

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-536429

(P2019-536429A)

(43) 公表日 令和1年12月19日 (2019. 12. 19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/37 (2006.01)	C 1 2 N 15/37 Z N A	4 B 0 6 4
C 0 7 K 14/025 (2006.01)	C 0 7 K 14/025	4 B 0 6 5
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	4 C 0 7 6
C 0 7 K 14/01 (2006.01)	C 0 7 K 14/01	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/34 (2006.01)	C 1 2 N 15/34	4 C 0 8 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-514037 (P2019-514037)	(71) 出願人	519080539
(86) (22) 出願日	平成29年9月8日 (2017. 9. 8)		アタラ バイオセラピューティクス, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成31年4月19日 (2019. 4. 19)		アメリカ合衆国 94080 カリフォルニア州, サウスサンフランシスコ, スイート 900, ゲートウェイ ブルバード 611
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/050686		
(87) 国際公開番号	W02018/049165	(71) 出願人	500057995
(87) 国際公開日	平成30年3月15日 (2018. 3. 15)		ザ カウンシル オブ ザ クイーンズランド インスティテュート オブ メディカル リサーチ
(31) 優先権主張番号	62/385, 456		オーストラリア国 4029 クイーンズランド州, ハーストン, ハーストン ロード 300
(32) 優先日	平成28年9月9日 (2016. 9. 9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリオーマウイルスのための免疫療法

(57) 【要約】

がん又はポリオーマウイルス感染症の処置に有用であるポリオーマウイルスエピトープに関する方法及び組成物が本明細書において提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表1～3に列挙されたエピトープのうちの1個以上を含む単離されたタンパク質。

【請求項 2】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項1に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 3】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項1に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 4】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項1に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 5】

ペプチドが表1～3に列挙された複数のエピトープを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 6】

複数のエピトープが、表1に列挙された複数のBKVエピトープを含む、請求項5に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 7】

複数のエピトープが、表2に列挙された複数のJCVエピトープを含む、請求項5に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 8】

複数のエピトープが、表1に列挙されたBKVエピトープ及び表2に列挙されたJCVエピトープを含む、請求項5に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 9】

複数のエピトープのうちの少なくとも2個の間に介在アミノ酸配列をさらに含む、請求項5～9のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 10】

タンパク質が、対象への投与時に免疫反応を誘発することができる、請求項1～9のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 11】

エピトープが、広範囲のヒト集団を提供するように選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 12】

エピトープが、HLA-A1、-A2、-A3、-A11、-A23、-A24、-A26、-A29、-A30、-B7、-B8、-B27、-B35、-B38、-B40、-B41、-B44、-B51、-B56、-B57又は-B58に対するHLAクラスI拘束性を有する、請求項11に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 13】

エピトープが、HLA-DP、-DM、-DOA、-DOB、-DQ、又は-DRに対するHLAクラスII拘束性を有する、請求項11に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 14】

エピトープが、HLA-DRB又は-DQBに対するHLAクラスII拘束性を有する、請求項13に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 15】

単離されたタンパク質が、配列番号5、6、36、41及び42に記載されるエピトープアミノ酸配列を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 16】

単離されたタンパク質が、配列番号5、6、36、41及び42に記載されるエピトープアミノ酸配列から本質的になる、請求項1～8のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

単離されたタンパク質が、配列番号5、6、36、41及び42に記載されるエピトープアミノ酸配列からなる、請求項1～8のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 1 8】

単離されたタンパク質が、メルケル細胞ウイルス(MCV)由来の1個以上のエピトープをさらに含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 1 9】

非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープをさらに含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質。

【請求項 2 0】

非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープが、アデノウイルス(ADV)、エプスタインバーウイルス(EBV)又はサイトメガロウイルス(CMV)由来の1個以上のエピトープを含む、請求項19に記載の単離されたタンパク質。

10

【請求項 2 1】

請求項1～20のいずれかに記載の単離されたタンパク質をコードする単離された核酸。

【請求項 2 2】

請求項21に記載の単離された核酸を含む発現構築物。

【請求項 2 3】

請求項22に記載の発現構築物を含む宿主細胞。

【請求項 2 4】

請求項23に記載の宿主細胞中で単離されたタンパク質を発現させること、及び単離されたタンパク質を少なくとも部分的に精製することを含む、単離されたタンパク質を製造する方法。

20

【請求項 2 5】

請求項1～20のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項21に記載の単離された核酸を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

請求項1～20のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質、及び薬学的に許容される担体を含むワクチン組成物。

30

【請求項 2 8】

アジュバントをさらに含む、請求項27に記載のワクチン組成物。

【請求項 2 9】

請求項25若しくは請求項26に記載の医薬組成物、又は請求項27若しくは請求項28に記載のワクチン組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス感染症を処置又は予防する方法。

【請求項 3 0】

ポリオーマウイルス感染症がBKウイルス(BKV)感染症である、請求項29に記載の方法。

【請求項 3 1】

ポリオーマウイルス感染症がJCウイルス(JCV)感染症である、請求項29に記載の方法。

40

【請求項 3 2】

ポリオーマウイルス感染症がメルケル細胞ウイルス(MCV)感染症である、請求項29に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項25若しくは請求項26に記載の医薬組成物、又は請求項27若しくは請求項28に記載のワクチン組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス関連がんを処置又は予防する方法。

【請求項 3 4】

ポリオーマウイルス関連がんがBKV関連がんである、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 5】

50

ポリオーマウイルス関連がんがJCV関連がんである、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 6】

ポリオーマウイルス関連がんがMCV関連がんである、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 7】

請求項25若しくは請求項26に記載の医薬組成物、又は請求項27若しくは請求項28に記載のワクチン組成物を対象に投与することを含む、対象においてTリンパ球免疫反応を誘導する方法。

【請求項 3 8】

養子免疫療法のためにBKウイルス特異的Tリンパ球を増殖させる方法であって、

(i)対象から単離された1つ以上の細胞を請求項1～20のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質と接触させること、及び

(ii)BKウイルス特異的Tリンパ球が前記1つ以上の細胞から増殖するような条件下で1つ以上の細胞を培養すること

を含む方法。

【請求項 3 9】

養子免疫療法のためにJCウイルス特異的Tリンパ球を増殖させる方法であって、

(i)対象から単離された1つ以上の細胞を請求項1～20のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質と接触させること、及び

(ii)JCウイルス特異的Tリンパ球が前記1つ以上の細胞から増殖するような条件下で1つ以上の細胞を培養すること

を含む方法。

【請求項 4 0】

請求項38又は請求項39に記載の増殖させたTリンパ球を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス感染症又はがんを処置又は予防する方法。

【請求項 4 1】

ポリオーマウイルス感染症がBKV感染症である、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 2】

ポリオーマウイルス感染症がJCV感染症である、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 3】

ポリオーマウイルス感染症がMCV感染症である、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 4】

請求項38又は請求項39に記載の増殖させたBKウイルス特異的Tリンパ球を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス関連がんを処置又は予防する方法。

【請求項 4 5】

ポリオーマウイルス関連がんがBKV関連がんである、請求項44に記載の方法。

【請求項 4 6】

ポリオーマウイルス関連がんがJCV関連がんである、請求項44に記載の方法。

【請求項 4 7】

ポリオーマウイルス関連がんがMCV関連がんである、請求項44に記載の方法。

【請求項 4 8】

対象から単離されたTリンパ球を請求項1～20のいずれか一項に記載の単離されたタンパク質と接触させることによって、BKV特異的Tリンパ球の存在を検出することを含む、対象においてBKウイルス感染を検出する方法。

【請求項 4 9】

請求項29又は47に記載の方法に従って、対象においてBKウイルス感染症を処置することをさらに含む、請求項48に記載の方法。

【請求項 5 0】

対象が哺乳動物である、請求項29～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

対象がヒトである、請求項50に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 2】

対象が免疫不全である、請求項29～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

表1～3に列挙された1個以上のエピトープを認識するT細胞受容体(TCR)を含む細胞傷害性T細胞(CTL)を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象においてがんを処置又は予防する方法。

【請求項 5 4】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項53又は請求項54に記載の方法。

【請求項 5 6】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項53～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

がんがポリオーマウイルス関連がんである、請求項53～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

ポリオーマウイルスがBKウイルス(BKV)である、請求項57に記載の方法。

【請求項 5 9】

ポリオーマウイルスがJCウイルス(JCV)である、請求項57に記載の方法。

【請求項 6 0】

ポリオーマウイルスがメルケル細胞ウイルス(MCV)である、請求項57に記載の方法。

【請求項 6 1】

表1～3に列挙された1個以上のエピトープを認識するT細胞受容体(TCR)を含む細胞傷害性T細胞(CTL)を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス感染症を処置又は予防する方法。

【請求項 6 2】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項61に記載の方法。

【請求項 6 3】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項61又は請求項62に記載の方法。

【請求項 6 4】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項61～63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

ポリオーマウイルスがBKウイルス(BKV)である、請求項61～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

ポリオーマウイルスがJCウイルス(JCV)である、請求項61～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

ポリオーマウイルスがメルケル細胞ウイルス(MCV)である、請求項61～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

TCRが、2つ以上のポリオーマウイルスによって共有されるエピトープを認識する、請求項53～67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

10

20

30

40

50

共有されるエピトープが、少なくとも2つのポリオーマウイルス間の配列相同性の領域を含み、配列相同性の領域がエピトープ配列の全長にわたって少なくとも3つのアミノ酸である、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 0】

2つのポリオーマウイルスがBKV及びJCVである、請求項68又は69に記載の方法。

【請求項 7 1】

TCRの少なくとも1つがBKV又はJCV由来のVP1エピトープを認識する、請求項53～70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

TCRの少なくとも1つがBKV又はJCV由来のLTAエピトープを認識する、請求項53～71のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 7 3】

TCRの少なくとも1つがBKV又はJCV由来のSTAエピトープを認識する、請求項53～72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも2個を認識するTCRを集合的に含む、請求項53～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも5個を認識するTCRを集合的に含む、請求項74に記載の方法。

20

【請求項 7 6】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも10個を認識するTCRを集合的に含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 7】

CTLが、表1～3又は2に列挙されたエピトープのうちの少なくとも15個を認識するTCRを集合的に含む、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも20個を認識するTCRを集合的に含む、請求項77に記載の方法。

【請求項 7 9】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも25個を認識するTCRを集合的に含む、請求項78に記載の方法。

30

【請求項 8 0】

CTLが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも30個を認識するTCRを集合的に含む、請求項79に記載の方法。

【請求項 8 1】

CTLが、MCVエピトープを認識するTCRを集合的に含む、請求項53～80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

TCRが、少なくとも2つの異なるウイルス由来のエピトープを集合的に認識する、請求項53～81のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 8 3】

TCRが、少なくとも3つの異なるウイルス由来のエピトープを集合的に認識する、請求項82に記載の方法。

【請求項 8 4】

TCRが、少なくとも4つの異なるウイルス由来のエピトープを集合的に認識する、請求項83に記載の方法。

【請求項 8 5】

TCRが、少なくとも5つの異なるウイルス由来のエピトープを集合的に認識する、請求項84に記載の方法。

50

【請求項 8 6】

TCRが、非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープを集合的に認識する、請求項53～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープが、アデノウイルス(ADV)、エプスタインバーウイルス(EBV)又はサイトメガロウイルス(CMV)由来の1個以上のエピトープを含む、請求項86に記載の方法。

【請求項 8 8】

対象が、1個以上のエピトープが拘束されているヒト白血球抗原(HLA)を発現する、請求項53～87のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8 9】

CTLが対象に対して自家である、請求項53～88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

CTLが対象に対して自家でない、請求項53～88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

CTLがCTLライブラリー又はバンクから得られる、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 2】

対象が免疫不全である、請求項53～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

表1～3に列挙された1個以上のエピトープを含むポリオーマウイルスペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)とCTLを接触させることを含む、ポリオーマウイルス特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の増殖を誘導する方法。

20

【請求項 9 4】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項93に記載の方法。

【請求項 9 5】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項93又は請求項94記載の方法。

【請求項 9 6】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項93～95のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 7】

CTLがインビトロでAPCと接触される、請求項93～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 8】

ポリオーマウイルス特異的CTLが2つ以上のポリオーマウイルスに特異的である、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

2つ以上のポリオーマウイルスが、2つ以上のBKV、JCV及びMKVを含む、請求項98に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

40

1個以上のエピトープが、非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープを含む、請求項93～99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープが、アデノウイルス(ADV)、エプスタインバーウイルス(EBV)又はサイトメガロウイルス(CMV)由来の1個以上のエピトープを含む、請求項100に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

CTLが、1つ以上のサイトカインの存在下でAPCに接触される、請求項93～101のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

50

APCがB細胞を含む、請求項93～102のいずれか一項に記載の方法。

【請求項104】

APCが抗原提示T細胞を含む、請求項93～103のいずれか一項に記載の方法。

【請求項105】

APCが樹状細胞を含む、請求項93～104のいずれか一項に記載の方法。

【請求項106】

APCがaK562細胞を含む、請求項93～105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項107】

CTLが、末梢血単核球(PBMC)の試料由来である、請求項93～106のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項108】

表1～3に列挙された1個以上のエピトープを含むワクチン組成物を対象に投与することを含む、対象においてがんを処置又は予防する方法。

【請求項109】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項108に記載の方法。

【請求項110】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項108又は請求項109に記載の方法。

【請求項111】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項108～110のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項112】

がんがポリオーマウイルス関連がんである、請求項108～111のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

ポリオーマウイルスがBKウイルス(BKV)である、請求項112に記載の方法。

【請求項114】

ポリオーマウイルスがJCウイルス(JCV)である、請求項112に記載の方法。

【請求項115】

ポリオーマウイルスがメルケル細胞ウイルス(MCV)である、請求項112に記載の方法。

30

【請求項116】

表1～3に列挙された1個以上のエピトープを含むワクチン組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス感染症を処置又は予防する方法。

【請求項117】

1個以上のエピトープが、表1に列挙されたBKウイルス(BKV)エピトープを含む、請求項116に記載の方法。

【請求項118】

1個以上のエピトープが、表2に列挙されたJCウイルス(JCV)エピトープを含む、請求項116又は請求項117に記載の方法。

40

【請求項119】

1個以上のエピトープが、表3によるハイブリッドエピトープを含む、請求項116～118のいずれか一項に記載の方法。

【請求項120】

ポリオーマウイルスがBKウイルス(BKV)である、請求項116～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項121】

ポリオーマウイルスがJCウイルス(JCV)である、請求項116～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項122】

50

ポリオーマウイルスがメルケル細胞ウイルス(MCV)である、請求項116～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

1個以上のエピトープが、2つ以上のポリオーマウイルスによって共有されるエピトープを含む、請求項108～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

共有されるエピトープが、少なくとも2つのポリオーマウイルス間の配列相同性の領域を含み、配列相同性の領域がエピトープ配列の全長にわたって少なくとも3つのアミノ酸である、請求項123に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

2つのポリオーマウイルスがBKV及びJCVである、請求項123又は124に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

ワクチン組成物が、非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープをさらに含む、請求項108～125のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

非ポリオーマウイルス由来の1個以上のエピトープが、アデノウイルス(ADV)、エプスタインバーウイルス(EBV)又はサイトメガロウイルス(CMV)由来の1個以上のエピトープを含む、請求項126に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも2個を含む、請求項108～127のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも5個を含む、請求項128に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも10個を含む、請求項129に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも15個を含む、請求項130に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも20個を含む、請求項131に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

1個以上のエピトープが、表1～3に列挙されたエピトープのうちの少なくとも25個を含む、請求項132に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

対象が、1個以上のエピトープが拘束されているヒト白血球抗原(HLA)を発現する、請求項108～133のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

ワクチン組成物がアジュバントをさらに含む、請求項108～134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

対象が免疫不全である、請求項108～135のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

対象がヒトである、請求項53～136のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

細胞がIL-21の存在下で培養される、請求項38又は39に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

IL-21が約30ng/mlの濃度で存在する、請求項138に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4 0】

IL-21の存在下でCTLを培養することをさらに含む、請求項93～107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

IL-21が約30ng/mlの濃度で存在する、請求項140に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2016年9月9日に出願された 10
米国仮特許出願第62/385456号に対する優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ポリオーマウイルスは、広範囲の哺乳動物種に感染する遍在性ウイルスである。現在、
BKポリオーマウイルス(BKV)、ジョンカニンガム(John Cunningham)ポリオーマウイルス(J
CV)、及びメルケル(Merkel)細胞ポリオーマウイルス(MCV)を含む、12を超える異なるヒト
ポリオーマウイルス種が同定されている。

【0 0 0 3】

免疫反応性の宿主において臨床的に明らかな疾患は一般に稀であるが、ほとんどのヒト
ポリオーマウイルス疾患は小児期にかかる。BKウイルス及びJCVウイルスは、典型的には 20
、リンパ系器官、神経組織、及び腎臓に潜在的な潜伏状態で残る。しかしながら、免疫抑
制の状況下では、JCVとBKVの両方が再活性化するので、重大な臓器疾患に進行する可能性
がある。例えば、BKVは尿路上皮向性(urotheliotropic)であり、BKVの再活性化はBKポリ
オーマウイルス関連腎症として公知である間質性腎炎の形態を引き起こし、これは典型的
には、早期に認識されない場合、高い移植片喪失と関連する。神経向性JCウイルスは脳に
侵入し、死亡率が高い中枢神経系の脱髄性疾患である進行性の多巣性白質脳症を引き起こ
す可能性がある。種々のポリオーマウイルスがまた、異なる形態のがんと関連している。
例えば、MCVは、稀ではあるが攻撃的な皮膚がんの形態であるメルケル細胞がんに関連し
ている。ポリオーマウイルスの処置に有効な抗ウイルス剤は知られていない。したがって
、ポリオーマウイルス感染症及び/又はポリオーマウイルス関連がんを処置及び予防する 30
ための新しい治療法が必要とされる。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

