【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】平成30年8月16日(2018.8.16)

【公表番号】特表2016-527875(P2016-527875A)
【公表日】平成28年9月15日(2016.9.15)
【年通号数】公開・登録公報2016-055
【出願番号】特願2016-516134(P2016-516134)
【国際特許分類】
*Ｃ１２Ｑ　　1/04　　　 (2006.01)*
*Ｃ０７Ｋ　19/00　　　 (2006.01)*
*Ｃ０７Ｋ　　7/08　　　 (2006.01)*
*Ｃ０７Ｋ　14/74　　　 (2006.01)*
*Ａ６１Ｋ　35/12　　　 (2015.01)*
*Ａ６１Ｐ　43/00　　　 (2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/53　　　 (2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/48　　　 (2006.01)*
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｑ　　1/04　　　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　19/00
Ｃ０７Ｋ　　7/08
Ｃ０７Ｋ　14/74
Ａ６１Ｋ　35/12
Ａ６１Ｐ　43/00　　　１０５
Ｇ０１Ｎ　33/53　　　　　Ｋ
Ｇ０１Ｎ　33/48　　　　　Ｍ

【誤訳訂正書】
【提出日】平成30年7月5日(2018.7.5)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
　試料においてクラスＩＩ制限ＣＤ４＋Ｔ細胞を検出するためのインビトロの方法であって、
　－　試料を提供するステップと、
　－　単離されたＭＨＣクラスＩＩ分子とペプチドとの複合体に試料を接触させるステップとを含み、前記ペプチドは、抗原タンパク質のＭＨＣクラスＩＩ制限Ｔ細胞エピトープと、それに直接隣接する、または最大７個のアミノ酸のリンカーによって隔てられた、［ＣＳＴ］－Ｘ（２）－ＣまたはＣ－Ｘ（２）－［ＣＳＴ］モチーフを有する配列とを含み、Ｘは任意のアミノ酸であり、前記方法はさらに、
　－　前記試料における細胞との前記複合体の結合を測定するステップを含み、細胞への複合体の結合は、前記試料におけるＣＤ４＋Ｔ細胞の存在を示す、方法。
【請求項２】
　モチーフはＣ－Ｘ（２）－Ｃである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
　リンカーは、最大４個のアミノ酸の長さを有する、請求項１に記載の方法。

【請求項４】
前記ＭＨＣクラスＩＩ分子と前記ペプチドとの複合体が非共有結合複合体であり、前記ペプチドは１２～２０個のアミノ酸の長さを有する、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
複合体は、前記ペプチドとＭＨＣクラスＩＩ分子との融合タンパク質である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
試料は、血液試料、もしくは、関節リウマチ患者からの関節液または感染性肺炎の患者の胸膜液である組織試料である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
ＣＤ４＋細胞は、Ｔｒｅｇ、Ｔｒ１またはＴｈ３などの誘発Ｔｒｅｇ、ナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞、極性化ＣＤ４＋Ｔ細胞、および細胞溶解性ＣＤ４＋Ｔ細胞からなる群から選択される１つ以上である、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
試料は、ナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞、抗原にさらされたＣＤ４＋Ｔ細胞、治療中またはワクチン接種中に得られたＣＤ４＋Ｔ細胞、組織内のＣＤ４＋Ｔ細胞のうちの１つ以上を含む試料である、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
ペプチドのエピトープ配列は、抗原タンパク質のエピトープ配列と同一である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
ＣＤ４＋細胞へのエピトープの結合親和性を調整するために、ペプチドのエピトープ配列のＭＨＣクラスＩＩ固定残基が、抗原タンパク質のエピトープ配列と比べて修飾される、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
複合体におけるＭＨＣ分子は、多量体である、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
複合体は、可溶性複合体であり、もしくは、複合体は、不溶性担体または基質に付着されている、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記複合体に結合されているＣＤ４＋Ｔ細胞を単離するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
検出または単離されたＣＤ４＋Ｔ細胞の亜集団を検出または単離するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
－　ＭＨＣクラスＩＩ分子と、
－　ペプチドと、の単離された複合体であって、
前記ペプチドは、抗原タンパク質のＭＨＣクラスＩＩ制限Ｔ細胞エピトープと、それに直接隣接する、または最大７個のアミノ酸のリンカーによって隔てられた、［ＣＳＴ］－Ｘ（２）－ＣまたはＣ－Ｘ（２）－［ＣＳＴ］モチーフを有する配列とを含み、Ｘは任意のアミノ酸である、複合体。
【請求項１６】
モチーフはＣ－Ｘ（２）－Ｃである、請求項１５に記載の複合体。
【請求項１７】
リンカーは、最大４個のアミノ酸の長さを有する、請求項１５に記載の複合体。
【請求項１８】
ペプチドとＭＨＣ分子との複合体は、非共有結合された複合体であり、または、ペプチドとＭＨＣ分子との複合体は、共有結合された複合体である、請求項１５に記載の複合体。

