

【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3月1日(2023.3.1)

【国際公開番号】WO2020/180501

【公表番号】特表2022-522404(P2022-522404A)

【公表日】令和4年4月19日(2022.4.19)

【年通号数】公開公報(特許)2022-070

【出願番号】特願2021-543384(P2021-543384)

【国際特許分類】

C 12 N 15/62(2006.01)

C 07 K 19/00(2006.01)

C 07 K 14/74(2006.01)

C 07 K 16/00(2006.01)

C 07 K 16/28(2006.01)

C 07 K 14/52(2006.01)

C 07 K 14/495(2006.01)

C 07 K 14/47(2006.01)

C 07 K 14/415(2006.01)

C 07 K 7/08(2006.01)

C 12 N 15/12(2006.01)

C 07 K 7/06(2006.01)

C 07 K 5/10(2006.01)

C 12 N 15/63(2006.01)

C 12 N 1/15(2006.01)

C 12 N 1/19(2006.01)

C 12 N 1/21(2006.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

C 12 N 5/0783(2010.01)

A 61 P 3/10(2006.01)

A 61 P 1/04(2006.01)

A 61 P 37/06(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 39/00(2006.01)

A 61 K 35/12(2015.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 P 37/02(2006.01)

【F I】

C 12 N 15/62 Z Z N A

C 07 K 19/00

40

C 07 K 14/74

C 07 K 16/00

C 07 K 16/28

C 07 K 14/52

C 07 K 14/495

C 07 K 14/47

C 07 K 14/415

C 07 K 7/08

C 12 N 15/12

C 07 K 7/06

50

C 0 7 K 5/10
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 N 5/0783
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/06 10
 A 6 1 P 43/00 105
 A 6 1 K 39/00 H
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 37/02

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月20日(2023.2.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

20

【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】

多量体T細胞調節抗原提示ポリペプチドであって、

a) 第1のポリペプチドであって、

i) T細胞受容体(TCR)が結合することが可能な1型糖尿病関連(T1D関連)エピトープを提示するペプチドであって、該T1D関連ペプチドが、約4アミノ酸～約25アミノ酸の長さを有する、該ペプチド、

30

ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIポリペプチド

を含む、前記第1のポリペプチドと、

b) 第2のポリペプチドであって、

i) 第2のMHCクラスIIポリペプチド

を含む、前記第2のポリペプチドと

を含み、

前記多量体ポリペプチドの一方または両方のポリペプチドが、1つ以上の免疫調節ポリペプチドを含み、

前記第1及び前記第2のMHCクラスIIポリペプチドが、(i) DRA*0101ポリペプチド、DQA1*05:01ポリペプチド、及びDQA1*03:01ポリペプチドに対して、少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドから選択されるMHCクラスII鎖ポリペプチドと、(ii) DRB1*04:01ポリペプチド、DRB1*03:01ポリペプチド、DRB1*04:02ポリペプチド、DRB1*04:05ポリペプチド、DQB1*02:01ポリペプチド、及びDQB1*03:02ポリペプチドに対して、少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドから選択されるMHCクラスII鎖ポリペプチドと、を含み、

前記多量体ポリペプチドの一方または両方のポリペプチドが、任意で、免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは非Ig骨格を含む、

前記多量体T細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項2】

40

50

a 1) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHC クラス II 1 ポリペプチド、及び

iii) MHC クラス II 2 ポリペプチド

を含み、かつ

b 1) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、

ii) MHC クラス II 1 ポリペプチド、

iii) MHC クラス II 2 ポリペプチド、及び

iv) Ig Fc ポリペプチド

を含むか、または

a 2) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHC クラス II 1 ポリペプチド、及び

iii) MHC クラス II 2 ポリペプチド

を含み、かつ

b 2) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) MHC クラス II 1 ポリペプチド、

ii) MHC クラス II 2 ポリペプチド、

iii) Ig Fc ポリペプチド、及び

iv) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含むか、または

a 3) 前記第 1 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHC クラス II 1 ポリペプチド、及び

iii) MHC クラス II 2 ポリペプチド

を含み、かつ

b 3) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、

i) MHC クラス II 1 ポリペプチド、

ii) MHC クラス II 2 ポリペプチド、

iii) 前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチド、及び

iv) Ig Fc ポリペプチド

を含む

請求項 1 に記載の多量体 T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 3】

a) 前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DRA1*01:01 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み、前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DRB1*04:01 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か、または

b) 前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DQA1*0501 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み、前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DQB1*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

c) 前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DQA1*0301 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み、前記 MHC クラス II 1 ポリペプチドが、DQB1*0302 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 1 または 2 に記載の多量体 T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 4】