Tリンパ球(例えば、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)及び/又はヘルパーTリンパ球)によって
認識され、ポリオーマウイルス感染症(例えば、BKV、JCV、若しくはMCVウイルス感染症)
、及び/又はがん(例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えば、BKV、JCV、若しくはMC
V関連がん)の予防及び/又は処置に有用であるポリオーマウイルスエピトープ(例えば、表
1、2、3、4及び/又は5に列挙されるエピトープ)に関する組成物及び方法が、本明細書に
おいて提供される。一部の実施形態では、組成物及び方法は、BKVエピトープ(例えば、表
1に列挙されるエピトープ)に関する。一部の実施形態では、本明細書において提供される 40
組成物及び方法は、JCVエピトープ(例えば、表2に列挙されるエピトープ)に関する。一部
の実施形態では、組成物及び方法は、ウイルス株内及び/又は関連ウイルス株にわたって
見出される配列変異を組み込んだハイブリッドエピトープ(例えば、表3に列挙されるエピ
トープ)に関する。

【0 0 0 5】

特定の態様では、1つ以上のBKV抗原由来の1個以上のエピトープ(例えば、LTA、STA若し
くはVP1ウイルス抗原由来のエピトープ、例えば、表1に列挙されるエピトープ)、1つ以上
のJCV抗原由来の1個以上のエピトープ(例えば、LTA、STA若しくはVP1ウイルス抗原由来の
エピトープ、例えば、表2に列挙されるエピトープ)、及び/又は1個以上のハイブリッドエ
ピトープ(例えば、表3に列挙されるエピトープ)を含むタンパク質(例えば、単離されたタ 50

ンパク質)である。一部の実施形態では、ポリペプチドは、複数のこのようなエピトープを含む。一部の実施形態では、ポリペプチドは、複数のエピトープのうちの少なくとも2個の間に介在アミノ酸配列をさらに含む。一部の実施形態では、タンパク質は、対象(例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象)への投与時に免疫反応を誘発することができる。

【0006】

一部の実施形態では、エピトープは、広範囲のヒト集団を提供するように選択される。一部の実施形態では、エピトープは、HLA-A1、-A2、-A3、-A11、-A23、-A24、-A26、-A29、-A30、-B7、-B8、-B27、-B35、-B38、-B40、-B41、-B44、-B51、-B56、-B57又は-B58に対するHLAクラスI拘束性を有する。一部の実施形態では、エピトープは、HLA-DP、-DM、-DOA、-DOB、-DQ、又は-DRに対するHLAクラスII拘束性を有する。一部の実施形態では、エピトープは、HLA-DRB又は-DQBに対するHLAクラスII拘束性を有する。一部の実施形態では、タンパク質は、配列番号5、6、36、41及び42に記載されるエピトープアミノ酸配列を含む、それから本質的になる又はそれからなる。一部の実施形態では、本明細書において提供されるタンパク質を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

10

【0007】

特定の態様では、本明細書に開示されるタンパク質をコードする核酸(例えば、単離された核酸)が本明細書において提供される。一部の実施形態では、このような核酸を含む発現構築物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、このような発現構築物を含む宿主細胞が本明細書において提供される。特定の態様では、本明細書において提供される宿主細胞中で単離されたタンパク質を発現させること、及び単離されたタンパク質を少なくとも部分的に精製することを含む、単離されたタンパク質を製造する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、本明細書において提供される核酸を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

20

【0008】

特定の態様では、HLA(例えば、クラスI HLA、クラスII HLA)上に提示された本明細書に記載されるエピトープに特異的に結合するT細胞受容体(TCR)を含むTリンパ球(例えば、単離されたTリンパ球、CD4+Tリンパ球、CD8+Tリンパ球)が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、養子免疫療法のためにBKウイルス特異的Tリンパ球を増殖させる方法であって、(i)1つ以上の細胞がTリンパ球を含む、対象から単離された1つ以上の細胞を、本明細書において提供されるエピトープを提示する抗原提示抗原と接触させること、及び(ii)BKウイルス特異的Tリンパ球が前記1つ以上の細胞から増殖するような条件下で1つ以上の細胞を培養することを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、1つ以上の細胞を培養することは、IL-21の存在下で行われる。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30ng/mlのIL-21の存在下で培養される。一部の実施形態では、細胞は、30、35、40、45、50、60、70、80、90又は100ng/ml以下のIL-21中で培養される。一部の実施形態では、細胞は、10~50、20~40、25~35、又は約30ng/mlのIL-21中で培養される。一部の実施形態では、細胞は、30ng/mlのIL-21中で培養される。特定の実施形態では、IL-21の非存在下での増殖と比較して、IL-21の存在下での増殖は、増殖させたTリンパ球集団において、ポリオーマウイルス特異的CD4 T細胞の絶対数に対するポリオーマウイルス特異的CD8 T細胞の絶対数の比の増加をもたらす。

30

40

【0009】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるタンパク質、核酸、T細胞又は医薬組成物を対象に投与することを含む、ポリオーマウイルス感染症(例えば、BKV、JCV若しくはMCV感染症)を処置又は予防する方法、及び/或いはポリオーマウイルス関連がん(例えば、BKV関連がん、JCV関連がん若しくはMCV関連がん)を処置する方法、及び/或いは対象においてTリンパ球免疫反応を誘導する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は免疫不全である。

50

【 0 0 1 0 】

特定の態様では、対象から単離されたTリンパ球を本明細書において提供される単離されたタンパク質と接触させることによって、BKV特異的Tリンパ球の存在を検出することを含む、対象においてBKウイルス感染を検出する方法が提供される。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に記載される方法に従って、対象においてBKウイルス感染症を処置することをさらに含む。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は免疫不全である。

【 0 0 1 1 】

特定の態様では、対象においてがん(例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えば、BKV、JCV、又はMCV関連がん)を処置する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、本方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを認識するT細胞受容体(TCR)を含む細胞障害性T細胞(CTL)を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、1個以上のエピトープが拘束されているヒト白血球抗原(HLA)を発現する。一部の実施形態では、CTLは対象に対して自家である。一部の実施形態では、CTLは対象に対して自家でない。一部の実施形態では、CTLはCTLライブラリー又はバンクから得られる。一部の実施形態では、本方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを含むワクチン組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、本方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを提示する医薬組成物抗原提示細胞(APC)を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、1個以上のエピトープが拘束されているヒト白血球抗原(HLA)を発現する。

【 0 0 1 2 】

特定の態様では、対象においてポリオーマウイルス感染症(例えば、BKV、MCV、又はJCV感染症)を処置する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、対象は免疫不全である。一部の実施形態では、この方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを認識するTCRを含むCTLを含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、1個以上のエピトープが拘束されているHLAを発現する。一部の実施形態では、CTLは対象に対して自家である。一部の実施形態では、CTLは対象に対して自家でない。一部の実施形態では、CTLはCTLライブラリー又はバンクから得られる。一部の実施形態では、本方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを含むワクチン組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、本方法は、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを提示する医薬組成物抗原提示細胞(APC)を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、1個以上のエピトープが拘束されているヒト白血球抗原(HLA)を発現する。

【 0 0 1 3 】

一部の態様では、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを認識するT細胞受容体(TCR)を含むCTLの集団が、本明細書において提供される。

【 0 0 1 4 】

一部の態様では、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2

、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを提示するAPCの集団が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、及び/又は人工抗原提示細胞、例えば、aK562細胞を含む。一部の態様では、抗原提示細胞(例えば、aK562細胞)は、CD80、CD83、41BB-L、及び/又はCD86を発現する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるAPCを対象に投与することを含む、対象においてがん(例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えば、BKV、JCV、若しくはMCV関連がん)及び/又はポリオーマウイルス(例えば、BKV、JVK、若しくはMCV)感染症を処置又は予防する方法が、本明細書において提供される。

【0015】

一部の態様では、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを含むポリペプチドが本明細書において提供される。特定の態様では、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上)のエピトープを含むポリペプチドをコードする核酸分子(例えば、DNA分子又はRNA分子)が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、核酸分子はベクター(例えば、アデノウイルスベクター)である。一部の実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチド及び/又は核酸分子を含むワクチン組成物が、本明細書において提供される。

【0016】

一部の実施形態では、表1、表2及び/又は表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個若しくはそれを超える)のエピトープを提示するAPCとCTLとを接触させることを含む、ポリオーマウイルス特異的CTL(例えば、BKV特異的又はJCV特異的CTL)を生成、活性化及び/又はその増殖を誘導する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、CTLはインビトロでAPCと接触される。一部の実施形態では、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞及び/又は人工抗原提示細胞、例えば、aK562細胞を含む。一部の態様では、抗原提示細胞(例えば、aK562細胞)は、CD80、CD83、41BB-L、及び/又はCD86を発現する。一部の実施形態では、CTLは、1つ以上のサイトカインの存在下でAPCに接触される。

【0017】

一部の実施形態では、表1、表2及び/若しくは表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個若しくはそれを超える)のエピトープを含むポリペプチド、及び/又は表1、表2及び/若しくは表3に列挙された1個以上(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個若しくはそれを超える)のエピトープを含むポリペプチドをコードする核酸とAPCを接触させることを含む、本明細書において提供されるエピトープを提示するAPCを生成する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、APCは、1個以上のエピトープが拘束されているHLAを発現する。

【0018】

一部の実施形態では、1個以上のエピトープは、2つ以上のポリオーマウイルスによって共有されるエピトープを含む。一部の実施形態では、共有されるエピトープは、少なくとも2つのポリオーマウイルス間の配列相同性の領域を含み、配列相同性の領域は、エピトープ配列の全長にわたる少なくとも3、4、5、6又は7つのアミノ酸である。一部の実施形態では、2つのポリオーマウイルスは、BKV及びJCVである。一部の実施形態では、少なくとも3つのアミノ酸はLLLである。

【0019】

他の態様では、対象由来の試料(例えば、血液又は腫瘍試料)を単離すること、本明細書

10

20

30

40

50

において提供されるエピトープ又は本明細書において提供されるエピトープをコードする核酸の存在を検出することを含む、本明細書において提供される処置方法(例えば、本明細書において提供されるCTL、APC、又はワクチン組成物の投与)に適した対象を同定する方法が本明細書において提供される。特定の実施形態では、対象が、本明細書に記載される1個以上のエピトープが拘束されているHLAを発現する場合、対象は、本明細書において提供される処置方法に適しているものとして同定される。一部の実施形態では、本明細書において提供される処置方法に適しているものとして同定された対象は、その処置方法を用いて処置される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

10

【図1】BKV特異的T細胞のインビトロでの増殖を示す図である。ドットプロットは、BKV抗原を有するPBMCを増殖させた後、BKV特異的T細胞によるIFN- γ の検出可能な発現を示し、CMVは陽性対照として示される。

【図2】BKV抗原に対するT細胞応答を示す図である。グラフは、健康な個体におけるBKV抗原に対する全体的なT細胞応答を示す。

【図3】ラージT抗原(LTA)のためのペプチドマトリックス、並びにマトリックスフォーマットに従うペプチドプールの組成を示す表である。

【図4】本明細書に記載されるエピトープマッピングのプロセスを示すフローチャートである。

【図5】5つのパネルによって、HLA B*39エピトープのエピトープマッピングを示すデータである。パネルAは、STA OPPに対するCD8⁺T細胞応答についてのFACSプロットを示す。パネルBは、マトリックス上に重ねたときに応答したSTApepプール4及び10が、STA22ペプチドがプール間で共通のペプチドであることを示したことを示す。ST22刺激によるICSアッセイは、マトリックスの隣のFACSプロットに示される応答を示した。パネルCは、ST22ペプチドのいずれかの側からアミノ酸をトリミングすることによる細かいエピトープマッピングを示す。パネルDは、VHCPCMLCQLがエピトープ配列であることを示したペプチドの最も免疫原性のある部分を見るために、トリミングプロセスから応答性ペプチドが力価測定されることを示す。パネルEは、エピトープがHLA B*39拘束性であることを示すペプチド負荷されたHLA拘束性LCLを用いた抗原提示アッセイを示す。

20

【図6】BKV及びCMV特異的T細胞における転写調節因子を示すグラフである。ヒストグラムは、T bet、Eomes、グランザイムB及びパーフォリンの発現についてのCMV及びBKV特異的T細胞の比較を示す。ヒストグラム線は、図示されるようにCMV特異的T細胞及びBKV特異的T細胞における発現を示す。

30

【図7-1】プールされたBKVエピトープによる刺激後のBKV特異的T細胞のインビトロでの増殖を示す図である(表1参照)。健康な志願者からのPBMCは、合成BKVペプチドで1時間刺激され、次に異なるサイトカインの組み合わせの存在下で12~14日間培養された。これらには、IL-2(10ng/ml)、IL-21(30ng/ml)、IL7(10ng/ml)、IL12(10ng/ml)及び/又はIL15(10ng/ml)が含まれた。これらのT細胞のBKV特異性は、標準的な細胞内サイトカインアッセイを用いて評価された。

【図7-2】図7-1の続き。

40

【図8-1】BKVとJCVのLTA、STA及びVP1アミノ酸配列間のコンセンサス配列アライメントを示す図である。

【図8-2】図8-1の続き。

【図9-1】BKVとMCVのLTA、STA及びVP1アミノ酸配列間のコンセンサス配列アライメントを示す図である。

【図9-2】図9-1の続き。

【図10】IL2、又はIL2とIL21の存在下で増殖させたBKV特異的T細胞の転写因子及びエフェクター分子のプロフィールを示すグラフである。グランザイムハイ(高)細胞及びT betハイ(高)細胞の頻度は、IL-2とIL-21の存在下で増殖させた細胞においてより高かった。

50

【図 1 1】IL-2、又はIL-2とIL-21の存在下で増殖させ、BKVエピトープを用いて特異性について分析したCD4及びCD8 T細胞のIFN- γ 発現を示すグラフである。

【図 1 2】IL-2、又はIL-2とIL-21の存在下で培養した後のCD4及びCD8細胞の数を示すグラフである。IL-2とIL-21の存在下で増殖させた培養物では、IL-2単独で増殖させた培養物と比較して、BKV特異的CD4+T細胞の総数が減少した。

【図 1 3】CD8⁺とCD4⁺T細胞集団の両方におけるCD25⁺細胞の割合が、IL-2とIL-21の存在下で増殖させた細胞と比較して、IL-2単独の存在下で増殖させたT細胞において高かったことを示すグラフである。

【図 1 4】CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low}細胞(Treg細胞)上のニューロピリン1発現を示す図である。

10

【図 1 5】BKV/JCV交差反応性を示す例示的なエピトープからの代表的なIFN- γ 発現データを示す図である。

【図 1 6】JCVエピトープを用いて増殖させ、様々な濃度のJCVエピトープ又は対応するBKVエピトープを用いて回収した細胞からの代表的なIFN- γ 発現データを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

一般

Tリンパ球(例えば、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)及び/又はヘルパーTリンパ球)によって認識され、ポリオーマウイルス感染症(例えば、BKV、JCV、若しくはMCVウイルス感染症)、及び/又はがん(例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えば、BKV、JCV、若しくはMCV関連がん)の予防及び/又は処置に有用である、ポリオーマウイルスエピトープ(例えば、表1、2、3、4及び/又は5に列挙されたエピトープ)に関する組成物及び方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、組成物及び方法は、BKVエピトープ(例えば、表1に列挙されたエピトープ)に関する。一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物及び方法は、JCVエピトープ(例えば、表2に列挙されたエピトープ)に関する。一部の実施形態では、組成物及び方法は、BKV及びJCVエピトープ(例えば、表3に列挙されたエピトープ)内又はそれをわたって見出される変異を包含するハイブリッドエピトープに関する。

20

【0022】

定義

便宜上、本明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここに集める。

30

【0023】

冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、本明細書において、その冠詞の文法的目的語の1つ又は1つ超(すなわち、少なくとも1つ)を指すために使用される。例として、「1つの要素」とは、1つの要素又は1を超える要素を意味する。

【0024】

本明細書で使用する時、用語「投与する」とは、医薬品又は組成物を対象に提供することを意味し、限定されないが、医療従事者による投与及び自己投与が含まれる。このような薬剤には、例えば、本明細書に記載のペプチド、本明細書において提供される抗原提示細胞及び/又は本明細書において提供されるCTLが含有され得る。

40

【0025】

用語「アミノ酸」とは、アミノ官能基と酸官能基の両方を含み、天然アミノ酸のポリマーに含まれることができる天然又は合成のすべての分子を包含するものとする。例示的なアミノ酸としては、天然アミノ酸、その類似体、誘導体及び同族体、変異体側鎖を有するアミノ酸類似体、並びに上記のいずれかのすべての立体異性体が挙げられる。

【0026】

「結合する」又は「相互作用する」という用語は、例えば生理学的条件下での静電相互作用、疎水性相互作用、イオン性相互作用及び/又は水素結合相互作用による、2つの分子間、例えば、TCRとペプチド/HLAとの間の、安定な会合(association)であり得る、会合を

50

指す。TCRは、T細胞エピトープが適当なHLA上に提示されたときに結合することができるT細胞エピトープを「認識する」。

【0027】

「生物学的試料」、「組織試料」、又は単に「試料」という用語は、それぞれ、対象の組織から得られた細胞の集合体を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結された及び/又は保存された臓器、組織試料、生検又は吸引物からのような固体組織、血液又は任意の血液成分、血清、血液、体液、例えば、脊髄液、羊水、腹水又は間質液、尿、唾液、糞便、涙液、又は対象の妊娠若しくは発生の任意の時点からの細胞であり得る。

