

【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1年5月9日(2019.5.9)

【公表番号】特表2018-518152(P2018-518152A)

【公表日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2017-550493(P2017-550493)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/04

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 35/17 Z

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 5/0783

G 0 1 N 33/543 5 1 5 A

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月25日(2019.3.25)

【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】

重鎖（HC）免疫グロブリン可変ドメイン配列と、軽鎖（LC）免疫グロブリン可変ドメイン配列とを含む単離抗体であって、黄体形成ホルモン受容体（LHR）のエピトープに結合する単離抗体。

【請求項2】

前記HCが、

（a）G Y S I T S G Y G（配列番号16）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

（b）I H Y S G S T（配列番号19）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

（c）A R S L R Y（配列番号22）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

（a）S S V N Y（配列番号25）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

（b）D T S（配列番号28）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

（c）H Q W S S Y P Y T（配列番号31）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

前記HCが、

（a）G F S L T T Y G（配列番号17）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

（b）I W G D G S T（配列番号20）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

（c）A E G S S L F A Y（配列番号23）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

（a）Q S L L N S G N Q K N Y（配列番号26）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

（b）W A S（配列番号29）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

（c）Q N D Y S Y P L T（配列番号32）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項4】

前記HCが、

（a）G Y S F T G Y Y（配列番号18）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

（b）I Y P Y N G V S（配列番号21）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

（c）A R E R G L Y Q L R A M D Y（配列番号24）のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

(a) Q S I S N N (配列番号 2 7) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 1 ; および / または

(b) N A S (配列番号 3 0) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 2 ; および / または

(c) Q Q S N S W P Y T (配列番号 3 3) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 3

のうちの 1 または複数を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記 H C の可変領域が、配列番号 1 ~ 4 またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 6】

前記 L C の可変領域が、配列番号 5 ~ 8 またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 7】

前記 H C の可変領域が、配列番号 9 ~ 1 1 またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 8】

前記 L C の可変領域が、配列番号 1 2 ~ 1 5 またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 9】

前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体からなる群より選択される；ならびに / あるいは

前記抗体が、F a b、F (a b ') 2、F a b '、s c F_v、および F_v からなる群より選択される抗原結合性断片を含む；ならびに / あるいは

前記抗体が、配列番号 4 2 の L H R 断片またはその同等物に対して作出される；ならびに / あるいは

前記抗体が、配列番号 4 3 の L H R 断片またはその同等物に対して作出される

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の抗体。

【請求項 1 0】

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも 8 0 % のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含む、請求項 2 から 8 のいずれかに記載の抗体。

【請求項 1 1】

(a) 請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗黄体形成ホルモン受容体 (「 L H R 」) 抗体の抗原結合性ドメイン、 (b) C D 8 ヒンジドメイン； (c) C D 8 膜貫通ドメイン； (d) 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達領域；および (e) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体 (C A R) 。

【請求項 1 2】

前記抗 L H R H C 可変領域と、前記抗 L H R L C 可変領域との間に配置されたリンカーポリペプチドをさらに含む、請求項 1 1 に記載の C A R 。

【請求項 1 3】

検出可能なマーカーまたは精製マーカーをさらに含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載の C A R 。

【請求項 1 4】

M U C - 1 6 に対する抗体、またはメソテリンに対する抗体に由来する抗原結合性ドメインをさらに含む、請求項 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の C A R 。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗体、または請求項 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の C A R をコードする単離核酸配列。

【請求項 16】

抗 LHR 抗体の抗原結合性ドメインの上流に配置された K o z a k コンセンサス配列、またはエンハンサーをさらに含む、請求項 15 に記載の単離核酸。

【請求項 17】

抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 15 または 16 に記載の単離核酸配列。

【請求項 18】

請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の単離核酸配列を含むベクターであって、任意選択で、プラスミド、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、またはアデノ随伴ウイルスベクターである、ベクター。

【請求項 19】

請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の C A R ; および / または請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の単離核酸 ; および / または請求項 18 に記載のベクターを含む単離細胞であって、任意選択で T 細胞またはナチュラルキラー (N K) 細胞である、細胞。

【請求項 20】

担体と、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗体 ; および / または請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の C A R ; および / または請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の単離核酸 ; および / または請求項 18 に記載のベクター ; および / または請求項 19 に記載の単離細胞のうちの 1 または複数と、任意選択で、配列番号 42 および 43 を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片であって、前記ペプチドが、任意選択で L H R タンパク質である、抗原結合性断片とを含む組成物。

