

【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】令和1年5月9日(2019.5.9)

【公表番号】特表2018-513135(P2018-513135A)

【公表日】平成30年5月24日(2018.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2018-019

【出願番号】特願2017-549815(P2017-549815)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 Z N A

C 1 2 Q 1/04

G 0 1 N 33/574 D

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月25日(2019.3.25)

【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】

ヒト白血球抗原(HLA)分子とタンパク質の一部であるペプチドとの複合体に特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子であって、

該ペプチドは変異残基を含み、かつ該変異残基はタンパク質の細胞内エピトープ内にあり、

前記分子は、HLA分子が前記複合体中になくときにはHLA分子に特異的に結合せず、かつ

前記分子は、野生型形態での前記ペプチドに特異的に結合しない、

前記単離された分子。

【請求項2】

前記複合体がβ-2-ミクログロブリン分子をさらに含む、請求項1記載の単離された分子。

【請求項3】

scFvまたはFabである、請求項1または2記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項4】

前記タンパク質が発癌性タンパク質である、請求項1～3のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項5】

発癌性タンパク質が上皮成長因子受容体(EGFR)である、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項6】

発癌性タンパク質がL858R変異またはT790M変異を有する、請求項5記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項7】

発癌性タンパク質がABLである、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項8】

発癌性タンパク質がbcr/ABL融合タンパク質である、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項9】

発癌性タンパク質がE255K変異を有する、請求項7記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項10】

発癌性タンパク質がβカテニンである、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項11】

発癌性タンパク質がS45F変異を有する、請求項10記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項12】

発癌性タンパク質がP53である、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項13】

発癌性タンパク質がR248W変異またはR248Q変異を有する、請求項12記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項14】

発癌性タンパク質がKRASである、請求項4記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項15】

発癌性タンパク質がG12変異を有する、請求項14記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項16】

発癌性タンパク質がG12V変異、G12C変異、またはG12D変異を有する、請求項15記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項17】

前記タンパク質が腫瘍抑制因子である、請求項1～16のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項18】

前記複合体中にないペプチドには結合しない、請求項1～17のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項19】

HLA分子がHLA-A2またはHLA-A3である、請求項2記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項20】

検出可能な標識に結合している、請求項1～19のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項21】

治療剤に結合している、請求項1～19のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項22】

膜貫通領域および細胞内ドメインを含むキメラタンパク質の一部として発現し、キメラ抗原受容体(CAR)を形成する、請求項1～19のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離

された分子。

【請求項 2 3】

CD3に特異的に結合するscFvを含むキメラタンパク質の一部として発現する、請求項1～19のいずれか一項記載の抗体可変領域を含む単離された分子。

【請求項 2 4】

ヒト白血球抗原(HLA)分子とタンパク質のペプチド部分の第1の形態との複合体に特異的に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体を核酸ライブラリーから選択する方法であって、

第1の形態は変異残基を含み、かつ該変異残基はタンパク質の細胞内エピトープ内にあり、

scFvまたはFabまたはT細胞受容体は、HLA分子が前記複合体中になくときにはHLA分子に特異的に結合せず、かつscFvまたはFabまたはTCRは、野生型形態での前記ペプチドに特異的に結合せず、

HLAおよび β -2-ミクログロブリンに結合された前記ペプチド部分の第2の形態を含む競合複合体の存在下で前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程であって、第2の形態は、野生型形態および第1の形態とは異なる変異残基を有するペプチドからなる群より選択される、工程を含む、前記方法。

【請求項 2 5】

前記複合体が β -2-ミクログロブリン分子をさらに含む、請求項24記載の方法。

【請求項 2 6】

a. 折り畳まれていないヒト白血球抗原(HLA)に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

b. HLA、 β -2-ミクログロブリンおよびペプチドの複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

c. HLAおよび β -2-ミクログロブリンに結合された野生型形態のペプチドを含む競合複合体の存在下で前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

d. 野生型ペプチドを含むHLA単量体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

e. 前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程を含む、請求項25記載の方法。

【請求項 2 7】

工程(a)および(b)、(a)および(c)、ならびに(d)および(e)の組が複数回実施される、請求項26記載の方法。

【請求項 2 8】

各組の正の選択工程および負の選択工程の後に、残っているscFvまたはFabまたはT細胞受容体を増幅させる、請求項27記載の方法。

【請求項 2 9】

工程(c)を連続して実施する過程で、前記複合体および競合複合体の量を、前記複合体に対する競合複合体の比率が増大するように変化させる、請求項27記載の方法。

【請求項 3 0】

ライブラリーが、合成ライブラリー、合成オリゴヌクレオチドライブラリー、ファージディスプレイライブラリー、または酵母ディスプレイライブラリーを含む、請求項24～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 1】

