

【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5月23日(2023.5.23)

【国際公開番号】WO2020/243315

【公表番号】特表2022-534846(P2022-534846A)

【公表日】令和4年8月4日(2022.8.4)

【年通号数】公開公報(特許)2022-142

【出願番号】特願2021-561906(P2021-561906)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/32(2006.01)

C 0 7 K 16/08(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 16/08

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/0783

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月15日(2023.5.15)

【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】

(a) (i) 8アミノ酸の長さ~15アミノ酸の長さを有する、ウイルス抗原のエピトープを提示するペプチドエピトープ、及び

(ii) 2Mポリペプチド

を含む第1のポリペプチドと、

(b) (i) MHCクラスI重鎖ポリペプチド、

(ii) 1つ以上の活性化免疫調節ポリペプチド、

10

20

30

40

50

(i i i) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチドまたは非 I g スキャフォールド、ならびに

(i v) がん関連抗原に結合するポリペプチド (がんターゲティングポリペプチド) を含む第 2 のポリペプチドと

を含み、

任意で、1つ以上の独立して選択されるリンカーが、前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドの 1 つ以上の成分間に配置されており、

T M M P が 2 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチドを含んでいる場合に、前記 T M M P は、任意で前記活性化免疫調節ポリペプチド間に 1 つ以上のリンカーを含み、

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 1 つのジスルフィド結合を介して互いに共有結合している、 10

がん関連抗原に結合する、ヘテロ二量体 T 細胞調節多量体ポリペプチド (T M M P) 。

【請求項 2】

前記 I g F c ポリペプチドが、I g G 1 F c ポリペプチドである、請求項 1 に記載の T M M P 。

【請求項 3】

I g G 1 F c ポリペプチドが、配列番号 1 9 の番号付けに基づく 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む、請求項 2 に記載の T M M P 。

【請求項 4】 20

前記 1 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチドが、サイトカイン、4 - 1 B B L ポリペプチド、I C O S - L ポリペプチド、O X - 4 0 L ポリペプチド、C D 8 0 ポリペプチド、C D 8 6 ポリペプチド、C D 4 0 ポリペプチド、C D 7 0 ポリペプチド、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の T M M P 。

【請求項 5】

前記 1 つ以上の免疫調節ポリペプチドのうち少なくとも 1 つが、I L - 2 受容体 (I L - 2 R) に結合し、I L - 2 R に対する野生型 I L - 2 の親和性と比較して I L - 2 R に対して低い親和性を示す、バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の T M M P 。

【請求項 6】 30

前記バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドが、配列番号 5 3 4 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、アミノ酸の 1 6 位が H i s 以外であり、アミノ酸の 4 2 位が P h e 以外である、請求項 5 に記載の T M M P 。

【請求項 7】

前記バリエーション型 I L - 2 ポリペプチドが、配列番号 5 3 4 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、前記バリエーション型 I L - 2 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、 40

請求項 6 に記載の T M M P 。

【請求項 8】

前記 T M M P が、少なくとも第 1 及び第 2 のジスルフィド結合を含み、

前記第 1 のジスルフィド結合が、

(i) 前記ペプチドエピトープと、前記 2 M ポリペプチドとの間のリンカーにおける C y s 残基と、

(i i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドにおける C y s 残基との間に形成され、

前記第 2 のジスルフィド結合が、 50

前記 2 Mポリペプチドにおける C y s 残基と、
 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドにおける C y s 残基と
 の間に形成される、
 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 9】

前記 ペプチドエピトープが、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、または
コロナウイルスのエピトープを提示する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の T M M P
 。

【請求項 10】

前記 がんターゲットングポリペプチドが、ある抗原への特異的な結合を保持する抗体ま 10
たは抗体の断片である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 11】

前記 がんターゲットングポリペプチドが、Her 2、CD 19、WT 1、MUC 1、B
CMA、メソセリン、またはクローディングポリペプチドに特異的である、請求項 1 ~ 10
のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 12】