【請求項 21】

抗 L H R C A R T 細胞を作製する方法であって、

(i) 請求項 11 から 13 のいずれか一項に記載の C A R をコードする核酸配列を、T 細胞の集団に導入するステップと ;

(i i) ステップ (i) の前記核酸配列の形質導入に成功した T 細胞の亜集団を選択し、これにより、抗 L H R C A R T 細胞を作製するステップと

を含む、方法。

【請求項 22】

腫瘍の増殖の阻害を必要とする対象における腫瘍の増殖を阻害する、またはがんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、請求項 19 に記載の細胞を含む、組成物であって、任意選択で、前記単離 T 細胞が、処置される前記対象に対して自家である、組成物。

【請求項 23】

前記腫瘍が、L H R を発現または過剰発現させ、任意選択で、前記腫瘍が、卵巣腫瘍または前立腺がん腫瘍であり、任意選択で、前記単離 T 細胞が、処置される前記対象に対して自家である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

患者が、抗 L H R C A R 療法に应答する可能性が高いのか、高くないのかを決定するための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗体を含む組成物であって、前記組成物が、前記患者から単離された腫瘍試料と接触させられ、前記腫瘍試料に結合した任意の抗体の存在が検出されることを特徴とし、前記腫瘍試料に結合した抗体の存在は、前記患者が、前記抗 L H R C A R 療法に应答する可能性が高いことを指し示し、前記腫瘍試料に結合した抗体の非存在は、前記患者が、前記抗 C A R 療法に应答する可能性が高くないことを指し示す、組成物。

【請求項 25】

請求項 1 から 10 のいずれかに記載の抗体と、使用のための指示とを含む、L H R を検出するためのキット。

【請求項 26】

生物学的試料中のLHRを検出する*in vitro*方法であって、前記試料を、請求項1から10のいずれかに記載の抗体、または配列番号42および43を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片と接触させるステップと、前記抗体または前記抗原結合性断片の、LHRへの結合により形成された複合体を検出するステップとを含む、方法。

【請求項27】

対象から単離された試料中の病的細胞を検出する方法であって、

(a) 請求項1から10のいずれかに記載の抗体、または配列番号42および43を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片により形成された複合体を検出することにより、前記対象に由来する生物学的試料中のLHRのレベルを検出するステップと；

(b) ステップ(a)において観察されたLHRのレベルを、対照の生物学的試料中で観察されるLHRのレベルと比較するステップとを含み、

LHRのレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇する場合に、前記病的細胞が検出される、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

一態様では、本開示は、担体と、抗体もしくはその断片、抗体もしくはその断片をコードする核酸、抗LHR CARを含む単離細胞；および/またはCARをコードする単離核酸；および/またはCARをコードする核酸を含むベクター；および/または抗LHR CARを発現させる単離細胞；および/または抗LHR抗体のうちの1または複数とを含むか、または代替的にこれらから本質的になるか、またはなおさらにこれらからなる組成物を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

重鎖(HC)免疫グロブリン可変ドメイン配列と、軽鎖(LC)免疫グロブリン可変ドメイン配列とを含む単離抗体であって、黄体形成ホルモン受容体(LHR)のエピトープに結合する単離抗体。

(項目2)

前記HCが、

(a) GYSITSGYG(配列番号16)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

(b) IHYSGST(配列番号19)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

(c) ARSLRY(配列番号22)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

(a) SSVNY(配列番号25)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1；および/または

(b) DTS(配列番号28)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2；および/または

(c) HQWSSYPYT(配列番号31)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含む、項目1に記載の抗体。

(項目3)

前記HCが、

(a) G F S L T T Y G (配列番号17)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1;および/または

(b) I W G D G S T (配列番号20)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2;および/または

(c) A E G S S L F A Y (配列番号23)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み;かつ/あるいは

前記LCが、

(a) Q S L L N S G N Q K N Y (配列番号26)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1;および/または

(b) W A S (配列番号29)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2;および/または

(c) Q N D Y S Y P L T (配列番号32)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含む、項目1に記載の抗体。

(項目4)

前記HCが、

(a) G Y S F T G Y Y (配列番号18)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1;および/または

(b) I Y P Y N G V S (配列番号21)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2;および/または

(c) A R E R G L Y Q L R A M D Y (配列番号24)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含み;かつ/あるいは

前記LCが、

(a) Q S I S N N (配列番号27)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR1;および/または

(b) N A S (配列番号30)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR2;および/または

(c) Q Q S N S W P Y T (配列番号33)のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むCDR3

のうちの1または複数を含む、項目1に記載の抗体。

(項目5)

前記HCの可変領域が、配列番号1~4またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、項目1に記載の抗体。