【請求項１９】
複合体は、前記ペプチドとのＭＨＣクラスＩＩタンパク質の融合タンパク質である、請求項１５に記載の複合体。
【請求項２０】
融合タンパク質以外の、非共有結合複合体または共有結合複合体における前記ペプチドは、１２～２０個のアミノ酸の長さを有する、請求項１５に記載の複合体。
【請求項２１】
前記複合体は、担体に付着されている、請求項１５に記載の複合体。
【請求項２２】
複合体は、検出可能な標識を含む、請求項１５に記載の複合体。
【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１０】
発明の概要
この発明の第１の局面は、試料においてクラスＩＩ制限ＣＤ４＋Ｔ細胞を検出するためのインビトロの方法に関する。これらの方法は、
－　試料を提供するステップと、
－　ＭＨＣクラスＩＩ分子とペプチドとの単離された複合体に試料を接触させるステップとを含み、ペプチドは、抗原タンパク質のＭＨＣクラスＩＩ制限Ｔ細胞エピトープと、それに直接隣接する、または最大７個のアミノ酸のリンカーによって隔てられた、［ＣＳＴ］－ｘｘ－ＣまたはＣ－ｘｘ－［ＣＳＴ］モチーフを有する配列とを含み、前記方法はさらに、
－　試料における細胞との複合体の結合を測定することによってＣＤ４＋Ｔ細胞を検出するステップを含み、細胞への複合体の結合は、試料におけるＣＤ４＋Ｔ細胞の存在を示す。
【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１２
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１２】
他の実施形態では、前記ＭＨＣクラスＩＩ分子と前記ペプチドとの複合体が非共有結合複合体であり、前記ペプチドは１２～２０個のアミノ酸の長さを有する。
【誤訳訂正４】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１５
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１５】
特定の実施形態では、複合体は、ペプチドとＭＨＣクラスＩＩ分子との融合タンパク質である。
【誤訳訂正５】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１６】

特定の実施形態では、ＭＨＣクラスＩＩ分子は、細胞溶解物内に、または細胞溶解物の精製断片に存在している。ＭＨＣ分子は、組み換え発現によって得られてもよい。
【誤訳訂正６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１９】
この発明の方法の実施形態は、複合体に結合されたＣＤ４＋Ｔ細胞を単離するステップをさらに含む。
【誤訳訂正７】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２０】
この発明の方法の実施形態は、検出されたＣＤ４＋Ｔ細胞の亜集団を検出または単離するステップをさらに含む。
【誤訳訂正８】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２１
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２１】
この発明の方法の実施形態は、単離されたＣＤ４＋Ｔ細胞の亜集団を検出または単離するステップをさらに含む。
【誤訳訂正９】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２２
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２２】
この発明の別の局面は、ＭＨＣクラスＩＩ分子とペプチドとの単離された複合体を含む組成物であって、ペプチドは、抗原タンパク質のＭＨＣクラスＩＩ制限Ｔ細胞エピトープと、それに直接隣接する、または最大７個のアミノ酸のリンカーによって隔てられた、［ＣＳＴ］－ｘｘ－ＣまたはＣ－ｘｘ－［ＣＳＴ］モチーフを有する配列とを含む、組成物に関する。
【誤訳訂正１０】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２６】
融合タンパク質以外の、非共有結合複合体または共有結合複合体の典型的な実施形態において、ペプチドは、１２～２０個のアミノ酸の長さを有する。
【誤訳訂正１１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２７
【訂正方法】変更
【訂正の内容】