【0028】

本明細書で使用する時、用語「がん」には、限定されないが、固形腫瘍及び血液由来腫瘍が含まれる。がんという用語は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液及び血管の疾患を含む。用語「がん」は、原発性がん及び転移性がんをさらに包含する。

【0029】

本明細書で使用する時、用語「相同」とは、同じ配列鎖の2つの領域間又は2つの異なる配列鎖の領域間の配列類似性（例えば、核酸又はアミノ酸配列）を指す。用語「相同」は、同じ配列鎖の2つの領域間又は2つの異なる配列鎖の領域間の配列類似性を指すためにも用いられる。例えば、両方の領域におけるアミノ酸残基の位置が同じアミノ酸残基で占められている場合、これらの領域はその位置において相同である。第1の領域は、各領域の少なくとも1つのヌクレオチド残基位置が同じ残基で占められている場合に、第2の領域と相同である。2つの領域間の相同性は、同じヌクレオチド又はアミノ酸残基で占められた2つの領域のヌクレオチド又はアミノ酸残基位置の割合（比率）に関して表される。例えば、ヌクレオチド配列5'-ATTGCC-3'を有する領域と、配列5'-TATGGC-3'を有する領域は、50%の相同性を有する。好ましくは、第1の領域は第1の部分を含み、第2の領域は第2の部分を含み、それによりこれらの部分のそれぞれの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、少なくとも約90%、又は少なくとも約95%のヌクレオチド残基位置が同じヌクレオチド残基で占められる。より好ましくは、これらの部分のそれぞれの全てのヌクレオチド残基位置が同じヌクレオチド残基で占められる。

【0030】

用語「単離された」とは、その天然状態から取り出された又はそうでなければヒトの操作に供された材料を指す。単離された材料は、その天然状態では通常それが付随する成分を実質的に又は本質的に含まない、あるいはその天然状態では通常それが付随する成分と共に人工状態となるように操作され得る。

【0031】

用語「ペプチド」とは、特定の実施形態において、組換えDNA若しくはRNAから調製されるペプチド若しくはポリペプチド、又は合成起源のペプチド若しくはポリペプチド、又はそれらの何らかの組み合わせを指し、(1)天然に通常見られるタンパク質とは会合しない、(2)それが通常存在する細胞から単離されている、(3)同じ細胞供給源からの他のタンパク質を含まずに単離されている、(4)異なる種由来の細胞によって発現される、又は(5)天然には生じないものである。

【0032】

用語「エピトープ」とは、抗体又はTCRに特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、分子の化学的に活性な表面基、例えば、アミノ酸又は糖側鎖からなる。特定のエピトープは、抗体が結合することができるアミノ酸の特定の配列によって規定することができる。

【0033】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わないで、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した薬剤、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

【0034】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される担体」という語句は、薬剤を1つの臓器若しくは生体の部分から別の臓器若しくは生体の部分に運ぶか又は輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒をカプセル化している材料などを意味する。それぞれの担体は、製剤の他の成分と相溶性を有し、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料の一部の例としては、以下が挙げられる：(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース、(2)デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、(3)セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)粉末状トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えば、カカオバター及び坐薬ワックス、(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油、(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール、(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)発熱物質不含水、(17)等張性生理食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝化溶液、(21)ポリエステル、ポリカーボネート及び/又はポリ無水物、及び(22)医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質。

10

20

30

40

50

【0035】

「ポリヌクレオチド」及び「核酸」なる語は互換的に用いられる。それらは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド又はそれらの類似体のいずれであれ、任意の長さのヌクレオチドの重合形態を指す。ポリヌクレオチドは任意の三次元構造を有してもよく、任意の機能を果たしうる。以下のものはポリヌクレオチドの非限定的な例である：遺伝子又は遺伝子断片のコード又は非コード領域、連鎖解析から定められる遺伝子座、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA (mRNA)、トランスファーRNA、リボソームRNA、リボザイム、cDNA、組換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離DNA、任意の配列の単離RNA、核酸プローブ及びプライマー。ポリヌクレオチドは修飾ヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体を含む。ヌクレオチド構造に対する修飾は、存在する場合には、重合体の構築の前又は後で施されうる。ポリヌクレオチドは、例えば標識成分との結合（コンジュゲート化）によって、さらに修飾されうる。本明細書で提供されている全ての核酸配列において、UヌクレオチドはTヌクレオチドと交換可能である。

【0036】

本明細書で使用する時、状態を「予防する」治療薬は、障害又は状態の発症前に統計試料 (statistical sample) に投与された場合、処置されていない対照試料と比較して、処置された試料における障害若しくは状態の発生を低下させ、又は処置されていない対照試料と比較して、障害若しくは状態の1つ以上の症状の発症を遅延させるか若しくはその重症度を低下させる化合物を指す。

【0037】

本明細書で使用する時、「特異的結合」とは、抗体が所定の抗原に結合する能力又はペプチドがその所定の結合パートナーに結合する能力を指す。典型的には、抗体又はペプチドは、約 10^{-7} M以下の K_D に相当するアフィニティでその所定の抗原又は結合パートナーに特異的に結合し、そして非特異的かつ無関係の抗原/結合パートナー（例えば、BSA、カゼイン）への結合に対するアフィニティよりも少なくとも10倍小さい、少なくとも100倍小さい、又は少なくとも1000倍小さいアフィニティ（ K_D により表されるようなもの）で所定の抗原/結合パートナーに結合する。

【0038】

本明細書で使用する時、用語「対象」は、処置又は治療のために選択されたヒト又は非ヒト動物を意味する。

【0039】

本明細書で使用される「治療有効量」及び「有効量」という語句は、任意の医学的処置に適用可能な合理的な利益/リスク比で、対象の少なくとも、細胞の部分集団において所望の治療効果を生じさせるのに有効な薬剤の量を意味する。

【0040】

対象において疾患を「処置（治療）する」又は疾患を有する対象を「処置（治療）する」とは、疾患の少なくとも1つの症状が減少する又は悪化するのを妨げるように、対象に医薬的処置、例えば薬物の投与を施すことを指す。

【0041】

用語「ベクター」とは、それによって生物、細胞又は細胞成分間で核酸を増殖及び/又は移動させることができる手段を指す。ベクターとしては、プラスミド、ウイルス、バクテリオファージ、プロウイルス、ファージミド、トランスポゾン、及び人工染色体などが挙げられ、これらは自律的に複製することができてもできなくてもよく、又は宿主細胞の染色体に組み込まれてもよい。

10

【0042】

エピトープ

いくつかの実施形態において、HLA上に提示された場合にCTLにより認識される、BKVエピトープ、JCVエピトープ、MCVエピトープ、及び/又はBKV、JCV及び/若しくはMCVエピトープ間で相同である配列を含むエピトープに関連する方法及び組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のエピトープは、ポリオーマウイルス感染（例えば、BKV、JCV若しくはMCVウイルス感染）及び/又はがん（例えば、本明細書に提供されるエピトープを発現するポリオーマウイルス関連がん）の予防及び/又は処置において有用、並びに/あるいはポリオーマウイルス感染（例えば、BKV、JCV若しくはMCVウイルス感染）及び/又はがん（例えば、本明細書に提供されるエピトープを発現するポリオーマウイルス関連がん）の予防及び/又は処置に有用な医薬剤（例えばCTL及び/又はAPC）の生成のために有用である。いくつかの実施形態において、エピトープは、表1に列挙されるBKVエピトープ、及び/又は表2に列挙されるJCVエピトープである。一部の実施形態において、エピトープは、BKVエピトープと相同JCVエピトープ由来のアミノ酸、並びに/又は異なるBKV若しくはJCV（ここに適当な名称を挿入）内で見出されるアミノ酸変異体を含むハイブリッドエピトープである。例示的なハイブリッドエピトープは表3に列挙される。一部の実施形態において、本明細書において提供される組成物及び方法は、さらにMCVエピトープ（例えば、表1～3に列挙されたエピトープに相同なMCVエピトープ）を含む。一部の実施形態において、本明細書において提供される組成物及び方法は、さらに別のウイルス（例えばEBV、CMV、若しくはADV）からのエピトープに関する。一部の実施形態において、エピトープはHLAクラスI拘束性T細胞エピトープである。他の実施形態において、エピトープはHLAクラスII拘束性T細胞エピトープである。

20

30

【0043】

【表 1】

表1: 例示的なBKV HLAクラスI及びクラスII拘束性T細胞エピトープ

エピトープ	抗原	HLA拘束性	配列番号
DSQHSTPPK	LTA	A*11	1
AVDTVLAKK	LTA	A*11	2
CYCIDCFTQ	STA	A*24	3
LPLMRKAYL	LTA/STA	B*07/B*08	4
FPLCPDTLY	STA	B*35	5
TLYCKEWPI	STA	B*35	6
EPL(V/G)W(K/I)DCY	STA	B*35	7
VHCPCLCQL	STA	B*39	8
NREESMELMDL	LTA/STA	B*40	9
MELMDLLGL	LTA/STA	B*40	10
FFAVGGDPLEM	STA	B*40	11
YCIDCFT(Q/E)W	STA	B*57	12
TPHRHRVSA	LTA	B*56	13
LLLGMYLEF	LTA	A*29	14
V(F/L)LLLGMYLEF	LTA	A*23	15
IEESI(Q/H)GGL	LTA	B*40	16
TEV(I/M)GITSML	VP1	B*40	17
ARIPLPNL	VP1	B*27	18
VKNPYPIFLL	VP1	Cw*07	19
QAVDTVLAKK	LTA	A*11	20
MLT(E/D)RFNHIL	LTA	A*02	21
LLLIWFRPV	LTA	A*02:01	22
AIT(E/Q)VECFL	VP1	A*02:01	23
(R/K)LDSEISMY	LTA	A*01	24
SVKVNLEKH	LTA	A*03	25
AYLR(K/R)CKEF	LTA	A*24	26

10

20

30

(N)ILMWEAVTL	VP1	A*02	27
LPGDPDMIRYIDRQG	VP1	A24/A29/B7/B39	28
LEVKTGVDAITEVEC	VP1	A24/A29/B7/B39	29
DICGLF(T/I)NSSGTQQW	VP1	A24/A29/B7/B39	30
ESQVEEVRFVDGTEQ	VP1	A24/A29/B7/B39	31
GTQQWRGLARYFKIR	VP1	DRB1*11/8	32
RGLARYFKIRLRKRS	VP1	DRB1*11	33
RKAYLRKCKEFHPDK	LTA	DRB1*13	34
WDEDLFCHEDMFASD	LTA	DQB5*01	35
CFTQWFGDLTEETL	STA	DRB1*03/04	36
GGDEDKMKRMNTLYK	LTA/STA	DRB1*13	37
KMKRMNTLYKKMEQD	LTA/STA	DRB1*13	38
FNVPKRRYWLFKGPI	LTA	DRB1*15	39
RRYWLFKGPIDSGKT	LTA	DRB1*15	40
VGPLCKADSLYVSAA	VP1	ND*	41
AYLDKNNAYPVECWI	VP1	ND*	42
DMIRYIDRQGLQTK	VP1	ND*	43
SQHSTPPKK	LTA	A*11	121
FPLCPDTLYC	STA	B*35	122
LLIKGGVEV	ND*	ND*	123

*ND: 規定されていない

10

20

30

【 0 0 4 4 】

【表 2】

表2: BKVエピトープ配列に相同なJCV由来の例示的なエピトープ配列

エピトープ*	抗原	HLA拘束性	配列番号:
<u>K</u> S(Q/R)HSTPP(K/R)K	LTA	A*11	44
AVDTV <u>A</u> AK <u>Q</u>	LTA	A*11	45
CYC <u>F</u> DC <u>F</u> RQ	STA	A*24	46
<u>I</u> PV <u>M</u> RKAYL	LTA/STA	B*07/B*08	47
FPP <u>N</u> SDTLY	STA	B*35	48
<u>F</u> LYCKEW <u>P</u> N	STA	B*35	49
<u>S</u> PLV(W/R)IDCY	STA	B*35	50
VHCPC <u>L</u> MC <u>M</u> L	STA	B*39	51
NREESMELMDLL	LTA/STA	B*40	52
MELMDLLGL	LTA/STA	B*40	53
FFSVGGAELEL	VP1	B*40	54
YC <u>F</u> DC <u>F</u> R <u>Q</u> W	STA	B*57	55
TPHRHRVSA	LTA	B*56	56
LL <u>M</u> GMYL <u>D</u> F	LTA	A*29	57
VFLMGMYL <u>D</u> F	LTA	A*23	58
<u>V</u> E(E/G)SIQGGGL	LTA	B*40	59
TEV(I/L) <u>G</u> VT <u>L</u> M <u>N</u>	VP1	B*40	60
ARIPLPNLN	VP1	B*27	61
VKNPYISFLL	VP1	Cw*07	62
LPGDPM <u>M</u> RY <u>V</u> D <u>K</u> Y <u>G</u>	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	63
LEVKTGVDS <u>I</u> TEVEC	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	64
DVCG <u>M</u> FTNR <u>S</u> G <u>S</u> Q <u>Q</u> W	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	65
DAQVEEVRFEGTEE	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	66
QAVDTV <u>A</u> AK <u>Q</u>	LTA	A*11	67
ML(<u>V</u> / <u>M</u>)(E/Q/G)RFN <u>F</u> LL	LTA	A*02	68
LLLIWFRPV	LTA	A*02:01	67
<u>S</u> (I/V)TEVECFL	VP1	A*02:01	70
RLD <u>L</u> EISMY	LTA	A*01	71

10

20

30

SV(K/R)VNLERKH	LTA	A*03	72
AYL(K/R)CKEL	LTA	A*24	73
(N)LLMWEAVTV	VP1	A*02	74
GSQQWRGLSR Y FKVQ	VP1	DRB1*11/8	75
RGLSR Y FKVQLRKRR	LTA	DRB1*11/8	76
RKAYLKKCKELHPDK	LTA	DRB1*13	77
WDEDLFCHEEMFASD	LTA	DQB5*01	78
CFRQWFGCDLTQ E AL	LTA/STA	DRB1*03/04	79
GGDEDKMKRMN F LYK	LTA	DRB1*13	80
KMKRMN F LYKKMEQG	VP1	DRB1*13	81
L N IPKKRYWLFKGPIDSGKT	VP1	DRB1*15	82
KRYWLFKGPIDSGKT	VP1	DRB1*15	83
VGPLCKGDNLYLSAV	VP1	ND**	84
AYLDKNKAYPVECWV	VP1	ND**	85
DMMRYVDRYGGQLQTK	VP1	ND**	86
SQHSTPPKK	LTA	A*11	124
FPPNSDTLYC	STA	B*35	125
LLIKGGVEV	ND*	ND*	126

* BKVエピトープからの変異体であるアミノ酸残基は太字かつ下線付きである。

** 規定されていない

10

20

【 0 0 4 5 】

【表 3】

表3: JCV/BKVハイブリッドエピトープ配列からの例示的なエピトープ配列

エピトープ*	抗原	HLA拘束性	配列番号:
<u>(D/K)</u> S(Q/K)HSTPP(<u>K/R/KK</u>)	LTA	A*11	87
AVDTV(<u>L/A</u>)AK(<u>K/Q</u>)	LTA	A*11	88
CYC(<u>I/F</u>)DCF(<u>T/R</u>)Q	STA	A*24	89
<u>(L/I)</u> P(<u>L/V</u>)MRKAYL	LTA/STA	B*07/B*08	90
FP(<u>L/P</u>)(<u>P/N</u>)(<u>P/S</u>)DTLY	STA	B*35	91
<u>(F/T)</u> LYCKEWP(<u>I/N</u>)	STA	B*35	92
<u>(E/S)</u> PL(<u>VW/VWK/VR/GWI</u>)DCY	STA	B*35	93
VHCPC(<u>M/L</u>)(<u>L/M</u>)C(<u>M/Q</u>)L	STA	B*39	94
YC(<u>I/F</u>)DCF(<u>T/R</u>)(<u>Q/E</u>)W	STA	B*57	95
LL(<u>L/M</u>)GMYL(<u>E/D</u>)F	LTA	A*29	96
V(<u>F/L</u>)LLMGMYL(<u>E/D</u>)F	LTA	A*23	97
<u>(I/V)</u> E(<u>E/G</u>)S(<u>Q/H</u>)GGL	LTA	B*40	98
TEV(<u>I/M/L</u>)G(<u>I/V</u>)T(<u>S/L</u>)M(<u>L/N</u>)	VP1	B*40	99
LPGDPDM(<u>I/M</u>)RY(<u>I/V</u>)D(<u>R/K</u>)(<u>Q/Y</u>)G	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	100
D(<u>I/V</u>)CG(<u>L/M</u>)F(<u>T/I</u>)N(<u>S/R</u>)SG(<u>T/S</u>)QQW	VP1	HLA A24/A29/B7/B39	101
QAVDTV(<u>L/A</u>)AK(<u>K/Q</u>)	LTA	A*11	102
ML(<u>T/V/M</u>)(<u>E/D/Q/E</u>)RFN(<u>H/F</u>)(<u>I/L</u>)L	LTA	A*02	103
<u>(A/SI/SV)</u> T(<u>E/Q</u>)VECF	VP1	A*02:01	104
<u>(R/K)</u> LD(<u>S/L</u>)EISMY	LTA	A*01	105
SV(<u>K/R</u>)VNLE(<u>E/R</u>)KH	LTA	A*03	106
AYL(<u>R/K</u>)KCKE(<u>F/L</u>)	LTA	A*24	107
(N)(<u>I/V</u>)MWEAVT(<u>L/V</u>)	VP1	A*02	108
G(<u>T/S</u>)QQWRGL(<u>A/S</u>)RYFK(<u>I/V</u>)(<u>R/Q</u>)	VP1	DRB1*11/8	109
RGL(<u>A/S</u>)RYFK(<u>I/V</u>)(<u>R/Q</u>)LRKR(<u>S/R</u>)	LTA	DRB1*11/8	110
RKAYL(<u>RR/RK/KK</u>)CKE(<u>F/L</u>)HPDK	LTA	DRB1*13	111
WDEDLFCHE(<u>D/E</u>)MFASD	LTA	DQB5*01	112
CF(<u>T/R</u>)QWFG(<u>L/C</u>)DLT(<u>E/Q</u>)E(<u>T/A</u>)L	LTA/STA	DRB1*03/04	113
GGDEDKMKRMN(<u>T/F</u>)LYK	LTA	DRB1*13	114

