

【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11月1日(2018.11.1)

【公表番号】特表2017-534261(P2017-534261A)

【公表日】平成29年11月24日(2017.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2017-045

【出願番号】特願2017-514849(P2017-514849)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	35/761	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月14日(2018.9.14)

【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】

ナチュラルキラー細胞免疫機能受容体 - キメラ抗原受容体 (NKR - CAR) をコードする単離核酸分子であって、ここで、コードされる NKR - CAR が、

メソテリンに結合するヒト細胞外抗原結合ドメインおよび

膜貫通ドメイン、例えば、NKR 膜貫通ドメイン；または

細胞質ドメイン、例えば、NKR 細胞質ドメイン

の一方または両方を含み、

さらに、NKR - CAR は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体キメラ抗原受容体 (KIR - CAR) 、天然細胞毒性受容体キメラ抗原受容体 (NCR - CAR) 、シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーキメラ抗原受容体 (SLAMF - CAR) 、Fc 受容体キメラ抗原受容体 (FcR - CAR) または Ly 49 受容体キメラ抗原受容体 (Ly 49 - CAR) である、

単離核酸分子。

【請求項 2】

メソテリンに結合するヒト細胞外抗原結合ドメインおよび

膜貫通ドメイン、例えば、NKR 膜貫通ドメイン；または

細胞質ドメイン、例えば、NKR 細胞質ドメイン

の一方または両方を含む、単離 NKR - CAR ポリペプチドであって、

NKR - CAR は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体キメラ抗原受容体 (KIR - CAR) 、天然細胞毒性受容体キメラ抗原受容体 (NCR - CAR) 、シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーキメラ抗原受容体 (SLAMF - CAR) 、Fc 受容体キメラ抗原受容体 (FcR - CAR) または Ly 49 受容体キメラ抗原受容体 (Ly 49 - CAR) である、

単離 NKR - CAR ポリペプチド。

【請求項 3】

(a) メソテリンに結合するヒト抗原結合ドメインが、表 4 に挙げるヒト抗メソテリン重鎖アミノ酸配列のいずれかの重鎖相補性決定領域 1 (H C C D R 1) 、重鎖相補性決定領域 2 (H C C D R 2) および重鎖相補性決定領域 3 (H C C D R 3) ；および／または表 4 に挙げるヒト抗メソテリン軽鎖アミノ酸配列のいずれかの軽鎖相補性決定領域 1 (L C C D R 1) 、軽鎖相補性決定領域 2 (L C C D R 2) および軽鎖相補性決定領域 3 (L C C D R 3) を含む；

(b) メソテリンに結合するヒト抗原結合ドメインが、

(i) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン重鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列；

(ii) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン重鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列に少なくとも 1 、 2 または 3 修飾を有するが、修飾が 30 、 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または

(iii) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン重鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列

を含む重鎖可変領域；

および／または

(i) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン軽鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列；

(ii) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン軽鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列に少なくとも 1 、 2 または 3 修飾を有するが、修飾が 30 、 20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または

(iii) 表 4 に挙げるヒト抗メソテリン軽鎖可変領域のいずれかのアミノ酸配列と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列

を含む軽鎖可変領域

を含む；および／または

(c) メソテリンに結合するヒト抗原結合ドメインが、

(i) 配列番号 234 、 240 、 230 ~ 233 、 235 ~ 239 および 241 ~ 253 のいずれかのアミノ酸配列；

(i i) 配列番号 234、240、230～233、235～239 および 241～253 のいずれかに少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 30、20 または 10 を超えないアミノ酸配列；または

(i i i) 配列番号 234、240、230～233、235～239 および 241～253 のいずれかと 95～99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、

請求項 1 に記載の単離核酸分子または請求項 2 に記載の単離 NKR-CAR ポリペプチド。

【請求項 4】

KIR-CAR が、KIR からの膜貫通ドメイン (KIR 膜貫通ドメイン) または KIR からの機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン (KIR 細胞質ドメイン) の一方または両方を含み、所望により：

(i) KIR 膜貫通ドメインが、KIR2DS2、KIR2DL3、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DL1、KIR3DS1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR2DP1 および KIR3DP1 からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む；

(i i) KIR 細胞質ドメインが、KIR2DS2、KIR2DL3、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DL1、KIR3DS1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR2DP1 および KIR3DP1 からなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む；または

(i i i) KIR-CAR が、さらに KIR-D0 ドメイン、KIR-D1 ドメインおよび / または KIR-D2 ドメインの 1 以上を含む、

請求項 1 または 3 に記載の単離核酸分子または請求項 2 または 3 に記載の単離 NKR-CAR ポリペプチド。

【請求項 5】

NCR-CAR が、NCR からの膜貫通ドメイン (NCR 膜貫通ドメイン) または NCR からの機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン (NCR 細胞質ドメイン) の一方または両方を含み、所望により：