前記 T M M P が、

- (a) (i) ペプチドエピトープ、
- (i i) 任意のリンカー、及び
- (i i i) 2 Mポリペプチド

を含む第 1 のポリペプチド、ならびに、

- (b) (i) 1 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチド、
 - (i i) 任意のリンカー、
 - (i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、
 - (i v) 任意のリンカー、
 - (v) I g F c ポリペプチド、
 - (v i) 任意のリンカー、及び
 - (v i i) がんターゲットングポリペプチド
- を含む第 2 のポリペプチド

を含み、

2 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチドを含む場合は、前記活性化免疫調節ポリペプチド
間に 1 つ以上の独立して選択されるリンカーを任意で含む、
 請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 13】

前記 T M M P が、

- (a) (i) ペプチドエピトープ、
- (i i) 任意のリンカー、及び
- (i i i) 2 Mポリペプチド

を含む第 1 のポリペプチド、ならびに、

- (b) (i) がんターゲットングポリペプチド、
 - (i i) 任意のリンカー、
 - (i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、
 - (i v) 任意のリンカー、
 - (v) I g F c ポリペプチド、
 - (v i) 任意のリンカー、及び
 - (v i i) 1 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチド
- を含む第 2 のポリペプチド

を含み、

2 つ以上の活性化免疫調節ポリペプチドを含む場合は、前記活性化免疫調節ポリペプチド
間に 1 つ以上の独立して選択されるリンカーを任意で含む、

請求項 1 ~ 1.1 のいずれか一項に記載の T M M P。

【請求項 1.4】

以下：

- (i) ペプチドエピトープ、
- (i i) 任意のリンカー、
- (i i i) 2 M ポリペプチド

を含む第 1 のポリペプチド、ならびに、

以下：

- (i) がんターゲットングポリペプチド、
- (i i) 任意のリンカー、
- (i i i) M H C クラス I 重鎖ポリペプチド、
- (i v) 任意のリンカー、
- (v) 免疫グロブリン (I g) F c ポリペプチド、
- (v i) 任意のリンカー、
- (v i i) バリエーション型 I L - 2 ポリペプチド、
- (v i i i) 任意のリンカー、及び
- (i x) バリエーション型 I L - 2 ポリペプチド

を含む第 2 のポリペプチド

を含む、請求項 1.3 に記載の T M M P。

【請求項 1.5】

前記 T M M P が、タンデムでありかつ任意でリンカーによって結合されている 2 つの活性化免疫調節ポリペプチドを含み、

前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、

配列番号 5.3.4 に記載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アミノ酸配列を含み、配列中、X₁ が H i s 以外であり、X₂ が P h e 以外である、バリエーション型 I L - 2 ポリペプチド

であり、

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、H L A - A、H L A - B、H L A - C、または H L A - E 重鎖ポリペプチドを含み、

前記 T M M P が、少なくとも第 1 及び第 2 のジスルフィド結合を含み、

前記第 1 のジスルフィド結合が、まず、

(i) 前記ペプチドエピトープと前記 2 M ポリペプチドとの間のリンカーにおける C y s 残基と、

(i i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドにおける 84 位の C y s 残基との間に形成され、

前記第 2 のジスルフィド結合が、

前記 2 M ポリペプチドの 12 位の C y s 残基と

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドの 236 位の C y s 残基と

の間に形成され、

前記 I g F c ポリペプチドが、配列番号 1.9 の番号付けに基づく N 77 A、L 14 A、L 15 A、L 14 F、L 15 E、及び P 111 S から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む I g G 1 ポリペプチドであり、

前記ペプチドエピトープが、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、またはコロナウイルスのエピトープを提示する、

請求項 1.2 に記載の T M M P。

【請求項 1.6】

前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、配列番号 5.3.4 に記載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アミノ酸配列を含むバリエーション型 I L - 2 ポリペプチドであり、配列中、X₁ が A l a でありかつ X₂ が A l a であるか、または、X₁ が T h r でありかつ X₂ が A l a である、