KMKRMN(<u>T/F</u>)LYKKMEQ(<u>D/G</u>)	VP1	DRB1*13	115
<u>(F/L)</u> N(<u>V/I</u>)PK(<u>R/K</u>)RYWLFKGPIDSGKT	VP1	DRB1*15	116
<u>(R/K)</u> RYWLFKGPIDSGKT	VP1	DRB1*15	117
VGPLCK(<u>A/G</u>)D(<u>S/N</u>)LYLSAV	VP1	ND**	118
AYLDKN(<u>N/K</u>)AYPVECW(<u>I/V</u>)	VP1	ND**	119
DM(<u>I/M</u>)RY(<u>I/V</u>)DR(<u>Q/G</u>)GQLQTK	VP1	ND**	120

**規定されていない

【 0 0 4 6 】

一部の実施形態において、表1、表2及び/又は表3からのエピトープの1以上を含むペプチドが本明細書において提供される。一部の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは全長ウイルスタンパク質（例えば、全長BKV、JCV及び/又はMCVタンパク質）である。一部

の実施形態では、ペプチドは全長ウイルスタンパク質ではない（例えば、全長BKV、JCV及び/又はMCVタンパク質ではない）。一部の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、配列相同性を有するBKV及びJCVエピトープ（例えば、表1～3に列挙されたエピトープ）を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、ウイルスタンパク質の100、90、80、70、60、50、40、30、25、20、15又は10個未満の連続したアミノ酸を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示のペプチドは、表1、表2及び/又は表3に列挙されたエピトープの2つ以上を含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書において開示されるペプチドは、ポリペプチドリinkerによって接続された、表1、表2及び/若しくは表3に列挙される2以上のエピトープを含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、又は27個のエピトープ（例えば、表1、表2及び/又は表3に列挙される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、又は27個のペプチド）を含む。

10

【0047】

いくつかの態様において、1種以上のBKV又はJCV抗原に由来する複数のエピトープ（例えば、LTA、STA又はVP1ウイルス抗原に由来するエピトープ、例えば表1、2又は3に列挙されたエピトープなど）を含むポリペプチド及び/又はタンパク質（例えば、単離されたポリペプチド又はタンパク質）が本明細書において提供される。一部の実施形態において、ポリペプチド又はタンパク質はさらに、複数のエピトープの少なくとも2つの間に介在アミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、介在アミノ酸又はアミノ酸配列は、プロテアソーム解離（liberation）アミノ酸又はアミノ酸配列である。プロテアソーム解離アミノ酸又はアミノ酸配列の非限定的な例は、AD、K若しくはRである又はこれを含む。一部の実施形態において、介在アミノ酸又はアミノ酸配列は、TAP認識モチーフである。典型的には、TAP認識モチーフは、以下の式： $(R/N:I/Q:W/Y)_n$ （式中、 n は任意の1以上の整数である）に従い得る。TAP認識モチーフの非限定的な例には、RIW、RQW、NIW及びNQYが含まれる。一部の実施形態において、本明細書に提供されるエピトープは、プロテアソーム解離アミノ酸配列、場合によりTAP認識モチーフによって、各エピトープのカルボキシル末端において連結又は会合される。

20

【0048】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるポリペプチドは、少なくとも1種のさらなるウイルス（例えば、エプスタインバーウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、及び/又はアデノウイルス（ADV））に由来するエピトープをさらに含む。一部の実施形態において、ペプチドは2種以上のウイルスのエピトープを含む。一部の実施形態において、ペプチドは3種以上のウイルスのエピトープを含む。一部の実施形態において、ペプチドは4種以上のウイルスのエピトープを含む。一部の実施形態において、ペプチドは5種以上のウイルスのエピトープを含む。例えば、一部の実施形態において、ペプチドは、JCV、BKV、MCV、EBV、CMV及び/又はADVの少なくとも2種、3種、4種又は5種に由来する配列を含む。

30

【0049】

一部の実施形態において、本明細書に記載の2つ以上のエピトープを含むポリエピトープタンパク質（すなわち、天然には連結されていない複数のT細胞エピトープを含むアミノ酸残基の単一鎖）が本明細書において提供される。一部の実施形態において、ポリエピトープタンパク質中のT細胞エピトープは、アミノ酸リンカーを介して接続される。一部の実施形態において、ポリエピトープタンパク質中のT細胞エピトープは、介在アミノ酸なく直接連結される。ポリエピトープタンパク質、ポリエピトープタンパク質の生成方法、及びポリエピトープタンパク質をコードするベクターの例は、Dasari et al., Molecular Therapy - Methods & Clinical Development (2016) 3, 16058（参照によりその全体を本明細書に組み入れる）に見ることができる。

40

【0050】

一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物及び方法は、表1及び/又は2

50

に列挙されるエピトープの天然変異体を含む又はそれに関する。例えば、一部の実施形態では、表1及び/又は表2に列挙されたエピトープの2種以上（例えば少なくとも3、4、5、6、7、8、9又は10個）の天然変異体を含むポリエピトープタンパク質が本明細書において提供される。

【0051】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるエピトープの配列は、1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個又はそれ以上）の保存的配列修飾を除いて本明細書に開示される配列を有する。本明細書で使用する時、用語「保存的配列修飾」は、TCRとHLA上に提示されるアミノ酸配列を含有するペプチドの間の相互作用に有意に影響しないか又はそれを変更しないアミノ酸修飾を指すことが意図される。このような保存的修飾には、アミノ酸の置換、付加（例えば、ペプチドのN末端又はC末端へのアミノ酸の付加）及び欠失（例えば、ペプチドのN末端又はC末端からのアミノ酸の欠失）が含まれる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。したがって、本明細書に記載されているペプチドの1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換することができ、変更されたペプチドは、当該技術分野において公知である方法を使用してTCR結合の保持について試験することができる。修飾は、当該技術分野において公知である標準的な技術、例えば、部位特異的突然変異誘発及びPCR媒介性突然変異誘発によって抗体に導入することができる。

【0052】

一部の態様では、本明細書に記載されている1以上のペプチド（例えば、表1、表2及び/又は表3に列挙されたエピトープを含むペプチド）を提示する細胞が本明細書において提供される。一部の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、細胞は、抗原提示細胞（APC）（例えば、抗原提示T細胞、樹状細胞、B細胞、マクロファージ、又は人工抗原提示細胞、例えばaK562細胞等）である。本明細書に記載されているペプチドを提示する細胞は、当該技術分野において公知である標準的な技術によって産生することができる。例えば、細胞にパルスを与えてペプチド取り込みを促進し得る。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供されるペプチドをコードする核酸をトランスフェクトされる。一部の態様において、本明細書に記載されているペプチドで細胞をパルスするステップを含む、抗原提示細胞（APC）を産生する方法が本明細書において提供される。抗原提示細胞を産生する例示的な例は、WO2013088114号に見ることができ、その全体が本明細書に組み込まれる。

【0053】

本明細書において提供されるペプチドは、標準的なタンパク質精製技術を使用して適切な精製スキームによって細胞又は組織源から単離することができ、組換えDNA技術によって産生することができ、且つ/又は標準的なペプチド合成技術を使用して化学的に合成することができる。本明細書に記載されているペプチドは、本発明のペプチド（複数可）をコードするヌクレオチドの発現によって、原核宿主細胞又は真核宿主細胞において産生することができる。あるいは、このようなペプチドは、化学的方法によって合成することができる。組換え宿主における異種ペプチドの発現、ペプチドの化学合成、及びインビトロ翻訳の方法は、当該技術分野において周知であり、さらに、参照により本明細書に組み込まれるManiatisら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1989)、第2版、Cold Spring

10

20

30

40

50

g Harbor, N. Y., Berger及びKimmel、Methods in Enzymology、152巻、Guide to Molecular Cloning Techniques (1987)、Academic Press, Inc., San Diego, Calif., Merrifield, J. (1969) J. Am. Chem. Soc. 91:501、Chaiken I. M. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem. 11:255、Kaiserら(1989) Science 243:187、Merrifield, B. (1986) Science 232:342、Kent, S. B. H. (1988) Annu. Rev. Biochem. 57:957、Offord, R. E. (1980) Semi-synthetic Proteins、Wiley Publishingに記載されている。

【 0 0 5 4 】

核酸分子

本明細書に記載されているエピトープ及びペプチドをコードする核酸分子が本明細書において提供される。核酸は、例えば細胞全体において、細胞溶解物中に、又は部分的に精製された若しくは実質的に純粋な形態で存在し得る。本明細書に記載する核酸分子は、標準的な分子生物学的技法及び本明細書に提供する配列情報を用いて単離することができる。例えば、表1、2又は3に列挙されたエピトープの1つ以上のヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドは、標準的な合成技法により、すなわち自動DNAシンセサイザーを用いて調製することができる。

10

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている核酸分子を含むベクター（例えば、ウイルスベクター、例えば、アデノウイルススペースの発現ベクター等）が本明細書において提供される。ウイルスベクターは、ウイルスゲノムにライゲートされ得る追加のDNAセグメントを含み得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター、エピソード哺乳動物ベクター）において自律的複製することができる。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それにより宿主ゲノムとともに複製することができる。さらに、特定のベクターは、遺伝子の発現を指示することができる。このようなベクターは、本明細書において「組換え発現ベクター」（又は単に「発現ベクター」と呼ばれる。一部の実施形態では、発現ベクター中で1つ以上の調節配列（例えば、プロモーター）に機能的に連結された核酸が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供される核酸を転写し、それにより本明細書に記載されている抗体、その抗原結合フラグメント又はペプチドを発現する。核酸分子は、細胞のゲノムに組み込まれ得、又はそれは染色体外にあり得る。

20

30

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態において、本明細書に提供される核酸ベクター又は組換えアデノウイルスは、表1、2及び/又は3に列挙されたエピトープの1つ以上をコードする。例えば、核酸ベクター又は組換えアデノウイルスは、同じ表からの1つ以上のエピトープ（例えば、表1からの1つ以上のエピトープ、表2からの1つ以上のエピトープ、又は表3からの1つ以上のエピトープ）からなり得る。あるいは、核酸ベクター又は組換えアデノウイルスは、同じ表（例えば表1）からの1つ以上のエピトープと、異なる表（例えば表2）からの1つ以上のエピトープからなってもよい。一部の実施形態において、本明細書において提供する核酸ベクター又は組換えアデノウイルスは、表1、2又は3に列挙されたエピトープに加えて、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個以下のアミノ酸をコードする。

40

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態において、核酸ベクターは、コドン最適化を受けた核酸配列を含む。かかる実施形態において、コード配列は、そのコード配列をアセンブルするために使用される各核酸におけるコドンを変更することによって構築される。一般的には、ペプチドの製造のためのコドン用法を最適化するヌクレオチド配列を同定するための方法は、少なくとも以下のステップ（a）から（e）を含む。ステップ（a）において、その一部にコードされるアミノ酸について縮重形態のコドンを含む、ポリペプチドの一部をコードするオリゴマーを、重複配列を有する隣接コード配列をもたらしように伸長されたオリゴマーと共に提供する。ステップ（b）において、ペプチドのコード配列のアセンブルが起こるように

50

オリゴマーを処理する。再アセンブルされたペプチドを、制御配列と機能的に連結された発現系に含めてその発現を実行する。ステップ(c)において、発現系を適合性の宿主細胞の培養物にトランスフェクトする。ステップ(d)において、形質転換された宿主細胞から得られたコロニーを、ポリペプチドの製造レベルについて試験する。ステップ(e)において、最大の又は満足できるポリペプチドの生産を示す少なくとも1つのコロニーを発現系から得る。そのタンパク質をコードする発現系の部分の配列を決定する。コドン最適化のさらなる説明は、米国特許出願公開US2010/035768に提供されており、この全体を参照により本明細書に組み入れる。

【0058】

抗原提示細胞

10

一部の態様では、本明細書に提供される1つ以上のT細胞エピトープ(例えば、表1、表2、及び/又は表3に列挙された1つ以上のT細胞エピトープ)を(例えばHLA上に)提示するAPCが本明細書において提供される。一部の実施形態では、HLAはクラスI HLAである。一部の実施形態では、HLAはクラスII HLAである。一部の実施形態では、クラスI HLAは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-g、HLA-K又はHLA-Lである α 鎖ポリペプチドを有する。一部の実施形態では、クラスII HLAは、HLA-DMA、HLA-DOA、HLA-DPA、HLA-DQA又はHLA-DRAである α 鎖ポリペプチドを有する。一部の実施形態では、クラスII HLAは、HLA-DMB、HLA-DOB、HLA-DPB、HLA-DQB又はHLA-DRBである β 鎖ポリペプチドを有する。一部の実施形態では、APCは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37又は38個のT細胞エピトープ(例えば、表1、表2、及び/又は表3に列挙された少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、又は38、39個のT細胞エピトープ)を提示する。

20

【0059】

一部の実施形態では、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、又は人工抗原提示細胞(例えば、aK562細胞)である。本プロセスで使用するための樹状細胞は、患者試料からPBMCを採取し、それらをプラスチックに付着させることによって調製することができる。一般的に、単球集団は留まり、他の全ての細胞を洗い流すことができる。次に、付着細胞集団をIL-4及びGM-CSFで分化させ、単球由来の樹状細胞を産生させる。これらの細胞は、IL-1 β 、IL-6、PGE-1及びTNF- α (樹状細胞の表面上の重要な共刺激分子をアップレギュレートする)の添加によって成熟され得、その後、本明細書に記載の組換えアデノウイルスと接触される。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、APCは、人工抗原提示細胞、例えばaK562細胞などである。いくつかの実施形態では、人工抗原提示細胞は、CD80、CD83、41BB-L及び/又はCD86を発現するように操作されている。aK562細胞などの人工抗原提示細胞の例は、米国特許出願公開第2003/0147869号(参照により本明細書に組み入れられる)に記載されている。

【0061】

特定の態様において、本明細書に記載のT細胞エピトープをコードする核酸ベクター及び/若しくは組換えアデノウイルス並びに/又は本明細書に記載の核酸ベクター若しくは組換えアデノウイルスにより生成されるポリエピトープとAPCとを接触させることを含む、本明細書に記載の2つ以上のT細胞エピトープを提示するAPCの生成方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、APCは照射される。

40

【0062】

T細胞

特定の態様において、HLA上に提示された本明細書に記載のペプチド(例えば、表1、表2及び/又は表3に列挙されるエピトープ)を認識するTCR(例えば、 $\alpha\beta$ TCR又は $\gamma\delta$ TCR)を発現するT細胞及びT細胞集団(例えば、CD4 T細胞及び/又はCD8 T細胞)が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、T細胞は、クラスI HLA上に提示される本明細書に

50

記載のペプチドを認識するTCRを発現するCD8 T細胞 (CTL) である。いくつかの実施形態では、T細胞は、クラスII HLA上に提示される本明細書に記載のペプチドを認識するCD4 T細胞 (ヘルパーT細胞) である。

【0063】

一部の態様では、本明細書に記載のエピトープの1つ以上を認識するT細胞 (例えば、CTL) を生成する、活性化する及び/又は増殖を誘導する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、CTLを含む試料 (すなわちPBMC試料) は、本明細書において提供されるAPC (例えば、クラスI HLA複合体上に本明細書に記載のBKV及び/又はJCVエピトープを含むペプチドを提示するAPC) とともに培養物中でインキュベートされる。一部の実施形態では、T細胞を含有する試料は、本明細書において提供されるAPCとともに2回以上インキュベートされる。一部の実施形態では、T細胞は、少なくとも1つのサイトカインの存在下でAPCとともにインキュベートされる。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-4、IL-7及び/又はIL-15である。APCを使用してT細胞の増殖を誘導するための例示的な方法は、例えば、米国特許出願公開第2015/0017723号に提供され、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0064】

一部の態様では、1つ以上のT細胞エピトープ (例えば、表1、表2及び/又は表3に列挙されたT細胞エピトープの1つ以上) を認識するT細胞受容体を集合的に含むCTLの集団が本明細書において提供される。一部の実施形態では、CTLは、表1、表2及び/又は表3からのT細胞エピトープの2以上を認識する。一部の実施形態では、CTLの集団は、JCV、BKV、MCV、EBV、CMV、ADVの任意の組合せ由来及び/又は他のウイルス由来のT細胞エピトープを認識するT細胞受容体を集合的に含む。一部の実施形態では、CTLの集団は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37又は38個のT細胞エピトープ (例えば、表1からのT細胞エピトープの少なくとも1、2、3、4、5、6、若しくは7個、及び/又は表1、表2及び/若しくは表3に列挙されたエピトープの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29若しくは30個) を認識するT細胞受容体を集合的に含む。

