

【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5年9月25日(2023.9.25)

【国際公開番号】WO2021/055594

【公表番号】特表2022-548472(P2022-548472A)

【公表日】令和4年11月21日(2022.11.21)

【年通号数】公開公報(特許)2022-214

【出願番号】特願2022-506595(P2022-506595)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

20

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

C 1 2 N 15/117(2010.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/74(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 0 7 K 19/00

30

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/64

40

A 6 1 K 47/65

C 1 2 N 15/117 Z

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/74

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】令和5年9月13日(2023.9.13)

【手続補正1】

50

【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】

T細胞調節ポリペプチド(TMP)であって、

前記TMPが、

i) がん細胞上に発現するKRASエピトープを含み、8アミノ酸から12アミノ酸の長さを有する、KRASペプチド、

ii) Cys残基を含む2-ミクログロブリン(2M)ポリペプチド、

iii) 少なくとも2つのCys残基を含む、MHCクラスI重鎖ポリペプチド、

iv) 免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチド、ならびに

v) 2つのバリエーション型IL-2ポリペプチドであって、実質的にIL-2Rに結合せずかつIL-2Rに対する親和性が低下しており、それぞれが、16位にヒスチジン以外のアミノ酸及び42位にフェニルアラニン以外のアミノ酸を含む、前記2つのバリエーション型IL-2ポリペプチド

を含む単一のポリペプチド鎖であり、

前記2Mポリペプチドが、Cys残基を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに接続されており、

独立して選択された1つ以上のリンカーが、前記単一のポリペプチド鎖の構成要素のいずれか2つの間に配置されてもよく、

前記TMPが、前記2MポリペプチドのCys残基を、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基のCysに連結する第1の鎖間ジスルフィド結合を含み、かつ

前記TMPが、前記2Mと前記KRASとの間のリンカーのCysを、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのCysと連結する第2の鎖間ジスルフィド結合を含む、

前記TMP。

【請求項 2】

N末端からC末端の順に、

i) KRASペプチド、ii) 2Mポリペプチド、iii) MHCクラスI重鎖ポリペプチド、iv) IgFcポリペプチド、及びv) 2つのバリエーション型IL-2ポリペプチドを含み、

前記IgFcポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないヒトIgG1Fcポリペプチドであり、任意選択で、配列番号30のアミノ酸配列に対し少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、

独立して選択された1つ以上のリンカーが、前記単一のポリペプチド鎖の構成要素のいずれか2つの間に配置されていてもよい、

請求項1に記載のTMP。

【請求項 3】

前記2Mポリペプチドが、配列CGGGSGGGGS)n(配列番号142)またはGCGGS(GGGGS)n(配列番号140)を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに接続されており、配列中、nは、1~10の整数、例えば、2または3であり、

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、残基84におけるCys及び残基236におけるCysを含み、

前記2Mポリペプチドが、残基12におけるCysを含み、

前記2Mポリペプチドのアミノ酸残基12のCysが、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基236のCysにジスルフィド結合し、

ジスルフィド結合が、前記リンカーのCysを、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのTyr84から置換されたCysに連結し、

10

20

30

40

50

前記 2 M ポリペプチドが、( G G G G S ) n リンカーによって前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドに接続されており、配列中、n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10、例えば、n = 3 または 7 であり、

前記 T M P が、同一のアミノ酸配列を有しかつタンデムである 2 つのバリエーション型 I L - 2 ポリペプチドを含み、前記 2 つのバリエーション型 I L - 2 ポリペプチドが、任意選択で、  
i ) H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換または ii ) H 1 6 T 置換及び F 4 2 A 置換を含む、  
請求項 2 に記載の T M P。

【請求項 4】

前記 K R A S ペプチドが、以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の T M P :

A ) V V G A D G V G K ( 配列番号 1 7 6 )、V V G A C G V G K ( 配列番号 1 7 7 )、V V G A V G V G K ( 配列番号 1 7 8 )、V V V G A D G V G K ( 配列番号 1 7 9 )、V V V G A V G V G K ( 配列番号 1 8 0 )、V V V G A C G V G K ( 配列番号 1 8 1 )、V T G A D G V G K ( 配列番号 1 8 2 )、V T G A V G V G K ( 配列番号 1 8 3 )、V T G A C G V G K ( 配列番号 1 8 4 )、V T V G A D G V G K ( 配列番号 1 8 5 )、V T V G A V G V G K ( 配列番号 1 8 6 )、及び V T V G A C G V G K ( 配列番号 1 8 7 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する ;

B ) V V V G A G D V G K ( 配列番号 1 8 8 )、V V G A G D V G K ( 配列番号 1 8 9 )、V V V G A R G V G K ( 配列番号 1 9 0 )、及び V V G A R G V G K ( 配列番号 1 9 1 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する ;