前記免疫調節ポリペプチドが、

10

20

30

40

50

a) 天然の免疫調節ポリペプチドのアミノ酸配列を含むか、または
 b) 天然の免疫調節ポリペプチドのアミノ酸配列と比較して、1 ~ 10 のアミノ酸置換
 を有するアミノ酸配列を含む、バリアント免疫調節ポリペプチドであり、前記バリアント
 免疫調節ポリペプチドが、免疫共調節ポリペプチドに対する前記天然の免疫調節ポリペプ
 チドの親和性と比較して、前記免疫共調節ポリペプチドに対して低下した親和性を有する
 、
 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 5】

前記免疫調節ポリペプチドが、 P D - L 1 ポリペプチド、 F a s L ポリペプチド、または
 T G F - 1 ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原
 提示ポリペプチド。 10

【請求項 6】

前記免疫調節ポリペプチドが、 P D - L 1 ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 のいずれ
 か 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 7】

前記 T 1 D 関連ペプチドが、アミノ酸配列 S L Q P L A L E G S L Q S R G (配列番号
 78) を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 8】

a) 前記第 1 のポリペプチドが、 N 末端から C 末端の順に、

 i) アミノ酸配列 S L Q P L A L E G S L Q S R G (配列番号 78) を含む T 1 D 関
 連ペプチド； 20

 i i) リンカー；および

 i i i) M H C クラス I I ベータ鎖ポリペプチド

を含み、

 b) 前記第 2 のポリペプチドが、 N 末端から C 末端の順に、

 i) P D - L 1 免疫調節ポリペプチド

 i i) リンカー

 i i i) M H C クラス I I アルファ鎖ポリペプチド；

 i v) リンカー；および

 v) 図 21 A に示される I g G 1 F c アミノ酸配列に対して少なくとも 90 % のア
 ミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、 I g F c ポリペプチド

を含む、

請求項 1 に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 9】

前記 I g F c ポリペプチドが、図 21 A のアミノ酸番号に基づいて、位置 14 の A 1 a
 および位置 15 の A 1 a を含む、請求項 8 に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 10】

前記 M H C クラス I I ベータ鎖ポリペプチドが、配列番号 58 に記載される D R B 1 * 0
 401 アミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 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 M H C クラス I I アルファ鎖ポリペプチドが、配列番号 57 に記載される D R A 1
 * 0101 アミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 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 8 または 9 に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチド。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドを含む、医薬
 組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドをコードする
 ヌクレオチド配列を含む、 1 つ以上の核酸。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の 1 つ以上の核酸を含む、1 つ以上の発現ベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 に記載の 1 つ以上の核酸または請求項 1 3 に記載の 1 つ以上の発現ベクターにより遺伝子改変された、宿主細胞。

【請求項 1 5】

個体の 1 型糖尿病関連エピトープに特異的な $CD4^+$ 及び / または $CD8^+$ 自己反応性 T 細胞の数及び / または活性を減少させる方法に使用するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物であって、該方法が、前記 $CD4^+$ T 細胞を請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドと接触させることを含み、前記接触させることが、前記 $CD4^+$ 及び / または $CD8^+$ T 細胞の数及び / または活性を減少させる、前記医薬組成物。

10

【請求項 1 6】

個体の 1 型糖尿病を治療する方法に使用するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物であって、該方法が、それを必要とする個体に、有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドを投与することを含む、前記医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

概要

本開示は、単鎖抗原提示ポリペプチド及び多量体抗原提示ポリペプチドを含む、T 細胞調節抗原提示ポリペプチドを提供する。本開示は、本開示の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸、及び当該核酸で遺伝子改変された細胞を提供する。本開示の T 細胞調節抗原提示ポリペプチドは、T 細胞の活性の調節に有用である。したがって、本開示は、T 細胞の活性を調節するための組成物及び方法、ならびに自己免疫障害を有する人を治療するための組成物及び方法を提供する。