20

【0065】

一部の態様では、本明細書に記載の核酸ベクター、本明細書に記載の核酸ベクターにより生成されるペプチド、本明細書において提供されるCTL及び/又はAPC (例えば、本明細書に記載の核酸ベクターを含む) と、薬学的に許容される担体とを含む組成物 (例えば治療用組成物) を対象に投与することを含む、対象においてポリオーマウイルス感染 (例えば、BKV、JCV若しくはMCV感染) 又はがん (例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えばBKV、JCV若しくはMCV関連がん) を予防又は処置する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、CTL及び/又はAPCは対象に対して自家ではない。一部の実施形態では、T細胞及び/又はAPCは対象に対して自家である。一部の実施形態では、T細胞及び/又はAPCは、対象に投与される前に細胞バンクに保存される。

30

【0066】

医薬組成物

いくつかの態様では、薬学的に許容される担体と共に製剤化された、本明細書に記載のペプチド (例えば表1からのエピトープを含むペプチド)、核酸、核酸ベクター、組換えアデノウイルス、抗体、CTL、又はAPCを含有する組成物 (例えば、ワクチン組成物などの医薬組成物)、並びにかかる医薬組成物を使用して、がん (例えばポリオーマウイルス関連がん、例えばBKV、JCV若しくはMCV関連がん) 又はポリオーマウイルス感染 (例えばBKV、JCV、MCV、CMV、EBV若しくはADV感染) を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に提供されている複数の (例えば、2つ以上の) 薬剤の組み合わせを含む。

40

【0067】

一部の実施形態では、医薬組成物は、アジュバントをさらに含む。本明細書で使用する

50

とき、用語「アジュバント」は、患者又は対象において免疫学的又は生理学的応答に影響を及ぼす物質を広く指す。例えば、アジュバントは、経時的に又は腫瘍のような関心がある領域に対する抗原の存在を増加させ、抗原提示細胞抗原を吸収するのを助け、マクロファージ及びリンパ球を活性化し、並びにサイトカインの産生を支持し得る。免疫反応を変化させることによって、アジュバントは、より少ない用量の免疫相互作用剤が、特定の用量の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を増加させることを可能にし得る。例えば、アジュバントは、T細胞の枯渇を防止し、したがって、特定の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を増加させ得る。アジュバントの例には、限定されないが、免疫調節タンパク質、アジュバント65、 α -GalCer、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、リン酸カルシウム、 β -グルカンペプチド、CpG DNA、GPI-0100、リピドA、リボ多糖類、リボバント(Lipovant)、モンタニド(Montanide)、N-アセチル-ムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン、Pam3CSK4、キイルA(quil A)及びジミコール酸トレハロースが含まれる。

【0068】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本明細書に記載の薬剤を担体及び場合により1つ以上の補助成分と合わせることを含む。一般に、製剤は、本明細書に記載の薬剤を、液体担体、若しくは微細固体担体、又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで必要に応じて生成物を成形することによって調製される。

【0069】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される無菌等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液若しくはエマルション、又は使用直前に無菌注射液若しくは無菌注射分散液に再構成され得る無菌粉末と組み合わせて本明細書に記載の1種以上の薬剤を含み、また糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁化剤若しくは増粘剤を含み得る。本発明の医薬組成物に用いることができる適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、及び注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）が挙げられる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【0070】

選択された投与経路にかかわらず、適切な水和形態で 사용할ことができる本発明の薬剤、及び/又は本発明の医薬組成物は、当業者に公知の慣用的な方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【0071】

処置方法

特定の態様において、がん（例えば、ポリオーマウイルス関連がん、例えばBKV、JCV若しくはMCV関連がん）又はポリオーマウイルス感染（例えば、BKV、JCV若しくはMCV感染）を処置及び/又は予防する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態において、本方法は、本明細書に記載のCTL、APC、ポリペプチド及び/又は核酸分子を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、処置される対象は免疫不全である。例えば、いくつかの実施形態では、対象はT細胞欠損症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、白血病、リンパ腫又は多発性骨髄腫を有する。いくつかの実施形態では、対象は、HIVに感染している、及び/又はAIDSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、組織、臓器及び/又は骨髄移植を受けている。いくつかの実施形態において、対象は免疫抑制剤を投与されている。いくつかの実施形態において、対象は化学療法を受けた及び/又は受けている。いくつかの実施形態では、対象は放射線療法を受けた及び/又は受けている。

【0073】

一部の実施形態では、対象はがんを有する。一部の実施形態では、本明細書に記載され

10

20

30

40

50

ている方法は、任意の癌性又は前癌性腫瘍を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、がんは、本明細書において提供されるBKV、MCV又はJCVエピトープ（例えば表1、2若しくは3に列挙されたBKV若しくはJCVエピトープ）の1つ以上を発現する。一部の実施形態では、がんはメルケル細胞がんである。一部の実施形態では、がんは固形腫瘍を含む。本明細書において提供される方法及び組成物によって処置され得るがんには、限定されないが、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、結腸、食道、胃腸管、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌又は子宮由来のがん細胞が含まれる。加えて、がんは、特に、以下の組織学的タイプであり得るが、これらに限定されない：新生物、悪性；癌腫；癌腫、未分化；巨細胞癌及び紡錘細胞癌、小細胞癌、乳頭癌、扁平上皮癌、リンパ上皮癌、基底細胞癌、毛母癌、移行上皮癌、乳頭状移行上皮癌、腺癌、ガストリン産生腫瘍、悪性；胆管癌、肝細胞癌、肝細胞癌及び胆管癌の合併、索状腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫性ポリープにおける腺癌、腺癌、家族性結腸ポリポーシス、固形癌、カルチノイド腫瘍、悪性；細気管支肺腺癌、乳頭状腺癌、色素嫌性癌、好酸性癌、好酸性腺癌、好塩基性癌、明細胞腺癌、顆粒細胞癌、濾胞腺癌、乳頭腺癌及び濾胞腺癌、非被包性硬化性癌、副腎皮質癌、類内膜癌、皮膚付属器癌、アポクリン腺癌、皮脂腺癌、耳垢腺癌、粘膜表皮癌、嚢胞腺癌、乳頭嚢胞腺癌、乳頭漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、粘液性腺癌、印環細胞癌、浸潤性導管癌、髄様癌、小葉癌、炎症性癌、乳房のパジェット病、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮化生を伴う腺癌、悪性胸腺腫、悪性の卵巣間質腫、悪性莢膜細胞腫、悪性顆粒膜細胞腫、悪性男性ホルモン産生細胞腫、セルトリ細胞腫、悪性ライディッヒ細胞腫、悪性脂質細胞腫瘍、悪性傍神経節腫、悪性乳房外傍神経節腫、褐色細胞腫、血管球血管肉腫、悪性黒色腫、無色素性黒色腫、表在拡大型黒色腫、巨大色素性母斑における悪性黒色腫、類上皮細胞黒色腫、悪性青色母斑、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、間質肉腫、悪性混合腫瘍、ミューラー管混合腫瘍、腎芽腫、肝芽腫、癌肉腫、悪性間葉腫、悪性ブレンナー腫瘍、悪性葉状腫瘍、滑膜肉腫、悪性中皮腫、未分化胚細胞腫、胎児性癌、悪性奇形腫、悪性卵巣甲状腺腫、絨毛癌、悪性中腎腫、血管肉腫、悪性血管内皮腫、カポジ肉腫、悪性血管外皮腫、リンパ管肉腫、骨肉腫、傍骨性骨肉腫、軟骨肉腫、悪性軟骨芽細胞腫、間葉性軟骨肉腫、骨巨細胞腫、ユーイング肉腫、悪性歯原性腫瘍、エナメル芽細胞歯牙肉腫、悪性エナメル上皮腫、エナメル芽細胞線維肉腫、悪性松果体腫、脊索腫、悪性神経膠腫、上衣腫、星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、線維性星細胞腫、星状芽細胞腫、神経膠芽腫、乏突起細胞腫、乏突起膠芽細胞腫、原始神経外胚葉性、小脳肉腫、神経節芽細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、嗅神経原性腫瘍、悪性髄膜腫、神経線維肉腫、悪性神経鞘腫、悪性顆粒細胞腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、側肉芽腫、小リンパ球性悪性リンパ腫、びまん性大細胞悪性リンパ腫、濾胞性悪性リンパ腫、菌状息肉腫、他の指定される非ホジキンリンパ腫、悪性組織球増殖症、多発性骨髓腫、肥満細胞肉腫、免疫増殖性小腸疾患、白血病、リンパ性白血病、形質細胞白血病、赤白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、骨髓性白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、単球性白血病、肥満細胞性白血病、巨核芽球性白血病、骨髓肉腫、並びにヘアリー細胞白血病。

10

20

30

40

【0074】

一部の実施形態において、対象には、BKV又はJCVの複製を阻害する抗ウイルス薬も投与してもよい。例えば、一部の実施形態において、対象には、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビル、アシクロビル、ホルミビルセン、マリバビル、BAY 38-4766又はGW275175Xが投与される。

【0075】

いくつかの実施形態において、対象には免疫チェックポイント阻害剤も投与される。免疫チェックポイント阻害は、がん細胞が免疫反応を防止する又は下方調節するために生成することができるチェックポイントを阻害することを広く指す。免疫チェックポイントタンパク質の例としては、限定されるものではないが、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG3、TIM-3又はVISTAが挙げられる。免疫チェックポイン

50

ト阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質に結合し、これを阻害する抗体又はその抗原結合フラグメントであってもよい。免疫チェックポイント阻害剤の例としては、限定されるものではないが、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビジリズマブ、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-042、RG-7446、BMS-936559、MEDI-4736、MSB-0020718C、AUR-012及びSTI-A1010が挙げられる。

【0076】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される組成物は、がん及び/又はBKV、MCV若しくはJCV感染を予防するために予防的に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、対象におけるがん細胞又はBKV、MCV若しくはJCV感染細胞の検出の前又は後に投与することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のペプチド、核酸、CTL及び/又はAPCを含む組成物の投与後に、炎症誘発性応答が誘導される。炎症誘発性免疫反応は、炎症誘発性サイトカイン及び/又はケモカイン、例えばインターフェロンガンマ (IFN- γ) 及び/又はインターロイキン2 (IL-2) の産生を含む。

10

【0077】

併用(conjunctive)療法は、投与された第1の薬剤の治療効果がその後の治療が投与されたときに完全に消失しないような方法での、活性化化合物の逐次的、同時及び別々、並びに/又は共投与を含む。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は第1の薬剤と共製剤化されてもよく、又は別々の医薬組成物に製剤化されてもよい。

【0078】

いくつかの態様において、本明細書で提供される治療(例えば、本明細書において提供される医薬組成物を対象に投与することを含む、対象においてBKV、JCV若しくはMCV感染及び/又はがんを処置する方法)に適した対象を同定する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、本方法は、対象から試料(例えば、血液試料、組織試料、腫瘍試料)を単離すること、及び試料中において、表1又は2に列挙されたエピトープの存在を検出することを含む。いくつかの実施形態において、エピトープは、ELISAアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、FACSアッセイ、蛍光顕微鏡アッセイ、エドマン分解アッセイ及び/又は質量分析アッセイ(例えば、タンパク質配列決定)を使用して検出される。いくつかの実施形態において、BKV又はJCVエピトープの存在は、BKV、MCV又はJCVエピトープをコードする核酸を検出することによって検出される。一部の実施形態では、BKV、MCV又はJCVエピトープをコードする核酸は、核酸プローブ、核酸増幅アッセイ及び/又は配列決定アッセイを使用して検出される。

20

30

【0079】

一部の実施形態において、方法は、対象のHLA型を決定することを含む。一部の実施形態において、対象は、対象が本明細書に提供されるエピトープに拘束されたHLAを発現する場合に、本明細書で提供される方法による処置に適していると同定される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法はさらに、本明細書で提供される治療方法を使用して上記同定された対象を処置すること(例えば、本明細書に提供される医薬組成物を対象に投与することによる)を含む。一部の実施形態において、対象には、本明細書に記載のCTLを含む組成物が投与され、該CTLは、対象により発現されるHLAに拘束されたHLAである本明細書に提供されるエピトープを認識するTCRを含む。一部の実施形態において、対象には、対象により発現されるHLAに拘束されたHLAである本明細書において提供されるエピトープを含むポリペプチドを含む組成物が投与される。一部の実施形態において、対象には、対象により発現されるHLAに拘束されたHLAである本明細書において提供されるエピトープを含むポリペプチドを提示するAPCを含む組成物が投与される。一部の実施形態において、対象には、対象により発現されるHLAに拘束されたHLAである本明細書において提供されるエピトープを含むポリペプチドをコードする核酸を含む組成物が投与される。

40

【0080】

[実施例]

[実施例1]

50

CD8⁺T細胞応答はLTA及びSTAに指向され、一方、CD4⁺T細胞応答はLTA、VP1及びSTAに指向される

健康な志願者からのPBMCをBKV OPPとともにインキュベートし、これらの細胞をIL-2及びT細胞増殖因子(TCGF)の存在下で14日間培養した。14日目に、これらのT細胞培養物をICSアッセイを用いてBKV特異性について評価した。図1は、14日間のBKVペプチドとのT細胞のインビトロ培養がウイルス特異的T細胞の増殖をもたらしたことを示す。一部の場合では、これらの増殖はCMV特異的T細胞と同等であった。インビトロで増殖させたT細胞に基づくT細胞アッセイの詳細な要約を図2に示す。これらの初期分析は、CD8⁺T細胞応答が主にLTA及びSTAに指向され、一方、CD4⁺T細胞応答がLTA、VP1及びSTAに指向されることを明確に示した。これらの観察を検証するために、T細胞アッセイを50人の志願者(最初の組のアッセイからの多数の志願者を含む)において繰り返したが、この分析の要約を図2に示す。図2において示されるデータと一致して、優性CD8⁺及びCD4⁺T細胞応答は、LTA、STA及びVP1抗原に対して検出された。

10

【0081】

[実施例2]

T細胞応答のさらなる特徴付け

これらの抗原に対するT細胞応答を特徴付け、HLAクラスI及びクラスII拘束性T細胞応答を正確にマッピングするために、T細胞エピトープマッピングについてLTA、STA及びVP1タンパク質に関して、個々の重複ペプチド(15アミノ酸長で10アミノ酸重複)を調達した。二次元ペプチドマトリックスを使用して、全ての個々のペプチドを小さな重複ペプチドプールに分配した。マトリックスは、各ペプチドが縦座標上で1回出現するように設定されている(図3)。これらのペプチドプールをICSアッセイに使用した。ICS分析後、ペプチドプールに対するT細胞応答をマトリックスと比較して、個々のペプチドを同定した。これらの個々のペプチドをT細胞増殖及びICS分析についてさらに評価して、潜在的なBKを同定した。15マーペプチドが同定されると、エピトープ配列のさらなる最小化を行い、最適なT細胞エピトープ配列を同定した。15マーのペプチド配列は、N末端とC末端の両方から最短で9アミノ酸長のペプチドにトリミングされた。最小ペプチド配列が同定されると、限界用量力価測定ICSアッセイを用いてさらなる確認を行った。最小エピトープ配列をマッピングした後、エピトープのHLA拘束性を、ペプチド負荷されたHLA適合及びミスマッチLCLを用いて、T細胞を刺激することによって同定した。エピトープマッピングの完全なプロセスは、図4において提供されるフローチャートに示される。

20

30

【0082】

BKVエピトープマッピングプロセスの1つからの代表的なデータを図5に示す。図5のパネルAに示されるデータは、健康な志願者H26からのBKV特異的T細胞がSTA OPPを認識したことを示す。T細胞エピトープをマッピングするために、さらなる分析を、図3に示される二次元マトリックスに基づいて設計されたSTAペプチドのサブプール(12プール)を用いて行った。STAペプチドに基づく細胞内サイトカイン分析は、プール4及び10が、マトリックスレイアウト上に重ね合わせたときに、応答プールの間で共通のペプチド配列としてSTA22ペプチドを示したCD8⁺T細胞によって効率的に認識されたことを示した(図5、パネルB)。ペプチドトリミングプロセスは、VHCPMCLCQLがT細胞エピトープであることを示した(図5、パネルC及びD)。HLA適合LCLを用いたHLA拘束性分析は、VHCPMCLCQLがHLA B*39拘束エピトープであることを示した(図5、パネルE)。同様のエピトープマッピングプロセスを、他のCD4⁺及びCD8⁺T細胞エピトープについて実施した。この研究中にマッピングされたCD8⁺及びCD4⁺BKVエピトープのリストを、それぞれ表4及び5に列挙する。

40

【0083】

【表 4】

表 4:CD8+エピソード

CD8 エピソード			
エピソード	抗原	HLA 拘束性	配列番号
DSQHSTPPK	LTA	A*11	1
AVDTVLAKK	LTA	A*11	2
CYCIDCFTQ	STA	A*24	3
LPLMRKAYL	LTA/STA	B*07/B*08	4
FPLCPDTLY	STA	B*35	5
TYCKEWPI	STA	B*35	6
EPLVWIDCY	STA	B*35	7
VHCPCLCQL	STA	B*39	8
NREESMELMDL	LTA/STA	B*40	9
MELMDLLGL	LTA/STA	B*40	10
FFAVGGDPLEM	STA	B*40	11
YCIDCFTQW	STA	B*57	12
TPHRHRVSA	LTA	B*56	13
LLLGMYLEF	LTA	A*29	14
VFLLGMYLEF	LTA	A*23	15
IEESIQGGL	LTA	B*40	16
TEVIGITSMI	VP1	B*40	17
ARIPLPNL	VP1	B*27	18
VKNPYPISELL	VP1	Cw*07	19
QAVDTVLAKK	LTA	A*11	20
MLTERFNHIL	LTA	A*02	21
LLLIWFRPV	LTA	A*02:01	22
AITEVECFI	VP1	A*02:01	23
RLDSEISMY	LTA	A*01	24
SVKVNLEKK	LTA	A*03	25

