【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8月21日(2023.8.21)

【国際公開番号】WO2021/032960
【公表番号】特表2022-544683(P2022-544683A)
【公表日】令和4年10月20日(2022.10.20)
【年通号数】公開公報(特許)2022-193
【出願番号】特願2022-509648(P2022-509648)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/28(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/63(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/15(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/19(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/21(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/13
Ｃ０７Ｋ 16/28　　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ 15/63　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ 1/15
Ｃ１２Ｎ 1/19
Ｃ１２Ｎ 1/21
Ｃ１２Ｎ 5/10
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｕ
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｄ
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/02

【手続補正書】
【提出日】令和5年8月10日(2023.8.10)
【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】
ヒトの単離された抗ＴＣＲデルタ可変１（抗Ｖδ１）抗体またはその断片であって、
（ｉ）配列番号１の３～２０、および／または
（ｉｉ）配列番号１の３７～７７
のアミノ酸領域内の１つ以上のアミノ酸残基を含むγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の可変デルタ１（Ｖδ１）鎖のエピトープに結合する、ヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２】
前記エピトープが、配列番号１のアミノ酸残基３、５、９、１０、１２、１６、１７、

２０、３７、４２、５０、５３、５９、６２、６４、６８、６９、７２、または７７のうちの少なくとも１つを含む、請求項１に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項３】
前記エピトープが、
（ａ）配列番号１のアミノ酸領域５～２０および６２～７７内の１つ以上のアミノ酸残基、
（ｂ）配列番号１のアミノ酸領域５０～６４内の１つ以上のアミノ酸残基、または
（ｃ）配列番号１のアミノ酸領域３７～５３および５９～７７内の１つ以上のアミノ酸残基、
を含む、請求項１または請求項２に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項４】
前記エピトープが、
（ａ）配列番号１のアミノ酸残基３、５、９、１０、１２、１６、１７、６２、６４、６８および６９、
（ｂ）配列番号１のアミノ酸残基５、９、１６、２０、６２、６４、７２および７７、
（ｃ）配列番号１のアミノ酸残基３７、４２、５０、５３、５９、６４、６８、６９、７２、７３および７７、
（ｄ）配列番号１のアミノ酸残基５０、５３、５９、６２および６４、または
（ｅ）配列番号１のアミノ酸残基５９、６０、６８および７２、
を含むまたはからなる、請求項１～３のいずれか一項に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項５】
前記エピトープが、日常的な交差遮断アッセイ、アラニンスキャニング、変異分析、ペプチドブロット分析、ペプチド切断分析、結晶学的研究、ＮＭＲ分析、エピトープ切除、エピトープ抽出、および抗原の化学改変、または質量分析法によって検出される水素／重水素交換を用いて抗体に結合することが決定される、請求項１～４のいずれか一項に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項６】
前記エピトープが、γδＴ細胞の活性化エピトープである、および／または前記エピトープの結合が、γδ　ＴＣＲ活性に活性化効果を有す、請求項１～５のいずれか一項に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項７】
前記エピトープの結合が、
（ａ）γδ細胞集合体の拡大を刺激する、および／または
（ｂ）少なくとも１つのＴＣＲ機能を刺激する、
請求項６に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項８】
前記少なくとも１つのＴＣＲ機能が、細胞脱顆粒、ＴＣＲ下方調節、細胞傷害性、増殖、動員、生存率の増加または枯渇に対する抵抗性、細胞内シグナル伝達、サイトカインもしくは増殖因子分泌、表現型変化、または遺伝子発現の変化を含む、請求項７に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項９】
前記エピトープの結合が、γδ１＋Ｔ細胞集合体の拡大を刺激する、および／またはγδＴ細胞死滅を活性化する、請求項６に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１０】
前記エピトープが、少なくとも、γδ　ＴＣＲのＶδ１鎖の１つの細胞外、可溶性、親水性、外部または細胞質部分からなる、請求項１～９のいずれか一項に記載のヒトの単離さ