10

20

30

40

50

請求項 15 に記載の T M M P。

【請求項 17】

前記 T M M P が、タンデムでありかつ任意でリンカーによって結合されている 2 つの活性化免疫調節ポリペプチドを含み、

前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、

配列番号 534 に記載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アミノ酸配列を含み、配列中、 X_1 が H i s 以外であり、 X_2 が P h e 以外である、バリエーション型 I L - 2 ポリペプチド

であり、

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドが、H L A - A、H L A - B、H L A - C、または H L A - E 重鎖ポリペプチドを含み、

前記 T M M P が、少なくとも第 1 及び第 2 のジスルフィド結合を含み、

前記第 1 のジスルフィド結合が、まず、

(i) 前記ペプチドエピトープと前記 2 M ポリペプチドとの間のリンカーにおける C y s 残基と、

(i i) 前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドにおける 84 位の C y s 残基との間に形成され、

前記第 2 のジスルフィド結合が、

前記 2 M ポリペプチドの 12 位の C y s 残基と

前記 M H C クラス I 重鎖ポリペプチドの 236 位の C y s 残基と

の間に形成され、

前記 I g F c ポリペプチドが、配列番号 19 の番号付けに基づく N 77 A、L 14 A、L 15 A、L 14 F、L 15 E、及び P 111 S から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む I g G 1 ポリペプチドであり、

前記ペプチドエピトープが、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、またはコロナウイルスのエピトープを提示する、

請求項 13 または 14 に記載の T M M P。

【請求項 18】

前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、配列番号 534 に記載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アミノ酸配列を含むバリエーション型 I L - 2 ポリペプチドであり、配列中、 X_1 が A l a でありかつ X_2 が A l a であるか、または、 X_1 が T h r でありかつ X_2 が A l a である、

請求項 17 に記載の T M M P。

【請求項 19】

前記 T M M P が、タンデムでありかつリンカーによって結合されている 2 つの活性化免疫調節ポリペプチドを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の、2 つのヘテロ二量体を含む T M M P。

【請求項 20】

前記活性化免疫調節ポリペプチドのそれぞれが、配列番号 534 のアミノ酸配列を含むバリエーション型 I L - 2 ポリペプチドであり、配列中、 X_1 が A l a でありかつ X_2 が A l a である、請求項 19 に記載の、2 つのヘテロ二量体を含む T M M P。

【請求項 21】

前記 2 つのヘテロ二量体が、それらの I g F c ポリペプチド間で 1 つ以上のジスルフィド結合によって互いに共有結合している、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の、2 つのヘテロ二量体を含む T M M P。

【請求項 22】

前記ペプチドエピトープがコロナウイルスのエピトープを提示する、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の、2 つのヘテロ二量体を含む T M M P。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の T M M P の第 1 及び第 2 のポリペプチドをコー

10

20

30

40

50

ドするヌクレオチド配列を含む1つ以上の核酸を含む、組成物。

【請求項24】

T MMPを産生する方法であって、請求項1～22のいずれか一項に記載のT MMPの第1及び第2のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列で遺伝子修飾された宿主細胞を、前記遺伝子修飾された宿主細胞がT MMPを産生するような条件下で培養することを含み、前記方法。

【請求項25】

ヒト患者においてがんの治療における使用のための、請求項1～22のいずれか一項に記載のT MMPを含む、医薬組成物。

【請求項26】

前記がんが血液がんである、請求項25に記載のT MMPを含む医薬組成物。

【請求項27】

前記がんが固形腫瘍である、請求項25に記載のT MMPを含む医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

概要

本開示は、免疫調節ポリペプチド、クラスI HLAポリペプチド(クラスI HLA重鎖ポリペプチド、及び2ミクログロブリンポリペプチド)、ならびにT細胞受容体にエピトープを提示するペプチドを含む、T細胞調節多量体ポリペプチド(T MMP)を提供する。T MMPは、T細胞の活性化を調節するのに、また個体における免疫応答を調節するのに有用である。

[本発明1001]