(i) NCR 膜貫通ドメインが、NKp46、NKp30 および NKp44 からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む；または

(i i) NCR 細胞質ドメインが、NKp46、NKp30 および NKp44 からなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、

請求項 1 または 3 に記載の単離核酸分子または請求項 2 または 3 に記載の単離 NKR-CAR ポリペプチド。

【請求項 6】

SLAMF-CAR が、SLAMF からの膜貫通ドメイン (SLAMF 膜貫通ドメイン) または SLAMF からの機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン (SLAMF 細胞質ドメイン) の一方または両方を含み、所望により：

(i) SLAMF 膜貫通ドメインが、SLAM、CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME および CD2F-10 からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む；または

(i i) SLAMF 細胞質ドメインが、SLAM、CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME および CD2F-10 からなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、

請求項 1 または 3 に記載の単離核酸分子または請求項 2 または 3 に記載の単離 NKR-CAR ポリペプチド。

【請求項 7】

FcR-CAR が、CD16 または CD64 から選択される FcR からの膜貫通ドメイ

ンまたはC D 1 6 またはC D 6 4 から選択されるF c R からの機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメインの一方または両方を含む、請求項1または3に記載の単離核酸分子または請求項2または3に記載の単離N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項8】

L y 4 9 - C A R が、L y 4 9 からの膜貫通ドメイン (L y 4 9 膜貫通ドメイン) または L y 4 9 からの機能的シグナル伝達ドメインを含む細胞質ドメイン (L y 4 9 細胞質ドメイン) の一方または両方を含み、所望により：

(i) L y 4 9 膜貫通ドメインが、L y 4 9 A、L y 4 9 C、L y 4 9 H および L y 4 9 D からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む；または

(ii) L y 4 9 細胞質ドメインが、L y 4 9 A、L y 4 9 C、L y 4 9 H および L y 4 9 D からなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、

請求項1または3に記載の単離核酸分子または請求項2または3に記載の単離N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項9】

膜貫通ドメイン が、K I R 2 D S 2、K I R 2 D L 3、N K p 4 6、キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (K I R)、天然細胞毒性受容体 (N C R)、シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリー (S L A M F)、F c受容体 (F c R) および L y 4 9受容体 (L y 4 9) からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む N K R 膜貫通ドメインを含み、所望により：

(i) 膜貫通ドメイン が、配列番号 3 5 7、3 5 8 または 3 5 9 のアミノ酸配列；配列番号 3 5 7、3 5 8 または 3 5 9 のアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を含むが、修飾が 5 を超えないアミノ酸配列；または配列番号 3 5 7、3 5 8 または 3 5 9 と 9 5 ~ 9 9 % 配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

(ii) 膜貫通ドメイン をコードする核酸配列が、配列番号 3 4 3 のヌクレオチド 7 7 1 ~ 8 3 0、配列番号 3 4 5 のヌクレオチド 7 7 3 ~ 8 3 2 または配列番号 3 4 7 のヌクレオチド 8 0 3 ~ 8 7 5 またはそれと 9 5 ~ 9 9 % 配列同一性を有する核酸配列を含む、請求項1または3に記載の単離核酸分子または請求項2または3に記載の単離N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項10】

細胞質ドメイン が、K I R 2 D S 2、K I R 2 D L 3、N K p 4 6、D A P 1 2、K I R、N C R、S L A M F、F c R および L y 4 9 からなる群から選択されるタンパク質の 1 以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む N K R 細胞質ドメインを含み、所望により：

(i) 細胞質ドメイン が、配列番号 3 6 0、3 6 1 または 3 6 2 のアミノ酸配列；配列番号 3 6 0、3 6 1 または 3 6 2 のアミノ酸配列に少なくとも 1、2 または 3 修飾を含むが、修飾が 20、10 または 5 を超えないアミノ酸配列；または配列番号 3 6 0、3 6 1 または 3 6 2 と 9 5 ~ 9 9 % 配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

(ii) 細胞質ドメイン をコードする核酸配列が、配列番号 3 4 3 のヌクレオチド 8 3 1 ~ 9 4 7、配列番号 3 4 5 のヌクレオチド 8 3 3 ~ 1 0 6 0 または配列番号 3 4 7 のヌクレオチド 8 7 6 ~ 9 4 9 またはそれと 9 5 ~ 9 9 % 配列同一性を有する核酸配列を含む、請求項1、3または9に記載の単離核酸分子または請求項2、3または9に記載の単離N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項11】

(a) 核酸分子 が、配列番号 1 のアミノ酸配列をコードするリーダー配列を含む；  
(b) メソテリン に結合する細胞外抗原結合ドメインが、ヒンジドメイン により膜貫通ドメインに連結しており、所望により：