れた抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１１】
単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片であって、
配列番号２～２５のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ３、
配列番号２６～３７および配列Ａ１～Ａ１２（表２の）のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ２、ならびに／または
配列番号３８～６１のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ１
のうちの１つ以上を含む、単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１２】
（ａ）配列番号２の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２６の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３８の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域、
（ｂ）配列番号３の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２７の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３９の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域、
（ｃ）配列番号４の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２８の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号４０の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域、
（ｄ）配列番号１４の配列を含むＣＤＲ３と、アミノ酸配列ＶＡＳを含むＣＤＲ２と、配列番号５０の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域、
（ｅ）配列番号１５の配列を含むＣＤＲ３と、アミノ酸配列ＹＤＳを含むＣＤＲ２と、配列番号５１の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域、または
（ｆ）配列番号１６の配列を含むＣＤＲ３と、アミノ酸配列ＤＡＳを含むＣＤＲ２と、配列番号５２の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域、
を含む、請求項１１に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１３】
配列番号６２～８５のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１４】
（ａ）配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＬ領域、
（ｂ）配列番号６３のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７５のアミノ酸配列を含むＶＬ領域、または
（ｃ）配列番号６４のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＬ領域、
を含む、請求項１３に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１５】
前記抗Ｖδ１抗体またはその断片が、ＶＨ領域と、ＶＬ領域と、を含み、前記ＶＨ領域およびＶＬ領域が、リンカーによって連結されている、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１６】
前記リンカーが、ポリペプチドリンカーである、請求項１５に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１７】
表面プラズモン共鳴によって測定される場合、１．５×１０$^{-7}$Ｍ未満の結合親和性（ＫＤ）で、γδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の可変デルタ１（Ｖδ１）鎖に結合する、請求項１～１６のいずれか一項に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項１８】
ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、可変ドメイン、ダイアボディ、ミニボディ、または全長抗体である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

【請求項１９】
可変ドメインが、ＶＨまたはＶＬである、請求項１８に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２０】
ｓｃＦｖまたは全長抗体である、請求項１８に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２１】
全長抗体が、ＩｇＧ１である、請求項２０に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２２】
配列番号１１１～１２２のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２０または２１に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２３】
（ａ）配列番号１１１、
（ｂ）配列番号１１２、または
（ｃ）配列番号１１６、を含む、
請求項２２に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２４】
前記抗体が多重特異性で少なくとも２つの標的抗原に結合し、前記少なくとも２つの標的抗原のうちの第１の標的抗原がＶδ１である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
【請求項２５】
請求項１～２４のいずれか一項に記載の抗体またはその断片を含む組成物。
【請求項２６】
薬学的に許容される希釈剤または担体とともに、請求項１～２４のいずれか一項に記載の抗体またはその断片を含む、薬学的組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３５０】
本発明の他の特徴および利点は、本明細書に提供される説明から明らかであろう。しかしながら、様々な変更および修正が当業者には明白になるので、本発明の好ましい実施形態を示す一方で、説明および特定の実施例は例示としてのみ与えられることが理解されるべきである。ここで、本発明は、以下の非限定的な実施例を使用して説明される。
本開示は、例えば、以下に関する。
［１］
ヒトの単離された抗ＴＣＲデルタ可変１（抗Ｖδ１）抗体またはその断片であって、
（ｉ）配列番号１の３～２０、および／または
（ｉｉ）配列番号１の３７～７７のアミノ酸領域内の１つ以上のアミノ酸残基を含むγδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の可変デルタ１（Ｖδ１）鎖のエピトープに結合する、ヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
［２］
前記エピトープが、配列番号１のアミノ酸残基３、５、９、１０、１２、１６、１７、２０、３７、４２、５０、５３、５９、６２、６４、６８、６９、７２、または７７のうちの少なくとも１つを含む、前記［１］に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
［３］

前記エピトープが、配列番号１のアミノ酸領域５～２０および６２～７７内の１つ以上のアミノ酸残基を含む、前記［１］または［２］記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［４］

前記エピトープが、配列番号１のアミノ酸領域５０～６４内の１つ以上のアミノ酸残基を含む、前記［１］または［２］記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［５］

前記エピトープが、配列番号１のアミノ酸領域３７～５３および５９～７７内の１つ以上のアミノ酸残基を含む、前記［１］または［２］記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［６］

前記エピトープが、γδＴ細胞の活性化エピトープである、前記［１］～［５］のいずれか一項に記載のヒトの単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［７］

単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片であって、

配列番号２～２５のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ３、

配列番号２６～３７および配列Ａ１～Ａ１２（表２の）のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ２、ならびに／または

配列番号３８～６１のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有する配列を含むＣＤＲ１のうちの１つ以上を含む、単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［８］

配列番号２の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２６の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３８の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［９］

配列番号３の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２７の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号３９の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１０］

配列番号４の配列を含むＣＤＲ３と、配列番号２８の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号４０の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＨ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１１］

配列番号１４の配列を含むＣＤＲ３と、配列Ａ１の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５０の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１２］