(a) (i) 少なくとも4アミノ酸の長さを有するペプチドであるペプチドエピトープ及び

(ii) 第1の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)ポリペプチドを含む第1のポリペプチド、

(b) 第2のMHCポリペプチドを含む第2のポリペプチド、

(c) 少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドであって、前記第1及び/または前記第2のポリペプチドが、前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドを含む、前記免疫調節ポリペプチド、

(d) 免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは非Igスキファールドであって、前記第1及び/または前記第2のポリペプチドが、前記IgFcポリペプチドまたは前記非Igスキファールドを含む、前記免疫グロブリン(Ig)Fcポリペプチドまたは前記非Igスキファールド、ならびに

(e) 腫瘍ターゲティングポリペプチドであって、前記第1及び/または前記第2のポリペプチドが、前記腫瘍ターゲティングポリペプチドを含む、前記腫瘍ターゲティングポリペプチド

を含む少なくとも1つのヘテロ二量体を含む、T細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1002]

前記1つ以上の免疫調節ポリペプチドのうちの少なくとも1つが、関連共免疫調節ポリペプチドに対する対応する野生型免疫調節ポリペプチドの親和性と比較して、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する低い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のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1003]

(i) 前記T細胞調節多量体ポリペプチドが、第1のT細胞に対し、前記T細胞調節多量体ポリペプチドが第2のT細胞に結合する親和性に比べて少なくとも25%高い親和性

10

20

30

40

50

で結合し、

前記第1のT細胞がその表面上に、前記関連共免疫調節ポリペプチド及び少なくとも 10^{-7} Mの親和性で前記エピトープに結合するTCRを発現し、

前記第2のT細胞がその表面上に、前記関連共免疫調節ポリペプチドを発現するが、その表面上に、少なくとも 10^{-7} Mの親和性で前記エピトープに結合するTCRを発現しない

ように、ならびに/または

(ii) 関連共免疫調節ポリペプチドに対する、野生型免疫調節ポリペプチドを含む対照T細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性と、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する前記野生型免疫調節ポリペプチドのバリエーション型を含む前記T細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性の比が、バイオレイヤー干渉法によって測定された場合に、 $1.5:1 \sim 10^6:1$ の範囲にある

10

ように、

前記エピトープが、T細胞上のT細胞受容体(TCR)に少なくとも 10^{-7} Mの親和性で結合する、本発明1002のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1004]

(a) 前記T細胞調節多量体ポリペプチドが、前記第1のT細胞に対し、前記第2のT細胞と結合する親和性に比べて、少なくとも50%、少なくとも2倍、少なくとも5倍、もしくは少なくとも10倍高い親和性で結合し、及び/または

(b) 前記バリエーション型免疫調節ポリペプチドが、約 10^{-4} M~約 10^{-7} M、約 10^{-4} M~約 10^{-6} M、約 10^{-4} M~約 10^{-5} Mの親和性で前記共免疫調節ポリペプチドに結合し、及び/または

20

(c) 関連共免疫調節ポリペプチドに対する、野生型免疫調節ポリペプチドを含む対照T細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性と、前記関連共免疫調節ポリペプチドに対する前記野生型免疫調節ポリペプチドのバリエーション型を含む前記T細胞調節多量体ポリペプチドの結合親和性の比が、バイオレイヤー干渉法によって測定された場合に、少なくとも $10:1$ 、少なくとも $50:1$ 、少なくとも $10^2:1$ 、もしくは少なくとも $10^3:1$ である、本発明1003のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1005]

前記第2のポリペプチドが、前記IgFcポリペプチドを含み、任意選択で、前記IgFcポリペプチドが、IgG1Fcポリペプチドである、本発明1001~1004のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

30

[本発明1006]

IgG1Fc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1005のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1007]