【本発明 1 0 0 1】

30

多量体 T 細胞調節抗原提示ポリペプチドであって、

a) 第 1 のポリペプチドであって、

i) T 細胞受容体 (TCR) が結合することが可能なセリック関連または 1 型糖尿病関連 (T1D 関連) エピトープを提示するペプチド、

ii) 第 1 の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス II ポリペプチド

を含む、前記第 1 のポリペプチドと、

b) 第 2 のポリペプチドであって、

i) 第 2 の MHC クラス II ポリペプチド

を含む、前記第 2 のポリペプチドと

を含み、

前記多量体ポリペプチドの一方または両方のポリペプチドが、1 つ以上の免疫調節ポリペプチドを含み、

前記第 1 及び前記第 2 の MHC クラス II ポリペプチドが、(i) DRA*0101 ポリペプチド、DQA1*05:01 ポリペプチド、及び DQA1*03:01 ポリペプチドに対して、少なくとも 90 % のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドから選択される MHC クラス II 鎮ポリペプチドと、(ii) DRB1*04:01 ポリペプチド、DRB1*03:01 ポリペプチド、DRB1*04:02 ポリペプチド、DRB1*04:05 ポリペプチド、DQB1*02:01 ポリペプチド、及び DQB1*03:02 ポリペプチドに対して、少なくとも 90 % のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドから選択される MHC クラス II 鎮ポリペプチドと、を含み、

40

50

前記多量体ポリペプチドの一方または両方のポリペプチドが、任意選択で、免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは非Ig骨格を含む、

前記多量体T細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1002]

a 1) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHCクラスII 1ポリペプチド、及び

iii) MHCクラスII 2ポリペプチド

を含み、かつ

b 1) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、

ii) MHCクラスII 1ポリペプチド、

iii) MHCクラスII 2ポリペプチド、及び

iv) Ig Fcポリペプチド

を含むか、または

a 2) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHCクラスII 1ポリペプチド、及び

iii) MHCクラスII 2ポリペプチド

を含み、かつ

b 2) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) MHCクラスII 1ポリペプチド、

ii) MHCクラスII 2ポリペプチド、

iii) Ig Fcポリペプチド、及び

iv) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含むか、または

a 3) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

ii) MHCクラスII 1ポリペプチド、及び

iii) MHCクラスII 2ポリペプチド

を含み、かつ

b 3) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) MHCクラスII 1ポリペプチド、

ii) MHCクラスII 2ポリペプチド、

iii) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、及び

iv) Ig Fcポリペプチド

を含むか、または

a 4) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) MHCクラスII 1ポリペプチド、

ii) MHCクラスII 2ポリペプチド、及び

iii) Ig Fcポリペプチド

を含み、かつ

b 4) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド、

ii) 前記ペプチドエピトープ、

iii) MHCクラスII 1ポリペプチド、及び

iv) MHCクラスII 2ポリペプチド

を含むか、または

a 5) 前記第1のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) MHCクラスII 1ポリペプチド、

10

20

30

40

50

i i) M H C クラス I I 2 ポリペプチド、及び

i i i) I g F c ポリペプチド

を含み、かつ

b 5) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

i) 前記ペプチドエピトープ、

i i) M H C クラス I I 1 ポリペプチド、

i i i) M H C クラス I I 2 ポリペプチド、及び

i v) 前記1つ以上の免疫調節ポリペプチド

を含む、

本発明1001の多量体T細胞調節抗原提示ポリペプチド。

10

[本発明1003]

a) 前記M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D R A 1 * 0 1 : 0 1 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み、前記M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D R B 1 * 0 4 : 0 1 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M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D Q A 1 * 0 5 0 1 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み、前記M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D Q B 1 * 0 2 0 1 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

c) 前記M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D Q A 1 * 0 3 0 1 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み、前記M H C クラス I I 1 ポリペプチドが、D Q B 1 * 0 3 0 2 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1001または1002の多量体T細胞調節抗原提示ポリペプチド。

20

[本発明1004]

