

【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1年11月21日(2019.11.21)

【公表番号】特表2018-537956(P2018-537956A)

【公表日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2018-050

【出願番号】特願2018-517785(P2018-517785)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
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)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/66	(2017.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 0 7 D	401/04	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/66	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/506	

A 6 1 K	38/19	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	1/04	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 D	401/04	

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月7日(2019.10.7)

【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】

TREM2タンパク質に結合する单離抗体であって、1つまたは複数のTREM2活性を誘導する、及びTREM2タンパク質への1つまたは複数のTREM2リガンドの結合によって誘導される1つまたは複数のTREM2活性を増強する、单離抗体。

【請求項2】

单離抗体の非存在下でTREM2タンパク質への1つまたは複数のTREM2リガンドの結合によって誘導される1つまたは複数のTREM2活性と比較して、TREM2タンパク質への1つまたは複数のTREM2リガンドの結合によって誘導される1つまたは複数のTREM2活性を増強する、請求項1に記載の单離抗体。

【請求項3】

TREM2タンパク質への1つまたは複数のTREM2リガンドの結合を遮断することなく、1つまたは複数のTREM2活性を増強する、請求項1または請求項2に記載の单離抗体。

【請求項4】

TREM2タンパク質への結合について、1つまたは複数のTREM2リガンドと競合しない、請求項1または請求項2に記載の单離抗体。

【請求項5】

TREM2タンパク質への1つまたは複数のTREM2リガンドの結合を増強する、請求項1～4のいずれか1項に記載の单離抗体。

【請求項6】

TREM2の細胞表面クラスター化の非存在下で1つまたは複数のTREM2活性を増強する、請求項1～5のいずれか1項に記載の单離抗体。

【請求項7】

TREM2の細胞表面クラスター化を誘導または保持することによって、1つまたは複数のTREM2活性を増強する、請求項1～6のいずれか1項に記載の单離抗体。

【請求項8】

TREM2タンパク質が、哺乳動物タンパク質またはヒトタンパク質である、請求項1～7のいずれか1項に記載の单離抗体。

【請求項9】

TREM2タンパク質が野生型タンパク質、天然に存在するバリアント、または疾患バリアントである、請求項8に記載の单離抗体。

【請求項10】

1つまたは複数のTREM2活性が、以下からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の单離抗体：

- (a) DAP12へのTREM2結合、
- (b) DAP12リン酸化、
- (c) Sykキナーゼの活性化、
- (d) IFN-、IL-1、IL-1、TNF-、IL-6、IL-8、CRP、CD86、MCP-1/CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCR2、CXC-L-10、Gata3、IL-20ファミリーメンバー、IL-33、LIF、IFN-ガンマ、OSM、CNTF、CSF-1、OPN、CD11c、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される1つまたは複数の炎症誘発性メディエーターの調節（任意選択で、調節は、マクロファージ、M1マクロファージ、活性化M1マクロファージ、M2マクロファージ、樹状細胞、単球、破骨細胞、皮膚ランゲルハンス細胞、クッパー細胞、及びミクログリア細胞からなる群から選択される1つまたは複数の細胞で生じる）、
- (e) DAP12/TREM2複合体へのSykの動員、
- (f) 1つまたは複数のTREM2依存性遺伝子の活性の上昇（任意選択で、1つまたは複数のTREM2依存性遺伝子は、活性化T細胞核内因子（NFAT）転写因子を含む）、
- (g) マクロファージ、M1マクロファージ、活性化M1マクロファージ、M2マクロファージ、単球、破骨細胞、皮膚ランゲルハンス細胞、クッパー細胞、ミクログリア、M1ミクログリア、活性化M1ミクログリア、及びM2ミクログリア、またはそれらの任意の組合せの生存の増加、
- (h) CD83、CD86 MHCクラスII、CD40、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される1つまたは複数の刺激分子の発現の調節（任意選択で、CD40は、樹状細胞、単球、マクロファージ、またはそれらの任意の組合せの上に発現され、任意選択で、樹状細胞は、骨髄由来樹状細胞を含む）、
- (i) 記憶の増大、ならびに
- (j) 認知障害の減少。