C ) L V V V G A D G V ( 配列番号 1 9 2 )、L V V V G A V G V ( 配列番号 1 9 3 )、L V V V G A C G V ( 配列番号 1 9 4 )、K L V V V G A D G V ( 配列番号 1 9 5 )、K L V V V G A V G V ( 配列番号 1 9 6 )、K L V V V G A C G V ( 配列番号 1 9 7 )、L L V V G A D G V ( 配列番号 1 9 8 )、L L V V G A V G V ( 配列番号 1 9 9 )、L L V V G A C G V ( 配列番号 2 0 0 )、F L V V V G A D G V ( 配列番号 2 0 1 )、F L V V V G A V G V ( 配列番号 2 0 2 )、及び F L V V V G A C G V ( 配列番号 2 0 3 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する ;

D ) K L V V V G A G D V ( 配列番号 2 0 4 )、及び K L V V V G A R G V ( 配列番号 2 0 5 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する ;

E ) G A G D V G K S A L ( 配列番号 2 0 6 )、A G D V G K S A L ( 配列番号 2 0 7 )、D V G K S A L T I ( 配列番号 2 0 8 )、G A V G V G K S A L ( 配列番号 2 0 9 )、A V G V G K S A L ( 配列番号 2 1 0 )、Y K L V V V G A V ( 配列番号 2 1 1 )、A R G V G K S A L ( 配列番号 2 1 2 )、G A R G V G K S A L ( 配列番号 2 1 3 )、E Y K L V V V G A R ( 配列番号 2 1 4 )、R G V G K S A L T I ( 配列番号 2 1 5 )、L V V V G A R G V ( 配列番号 2 1 6 )、G A D G V G K S A L ( 配列番号 2 1 7 )、A C G V G K S A L ( 配列番号 2 1 8 )、及び G A C G V G K S A L ( 配列番号 2 1 9 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する ; ならびに

F ) V V G A V G V G K ( 配列番号 1 7 8 )、V V V G A V G V G K ( 配列番号 1 8 0 )、V G A V G V G K S ( 配列番号 2 2 2 )、V G A V G V G K S A ( 配列番号 2 2 3 )、A V G V G K S A L ( 配列番号 2 1 0 )、A V G V G K S A L T ( 配列番号 2 2 5 )、G A V G V G K S A L ( 配列番号 2 0 9 )、G A V G V G K S A ( 配列番号 2 2 7 )、L V V V G A V G V G ( 配列番号 2 2 8 )、L V V V G A V G V ( 配列番号 1 9 3 )、K L V V V G A V G V ( 配列番号 1 9 6 )、及び K L V V V G A V G ( 配列番号 2 3 1 ) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する。

10

20

30

40

50

## 【請求項5】

T細胞調節ポリペプチド(TMP)であって、  
前記TMPが、

i) がん細胞上に発現するKRASエピトープを含み、8アミノ酸から12アミノ酸の長さを有する、KRASペプチド、

ii) Cys残基を含む2-ミクログロブリン(2M)ポリペプチド、

iii) 少なくとも2つのCys残基を含む、MHCクラスI重鎖ポリペプチド、

iv) 免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチド、及び

v) バリエーション型IL-2ポリペプチドであって、実質的にIL-2Rに結合せずかつIL-2Rに対する親和性が低下しており、16位にヒスチジン以外のアミノ酸及び42位にフェニルアラニン以外のアミノ酸を含む、前記バリエーション型IL-2ポリペプチドを含む単一のポリペプチド鎖であり、

前記2Mポリペプチドが、Cys残基を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに接続されており、

独立して選択された1つ以上のリンカーが、前記単一のポリペプチド鎖の構成要素のいずれか2つの間に配置されてもよく、

前記TMPが、前記2MポリペプチドのCys残基を、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基のCysに連結する第1の鎖間ジスルフィド結合を含み、かつ

前記TMPが、前記2Mと前記KRASとの間のリンカーのCysを、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのCysと連結する第2の鎖間ジスルフィド結合を含み、

前記KRASペプチドが、以下から選択されるアミノ酸配列を含む、前記TMP：

A) VVGADGVGK(配列番号176)、VVGACGVGK(配列番号177)、VVGAVGVGK(配列番号178)、VVVGADGVGK(配列番号179)、VVVGAVGVGK(配列番号180)、VVVGACGVGK(配列番号181)、VTGADGVGK(配列番号182)、VTGAVGVGK(配列番号183)、VTGACGVGK(配列番号184)、VTVGADGVGK(配列番号185)、VTVGAVGVGK(配列番号186)、及びVTVGACGVGK(配列番号187)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

B) VVGAGDVGK(配列番号188)、VVGAGDVGK(配列番号189)、VVVGARGVGK(配列番号190)、及びVVGARGVGK(配列番号191)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