(項目6)

前記LCの可変領域が、配列番号5~8またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、項目1に記載の抗体。

(項目7)

前記HCの可変領域が、配列番号9~11またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、項目1に記載の抗体。

(項目8)

前記LCの可変領域が、配列番号12~15またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、項目1に記載の抗体。

(項目9)

モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体からなる群より選択される、項目1から8のいずれかに記載の抗体。

(項目10)

F a b、F (a b ') 2、F a b '、s c F_v、およびF_vからなる群より選択される抗原結合性断片を含む、項目1から9のいずれかに記載の抗体。

(項目11)

配列番号42のLHR断片またはその同等物に対して作出される、項目1から10のいずれかに記載の抗体。

(項目12)

配列番号43のLHR断片またはその同等物に対して作出される、項目1から10のいずれかに記載の抗体。

(項目13)

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも80%のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含む、項目2から8、11、および12のいずれかに記載の抗体。

(項目14)

(a) 抗黄体形成ホルモン受容体 (「 L H R 」) 抗体の抗原結合性ドメイン、(b) C D 8 ヒンジドメイン；(c) C D 8 膜貫通ドメイン；(d) 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達領域；および(e) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体(C A R)。

(項目15)

前記抗LHR抗体の前記抗原結合性ドメインが、抗LHR重鎖(HC)可変領域と、抗LHR軽鎖(LC)可変領域とを含む、項目14に記載のCAR。

(項目16)

前記抗LHR HC可変領域と、前記抗LHR LC可変領域との間に配置されたリンカーポリペプチドをさらに含む、項目15に記載のCAR。

(項目17)

前記HCが、

(a) G Y S I T S G Y G (配列番号16) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 1；および/または

(b) I H Y S G S T (配列番号19) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 2；および/または

(c) A R S L R Y (配列番号22) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 3

を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

(a) S S V N Y (配列番号25) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 1；および/または

(b) D T S (配列番号28) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 2；および/または

(c) H Q W S S Y P Y T (配列番号31) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 3

を含む、項目15または16に記載のCAR。

(項目18)

前記HCが、

(a) G F S L T T Y G (配列番号17) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 1；および/または

(b) I W G D G S T (配列番号20) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 2；および/または

(c) A E G S S L F A Y (配列番号23) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含むC D R 3

を含み；かつ／あるいは

前記 L C が、

(a) Q S L L N S G N Q K N Y (配列番号 2 6) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 1 ；および／または

(b) W A S (配列番号 2 9) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 2 ；および／または

(c) Q N D Y S Y P L T (配列番号 3 2) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 3

を含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R。

(項目 1 9)

前記 H C が、

(a) G Y S F T G Y Y (配列番号 1 8) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 1 ；および／または

(b) I Y P Y N G V S (配列番号 2 1) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 2 ；および／または

(c) A R E R G L Y Q L R A M D Y (配列番号 2 4) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 3

を含み；かつ／あるいは

前記 L C が、

(a) Q S I S N N (配列番号 2 7) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 1 ；および／または

(b) N A S (配列番号 3 0) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 2 ；および／または

(c) Q Q S N S W P Y T (配列番号 3 3) のアミノ酸配列もしくはその同等物を含む C D R 3

を含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R。

(項目 2 0)

前記抗 L H R 重鎖可変領域が、配列番号 1 ~ 4 またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R。

(項目 2 1)

前記抗 L H R 軽鎖可変領域が、配列番号 5 ~ 8 またはそれらの各々の同等物から選択されるポリペプチドを含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R。

(項目 2 2)

前記抗 L H R 重鎖可変領域が、配列番号 9 ~ 1 1 またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R

。

(項目 2 3)

前記抗 L H R 軽鎖可変領域が、配列番号 1 2 ~ 1 5 またはそれらの各々の同等物から選択されるコンセンサス配列を伴うポリペプチドを含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の C A R。

(項目 2 4)

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも 8 0 % のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含む、項目 1 7 から 2 3 に記載の C A R。

(項目 2 5)

検出可能なマーカーまたは精製マーカーをさらに含む、項目 1 4 から 2 4 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 2 6)

M U C - 1 6 に対する抗体、またはメソテリンに対する抗体に由来する抗原結合性ドメ

インをさらに含む、項目 1 4 から 2 5 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 2 7)

項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の抗体、または項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の C A R をコードする単離核酸配列。

(項目 2 8)

配列番号 3 4 ~ 4 1 のうちのいずれか 1 つ、またはそれらの各々の同等物から選択される配列を含む、項目 2 7 に記載の単離核酸配列。

(項目 2 9)