AYLRKCKEF	LTA	A*24	26
LPGDPMIRYIDRQG	VP1	A24/A29/B7/B39	28
LEVKTGVDAITEVEC	VP1	A24/A29/B7/B39	29
DICGLFTNSSGTQQW	VP1	A24/A29/B7/B39	30
ESQVEEVRFVDFGTEQ	VP1	A24/A29/B7/B39	31

【 0 0 8 4 】

【表 5】

表 5:CD4+エピトープ

CD4 エピトープ			
エピトープ	抗原	HLA 拘束性	配列番号
GTQQWRGLARYFKIR	VP1	DRB1*11/8	32
RGLARYFKIRLRKRS	VP1	DRB1*11	33
RKAYLRKCKEFHPDK	LTA	DRB1*13	34
WDEDLFCHEDMFASD	LTA	DQB5*01	35
CFTQWFGLDLTEETL	STA	DRB1*03/04	36
GGDEDKMKRMNTLYK	LTA/STA	DRB1*13	37
KMKRMNTLYKKMEQD	LTA/STA	DRB1*13	38
FNVPKRRYWLFKGPI	LTA	DRB1*15	39
RRYWLFKGPIDSGKT	LTA	DRB1*15	40
VGPLCKADSLYVSAA	VP1	ND*	41
AYLDKNNAYPVECW	VP1	ND*	42
DMIRYIDRQGQLQTK	VP1	ND*	43

10

20

【0085】

[実施例3]

健康な個体及び移植レシピエントにおけるBKV特異的T細胞の機能的及び表現型的特徴のプロファイリング

近年、Tボックス転写因子(T-bet)及びEomesodermin(Eomes)が感染中のCD8+T細胞の運命決定に重要な役割を果たすことが示されている。高レベルのT-betは、細胞傷害性T細胞の分化並びに抗原特異的細胞におけるパーフォリン及びグランザイムBの上方制御と関連している。高レベルのEomesは長期記憶形成に関連している。様々な研究において、それらの協調的発現が感染制御にとって重要であることが分かっている。マウス研究では、いずれかの転写因子の欠失が結果として感染の抑制に失敗したことも示されている。したがって、急性と慢性の両方のウイルス感染の間のT細胞の表現型特徴付け及びT細胞分化の理解を助けることができるこれらの転写因子の発現を研究することが重要である。BKV特異的T細胞におけるT-bet及びEomesの発現パターンはまだ分かっておらず、これらのT細胞上の転写因子の分析は、BKV特異的T細胞の分化についてのより深い理解を可能にし得る。T細胞の機能的特徴に関する詳細な研究はまた、BKV関連疾患に対する効果的な免疫療法の開発をもたらす可能性がある。実験の初期セットは、T細胞の分化を調節するT細胞上の転写因子を研究するため開始された。T-bet、Eomes、パーフォリン及びグランザイムBの発現は、ICSを用いてBKV特異的T細胞及びCMV特異的T細胞についてアッセイした。初期の分析は、BKV特異的T細胞において中程度から低レベルのT bet発現を示したが、一方、高レベルのT-betがCMV特異的T細胞において見られた(図6)。また、CMV特異的T細胞と比較して、非常に低いEomes発現がBKV特異的T細胞において見出された。低レベルのパーフォリン及びグランザイムBもまたBKV特異的T細胞で見られた。この予備的データは、BKV特異的T細胞がエフェクター機能において機能的に低い可能性があることを示唆している。したがって、BKV特異的CTLのエフェクター機能を駆動することは、効果的な養子T細胞免疫療法の開発に役立つ可能性がある本研究の焦点となろう。

30

40

【0086】

[実施例4]

BKV特異的T細胞増殖

BKV特異的T細胞を、プールしたBKVエピトープで刺激した後にインビトロで増殖させた

50

。具体的には、健康な志願者からのPBMCを、合成BKVペプチド(表1)で1時間刺激し、次に、IL-2(10ng/ml)、IL-21(30ng/ml)、IL7(10ng/ml)、IL12(10ng/ml)及び/又はIL15(10ng/ml)を含む異なるサイトカインの組み合わせの存在下で12~14日間培養した。増殖させたT細胞のBKV特異性は、標準的な細胞内サイトカインアッセイを用いて評価した(図7)。

【0087】

[実施例5]

コンセンサスアライメントの生成

本明細書に記載されるBKVエピトープと相同なJCウイルスエピトープを同定するために、NCBI Blastp配列アライメントプログラムを用いて、BKV及びJCVラージT抗原(LTA)タンパク質、スモールT抗原タンパク質(STA)、及びVP1タンパク質のアミノ酸配列をそれぞれ

10

【0088】

[実施例6]

IL-21の存在下でのCTLの増殖

健康なドナーからのPBMCを使用してBKV特異的T細胞を生成した。PBMCを、1µg/ml濃度のそれぞれのBKVペプチドプールでインビトロで刺激し、37℃、6.5%CO₂で1時間インキュベートした。次に、細胞を洗浄し、2つに分けて、2つの条件で培養した。細胞の一部は、37℃、6.5%CO₂でインキュベートして、24ウェルプレート中で30ng/mlのIL21(Milteyni Biotech Ltd)を含有するR10培地(RPMI+10%FCS)中で増殖した。細胞のもう1つの部分は、IL-21を含まないR10培地とともにインキュベートした。両方の条件で増殖させた培養物を、2日目に20IU/mlの組換えインターロイキン-2(Charles River Laboratory, NIH, USA)を含有するR10培地で補足し、次に、その後3日ごとに20日目までIL-2を含有する培地で補足した。

20

【0089】

培養物中のT細胞を計数し、必要量の細胞をIFN-γ細胞内サイトカイン(ICS)アッセイに使用し、残りの細胞を液体窒素中で凍結保存した。約2×10⁵個のCTLを96ウェルV底プレートに添加した。細胞は、Golgiplug Brefeldin A(BD Pharmingen, San Diego, CA)を含有するR10培地中、1µg/ml濃度のそれぞれのペプチドで刺激し、37℃、6.5%CO₂で4時間インキュベートした。BKV特異的T細胞を、BKVペプチドとそのそれぞれのJCV変異体の両方で回収し、JCV特異的T細胞についてはその逆であった。インキュベーション後、細胞を2%FBSを含有するPBS(洗浄緩衝液)で洗浄し、ペレットをFITC結合した抗CD4抗体及びPerCP-Cy5.5結合した抗CD8抗体を含有する50µLの洗浄緩衝液中に再懸濁し、4℃で30分間インキュベートした。次に、細胞をPBSで2回洗浄し、固定し、Cytotfix/Cytoperm溶液(BD Pharmingen)で20分間透過処理した。続いて、細胞を洗浄し、Permwash緩衝液中に希釈したPE-抗IFN-γ抗体とともに4℃で30分間インキュベートした。染色した細胞をPermwash緩衝液で2回洗浄し、1%パラホルムアルデヒドを含有するPBS中に再懸濁し、BD LSR Fortessaを使用して取得した。取得後の分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を用いて行った。細胞集団のIFN-γ発現を図11に提供し、一方、増殖させた培養物中のCD4及びCD8細胞の数を図12に提供

30

40

【0090】

転写因子及びエフェクター分子の発現における培養物中のIL-21の存在の効果を試験した。両方の条件で増殖させた約2×10⁵個のCTLを96ウェルV底プレートに添加した。細胞を2%FBSを含有するPBS(洗浄緩衝液)で洗浄し、ペレットを1µLのそれぞれのAPC結合したBKV特異的デキストラマーを含有する50µLのPBS中に再懸濁し、4℃で20分間インキュベートした。次に、細胞にPE-Cy7 CD4及びV500 CD8抗体を添加し、4℃で30分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をPBSで2回洗浄し、固定し、転写因子Cytotfix/Cytoperm溶液(BD Pharmingen)で1時間透過処理した。次に、細胞を洗浄し、Permwash緩衝液中に希釈したeflour710-抗Eomes抗体、AF100結合した抗グランザイムB、BV421結合した抗パー

50

フォリン、及びPE結合した抗Tbet抗体とともに4℃で30分間インキュベートした。染色した細胞をPermwash緩衝液で2回洗浄し、1%パラホルムアルデヒドを含有するPBS中に再懸濁し、BD LSR Fortessaを使用して取得した。取得後の分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を用いて行った。細胞集団における転写因子及びエフェクター分子の発現を図10に示す。

【0091】

制御性T細胞の増殖におけるIL-21の存在の効果もまた試験した。両方の条件で増殖させた約 2×10^5 個のCTLを96ウェルV底プレートに添加した。細胞を2%FBSを含有するPBS(洗浄緩衝液)で洗浄し、ペレットをFITC結合した抗CD3、パシフィックブルー結合した抗CD4、PEcy7結合した抗CD25、PE結合した抗ニューロピリン1、及びBV786結合した抗CD127抗体を含有する50 μ LのPBS中に再懸濁し、4℃で30分間インキュベートした。次に、細胞をPE-Cy7 CD4及びV500 CD8抗体と混合し、4℃で30分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をPBSで2回洗浄し、固定し、FoxP3 Cytofix/Cytoperm溶液(eBiosciences Ltd)で1時間透過処理した。続いて、細胞を洗浄し、Permwash緩衝液で希釈されたAPC結合した抗FoxP3抗体とともに4℃で30分間インキュベートした。染色した細胞をPermwash緩衝液で2回洗浄し、1%パラホルムアルデヒドを含有するPBS中に再懸濁し、BD LSR Fortessaを使用して取得した。取得後の分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を用いて行った。細胞集団中の制御性T細胞の存在を図13及び14に示す。

【0092】

[実施例7]

T細胞交差反応性

マッピングされたBKVエピトープに対するJCV変異体を合成した。健康なドナーからのPBMCを用いて、BKV及びJCV特異的T細胞を生成した。PBMCを洗浄し、R10(RPMI+10%FCS)中に再懸濁した。次に、細胞を、別々に1 μ g/ml濃度のBKV及びJCVペプチドでそれぞれインビトロで刺激し、37℃、6.5%CO₂で1時間インキュベートした。続いて、細胞を洗浄し、37℃、6.5%CO₂でインキュベートして、24ウェルプレート中で14日間増殖させた。培養物を、2日目に20IU/mlで組換えインターロイキン-2(Charles River Laboratory, NIH, USA)を含有するR10培地を補充し、次に、その後3日ごとに14日目までIL-2を含有するR10培地を補充した。14日目に、培養物中のT細胞をトリパンブルー排除法を用いて計数し、必要量の細胞をIFN- γ 細胞内サイトカイン(ICS)アッセイに使用し、残りの細胞を液体窒素中に凍結保存した。

【0093】

T細胞交差反応性は、BKV又はJCVエピトープを用いたT細胞再刺激後のIFN- γ 発現を測定することによって決定した。約 2×10^5 個のCTLを96ウェルV底プレートに添加した。細胞は、Golgiplug Brefeldin A(BD Pharmingen, San Diego, CA)を含有するR10培地中、1 μ g/mlの濃度のそれぞれのペプチドで刺激し、37℃、6.5%CO₂で4時間インキュベートした。BKV特異的T細胞を、BKVペプチドとそのそれぞれのJCV変異体の両方で回収し、JCV特異的T細胞についてはその逆であった。インキュベーション後、細胞を2%FBSを含有するPBS(洗浄緩衝液)で洗浄し、ペレットをFITC結合させた抗CD4抗体及びPerCP-Cy5.5結合させた抗CD8抗体を含有する50 μ Lの洗浄緩衝液中に再懸濁し、4℃で30分間インキュベートした。次に、細胞をPBSで2回洗浄し、固定し、Cytofix/Cytoperm溶液(BD Pharmingen)で20分間透過処理した。続いて、細胞を洗浄し、Permwash緩衝液中に希釈したPE-抗IFN- γ 抗体とともに4℃で30分間インキュベートした。染色した細胞をPermwash緩衝液で2回洗浄し、1%パラホルムアルデヒドを含有するPBS中に再懸濁し、BD LSR Fortessaを使用して取得した。取得後の分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を用いて行った。代表的なIFN- γ 発現データを図15に示す。

【0094】

BKV特異的T細胞とJCV特異的T細胞の両方において応答したペプチドは、限界用量力価測定アッセイを用いて結合活性についてさらに分析した。ペプチドは、1 μ g/mlから開始して、最大 10^{-5} μ g/mlの濃度まで10倍力価測定した。次に、これらの力価測定したペプチド

を使用して、標準的なIFN- γ 細胞内サイトカインアッセイにおいてBKV特異的CTL及びJCV特異的CTLを回収した。代表的な力価測定アッセイデータを図16に示す。

【 0 0 9 5 】

エピトープ交差反応性を表6(CD8エピトープについて)及び表7(CD4エピトープについて)に提供する。

【 0 0 9 6 】

【 表 6 】

表 6:例示的な CD8 エピトープの BKV/JCV 交差反応性

CD8 エピトープ		
BKV 配列	JCV 配列	BKV 及び JCV 交差反応性
NREESMELMDL	NREESMELMDL	あり
MELMDLLGL	MELMDLLGL	あり
SQHSTPPKK	SQHSTPPKK	あり
TPHRHRVSA	TPHRHRVSA	あり
VFLLGMYLEF	VFLLGMYLDF	あり
AVDTVLAKE	AVDTVAKEQ	なし
FPLCPDTLYC	FPPNSDTLYC	なし
VHCPCLMCQL	VHCPCLMCML	あり
EPLVWIDCY	SPLVWIDCY	あり
CYCICFTQ	CYCFDCFRQ	なし
YCICFTQW	YCFDCFRQW	なし
LLIKGGVEV	LLIRGGVEV	あり
AITEVECFL	SITEVECFL	あり
NLLMWEAVTV	NILMWEAVTL	なし
FFAVGGDPLEM	FFSVGGGEALEL	なし
LLGMYLEF	LLGMYLDF	あり
LPLMRKAYL	IPVMRKAYL	あり

10

20

30

【 0 0 9 7 】

【表 7】

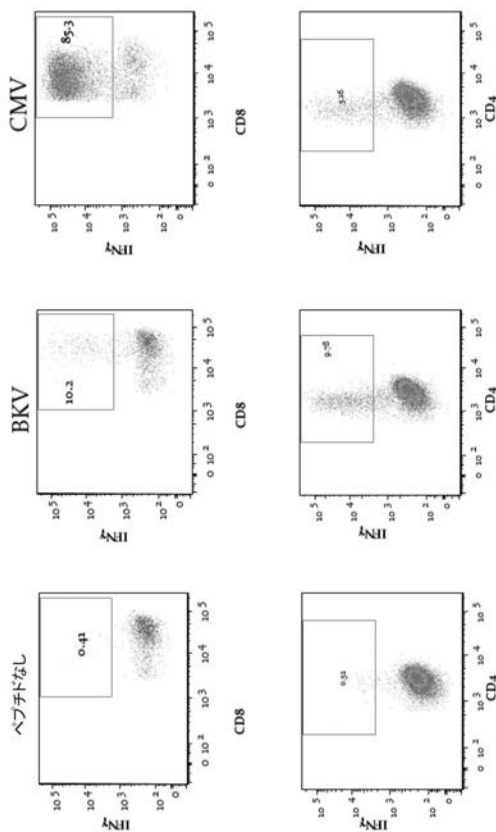
表 7: 例示的な CD4 エピトープの BKV/JCV 交差反応性

CD4 エピトープ		
BKV 配列	JCV 配列	BKV 及び JCV 交差反応性
DMIRYIDRQGQLQTK	DMMRYVDRYGQLQTK	なし
GTQQWRGLARYFKIR	GSQQWRGLSRYFKVQ	あり
RGLARYFKIRLRKRS	RGLSRYFKVQLRKRR	なし
WDEDLFCHEDMFASD	WDEDLFCHEEMFASD	なし
RKAYLRKCKEFHPDK	RKAYLKKCKELHPDK	なし
GGDEDKMKRMNTLYK	GGDEDKMKRMNFLYK	なし
KMKRMNTLYKKMEQD	KMKRMNFLYKKMEQG	なし
FNVPKRRYWLFKGPI	LNIPKKRYWLFKGPI	あり
RRYWLFKGPIIDSGKT	KRYWLFKGPIIDSGKT	なし
CFTQWFGDLTTEETL	CFQWFGCDLTQEAL	なし
AYLDKNNAYPVECW	AYLDKNNAYPVECW	なし
VGPLCKADSLYVSAA	VGPLCKGDNLYLSAV	なし