C) LVVVGADGV(配列番号192)、LVVVGAVGV(配列番号193)、LVVVGACGV(配列番号194)、KLVVVGADGV(配列番号195)、KLVVVGAVGV(配列番号196)、KLVVVGACGV(配列番号197)、LLVVVGADGV(配列番号198)、LLVVVGAVGV(配列番号199)、LLVVVGACGV(配列番号200)、FLVVVGADGV(配列番号201)、FLVVVGAVGV(配列番号202)、及びFLVVVGACGV(配列番号203)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

D) KLVVVGAGDV(配列番号204)、及びKLVVVGARGV(配列番号205)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

E) GAGDVGKSAI(配列番号206)、AGDVGKSAI(配列番号207)、DVGKSAITI(配列番号208)、GAVGVGKSAI(配列番号209)、AVGVGKSAI(配列番号210)、YKLVVVGAV(配列番号211)、ARGVGKSAI(配列番号212)、GARGVGKSAI(配列番号213)、EYKLVVVGAR(配列番号214)、RGVGKSAITI(配列番号215)、LVVVGARGV(配列番号216)、GADGVGKSAI(配列番号217)、ACGV

10

20

30

40

50

G K S A L (配列番号 2 1 8)、及び G A C G V G K S A L (配列番号 2 1 9) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 1 0 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 1 0 アミノ酸の長さを有する ; ならびに  
F ) V V G A V G V G K (配列番号 1 7 8)、V V V G A V G V G K (配列番号 1 8 0)、  
V G A V G V G K S (配列番号 2 2 2)、V G A V G V G K S A (配列番号 2 2 3)、  
A V G V G K S A L (配列番号 2 1 0)、A V G V G K S A L T (配列番号 2 2 5)、G  
A V G V G K S A L (配列番号 2 0 9)、G A V G V G K S A (配列番号 2 2 7)、L V  
V V G A V G V G (配列番号 2 2 8)、L V V V G A V G V (配列番号 1 9 3)、K L V  
V V G A V G V (配列番号 1 9 6)、及び K L V V V G A V G (配列番号 2 3 1) ; 10  
ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 1 0 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 1 0 アミノ酸の長さを有する。

【請求項 6】

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む H L A - A \* 0 2 0 1 ポリペプチド、配列番号 4 9 に記載のアミノ酸配列を含む H L A - A \* 1 1 0 1 ポリペプチド、配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列を含む H L A - A \* 3 3 0 3 ポリペプチド、及び配列番号 5 0 に記載のアミノ酸配列を含む H L A - A \* 2 4 0 1 ポリペプチドからなる群から選択される H L A - A ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の T M P。

【請求項 7】

A ) 前記 K R A S ペプチドが、K L V V V G A D G V (配列番号 1 9 5) であり、かつ前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、H L A - A \* 0 2 0 1 ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

B ) 前記 K R A S ペプチドが、V V V G A D G V G K (配列番号 1 7 9)、V V V G A V G V G K (配列番号 1 8 0)、V V G A D G V G K (配列番号 1 7 6)、または V V G A V G V G K (配列番号 1 7 8) であり、かつ前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、H L A - A 1 1 \* 0 1 ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の T M P。

【請求項 8】

前記 I g F c ポリペプチドが、N 7 7 A、L 1 4 A、L 1 5 A、L 1 4 F、L 1 5 E、及び P 1 1 1 S から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含み、かつ配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有し、

任意選択で、前記 I g F c ポリペプチドが、L 1 4 A 及び L 1 5 A のアミノ酸置換を含み、かつ配列番号 3 0 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % のアミノ酸配列同一性を有する、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の T M P。

【請求項 9】

ヘテロ二量体を含む T 細胞調節ポリペプチド ( T M P ) であって、前記ヘテロ二量体が以下:

a ) 第 1 のポリペプチドであって、

i ) がん細胞上に発現する K R A S エピトープを含み、8 アミノ酸から 1 2 アミノ酸の長さを有する、K R A S ペプチド、

i i ) C y s 残基を含むペプチドリンカー、及び

i i i ) 2 ミクログロブリン ( 2 M ) ポリペプチド

を含む、前記第 1 のポリペプチド、ならびに

b ) 第 2 のポリペプチドであって、

i ) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、

i i ) 主要組織適合遺伝子複合体 ( M H C ) 重鎖ポリペプチド、及び

i i i ) 免疫グロブリン ( I g ) F c ポリペプチド

10

20

30

40

50

を含む、前記第2のポリペプチド、  
を含み、

前記第1のポリペプチドと前記第2のポリペプチドとが、少なくとも第1及び第2のジスルフィド結合により互いに共有結合しており、前記第1のジスルフィド結合が、(i)前記KRASペプチドと前記2Mポリペプチドとの間のCys含有リンカーのCys残基と、(ii)前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのCys残基との間にあり；かつ前記第2のジスルフィド結合が、前記2MポリペプチドのCys残基と、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのCys残基との間にあり、かつ前記TMPが、上記構成要素のいずれか2つの間に、独立して選択される1つ以上の別のペプチドリンカーを含んでもよく、前記TMPが2つ以上の免疫調節ポリペプチドを含む場合、前記免疫調節ポリペプチドは、独立して選択される1つ以上のペプチドリンカーにより接続されていてもよく、