(A) ヒンジドメイン が、C D 8 ヒンジ、G S ヒンジ、I g G 4 ヒンジ、I g D ヒンジ、K I R 2 D S 2 ヒンジ、K I R ヒンジ、N C R ヒンジ、S L A M F ヒンジ、F c R ヒンジ および L Y 4 9 ヒンジ からなる群から選択され、さらに所望により：

(i) ヒンジドメイン が、配列番号 5、2、3 または 4 のアミノ酸配列を含む；

(ii) ヒンジドメイン が、配列番号 5、2、3 または 4 のアミノ酸配列に少なくと

も 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 5 を超えないアミノ酸配列を含む；

( i i i ) ヒンジドメインが、配列番号 5、2、3 または 4 のアミノ酸配列と 95 ~

99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

( i v ) ヒンジドメインをコードする核酸配列が、配列番号 356、16、13、1

4 または 15 の核酸配列またはそれと 95 ~ 99 % 同一性を有する核酸配列を含む；

( B ) ヒンジドメインが NKR - CAR を発現する細胞とメソテリンを発現する標的細胞との結合を妨害しないように、ヒンジドメインは十分に短いかまたは柔軟である；

( C ) ヒンジドメインが、2 ~ 20、5 ~ 15、7 ~ 12 または 8 ~ 10 アミノ酸長である；

( D ) ヒンジドメインが、10 ~ 300、10 ~ 250 または 10 ~ 200 アミノ酸長である；

( E ) ヒンジドメインが NKR - CAR を発現する細胞から伸びる距離が、ヒンジドメインが標的細胞表面との結合を妨害しないように、十分短い；または

( F ) ヒンジドメインが、NKR - CAR を発現する細胞毒性細胞表面から 20、15 または 10 ナノメートル未満伸びる；および / または

( c ) NKR - CAR が KIR - CAR であり、メソテリンに結合する細胞外抗原結合ドメインがヒンジドメインにより膜貫通ドメインに連結しており、さらにヒンジドメインが、50、20 または 10 アミノ酸長より短い。

請求項 1 または 3 ~ 10 のいずれかに記載の単離核酸分子または請求項 2 ~ 10 のいずれかに記載の単離 NKR - CAR ポリペプチド。

【請求項 12】

DAP12 または Fc イブシロン受容体ガンマ (Fc R) の機能的シグナル伝達ドメインを含むアダプター分子をコードする核酸配列をさらに含む請求項 1 または 3 ~ 11 のいずれかに記載の単離核酸分子であって、所望により：

( a ) 該核酸配列が、

( i ) 配列番号 333 のアミノ酸 1 ~ 113 または配列番号 335 のアミノ酸 1 ~ 86 のアミノ酸配列を含むアダプター分子をコードする；

( i i ) 配列番号 333 のアミノ酸 1 ~ 113 または配列番号 335 のアミノ酸 1 ~ 86 に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 20、10、または 5 を超えないアミノ酸配列を含むアダプター分子をコードする；

( i i i ) 配列番号 333 のアミノ酸 1 ~ 113 または配列番号 335 のアミノ酸 1 ~ 86 と 95 ~ 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むアダプター分子をコードする；または

( i v ) 配列番号 332 のヌクレオチド 1 ~ 339 または配列番号 334 のヌクレオチド 1 ~ 258 を含むヌクレオチドを含む；および / または

( b ) 単離核酸分子が、T2A、P2A、E2A および F2A からなる群から選択されるペプチド開裂部位をコードする核酸配列をさらに含み、ペプチド開裂部位をコードする核酸配列が NKR - CAR をコードする核酸配列をアダプター分子をコードする核酸配列に連結し、所望により、ペプチド開裂部位をコードする核酸配列が、配列番号 57、58、59 または 60 のアミノ酸配列；またはそれと 95 ~ 99 % 配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする、

単離核酸分子。

【請求項 13】

( a ) NKR - CAR が、

( i ) 活性化 KIR (act KIR) 膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを含む活性化 KIR - CAR (act KIR - CAR)；または

( i i ) 膜貫通ドメインおよび阻害性 KIR (inh KIR) 細胞質ドメインを含む阻害性 KIR - CAR (inh KIR - CAR)

であり、

( b ) 単離核酸分子が、T 細胞ベースのキメラ抗原受容体 (TCAR) または第二 NKR

- C A R をコードする核酸配列をさらに含み、所望により、コードされる T C A R または第二 N K R - C A R がメソテリンではない標的抗原に結合する抗原結合ドメインを含む；および / または