(a5) 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) 前記第1のMHCポリペプチド、及び

(iii) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドを含み、かつ

(b5) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

(i) 前記第2のMHCポリペプチド、

(ii) 前記IgFcポリペプチド、及び

(iii) 前記腫瘍ターゲティングポリペプチドを含むか、または

(a1) 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、及び

(ii) 前記第1のMHCポリペプチドを含み、かつ

(b1) 前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端の順に、

(i) 前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチド、

40

50

- (i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
- (i v) 前記腫瘍ターゲットティングポリペプチドを含むか、または
- (a 6) 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、及び
- (i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、
- (i i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドを含み、かつ
- (b 6) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
- (i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、 10
- (i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
- (i v) 前記腫瘍ターゲットティングポリペプチドを含むか、または
- (a 7) 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、
- (i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、
- (i i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドを含み、かつ
- (b 7) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
- (i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
- (i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び 20
- (i v) 前記腫瘍ターゲットティング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) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
- (i i) 前記ペプチドエピトープ、及び
- (i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチドを含み、かつ
- (b 4) 第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
- (i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
- (i i i) 前記腫瘍ターゲットティング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、 30
- (i) 前記ペプチドエピトープ、及び
- (i i) 前記第 1 の M H C 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) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
- (i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
- (i v) 前記腫瘍ターゲットティングポリペプチドを含むか、または
- (a 8) 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、
- (i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、及び 40
- (i i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドを含み、かつ
- (b 8) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
- (i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
- (i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
- (i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
- (i v) 前記腫瘍ターゲットティングポリペプチドを含むか、または
- (a 9) 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、
- (i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、及び
- (i i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドを含み、かつ 50

(b 9) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
(i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
(i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
(i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
(i v) 前記腫瘍ターゲティング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、及び
(i i) 前記第 1 の M H C 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) 前記腫瘍ターゲティングポリペプチド、
(i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
(i i i) 前記 I g F c ポリペプチド、及び
(i v) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチドを含むか、または
(a 1 0) 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、及び
(i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチドを含み、かつ
(b 1 0) 前記第 2 のポリペプチドが、N 末端から C 末端の順に、
(i) 前記腫瘍ターゲティングポリペプチド、
(i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
(i i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、及び
(i v) 前記 I g F c ポリペプチドを含むか、または
(a 1 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、
(i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、及び
(i i i) 前記腫瘍ターゲティングポリペプチドを含み、かつ
(b 1 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) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、
(i i) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、及び
(i i i) 前記 I g F c ポリペプチドを含むか、または
(a 1 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、
(i i) 前記第 1 の M H C ポリペプチド、及び
(i i i) 前記腫瘍ターゲティングポリペプチドを含み、かつ
(b 1 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) 前記第 2 の M H C ポリペプチド、
(i i) 前記少なくとも 1 つの免疫調節ポリペプチド、及び
(i i i) 前記 I g F c ポリペプチドを含む、
 本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 6 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

10

20

30

[本発明 1 0 0 8]

前記第 1 のポリペプチドが、前記エピトープと前記第 1 の M H C ポリペプチドとの間に
ペプチドリンカーを含み、及び / または前記第 2 のポリペプチドが、前記免疫調節ポリペ
プチドと前記第 2 の M H C ポリペプチドとの間にペプチドリンカーを含む、本発明 1 0 0
1 ~ 1 0 0 7 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

40

[本発明 1 0 0 9]

前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列 (G G G G S) n を含み、n が 1 ~ 1 0 の整数
である、本発明 1 0 0 8 の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 0]

前記第 1 の M H C 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 M H C ポリペプチドが M H C クラス I 重鎖ポリペプチドである、本発明 1 0 0 1 ~ 1
0 0 9 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

50

[本発明 1 0 1 1]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドが、サイトカイン、4 - 1 B B L ポリペプチド、I C O S - L ポリペプチド、O X - 4 0 L ポリペプチド、C D 8 0 ポリペプチド、C D 8 6 ポリペプチド、P D - L 1 ポリペプチド、F a s L ポリペプチド、P D - L 2 ポリペプチド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 0 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 2]

前記少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドがI L - 2 ポリペプチドである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 1 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 3]