【請求項11】

IgGクラス、IgMクラス、またはIgAクラスのものである、請求項1～10のいずれか1項に記載の单離抗体。

【請求項12】

IgGクラスのものであり、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプを有する、請求項11に記載の单離抗体。

【請求項13】

- (a) 单離抗体が、ヒトIgG1アイソタイプを有し、1つまたは複数のアミノ酸置換をFc領域に、N297A、D265A、D270A、L234A、L235A、G237A、C226S、C229S、E233P、L234V、L234F、L235E、P331S、S267E、L328F、A330L、M252Y、S254T、T256E、L328E、P238D、S267E、L328F、E233D、G237D、H268D、P271G、A330R、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で含む（残基のナンバリングは、EUナンバリングによる）、またはアミノ酸欠失をFc領域に、グリシン236に対応する位置で含む、
- (b) 单離抗体が、IgG1アイソタイプを有し、IgG2アイソタイプ重鎖定常ドメイン1(CH1)及びヒンジ領域を含み、任意選択で、IgG2アイソタイプCH1及びヒンジ領域が、ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSVVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVEC PPPCP（配列番号886）のアミノ酸配列を含み、任意選択で、抗体Fc領域が、S267Eアミノ酸置換、L328Fアミノ酸置換、もしくはその両方、及び／またはN29

7 AもしくはN 2 9 7 Qアミノ酸置換を含む(残基のナンバリングは、EUナンバリングによる)、

(c) 単離抗体が、IgG2アイソタイプを有し、1つまたは複数のアミノ酸置換をFc領域に、P 2 3 8 S、V 2 3 4 A、G 2 3 7 A、H 2 6 8 A、H 2 6 8 Q、V 3 0 9 L、A 3 3 0 S、P 3 3 1 S、C 2 1 4 S、C 2 3 2 S、C 2 3 3 S、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、H 2 6 8 E、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、A 3 3 0 L、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で含む(残基のナンバリングは、EUナンバリングによる)、

(d) 単離抗体が、ヒトまたはマウスIgG4アイソタイプを有し、1つまたは複数のアミノ酸置換をFc領域に、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、S 2 2 8 P、L 2 3 6 E、S 2 6 7 E、E 3 1 8 A、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、E 2 3 3 P、F 2 3 4 V、L 2 3 4 A / F 2 3 4 A、S 2 2 8 P、S 2 4 1 P、L 2 4 8 E、T 3 9 4 D、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、L 2 3 5 E、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で含む(残基のナンバリングは、EUナンバリングによる)、または

(e) 単離抗体が、ハイブリッドIgG2/4アイソタイプを有し、任意選択で、抗体が、ヒトIgG2のアミノ酸118~260及びヒトIgG4のアミノ酸261~447を含むアミノ酸配列を含む(残基のナンバリングは、EUナンバリングによる)、請求項1_2に記載の単離抗体。