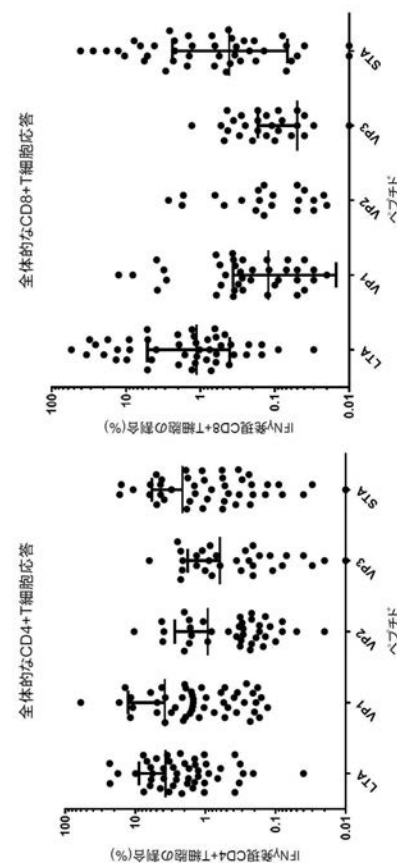
10

20

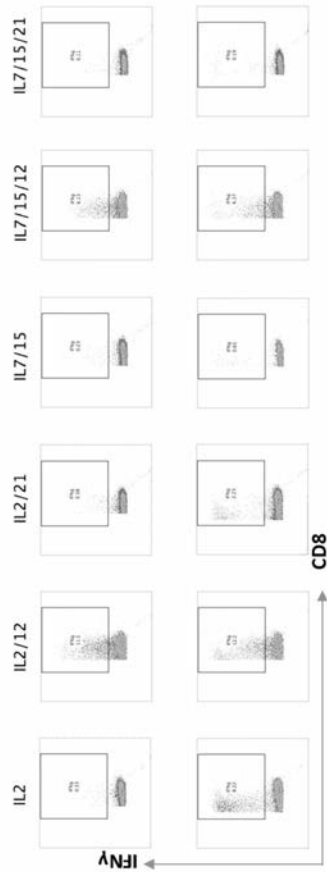
【図 1】



【図 2】



【図 7 - 1】



【図 8 - 1】

一重下線: MHCクラスII拘束性エピートープ

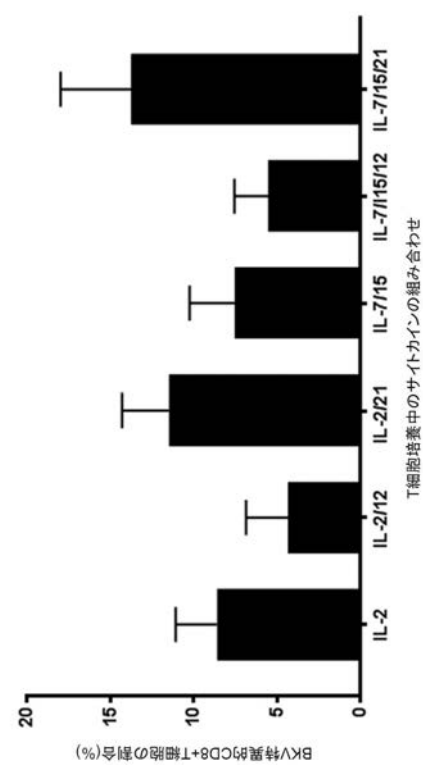
二重下線: MHCクラスII拘束性エピートープ(別のエピートープとの重複の場合にはイタリック体)

破線下線: MHCクラスII拘束性エピートープ(別のエピートープとの重複の場合にはイタリック体の配列)

LTA アライメント

BKV Large T Ag	MDKVLHREESMEIDLLGLERAAGNLPIMKAVLRKCEHFDKGGDEHGHHTLYK	60
JCV Large T Ag	MDKVLHREESMEIDLLGLERAAGNLPIMKAVLRKCEHFDKGGDEHGHHTLYK	60
BKV Large T Ag	KMEQDVVAHQPDFGTWSSSEVPTGTGTEWESWNSFNEKDEDLFCHEHMFASDEKATA	120
JCV Large T Ag	KMEQDVVAHQPDFGTWSSSEVPTGTGTEWESWNSFNEKDEDLFCHEHMFASDEKATA	120
BKV Large T Ag	DSQSTPPKKKGRKVEDPKDFDLRLQFLQAVFSNRTLACFAVITTEKA-ILYKIMEK	180
JCV Large T Ag	DSQSTPPKKKGRKVEDPKDFDLRLQFLQAVFSNRTLACFAVITTEKA-ILYKIMEK	179
BKV Large T Ag	YSVTFISRHMCAGNIIFFLTPHRRVSAINNFCQKLTFFSLICKGVNKEYLLYSALTR	240
JCV Large T Ag	YSVTFISRHMCAGNIIFFLTPHRRVSAINNFCQKLTFFSLICKGVNKEYLLYSALTR	239
BKV Large T Ag	DPYHIIEESIQGGLKEHDFNPEEPEETKQVSKLITEYAVETKCEVFLHGMYLEQYN	300
JCV Large T Ag	DPYHIIEESIQGGLKEHDFNPEEPEETKQVSKLITEYAVETKCEVFLHGMYLEQYN	299
BKV Large T Ag	VEECKKQKQDPYHFKYHEKHANATIFASNNQKSCIQAVDTVAEKRVDTLHMTRE	360
JCV Large T Ag	PQCKRCKKQDPYHFNHHEKHYNNAIFADSNQKSCIQAVDTVAEKRVDSIMHMTRE	359
BKV Large T Ag	EMLTERFNHILDMDLIFGAHGNVLEQYMGAVMLHCLLPMDVIFDFLHCIVFHVPK	420
JCV Large T Ag	EMLTERFNHILDMDLIFGAHGNVLEQYMGAVMLHCLLPMDVIFDFLHCIVFHVPK	419
BKV Large T Ag	REIWLKGPIDSGKTTLAAGLLDLCGGKALNVNLFERLTFELGVADIDQVVFEDVKGST	480
JCV Large T Ag	REIWLKGPIDSGKTTLAAGLLDLCGGKALNVNLFERLTFELGVADIDQVVFEDVKGST	479
BKV Large T Ag	GAESKDLPSGGHNNLSDRLDYGSKVKNLEKHKINKRTQIFPGLVTMNEYVFPKTLQ	540
JCV Large T Ag	GAESKDLPSGGHNNLSDRLDYGSKVKNLEKHKINKRTQIFPGLVTMNEYVFPKTLQ	539
BKV Large T Ag	ARFVRQIDFRKIYLRKSLNSEFLLEKRIQSGMTLLLLIWRFPVADFA-IDQSGRIVE	600
JCV Large T Ag	ARFVRQIDFRKIYLRKSLNSEFLLEKRIQSGMTLLLLIWRFPVADFA-IDQSGRIVE	599
BKV Large T Ag	WKEFLDSEISMVTFRMYKNCWKKILDTREDSSETDSGHSSTESQSCQSSQSDT	660
JCV Large T Ag	WKEFLDSEISMVTFRMYKNCWKKILDTREDSSETDSGHSSTESQSCQSSQSDT	659
BKV Large T Ag	SAPAEDSQRDPHS-ELHLCNGFQCF 686	
JCV Large T Ag	SAPAEDSQRDPHS-ELHLCNGFQCF 679	

【図 7 - 2】



【図 8 - 2】

STA アライメント

BKV Small T Ag	MDKVLHREESMEIDLLGLERAAGNLPIMKAVLRKCEHFDKGGDEHGHHTLYK	60
JCV Small T Ag	MDKVLHREESMEIDLLGLERAAGNLPIMKAVLRKCEHFDKGGDEHGHHTLYK	60
BKV Small T Ag	KMEQDVVAHQPDFGTWSSSEVCAFLPCPDITLYCKEWPICSKFVSCHPCCLQLRLH	120
JCV Small T Ag	KMEQDVVAHQPDFGTWSSSEVCAFLPCPDITLYCKEWPICSKFVSCHPCCLQLRLH	120
BKV Small T Ag	LNKFLRKEPLVWIDCYCICDCTQWFLDITESTLWVQIIGETPFRLDLK	172
JCV Small T Ag	LNKFLRKEPLVWIDCYCICDCTQWFLDITESTLWVQIIGETPFRLDLK	172

VPI アライメント

BKV VPI Ag	MAPTKRKGECGAPKPK-PVQVKKLLIRGGVEVLEKTVGVAITEVECFLEPMESDPO	60
JCV VPI Ag	MAPTKRKGECGAPKPK-PVQVKKLLIRGGVEVLEKTVGVAITEVECFLEPMESDPO	52
BKV VPI Ag	--LRG-S--LL---EF-SDSPHMLPCYSTARIPLENLEDTCGLIMHEAVTVXTEV	120
JCV VPI Ag	--LRG-S--LL---EF-SDSPHMLPCYSTARIPLENLEDTCGLIMHEAVTVXTEV	112
BKV VPI Ag	IGITSMNLHAGSQVHEXGGGKIQSNFHFVAGGDPLEMGVIMVITKYEGETXTE	180
JCV VPI Ag	IGITSMNLHAGSQVHEXGGGKIQSNFHFVAGGDPLEMGVIMVITKYEGETXTE	172
BKV VPI Ag	KNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAYVECVIPDPSRNTRYFGT-TGGENVPPVLHVTNT	240
JCV VPI Ag	KNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAYVECVIPDPSRNTRYFGT-TGGENVPPVLHVTNT	232
BKV VPI Ag	ATTVLLDEFGVGLCKADSLYVSAADLCGLTNSGTAQWGLYRITKILRERSRNPY	300
JCV VPI Ag	ATTVLLDEFGVGLCKADSLYVSAADLCGLTNSGTAQWGLYRITKILRERSRNPY	292
BKV VPI Ag	PISFLDLINRRTQVDDQPMYGMESQVEEVVFSTGTELPDGPIMRYIDNQSGLQTK	360
JCV VPI Ag	PISFLDLINRRTQVDDQPMYGMESQVEEVVFSTGTELPDGPIMRYIDNQSGLQTK	352
BKV VPI Ag	M 361	
JCV VPI Ag	M 353	

【図 9 - 1】

一重下線: MHCクラスII拘束性エピートプ

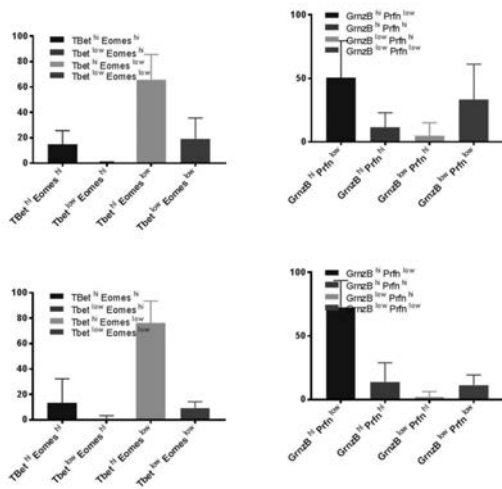
二重下線: MHCクラスII拘束性エピートプ(別のエピートプとの重複の場合にはイタリック体)

破線下線: MHCクラスII拘束性エピートプ(別のエピートプとの重複の場合にはイタリック体の配列)

LTA アライメント

BKV	125	STPPK--KRRKVEDPKDFSDHGFSLQAVFNSRTLACFAVYTTKEAGILYKLMKYS	182
MCV	296	STPPK K R+ P DFP DL +LS AV+SN+T+CFA+YTT +RA LY K+ EK+	356
BKV	183	VTFSRSMAGHNIIFELTHRRHVAISNINFCOKLCTFSPFLCKGVNKEYLLYSALTDP	242
MCV	357	VDFKSHACKEGICILLFITLSKRVSAINFCSTFTCTISFLCKGVNKMPEYNNKCKPP	416
BKV	243	YHTIESIQGLKEHDFSPPEETKQVSWELITVEYATRCEDVFLILGMYLEFOYNVE	302
MCV	417	YKLGQEN--KELINVEP--QEREKREASCHNLVAEFACEYELDDHFIILAHYLFKAFKPP	472
BKV	303	ECKECCRRKDPYHFRYKHEKHFANAIIPAESNKRSCQQAQVDTVLAKRVDTLMTREEM	362
MCV	473	C+EC+ + + K HE H +NA +F ESK+QK+ICQQA DTVLAK+R++ L MTR EM	531
BKV	363	ITERFM-HI-----LDWDLIFGANGNAVLEQVAGVAMLCLLFMDSVIFDFMLCIVF	416
MCV	532	LCKKFKKHLERLRLDITDILLY-----YMGVANYOCLFEFEKKLQKIQLTE	581
BKV	417	NVFKRYHLYFGEFIDSKETTLAAGLDLQKALNVNPHRLTFLGVAIDQNVVFD	476
MCV	582	NIFKYNNHFGKAGNAGNFAAALDLEKALNINCPKSLFELGALDEFNVVFD	641
BKV	477	VKGTAESKDLPSGHGNNLSDRLDYLDGSKVNLKHLNKRTOIFPPGLVMNEYVFP	536
MCV	642	VEG + +KDL G GINNLD+LRD+LDG+V V+LEKHK+NR+ QIFPP +VT N+Y +P	701
BKV	537	ETLQARFVQIDFRPKIYLRKSLQSEFLLEKRLQSGMTLLLLIWFEPVADFADIOS	596
MCV	702	ETLARF + F PK LR SL + + +RILQSG TLL LIW P F +Q	761
BKV	597	RIVENKRLDSEISMYPFSMMYINCKR	625
MCV	762	I WR+ L SEIS P NM N+ G+	790
BKV	686	FKRKEFPF	694
MCV	266	FTTFETFPF	274
BKV	637	ETEDSGSGSTESRQSCSSQVSDTSAFAD	666
MCV	182	ETNSGREGSTPNGTSVPRNSRTDGTWED	211

【図 10】



【図 9 - 2】

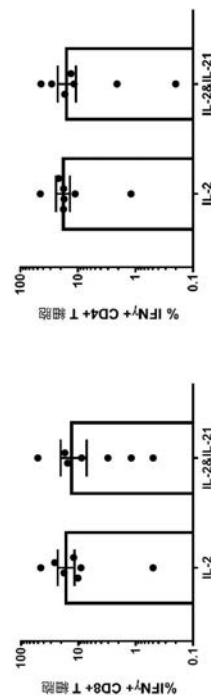
STA アライメント

BKV	1	MDRVINREESMEIMDILLGLERAANGMLPIMRKAJLRCKEFPDPKGGDEDMKRMNTLYK	60
MCV	1	MDLVINREREALCKLEIAFNICYGNIPIMKAARSCILKHHDPKGGNVPMIMELTMS	60
BKV	61	KMEQDVVAHQDPDFGTWSSEVCADFF-----LCPDTLYCKEWPICKKPP--S	106
MCV	61	K+Q++ + DF + EV FP + +C+ P C K	116
BKV	107	VHCPCLMQLRLRLHRLNRFLR-KFPLVWIDCYCIDCFQWGLDLLEETLQWVQIIGET	165
MCV	117	C C+ C+L +H+ K L+ K L W +C+C CF WFG T E+ WW + + ET	176
BKV	166	PFRLDKL	172
MCV	177	DYCLLHL	183

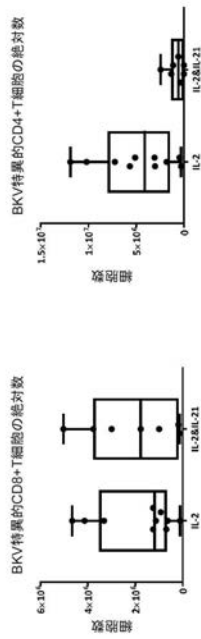
VPI アライメント

BKV	1	MAPTKRKGECPGAAPKKKEP-----VOVFKLLIGGVEVLEVKTVDAITEVECF	52
MCV	1	MAP KKK PK+ P VPKLL+KGGVEVL V TG D+IT++E +L	59
BKV	53	NPENG--DPD----ENLRGFSKLKSAENDFSSDSPERKMLPCYSTARIPLPINEDITCG	106
MCV	60	NP MG PD N + + L + S D P + + LP YS AR+ LP LNE+TC	118
BKV	107	NLLMWEAVTVQTEVIGITSMNLHAGSOK-VHEGGGRPIQSSNPFHFFAYGGFELEMOGV	165
MCV	119	TLQWWEAISVKEVTVGSSILNVHVMKRVHDYAGIPVSGVNYHMFAGGEFLDLQGL	178
BKV	166	LMNYSKYPDGT-----ITPKNPTAGSQVMNTDHRALYDKNNAYPVECVDPDSRN	216
MCV	179	VLDYQTYQYKTTNGGPITIEVTLGRKMTFKNQGLDQAKARLDRDGNYPVIEVWCPDSRN	238
BKV	217	ENARYFGTFTGGENVFVLHVNTATTVLLDEQGVGLCKADSLYSAADICGLFTNSSG	276
MCV	239	EN+RY+G+ G P VL +NT TTVLDE GVGPLCK D L+ +S ADI G +SG	298
BKV	277	TOQWRGLARYFRILKRSVFNYPYISFILSOLINRRTQVDCOPMYGMSQVEEVRVFD	336
MCV	299	GL RYF + LRER VMFPY+ L+ + L + +V GORM G +QVEEVR++	358
BKV	337	GTERLPDGFDMIRYIDQGGLOQT	359
MCV	359	G+ELPGDGD++R+DK GQ +T	381