10

前記KRASペプチドが、以下から選択されるアミノ酸配列を含む、前記TMP

A) VVGADGVGK (配列番号176)、VVGACGVGK (配列番号177)、VVGAVGVGK (配列番号178)、VVVGADGVGK (配列番号179)、VVVGAVGVGK (配列番号180)、VVVGACGVGK (配列番号181)、VTGADGVGK (配列番号182)、VTGAVGVGK (配列番号183)、VTGACGVGK (配列番号184)、VTVGADGVGK (配列番号185)、VTVGAVGVGK (配列番号186)、及びVTVGACGVGK (配列番号187)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

20

B) VVVGAGDVGK (配列番号188)、VVGAGDVGK (配列番号189)、VVVGARGVGK (配列番号190)、及びVVVGARGVGK (配列番号191)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

C) LVVVGADGV (配列番号192)、LVVVGAVGV (配列番号193)、LVVVGACGV (配列番号194)、KLVVVGADGV (配列番号195)、KLVVVGAVGV (配列番号196)、KLVVVGACGV (配列番号197)、LLVVGADGV (配列番号198)、LLVVGAVGV (配列番号199)、LLVVGACGV (配列番号200)、FLVVVGADGV (配列番号201)、FLV

30

VVVGAVGV (配列番号202)、及びFLVVVGACGV (配列番号203)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

D) KLVVVGAGDV (配列番号204)、及びKLVVVGARGV (配列番号205)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

E) GAGDVGKSA L (配列番号206)、AGDVGKSA L (配列番号207)、DVGKSA L T I (配列番号208)、GAVGVGKSA L (配列番号209)、AVGVGKSA L (配列番号210)、YKLVVVGAV (配列番号211)、ARGVGKSA L (配列番号212)、GARGVGKSA L (配列番号213)、EY

40

KLVVVGAR (配列番号214)、RGVGKSA L T I (配列番号215)、LVVVGARGV (配列番号216)、GADGVGKSA L (配列番号217)、ACGVGKSA L (配列番号218)、及びGACGVGKSA L (配列番号219)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；ならびに

F) VVGAVGVGK (配列番号178)、VVVGAVGVGK (配列番号180)、VGAVGVGKSA (配列番号222)、VGAVGVGKSA (配列番号223)、AVGVGKSA L (配列番号210)、AVGVGKSA L T (配列番号225)、GAVGVGKSA L (配列番号209)、GAVGVGKSA (配列番号227)、LVVVGAVGVG (配列番号228)、LVVVGAVGV (配列番号193)、KL

50

V V V G A V G V (配列番号 196)、及び K L V V V G A V G (配列番号 231) ; ここで前記 K R A S ペプチドは、9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さ、または少なくとも 9 アミノ酸もしくは 10 アミノ酸の長さを有する。

【請求項 10】

a 1) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記 K R A S ペプチド、

i i) C y s 含有ペプチドリンカー、及び

i i i) 2 M ポリペプチド

を含み、かつ

b 1) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、

i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、及び

i i i) I g F c ポリペプチド

を含み、

前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないヒト I g G 1 F c ポリペプチドであり、任意選択で、配列番号 30 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 9.5% のアミノ酸配列同一性を有し、

独立して選択された 1 つ以上のリンカーが、前記第 2 のポリペプチドの構成要素のいずれか 2 つの間に配置されていてもよい、

請求項 9 に記載の T 細胞調節ポリペプチド。

【請求項 11】

a 3) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記 K R A S ペプチド、

i i) C y s 含有ペプチドリンカー、及び

i i i) 2 M ポリペプチド

を含み、かつ

b 3) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、及び

i i) I g F c ポリペプチド、及び

i i i) 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、

前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないヒト I g G 1 F c ポリペプチドであり、任意選択で、配列番号 30 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 9.5% のアミノ酸配列同一性を有し、

独立して選択された 1 つ以上のリンカーが、前記第 2 のポリペプチドの構成要素のいずれか 2 つの間に配置されていてもよい、

請求項 9 に記載の T 細胞調節ポリペプチド。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドが、I L - 2、4 - 1 B B L、C D 8 0、C D 8 6、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される活性化型免疫調節ポリペプチドの野生型またはバリエーション型であり、任意選択で、前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドの少なくとも 1 つが、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの同族共刺激ポリペプチドに対する親和性と比較して低い、前記同族共刺激ポリペプチドに対する親和性を示す、バリエーション型免疫調節ポリペプチドである、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の T M P。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドが、実質的に I L - 2 R に結合せずかつ I L - 2 R に対する親和性が低下しているバリエーション型 I L - 2 である、請求項 12 に記載の T M P。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、16位にヒスチジン以外のアミノ酸及び42位にフェニルアラニン以外のアミノ酸を含むバリエーション型IL-2ポリペプチドであり、