配列番号１５の配列を含むＣＤＲ３と、配列Ａ２の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５１の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１３］

配列番号１６の配列を含むＣＤＲ３と、配列Ａ３の配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５２の配列を含むＣＤＲ１と、を含む、ＶＬ領域を含む、前記［７］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１４］

配列番号６２～８５のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。

［１５］

配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶ

Ｌ領域と、を含む、前記［１４］に記載の単離された抗Ｖδ１抗体またはその断片。
［１６］
配列番号６３のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７５のアミノ酸配列を含むＶＬ領域と、を含む、前記［１４］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［１７］
配列番号６４のアミノ酸配列を含むＶＨ領域と、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＬ領域と、を含む、前記［１４］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［１８］
前記抗ＶδＶ１抗体またはその断片が、ＶＨ領域と、ＶＬ領域と、を含み、前記ＶＨ領域およびＶＬ領域が、ポリペプチドリンカーなどのリンカーによって連結されている、前記［７］～［１７］のいずれか一項に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［１９］
配列番号８６～９７のいずれか１つと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２０］
配列番号８６を含む、前記［１９］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２１］
配列番号８７を含む、前記［１９］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２２］
配列番号８８を含む、前記［１９］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２３］
表面プラズモン共鳴によって測定される場合、１．５×１０$^{-7}$Ｍ未満の結合親和性（ＫＤ）で、γδＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の可変デルタ１（Ｖδ１）鎖に結合する、前記［１］～［２２］のいずれか一項に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２４］
ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、可変ドメイン（例えば、ＶＨもしくはＶＬ）、ダイアボディ、ミニボディ、または全長抗体である、前記［１］～［２３］のいずれか一項に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２５］
ｓｃＦｖ、または全長抗体、例えば、ＩｇＧ１である、前記［２４］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［２６］
配列番号１１１～１２２のいずれか１つのものと少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記［２５］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体。
［２７］
配列番号１１１を含む、前記［２６］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体。
［２８］
配列番号１１２を含む、前記［２６］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体。
［２９］
配列番号１１６を含む、前記［２６］に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体。
［３０］
ヒトである、前記［７］～［２９］のいずれか一項に記載の単離された抗ＶδＶ１抗体またはその断片。
［３１］
前記［１］～［３０］のいずれか一項に記載の抗ＶδＶ１抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチド配列。
［３２］
配列番号９９～１１０と少なくとも７０％の配列同一性を有する配列を含む抗ＶδＶ１抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチド配列。
［３３］

前記［３１］または［３２］記載のポリヌクレオチド配列を含む発現ベクター。
［３４］
前記［３１］もしくは前記［３２］に記載のポリヌクレオチド配列または前記［３３］に記載の発現ベクターを含む細胞。
［３５］
前記［１］～［３０］のいずれか一項に記載の抗体またはその断片を含む組成物。
［３６］
薬学的に許容される希釈剤または担体とともに、前記［１］～［３０］のいずれか一項に記載の抗体またはその断片を含む、薬学的組成物。
［３７］
抗Ｖδ１抗体またはその断片を生成する方法であって、
（ｉ）ＴＣＲデルタ可変１（ＴＲＤＶ１）アミノ酸配列を含む一連の抗原を設計することであって、前記ＴＲＤＶ１のＣＤＲ３配列が、前記一連のすべての抗原について同じである、設計することと、
（ｉｉ）ステップ（ｉ）で設計した第１の抗原を、抗体ライブラリに曝露することと、
（ｉｉｉ）前記抗原に結合する抗体またはその断片を単離することと、
（ｉｖ）単離された前記抗体またはその断片を、ステップ（ｉ）で設計した第２の抗原に曝露することと、
（ｖ）前記第１および第２の抗原の両方に結合する抗体またはその断片を単離することと、を含む、方法。
［３８］
前記単離された抗体またはその断片を、異なるデルタ可変鎖を有するγδ　ＴＣＲを含む第２の一連の抗原、例えば、ＴＣＲデルタ可変２（ＴＲＤＶ２）またはＴＣＲデルタ可変３（ＴＲＤＶ３）に曝露することと、次いで、前記第２の一連の抗原にも結合する抗体またはその断片の選択を解除することと、をさらに含む、前記［３７］に記載の方法。
［３９］
前記一連の抗原が、ヘテロ二量体および／またはホモ二量体フォーマットである、前記［３７］または［３８］記載の方法。
［４０］
前記［３７］～［３９］のいずれか一項に記載の方法によって得られた抗体。