

【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】平成29年2月16日(2017.2.16)

【公開番号】特開2016-117766(P2016-117766A)

【公開日】平成28年6月30日(2016.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-039

【出願番号】特願2016-55140(P2016-55140)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/525	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/525	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/06	
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	19/00	

C 1 2 N 15/00

A

**【手続補正書】****【提出日】**平成29年1月12日(2017.1.12)**【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】**

核酸配列によってコードされたアミノ酸配列を有する変異体LIGH T分子であって、前記配列は、

i) 野生型ヒトLIGH Tと比較して増大した親和性でLIGH Tのネズミ受容体に結合し、かつ

i i) 野生型ヒトLIGH Tと比較して少なくとも同じ親和性でLIGH Tのヒト受容体に結合する能力を、前記分子に付与し、

ここで、前記能力は、LIGH Tの細胞外ドメインのコーディング配列内の変異に起因し、前記変異体LIGH T分子は、配列番号3～25のいずれか1つに示されるアミノ酸配列を有するLIGH Tの細胞外ドメインを含み、

前記LIGH Tのネズミ受容体および前記LIGH Tのヒト受容体は、LT RおよびHREMから成る群より選択される、変異体LIGH T分子。

**【請求項2】**

前記細胞外ドメインが、配列番号3～25で指定されたアミノ酸配列から成る群より選択される、請求項1に記載の変異体LIGH T分子。

**【請求項3】**

変異体LIGH Tタンパク質、ペプチド、タンパク質またはペプチドの断片、および変異体LIGH Tをコードする核酸分子の発現産物から成る群より選択される、請求項1に記載の変異体LIGH T分子。

**【請求項4】**

ヒトLIGH T配列に由来するアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の変異体LIGH T分子。

**【請求項5】**

請求項1に記載の変異体LIGH T分子を含む免疫学的組成物。

**【請求項6】**

請求項1に記載の変異体LIGH T分子に連結、結合体化または融合された腫瘍特異的薬剤を含む医薬組成物であって、前記組成物は、腫瘍細胞に対して細胞傷害性のTリンパ球を刺激する、医薬組成物。

**【請求項7】**

前記薬剤が、前記変異体LIGH T分子に化学的に結合体化されている、請求項6に記載の組成物。

**【請求項8】**

前記薬剤が、ヒト化モノクローナル抗体である、請求項6に記載の組成物。

**【請求項9】**

前記薬剤が、キメラ抗体である、請求項6に記載の組成物。

**【請求項10】**

前記薬剤が、ヘテロミニボディである、請求項6に記載の組成物。

**【請求項11】**

前記薬剤が、一本鎖抗体である、請求項6に記載の組成物。

**【請求項12】**

前記薬剤が、腫瘍抗原を認識するために十分な抗体断片である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記変異体 L I G H T 分子が、細胞傷害性 T 細胞を刺激するために十分な細胞外ドメインのセクションを含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記セクションが、L I G H T の 100 ~ 150 個のアミノ酸をヒト L I G H T アミノ酸の順序で含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記セクションが、ヒト L I G H T タンパク質の 85 ~ 240 位からのアミノ酸配列を含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

変異体 L I G H T が、プロテアーゼ認識配列 E Q L I ( 残基 81 ~ 84 ) ( 配列番号 1 ) に変異を含み、それによって前記プロテアーゼ認識配列が不活性化される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 17】

変異体 L I G H T が、欠失を含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記変異体 L I G H T が、アミノ酸配列

【化 42】

QLHWRLGEMVTRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPAAHLTGANSSLTG  
SGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVTKAGYYYTYSKVQLGGVGCP  
LGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWWDSSFL  
GGVVHLEAGEKVVVRVLDERLVRLRDGTRSÝFGAFMV ( 配列番号 40 )

を含む細胞外ドメインに変異を含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 19】

配列番号 3 、配列番号 5 、配列番号 4 、または配列番号 20 で指定された配列を有する変異体 L I G H T 細胞外ドメイン。

【請求項 20】

原発性腫瘍の成長の低減に使用するためのまたは癌転移の処置のための、請求項 1 に記載の変異体 L I G H T 分子に連結、結合体化または融合された腫瘍特異的薬剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

( i ) 配列番号 3 ~ 25 で指定されたアミノ酸配列から成る群より選択されるアミノ酸配列から成るヒト ( h L I G H T ) 変異体分子と ( i i ) H e r - 2 に対する抗体とを含む融合タンパク質。

【請求項 22】

腫瘍細胞を特異的に認識する薬剤との組み合わせで請求項 3 に記載の L I G H T タンパク質の断片を含む組成物。

【請求項 23】

前記薬剤が、腫瘍抗原に対する抗体である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記薬剤が、腫瘍表面受容体を結合するリガンドである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

L I G H T 分子と連結、融合または結合体化された腫瘍抗原を認識するアミノ酸領域を含むキメラタンパク質であって、前記 L I G H T 分子が、請求項 1 に記載の変異体 L I G H T 分子である、キメラタンパク質。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の変異体 L I G H T 分子を患者中の腫瘍に送達するための組成物であつて、前記組成物は：( a ) 前記変異体 L I G H T 分子をコードする核酸分子を有するアデノウイルス、または；( b ) 前記変異体 L I G H T 分子を有するナノ粒子；または( c ) 前記変異体 L I G H T 分子、を含む、組成物。

【請求項 27】

原発性腫瘍の成長または癌転移を、前記腫瘍に対する腫瘍特異的 T 細胞の活性化を刺激することによって低減させるための、請求項 6 に記載の医薬組成物であつて、前記組成物は、L I G H T ポリペプチド変異体または断片に連結、結合体化または融合された腫瘍特異的薬剤を含み、ここで、前記組成物は、細胞傷害性 T リンパ球の生産を刺激するために十分なものである、医薬組成物。

【請求項 28】

前記薬剤が、表面腫瘍抗原を認識する抗体である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記薬剤が、HER 2、HER 4、HERB、EGFR、STEAP、c - MET、アルファフェトプロテイン ( AFP )、癌胎児抗原 ( CEA )、CA - 125、MUC - 1 ; ras または p 53 の異常産物；および D c R 3 から成る群より選択される腫瘍抗原に特異的な抗体である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記薬剤が、前記 L I G H T 断片に化学的に結合体化されているか、または前記 L I G H T 断片に組換え融合されている抗体である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 L I G H T 断片が、前記ヒト L I G H T タンパク質のアミノ酸 85 - 240 を含む L I G H T の細胞外ドメインを含む、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記医薬組成物が、静脈内投与されることを特徴とする、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記癌転移が、ケモカイン、接着分子、およびナイーブ T 細胞をプライミングするための共起刺激分子の少なくとも 1 つの生産を刺激することにより低減される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記癌が、乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸癌、腎癌、肝臓癌、白血病および皮膚癌から成る群より選択される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物が、化学療法薬または放射線療法と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 27 に記載の組成物。