本発明1160]

前記結合分子が、抗体もしくはその抗原結合断片または野生型IgSFドメインもしくはそのバリエントを含み、任意で、抗HER2抗体もしくは抗原結合断片または抗EGFR抗体もしくは抗原結合断片を含む；あるいは

前記結合分子が、腫瘍抗原に結合するIgSFメンバーのIgSFドメインまたはその特異的結合断片を含み、任意で、該IgSFドメインが、PD-1またはNkp30のIgSFドメインである、

本発明1159の方法。

[本発明1161]

本発明1071～1115のいずれかの免疫調節タンパク質または本発明1116～1126のいずれかのコンジュゲートを含む薬学的組成物が前記対象に投与される、本発明1148および1152～1160のいずれかの方法。

[本発明1162]

膜貫通型免疫調節タンパク質であるバリエントCD86ポリペプチドを含む改変された細胞が前記対象に投与され、任意で、該改変された細胞が、本発明1133、1134および1136～1140のものである、本発明1148～1160のいずれかの方法。

[本発明1163]

前記疾患または病態が、腫瘍またはがんである、本発明1152～1162のいずれかの方法。

[本発明1164]

前記疾患または病態が、黒色腫、肺がん、膀胱がん、血液悪性腫瘍、肝臓がん、脳がん、腎臓がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、脾臓がん、前立腺がん、精巣がん、卵巣がん、子宮がん、胃がん、筋骨格がん、頭頸部がん、消化器がん、生殖細胞がん、または内分泌および神経内分泌がんから選択される、本発明1152～1163のいずれかの方法。

[本発明1165]

免疫応答が低減される、本発明1148～1156のいずれかの方法。

[本発明1166]

可溶性であるバリエントCD86ポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が前記対象に投与される、本発明1148、1152、1153および1165のいずれかの方法。

[本発明1167]

前記可溶性のポリペプチドまたは免疫調節タンパク質が、Fc融合タンパク質である、本発明1166の方法。

[本発明1168]

本発明1001～1058のいずれかのバリエントCD86ポリペプチド、または本発明1066～1074および1078～1115のいずれかの免疫調節タンパク質を含む薬学的組成物が前記対象に投与される、本発明1148、1152、1153および1165～1167のいずれかの方法。

[本発明1169]

分泌可能なバリエントCD86ポリペプチドを含む改変された細胞が対象に投与され、任意で、該改変された細胞が、本発明1133および1135～1140のいずれかのものである

10

20

30

40

50

本発明1148、1152、1153および1165のいずれかの方法。

[本発明1170]

前記疾患または病態が、炎症性または自己免疫性の疾患または病態である、本発明1148、1152、1153および1165～1169のいずれかの方法。

[本発明1171]

前記疾患または病態が、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、血管炎、自己免疫性皮膚疾患、移植（transplantation）、リウマチ性疾患、炎症性消化器疾患、炎症性眼疾患、炎症性神経疾患、炎症性肺疾患、炎症性内分泌疾患、または自己免疫性血液疾患である、本発明1148、1152、1153および1165～1169のいずれかの方法。

[本発明1172]

前記疾患または病態が、炎症性腸疾患、移植（transplant）、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、喘息、関節リウマチ、または乾癬から選択される、本発明1170または本発明1171の方法。

10

20

30

40

50