任意選択で、前記バリエーション型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、  
請求項13に記載のTMP。

【請求項15】

2つのバリエーション型IL-2ポリペプチドをタンデムで含み、

前記2つのバリエーション型IL-2ポリペプチドがそれぞれ、16位にヒスチジン以外のアミノ酸及び42位にフェニルアラニン以外のアミノ酸を含み、

任意選択で、前記2つのバリエーション型IL-2ポリペプチドが、リンカーにより隔てられている、

請求項9～14のいずれか一項に記載のTMP。

【請求項16】

前記2Mポリペプチドと前記KRASペプチドとの間のリンカーが、配列CGGGSGGGGS)n(配列番号142)またはGCGGSGGGGS)n(配列番号140)を含み、配列中、nは、1～10の整数、例えば、2または3であり、

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、残基84におけるCys及び残基236におけるCysを含み、

前記2Mポリペプチドが、残基12におけるCysを含み、

第1のジスルフィド結合が、前記2Mポリペプチドと前記KRASペプチドとの間の前記リンカーのCysを、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基84におけるCysに連結し、

第2のジスルフィド結合が、前記2Mポリペプチドのアミノ酸残基12におけるCysを、前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基236におけるCysに連結し

前記バリエーション型IL-2ポリペプチドがそれぞれ、H16A置換及びF42A置換を含み、かつ前記バリエーション型IL-2ポリペプチドが、リンカーにより隔てられている、

請求項15に記載のTMP。

【請求項17】

前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、配列番号44に記載のアミノ酸配列を含むHLA-A\*0201ポリペプチド、配列番号49に記載のアミノ酸配列を含むHLA-A\*1101ポリペプチド、配列番号51に記載のアミノ酸配列を含むHLA-A\*3303ポリペプチド、及び配列番号50に記載のアミノ酸配列を含むHLA-A\*2401ポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項9～16のいずれか一項に記載のTMP。

【請求項18】

A) 前記KRASペプチドが、KLVVVGADGV(配列番号195)であり、かつ前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、HLA-A\*0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

B) 前記KRASペプチドが、VVVVGADGVGK(配列番号179)、VVVGA VGVGK(配列番号180)、VVVGADGVGK(配列番号176)、またはVVGA VGVGK(配列番号178)であり、かつ前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドが、HLA-A11\*01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項9～16のいずれか一項に記載のTMP。

【請求項19】

前記IgFcポリペプチドが、N77A、L14A、L15A、L14F、L15E、及びP111Sから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含み、かつ配列番号30に記載

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列に対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有する、  
任意選択で、前記Ig Fcポリペプチドが、L14A及びL15Aのアミノ酸置換を含  
み、かつ配列番号30に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも98%のアミノ酸配列同  
一性を有する、  
請求項9～18のいずれか一項に記載のT細胞調節ポリペプチド。

【請求項20】

a) 同一のアミノ酸配列を有し、かつ第1及び第2の一本鎖TMPのIg Fcポリペ  
チド間の1つ以上のジスルフィド結合により共有結合している、請求項1～8のいずれか  
一項に記載の第1及び第2の一本鎖TMP、または

b) 同一のアミノ酸配列を有し、かつ第1及び第2のヘテロ二量体のIg Fcポリペ  
チド間の1つ以上のジスルフィド結合により共有結合している、請求項9～19のいずれ  
か一項に記載の第1及び第2のヘテロ二量体TMP

を含むホモ二量体である、T細胞調節ポリペプチド(TMP)。

10

【請求項21】

請求項1～8のいずれか一項に記載の一本鎖TMPをコードするヌクレオチド配列を含む  
、核酸、または

請求項9～19のいずれか一項に記載のヘテロ二量体TMPの第1もしくは第2のポリペ  
プチドをコードするヌクレオチド配列を含む、一つ以上の核酸。

【請求項22】

KRASペプチドエピトープに特異的なT細胞の活性を選択的に調節するインビトロで  
の方法であって、前記方法が、前記T細胞を、請求項1～20のいずれか一項に記載のI  
MPと接触させることを含み、前記接触が、前記エピトープ特異的なT細胞の活性を選択的  
に調節する、前記方法。

20

【請求項23】

請求項1～20のいずれか一項に記載のTMPの有効量を含む、KRAS関連がんを有す  
る患者において前記がんを治療するための薬学的組成物。

【請求項24】

前記患者にTMPが1mg/kg体重～5mg/kg体重の量で投与される、請求項23  
記載の薬学的組成物。

【請求項25】

免疫チェックポイント阻害剤をさらに含み、  
TMP及び免疫チェックポイント阻害剤が同時または異なる時間で投与され、  
任意選択で、前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD-L1、PD-1、TIGIT、  
またはCTLA4に特異的な抗体である、  
請求項23または24記載の薬学的組成物。