【請求項14】

以下からなる群から選択されるアミノ酸残基内の1つまたは複数のアミノ酸に結合する、請求項1~13のいずれか1項に記載の単離抗体

i. 配列番号1のアミノ酸残基137~146、または配列番号1のアミノ酸残基137~146に対応するTR EM 2タンパク質上のアミノ酸残基、

ii. 配列番号1のアミノ酸残基139~147、または配列番号1のアミノ酸残基139~147に対応するTR EM 2タンパク質上のアミノ酸残基、

iii. 配列番号1のアミノ酸残基139~149、または配列番号1のアミノ酸残基139~149に対応するTR EM 2タンパク質上のアミノ酸残基、

iv. 配列番号1のアミノ酸残基142~152、または配列番号1のアミノ酸残基142~152に対応するTR EM 2タンパク質上のアミノ酸残基、ならびに

v. 配列番号1のアミノ酸残基149~157、または配列番号1のアミノ酸残基149~157に対応するTR EM 2タンパク質上のアミノ酸残基。

【請求項15】

配列番号1のE 1 5 1、D 1 5 2、H 1 5 4、及びE 1 5 6からなる群から選択される1つもしくは複数のアミノ酸残基、または配列番号1のE 1 5 1、D 1 5 2、H 1 5 4、及びE 1 5 6からなる群から選択されるアミノ酸残基に対応する哺乳動物TR EM 2タンパク質上の1つもしくは複数のアミノ酸残基に結合する、請求項1~13のいずれか1項に記載の単離抗体。

【請求項16】

TR EM 2への結合について、3 B 1 0、8 F 8、9 F 5、9 G 3、1 1 A 8、1 2 F 9、2 F 6、3 A 7、7 E 5、1 1 H 5、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される1つまたは複数の抗体と競合する、請求項1~15のいずれか1項に記載の単離抗体。

【請求項17】

(a) HVR-L1が、配列番号11のアミノ酸配列または配列番号11のアミノ酸配列に少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L2が、配列番号26のアミノ酸配列または配列番号26のアミノ酸配列に少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L3が、配列番号36のアミノ酸配列または配列番号36のアミノ酸配列に少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H1が、配列番号51のアミノ酸配列または配列番号51のアミノ酸配列に少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H2が、配列番号69のアミ

ノ酸配列または配列番号 80 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ HVR-H3 が、配列番号 99 のアミノ酸配列または配列番号 99 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、

(g) HVR-L1 が、配列番号 22 のアミノ酸配列または配列番号 22 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L2 が、配列番号 29 のアミノ酸配列または配列番号 29 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L3 が、配列番号 46 のアミノ酸配列または配列番号 46 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H1 が、配列番号 63 のアミノ酸配列または配列番号 63 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H2 が、配列番号 82 のアミノ酸配列または配列番号 82 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ HVR-H3 が、配列番号 100 のアミノ酸配列または配列番号 100 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、または (h) HVR-L1 が、配列番号 16 のアミノ酸配列または配列番号 16 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L2 が、配列番号 29 のアミノ酸配列または配列番号 29 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-L3 が、配列番号 35 のアミノ酸配列または配列番号 35 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H1 が、配列番号 65 のアミノ酸配列または配列番号 65 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、HVR-H2 が、配列番号 84 のアミノ酸配列または配列番号 84 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ HVR-H3 が、配列番号 102 のアミノ酸配列または配列番号 102 のアミノ酸配列に少なくとも約 90 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の单離抗体。

【請求項 18】

抗体がフラグメントであり、フラグメントが、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、Fv または scFv フラグメントである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 19】

1つまたは複数の TREM2 リガンドが、E.coli 細胞、アポトーシス細胞、核酸、陰イオン性脂質、陰イオン性脂質、APOE、APOE2、APOE3、APOE4、陰イオン性 APOE、陰イオン性 APOE2、陰イオン性 APOE3、陰イオン性 APOE4、脂質化 APOE、脂質化 APOE2、脂質化 APOE3、脂質化 APOE4、双性イオン性脂質、負の電荷をもつリン脂質、ホスファチジルセリン、スルファチド、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、膜リン脂質、脂質化タンパク質、プロテオ脂質、脂質化ペプチド、脂質化アミロイドベータペプチド、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 20】

マウス抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、多価抗体、コンジュゲート抗体、またはキメラ抗体である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 21】

モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 22】

ヒト TREM2 及びマウス TREM2 の両方に特異的に結合する、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 23】

(a) ヒト TREM2 について、約 12.8 nM ~ 約 2.9 nM の範囲である、または 2.9 nM 未満である解離定数 (K_D) を有し、 K_D が約 4 の温度で決定され、かつ / または、

(b) マウス TREM2 について、約 10.4 nM ~ 約 1.2 nM の範囲である、また

は 1 . 2 n M 未満である解離定数 (K_D) を有し、 K_D が約 4 の温度で決定される、
る、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の单離抗体。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする核酸配列を含む、单離核酸。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載のベクターを含む、单離宿主細胞。