抗 L H R 抗体の抗原結合性ドメインの上流に配置された K o z a k コンセンサス配列、またはエンハンサーをさらに含む、項目 2 7 および 2 8 に記載の単離核酸。

(項目 3 0)

抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の単離核酸配列。

(項目 3 1)

項目 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の単離核酸配列を含むベクター。

(項目 3 2)

プラスミドである、項目 3 1 に記載のベクター。

(項目 3 3)

レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、およびアデノ随伴ウイルスベクターからなる群より選択される、項目 3 1 に記載のベクター。

(項目 3 4)

項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の C A R ; および / または項目 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の単離核酸 ; および / または項目 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載のベクターを含む単離細胞。

(項目 3 5)

T 細胞である、項目 3 4 に記載の単離細胞。

(項目 3 6)

ナチュラルキラー (N K) 細胞である、項目 3 4 に記載の単離細胞。

(項目 3 7)

担体と、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の抗体 ; および / または項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の C A R ; および / または項目 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の単離核酸 ; および / または項目 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載のベクター ; および / または項目 3 4 から 3 6 のいずれか一項に記載の単離細胞のうちの 1 または複数とを含む組成物。

(項目 3 8)

配列番号 4 2 および 4 3 を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片をさらに含む、項目 3 7 に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記ペプチドが、L H R タンパク質である、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記ペプチドが、細胞と会合する、項目 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 1)

前記ペプチドが、固体支持体に結合する、項目 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 2)

前記ペプチドが、溶液中に配置される、項目 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 3)

前記ペプチドが、マトリックスと会合する、項目 3 8 または 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 4)

抗 L H R C A R T 細胞を作製する方法であって、

(i) 項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の C A R をコードする核酸配列を、T 細

胞の集団に導入するステップと；

(i i)ステップ (i)の前記核酸配列の形質導入に成功したT細胞の亜集団を選択し、これにより、抗LHR CAR T細胞を作製するステップとを含む、方法。

(項目45)

腫瘍の増殖の阻害を必要とする対象における腫瘍の増殖を阻害する方法であって、前記対象へと、有効量の、項目35に記載のT細胞の単離細胞を投与するステップを含む、方法。

(項目46)

前記単離T細胞が、処置される前記対象に対して自家である、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記腫瘍が、LHRを発現または過剰発現させる、項目45および46に記載の方法。

(項目48)

前記腫瘍が、卵巢腫瘍または前立腺がん腫瘍である、項目45および46に記載の方法

。

(項目49)

処置を必要とするがん患者を処置する方法であって、対象へと、有効量の、項目35に記載のT細胞の単離細胞を投与するステップを含む、方法。

(項目50)

前記単離T細胞が、処置される前記対象に対して自家である、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記がんが、卵巢がんまたは前立腺がんである、項目49または50に記載の方法。

(項目52)

前記対象が、ヒト、動物、非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ヒツジ、マウス、ウマ、またはウシを含む、項目44から51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

患者が、抗LHR CAR療法に応答する可能性が高いのか、高くないのかを決定するための方法であって、前記患者から単離された腫瘍試料を、有効量の、項目1から13のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップと、前記腫瘍試料に結合した任意の抗体の存在を検出するステップとを含み、前記腫瘍試料に結合した抗体の存在は、前記患者が、前記抗LHR CAR療法に応答する可能性が高いことを指し示し、前記腫瘍試料に結合した抗体の非存在は、前記患者が、前記抗CAR療法に応答する可能性が高くないことを指し示す、方法。

(項目54)

有効量の、項目14から26に記載の抗LHR CARを、前記抗LHR CAR療法に応答する可能性が高いと決定された前記患者へと投与するステップをさらに含む、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記患者が、卵巢がんまたは前立腺がんを患っている、項目53または54に記載の方法。

(項目56)

項目1から13のいずれかに記載の抗体と、使用のための指示とを含む、LHRを検出するためのキット。

(項目57)

さらに、前記抗体が、生物学的試料中のLHRポリペプチドに結合することが可能である、項目56に記載のキット。

(項目58)

さらに、前記生物学的試料中の前記LHRポリペプチドの量を決定するための手段と、前記試料中の前記LHRポリペプチドの前記量を、標準物質と比較するための手段とをさらに含む、項目56または57に記載のキット。

(項目59)

生物学的試料中のLHRを検出する方法であって、前記試料を、項目1から13のいずれかに記載の抗体、または配列番号42および43を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片と接触させるステップと、前記抗体または前記抗原結合性断片の、LHRへの結合により形成された複合体を検出するステップとを含む、方法。