30

【請求項26】

前記免疫チェックポイント阻害剤がPD-1またはPD-L1に特異的な抗体である、請  
求項25記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

40

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

本開示は、免疫調節ポリペプチドと、クラスI HLAポリペプチド(クラスI HLA  
A重鎖ポリペプチド及びβ2ミクログロブリンポリペプチド)と、T細胞受容体にエピト  
ープを提示するKRASペプチド(例えば、がん関連変異を含むKRASペプチド)とを  
含む、ヘテロ二量体及び一本鎖のT細胞調節ポリペプチド(TMP)、ならびにそれらの  
二量体を提供する。TMPは、T細胞の活性を調節し、個体の免疫応答を調節するのに役  
立つ。

50

## [本発明 1 0 0 1]

T細胞調節ポリペプチド(TMP)であって、  
 i) がん細胞上に発現するKRASエピトープを含み、少なくとも4アミノ酸の長さを有する、KRASペプチド、  
 ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)ポリペプチド、  
 iii) 第2のMHCポリペプチド、及び  
 iv) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド  
 を含み、  
 前記第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)ポリペプチドが 2 - ミクログロブリンポリペプチドであり、前記第2のMHCポリペプチドがMHCクラスI重鎖ポリペプチドである、前記T細胞調節ポリペプチド。

10

## [本発明 1 0 0 2]

前記T細胞調節ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないIg Fcポリペプチドをさらに含み、任意選択で、Ig G1 Fcポリペプチドが、N297A、L234A、L235A、L234F、L235E、及びP331Sから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む、本発明1001のT細胞調節ポリペプチド。

## [本発明 1 0 0 3]

前記 2 Mポリペプチド及び前記MHC重鎖ポリペプチドが、前記 2 MポリペプチドのCys残基と前記MHC重鎖ポリペプチドのCys残基とを接続するジスルフィド結合によって接続されており、任意選択で、前記 2 Mポリペプチドのアミノ酸残基12のCysが、前記MHC重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基236のCysにジスルフィド結合されている、本発明1001または1002のT細胞調節ポリペプチド。

20

## [本発明 1 0 0 4]

前記 2 - ミクログロブリンポリペプチドが、Cysを含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに接続されており、ジスルフィド結合が前記第1のリンカーに存在するCysを前記MHC重鎖ポリペプチドに存在するCysに連結し、任意選択で、前記第1のリンカーが、配列CGGGS(GGGGS)n(配列番号142)またはGCGGS(GGGGS)n(配列番号140)を含み、配列中、nが、1~10の整数、例えば、2または3であり、ジスルフィド結合が、前記リンカーのCysを前記MHC重鎖ポリペプチドのTyr84から置換されたCysに連結する、本発明1001~1003のT細胞調節ポリペプチド。

30

## [本発明 1 0 0 5]

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A\*0201ポリペプチド、HLA-A\*1101ポリペプチド、HLA-A\*3303ポリペプチド、及びHLA-A\*2401ポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1004のT細胞調節ポリペプチド。

## [本発明 1 0 0 6]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、IL-2、4-1BBL、CD80、CD86、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される活性化型免疫調節ポリペプチドの野生型またはバリエーション型であり、任意選択で、前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドの少なくとも1つが、対応する野生型免疫調節ポリペプチドの同族共刺激ポリペプチドに対する親和性と比較して低い、前記同族共刺激ポリペプチドに対する親和性を示す、バリエーション型免疫調節ポリペプチドである、本発明1001~1005のいずれかのT細胞調節ポリペプチド。

40

## [本発明 1 0 0 7]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、実質的にIL-2Rに結合せずかつIL-2Rに対する親和性が低下しているバリエーション型IL-2であり、任意選択で、前記バリエーション型IL-2ポリペプチドが、i) H16A置換及びF42A置換、またはii) H16T置換及びF42A置換を含む、本発明1006のT細胞調節ポリペプチド

50

—

## [本発明 1008]

前記KRASペプチドが、以下からなる群から選択される配列を含む、本発明1001～1007のいずれかのT細胞調節ポリペプチド：

A) VVGADGVGK (配列番号176)、VVGACGVGK (配列番号177)、VVGAVGVGK (配列番号178)、VVVGADGVGK (配列番号179)、VVVGAVGVGK (配列番号180)、VVVGACGVGK (配列番号181)、VTGADGVGK (配列番号182)、VTGAVGVGK (配列番号183)、VTGACGVGK (配列番号184)、VTVGADGVGK (配列番号185)、VTVGAVGVGK (配列番号186)、及びVTVGACGVGK (配列番号187)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

B) VVVGAGDVGK (配列番号188)、VVGAGDVGK (配列番号189)、VVVGARGVGK (配列番号190)、及びVVVGARGVGK (配列番号191)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