【００２７】
複合体は、ビーズまたはプレートなどの担体に付着されてもよい。
この発明のさらに別の局面は、抗原タンパク質のＭＨＣクラスＩＩ制限Ｔ細胞エピトープと、それに直接隣接する、または最大７個のアミノ酸のリンカーによって隔てられた、［ＣＳＴ］－ｘｘ－ＣまたはＣ－ｘｘ－［ＣＳＴ］モチーフを有する配列とを含むペプチドの、ＭＨＣクラスＩＩ制限ＣＤ４＋Ｔ細胞への、ＭＨＣクラスＩＩ分子とＴ細胞エピトープを有するペプチドとの複合体の結合親和性を増加させるための使用に関する。
【誤訳訂正１２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２８
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２８】
この発明のさらに別の局面は、ＭＨＣクラスＩＩ制限ＣＤ４＋Ｔ細胞への、単離されたＭＨＣクラスＩＩ分子／エピトープ複合体の結合親和性を増加させるための、Ｔ細胞エピトープと［ＣＳＴ］－ｘｘ－ＣまたはＣ－ｘｘ－［ＣＳＴ］モチーフ配列とを有するペプチドを生成するための、前記モチーフの使用に関する。
【誤訳訂正１３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２９】
この発明の方法は、たとえば以下の用途において使用可能である：
－　自己免疫疾患の治療を監視するために、自己免疫抗原に対するエフェクターＣＤ４＋Ｔ細胞を検出すること、
－　ワクチン接種の有効性を監視するために、ワクチン特異的ＣＤ４＋Ｔ細胞を検出すること、
－　移植前に被移植者のＣＤ４＋Ｔ細胞を除去すること、
－　ＣＤ４＋Ｔ細胞の集団を濃縮してから、細胞の前記集団を拡張し、オプションで、ペプチドの存在下で細胞を拡張すること、または、
－　ＴＣＲ（Ｔ細胞受容体）における突然変異を同定するために、ＣＤ４＋Ｔ細胞を異なる時点で単離すること。
【誤訳訂正１４】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３３
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００３３】
我々は、ＭＨＣ分子が単離された複合体として使用される場合でも、クラスＩＩエピトープの隣接残基内への酸化還元酵素モチーフの添加が、ＣＤ４＋Ｔ細胞とのＭＨＣ－エピトープ複合体の結合親和性を増加させる、という予想外の観察を行なった。これは、抗原特異的ＣＤ４＋Ｔ細胞の検出および調製において、ならびに、そのような細胞のあらゆる次の操作のために、Ｔ細胞エピトープ配列と酸化還元モチーフとを有するペプチドを使用することを可能にする。
【誤訳訂正１５】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３５
【訂正方法】変更
【訂正の内容】

【００３５】
　この特異性および親和性は、より感度が高く、かつ特異的な診断方法を可能にする。
　特異性および親和性はまた、より多い数およびより高い純度でのＣＤ４＋Ｔ細胞の単離を可能にする。
【誤訳訂正１６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００３６】
　この発明は、無傷の生存細胞上の抗原提示という文脈以外で、単離されたＭＨＣクラスＩＩ分子を使用したＣＤ４＋Ｔ細胞の検出を可能にする。ＡＰＣとＣＤ４＋Ｔ細胞との間に生じるさまざまな相互作用がない場合に、特異的でかつ高親和性のＣＤ４＋Ｔ細胞の結合が得られ得る、という発見が、この発明の主な発見である。
【誤訳訂正１７】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００３９】
　親和性および特異性は、抗体を使用した細胞表面抗原の検出について、または配位子を使用した受容体の検出について公知である手法のレパートリーを使用して、細胞検出および単離を行なうことを可能にする。これらの例は、基質またはビーズ上でのＭＨＣ－ペプチド複合体の不動化および操作、ならびに、発色団または磁気ビーズなどの検出可能な群を用いた複合体の標識付けである。
【誤訳訂正１８】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００４２
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００４２】
　本願の方法および生成物では、そのようなペプチドは、ＭＨＣクラスＩＩ分子と複合体を形成する。この複合体は、ペプチドとＭＨＣ分子との非共有結合複合体であってもよく、もしくは、たとえばＳＨ基、ＣＯＯＨ基、$ＮＨ_2$基またはＯＨ基を介してペプチドおよびＭＨＣ分子の官能基を架橋することによる共有結合複合体であってもよい。
【誤訳訂正１９】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００６６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００６６】
　細胞上に発生するような「クラスＩＩ分子」は、２つの鎖（アルファ１および２、ならびにβ１および２）を各々含む２つの多型鎖からなる膜貫通型タンパク質である。これらのクラスＩＩ分子は、ヒトにおいてＤＰ、ＤＱおよびＤＲという３個の座によってコード化される。この発明の目的のために、ＭＨＣ分子－Ｔ細胞エピトープ複合体がＣＤ４＋Ｔ細胞に結合できることが必要とされ、かつ十分である。
【誤訳訂正２０】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００６７
【訂正方法】変更

【訂正の内容】
【００６７】
　ＭＨＣ分子は、細胞から単離され、または組み換え発現系で生成され得る。
　「単離され」とは、ペプチドを有するＭＨＣクラスＩＩタンパク質および複合体を指す場合、溶解物および溶解物の断片を含む、細胞の組み換えプロセスまたは（部分的）精製を介して得られる化合物を指す。
【誤訳訂正２１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００７４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００７４】
　ある特定のタイプの複合体では、ＭＨＣクラスＩＩ分子およびペプチドは、組み換え融合タンパク質（いわゆるペプチド－ＭＨＣ融合タンパク質）である。
【誤訳訂正２２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１３０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１３０】
　先行技術のＭＨＣ－Ｔ細胞エピトープ複合体は、関連するＣＤ４＋細胞を検出し、単離するための必要な親和性を有していない。
【誤訳訂正２３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１３６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１３６】
　実施例４：細胞療法のための特異的ＣＤ４＋Ｔ細胞の調製
　細胞療法は、ドナーから細胞を単離し、関連する細胞集団をインビトロで精製および拡張し、ドナーに自分自身の細胞を再投与することにある。そのようなアプローチの成功は、細胞を単離するために使用される方法の有効性に大きく依存する。