前記免疫調節ポリペプチドが、

a) 天然の免疫調節ポリペプチドのアミノ酸配列を含むか、または

b) 天然の免疫調節ポリペプチドのアミノ酸配列と比較して、1~10のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、バリアント免疫調節ポリペプチドであり、前記バリアント免疫調節ポリペプチドが、免疫共調節ポリペプチドに対する前記天然の免疫調節ポリペプチドの親和性と比較して、前記免疫共調節ポリペプチドに対して低下した親和性を有する

30

本発明1001~1003のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明1005]

前記免疫調節ポリペプチドが、P D - L 1 ポリペプチド、F a s L ポリペプチド、またはT G F - ポリペプチドである、本発明1001~1004のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明1006]

前記免疫調節ポリペプチドが、P D - L 1 ポリペプチドである、本発明1001~1004のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

40

[本発明1007]

前記T 1 D 関連ペプチドまたはセリック病関連ペプチドが、約4アミノ酸~約25アミノ酸の長さを有する、本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明1008]

前記ペプチドが、アミノ酸配列S L Q P L A L E G S L Q S R G (配列番号78)を含むT 1 D 関連ペプチドである、本発明1001~1007のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明1009]

前記ペプチドが、セリック病関連ペプチドである、本発明1001~1007のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

50

[本発明 1010]

i) 前記第1のポリペプチドが、図40Cに示される3003ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、かつ

ii) 前記第1のポリペプチドが、図40Bに示される2639ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1011]

i) 前記第1のポリペプチドが、図40Dに示される3004ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、かつ

ii) 前記第1のポリペプチドが、図40Bに示される2639ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1012]

i) 前記第1のポリペプチドが、図40Eに示される3005ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、かつ

ii) 前記第1のポリペプチドが、図40Bに示される2639ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1013]

i) 前記第1のポリペプチドが、図40Aに示される2932ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、かつ

ii) 前記第1のポリペプチドが、図40Fに示される3213ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1014]

i) 前記第1のポリペプチドが、図40Aに示される2932ポリペプチドのアミノ酸配列を含み、かつ

ii) 前記第1のポリペプチドが、図40Gに示される3214ポリペプチドのアミノ酸配列を含む、

本発明1001のT細胞調節抗原提示ポリペプチド。

[本発明 1015]

a) 本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチドと、

b) 薬学的に許容される賦形剤と

を含む、組成物。

[本発明 1016]

本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、1つ以上の核酸。

[本発明 1017]

本発明1016の1つ以上の核酸を含む、1つ以上の発現ベクター。

[本発明 1018]

本発明1016の1つ以上の核酸または本発明1017の1つ以上の発現ベクターにより遺伝子改変された、宿主細胞。

[本発明 1019]

個体の1型糖尿病関連エピトープまたはセリック病関連エピトープに特異的なCD4⁺及び/またはCD8⁺自己反応性T細胞の数及び/または活性を減少させる方法であって、前記CD4⁺T細胞を本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチドと接触させることを含み、前記接触させることが、前記CD4⁺及び/またはCD8⁺T細胞の数及び/または活性を減少させる、前記方法。

[本発明 1020]

個体の1型糖尿病関連エピトープまたはセリック病関連エピトープに特異的なCD4⁺

10

20

30

40

50

±T細胞及び/またはCD8±自己反応性T細胞の数及び/または活性を減少させる方法であって、前記CD4±T細胞を本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチドと接触させることを含み、前記接触させることが、CD4±Treg細胞の数を増加させ、それにより、前記CD4±T細胞及び/またはCD8±T細胞の数及び/または活性が減少する、前記方法。

[本発明1021]

個体の1型糖尿病またはセリック病を治療する方法であって、それを必要とする個体に、有効量の本発明1001～1014のいずれかのT細胞調節抗原提示ポリペプチドを投与することを含み、前記投与することが、前記個体の1型糖尿病またはセリック病を治療する、前記方法。

10

[本発明1022]

前記ペプチドエピトープがT1D関連エピトープであり、前記投与することが前記個体のT1Dを治療する、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記ペプチドエピトープがセリック病関連エピトープであり、前記投与することが前記個体のセリック病を治療する、本発明1021の方法。

20

30

40

50