【請求項 2 7】

TREM2 に結合する抗体を生産する方法であって、抗体が產生されるように請求項 2 6 に記載の細胞を培養することを含む、方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の方法によって生産される、TREM2 に結合する、单離抗体。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の抗体及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 0】

認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、那須 - ハコラ病、認知障害、記憶喪失、脊髄損傷、外傷性脳損傷、多発性硬化症、慢性大腸炎、潰瘍性大腸炎、及びがんからなる群から選択される疾患、障害、または損傷を予防する、そのリスクを減少させる、またはそれを有する個体を治療するための医薬であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の单離抗体の治療有効量を含む、医薬。

【請求項 3 1】

疾患、障害、または損傷がアルツハイマー病である、請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 3 2】

それを必要とする個体において、1つまたは複数の TREM2 活性を誘導すること、及び TREM2 タンパク質への1つまたは複数の TREM2 リガンドの結合によって誘導される1つまたは複数の TREM2 活性を増強するための医薬であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の单離抗体の治療有効量を含む、医薬。

【請求項 3 3】

それを必要とする個体において、先天免疫細胞の生存を誘導または促進するための医薬であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の单離抗体の治療有効量を含む、医薬。

【請求項 3 4】

個体が、TREM2 のヘテロ接合型バリアントを有し、バリアントが、以下からなる群から選択される1つまたは複数の置換を含む、請求項 3 0 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の医薬：

i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 G 1 u 1 4 をコードする核酸配列におけるグルタミン酸から終止コドンへの置換、

i i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 G 1 n 3 3 をコードする核酸配列におけるグルタミンから終止コドンへの置換、

i i i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 T r p 4 4 をコードする核酸配列におけるトリプトファンから終止コドンへの置換、

i v . 配列番号 1 のアミノ酸残基 A r g 4 7 に対応するアミノ酸でのアルギニンからヒスチジンへのアミノ酸置換、

v . 配列番号 1 のアミノ酸残基 T r p 7 8 をコードする核酸配列におけるトリプトファンから終止コドンへの置換、

v i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 V a l 1 1 2 6 に対応するアミノ酸でのバリンからグリシンへのアミノ酸置換、

v i i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 A s p 1 3 4 に対応するアミノ酸でのアスパラギン酸からグリシンへのアミノ酸置換、及び

v i i i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 L y s 1 8 6 に対応するアミノ酸でのリシンからアスパラギンへのアミノ酸置換。

【請求項 3 5】

個体が、T R E M 2 のヘテロ接合型バリアントを有し、バリアントが、配列番号 1 をコードする核酸配列のヌクレオチド残基 G 3 1 3 に対応するヌクレオチドでのグアニンヌクレオチド欠失、配列番号 1 をコードする核酸配列のヌクレオチド残基 G 2 6 7 に対応するヌクレオチドでのグアニンヌクレオチド欠失、またはその両方を含む、請求項3 0 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

個体が、D A P 1 2 のヘテロ接合型バリアントを有し、バリアントが、以下からなる群から選択される 1 つまたは複数のバリアントを含む、請求項3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の医薬：

i . 配列番号 2 のアミノ酸残基 M e t 1 に対応するアミノ酸でのメチオニンからトレオニンへの置換、

i i . 配列番号 2 のアミノ酸残基 G 1 y 4 9 に対応するアミノ酸でのグリシンからアルギニンへのアミノ酸置換、

i i i . 配列番号 2 をコードする核酸配列のエクソン 1 ~ 4 内での欠失、

i v . 配列番号 2 をコードする核酸配列のエクソン 3 での 1 4 アミノ酸残基の挿入、及び

v . 配列番号 2 をコードする核酸配列のヌクレオチド残基 G 1 4 1 に対応するヌクレオチドでのグアニンヌクレオチド欠失。