前記多量体ポリペプチドが少なくとも2つの免疫調節ポリペプチドを含み、前記免疫調節ポリペプチドのうち少なくとも2つが同じである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 2 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 4]

前記2つ以上の免疫調節ポリペプチドがタンデムに存在する、本発明 1 0 1 3 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 5]

前記腫瘍ターゲティングポリペプチドが、がん細胞の表面上のがん関連抗原に特異的な抗体である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 4 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 6]

前記抗体が、H e r 2、C D 1 9、W T 1、M U C 1、B C M A、メソセリン、またはクローディンポリペプチドに特異的である、本発明 1 0 1 5 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 7]

前記抗体が、s c F vである、本発明 1 0 1 5 または本発明 1 0 1 6 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 8]

前記抗体が、ナノボディである、本発明 1 0 1 5 または本発明 1 0 1 6 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 1 9]

前記腫瘍ターゲティングポリペプチドが、がん細胞の表面上に存在するがん関連ペプチド/M H C 複合体に特異的な抗体である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 4 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 2 0]

前記腫瘍ターゲティングポリペプチドが、がん細胞の表面上のがん関連抗原に特異的な一本鎖T細胞受容体である、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 4 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 2 1]

前記第1のポリペプチド及び前記第2のポリペプチドが、互いに共有結合している、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 0 のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 2 2]

前記共有結合がジスルフィド結合を介してである、本発明 1 0 2 1 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 2 3]

前記 2 M ポリペプチド及び前記M H C 重鎖ポリペプチドが、前記 2 M ポリペプチド中のC y s 残基及び前記M H C 重鎖ポリペプチド中のC y s 残基を結合するジスルフィド結合によって結合されている、本発明 1 0 2 2 のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 2 4]

前記 2 M ポリペプチドのアミノ酸残基 1 2 における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 におけるC y s にジスルフィド結合されている、本発明 1 0

10

20

30

40

50

23のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1025]

第1のポリペプチド鎖が、前記ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間にリンカーを含み、前記ジスルフィド結合が、前記リンカーに存在するCysと、前記MHC重鎖ポリペプチドのCysとを連結する、本発明1022のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1026]

第1のポリペプチド鎖が、前記ペプチドエピトープと前記2Mポリペプチドとの間にリンカーを含み、前記ジスルフィド結合が、前記リンカー内のGly2について置換されたCysと、前記MHC重鎖ポリペプチドのTyr84について置換されたCysとを連結する、本発明1022のT細胞調節多量体ポリペプチド。

10

[本発明1027]

前記第1及び前記第2のポリペプチドが、少なくとも2つのジスルフィド結合を介して互いに共有結合している、本発明1001~1026のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1028]

(a)第1のジスルフィド結合が、
(i)前記ペプチドエピトープと、2Mポリペプチドである第1のMHCクラスIポリペプチドとの間のリンカーに存在するCysと、
(ii)MHCクラスI重鎖ポリペプチドである第2のMHCクラスIポリペプチドにY84C置換を介して導入されたCys残基との間にあり、

20

(b)第2のジスルフィド結合が、
(i)R12C置換を介して前記2Mポリペプチドに導入されたCys残基と、
(ii)A236C置換を介して前記MHCクラスI重鎖ポリペプチドに導入されたCys残基との間にあり、

本発明1027のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1029]

前記リンカーが、アミノ酸配列GCGGSを含む、本発明1028のT細胞調節多量体ポリペプチド。

30

[本発明1030]

前記リンカーがアミノ酸配列GCGGS(GGGGS)_nを含み、nが1~10の整数である、本発明1029のT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1031]

前記ペプチドエピトープが、約4アミノ酸~約25アミノ酸(例えば、4アミノ酸(a a)、5 a a、6 a a、7 a a、8 a a、9 a a、10 a a、11 a a、12 a a、13 a a、14 a a、15 a a、16 a a、17 a a、18 a a、19 a a、20 a a、21 a a、22 a a、23 a a、24 a a、または25 a a、長さが4~20 a a、6~18 a a、8~15 a a、8~12 a a、5~10 a a、10~15 a a、15~20 a a、10~20 a a、または15~25 a aの範囲内を含む)の長さを有する、本発明1001~1030のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