正の選択を行う工程のために用いられる複合体が細胞の表面上に提示される、請求項24～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 2】

請求項21記載の単離された分子を含む、癌を有するかまたは腫瘍を切除した対象を処置するための医薬。

【請求項 3 3】

対象からのサンプルを請求項1～20のいずれか一項記載の単離された分子と接触させる工程、および

サンプル中の構成成分への単離された分子の結合を検出する工程を含む、サンプル中の癌細胞を検出する方法。

【請求項 3 4】

請求項1～20のいずれか一項記載の単離された分子と対象を接触させる工程、および対象の特定の器官への単離された分子の結合を検出する工程を含む、ヒトにおいて癌細胞を検出する方法。

【請求項 3 5】

タンパク質のペプチド部分または全長タンパク質の第1の形態に特異的に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体を核酸ライブラリーから選択する方法であって、

第1の形態が変異残基を含み、scFvまたはFabまたはTCRが野生型形態での前記ペプチドまたは全長タンパク質に特異的に結合せず、

前記ペプチド部分または全長タンパク質の第2の競合形態の存在下で、第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程であって、第2の形態が、野生型形態および第1の形態とは異なる変異残基を有するペプチドまたは全長タンパク質からなる群より選択される、工程を含む、前記方法。

【請求項 3 6】

a. 折り畳まれていない第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

b. 折り畳まれた第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

c. 第2の形態の存在下で第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

d. 第2の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

e. 第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程

を含む、請求項35記載の方法。

【請求項 3 7】

工程(a)および(b)、(a)および(c)、ならびに(d)および(e)の組が複数回実施される、請求項36記載の方法。

【請求項 3 8】

各組の正の選択工程および負の選択工程の後に、残っているscFvまたはFabまたはT細胞受容体を増幅させる、請求項37記載の方法。

【請求項 3 9】

工程(c)を連続して実施する過程で、第1の形態および第2の形態の量を、第1の形態に対する第2の形態の比率が増大するように変化させる、請求項37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】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

これらのおよび他の態様は、本明細書を読んだ当業者に明らかになり、通常は細胞内にあるが、疾患状態では特定の細胞の表面上に提示されるエピトープにアクセスするための

物質による技術を提供する。

[本発明1001]

ヒト白血球抗原(HLA)分子とタンパク質の一部であるペプチドとの複合体に特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子であって、

該ペプチドは変異残基を含み、かつ該変異残基はタンパク質の細胞内エピトープ内にあり、

前記分子は、HLA分子が前記複合体中になくときにはHLA分子に特異的に結合せず、かつ

前記分子は、野生型形態での前記ペプチドに特異的に結合しない、

前記単離された分子。

[本発明1002]

前記複合体が β -2-ミクログロブリン分子をさらに含む、本発明1001の単離された分子。

[本発明1003]

scFvである、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1004]

Fabである、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1005]

前記タンパク質が発癌性タンパク質である、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1006]

発癌性タンパク質が上皮成長因子受容体(EGFR)である、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1007]

発癌性タンパク質がL858R変異を有する、本発明1006の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1008]

発癌性タンパク質がT790M変異を有する、本発明1006の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1009]

発癌性タンパク質がABLである、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1010]

発癌性タンパク質がbcr/ABL融合タンパク質である、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1011]

発癌性タンパク質がE225K変異を有する、本発明1009の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1012]

発癌性タンパク質が β カテニンである、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1013]

発癌性タンパク質がS45F変異を有する、本発明1012の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1014]

発癌性タンパク質がP53である、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1015]

発癌性タンパク質がR248W変異を有する、本発明1014の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1016]

発癌性タンパク質がR248Q変異を有する、本発明1014の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1017]

発癌性タンパク質がKRASである、本発明1005の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1018]

発癌性タンパク質がG12変異を有する、本発明1017の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1019]

発癌性タンパク質がG12V変異を有する、本発明1017の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1020]

発癌性タンパク質がG12C変異を有する、本発明1017の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1021]

発癌性タンパク質がG12D変異を有する、本発明1017の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1022]

前記タンパク質が腫瘍抑制因子である、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1023]

前記複合体中にないペプチドには結合しない、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1024]

HLA分子がHLA-A2である、本発明1002の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1025]

HLA分子がHLA-A3である、本発明1002の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1026]

検出可能な標識に結合している、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1027]

治療剤に結合している、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1028]

膜貫通領域および細胞内ドメインを含むキメラタンパク質の一部として発現し、キメラ抗原受容体(CAR)を形成する、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1029]