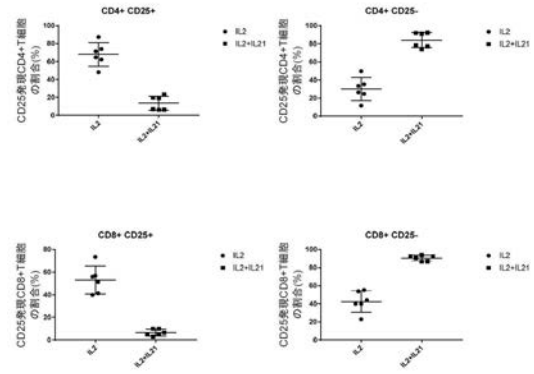
【図 11】



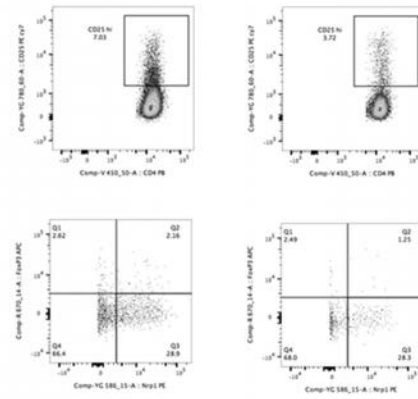
【図 1 2】



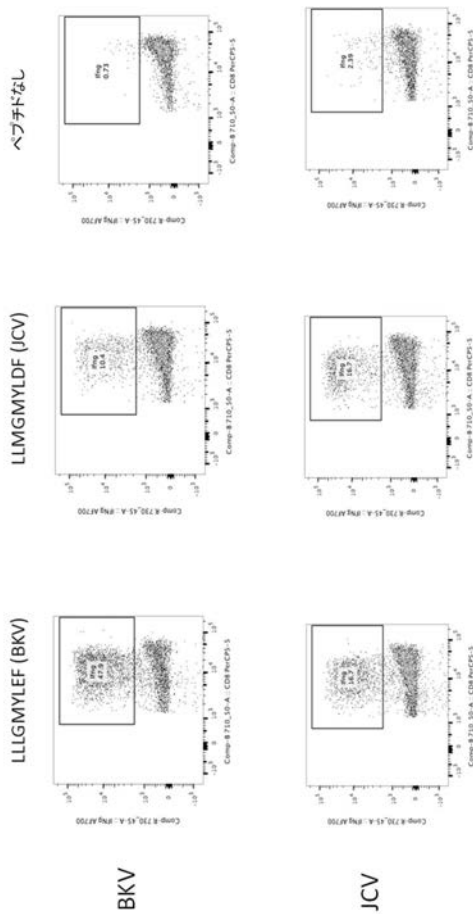
【図 1 3】



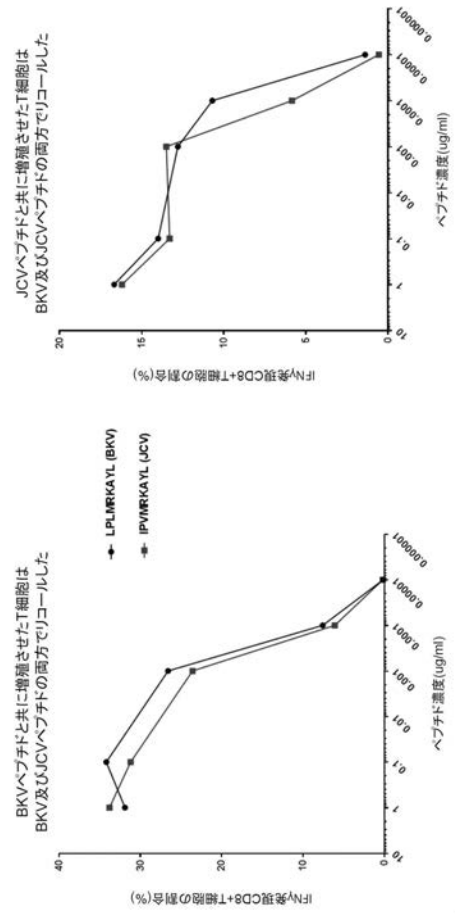
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



【配列表】

2019536429000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/050686
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2017.01) A61K 39/12, A61K 39/295, A61K 35/17 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2017.01) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See extra sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GenBank: BAF75326.1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/154800347?report=genbank&log\$=protalign&blast_rank=1&RID=2DB35XUB014 Nishimoto, Y., Zheng, H., Hasegawa, M., Zhong, S., Chen, Q., et al 15 Aug 2006 (2006/08/15) The whole document	1-3, 5-7, 9, 21-23
X	GenBank: BAF75325.1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/154800346?report=genbank&log\$=protalign&blast_rank=27&RID=2F34AAC6014 Nishimoto, Y., Zheng, H., Hasegawa, M., Zhong, S., Chen, Q., et al. 15 Aug 2006 (2006/08/15) The whole document	1-3, 5-7, 9, 21-23
X	GenBank: BAE53654.1 Takasaka, T., Goya, N., Ishida, H., Tanabe, K., Toma, H., Fujioka, T., et al. 02 Jun 2005 (2005/06/02) The whole document	1-3, 5-7, 9, 21-23
X	US 8268964 B2 DAKO DENMARK AS 18 Sep 2011 (2011/09/18) tables L, M and K, SEQ ID NO: 13809, 13815, 36934, 27213 and 27158	10-17, 25-30, 33, 34, 37, 93, 94, 97-99, 108, 109, 112, 113, 116, 117, 120, 128-134, 137
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 Dec 2017		Date of mailing of the international search report 26 Dec 2017
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg. 5, Malcha, Jenusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer PACE Umberto Telephone No. 972-2-5651625

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/050686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	tables L, M and K, SEQ ID NO: 13809, 13815, 36934, 27213 and 27158	4,8,18-20,24,31,32, 35,36,86,87,95,96,100, 101,110,111,114,115, 118,119,121-127
Y	tables L, M and K, SEQ ID NO: 13809, 13815, 36934, 27213 and 27158	140,141
X	The polyomavirus BK large T-antigen-derived peptide elicits an HLA-DR promiscuous and polyfunctional CD4+ T-cell response. Clinical and Vaccine Immunology, 18(5), 815-824. http://cvi.asm.org/content/18/5/815.short Ramaswami, B., Popescu, I., Macedo, C., Luo, C., Shapiro, R., Metes, D., ... & Randhawa, P. S. 02 Mar 2011 (2011/03/02) the methods section, from page 816, right hand column, last paragraph to page 817, right hand column	48,49
X	HLA-A01-, -A03-, and -A024-binding nanomeric epitopes in polyomavirus BK large T antigen. Human immunology, 70(9), 722-728. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019885909001323 Ramaswami, B., Popescu, I., Macedo, C., Metes, D., Bueno, M., Zeevi, A., ... & Randhawa, P. S. 30 Sep 2009 (2009/09/30) The whole document, especially Table 2, paragraph 2.8, pages 723-724.	38
X	The whole document, especially Table 2, paragraph 2.8, pages 723-724.	39,86,87,100,101, 126,127
Y	The whole document, especially Table 2, paragraph 2.8, pages 723-724.	40-47,53-67,138,139
X	Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy. Journal of virology, 80(7), 3495-3505. http://jvi.asm.org/content/80/7/3495.short Chen, Y., Trofe, J., Gordon, J., Du Pasquier, R. A., Roy-Chaudhury, P., Kuroda, M. J., ... & Koralknik, I. J. 30 Apr 2006 (2006/04/30) Table 1	48,49
X	Cellular immunotherapy for patients with reactivation of JC and BK polyomaviruses after transplantation. Cytotherapy, 16(10), 1325-1335. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1465324914005593 Mani, J., Jin, N., & Schmitt, M. 31 Oct 2014 (2014/10/31) chapter "Immunotherapy" on pages 5-7, Table II	50-52,68-87,89-92, 100,101,103-107,126, 127,129-137
Y	chapter "Immunotherapy" on pages 5-7, Table II	40-47,53-67,140,141
Y	CD8 Coreceptor-Independent T Cell Stimulation Induces High Avidity CTL In the Presence of IL-21. http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2086?sso-checked=true Imataki, O., Ans?n, S., Tanaka, M., Butler, M. O., Berezovskaya, A., Kuzushima, K., ... & Hirano, N. 31 Dec 2010 (2010/12/31) The whole document.	138-141

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/050686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. Nature, 408(6808), 57-63. https://www.nature.com/articles/35040504 Parrish-Novak, J., Dillon, S. R., Nelson, A., Hammond, A., Sprecher, C., Gross, J. A., ... & Schrader, S. 02 Nov 2000 (2000/11/02) the whole document, especially figure 6	138-141
Y	The human polyomavirus BK: Potential role in cancer. Journal of cellular physiology, 204(2), 402-406. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.20300/full Fioriti, D., Videtta, M., Mischitelli, M., Degener, A. M., Russo, G., Giordano, A., & Pietropaolo, V. 02 Feb 2005 (2005/02/02) The whole document	44-47,53-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/050686

B. FIELDS SEARCHED:

* Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Databases consulted: BLAST, Esp@cenet, Google Patents, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, Google Scholar, DWPI, Derwent Innovation

Search terms used: BK virus; JC virus LTA, STA, vp1, antigen, epitope, "ctl expansion", apc, "il 21". Sequences: AVDTVLAKK, FPLCPDTLY, TLYCKEWPI, CFTQWFGDLTEETL

International application No.
PCT/US2017/050686

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 8268964 B2	18 Sep 2011	US 2010226854 A1	09 Sep 2010
		US 8268964 B2	18 Sep 2012
		EP 2155782 A2	24 Feb 2010
		EP 2167536 A1	31 Mar 2010
		EP 2167537 A2	31 Mar 2010
		EP 2361930 A2	31 Aug 2011
		EP 2361930 A3	26 Oct 2011
		EP 3023436 A1	25 May 2016
		US 2010168390 A1	01 Jul 2010
		US 2010248257 A1	30 Sep 2010
		US 2012264161 A1	18 Oct 2012
		WO 2008116468 A2	02 Oct 2008
		WO 2008116468 A3	04 Dec 2008
		WO 2008116468 A8	24 Mar 2011
		WO 2009003492 A1	08 Jan 2009
		WO 2009003493 A2	08 Jan 2009
		WO 2009003493 A3	26 Feb 2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15		
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19		
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/21		
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10		
C 1 2 P	21/02	(2006.01)	C 1 2 P	21/02	C	
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)	C 1 2 N	5/0783		
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/20		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04		
A 6 1 K	47/62	(2017.01)	A 6 1 K	47/62		
A 6 1 K	47/55	(2017.01)	A 6 1 K	47/55		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7	
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17	Z	
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 K	47/68		
A 6 1 K	39/12	(2006.01)	A 6 1 K	39/12		
A 6 1 K	39/295	(2006.01)	A 6 1 K	39/295		
A 6 1 K	39/385	(2006.01)	A 6 1 K	39/385		
A 6 1 K	39/39	(2006.01)	A 6 1 K	39/39		
G 0 1 N	33/569	(2006.01)	G 0 1 N	33/569	L	
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	K	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72) 発明者 カンナ, ラジーブ

オーストラリア国 4 0 0 6 キーンズランド, ハーストン, アバーリー ロード 5 9

(72) 発明者 トーマス, ジョージ ロビン アンバラティンガル

オーストラリア国 4 0 6 7 キーンズランド, セント ルシア, サンドフォード ストリート
6 / 4 0

(72) 発明者 アフテーブ, ブレイク, トル

アメリカ合衆国 9 1 3 2 0 カリフォルニア州, サウザンド オークス, アマレル ストリート
1 6 8 2

F ターム(参考) 4B064 AG32 CA19 CC24 DA01 DA05

4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA90X AB01 AC14 BA02 BB19 CA24

CA44 CA45

4C076 AA95 CC06 CC27 CC35 CC41 EE41 EE59

4C085 AA03 AA04 AA38 BA51 BB11 CC01 CC08 CC31 DD62 EE01

EE06 FF24

4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB64 CA04 NA05 NA13 NA14 ZB26

ZB33

4H045 AA11 AA30 BA15 BA16 BA17 BA41 CA01 DA86 EA20 FA74

專利名称(译)	多瘤病毒の免疫治疗		
公开(公告)号	JP2019536429A	公开(公告)日	2019-12-19
申请号	JP2019514037	申请日	2017-09-08
[标]申请(专利权)人(译)	昆士兰医学研究所理事会		
申请(专利权)人(译)	理事会医学研究昆士兰学院		
发明人	カンナ,ラジーブ トーマス,ジョージ ロビン アンバラティンガル アフテーブ,ブレイク,トル		
IPC分类号	C12N15/37 C07K14/025 C07K19/00 C07K14/01 C12N15/34 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/02 C12N5/0783 A61P31/20 A61P35/00 A61P37/04 A61K47/62 A61K47/55 A61P43/00 A61K35/17 A61K47/68 A61K39/12 A61K39/295 A61K39/385 A61K39/39 G01N33/569 G01N33/53		
CPC分类号	A61K35/17 A61K39/12 A61K39/295 A61K2039/5158 A61K2039/585 A61P31/12 A61P31/20 A61P35/00 A61P37/04 A61P43/00 C12N27/10/22034 Y02A50/467 C07K14/005 G01N33/56983 G01N2333/03		
FI分类号	C12N15/37.ZNA C07K14/025 C07K19/00 C07K14/01 C12N15/34 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/02.C C12N5/0783 A61P31/20 A61P35/00 A61P37/04 A61K47/62 A61K47/55 A61P43/00.107 A61K35/17.Z A61K47/68 A61K39/12 A61K39/295 A61K39/385 A61K39/39 G01N33/569.L G01N33/53.K		
F-TERM分类号	4B064/AG32 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA05 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AA90X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BB19 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA45 4C076/AA95 4C076/CC06 4C076/CC27 4C076/CC35 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C085/AA03 4C085/AA04 4C085/AA38 4C085/BA51 4C085/BB11 4C085/CC01 4C085/CC08 4C085/CC31 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE06 4C085/FF24 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA03 4C087/BB37 4C087/BB64 4C087/CA04 4C087/NA05 4C087/NA13 4C087/NA14 4C087/ZB26 4C087/ZB33 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/BA17 4H045/BA41 4H045/CA01 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/FA74		
優先権	62/385456 2016-09-09 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文提供了与多瘤病毒表位有关的方法和组合物，其可用于治疗癌症或多瘤病毒感染。[选择图]无

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公 表 特 許 公 報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2019-536429 (P2019-536429A)
	(43) 公表日	令和1年12月19日(2019.12.19)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/37 (2006.01)	C 1 2 N 15/37 Z N A	4 B 0 6 4
C 0 7 K 14/025 (2006.01)	C 0 7 K 14/025	4 B 0 6 5
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	4 C 0 7 6
C 0 7 K 14/01 (2006.01)	C 0 7 K 14/01	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/34 (2006.01)	C 1 2 N 15/34	4 C 0 8 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 50 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2019-514037 (P2019-514037)	(71) 出願人
(22) 出願日	平成29年9月8日 (2017.9.8)	519080539
(23) 出願国	日本	アクラ バイオセラピューティクス、イン
(24) 出願人	アクラ バイオセラピューティクス、イン	コーポレーション
(25) 出願代理人	特許事務所	アメリカ合衆国 94080 カリフォル
(26) 出願代理人	特許事務所	ニア州、サウスサンフランシスコ、スイ
(27) 出願代理人	特許事務所	ート 900、ゲートウェイ プルバード
(28) 出願代理人	特許事務所	611
(29) 出願代理人	特許事務所	500057995
(30) 出願代理人	特許事務所	ザ カウンシル オブ ザ クイーンズラ
(31) 出願代理人	特許事務所	ンド インスティテュート オブ メディ
(32) 出願代理人	特許事務所	カル リサーチ
(33) 出願代理人	特許事務所	オーストラリア国 4029 クイーンズ
(34) 出願代理人	特許事務所	ランド州、ハーストン、ハーストン ロ
(35) 出願代理人	特許事務所	ード 300
(36) 出願代理人	特許事務所	
(37) 出願代理人	特許事務所	
(38) 出願代理人	特許事務所	
(39) 出願代理人	特許事務所	
(40) 出願代理人	特許事務所	
(41) 出願代理人	特許事務所	
(42) 出願代理人	特許事務所	
(43) 出願代理人	特許事務所	
(44) 出願代理人	特許事務所	
(45) 出願代理人	特許事務所	
(46) 出願代理人	特許事務所	
(47) 出願代理人	特許事務所	
(48) 出願代理人	特許事務所	
(49) 出願代理人	特許事務所	
(50) 出願代理人	特許事務所	
(51) 出願代理人	特許事務所	
(52) 出願代理人	特許事務所	
(53) 出願代理人	特許事務所	
(54) 出願代理人	特許事務所	
(55) 出願代理人	特許事務所	
(56) 出願代理人	特許事務所	
(57) 出願代理人	特許事務所	
(58) 出願代理人	特許事務所	
(59) 出願代理人	特許事務所	
(60) 出願代理人	特許事務所	
(61) 出願代理人	特許事務所	
(62) 出願代理人	特許事務所	
(63) 出願代理人	特許事務所	
(64) 出願代理人	特許事務所	
(65) 出願代理人	特許事務所	
(66) 出願代理人	特許事務所	
(67) 出願代理人	特許事務所	
(68) 出願代理人	特許事務所	
(69) 出願代理人	特許事務所	
(70) 出願代理人	特許事務所	
(71) 出願代理人	特許事務所	
(72) 出願代理人	特許事務所	
(73) 出願代理人	特許事務所	
(74) 出願代理人	特許事務所	
(75) 出願代理人	特許事務所	
(76) 出願代理人	特許事務所	
(77) 出願代理人	特許事務所	
(78) 出願代理人	特許事務所	
(79) 出願代理人	特許事務所	
(80) 出願代理人	特許事務所	
(81) 出願代理人	特許事務所	
(82) 出願代理人	特許事務所	
(83) 出願代理人	特許事務所	
(84) 出願代理人	特許事務所	
(85) 出願代理人	特許事務所	
(86) 出願代理人	特許事務所	
(87) 出願代理人	特許事務所	
(88) 出願代理人	特許事務所	
(89) 出願代理人	特許事務所	
(90) 出願代理人	特許事務所	
(91) 出願代理人	特許事務所	
(92) 出願代理人	特許事務所	
(93) 出願代理人	特許事務所	
(94) 出願代理人	特許事務所	
(95) 出願代理人	特許事務所	
(96) 出願代理人	特許事務所	
(97) 出願代理人	特許事務所	
(98) 出願代理人	特許事務所	
(99) 出願代理人	特許事務所	
(100) 出願代理人	特許事務所	

(54) 【発明の名称】 ポリオーマウィルスのための免疫療法