(項目60)

前記試料が、細胞試料または組織試料を含む、項目59に記載の方法。

(項目61)

前記試料を、がんを有すると診断されているか、がんを有すると疑われているか、またはがんを有する危険性がある対象から得る、項目59に記載の方法。

(項目62)

前記がんが、前立腺がんまたは卵巣がんである、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記検出が、免疫組織化学(IHC)、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、またはELISAのうちの1または複数を含む、項目59に記載の方法。

(項目64)

対象から単離された試料中の病的細胞を検出する方法であって、

(a)項目1から13のいずれかに記載の抗体、または配列番号42および43を含むペプチドに結合することが可能な抗原結合性断片により形成された複合体を検出することにより、前記対象に由来する生物学的試料中のLHRのレベルを検出するステップと；

(b)ステップ(a)において観察されたLHRのレベルを、対照の生物学的試料中で観察されるLHRのレベルと比較するステップと
を含み、

LHRのレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇する場合に、前記病的細胞が検出される、方法。

(項目65)

前記対象の生物学的試料が、前立腺および卵巣から単離された試料のうちの1または複数を含む、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記検出が、免疫組織化学(IHC)、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、またはELISAのうちの1または複数を含む、項目64に記載の方法。

(項目67)

前記生物学的試料を、前記対象から単離するステップをさらに含む、項目64から66のいずれかに記載の方法。

(項目68)

前記対象が、哺乳動物である、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記哺乳動物が、ヒト、動物、非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ヒツジ、マウス、ウマ、またはウシの群より選択される、項目68に記載の方法。

专利名称(译)	LHR指导的CAR T细胞疗法治疗实体瘤		
公开(公告)号	JP2018518152A5	公开(公告)日	2019-05-09
申请号	JP2017550493	申请日	2016-03-25
[标]申请(专利权)人(译)	南加利福尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	南加州大学		
当前申请(专利权)人(译)	南加州大学		
[标]发明人	エプスタインアランエル フーベシエン ピンスキジャセツクケー		
发明人	エプスタイン, アラン エル. フー, ペイシエン ピンスキ, ジャセツク ケー.		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/28 C07K16/46 C07K19/00 C12N5/10 C12Q1/04 A61P13/08 A61P15/00 A61P35/00 A61K35/17 G01N33/48 G01N33/53 C12N5/0783 G01N33/543 C12P21/08 A61K39/395		
CPC分类号	A61P35/00 C07K16/2809 C07K16/3007 C07K2317/55 G01N33/57415 G01N33/57434 G01N33/76 G01N2800/52 A61K35/17 A61K2035/124 A61K2039/505 C07K14/7051 C07K14/70517 C07K14/70578 C07K16/2869 C07K16/3069 C07K2317/24 C07K2317/54 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/622 C07K2317/76 C07K2319/02 C07K2319/03 G01N33/57449		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/28 C07K16/46 C07K19/00 C12N5/10 C12Q1/04 A61P13/08 A61P15/00 A61P35/00 A61K35/17.Z G01N33/48.P G01N33/53.Y G01N33/53.D C12N5/0783 G01N33/543.515.A C12P21/08 A61K39/395.T		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA13 2G045/AA15 2G045/AA16 2G045/AA22 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/AA29 2G045/BA13 2G045/BA14 2G045/BB20 2G045/BB24 2G045/CA01 2G045/CA17 2G045/CA18 2G045/CA23 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB03 2G045/CB04 2G045/CB08 2G045/CB17 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/DA54 2G045/FA11 2G045/FA16 2G045/FA34 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/FB13 2G045/GC12 2G045/GC15 2G045/GC20 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS07 4B063/QS33 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA92Y 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA16 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/DD62 4C085/EE01 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA04 4C087/BB44 4C087/CA04 4C087/NA14 4C087/ZA81 4C087/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/139623 2015-03-27 US		
其他公开文献	JP2018518152A		

摘要(译)

另外, 在本说明书中, 新的抗LHR嵌合抗原受体 (CAR), 其包括相同的, 载体或编码抗LHR CAR质粒, 并制备它们的方法, 或卵巢癌或前列腺的细胞或组合物, 提出了使用它们来检测或治疗癌症的方法。本文还提供了抗LHR抗体, 包含其的组合物, 编码其

的核酸序列，以及用于检测LHR的试剂盒。在一个方面中，重链（HC）免疫球蛋白可变域序列，包含轻链（LC）免疫球蛋白可变域序列的分离的抗体提供，所述分离的抗体，促黄体激素受体（LHR）表位。