CD3に特異的に結合するscFvを含むキメラタンパク質の一部として発現する、本発明1001の抗体可変領域を含む単離された分子。

[本発明1030]

ヒト白血球抗原(HLA)分子とタンパク質のペプチド部分の第1の形態との複合体に特異的に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体を核酸ライブラリーから選択する方法であって、

第1の形態は変異残基を含み、かつ該変異残基はタンパク質の細胞内エピトープ内にあり、

scFvまたはFabまたはT細胞受容体は、HLA分子が前記複合体中にないときにはHLA分子に特異的に結合せず、かつscFvまたはFabまたはTCRは、野生型形態での前記ペプチドに特異的に結合せず、

HLAおよび β -2-ミクログロブリンに結合された前記ペプチド部分の第2の形態を含む競合複合体の存在下で前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程であって、第2の形態は、野生型形態および第1の形態とは異なる変異残基を有するペプチドからなる群より選択される、工程を含む、前記方法。

[本発明1031]

前記複合体が β -2-ミクログロブリン分子をさらに含む、本発明1030の方法。

[本発明1032]

- a. 折り畳まれていないヒト白血球抗原(HLA)に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；
- b. HLA、 β -2-ミクログロブリンおよびペプチドの複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；
- c. HLAおよび β -2-ミクログロブリンに結合された野生型形態のペプチドを含む競合複合体の存在下で前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；
- d. 野生型ペプチドを含むHLA単量体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；
- e. 前記複合体に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程を含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

工程(a)および(b)、(a)および(c)、ならびに(d)および(e)の組が複数回実施される、本発明1032の方法。

[本発明1034]

各組の正の選択工程および負の選択工程の後に、残っているscFvまたはFabまたはT細胞受容体を増幅させる、本発明1033の方法。

[本発明1035]

工程(c)を連続して実施する過程で、前記複合体および競合複合体の量を、前記複合体に対する競合複合体の比率が増大するように変化させる、本発明1033の方法。

[本発明1036]

ライブラリーが合成ライブラリーを含む、本発明1030の方法。

[本発明1037]

ライブラリーが合成オリゴヌクレオチドライブラリーを含む、本発明1030の方法。

[本発明1038]

ライブラリーがファージディスプレイライブラリーである、本発明1030の方法。

[本発明1039]

ライブラリーがリボソームディスプレイライブラリーである、本発明1030の方法。

[本発明1040]

ライブラリーが酵母ディスプレイライブラリーである、本発明1030の方法。

[本発明1041]

正の選択を行う工程のために用いられる複合体が細胞の表面上に提示される、本発明1029の方法。

[本発明1042]

本発明1027の単離された分子を対象に投与する工程を含む、癌を有するかまたは腫瘍を切除した対象を処置する方法。

[本発明1043]

対象からのサンプルを本発明1001の単離された分子と接触させる工程、およびサンプル中の構成成分への単離された分子の結合を検出する工程を含む、サンプル中の癌細胞を検出する方法。

[本発明1044]

単離された分子が検出可能な標識に結合している、本発明1043の方法。

[本発明1045]

本発明1001の単離された分子と対象を接触させる工程、および対象の特定の器官への単離された分子の結合を検出する工程を含む、ヒトにおいて癌細胞を検出する方法。

[本発明1046]

単離された分子が検出可能な標識に結合している、本発明1045の方法。

[本発明1047]

タンパク質のペプチド部分または全長タンパク質の第1の形態に特異的に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体を核酸ライブラリーから選択する方法であって、

第1の形態が変異残基を含み、scFvまたはFabまたはTCRが野生型形態での前記ペプチドまたは全長タンパク質に特異的に結合せず、

前記ペプチド部分または全長タンパク質の第2の競合形態の存在下で、第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程であって、第2の形態が、野生型形態および第1の形態とは異なる変異残基を有するペプチドまたは全長タンパク質からなる群より選択される、工程を含む、前記方法。

[本発明1048]

a. 折り畳まれていない第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

b. 折り畳まれた第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

c. 第2の形態の存在下で第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程；

d. 第2の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について負の選択を行う工程；

e. 第1の形態に結合するscFvまたはFabまたはT細胞受容体について正の選択を行う工程を含む、本発明1047の方法。

[本発明1049]

工程(a)および(b)、(a)および(c)、ならびに(d)および(e)の組が複数回実施される、本発明1048の方法。

[本発明1050]

各組の正の選択工程および負の選択工程の後に、残っているscFvまたはFabまたはT細胞受容体を増幅させる、本発明1049の方法。

[本発明1051]

工程(c)を連続して実施する過程で、第1の形態および第2の形態の量を、第1の形態に対する第2の形態の比率が増大するように変化させる、本発明1049の方法。