C) LVVVGADGV (配列番号192)、LVVVGAVGV (配列番号193)、LVVVGACGV (配列番号194)、KLVVVGADGV (配列番号195)、KLVVVGAVGV (配列番号196)、KLVVVGACGV (配列番号197)、LLVVGADGV (配列番号198)、LLVVGAVGV (配列番号199)、LLVVV (配列番号200)、FLVVVGADGV (配列番号201)、FLVV (配列番号202)、及びFLVVV (配列番号203)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

D) KLVVVGAGDV (配列番号204)、及びKLVVVGARGV (配列番号205)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；

E) GAGDVGKSAL (配列番号206)、AGDVGKSAL (配列番号207)、DVGKSALTI (配列番号208)、GAVGVGKSAL (配列番号209)、AVGVGKSAL (配列番号210)、YKLVVVGAV (配列番号211)、ARGVGKSAL (配列番号212)、GARGVGKSAL (配列番号213)、EYKLVVVGAR (配列番号214)、RGVGKSALTI (配列番号215)、LVVVGARGV (配列番号216)、GADGVGKSAL (配列番号217)、ACGVGKSAL (配列番号218)、及びGACGVGKSAL (配列番号219)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する；ならびに

F) VVGAVGVGK (配列番号178)、VVVGAVGVGK (配列番号180)、VGAVGVGKS (配列番号222)、VGAVGVGKSA (配列番号223)、AVGVGKSAL (配列番号210)、AVGVGKSALT (配列番号ID NO: 225)、GAVGVGKSAL (配列番号209)、GAVGVGKSA (配列番号227)、LVVVGAVGVG (配列番号228)、LVVVGAVGV (配列番号193)、KLVVVGAVGV (配列番号196)、及びKLVVVGAVG (配列番号231)；ここで前記KRASペプチドは、9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さ、または少なくとも9アミノ酸もしくは10アミノ酸の長さを有する。

## [本発明 1009]

A) 前記KRASペプチドが、KLVVVGADGV (配列番号195)であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A\*0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

B) 前記KRASペプチドが、VVVGADGVGK (配列番号179)またはVVGAVGVGK (配列番号178)であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-

10

20

30

40

50

A 1 1<sup>\*</sup>-0 1 ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 8 のいずれかの T 細胞調節ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 0]

前記 T M P がヘテロ二量体を含み、前記ヘテロ二量体が以下を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 9 のいずれかの T 細胞調節ポリペプチド：

a 1 ) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i ) 前記 K R A S ペプチド、及び

i i ) 2 - ミクログロブリンポリペプチド

を含み、かつ

b 1 ) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i ) 少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、

i i ) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、及び

i i i ) I g F c ポリペプチド

を含むか、または

a 3 ) 第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i ) 前記 K R A S ペプチド、及び

i i ) 2 - ミクログロブリンポリペプチド

を含み、かつ

b 3 ) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i ) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、及び

i i ) I g F c ポリペプチド、及び

i i i ) 少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド

を含み、

ここで、前記 I g F c ポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないヒト I g G 1 F c ポリペプチドであり、任意選択で、図 3 G のアミノ酸配列を含む。

[本発明 1 0 1 1]

前記 2 - ミクログロブリンポリペプチドが、配列 C G G G S ( G G G G S ) n ( 配列番号 1 4 2 ) または G C G G S ( G G G G S ) n ( 配列番号 1 4 0 ) を含む第 1 のリンカーによって前記 K R A S ペプチドに接続されており、配列中、n は、1 ~ 1 0 の整数、例えば、2 または 3 であり、

前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、残基 8 4 における C y s 及び残基 2 3 6 における C y s を含み、

前記 2 M ポリペプチドが、残基 1 2 における C y s を含み、

前記 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 の C y s が、前記 M H C 重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基 2 3 6 の C y s にジスルフィド結合し、

ジスルフィド結合が、前記リンカーの C y s を前記 M H C 重鎖ポリペプチドの T y r 8 4 から置換された C y s に連結し、

前記 M H C 重鎖ポリペプチドが、H L A - A<sup>\*</sup>-0 2 0 1 ポリペプチド、H L A - A<sup>\*</sup>-1 1 0 1 ポリペプチド、H L A - A<sup>\*</sup>-3 3 0 3 ポリペプチド、及び H L A - A<sup>\*</sup>-2 4 0 1 ポリペプチドからなる群から選択される H L A - A ポリペプチドに対して少なくとも 9 5 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、

前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドが、i ) H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換または i i ) H 1 6 T 置換及び F 4 2 A 置換を含むバリエーション型 I L - 2 であり、ならびに

前記ポリペプチドが、同一であり、タンデムであり、かつ i ) H 1 6 A 置換及び F 4 2 A 置換または i i ) H 1 6 T 置換及び F 4 2 A 置換を含むバリエーション型 I L - 2 を含む、2 つの免疫調節ポリペプチドを含む、