(c) 核酸分子が、D N A 分子、R N A 分子、例えば、m R N A 分子またはこれらの組み合わせである。

請求項 1 または 3 ~ 1 2 のいずれかに記載の単離核酸分子または請求項 2 ~ 1 1 のいずれかに記載の単離 N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項 1 4】

(i) 膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインが、集合的に：

(a) 配列番号 3 3 3 のアミノ酸 4 1 3 ~ 4 8 7 または配列番号 3 3 5 のアミノ酸 3 8 6 ~ 4 5 4 のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 3 3 3 のアミノ酸 4 1 3 ~ 4 8 7 または配列番号 3 3 5 のアミノ酸 3 8 6 ~ 4 5 4 に少なくとも 1、2 または 3 修飾を有するが、修飾が 3 0、2 0 または 1 0 を超えないアミノ酸配列；または

(c) 配列番号 3 3 3 のアミノ酸 4 1 3 ~ 4 8 7 または配列番号 3 3 5 のアミノ酸 3 8 6 ~ 4 5 4 と 9 5 ~ 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列

を含むか；または

(i i) 膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードする核酸配列が、配列番号 3 3 2 のヌクレオチド 1 2 3 7 ~ 1 4 6 4 または配列番号 3 3 4 のヌクレオチド 1 1 5 6 ~ 1 3 6 5 またはそれと 9 5 ~ 9 9 % 同一性を有する配列を含む、

請求項 3 (b)、1 2、1 3 (b) または 1 3 (c) のいずれかに記載の単離核酸分子または請求項 3 (b) に記載の単離 N K R - C A R ポリペプチド。

【請求項 1 5】

請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子によりコードされる、精製されたまたは天然に存在しないポリペプチド。

【請求項 1 6】

請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子によりコードされる N K R - C A R または請求項 2 ~ 1 1 または 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の N K R - C A R ポリペプチドおよび D A P 1 2 または F c R であるアダプター分子を含む、N K R - C A R 複合体であって、所望により、N K R - C A R が、N K R - C A R の細胞外抗原結合ドメインのメソテリンへの結合によりアダプター分子と相互作用する、N K R - C A R 複合体。

【請求項 1 7】

請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子を含むベクターであって、ベクターが D N A ベクターまたは R N A ベクターであり、所望により：

(i) ベクターが、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクターおよびレトロウイルスベクターからなる群から選択される；および / または

(i i) ベクターが、配列番号 1 1 の配列を含む E F - 1 プロモーターをさらに含む、ベクター。

【請求項 1 8】

請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子、請求項 2 ~ 1 1 または 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の N K R - C A R ポリペプチド、請求項 1 7 に記載のベクターまたは請求項 1 6 に記載の N K R - C A R 複合体を含む、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞であって、所望により、細胞が、細胞毒性細胞、例えば、T 細胞または N K 細胞である、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞。

【請求項 1 9】

免疫エフェクター細胞に、請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子または請求項 1 7 に記載のベクターを導入することを含む、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞を製造する方法であって：

(i) 該細胞が単離細胞である；

(i i) 該方法がエクスピボ免疫化の方法である；または

( i i i ) 該方法が手術または治療によるヒトまたは動物の処置方法ではない、方法。

【請求項 20】

( i ) 哺乳動物における抗腫瘍免疫を提供する；または  
( i i ) 疾患または障害を有する哺乳動物を処置する、  
方法における使用のための、請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子、請求項 2 ~ 1 1 または 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の N K R - C A R ポリペプチド、請求項 1 7 に記載のベクターまたは請求項 1 6 に記載の N K R - C A R 複合体を含む、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団であって、  
該方法が、哺乳動物に細胞または免疫エフェクター細胞の集団の有効量を投与することを含み、所望により、疾患または障害が中皮腫、悪性胸膜中皮腫、非小細胞性肺癌、小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、大細胞肺癌、膵臓癌、膵管腺癌、膵臓転移、卵巣癌、結腸直腸癌および膀胱癌またはこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団。

【請求項 21】

( i ) 哺乳動物における抗腫瘍免疫を提供する；または  
( i i ) 疾患または障害を有する哺乳動物を処置する、  
ための医薬の製造のための、請求項 1 または 3 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸分子、請求項 2 ~ 1 1 または 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の N K R - C A R ポリペプチド、請求項 1 7 に記載のベクターまたは請求項 1 6 に記載の N K R - C A R 複合体を含む、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞の集団の使用であって、所望により、疾患または障害が中皮腫、悪性胸膜中皮腫、非小細胞性肺癌、小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、大細胞肺癌、膵臓癌、膵管腺癌、膵臓転移、卵巣癌、結腸直腸癌および膀胱癌またはこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、使用。

【請求項 22】

1 以上の薬学的にまたは生理学的に許容される担体、希釈剤または添加物と組み合わせた、請求項 1 8 に記載の細胞を含む、医薬組成物。