40

[本発明1032]

前記第1または前記第2のMHCポリペプチドが、
(a)図7Aに示すHLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0201、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303、もしくはHLA-A*3401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アミノ酸配列、または

(b)図8Aに示すHLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601、もしくは

50

H L A - B * 5 3 0 1 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するアミノ酸配列、または

(c) 図 9 A に示す H L A - C * 0 1 0 2 、 H L A - C * 0 3 0 3 、 H L A - C * 0 3 0 4 、 H L A - C * 0 4 0 1 、 H L A - C * 0 6 0 2 、 H L A - C * 0 7 0 1 、 H L A - C * 0 7 0 2 、 H L A - C * 0 8 0 1 、 もしくは H L A - C * 1 5 0 2 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 3 1 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 3 3]

前記第 1 の M H C ポリペプチドが 2 M ポリペプチドであり、前記第 2 の M H C ポリペプチドが、H L A - A * 2 4 0 2 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 3 2 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

10

[本発明 1 0 3 4]

前記第 1 の M H C ポリペプチドが 2 M ポリペプチドであり、前記第 2 の M H C ポリペプチドが H L A - A * 1 1 0 1 ポリペプチドである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 2 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 3 5]

前記第 1 の M H C ポリペプチドが 2 M ポリペプチドであり、前記第 2 の M H C ポリペプチドが、H L A - A * 3 3 0 3 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 3 2 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

20

[本発明 1 0 3 6]

前記第 1 の M H C ポリペプチドが 2 M ポリペプチドであり、前記第 2 の M H C 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、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 2 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 3 7]

前記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 ポリペプチドである、

本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 6 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

30

[本発明 1 0 3 8]

前記エピトープが、がん関連エピトープである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 7 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 3 9]

前記エピトープが、ウイルス抗原のペプチドである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 7 のいずれかの T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 4 0]

前記ウイルス抗原が、サイトメガロウイルス (C M V) ポリペプチドである、本発明 1 0 3 9 の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

40

[本発明 1 0 4 1]

前記 C M V ポリペプチドが C M V p p 6 5 ポリペプチドである、本発明 1 0 4 0 の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 4 2]

前記ペプチドが、アミノ酸配列 N L V P M V A T V を有し、9 アミノ酸の長さを有する、本発明 1 0 4 1 の T 細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明 1 0 4 3]

前記多量体ポリペプチドが第 1 及び第 2 のヘテロ二量体を含み、

50

前記第1及び前記第2のヘテロ二量体が、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されている、本発明1001～1042のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチド。

[本発明1044]

本発明1001～1043のいずれかの第1または第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核酸であって、前記第1または第2のポリペプチドが少なくとも1つの免疫調節ポリペプチドを含む、前記核酸。

[本発明1045]

本発明1044の核酸を含む発現ベクター。

[本発明1046]

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、本発明1001～1043のいずれかのT細胞調節多量体ポリペプチドに接触させることを含み、前記接触させることが、前記エピトープ特異的T細胞の前記活性を選択的に調節する、前記方法。

[本発明1047]

がんを有する患者を治療する方法であって、本発明1001～1043のいずれかのT細胞調節多量体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、前記方法。

[本発明1048]

前記がんが、癌腫、肉腫、黒色腫、白血病、またはリンパ腫である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記投与が、筋肉内、静脈内、腫瘍周囲、または腫瘍内である、本発明1047または1048の方法。

[本発明1050]

個体における免疫応答を調節する方法であって、前記方法が、本発明1001～1043のいずれかの有効量のT細胞調節多量体ポリペプチドを前記個体に投与することを含み、

前記投与することが、エピトープ特異的T細胞応答及びエピトープ非特異的T細胞応答を誘導し、

前記エピトープ特異的T細胞応答と前記エピトープ非特異的T細胞応答との比が少なくとも2：1である、前記方法。

10

20

30

40

50