本発明 1 0 1 0 のヘテロ二量体 T 細胞調節ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 2]

A ) 前記 K R A S ペプチドが、K L V V V G A D G V ( 配列番号 1 9 5 ) であり、かつ

10

20

30

40

50

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A<sup>\*</sup>0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

B)前記KRASペプチドが、VVVGADGVGK(配列番号179)またはVVGAVGVGK(配列番号178)であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A11<sup>\*</sup>01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1010または1011のヘテロ二量体T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1013]

前記TMPが、

i)がん細胞上に発現するKRASエピトープを含み、少なくとも4アミノ酸の長さを有する、KRASペプチド、

ii)2-ミクログロブリンポリペプチド、

iii)MHCクラスI重鎖ポリペプチド、及び

iv)少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド

を含む単一のポリペプチド鎖である、本発明1001~1009のいずれかのT細胞調節ポリペプチド。

[本発明1014]

前記一本鎖T細胞調節ポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i)KRASペプチド、ii)2Mポリペプチド、iii)クラスI MHC重鎖ポリペプチド、iv)IgFcポリペプチド、及びv)1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含み、前記IgFcポリペプチドが、細胞溶解を実質的に誘発しないヒトIgG1Fcポリペプチドであり、任意選択で、図3Gのアミノ酸配列を含む、

本発明1013の一本鎖T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1015]

前記2ミクログロブリンポリペプチドが、配列CGGGS(GGGGS)n(配列番号142)またはGCGGS(GGGGS)n(配列番号140)を含む第1のリンカーによって前記KRASペプチドに接続されており、配列中、nは、1~10の整数、例えば、2または3であり、

前記MHC重鎖ポリペプチドが、残基84におけるCys及び残基236におけるCysを含み、

前記2Mポリペプチドが、残基12におけるCysを含み、

前記2Mポリペプチドのアミノ酸残基12のCysが、前記MHC重鎖ポリペプチドのアミノ酸残基236のCysにジスルフィド結合し、

ジスルフィド結合が、前記リンカーのCysを前記MHC重鎖ポリペプチドのTyr84から置換されたCysに連結し、

前記2Mポリペプチドが、(GGGGS)nリンカーによって前記MHC重鎖ポリペプチドに接続されており、配列中、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10、例えば、n=3または7であり、

前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A<sup>\*</sup>0201ポリペプチド、HLA-A<sup>\*</sup>1101ポリペプチド、HLA-A<sup>\*</sup>3303ポリペプチド、及びHLA-A<sup>\*</sup>2401ポリペプチドからなる群から選択されるHLA-Aポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、i)H16A置換及びF42A置換またはii)H16T置換及びF42A置換を含むバリエーション型IL-2であり、

前記ポリペプチドが、同一であり、タンデムであり、かつi)H16A置換及びF42A置換またはii)H16T置換及びF42A置換を含むバリエーション型IL-2を含む、2つの免疫調節ポリペプチドを含む、

本発明1014の一本鎖T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1016]

10

20

30

40

50

A) 前記KRASペプチドが、KLVVVGADGV(配列番号195)であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A\*0201ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

B) 前記KRASペプチドが、VVVGADGVGK(配列番号179)またはVVGAVGVGK(配列番号178)であり、かつ前記MHC重鎖ポリペプチドが、HLA-A11\*01ポリペプチドに対して少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1015の一本鎖T細胞調節ポリペプチド。

[本発明1017]

T細胞調節ポリペプチドであって、前記TMPが、本発明1010~1012のいずれかの第1及び第2のヘテロ二量体TMPまたは本発明1013~1016のいずれかの第1及び第2の一本鎖TMPを含む、ホモ二量体であり、前記第1及び第2のヘテロ二量体が、同じであり、かつ前記第1及び第2のヘテロ二量体の前記IgFcポリペプチド間の1つ以上のジスルフィド結合によって共有結合している、前記T細胞調節ポリペプチド

10

[本発明1018]

本発明1010~1012のいずれかのヘテロ二量体TMPの第1もしくは第2のポリペプチドまたは本発明1013~1016のいずれかの一本鎖TMPをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。

[本発明1019]

KRASペプチドエピトープに特異的なT細胞の活性を選択的に調節する方法であって、前記方法が、前記T細胞を、態様1~17のいずれか一つに記載のT細胞調節ポリペプチドと接触させることを含み、前記接触が、前記エピトープ特異的T細胞の活性を選択的に調節する、前記方法。

20

[本発明1020]

KRAS関連がんを有する患者において前記がんを治療する方法であって、前記方法が、本発明1001~1017のいずれかのT細胞調節ポリペプチドを含む有効量の医薬組成物を前記患者に投与することを含み、任意選択で、前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を同時投与することをさらに含み、任意選択で、前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD-L1、PD-1、またはCTLA4に特異的な抗体である、前記方法。

30

40

50